

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））
総括研究報告書

研究代表者 伊藤雅之 国立精神・神経医療研究センター 研究員

研究要旨

本研究では、レット症候群（RTT）の臨床調査研究と診療支援を行なった。また、RTT の患者データベースの 5 年毎の追跡調査を行ない、自然歴調査を行った。

RTT の睡眠障害は日常生活に支障をきたすだけでなく、家族や介護者の生活の質にも影響するために、睡眠障害の実態調査を行なった。その結果、睡眠障害は約 65%にみられたが、薬剤の効果は限定的であった。夜間の睡眠障害は、患者本人だけでなく、介護者、家族の負担が大きく、今後の課題である。

HNRNP 遺伝子異常に起因する神経発達障害は 7 種類あることが知られ、その症状のスペクトラムが広いために診断が困難である。また、希少性が高いことから、HNRNP 関連神経発達障害の臨床調査を開始した。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

松石 豊次郎・久留米大学高次脳疾患研究所・名誉教授

黒澤 健司・神奈川県立こども医療センター遺伝科・部長

高橋 悟・旭川医科大学医学部小児科・教授

青天目 信・大阪大学大学院医学系研究科小児科学・講師

A. 研究目的

本研究では、レット症候群（RTT）患者データベースの運用、および臨床研究を行なう。RTT の追跡調査を行い、その結果から自然歴、臨床実態を明らかにし、診断基準を検証する。また、遺伝子診断体制の確立を進める。睡眠の実態のアンケート調査の結果を分析する。

HNRNP 遺伝子異常に起因する神経発達障害は 7 種類あることが知られ、その症状のスペクトラムが広いために診断が困難である。HNRNP 関連神経発達障害の疫学調査を行い、患者数、診断基準作成等を行い、小児慢性特定疾病及び指定難病の登録に必要な資料を作成する。

B. 研究方法

RTT の臨床研究：RTT 患者データベース登録されている患者の追跡調査を行った。同一患者での症状の変化を経年的に解析し、自然歴を調べた。

遺伝子診断体制の確立：遺伝子診断用の DNA は、末梢血白血球より抽出した。レット症候群の遺伝子診断は、*MECP2* 遺伝子について、サンガー法あるいは MLPA 法にて行った。変異が同定されなかった場合には、次世代シーケンサーを用いた全エクソーム解析にて検討した。遺伝子診断は、旭川医科大学の倫理委員会の承認（承認番号 775）ののち、患者あるいは保護者への十分な説明と同意のもとに行った。

RTT の患者データベースの運用：本年度も患者家族会の協力を得て、新規患者登録を行った。遺伝子診断は、当該施設の倫理委員会の承認を得て、患者あるいは保護者への十分な説明と同意を得て行った。睡眠実態調査：レット症候群支援機構が運営するインターネット情報サイト「レッコミ」を通じて、アンケート調査の結果を分析した。

遺伝子診断の実態調査：遺伝子診断の保険収載に向けて、文献的調査を行った。

ケトン食療法：難治性てんかん併発例に対して、ケトン食療法の有効性を自験例と文献調査により分析した。

HNRNP 関連神経発達障害の疫学調査：HNRNP は核ないし細胞質にあり、RNA のスプライスなどの修飾に関与する分子である。HNRNP 遺伝子は 20 種類以上あるが、神経発達障害を呈する 7 遺伝子異常の疾患を対象に調査を行なった。

患者家族会の協力のもと、これまでの文献と臨床経験から診断基準（案）を作成した。これに基づいて、日本小児科学会の協力のもと、当該施設の倫理

問題検討委員会の承認を得て、全国調査を行なった。

本研究は、すべて国立精神・神経医療研究センターの倫理問題等検討委員会の承認のもとで行った。

C. 結果

RTT の臨床研究：疫学調査とその解析： RTT 患者データベースに登録されている 190 例の登録者のうち 5 年を経過した登録患者について、現況調査として再度登録用紙の提供を依頼した。

遺伝子診断体制の確立：令和 5 年度にレット症候群を疑われて遺伝子診断を依頼されたのは、5 件であった。レット症候群の診断基準に合致していたのは 4 例で、*MECP2* 遺伝子に病的バリエーションが同定された。診断基準に合致していなかった 1 例では、病的バリエーションは同定されなかった。

