

MECP2 重複症候群及びFOXG1 症候群、CDKL5 症候群の臨床調査研究

研究代表者 伊藤 雅之 国立精神・神経医療研究センター疾病研究第二部 室長

研究要旨

MECP2 重複症候群及びFOXG1 症候群、CDKL5 症候群は比較的新しい疾患概念である。希少性が高く、疾患認知度が低いことから診断が遅れることが多い。また、有効な治療法がないために対症療法に頼らざるをえず、生後早期からの療育を必要とする。診断には遺伝子診断を要するが、経済的負担は大きい。臨床実態調査を行い、小児慢性特定疾病及び指定難病の認定に必要な資料を揃えるとともに、遺伝子診断による診療支援と患者家族会の支援を行った。

疫学調査では、MECP2重複症候群の成人患者5例について患者家族会を通じて詳細な問診を行った。その結果、18歳以上になると学校教育を離れ、社会的自活を求められるのに対して、疾患の重症度から患者家族の経済的、精神的、体力的な負担が大きく、相当の支援を必要としていることが明らかになった。これらを踏まえて、指定難病申請を行なった。

FOXG1 症候群と CDKL5 症候群では、全国 674 施設を対象に一次調査を行なった。回収率 69.6% を得て、FOXG1 症候群 28 例と CDKL5 症候群 43 例の患者数であった。さらに回収率を上げて、患者数調査を行い、有病率分析を行なっている。

遺伝子診断では、MECP2重複症候群の4例を行ない、3例を診断し1例を解析中である。CDKL5症候群は1例の診断を行った。FOXG1症候群は、4例中3例がFOXG1遺伝子内点変異で、1例が欠失であった。開発したメンデル遺伝病パネル解析のデータ変換によるCNV評価が有用であることが分かった。

患者家族会と一緒に FOXG1 症候群と CDKL5 症候群の診断基準案を作成した。

患者家族会との研修会と講演会を予定していたが、COVID19により中止（あるいは延期）に至った。

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

伊藤 雅之・国立精神・神経医療研究センター疾病研究第二部・室長

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・講師

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

MECP2 重複症候群及びFOXG1 症候群、CDKL5 症候群は、2005 年以降に発見された比較的新しい疾患である。いずれも乳児期早期からの重度な精神運動発達障害と難治性てんかんを呈する特徴がある。また、有効な治療法がないために対症療法に頼らざるをえず、生後早期からの療育を必要とする。希少性が高く、疾患認知度が低いことから診断が遅れることが多く、社会生

活を大きく制限する。さらに、診断には遺伝子診断を要するが、実施施設は少なく、経済的負担は大きい。

MECP2 重複症候群は、早期から繰り返す感染症により日常生活に支障をきたす。多くの患者は 30 歳代までに重症感染症のために死亡する。令和元年度より小児慢性特定疾病に認定されたが、指定難病認定は見送られ成人患者の支援が滞っている。一方、FOXG1 症候群と CDKL5 症候群はレット症候群の非典型型として認識されていたが、現在では独立した疾患として確立されている。各疾患とも特徴的な臨床像があり、その予後には違いがある。これらの疾患の全国調査を行い、小児慢性特定疾病及び指定難病の認定に必要な資料を揃えるとともに、遺伝子診断による診療支援と患者家族会の支援を行う。

B. 研究方法

本研究では、①MECP2 重複症候群と FOXG1 症候群、CDKL5 症候群の疫学調査を行い、臨床および遺伝学的実態を明らかにし、②遺伝子検査の体制を確立し、③診断基準を作成し、④小児慢性特定疾病及び指定

難病登録のためのデータを作成する。⑤これらの解析結果を関連学会発表および公開シンポジウム開催して公表し、MECP2 重複症候群と FOXP1 症候群、CDKL5 症候群の普及と啓発に努める。これらの課題に対して、以下の研究計画に沿って進める。

