

(タイトル)	Neonatal Diabetes: New Insights into Aetiology and Implications
(タイトル翻訳)	新生児糖尿病：病因と病態に関する新しい洞察
(著者)	Julian P.H. Shield
(書誌事項)	Horm Res 2000, 53 (suppl 1) : 7-11
(背景)	新生児糖尿病 (NDM) は生後数週間にみられる高血糖症と定義されている。永続性 (PNDM) と一過性 (TNDM) があり、最近まで、その病気についてほとんど分かっていなかった。
(目的)	NDM の病因と病態について明らかにする。
(対象と方法)	30 名の TNDM 患者の病歴と、6 番染色体の異常について解析した。PNDM に関しては、以前報告された論文を参照した。
(結果)	<p>30 名の発症の平均年齢は生後 3 日目で、出生時体重の平均値は 2.1kg であった。11 名 (37%) はインスリンか、血中 C ぺプチド濃度を測定し、すべて高血糖症と診断、インスリン反応性が極しく低かった。インスリン投与治療期間の平均は 12 週間で、最長では 14 か月であった。13 名 (43%) は、膵島細胞抗体を調べ、陰性を示した。23% が巨舌症を示し、7% が臍ヘルニアを示した。</p> <p>38% の患者は UPD6 を、38% の患者は、6q24 領域の 6 番父親染色体重複を示した。残り 24% は、6 番染色体の異常を明らかにすることはできなかった。後遺症では、4 歳以上の 18 名のうち、11 名 (61%) が糖尿病の再発を示した。</p>
(結論)	TNDM に関連する遺伝子の解析は、膵臓発生期の機能評価を可能にする。TNDM、子宮内発育遅延、ベータ細胞の機能低下と II 型糖尿病との関連を評価すれば、この遺伝子の更なる評価は、一般人口で、II 型糖尿病への進展に関する評価が可能であるかもしれない。

參考資料

1 次調査用紙

平成 21 年 8 月

当該診療科担当者殿

平成 21 年度厚生労働省難治性疾患克服研究事業

『ゲノムインプリンティング異常症 5 疾患の実態把握に関する全国多施設共同研究』

主任研究者 有馬隆博

(東北大学未来医学治療開発センター)

分担研究者 栗山進一

(東北大学大学院医学系研究科公衆衛生学)

拝啓

向啓の候、ますますご清祥のこととお慶び申し上げます。

このたび私たちは、厚生労働省難治性疾患克服研究事業において、**ゲノムインプリンティング異常症 5 疾患 (Beckwith-Wiedemann 症候群、Angelman 症候群、Prader-Willi 症候群、Silver-Russell 症候群、新生児一過性糖尿症)** の治療実態を把握し、診療の確立・向上を目的に、全国規模の疫学調査を行っております。

つきましては、ご多忙のところ大変恐縮ではございますが、貴診療科における該当疾患患者について同封の封書にご記入の上、**平成 21 年 9 月 10 日**までにご返送くださいますようお願い申し上げます。

また、該当する患者がいなくても、全国の患者数推計に必要ですので、「なし」に○をつけ、ご返送くださいますようお願い申し上げます。該当する患者が「あり」の場合には、後日個人票をお送りさせていただきますので、合わせてご協力くださいますようお願い申し上げます。

この件につきましてご不明な点がございましたら、下記までお問い合わせください。

何卒ご協力の程、宜しくお願い申し上げます。

敬具

問合せ先：〒980-8574 仙台市青葉区星陵町 2-1

東北大学未来医学治療開発センター

疫学調査担当 宮内尚子

(主任研究者 有馬隆博)

電話：022-717-7844 FAX：022-717-7063

〈参考資料〉

ゲノムインプリンティング異常症 5 疾患の臨床症状について

① Beckwith-Wiedemann 症候群 (BWS)

主要症状： ● 巨舌 ● 臍ヘルニア

● 過成長 ○ 胎児性腫瘍の合併頻度が高い

副症状： ・ 低血糖 ・ 片側肥大 ・ 心合併症

・ 耳垂の線状溝 ・ 発達遅延 ・ 内臓腫大

② Angelman 症候群 (AS)

主要症状： ● (重度) 精神発達遅滞 ● 難治性てんかん

● 笑い発作 (両手をたたく動作) ○ 操り人形様の歩行 (失調性歩行)

副症状： ・ 小頭症 ・ 発語障害 ・ 下顎突出

・ 心合併症 ・ 肌が白い

③ Prader-Willi 症候群 (PWS)

主要症状： ● 筋緊張低下 (新生児期) ● 性器低形成

● 過食と肥満 (乳幼児期) ● 低身長 ● (軽度) 精神発達遅滞

副症状： ・ 胎動減少 (胎児期) ・ 中等度の精神発達遅滞 ・ 哺乳不良・肌が白い

・ 停留嚔丸 ・ アーモンド糊眼瞼 ・ 小さな手足 ・ 魚様の三角の口

④ Silver-Russell 症候群 (SRS)

主要症状： ● 子宮内発育遅延 (IUGR) ● 低身長 ○ 身体非対称

● 相対的大頭を伴う逆三角形の特異的顔貌

(前額部突出、小さく上がった下顎、幅広く口唇の薄い“皺状”)

副症状： ・ 仮性水頭症 ・ 指趾の奇形 ・ 皮膚紋理の異常 ・ 眼瞼下垂

・ 難聴 ・ 腎低形成 ・ 成長障害

・ (軽度) 精神発達遅延 ・ 発汗 (特に夜間) ・ 低血糖

⑤ 新生児一過性糖尿病：Transient Neonatal Diabetes Mellitus (TNDM)

主要症状： ● 生直後の高血糖 (数ヵ月後に自然治癒)