RTT の患者データベースの運用：本年度は 9 名の登録を追加した。臨床遺伝学的解析では、レット症候群の臨床診断を受けた患者について遺伝子診断を行った。

睡眠実態調査：レット症候群と診断され、*MECP2* 遺伝子異常の有する患者 120 名の分析の結果、睡眠障害は約 65% にみられた。このうち、80% 以上で 1 日の睡眠時間は 8 時間以上保たれていたが、夜間の睡眠は短い傾向にあった。夜間覚醒、夜驚、不規則な睡眠が多かった。薬剤の効果は限定的であった。遺伝子診断の実態調査：多彩な遺伝子検査に対応するため、その有効性と実効性について引き続き調査する必要がある。

ケトン食療法：難治性てんかん併発例では、その有効性が示唆された。

HNRNP 関連神経発達障害の疫学調査：文献および臨床経験より疾患調査を行い（資料 1）、診断基準案（原案）を作成し、患者家族会での検証を行い、診断基準案を作成した（資料 2）。これをもとに、一次調査用紙（資料 3）と二次調査用紙（資料 4）を作成し、倫理委員会の承認を得て、全国 675 施設にアンケート調査用紙を郵送、調査依頼した。

D. 考察

RTT の臨床研究では、RTT の自然歴調査は、治験を行う上で重要な資料となる。

遺伝子診断システムを確立し、原因遺伝子の発見に貢献した。診療支援体制が確立してきた。レット症候群の診断基準に合致していた症例では、全例に病的バリエーションが同定された。これは、診断基準に

合致していない症例での遺伝子検査依頼は減少傾向であり、診断基準が周知されてきたことによる影響と考えられた。一方、遺伝子診断は高額で高度な技術を要することから、継続的な診断には経済的な支援が必要である。

レット症候群の睡眠障害は、50～80% と報告されている。今回の調査では、65% 程度にみられ、既報告に一致していた。睡眠の内容の問題として、夜間の睡眠にさまざまな問題があることが明らかになった。夜間の睡眠障害は、患者本人だけでなく、介護者、家族の負担が大きく、今後の課題である。

遺伝子診断は確定診断だけでなく、早期診断に有効であり、早期の保険収載の実現が求められている。

難治性てんかん併発例では、ケトン食療法が有効な治療法の一つとして提案することができる。

HNRNP 関連神経発達障害の疫学調査を行なった。診断基準（案）の作成、倫理委員会の承認取得に時間を要した。

E. 結論

RTT の臨床研究では、RTT 患者データベース登録の継続と追跡調査を行なった。遺伝子診断体制を確立した。しかし、高額で高度な技術であり、継続的な診断には経済的な支援が必要である。

診断基準を満たさない症例の病因遺伝子解析の依頼は減少傾向にある。遺伝情報を付加した患者情報を登録・集積することにより、均一な患者集団の長期経過の追跡が可能となる。

また、レット症候群の夜間の睡眠障害は、その内容が特殊であり、今後解決していかなければならない課題である。

HNRNP 関連神経発達障害の疫学調査を行なった。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Hoshi M, Ishiyama M, Wada T, Hase K, Itoh M, Kikuri T, Shirakawa T. Alteration of monoaminergic systems in the caudal medulla and its possible link to diurnal increase of apnea in a mouse model of Rett syndrome. J Oral Sci 2023; 65 (2): 96-101. doi.org/10.2334/josnusd.22-0474.
2. Saettini F, Guerra F, Fazio G, Bugarin C, McMillan HJ, Ohtake A, Ardisson A, Itoh M, Giglio S, Cappuccio G, Giardino G, Romano R, Quadri M, Gasperini S, Moratto D, Chiarini M,