①疫学調査とその解析 (伊藤、松石、青天目) : 日本小児科学会と日本重症心身障害者 (児) 学会の協力のもと、患者の有無とその診療状況について全国調査を行う。MECP2 重複症候群と FOXP1 症候群、CDKL5 症候群の各疾患の文献資料 (NIH、GeneReviews など) と患者家族会の協力により診断基準案を作成する。一次調査として診断基準案に合致する患者の有無について全国の施設にアンケート調査を行う (令和2年度)。厚生労働省難治性疾患政策研究事業「難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究班 (中村好一: 自治医科大学)」の協力により有病率、患者数を明らかにする。その結果、「遺伝子診断有り」の回答から臨床症状の頻度を調べ、遺伝子の未診断例について遺伝子診断の案内を行う。遺伝子診断は、以下②の体制下で行う。さらに、二次調査として、遺伝子診断の出来た患者について、回答を得た主治医 (担当医) に対して、家族歴、発症年齢、臨床経過、治療・療育歴等のアンケート調査を行う。これにより、各疾患の自然歴と実態を明らかにする (令和2-3年度)。

②遺伝子診断体制の確立 (伊藤、黒澤、高橋) : MECP2、FOXP1、CDKL5 遺伝子について、サンガー法及び必要に応じて、MLPA 法あるいはアレイ CGH 法、定量 PCR 法による遺伝子診断を行う。これにより遺伝子診断は可能であるが、MECP2 重複症候群ではさらに必要に応じて FISH 法を追加する。

③診断基準の作成と関連学会への承認 (伊藤、松石、黒澤、高橋、青天目) : ①の解析結果から、診断基準を作成し、遺伝子診断を含めた診断の手引きを作成する (令和2-3年度)。作成した診断基準と手引きは、関連学会での口頭および論文発表による承認を得る。全国の医療・療育機関へ配布する。

④研究結果の公表 (伊藤、松石、高橋) : 各疾患の普及と啓発を目的として、毎年度ごとに医療関係者を対象とした診断のための講習会と患者家族および一般を対象とした講演会やシンポジウムを開催する。

これらの成果から、小児慢性特定疾病及び指定難病への登録を進め、診療ガイドライン作成と患者データベース構築をめざす。

(倫理面への配慮)

人を対象とした臨床研究および遺伝子診断に関する研究では、当該施設に設置されている倫理委員会の承認を得て行った。

C. 研究結果

①疫学調査 : MECP2 重複症候群では、成人患者5例について患者家族会を通じて詳細な問診を行なった。その結果、18歳以上になると学校教育を離れ、社会的

自活を求められるのに対して、疾患の重症度から患者家族の経済的、精神的、体力的な負担が大きく、相当の支援を必要としていることが明らかになった。これらを踏まえて、指定難病申請を行なった。また、貴重な臨床報告を行なった。

FOXP1 症候群と CDKL5 症候群では、全国674施設を対象に一次調査を行なった。回収率69.6%を得て、FOXP1 症候群28例と CDKL5 症候群43例の患者数であった。さらに回収率を上げて、患者数調査を行い、有病率分析を行なう。

②遺伝子診断 : 旭川医大では、MECP2 重複症候群の遺伝子診断の依頼が4例あり、そのうち2例で MLPA 法により数的異常を検出した。1例は array CGH 法により重複範囲が決定され、もう1例は解析中である。FOXP1 症候群は、遺伝子診断を依頼された1例で診断が確定した。CDKL5 症候群は、依頼を受けた2例中1例で診断が確定した。

神奈川こども医療センターでは、解析をおこなった約1200例中4例において、疾患発症の原因と考えられる FOXP1 遺伝子異常を検出した。4例中3例は、FOXP1 遺伝子内点変異で、1例は FOXP1 を含む14q12領域の欠失であった。この欠失例は、開発したメンデル遺伝病パネル解析のデータ変換による CNV 評価で検出されたもので、一元的に点変異と CNV が同時に検出できることを確認した。

③診断基準の作成 : PubMed 等による論文検索から、FOXP1 症候群と CDKL5 症候群の臨床研究をレビューした。これを基に患者家族会に参加している数例の患者の症状等から、診断基準案を作成した。(資料1、2)