● 哺乳力低下 ● 嘔吐、脱水 ● 発熱

副症状： ・ 低出生体重児 ・ 過緊張症 ・ 巨舌

・ てんかん ・ 精神発達遅延 ・ 関節硬直

返信用はがき

ゲノムインプリンティング異常症5疾患

有病者数全国一次調査用紙

施設名： _____

診療科名： _____

記載医師御氏名： _____

Beckwith-Wiedemann 症候群	1. なし	2. あり _____ 例
Angelman 症候群	1. なし	2. あり _____ 例
Prader-Willi 症候群	1. なし	2. あり _____ 例
Silver-Russell 症候群	1. なし	2. あり _____ 例
新生児一過性糖尿	1. なし	2. あり _____ 例

記入上の注意事項

1. 過去5年間に貴診療科を診療した上記5疾患の患者あるいは疑いのある患者数を合わせてご記入ください。
2. 全国有病患者数の推計を行いますので、該当する患者のない場合でも「1. なし」に○をつけ、ご返送ください。
3. 後日、各症例について第二次調査を行いますのでご協力ください。
4. ご住所、貴施設名、貴診療科名に誤りがありましたら、お手数ですがご訂正をお願いします。

2009年9月10日までにご返送いただければ幸いです

2 次調査用紙

平成 21 年 10 月
当該診療科担当者殿

平成 21 年度厚生労働省難治性疾患克服研究事業 『ゲノムインプリンテーション異常症 5 疾患の実態把握に関する全国多施設共同研究』

主任研究者 有馬隆博
(東北大学未来工学治療開発センター)
分担研究者 栗山進一
(東北大学大学院医学系研究科公衆衛生学)

拝啓 時下、ますますご清祥のこととお慶び申し上げます。

先般、ゲノムインプリンテーション異常症 5 疾患 (Beckwith-Wiedemann 症候群、Angelman 症候群、Prader-Willi 症候群、Silver-Russell 症候群、新生児一過性糖尿病)の全国疫学調査 (一次調査) につきまして、ご多忙中にもかかわらずご協力を頂き誠に有り難うございました。

ところで、今回は二次調査に関するお願いでございます。国内におけるこれら 5 疾患の病態および治療実態を把握する目的で調査を行っております。同封の調査個人票にご記入いただき、**平成 21 年 11 月 15 日**までにご返送くださいますようお願い申し上げます。

尚、調査個人票の記載内容に関しては、個人の秘密は固く守り、また患者の皆様への直接の問い合わせは致しません。先生方には多大なご負担をおかけすることとなり、誠に恐縮でございますが、何卒ご協力の程宜しくお願い申し上げます。本調査は東北大学医学部の倫理委員会の承認を得て、実施しています。

この件につきましてご不明な点がございましたら、下記までお問い合わせください。

敬具

問合せ先：〒980-8574 仙台市青葉区星陵町 2-1
東北大学未来工学治療開発センター
疫学調査担当 宮内尚子
(主任研究者 有馬隆博)
電話：022-717-7844 FAX：022-717-7063
E-mail :naoko-k@m.tains.tohoku.ac.jp

Beckwith-Wiedemann 症候群 (BWS) 調査個人票 記入用紙	
<p>所属機関 () 貴診療科患者 ID () 平成 21 年 月 日</p> <p>担当科名 () 記載医師氏名 ()</p> <p>この票は疾患の実態調査のためにのみ使用し、個人の秘密は厳守します。回答可能な範囲でお答え下さい。</p>	<p>(6) 腫瘍発生 (無・有) → 有と答えた方、部位や病理、診断方法など詳しく記載してください。</p> <p>(7) 診断法: 該当する項目に○印で選択 (複数可)、またご記入ください。 ① 臨床症状② 染色体検査 (FISH 法も含む)③ DNA 検査 (メチル化も含む) ④ その他 ()</p> <p>(8) 遺伝子診断の希望 ① 医師側 (無・有・不明) ② 家族側 (無・有・不明)</p> <p>→ 有の場合、後日連絡させていただくことがありますので再度ご協力の程宜しくお願致します。</p> <p>(9) 過去に受けた手術 (無・有) → 有と答えた方、該当する項目全てを選択し、ご記入下さい。 ① 臍帯ヘルニア修復術 () 歳 ② 脚延長術 () 歳 ③ 腸回転異常修復術 () 歳 ④ 開心術 () 歳 ⑤ 鼠径ヘルニア修復術 () 歳 ⑥ 臍部分切除術 () 歳 ⑦ 精巣固定術 () 歳 ⑧ 舌部分切除術 () 歳 ⑨ 腫瘍切除術 () 歳 ⑩ その他 () 歳 () 歳 () 歳</p> <p>(10) その他の治療法: 該当する項目を全て選択し、ご記入下さい。 1. 対症療法 (内容:) 2. 薬物療法 (内容:) 3. 放射線療法 (内容:)</p> <p>(11) 最近 1 年間の受療状況: 該当する項目に○印で選択し、またご記入ください ① 主に入院 ② 主に通院 ③ 入院と通院 ④ 転院 ⑤ その他 () ⑥ 不明</p> <p>(12) 現在の日常生活関連動作: 該当する項目に○印で選択し、またご記入ください 1. 更衣 (全介助・半介助・() 歳から自立) 2. 食事 (全介助・半介助・() 歳から自立) 3. 排泄 (全介助・半介助・() 歳から自立) 4. 入浴 (全介助・半介助・() 歳から自立)</p> <p>(13) 現在の日常生活介助指導: 該当する項目を○印で選択してください。 ① きわめて濃厚な介助が必要 ② 比較的簡単な介助と指導が必要 ③ 生活指導程度でよい ④ 特に介助指導を必要としない</p> <p>(14) 死亡の場合: 該当する項目に○印で選択し、またご記入ください 死亡年月日 (昭和 / 平成) 年 月 日 死亡年齢 () 歳 剖検 (有・無・不明) 死因 (① 本疾患が原因 ② 他疾患が原因 (疾患名:)) ご協力ありがとうございました。</p>
<p>(1) 受診時患者基本情報: 該当する項目に○印で選択 (複数可)、またご記入ください。 1. 性別 (男・女) 2. 現在の年齢 () 歳 3. 患者住所 (県名) (貴施設・不明) 都道府県・不明 4. 初診医療機関 (昭和平成) 年 月 () 日 5. 貴施設初診年月 (昭和平成) 年 月 () 日 6. 発症年月 (昭和平成) 年 月 () 日 7. 家系内発症 (無・有・続柄) () 不明 8. 近親婚 (無・有・不明) 9. 医療費の公費負担 (無・有) () 不明 10. BWS の診断時期 (出生前・出生直後・生後) () 歳 () 不明</p> <p>(2) 不妊治療に関して 妊婦の不妊治療 (無・有・不明) → 有と答えた方、該当する項目全てを選択してください。 ① 体外受精 (IVF-ET) ② 顕微授精 (ICSI) ③ 人工授精 (AIH) ④ 排卵誘発のみ ⑤ 子宮卵管造影 (HSG) ⑥ その他 ()</p> <p>(3) 妊娠・分娩に関して: 該当する項目を○印で選択 (複数可)、またご記入ください。 1. 妊娠中の異常 ① 妊娠中毒症 ② 糖尿病 ③ 高血圧 ④ 投薬 ⑤ 羊水過多 ⑥ その他 () ⑦ 不明 2. 分娩時の異常 ① 早産 ② 帝王切開 ③ 仮死 ④ 骨盤位 ⑤ その他 () ⑥ 不明 3. 在胎週数 () 週 4. 出生時の計測 身長 () cm 体重 () g 5. 胎盤重量 () g () 不明</p> <p>(4) 頭蓋顔面の異常: 該当する項目を全て選択してください。 ① 耳介の溝 ② 眼間開離 ③ 咬合障害 ④ 巨舌症 ⑤ 小顎症 ⑥ ギョロ眼 ⑦ その他 () ⑧ 無し</p> <p>(5) 胸・腹部、四肢の異常: 該当する項目を全て選択してください。 ① 臍帯ヘルニア ② 半身肥大症 ③ 臍ヘルニア ④ 脾腫大 ⑤ 腸回転異常 ⑥ 腎腫大 ⑦ 横隔膜ヘルニア ⑧ 副腎肥大 ⑨ 心肥大 ⑩ 腎泌尿器系奇形 ⑪ 肝腫大 ⑫ 停留嚢丸 ⑬ 腭弓氏島過形成・増殖症 ⑭ その他 () ⑮ 無し 嚢面に続く</p>	