- Akira I, Fukuhara Y, Hayakawa I, Okazaki Y, Mauri M, Piazza R, Cazzaniga G, Biondi A. Antibody Deficiency in Patients with Biallelic KARS1 Mutations. *J Clin Immunol*. 2023 Nov;43(8):2115-2125. doi: 10.1007/s10875-023-01584-7.
3. Miyake N, Tsurusaki Y, Fukai R, Matsuishi T, -- Matsumoto N. Molecular diagnosis of 405 individuals with autism spectrum disorder. *Eur J Hum Genet*, 2023, <https://doi.org/0.1038/s41431-023-01335-7>.
 4. 黒澤健司 遺伝学的検査の保険収載 遺伝子医学 2023;13:23-32.
 5. 黒澤健司 新生児成育医学会雑誌 マイクロアレイ染色体検査の原理と臨床応用. 2024;36:2-4.
 6. Ikeda A, Nagafuchi H, Enomoto Y, Kurosawa K, Tsuyusaki Y, Tsuji M, Goto T. The efficacy of a medium-chain triglyceride ketogenic diet for drug-resistant epilepsy with PIGA germline variant. *Seizure*. 2023;111:103-105.
 7. Nabatame S, Kishimoto K, Mano T Introduction and modification of the ketogenic diet in an adult patient with glucose transporter 1 deficiency syndrome. *Epileptic Disord* 2024;:.
 8. Oshino S, Tani N, Khoo HM, Kagitani-Shimono K, Nabatame S, Tominaga K, Yanagisawa T, Hirata M, Kishima H. Clinical Factors Related to Outcomes in Pediatric Epilepsy Surgery: Insight into Predictors of Poor Surgical Outcome. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2023;63(5):173-8
 9. Nabatame S, Tanigawa J, Tominaga K, Kagitani-Shimono K, Yanagihara K, Imai K, Ando T, Tsuyusaki Y, Araya N, Matsufuji M, Natsume J, Yuge K, Bratkovic D, Arai H, Okinaga T, Matsushige T, Azuma Y, Ishihara N, Miyatake S, Kato M, Matsumoto N, Okamoto N, Takahashi S, Hattori S, Ozono K. Association between cerebrospinal fluid parameters and developmental and neurological status in glucose transporter 1 deficiency syndrome *J Neurol Sci* 2023;447:120597.
2. 学会発表
1. 松石豊次郎、河野 剛. 6. レット症候群. てんかん症候群 診断と治療の手引き. 第8章 遺伝子/染色体異常によるてんかん症候群. 頁 251
 2. 高橋 悟. 特別講演「遺伝性神経疾患の治療戦略」日本小児科学会北海道地方会第 317 回例会 (旭川市) 令和 5 年 6 月 18 日
 3. 黒澤健司 保険収載された遺伝学的検査 第 126 回日本小児科学会学術集会 2023.4.14-16. 東京
 4. 黒澤健司 難病の遺伝学的検査 第 65 回日本小児神経学会学術集会 2023.5.25-27 岡山
 5. Shin Nabatame, Masashi Mukai, Katsuhiko Ogawa, Junpei Tanigawa, Koji Tominaga, Kuriko Shimono-Kagitani, Keiichi Ozono, Effects of ketogenic diets in adult patients with glucose transporter 1 deficiency syndrome, 第65回日本小児神経学会学術集会. 2023/05/25
 6. 青天目信, 西澤日花里, 向井昌史, 谷河純平, 下野九理子, 宮冬樹, 加藤光広, 5歳時に食事前後の変化から診断に至ったGlut1欠損症の1例, 第19回日本てんかん学会近畿地方会. 2023/07/23
 7. Shin Nabatame, Hikari Nishizawa, Masashi Mukai, Junpei Tanigawa, Cerebrospinal fluid parameters and the severity in glucose transporter 1 deficiency syndrome, 第64回日本先天代謝異常学会学術集会. 2023/10/06
 8. Shin Nabatame, Hikari Nishizawa, Masashi Mukai, Junpei Tanigawa, Kuriko Kagitani-Shimono, Changes in the electroencephalogram from childhood to adulthood in glucose transporter 1 deficiency syndrome, 第56回日本てんかん学会. 2023/10/21
 9. 青天目信, 西澤日花里, 向井昌史, 谷河純平, 石見壮史, 中山尋文, 窪田拓生, 発熱時の副腎皮質機能低下が疑われたMECP2重複症候群の一例, 第56回吹田小児医療談話会. 2023/12/02
3. 教育・啓発にかかる活動実績
1. Shin Nabatame, Complications of the long-term ketogenic diet using medium-chain triglycerides for patients with glucose transporter-1 deficiency syndrome, International Symposium on Triglyceride/Neutral Lipid and Rare Diseases. 2023/10/22
 2. 青天目信, 薬物抵抗性てんかんにおけるケトン食療法の実践, 第3回ケトン食療法講習会. 2023/11/25
 3. 青天目信, いろいろなてんかん、いろいろな治