④研究結果の公表 : 「G. 研究発表」に記す。患者家族会との研修会と講演会を予定していたが、COVID19 により中止 (あるいは延期) に至った。

D. 考察

①疫学調査 : MECP2 重複症候群の成人患者の調査では、高等学校卒業後の療育訓練の機会が減ること、てんかんや感染症などによる医療受診の機会が増えること、介護度が上がることと介護者の年齢が上がることによる介護負担が重くなることがわかった。

食事を誘因としててんかん発作が生じる MECP2 重複症候群患者では、誘因を回避することがてんかん発作コントロールに有用な可能性があることが分かった。

FOXP1 症候群と CDKL5 症候群の全国調査では、一次調査として469施設からの回答 (回答率69.6%) を得た。この結果から、有病率、推定患者数を明らかにし、「遺伝子診断有り」の回答から臨床症状の頻度などを調べ、遺伝子の未診断例について遺伝子診断の案内を行う。また、二次調査として、遺伝子診断の出来た患者について、回答を得た主治医 (担当医) に対して、家族歴、発症年齢、臨床経過、治療・療育歴等のアンケート調査を行う。これを基に、各疾患の自然歴と実態を明らかにする。

②遺伝子診断 : MECP2 重複症候群の遺伝子診断を行なった4例は、臨床症状の診断基準を満たしていたが、そのうち2例では遺伝子検査により診断は否定された。本

症の診断には、遺伝子検査が必須であると考えられた。

FOXG1症候群の遺伝学的検査をより確実に一元的に行うために、次世代シーケンスデータから点変異と同時にCNVも検出できる体制を構築した。4例中3例で点変異を、1例で確実にCNVを検出することができた。今後、臨床応用を視野に、解析スキームの再検討が課題である。

③診断基準: 診断基準案を疫学調査の分析の結果を待って見直す。また、有病率などのデータをまとめて、FOXG1症候群とCDKL5症候群の小児慢性特定疾病と指定難病の登録を目指す。

E. 結論

MECP2重複症候群の成人患者で顕在化する問題点が明らかになった。指定難病登録の早期実現が必要である。MECP2重複症候群、FOXG1症候群、CDKL5症候群の遺伝子診断体制を確立した。

FOXG1症候群とCDKL5症候群はレット症候群の亜型とされていたが、近年の臨床研究から独立した疾患であるとの認識が欧米豪諸国から定着されてきている。世界的な疾患認識を踏まえて、本邦での調査結果から医療・介護の適正なあり方を提唱し、病態解明と治療法開発に寄与することが求められている。遺伝子解析技術では、網羅的解析データから、FOXG1欠失症候群の遺伝学的検・診断の可能性を検討した。解析パイプラインの工夫により、点変異に加え、CNVも正確に評価することが可能であった。今後、臨床応用が期待される。

F. 健康危険情報

該当情報はない。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Takeguchi R, Takahashi S, Akaba Y, Tanaka R, Nabatame S, Kurosawa K, Matsuishi T, Itoh M. Early diagnosis of MECP2 duplication syndrome: insights from a nationwide survey in Japan. *J Neurol Sci* 2021;422:117321. doi: 10.1016/j.jns.2021.117321
2. Saikusa T, Kawaguchi M, Tanioka T, Nabatame S, Takahashi S, Yuge K, Nagamitsu S, Takahashi T, Yamashita Y, Kobayashi Y, Hirayama C, Kakuma T, Matsuishi T, Itoh M. Meaningful word acquisition associated with walking ability over 10 years in Rett syndrome. *Brain Dev* 2020;42: 705-712.
3. Akaba Y, Takahashi S, Takeguchi R, Tanaka R, Nabatame S, Saitsu H, Matsumoto N. Phenotypic overlap between FOXG1 syndrome and PDH deficiency. *Clin Case Rep* 2021; 9: 1711-1715
4. Ikeda S, Akamatsu C, Ijuin A, Nagashima A, Sasaki M, Mochizuki A, Nagase H, Enomoto Y, Kuroda Y, Kurosawa K, Ishikawa H. Prenatal diagnosis of Fraser syndrome caused by novel variants of FREM2. *Hum Genome Var.* 2020 Oct 2;7:32.