Angelman 症候群 (AS) 調査個人票 記入用紙

所属機関 () 貴診療科患者 ID () 記入年月日 (平成 21 年 月 日)
 担当科名 () 記載医師氏名 ()
 この票は疾患の実態調査のためにのみ使用し、個人の秘密は厳守します。回答可能な範囲でお答え下さい。

(1) 受診時患者基本情報：該当する項目に○印で選択 (複数可)、またご記入ください。

- 性別 (男・女)
- 現在の年齢 () 歳
- 患者住所 (県名) () 都道府県 () 不明
- 初診医療機関 (貴施設・不明・他施設) ()
- 貴施設初診年月 (昭和 / 平成) 年 月 ()
- 発症年月 (昭和 / 平成) 年 月 ()
- 家系内発症 (無・有・続柄) () ・不明
- 近親婚 (無・有・不明) ()
- 医療費の公費負担 (無・有) () ・不明
- A.S の診断時期 (出生前・出生直後・生後) () 歳 () 不明

(2) 不妊治療に関して
 妊娠前の不妊治療 (無・有・不明) → 有と答えられた方、該当する項目全てを選択してください。

- 体外受精 (IVF-ET) () 顕微授精 (ICSI) () 人工授精 (AIH) ()
 - 排卵誘発のみ () 子宮卵管造影 (HSG) () その他 ()
- (3) 妊娠・分娩に関して：該当する項目に○印で選択し、またご記入ください。
- 妊娠中の異常 ① 妊娠中毒症 ② 糖尿病 ③ 高血圧 ④ 投薬 ⑤ 羊水過多 ⑥ その他 () ⑦ 不明
 - 分娩時の異常 ① 早産 ② 帝王切開 ③ 仮死 ④ 骨盤位 ⑤ その他 () ⑥ 不明
 - 在胎週数 () 週
 - 出生時の計測 身長 () cm 体重 () g
 - 胎盤重量 () g () 不明

(4) 症状について (全身および精神) 所見：該当する項目に○印で選択し、またご記入ください。

- 精神発達遅滞 (無・有・不明) → 有と答えられた方はその程度をお答え下さい。(軽度・中度・重度)
- 難治性てんかん (無・有・不明) → 有と答えられた方はその程度をお答え下さい。(軽度・中度・重度)
- 難治性けいれん (無・有・不明) → 有と答えられた方はその程度をお答え下さい。(軽度・中度・重度)
- 色白 (無・有) [全身・顔のみ・体幹のみ・四肢のみ・その他 ()] ・不明
- 不眠症 (無・有・不明) ()
- その他 ()

(5) 局所所見：該当する項目に○印で選択し、またご記入ください。

- 小頭症 (無・有・不明) () 2. 発語障害 (無・有・不明) ()
- 下顎突出 (無・有・不明) () 4. 操り人形様の歩行 (無・有・不明) ()
- 笑い発作 (両手をたたく動作) (無・有・不明) ()
- その他 ()

(6) 合併症：該当する項目に○印で選択し、またご記入ください。

- 心奇形 (無・有) () 2. 胃腸 (無・有) () 3. その他 ()
- 腫瘍発生 (無・有) () → 有と答えられた方、部位や病理解、診断方法など詳しく記載してください。

(8) 診断法

- 臨床症状 ② 染色体検査 (FISH 法も含む) ③ DNA 検査 (メチル化も含む) ④ その他 ()
 - 遺伝子診断の希望 ① 医師側 (無・有・不明) () ② 家族側 (無・有・不明) ()
- 有の場合、後日連絡させていただくことがあります。