療：症例に合わせた診療戦略, 小児科医の為に
んかんセミナー. 2023/12/13

4. 青天目信, ケトン食に対する従来の印象について, 第2回日本ケトン食療法学会. 2024/03/02

G. 知的財産権の出願・登録状況
なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
該当なし

2. 実用新案登録
該当なし

(資料1) HNRNP 関連発達障害の概要

遺伝子名	表現型	染色体の位置	遺伝形式	OMIM	References
HNRNPC	Neurodevelopmental disorder with dysmorphic features	14q11.2	AD	164020	Am J Hum Genet 2023; 110, 1414
HNRNPH1	Neurodevelopmental disorder with craniofacial dysmorphism and skeletal defects	5q35.3	AD	601035	Clin Genet 2020;98:91 Clin Genet 2018;94:381
HNRNPH2	Intellectual developmental disorder, Bain type	Xq22.1	XLD	300610	Neurol Genet 2021;7:e551
HNRNPK	Au-Kline syndrome	9q21.32	AD	600712	Am J Hum Genet 2022;109: 1867 Eur J Hum Genet 2018;26:1272
HNRNPQ (SYNCRIP)	Neurodevelopmental disorder with dysmorphic features and recurrent infections	6q14.3	de novo	616686	Hum Mut 2021;42:1094-1100
HNRNPR	Neurodevelopmental disorder with dysmorphic facies, skeletal and brain abnormalities	1p36.12	AD	607201	Am J Hum Genet 2019;104:1040
HNRNPU (SAFA)	Developmental and epileptic encephalopathy 54 (early onset epilepsy, hypotonia, autism, intellectual disability)	1q44	AD	602869	Am J Med Genet A 2022;188A:1497 Am J Med Genet A 2020;182A:1637

HNRNP 関連発達障害の診断基準 (案)

遺伝子解析で HNRNP 遺伝子変異を確認済み、あるいは以下項目のうち 4 項目以上をみtas。

- ① 乳児期より中等度から重度の発達障害 (知的発達障害、運動発達障害、行動障害 (自閉、多動など))
- ② 筋緊張低下
- ③ 脳形成障害 (脳梁低形成や異所性灰白質などの形成障害)
- ④ 小頭
- ⑤ 小奇形 (口蓋異常、部分性無歯症、椎体・骨盤の異常、小さな手、短指、第 5 指 (趾) の末節骨低形成、彎指 (趾) 症など)
- ⑥ 特異顔貌 (くぼんだ眼、薄い上口唇、平坦な人中、長い人中、長い眼瞼、眼瞼下垂、浅い眼窩、溝状舌、広い鼻底、大きな鼻、下向きの口角、耳介定位、上眼瞼のたるみ、下顎後退など)
- ⑦ ジストニア
- ⑧ てんかんあるいはけいれん、熱性けいれん
- ⑨ 関節弛緩
- ⑩ 循環器、泌尿器、眼科領域での異常所見

なお、個々の疾患に特徴的にみられる下記の症状が報告されているが必須ではない、

1. HNRNPC 関連発達障害

睡眠障害、栄養障害、幸福顔貌、言語失行

2. HNRNPH1 関連発達障害

過成長、小頭、てんかん、便秘、弱視、斜視、乱視、多毛・側弯ぎみ・吸指癖 (指や爪を噛む)
心室中隔欠損症、下肢の筋緊張 (足がピンとなる)

3. HNRNPH2 関連発達障害

退行、常同運動、てんかん、睡眠障害、眼科的問題 (斜視、遠視、乱視)、整形外科的問題 (側弯、股関節脱臼)、白質形成不全、多毛、小さい顎、手足の指が長い、低体重、やせ、低成長、便秘、筋緊張亢進、ジストニア、不随意運動 振戦、下肢の筋緊張 (足がピンとなる)、咀嚼障害、体温調節ができない (暑がり、寒がり)、四肢冷感 (手足の冷え)、気象病 (天候によって体調が悪くなる)、発汗異常 (汗をかきづらい)、呼吸障害 (息止め、多呼吸あり)、感覚異常、口腔内の感覚過敏、食事の時のチック様症状 (瞬き、モロー反射のような動きが止まらない)、聴覚過敏、吸指症 (指を噛む)、不安感、自傷行為、幸福顔貌