5. Nishimura N, Kumaki T, Murakami H, Enomoto Y, Katsumata K, Toyoshima K, Kurosawa K. Arthrogyripos multiplex congenita with polymicrogyria and infantile encephalopathy caused by a novel GRIN1 variant. *Hum Genome Var.* 2020 Sep 25;7:29.
6. Natsume J, Ishihara N, Azuma Y, Nakata T, Takeuchi T, Tanaka M, Sakaguchi Y, Okai Y, Ito Y, Yamamoto H, Ohno A, Kidokoro H, Hattori A, Nabatame S, Kato K. Lenticular nuclei to thalamic ratio on PET is useful for diagnosis of GLUT1 deficiency syndrome. *Brain Dev* 2021;43(1):69-77.

2. 学会発表

1. 黒澤健司 難病の遺伝学的検査の体制 第27回日本遺伝子診療学会大会 2020.9.10-12 オンライン
2. 黒澤健司 拡大した難病の保険収載遺伝学的検査とマイクロアレイ染色体検査の臨床実装 難病医療における遺伝学的検査の現状と課題 2021.2.27 ウェビナー

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。
3. その他

MECP2重複症候群患者家族会との交流会(2020年8月2日)を開催した(オンライン)。シンポジウム開催を2021年2月に予定していたが、COVID19により延期した。

FOXG1 関連症候群の疫学調査へのご協力をお願いします

拝啓 晩秋の候、ますます御健勝のこととお慶び申し上げます。

このたび、FOXG1 関連症候群疫学調査へのご協力をお願いさせていただいております。FOXG1 関連症候群は、FOXG1 欠損症候群と FOXG1 重複症候群を包括した疾患名です。いずれも新生児期から重度な発達障害を呈し、FOXG1 遺伝子検査により診断が可能ですが、稀少性が高く、患者数や臨床実態が不明です。そのため、厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患取組研究事業）により、FOXG1 関連症候群の疫学調査を行うこととさせていただきます。

お忙しいところ誠に恐縮ですが、趣旨をご理解いただき、下記診断基準（案）をご参考に、返信裏面の質問事項にご回答いただき、2021年3月31日までにご投函いただきましたく存じます。ご回答が疫学解析の後、本邦の FOXG1 関連症候群の実態把握のみならず診断、治療、療育への資料として活用させていただきます。また、引き続き二次調査をさせていただきますく存じます。

なにとぞ、ご協力をお願い申し上げます。ご不明の点がございましたら下記事務局までお問い合わせください。また、当研究グループでは FOXG1 関連症候群の遺伝子検査を行なっておりますので、必要の際には下記事務局までお問い合わせください。

FOXG1 関連症候群の診断基準（案）

① FOXG1 欠損症候群：次の主項目主項目全てかつ副項目のうち 3 項目以上、あるいは FOXG1 遺伝子検査で変異や欠失を認めたもの。除外項目を満たす。

主項目

1. 運動発達遅れの遅れ（2歳までに独歩できない）
2. 言語発達遅れの遅れ（有意語の表出がない）
3. 常同性的のある不随意運動（上肢の激しい不規則な動き/反復する舌突出/手を口に入れる）
4. 1歳までに明らかとなる小頭症
5. 特徴的な頭部 MRI 所見（脳梁低形成ないし欠損/前頭葉低形成/髄鞘化遅延/単純脳回）

副項目

1. てんかん
 2. 筋緊張低下
 3. 視力障害、眼球運動障害（斜視、眼振）
 4. 睡眠障害（中途覚醒して泣き止まないなど）
 5. 小奇形（口蓋裂、軸後性多趾症、指趾癒合など）
- * 除外項目：原因が明らかでない脳障害（周産期の脳損傷、神経代謝性疾患、脳炎・脳症など）。