(10) これまでに受けた治療その他の治療法：該当する項目全てを選択し、記載してください。

- 対症療法 (内容) ()
- 薬物療法 (内容) ()
- 放射線療法 (内容) ()
- 手術 (無・有) () → 有と答えられた方、手術名や手術時の患者の年齢など詳しく記載してください。

(11) 最近 1 年間の受療状況：該当する項目に○印で選択し、またご記入ください。

- ① 主に入院 ② 主に通院 ③ 入院と通院 ④ 病院 ⑤ その他 () ⑥ 不明

(12) 現在の日常生活関連動作：該当する項目に○印で選択し、またご記入ください。

- 更衣 (全介助・半介助) () 歳から自立
- 食事 (全介助・半介助) () 歳から自立
- 排泄 (全介助・半介助) () 歳から自立
- 入浴 (全介助・半介助) () 歳から自立

(13) 現在の日常生活介助指導：該当する項目○印で選択してください。

- ① きわめて濃厚な介助が必要 ② 比較的簡単な介助と指導が必要
- ③ 生活指導程度でよい ④ 特に介助指導を必要としない

(14) 死亡の場合：該当する項目に○印で選択し、またご記入ください。

- 死亡年月日 (昭和 / 平成) 年 月 日 死亡年齢 () 歳
 剖検 (有・無・不明) ()
 死因 (① 本疾患が原因 ② 他疾患が原因 (疾患名:))
 ご協力ありがとうございました。

Prader-Willi 症候群 (PWS) 調査個人票 記入用紙

所属機関 () 貴診療科患者 ID () 記入年月日 (平成 21 年 月 日)
 担当科名 () 記載医師氏名 ()
 この票は疾患の実態調査のためのみ使用し、個人の秘密は厳守します。回答可能な範囲で
 お答え下さい。

(1) 受診時患者基本情報：該当する項目に○印で選択 (複数可)、またご記入ください。

- 性別 (男・女)
- 現在の年齢 () 歳
- 患者住所 (県名) () 都道府県 () 不明
- 初診医療機関 (施設 / 不明 / 他施設 ())
 (昭和 / 平成 年 月)
- 貴施設初診年月 (昭和 / 平成 年 月・不明)
- 発症年月 (無・有・続柄 () ・不明)
- 家系内発症 (無・有・不明)
- 近親婚 (無・有)
- 医療費の公費負担 (無・有 () ・不明)
- PWS の診断時期 (出生前・出生直後・生後 () 歳・不明)

(2) 不妊治療に関して

妊娠前の不妊治療 (無・有・不明) → 有と答えた方、該当する項目全てを選択してください。

- 体外受精 (IVF-ET) () ② 顕微授精 (ICSI) () ③ 人工授精 (AIH) ()
- 排卵誘発のみ () ⑤ 子宮卵管造影 (HSG) () ⑥ その他 ()

(3) 妊娠・分娩に関して：該当する項目に○印で選択し、またご記入ください。

- 妊娠中の異常 ① 妊娠中毒症 () ② 糖尿病 () ③ 高血圧 () ④ 投薬 () ⑤ 羊水過多 () ⑥ その他 () ⑦ 不明 ()
- 分娩時の異常 ① 早産 () ② 帝王切開 () ③ 仮死 () ④ 骨盤位 () ⑤ その他 () ⑥ 不明 ()
- 在胎週数 () 週
- 出生時の計測 身長 () cm 体重 () g
- 胎盤重量 () g () 不明 ()

(4) 症状について (全身および精神) 所見：該当する項目に○印で選択し、またご記入ください。

- 筋緊張低下 (無・有・不明) → 有と答えた方はその時期をお答え下さい。(新生児期・乳児期・幼児期・学童期・青年期・成人期)
- 過食症 (無・有・不明) → 有と答えた方はその時期をお答え下さい。(新生児期・乳児期・幼児期・学童期・青年期・成人期)
- 色白 (無・有・不明) → 有と答えた方はその時期をお答え下さい。[全身・顔のみ・四肢のみ・四肢のみ・その他 ()] ・不明 ()
- 精神発達遅滞 (無・有・不明) → 有と答えた方はその程度をお答え下さい。(軽度・中度・重度)
- 低身長 (無・有・不明)
- その他 ()

裏面に続く

(5) 局所所見：該当する項目に○印で選択し、またご記入ください。

- 性器低形成 (無・有・不明) 2. 乳幼児期の哺乳不良 (無・有・不明)
- 停留嚾丸 (無・有・不明) 4. 小さな手足 (無・有・不明)
- 特異な顔貌：アーモンド様眼瞼 (無・有・不明) 、
 魚様の三角の口 (無・有・不明) 6. その他 ()

(6) 合併症：該当する項目に○印で選択し、またご記入ください。

- 糖尿病 (無・有・不明) 2. 胃腸障害 (無・有・不明)
- 肥満 (無・有・不明) 4. 心不全 (無・有・不明) 5. その他 ()
- 腫瘍発生 (無・有) → 有と答えた方、部位や病理、診断方法など詳しく記載してください。

(8) 診断法：該当する項目に○印で選択 (複数可)、またご記入ください。

- 臨床症状 ② 染色体検査 (FISH 法も含む) ③ DNA 検査 (メチル化も含む) ④ その他 ()
- 遺伝子診断の希望 ① 医師側 (無・有・不明) ② 家族側 (無・有・不明)

→ 有の場合、後日連絡させていただくことがありますので再度ご協力の程宜しくお願い致します。

(10) これまでに受けた治療その他の治療法：該当するもの全てを選択し、記載してください。

- 対症療法 (内容：)
- 薬物療法 (内容：)
- 放射線療法 (内容：)
- 手術 (無・有) → 有と答えた方、手術名や手術時の患者の年齢など詳しく記載してください。

(11) 最近 1 年間の受療状況：該当する項目に○印で選択し、またご記入ください。

- ① 主に入院 ② 主に通院 ③ 入院と通院 ④ 転院 ⑤ その他 () ⑥ 不明 ()