4. HNRNPK 関連発達障害

脳形成障害、骨格異常、心奇形、泌尿器系の障害、先天性心疾患、腎障害 (水腎症など)、自律神経障害 (消化管運動不全、痛覚鈍麻、繰り返す発熱、異常発汗など)

HNRNP 関連神経発達障害の全国疫学調査 一次調査用紙

貴診療科における過去 1 年間（2023 年 2 月 1 日から 2024 年 2 月 1 日まで）の受診患者についてご記入ください（延べの受診件数でなく、**受診患者の実数**でお願いします）。

全国の HNRNP 関連発達障害の有病患者数の推計に使用いたします。該当患者のない場合でも「0. なし」に○をつけ、ご返送をお願いします。

1. 往信の「HNRNP 関連発達障害の診断基準（案）」に該当する患者（含 疑い例）。

HNRNP 関連発達障害	0. なし	1. あり	
		A の患者	例
		B の患者	例
		男	例
		女	例
		「あり」のうち	

2. ご相談やご連絡がありましたら、ご記入ください。

記載医師御氏名：

貴施設名・ご所属：

電子メールアドレス：

記載年月日：2024 年 月 日

該当する患者様の有無に関わらず、上記アンケートにご協力を賜わり、ご返信いただけますようお願い申し上げます。また、この一次調査をもとに、今後二次調査を予定しておりますので、ご協力をお願い申し上げます。

当研究グループでは HNRNP 関連発達障害の遺伝子検査を行なっています。必要の際には往信はがきの下に記載している事務局までお問い合わせください。

HMRNP 関連発達障害の臨床調査研究のお願い

HMRNP 関連発達障害が報告されています。HNRNP（heterogeneous nuclear ribonucleoprotein）は核ないし細胞質にあり、RNA の移動やスプライスなどに直接作用する重要な分子です。HNRNPA から HNRNPU まで約 20 種類が知られています。そのうち、HNRNPH2 は Xq22.1 にあり、レット症候群に類似の症状をきたします。本研究では、HNRNP 遺伝子群のうち発達障害をきたす HNRNPC、HNRNPH1、HNRNPH2、HNRNPK、HNRNPQ、HNRNPR、HNRNPU の 7 遺伝子を対象に臨床調査を進めます。厚生労働省難治性疾患政策研究事業「レット症候群の臨床調査研究」班（研究代表：伊藤雅之 国立精神・神経医療研究センター）において、国立精神・神経医療研究センターの倫理問題等検討委員会の承認のもと、日本小児科学会の協力をいただき実施しています。

なお、当研究班では上記 7 遺伝子について解析を行います。下記臨床症状が合致しているが、遺伝子検査を行っていない患者さんでご希望がありましたら事務局までご連絡をお願いします。

診断基準（案）：下記 A あるいは B を満たす。

- A. 遺伝子解析で HNRNP 遺伝子変異を確認し、確定診断を得ている。
- B. 以下項目のうち 4 項目以上をみताす。
- ① 乳児期より中等度から重度の発達障害（知的発達障害、運動発達障害、行動障害（自閉、多動など））
 - ② 筋緊張の異常（低下あるいは亢進）
 - ③ 脳形成障害（脳梁低形成や異所性灰白質などの形成障害、白質形成不全）
 - ④ 小頭
 - ⑤ 小奇形（口蓋異常、部分性無歯症、椎体・骨盤の異常、小さな手、短指、第 5 指（趾）の末節骨低形成、彎指（趾）症など）
 - ⑥ 特異顔貌（くぼんだ眼、薄い上唇、平坦な人中、長い人中、長い眼瞼、眼瞼下垂、浅い眼窩、溝状舌、広い鼻底、大きな鼻、下向きの口角、耳介定位、小さい顎、上眼瞼のたるみ、下顎後退など）
 - ⑦ ジストニア
 - ⑧ てんかんあるいはけいれん、熱性けいれん
 - ⑨ 関節弛緩
 - ⑩ 循環器、泌尿器、眼科領域での異常所見

(資料4) HNRNP 関連神経発達障害 (二次調査用紙)

HNRNP関連神経発達障害 第二次調査個人票

厚生労働省難治性疾患政策研究事業「レット症候群の臨床調査」研究班

この調査票はHNRNP関連神経発達障害の実態調査のみに使用し、ここに記された記録は秘守されます。
該当する番号を丸でかこむ、または_____上か() 内にご記入ください。冒頭に【複】とある項目は複数回答可です。