② FOXG1 重複症候群：FOXG1 遺伝子検査で量的異常を認めたもの*。

* 症状は、乳児期早期からの重度運動発達障害、言語発達障害、難治性てんかん、睡眠障害などですが、これらの症状は非特異的のため、遺伝子診断を選択基準とします。

お問い合わせ先：「FOXG1 関連症候群疫学調査」事務局 伊藤雅之

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疾病研究第二部

電話：042-341-2712（内線 5823） / E-Mail：itoh@ncnp.go.jp

FOXG1 関連症候群の全国疫学調査 一次調査用紙

貴診療科における過去 **1 年間**（2020 年 3 月 1 日から 2021 年 3 月 1 日まで）の受診患者についてご記入ください（延べの受診件数ではなく、**受診患者の実数**でお願いいたします）。全国の FOXG1 関連症候群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. 往言の「FOXG1 関連症候群の診断基準（案）」に該当する患者（含疑い例）。

		FOXG1 欠損症候群	男 __ 例
		FOXG1 重複症候群	女 __ 例
			男 __ 例
			女 __ 例

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： _____
記載年月日： _____

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 FOXG1 関連症候群の遺伝子検査を行なっております。必要の際には往言はか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。

FOXG1関連症候群 第二次調査個人票

厚生労働省難治性疾患政策研究事業「MECP2重複症候群及びFOXG1症候群、CDKL5症候群の臨床調査」研究班

この調査票はFOXG1関連症候群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 _____ (西暦) 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 FOXG1欠損症候群 2 FOXG1欠損症候群の疑い (診断基準案との違いを下記記載してください。) () 3 FOXG1重複症候群
----	--

【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 (神経症状を主訴に初めて医療機関を受診した時)

初診時年齢	() 歳 () カ月
身体計測データ	測定日 (年 月) 身長 () cm 体重 () kg 頭囲 () cm
1 運動発達の遅れ	0 無 1 有 (粗大運動レベル:) 9 不明
2 知的発達の遅れ	0 無 1 有 (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、眼球運動障害	0 無 1 固視・追視なし 2 眼振 3 斜視 4 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 小奇形	0 無 1 口蓋裂 2 軸後性多趾症 3 指趾癒合 4 他 ()
15 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 FOXG1欠損症候群 () 2 FOXG1重複症候群 () 3 てんかん () 4 自閉症 () 5 知的障害 () 6 その他 (具体的に: ; 続柄)

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 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 現在の身長	1 測定月 (年 月)	身長 () cm	9 不明
2 現在の体重	1 測定月 (年 月)	体重 () kg	9 不明
3 現在の頭囲	1 測定月 (年 月)	頭囲 () 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)
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 呑気 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)
10 他の不随意運動	0 無	1 有 (内容 :)	
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)
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)
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、その発作型と頻度	0 無	2 全般発作 (回/日・週・月・年 程度)	3 焦点発作 (回/日・週・月・年 程度) 9 不明
3 その他	0 無	1 有 ()	

4 治療反応性	0 無 (難治性)
	1 有 (発作頻度が50%以上減少) 有効だった治療法： 抗てんかん薬 ()、ケトン食療法、外科治療 ()
	2 有 (1年間以上発作が消失) 有効だった治療法： 抗てんかん薬 ()、ケトン食療法、外科治療 ()

e 睡眠異常

1 睡眠覚醒リズム障害	0 無	1 有 (歳 力月)	9 不明	
2 入眠障害	0 無	1 有 (歳 力月)	9 不明	
3 覚醒障害	0 無	1 有 (歳 力月)	9 不明	
4 睡眠時呼吸障害	0 無	1 有 (歳 力月)	9 不明	
5 過眠	0 無	1 有 (歳 力月)	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 力月)	9 不明	
7 夜間中途覚醒	0 無	1 有 (歳 力月)	9 不明	
8 【複】夜泣き・夜驚	0 無	1 有 (夜泣き： 歳 力月から)	2 有 (夜驚： 歳 力月から)	9 不明
9 夢中遊行	0 無	1 有 (歳 力月)	9 不明	
10 その他	0 無	1 有 (内容 ; 歳 力月)	9 不明	
11 治療反応性	0 無	1 有 (有効だった治療法：)		

f 視覚障害、眼球運動障害

1 視力障害	0 無	1 有 (歳 力月)	9 不明
2 斜視	0 無	1 有 (歳 力月)	9 不明
3 眼振	0 無	1 有 (歳 力月)	9 不明
4 その他	0 無	1 有 (内容 ; 歳 力月)	9 不明

g 小奇形

1 口蓋裂	0 無	1 有	9 不明
2 軸後性多趾症	0 無	1 有	9 不明
3 指趾癒合	0 無	1 有	9 不明
4 その他	0 無	1 有 (内容)	9 不明