(12) 現在の日常生活関連動作：該当する項目に○印で選択し、またご記入ください。

- 更衣 (全介助・半介助・() 歳から自立)
- 食事 (全介助・半介助・() 歳から自立)
- 排泄 (全介助・半介助・() 歳から自立)
- 入浴 (全介助・半介助・() 歳から自立)

(13) 現在の日常生活介助指導：該当する項目○印で選択してください。

- ① きわめて濃厚な介助が必要 ② 比較的簡単な介助と指導が必要
- ③ 生活指導程度でよい ④ 特に介助指導を必要としない

(14) 死亡の場合：該当する項目に○印で選択し、またご記入ください。

- 死亡年月日 (昭和 / 平成 年 月 日 死亡年齢 () 歳)
 剖検 (有 / 無 / 不明)

死因 (① 本疾患が原因 ② 他疾患が原因 (疾患名：))
 () 協力ありがとうございました。

Silver-Russell 症候群 (SRS) 調査個人票 記入用紙

所属機関 () 記入年月日 (平成21年 月 日)
 担当科名 () 貴診療科患者 ID ()
 () 記載医師氏名 ()
 この票は疾患の実態調査のためにのみ使用し、個人の秘密は厳守します。回答可能な範囲でお答え下さい。

(1) 受診時患者基本情報：該当する項目に○印で選択 (複数可)、またご記入ください。

1. 性別 (男・女)
2. 現在の年齢 () 歳
3. 患者住所 (県名) () 都道府県 () 不明
4. 初診医療機関 (貴施設・不明・他施設 ())
5. 貴施設初診年月 (昭和 / 平成 年 月)
6. 発症年月 (昭和 / 平成 年 月・不明)
7. 家系内発症 (無・有・続柄 () ・不明)
8. 近親婚 (無・有・不明)
9. 医療費の公費負担 (無・有 () ・不明)
10. SRS の診断時期 (出生前・出生直後・生後 () 歳・不明)

(2) 不妊治療に関して

妊婦前の不妊治療 (無・有・不明) → 有と答えた方、該当する項目全てを選択してください。

- ① 体外受精 (IVF-ET) ② 顕微授精 (ICSI) ③ 人工授精 (AIH)
 - ④ 排卵誘発のみ ⑤ 子宮卵管造影 (HSG) ⑥ その他 ()
- (3) 妊娠・分娩に関して：該当する項目に○印で選択し、またご記入ください。
1. 妊娠中の異常 ① 妊娠中毒症 ② 糖尿病 ③ 高血圧 ④ 投薬 ⑤ 羊水過多 ⑥ その他 () ⑦ 不明
 2. 分娩時の異常 ① 早産 ② 帝王切開 ③ 仮死 ④ 骨盤位 ⑤ その他 () ⑥ 不明

3. 在胎週数 () 週
4. 出生時の計測 身長 () cm 体重 () g
5. 胎盤重量 () g

(4) 症状について (全身および精神) 所見：該当する項目に○印で選択し、またご記入ください。

1. 身体非対称 (無・有・不明) 2. 成長障害 (無・有・不明)
3. 発汗 (特に夜間) (無・有・不明) 4. 低身長 (無・有・不明)
5. 精神発達遅滞 (無・有・不明) 6. その他 ()

(5) 局所所見：該当する項目に○印で選択し、またご記入ください。

1. 水頭症 (無・有・不明) 2. 皮膚紋理の異常 (無・有・不明)
3. 眼瞼下垂 (無・有・不明) 4. 指趾の奇形 (無・有・不明)

→ 有と答えた方、部位 () 裏面に続く

5. 難聴 (無・有・不明) 6. 腎低形成 (無・有・不明)
7. 相対的大頭を伴う逆三角形の特異的顔貌 (無・有・不明) 8. その他 ()
 (前額部突出、小さく上がった下顎、幅広く口唇の薄い絞れ)

(6) 合併症：該当する項目に○印で選択し、またご記入ください。

1. 低血糖症 (無・有・不明) 2. 糖尿病 (無・有・不明) 3. 心奇形 (無・有・不明)
4. 胃腸障害 (無・有・不明) 5. 高血圧 (無・有・不明) 6. その他 ()
7. 腫瘍発生 (無・有) → 有と答えた方、部位や病理、診断方法など詳しく記載してください。

(8) 診断法：該当する項目に○印で選択 (複数可)、またご記入ください。

- ① 臨床症状 ② 染色体検査 (FISH法も含む) ③ DNA検査 (メチル化も含む) ④ その他 ()
 - ⑤ 遺伝子診断の希望 ① 医師側 (無・有・不明) ② 家族側 (無・有・不明)
- 有の場合、後日連絡させていただくことがありますので再度ご協力の程宜しくお願い致します。

(10) これまでに受けた治療その他の治療法：該当する項目全てを選択し、記載してください。

1. 対症療法 (内容：)
2. 薬物療法 (内容：)
3. 放射線療法 (内容：)
4. 手術 (無・有) → 有と答えた方、手術名や手術時の患者の年齢など詳しく記載してください。

(11) 最近1年間の受療状況：該当する項目に○印で選択し、またご記入ください。

- ① 主に入院 ② 主に通院 ③ 入院と通院 ④ 転院 ⑤ その他 () ⑥ 不明

(12) 現在の日常生活関連動作：該当する項目に○印で選択し、またご記入ください。

1. 更衣 (全介助・半介助・) 歳から自立
2. 食事 (全介助・半介助・) 歳から自立
3. 排泄 (全介助・半介助・) 歳から自立
4. 入浴 (全介助・半介助・) 歳から自立

(13) 現在の日常生活介助指導：該当する項目○印で選択してください。

- ① きわめて濃厚な介助が必要 ② 比較的簡単な介助と指導が必要
- ③ 生活指導程度でよい ④ 特に介助指導を必要としない

(14) 死亡の場合：該当する項目に○印で選択し、またご記入ください。

- 死亡年月日 (昭和 / 平成 年 月 日 死亡年齢 () 歳)
 剖検 (有 ・ 無 ・ 不明)
 死因 (① 本疾患が原因 ② 他疾患が原因 (疾患名：))
 → 有と答えた方、とうございました。

