

レット症候群患者データベース登録用紙の記入手引き

1 目的

レット症候群は、主に女兒にみられる、乳児期から始まる姿勢・運動の障害、対人関係の障害、常同運動などを特徴とする疾患です。しかしながら、その症状は幅があることがわかってきました。

我々は平成21年よりレット症候群の全国調査を行い、平成21年9月時点の定点調査として、国内の1000～1500名の患者さんを把握する事が出来ました。(その詳細は、ホームページをご覧ください)。一方、諸外国ではすでにいくつかのデータベースが整備され、臨床治験が行なわれています。今回新たに国内で患者データベースを構築する事により、日本におけるレット症候群患者さんの臨床的特徴と動向(臨床経過、欧米等諸国との異同、治療(療育)の現状)を明らかにしていく事を考えています。さらには、疾患生物マーカーの臨床応用や臨床試験、将来的には治療薬開発(治験)の対象者の把握等にも利用して、今後の研究や治療法開発に役立てることを目指しています。また、研究者との交流を通して、最新の医学情報の共有が促されることも期待されます。

参加・不参加は、患者さんあるいはご家族や養育者等のご本意に従い、強制するものではありません。より良く充実したデータベースの構築のため、医療関係者の皆様にはデータベースの記載にご協力をお願い申し上げます。

2 個人情報の管理と保管

この登録票は患者さんと主治医が協力して作成してください。ここに記された個人情報は、国立精神・神経医療研究センターの金庫に保管され、個人情報管理責任者(武田伸一)が責任を持って管理します。ここでは、連結可能匿名化とし、それぞれの登録票に番号が割り振られます。その後は、この番号のみによってデータベースにしていきます。データベースを作成するコンピューターは外部と連絡せず、独立して施錠可能な部屋でのみ使います。データベースのバックアップには、パスワード付き電子媒体を用います。国立精神・神経医療研究センターとレット症候群支援機構の2カ所で保管します。

患者さん(あるいはご家族や養育者等)のご希望があれば、その患者さんの情報は直ちに消去します。

3 費用と不利益等

この事業にかかる費用は、厚生労働科学研究費障害者対策総合研究事業(神経・筋分野)「レット症候群の早期診断と治療をめざした統合的研究」とレット症候群支援機構の研究費で行なわれます。したがって、患者さんおよびご協力いただく医療施設には一切の費用が生じません。

レット症候群患者データベース登録の有無にかかわらず、データベースの利用に関して不利益を被ることがないように、出来る限りの配慮をいたします。

4 情報の公開

レット症候群患者データベースでは、統計学的処理し加工されたデータしか公表しません。たとえば、患者さんの全国分布や総数、どのような遺伝子変異が多いか等です。これは、ホームページに公開します。

(1) レット症候群患者データベースに関するホームページ

①久留米大学小児科ホームページ内：<http://ped-kurume.com/Rett/index.html>

②レット症候群支援機構ホームページ内：<http://npo-rett.jp>

(2) 連絡先

レット症候群患者データベース及び個人情報に関すること

レット症候群患者データベース管理責任者：伊藤雅之（国立精神・神経医療研究センター 室長）

個人情報に関すること

個人情報管理責任者：伊藤雅之（国立精神・神経医療研究センター 室長）

研究全体に関すること

厚生労働省障害者対策総合研究事業（神経・筋分野）「レット症候群の早期診断と治療をめざした統合的研究」研究代表者：伊藤雅之（国立精神・神経医療研究センター 室長）

電話：042-341-2712（内線 5823） ファックス：042-346-1743

E-Mail：itoh@ncnp.go.jp

5 記入に際しての注意

緑帯項目と青帯項目、紫帯項目に分けています。緑帯項目は患者さん（患者さん、あるいは患者さんのご両親などの養育者）が記入してください。青帯項目は患者さんか主治医で記入してください。紫帯項目は主治医で記入してください。最新の診断基準をご参考までに添付します。

登録項目で、1つのみ選択する項目を数字に、複数選択可能な項目を□にしています。数字は1つだけ選んで○をつけてください。□には、該当するものを☑としてください。

可能な限り登録の更新をお願いします。上記目的のため、患者データベースは最新の情報が求められます。1年ごとの更新を理想とします。

（記入上の注意）

「※登録番号」は当方で記入しますので、空欄にしてください。以前に登録していれば、レット症候群データベースの更新の際には、患者氏名欄にある「既登録番号」にその登録番号を記入してください。