VII 検査

1 頭部MRI/CT異常	0 無	1 有 (脳梁低形成・欠損、前頭葉低形成、髄鞘化遅延、単純脳回 その他)	9 不明				
2 染色体・遺伝子検査	0 未検査	1 G-band	2 高精度分染法	3 FISH	4 CGHアレイ	5 SNPアレイ	6 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 FOXG1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 FOXG1遺伝子異常	0 無	1 有 (方法： 結果)					
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 力月)	9 不明
4 その他の手術	0 無	1 有 (手術年齢： 歳 力月、内容：)	9 不明
5 理学療法 (PT)	0 無	1 有 (開始年齢： 歳 力月から；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 力月から；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 力月から；現在の頻度：月に__回程度)	9 不明
8 その他	0 無	1 有 (開始年齢： 歳 力月から；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：)
-----------	-----	-------------	--------------------

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 :)
2	現在の状況	1 独歩	2 車いす	3 寝たきり	
3	最終受診日	(西暦)	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。

CDKL5 欠損症候群の疫学調査へのご協力をお願い

拝啓 晩秋の候、ますます御健勝のこととお慶び申し上げます。

このたび、CDKL5 欠損症候群疫学調査へのご協力をお願いさせていただいております。CDKL5 欠損症候群は、2003年に初めて報告された疾患です。新生児期から重度な障害を呈し、特徴的な臨床像と CDKL5 遺伝子検査により診断が可能ですが、稀少性が高く、患者数や臨床実態が不明です。そのため、厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）により、CDKL5 欠損症候群疫学調査を行うこととさせていただきました。

お忙しいところ誠に恐縮ですが、趣旨をご理解いただき、下記診断基準（案）をご参考に、返信裏面の質問事項にご回答いただき、2021年3月31日までにご投函いただきたく存じます。ご回答は疫学解析の後、本邦の CDKL5 欠損症候群の実態把握のみならず診断、治療、療育への資料として活用させていただきます。また、該当する患者さんがおられましたら、改めて二次調査をさせていただきます。

なにとぞ、ご協力をお願い申し上げます。ご不明の点がございましたら下記事務局までお問い合わせください。また、当研究グループでは CDKL5 欠損症候群の遺伝子検査を行なっていますので、必要の際には下記事務局までお問い合わせください。

CDKL5 欠損症候群の診断基準（案）

次の主項目の5項目以上+副項目の3項目以上かつ除外項目、あるいは CDKL5 遺伝子異常を認めるもの

- | | | |
|-----|-----------------------|----------------------|
| 主項目 | 1. 運動発達遅れの遅れ（生後早期から） | 2. 知的発達遅れの遅れ（中等度～重度） |
| | 3. 乳児期発症難治性てんかん（1歳未満） | 4. 筋緊張低下 |
| | 5. 手の巧緻性、手操作の遅れ | 6. 常同運動（指しゃぶり、足組みなど） |
| | 7. 視覚障害（固視・追視なし、眼振など） | |

副項目

- | | |
|---|-------------------------|
| 1. 嚥下・摂食障害 | 2. 脳に構造的異常なし（CTやMRI） |
| 3. 睡眠障害（夢中遊行、入眠障害、覚醒障害、睡眠時呼吸障害、過眠、日中の過度の眠気など） | 4. 消化器症状（便秘、胃食道逆流、呑気など） |
| 5. 呼吸器症状（無呼吸・過呼吸など） | 6. 小頭 |