新生児一過性糖尿病 (TNDM) 調査個人票 記入用紙

所属機関 () 貴診療科患者 ID () 記入年月日 (平成 21 年 月 日)
 担当科名 () 記載医師氏名 ()
 この票は疾患の実態調査のためにのみ使用し、個人の秘密は厳守します。回答可能な範囲でお答え下さい。

(1) 受診時患者基本情報：該当する項目に○印で選択 (複数可)、またご記入ください。

1. 性別 (男・女) () 歳
2. 現在の年齢 () 歳
3. 患者住所 (県名) () 都道府県 () 不明
4. 初診医療機関 (貴施設・不明・他施設) ()
5. 貴施設初診年月 (昭和 / 平成) (年 月)
6. 発症年月 (昭和 / 平成) (年 月・不明)
7. 家系内発症 (無・有・続柄) ()
8. 近親婚 (無・有・不明) ()
9. 医療費の公費負担 (無・有) () 歳・不明
10. TNDMの診断時期 (出生前・出生直後・生後) () 歳・不明

(2) 不妊治療に関して

妊娠前の不妊治療 (無・有・不明) → 有と答えた方、該当する項目全てを選択してください。

- ① 体外受精 (IVF-ET) ② 顕微授精 (ICSI) ③ 人工授精 (AIH)
- ④ 排卵誘発のみ ⑤ 子宮卵管造影 (HSG) ⑥ その他 ()

(3) 妊娠・分娩に関して：該当する項目を○印で選択し、またご記入ください。

1. 妊娠中の異常 ① 妊娠中毒症 ② 糖尿病 ③ 高血圧 ④ 投薬 ⑤ 羊水過多 ⑥ その他 () ⑦ 不明
2. 分娩時の異常 ① 早産 ② 帝王切開 ③ 仮死 ④ 骨盤位 ⑤ その他 () ⑥ 不明
3. 在胎週数 () 週 体重 () g
4. 出生時の計測 身長 () cm 体重 () g 不明
5. 胎盤重量 () g

(4) 症状について (全身および精神) 所見：該当する項目を○印で選択し、またご記入ください。

1. 生直後の高血糖 (無・有・不明) (最高値 () , 高血糖の持続期間 () 日)
 → 有と答えた方はご記入下さい。
2. 精神発達遅滞 (無・有・不明) () 日
 → 有と答えた方はその程度をお答え下さい。(軽度・中度・重度)
3. 嘔吐、脱水 (無・有・不明) 4. 発熱 (無・有・不明)
5. 過緊張症 (無・有・不明) 6. 腎炎 (無・有・不明)
7. てんかん (無・有・不明) 8. その他 () 裏面に続く

(5) 局所所見：該当する項目を○印で選択し、またご記入ください。

1. 巨舌 (無・有・不明) 2. 四肢関節硬直 (無・有・不明) 3. その他 ()
- (6) 合併症 (無・有・不明) 2. 心奇形 (無・有・不明)
3. 胃腸障害 (無・有・不明) 4. その他 ()
- (7) 腫瘍発生 (無・有) → 有と答えた方、部位や病理、診断方法など詳しく記載してください。

(8) 診断法：該当する項目を○印で選択 (複数可) し、またご記入ください。

- ① 臨床症状 ② 染色体検査 (FISH 法も含む) ③ DNA 検査 (メチル化も含む) ④ その他 ()
- (9) 遺伝子診断の希望 ① 医師側 (無・有・不明) ② 家族側 (無・有・不明)
 → 有の場合、後日連絡させていただくことがありますので再度ご協力の程宜しくお願い致します。

(10) これまでに受けた治療その他の治療法：該当する項目全てを選択し、記載してください。

1. 対症療法 (内容) ()
2. 薬物療法 (内容) ()
3. 放射線療法 (内容) ()
4. 手術 (無・有) → 有と答えた方、手術名や手術時の患者の年齢など詳しく記載してください。

(11) 最近 1 年間の受療状況：該当する項目に○印で選択し、またご記入ください。

- ① 主に入院 ② 主に通院 ③ 入院と通院 ④ 転院 ⑤ その他 () ⑥ 不明

(12) 現在の日常生活関連動作：該当する項目に○印で選択し、またご記入ください。

1. 更衣 (全介助・半介助・() 歳から自立)
2. 食事 (全介助・半介助・() 歳から自立)
3. 排泄 (全介助・半介助・() 歳から自立)
4. 入浴 (全介助・半介助・() 歳から自立)

(13) 現在の日常生活生活介助指導：該当する項目○印で選択してください。

- ① きわめて濃厚な介助が必要 ② 比較的簡単な介助と指導が必要
- ③ 生活指導程度でよい ④ 特介介助指導を必要としない

(14) 死亡の場合：該当する項目に○印で選択し、またご記入ください。

- 死亡年月日 (昭和 / 平成 年 月 日 死亡年齢 () 歳)
 剖検 (有 ・ 無 ・ 不明)
 死因 (① 本疾患が原因 ② 他疾患が原因 (疾患名 :))
 → 協力ありがとうございました。

3 次調査用紙

平成 22 年 2 月 1 日
 平成 21 年度厚生労働省難治性疾患克服研究事業
 『ゲノムインプリンティング異常症 5 疾患の実態把握に関する全国多施設共同研究』
 主任研究者 有馬隆博
 (東北大学未来医学治療開発センター)
 分担研究者 栗山進一
 (東北大学大学院医学系研究科公衆衛生学)

拝啓

向春の候、貴社ますますご繁栄のこととお慶び申し上げます。
 昨年アンケート調査に数多くのご協力をいただき、誠にありがとうございました。これまでに 1 次調査では 3161 件中 1780 件 (有効回答率 56.3%)、2 次調査ではそのうち 350 件 (400 症例) についてのアンケートを回収することができ、現在、各疾患ごとに臨床像や臨床経過など、詳細な分析を進めております。