選択肢で、これまで検査をしていない、または評価が難しくできていない場合には、「不明」にチェックを入れてください。

この登録用紙にご記入が終わりましたら、患者さんのご家族が下記送付先までご郵送ください。お送りいただきました登録用紙が国立精神・神経医療研究センターに到着後、その到着の報と登録番号をご連絡しますので、メールアドレスを忘れずにご記入ください。

〒187-8502 東京都小平市小川東町 4-1-1

国立精神・神経医療研究センター神経研究所 疾病研究第二部 伊藤雅之宛

その他、わからない点がありましたらご相談ください。（ただし、当方の都合ですぐに対応できないことがあります。その際には、改めてご連絡いただくか、電子メールでご連絡ください。後日、ご連絡差し上げます。）

各項目の説明

分かりにくい用語について説明します。登録用紙の各※数字が対応します。

※1 症状の項目で、「退行」とは出来ていたことが出来なくなることです。手操作や言葉だけでなく、精神・身体機能などどんなことでも対象としてください。

※2 「手の合目的運動の退行」とは、手を使っていたのが全く使えなくなった場合も、手の使い方がわからずできなくなってきた場合も、退行「有」としてください。また、これまで一度も手を使おうとしたことがなければ、「機能獲得なし」にしてください。

※3 「上肢機能」では、以下の該当する数字を記入してください。

1. 手に物を持って使う・遊ぶ
2. 物を持つ・離すが可能だが使わない
3. 物を握りこみ離せない
4. 物を持たせても持たない・離してしまう

※4 「言語・音声コミュニケーションの退行」とは、単語ではなくても、音声で意思を伝えようとしていたのができなくなったら、退行「有」としてください。また、これまで一度も声を出していない場合には、「機能獲得なし」にしてください。

※5 「ことばや音声の表出」では、以下の該当する数字を記入してください。

1. 二語文以上
2. 単語
3. 言葉ではない発声がある
4. 発声なし

※6 「意思の表出」では、以下の該当する数字を記入してください。

1. ことば・音声で、人に対して意思や要求を表現する（ことがある）
2. ことば・音声で、人に対して意思や要求を表現することはないが、それ以外の方法（身振り、手や足で音を立てるなど）で意思を表現する（ことがある）
3. 人に対して意思を表現しようとすることはない

※7 「移動・運動の機能」では、以下の該当する数字を記入してください。

1. 安定して独歩

2. 不安定な独歩
3. 手をつなげば歩ける、または伝い歩き
4. 座ったまま移動
5. 四つ這い
6. ずりばい
7. 寝返り
8. 寝返り不能

※8「血管運動反射」とは、環境や外界からの刺激（寒冷・疼痛・緊張、入浴など）により、末梢血管が拡張・収縮する反応のことです。冷たい手足以外についてチェックしてください。

※9 遺伝子異常の記載は、c. 763C>T, p. R255X など一般的な記載をお願いいたします。

問合せ先：伊藤雅之

電話：042-341-2712（内線 5823） ファックス：042-346-1743

E-Mail: itoh@ncnp.go.jp

平成 25 年 4 月 4 日 記載

レット症候群診断基準改訂版(2010年版)^{訳注1}

(「Neul JL, et al. Rett Syndrome: Revised Diagnostic Criteria and Nomenclature. Ann Neurol 2010;68:944-950.」の和訳および著者らとの意見交換から)

出生時の頭囲が正常だが、生後頭囲の成長速度が遅れてきた時にも診断を考慮する^{訳注2}

典型的レット症候群の診断要件

1. 回復期や安定期が後続する退行期があること^a
2. すべての主要診断基準とすべての除外診断基準を満たすこと
3. 支持的診断基準は必須ではないが、典型的レット症候群では認められることは多い

非典型的レット症候群の診断要件

1. 回復期や安定期が後続する退行期があること
2. **主要診断基準 4 項目**のうち2つ以上を満たすこと
3. **支持的診断基準 11 項目**のうち5つ以上を満たすこと

主要診断基準

1. 目的のある手の運動機能を習得した後に、その機能を部分的、あるいは完全に喪失すること
2. 音声言語^bを習得後に、その機能を部分的、あるいは完全に喪失すること
3. 歩行異常：歩行障害、歩行失行
4. 手の常同運動：手をねじる・絞る、手を叩く・鳴らす、口に入れる、手を洗ったりこすったりするような自動運動

典型的レット症候群診断のための除外基準

1. 明らかな原因のある脳障害（周産期・周生期・後天性の脳障害、神経代謝疾患、重度感染症などによる脳損傷^c）
2. 生後6ヵ月までに出現した精神運動発達の明らかな異常^d