記載者氏名 _____ 記載年月日 _____ 令和 _____ 年 _____ 月 _____ 日

貴施設名 _____ 電話 _____
所 在 地 _____ E-MAIL _____
(省略可)

担当診療科 _____ 1 小児科 2 小児神経科 3 その他 (_____)

調査対象	性 1 男	生年月	1 昭和 2 平成 3 令和 4 西暦 (_____) 年 (_____) 月
患者番号	別 2 女	居住地	都・道・府・県・不明 _____ 出生地 _____ 都・道・府・県・不明 _____

記載日現在の年齢	(_____) 歳 (_____) カ月
推定発症年齢	(_____) 歳 (_____) カ月
貴施設初診時年齢	(_____) 歳 (_____) カ月

診断した医療機関 _____ 1 貴院 2 他院 (医療・療育機関名: _____)

診断 _____ 1 HNRNP関連神経発達障害 2 HNRNP関連神経発達障害の疑い (診断基準案との違いを下記記載してください。) (_____)

【複】診断の根拠 _____ 1 症状 (_____)
_____ 2 遺伝子診断 (_____)
_____ 3 その他 (_____) 9 不明

I 初診時に認められた症状

1 運動発達の遅れ	0 無 1 有 ((初診時年齢: _____) 粗大運動レベル: _____) 9 不明
2 知的発達の遅れ	0 無 1 有 ((初診時年齢: _____) 知的レベル: _____) 9 不明
3 【複】けいれん	0 無 1 有熱時けいれん 2 無熱時けいれん 3 他 (_____) 9 不明
4 【複】筋緊張の異常	0 無 1 低下 2 亢進 3 ジストニア 4 他 (_____)
5 手操作、巧緻性の遅れ (消失)	0 無 1 有 9 不明
6 【複】常同運動	0 無 1 上肢 2 下肢 3 口 4 舌 5 他 (_____)
7 【複】視覚障害	0 無 1 固視・追視なし 2 眼振 3 他 (_____)
8 嚥下・摂食障害	0 無 1 有 9 不明
9 【複】睡眠障害	0 無 1 夢中遊行 2 入眠障害 3 覚醒障害 4 睡眠時呼吸障害 5 過眠 6 日中の過度の眠気 7 他 (_____)
10 【複】消化器症状	0 無 1 便秘 2 胃食道逆流 3 呑気 4 他 (_____)
11 【複】呼吸器症状	0 無 1 無呼吸 2 過呼吸 3 他 (_____)
12 小頭	0 無 1 有 9 不明
13 【複】脳の構造的異常	0 無 1 有 (内容と検査: _____)
14 【複】小奇形	0 無 1 口蓋異常 2 部分性無歯症 3 椎体・骨盤の異常 4 小さな手 5 短指 6 第5指 (趾) の末節骨低形成 7 彎指 (趾) 症 8 その他 (_____)
15 【複】特異顔貌	0 無 1 くぼんだ眼 2 薄い上口唇 3 平坦な人中 4 長い人中 5 長い眼瞼 6 眼瞼下垂 7 浅い眼窩 8 溝状舌 9 広い鼻底 10 大きな鼻 11 下向きの口角 12 耳介定位 13 小さい顎 14 上眼瞼のたるみ 15 下顎後退 16 その他 (_____)
16 その他	0 無 1 有 (_____)

II 家族歴 (血族結婚、家族歴は、問診で知り得た範囲内で結構です。可能であれば、三等親までは調べてください。)

1 血族結婚	0 無 1 有 (内容 _____) 9 不明
--------	--------------------------

2	【複】疾患（罹患者との続柄）	0 無 1 HNRNP関連神経発達障害（ ） 2 てんかん（ ） 3 自閉症（ ） 4 他の知的障害（ ）
---	----------------	--

III 母親の本児妊娠について

1	異常	0 無 1 有（内容 ） 9 不明
---	----	-------------------

IV 出生歴

1	異常	0 無 1 有（内容 ） 9 不明
2	出生時の体格	在胎週数（ 週 日） 体重（ g） 身長（ cm） 頭囲（ cm）

V 既往歴

1	感染症	0 無 1 有（罹患年齢と内容： ） 9 不明
2	その他の疾患名	0 無 1 有（罹患年齢と内容： ） 9 不明
3	外傷	0 無 1 有（罹患年齢と内容： ） 9 不明
4	手術（内容と年齢）	0 無 1 有（罹患年齢と内容： ） 9 不明
5	その他（内容と年齢）	0 無 1 有（罹患年齢と内容： ） 9 不明