* 除外項目：原因が明らかでない脳障害（围産期の脳損傷、神経代謝性疾患、脳炎・脳症など）

お問い合わせ先：「CDKL5 欠損症候群疫学調査」事務局 伊藤雅之

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疾病研究第二部

電話：042-341-2712（内線 5823） / E-Mail：ttoh@ncnp.go.jp

FOXG1 関連症候群の全国疫学調査 一次調査用紙

貴診療科における過去 **1年間**（2020年3月1日から2021年3月1日まで）の受診患者についてご記入ください（延べの受診件数ではなく、**受診患者の実数**でお願いいたします）。全国の FOXG1 関連症候群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. 往言の「FOXG1 関連症候群の診断基準（案）」に該当する患者（含疑い例）。

		FOXG1 欠損症候群	男	例	
FOXG1 関連症候群	0. なし	1. あり	女	例	
			FOXG1 重複症候群	男	例
				女	例

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： _____

記載年月日： _____

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 FOXG1 関連症候群の遺伝子検査を行なっています。必要の際には往言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。

CDKL5欠損症候群 第二次調査個人票

厚生労働省難治性疾患政策研究事業「MECP2重複症候群及びFOXG1症候群、CDKL5症候群の臨床調査」研究班

この調査票はCDKL5欠損症候群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	(西暦)	年	月	日
貴施設名					電話
所在地 (省略可)					E-MAIL
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 CDKL5欠損症候群 2 CDKL5欠損症候群の疑い(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(神経症状を主訴に初めて医療機関を受診した時)

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 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 CDKL5欠損症候群() 2 てんかん() 3 自閉症() 4 他の知的障害() 4 その他(具体的に: ;続柄)

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 呑気 (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 呑気 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 力月) 9 不明
2	【複】有の場合、初発時の発作型	0 無 1 強直発作 2 強直間代発作 3 ミオクローニ-発作 4 欠伸発作 5 部分発作 6 てんかん性スパスム 7 その他 () 9 不明
3	【複】有の場合、現在の発作型と頻度	1 強直発作 (回/日・週・月・年 程度) 2 ミオクローニ-発作 (回/日・週・月・年 程度) 3 部分発作 (回/日・週・月・年 程度) 4 てんかん性スパスム (回/日・週・月・年 程度) 5 多相性けいれん (過運動発作-強直発作-スパスムなど) (回/日・週・月・年 程度) 6 その他 (回/日・週・月・年 程度) 9 不明
4	ハネムーン (発作消失) 期間	0 無 1 有 (開始時年齢 歳 力月; 持続期間 年 月) 9 不明
5	治療反応性	0 無 (難治性) 1 有 (発作頻度が50%以上減少) 有効だった治療法: 抗てんかん薬 (), ケトン食療法、外科治療 () 2 有 (1年間以上発作が消失) 有効だった治療法: 抗てんかん薬 (), ケトン食療法、外科治療 ()
6	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 力月) 9 不明
2	入眠障害	0 無 1 有 (歳 力月) 9 不明
3	覚醒障害	0 無 1 有 (歳 力月) 9 不明
4	睡眠時呼吸障害	0 無 1 有 (歳 力月) 9 不明
5	過眠	0 無 1 有 (歳 力月) 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 力月) 9 不明
7	夜間中途覚醒	0 無 1 有 (歳 力月) 9 不明
8	【複】夜泣き・夜驚	0 無 1 有 (夜泣き: 歳 力月から) 2 有 (夜驚: 歳 力月から) 9 不明
9	夢中遊行	0 無 1 有 (歳 力月) 9 不明
10	その他	0 無 1 有 (内容 ; 歳 力月) 9 不明
11	治療反応性	0 無 1 有 有効だった治療法 ()

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	CDKL5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 CDKL5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 力月) 9 不明
4	手術	0 無 1 有 (手術年齢: 歳 力月、内容:) 9 不明
5	理学療法 (PT)	0 無 1 有 (開始年齢: 歳 力月から; 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 力月から; 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 力月から; 現在の頻度: 月に__回程度) 9 不明
8	その他	0 無 1 有 (開始年齢: 歳 力月から; 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 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	(西暦)	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。