さて今回、2 次アンケートで「症例有り」と御回答がございました先生方へ、再度患者さんの試料提供に関するお願いをすべくご連絡させて頂いております。私たちは正確な遺伝子診断を行い、各疾患の遺伝子型と臨床像との関連を明らかにすることも目的の一つとしております。本研究で行う遺伝子解析についてこれまでに「東北大学大学院医学系研究科倫理委員会」で審査を受け、承認を受けることができました。(平成 21 年 12 月) そこで、同封の葉書にて以下の項目についてご回答頂ければ幸いです。

- ① 患者様あるいは家族の同意を得ることが可能である
- ② 貴院に倫理委員会があり、貴院での倫理委員会の承認が必要
 → 貴院に倫理委員会がない場合、東北大学の様式 (説明文・承諾書) に一任できる (添付資料)
- ③ 提供して頂く患者試料として、
 - ・ 口腔粘膜細胞 (柔らかい綿棒様のもので頬の裏を擦る専用のキットを使用)
 - ・ 血液 3-5ml (後日、指定日に専用容器を郵送致します)
 - ・ 上記のいずれか、あるいは両方。
- ④ 細胞バンク登録が可能である

ご不明な点等ございましたら、ご遠慮なく下記までご相談下さい。また、患者試料の郵送につきましても改めましてご連絡させていただきます。

敬具

問合せ先：〒980-8574 仙台市青葉区星陵町 2-1
 東北大学未来医学治療開発センター
 疫学調査担当 宮内尚子
 電話：022-717-7844 FAX：022-717-7063
 E-mail: naoko-k@m.tains.tohoku.ac.jp

返信用はがき

平成 21 年度厚生労働省難治性疾患克服研究事業
 『ゲノムインプリンティング異常症 5 疾患の実態把握に関する全国多施設共同研究』

貴施設名： _____
 貴診療科名： _____
 記載医師御氏名： _____

① 患者様あるいは家族の同意を得ることが可能である (可能 ・ 不可能 ・ わからぬ)
② 1) 貴院に倫理委員会がある (有 ・ 無) 2) 貴院での倫理委員会の承認が必要である (必要 ・ 不要) 3) 東北大学の様式 (説明文・承諾書) に一任できる (できる ・ できない)
③ ご提供可能な試料について (1. 口腔粘膜細胞のみ ・ 2. 血液のみ ・ 1,2 両方)
④ 細胞バンク登録 (可能 ・ 不可能 ・ わからぬ)

記入上の注意事項

該当する項目に○をつけ、ご返送ください。

2010 年 2 月 15 日までに

ご返送いただければ幸いです

調査報告書用紙

平成 22 年 月 日

平成 22 年 月 日

解析結果ご報告書 (DNA メチル化の解析)

病院 (担当)

疾患名

病院 (担当)

疾患名 **Beckwith-Wiedemann 症候群**

症例No.

症例No.

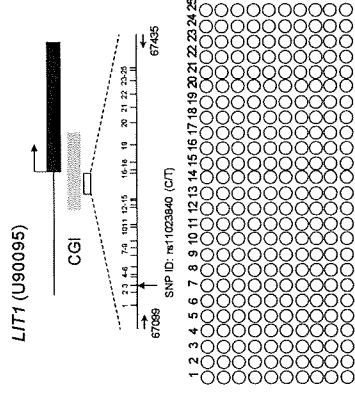
平成 21 年度厚生労働省難治性疾患克服研究事業『ゲノムインプリンティング異常症 5 疾患の実態把握に関する全国多施設共同研究』にご協力いただき誠に有難うございます。

先日送っていただきました患者様の DNA を用い _____ 領域の DNA メチル化について、
z Bisulphite PCR Sequence 法を用い、解析しましたの結果をご報告致します。

今後さらに遺伝子変異等の検討を行い、臨床像との相関について検討していく計画ですが、解析までに少々時間がかかる見込みです。最終的な結論が出ましたら、再度ご報告させて頂きます。引き続きご指導の程よろしくお願い致します。

〒980-8574 仙台市青葉区星陵町 2-1
東北大学未来医学治療開発センター
主任研究者 有馬 隆博
疫学調査担当 宮内 尚子

図の説明として、遺伝子名の後ろ括弧内はアクセッション No. を示す。黒い四角がエクソン、グレーの四角が CpG island (CGI) を示す。



番号は PCR 増幅配列内の CpG 部位 (メチル化部位) を示す。
●はメチル化を、○は非メチル化を示す。

(解釈)

DNA を Bisulphite 処理 (EZ メチレーションキット) 後、PCR で増幅。pGBM-T ベクター (Promega) を用い、クローニング。10 個のコロニーを pick up し、17 プライマーを用いシーケンス解析 (ABI Pris 3130X) しました。その結果、メチル化されるクローンとメチル化されないクローンの割合がおおよそ半分であるため正常と考えられます。

(判定) 本症例の上記 LIT1 領域 DNA メチル化解析の結果、異常は認められませんでした。

〒980-8574 仙台市青葉区星陵町 2-1
東北大学未来医学治療開発センター
主任研究者 有馬 隆博 疫学調査担当 宮内 尚子

病院 (担当)

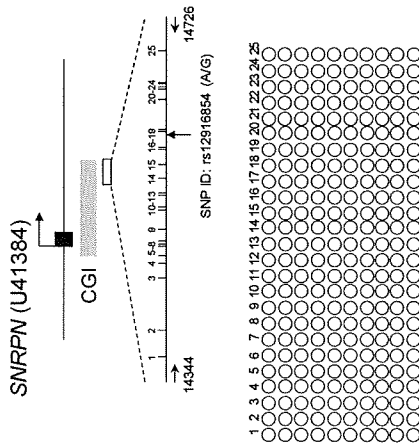
病院 (担当)

疾患名 **Angelman 症候群, Prader-Willi 症候群** 症例No.

疾患名 **Silver-Russell 症候群** 症例No.