VI 現病の特徴的症状の有無について *（ ）はその発現年齢を記してください

a 身体所見

1	初診時身長	1（ ）cm 9 不明
2	初診時体重	1（ ）kg 9 不明
3	初診時頭囲	1（ ）cm 9 不明
4	頭囲の発育速度低下	0 無 1 有（ 歳 カ月から） 9 不明
5	【複】視覚障害	0 無 1 固視・追視なし 2 眼振 3 他（ ）
6	【複】呼吸器症状	0 無 1 無呼吸（ 歳 カ月から） 2 過呼吸（ 歳 カ月から） 3 息止め（ 歳 カ月から） 4 吞気（ 歳 カ月から） 5 他（内容 ）； 歳 カ月から 9 不明
7	嚥下・摂食障害	0 無 1 有 9 不明
8	【複】消化器症状	0 無 1 便秘 2 胃食道逆流 3 吞気 4 他（ ）
9	その他（内容と年齢）	0 無 1 有（内容 ）； 歳 カ月）

b 運動機能

1	頸定	0 無 1 有（ 歳 カ月から） 9 不明
2	寝返り	0 無 1 有（ 歳 カ月から） 9 不明
3	座位	0 無 1 有（ 歳 カ月から） 9 不明
4	四つ這い移動	0 無 1 有（ 歳 カ月から） 9 不明
5	有の場合、その異常パターン	0 無 1 有（内容 ） 9 不明
6	独歩	0 未 1 有（ 歳 カ月から） 9 不明
7	【複】有の場合、その異常パターン	1 横揺れ（失調様）歩行 2 つま先歩行 3 その他（ ） 9 不
8	手操作、巧緻性の遅れ（消失）	0 無 1 有（ 歳 カ月から） 9 不明
9	【複】常同運動	0 無 1 手にあり（ 歳 カ月から） 2 口にあり（ 歳 カ月から） 3 足にあり（ 歳 カ月から） 9 不明
10	他の不随意運動	0 無 1 有（内容： ） （時期： 歳 カ月から） 9 不明
11	【複】筋緊張異常	0 無 1 低下（ 歳 カ月から） 2 亢進（ 歳 カ月から） 3 ジストニア性（ 歳 カ月から） 9 不明
12	運動機能の退行	0 無 1 有（内容 ）（ 歳 カ月から） 9 不明
13	その他	0 無 1 有（ ）

c 知的および情緒発達

1	知的障害	0 無 1 有（推定DQ/IQ： 、測定方法： ） （施行時年齢： 歳 カ月） 9 不明
2	言語機能	0 表出言語なし 1 単語（ 語） 2 二語文 3 その他 9 不明

3	【複】自閉性	0 無 1 欲しいものを要求しない（おとなしい）（ 歳 カ月から） 2 抱っこを嫌がる（ 歳 カ月から） 3 視線が合わない（ 歳 カ月から） 4 多動（ 歳 カ月から） 5 固執（ 歳 カ月から） 6 その他（ 歳 カ月から） 9 不明
4	【複】情緒異常	0 無 1 奇声（ 歳 カ月から） 2 興奮（ 歳 カ月から） 3 自傷（ 歳 カ月から） 4 誘因なく笑う（ 歳 カ月から） 5 よく泣く（ 歳 カ月から） 6 鬱状態（ 歳 カ月から） 7 じっと見つめる（ 歳 カ月から） 9 不明
5	知的・情緒機能の退行	0 無 1 有（ 歳 カ月） 9 不明
6	その他	0 無 1 有（ ）

d けいれん性疾患

1	てんかん	0 無 1 有（初発 歳 カ月） 9 不明
2	【複】有の場合、そ発作型と頻度	0 無 2 全般発作（ 回/日・週・月・年 程度） 3 部分発作（ 回/日・週・月・年 程度） 9 不明
3	その他	0 無 1 有（ ）