非典型的レット症候群診断のための支持的診断基準^e

1. 覚醒時の呼吸異常
2. 覚醒時の歯ぎしり
3. 睡眠リズム障害
4. 筋緊張異常
5. 末梢血管運動反射異常^{訳注3}
6. 側弯・前弯

7. 成長障害
8. 小さく冷たい手足
9. 不適切な笑い・叫び
10. 痛覚への反応の鈍麻
11. 目によるコミュニケーション、じっと見つめるしぐさ

脚注

- a 明らかな退行が判明する前に MECP2 の遺伝子変異が同定された患者において、3 歳未満で機能的な退行を認めないが、その他の臨床所見がレット症候群を示唆する場合には、「レット症候群疑い例 (possible Rett syndrome)」と診断をつける。こうした患者は明らかな退行を認めるまでは 6-12 ヶ月おきに診察をして再評価するべきである。退行が明らかになれば、診断は「確定的なレット症候群 (definite Rett syndrome)」に変更する。しかし、5 歳までに明らかな退行を示さなかった場合には、レット症候群の診断は疑わしい。
- b 習得した言語の喪失の評価は、患者が発語・発声の点で、最もできるようになった状態を基準とする。これは、明確な単語やより高度な言語機能の習得だけでなく、喃語^{訳注 4}を習得した後に、それが消失した場合でも、習得した言語を喪失したと判定する。
- c 神経機能異常を直接生じると考えられる所見が、神経学的診察、眼科的診察、または MRI や CT で示されなければならない
- d 正常の発達水準で、定頸(首のすわり)、嚥下、あやし笑いが認められない場合を指す。生後 6 ヶ月までに、全身性の軽い筋緊張異常や微細な発達異常^{訳注 5}が生じることは、レット症候群ではよくあり、除外診断基準の要件とはならない。
- e ここに挙げた臨床症候が、現在または過去に認められれば、支持的診断基準を満たしたと考える。こうした症候の多くは年齢依存性に変化し、特定の年齢で明らかになるか優勢になる。そのため、非典型的レット症候群の診断は、年少例よりも年長例の方が容易となる。5 歳未満の若い患者で、退行期があり、主要診断基準を 2 つ以上満たすが、支持的診断基準が 5 つ以上は認められない場合には、「非典型的レット症候群疑い例 (probably atypical Rett syndrome)」と診断すべきである。こうした患者はその後も再評価し、診断をその時の所見に合わせて変更しなくてはいけない。

訳注 1 これまでに 1985 年から 2002 年にかけて、6 つの診断基準が発表されてきた。1999 年に MECP2 が原因遺伝子として同定され、その後症例の解析を行う中で、2002 年版の診断基準を含め、これまでの診断基準に適合しない症例があることが明らかになってきた。RTT Rare Disease Clinical Research Center (RDCRC) は、2006 年から 2010 年にかけて、819 人のレット症候群患者の診察・病歴聴取・遺伝子解析を行い、レット症候群の自然歴を明らかにして、新しい診断基準を 2010 年に提案した。この研究により、より重要で本質的な症状が明らかになり、明瞭・簡潔な診断基準が完成した。

訳注 2 頭囲拡大の速度が鈍化することは、以前の診断基準(2002 年版など)では、必須診断基準の項目に含まれていたが、必ずしも不可欠でないことが明らかになった。しかし、有名な症候であり、臨床医にレット症候群を鑑別診断にあげる可能性があること、特徴的な症候であることから、前文としては記載するが、診断基準には含めないことにした。

訳注 3 環境や外界からの刺激(寒冷・疼痛・緊張、入浴など)により、末梢血管が拡張・収縮する反応。

訳注 4 乳児期に出す意味のない声。生後 2-3 ヶ月頃のアーアー、ウーウー、5-6 ヶ月頃のバーバー、ダーダーという声など。9-10 ヶ月頃までに母音・子音を発音する技術が確立して、単語を話せなくても、成人の発話に近い発声が可能となる。声帯や咽頭・喉頭などの発声器官の運動練習という意味があると言われていたが、初期は必ずしも周囲の人への意思伝達の意図があるとは限らない。

訳注 5 レット症候群の患者の自発的な運動をビデオ解析した研究で、生後 4 ヶ月までの動きについても、診断がつく前に家族が撮影していたビデオを用いて、全体的な動き・動作を含めて評価し、全例で異常を認めた、とする研究がある。