図の説明として、遺伝子名の後ろ括弧内はアクセッション No.を示す。黒い四角がエクソン、グレーの四角が CpG island (CGI) を示す。

図の説明として、遺伝子名の後ろ括弧内はアクセッション No.を示す。黒い四角がエクソン、グレーの四角が CpG island (CGI) を示す。



番号はPCR増幅配列内の CpG 部位 (メチル化部位) を示す。

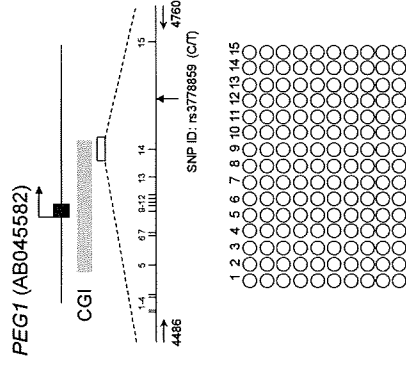
●はメチル化を、○は非メチル化を示す。

(解釈)

DNA を Bisulphite 処理 (EZ メチレーションキット) 後、PCR で増幅、pGEM-T ベクター (Promega) を用い、クローニング。10 個のコロニーを pick up し、T7 プライマーを用いシーケンス解析 (ABI Pris 3130X) しました。その結果、メチル化されるコロニーとメチル化されないコロニーの割合がおおよそ半分であるため正常と考えられます。

(判定) 本症例の上記 SNRPN 領域 DNAメチル化解析の結果、異常は認められませんでした。

〒980-8574 仙台市青葉区星陵町 2-1
東北大学未来医学治療開発センター
主任研究者 有馬 隆博 疫学調査担当 富内 尚子



番号はPCR増幅配列内の CpG 部位 (メチル化部位) を示す。

●はメチル化を、○は非メチル化を示す。

(解釈)

DNA を Bisulphite 処理 (EZ メチレーションキット) 後、PCR で増幅、pGEM-T ベクター (Promega) を用い、クローニング。10 個のコロニーを pick up し、T7 プライマーを用いシーケンス解析 (ABI Pris 3130X) しました。その結果、メチル化されるコロニーとメチル化されないコロニーの割合がおおよそ半分であるため正常と考えられます。

(判定) 本症例の上記 PEG1 領域 DNAメチル化解析の結果、異常は認められませんでした。

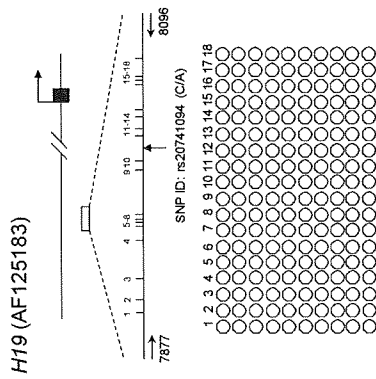
〒980-8574 仙台市青葉区星陵町 2-1
東北大学未来医学治療開発センター
主任研究者 有馬 隆博 疫学調査担当 富内 尚子

病院 (担当)

疾患名 **Beckwith-Wiedemann 症候群, Silver-Russell 症候群**

症例 No.

図の説明として、遺伝子名の後ろ括弧内はアクセッション No.を示す。黒い四角がエクソン、グレーの四角が CpG island (CGI) を示す。



番号は PCR 増幅配列内の CpG 部位 (メチル化部位) を示す。

●はメチル化を、○は非メチル化を示す。

(解釈)

DNA を Bisulphite 処理 (EZ メチレーションキット) 後、PCR で増幅。pGEM-T ベクター (Promega) を用い、クローニング。10 個のコロニーを pick up し、T7 プライマーを用いたシーケンス解析 (ABI Prism 3130X) しました。その結果、メチル化されるコロニーとメチル化されないコロニーの割合がおよそ半分であるため正常と考えられます。

(判定) 本症例の上記 H19 領域 DNAメチル化解析の結果、異常は認められませんでした。

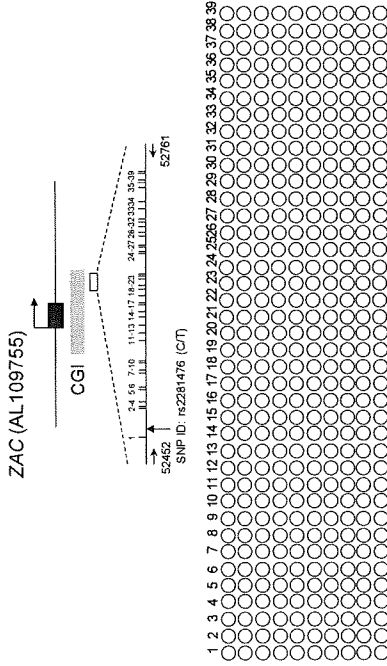
〒980-8574 仙台市青葉区星陵町 2-1
東北大学未来医学治療開発センター
主任研究者 有馬 隆博 疫学調査担当 宮内 尚子

病院 (担当)

疾患名 **新生児一過性糖尿**

症例 No.

図の説明として、遺伝子名の後ろ括弧内はアクセッション No.を示す。黒い四角がエクソン、グレーの四角が CpG island (CGI) を示す。



番号は PCR 増幅配列内の CpG 部位 (メチル化部位) を示す。

●はメチル化を、○は非メチル化を示す。

(解釈)

DNA を Bisulphite 処理 (EZ メチレーションキット) 後、PCR で増幅。pGEM-T ベクター (Promega) を用い、クローニング。10 個のコロニーを pick up し、T7 プライマーを用いたシーケンス解析 (ABI Prism 3130X) しました。その結果、メチル化されるコロニーとメチル化されないコロニーの割合がおよそ半分であるため正常と考えられます。

(判定) 本症例の上記 ZAC 領域 DNAメチル化解析の結果、異常は認められませんでした。

〒980-8574 仙台市青葉区星陵町 2-1
東北大学未来医学治療開発センター
主任研究者 有馬 隆博 疫学調査担当 宮内 尚子