e 睡眠異常

1	睡眠覚醒リズム障害	0 無 1 有（ 歳 カ月） 9 不明
2	入眠障害	0 無 1 有（ 歳 カ月） 9 不明
3	覚醒障害	0 無 1 有（ 歳 カ月） 9 不明
4	睡眠時呼吸障害	0 無 1 有（ 歳 カ月） 9 不明
5	過眠	0 無 1 有（ 歳 カ月） 9 不明
6	日中の睡眠過多あるいは過度の眠気	0 無 1 有（ 歳 カ月） 9 不明
7	夜間中途覚醒	0 無 1 有（ 歳 カ月） 9 不明
8	【複】夜泣き・夜驚	0 無 1 有（夜泣き： 歳 カ月から） 2 有（夜驚： 歳 カ月から） 9 不明
9	夢中遊行	0 無 1 有（ 歳 カ月） 9 不明
10	その他	0 無 1 有（内容 ； 歳 カ月） 9 不明

VII 検査

1	頭部MRI/CT異常	0 無 1 有（所見 ） 9 不明
2	染色体検査	0 未検査 1 G-band 2 高精度分染法 3 FISH 4 その他（ ）
3	検査した場合 染色体所見	0 異常なし 1 所見あり（具体的に ）
4	遺伝子検査	0 未検査 1 有（検査実施施設名 ）
5	検査した場合 遺伝子異常	0 無 1 有（方法： 結果 ） 9 不明
6	その他	0 無 1 有（内容 ） 9 不明

VIII 治療・療育 （使用歴のある薬剤等を記載して、現在も内服中のものに○印をつけて下さい）

1	抗てんかん薬	0 無 1 有（薬剤名： ） 9 不明
2	他の内服薬	0 無 1 有（薬剤名： ） 9 不明
3	胃ろう	0 無 1 有（造設年齢： 歳 カ月） 9 不明
4	手術	0 無 1 有（手術年齢： 歳 カ月、内容： ） 9 不明
5	理学療法（PT）	0 無 1 有（開始年齢： 歳 カ月から；現在の頻度：月に____回程度） 9 不明
6	作業療法（OT）	0 無 1 有（開始年齢： 歳 カ月から；現在の頻度：月に____回程度） 9 不明
7	言語療法（ST）	0 無 1 有（開始年齢： 歳 カ月から；現在の頻度：月に____回程度） 9 不明
8	心理指導	0 無 1 有（開始年齢： 歳 カ月から；現在の頻度：月に____回程度） 9 不明
9	音楽療法	0 無 1 有（開始年齢： 歳 カ月から；現在の頻度：月に____回程度） 9 不明
10	水泳	0 無 1 有（開始年齢： 歳 カ月から；現在の頻度：月に____回程度） 9 不明
11	その他	0 無 1 有（開始年齢： 歳 カ月から；現在の頻度：月に____回程度） 9 不明

IX 医療費

1	【複】公費負担	0 無 1 精神障害者自立支援 2 小児慢性特定疾患（診断名： ） 3 心身障害者医療費助成制度 4 療育手帳 5 身障者手帳 6 生活保護 7 その他（ ） 9 不明
2	その他	0 無 1 有（内容 ） 9 不明

X 福祉関連

1 通所	0 無	1 療育センター	2 その他（	）	9 不明
2 在宅介護支援	0 無	1 有（内容	）	9 不明	
3 入所	0 無	1 重症心身障害者・児施設	2 その他（	）	9 不明
4 その他	0 無	1 有（内容	）	9 不明	

XI その他

1 受診状況（最近1年間）	1 主に通院	2 主に入院	3 通院と入院	4 転院（転院先：	）
	9 不明				
2 現在の状況	1 独歩	2 車いす	3 寝たきり		
	4 死亡（死亡時年齢：	歳・月；	死因：_____；	剖検：1 施行	2 未施行）
	5 その他（	）	9 不明		
3 最終受診日	平成	年	月	日	

以下、当研究班への要望や患者様でお困りの点など、ご自由にご記入ください。

この二次調査票について、ご記入いただいた先生へ直接ご連絡差し上げることがあります。この点をご了承いただき、ご連絡方法をご指示ください。（電話番号、E-MAILアドレスが1ページと同じであれば、ご記入の必要はありません。）

- 1 連絡を受けても良い
- 電話（電話番号：_____）
- E-MAIL（アドレス：_____）
- ファックス（ファックス番号：_____）
- その他（通信方法：_____）
- ご都合の良いお時間などがございましたら、以下にお知らせください。
- （_____）

- 2 連絡を受けたくない

ご協力ありがとうございました。