## 厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患政策研究事業) 総括研究報告書

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 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。

F0XG1 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、F0XG1 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 活を大きく制限する。さらに、診断には遺伝子診断を 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

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

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 知度が低いことから診断が遅れることが多く、社会生 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 FOXG1 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 FOXG1 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、FOXG1、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。

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。FOXG1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FOXG1遺伝子異常を検出した。4例中3例は、FOXG1遺伝子内点変異で、1例はFOXG1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、FOXG1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。

FOXG1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, <u>Itoh M.</u> Early diagnosis of MECP2 duplication sy ndrome: 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, Nabatam e S, Takahasi S, Yuge K, Nagamitsu S, Takah ashi T, Yamashita Y, Kobayashi Y, Hirayama C, Kakuma T, Matsuishi T, Itoh M. Meaningfu l word acquisitionis associated with walkin g ability over 10 years in Rett syndrome. B rain Dev 2020;42: 705-712.
- 3. Akaba Y, <u>Takahashi S</u>, 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. Arthrogryposis 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のお願い

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、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(難治性疾患政策研究事業)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日までにご投密いただきたく存じます。ご回答は疫学解析の後、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たく存じます。

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。

## FOXG1関連症候群の診断基準(案)

①FOXG1 欠損症候群:次の主項目主要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。

## 土坦

- 1. 運動発達の遅れ(2歳までに独歩できない) 2. 言語発達の遅れ(有意語の表出ない)
- 3. 常同性のある不随意運動(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)
- 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)

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)

\*除外項目:原因が明らかな脳障害 (周産期の脳損傷、神経代謝性疾患、脳炎・脳症など)

②FOXG1 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なため、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。

往信の「FOXG1 関連症候群の診断基準(案)」(こ該当する患者(含疑い例)。

(91)	女					
	· Ж	FUXG1 <b>里候</b> 近1疾程#				
]	8		1. めり	<u>.</u>	0. なし	FOXG1 関連症候群
<i>l</i> 511	4					
例	囲	FOXG1 <b>欠損</b> 症候群				

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:		

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。

### FOXG1関連症候群 第二次調査個人票

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。

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

記載者氏名 	記載年月日 (西暦) 年 月 <u> </u>	F
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( )力月	
推定発症年齢	( ) 歳 ( ) カ月	
貴施設初診時年齢	(  )歳(  )力月	
診断した医療機関	1 貴院 2 他院(医療・療育機関名:	)
砂町でに医療機関	I	
≅◇₩C	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。	, )
診断		,
	3 FOXG1重複症候群	
	1 症状(	)
【複】診断の根拠	2 遺伝子診断(	)
	3 その他 ( ) 9 不日	明
T 知診時に認めたわた病性(ク	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( ) c	m
運動発達の遅れ	0 無 1 有(粗大運動レベル:       ) 9 不明	
	0 無 1 有(知的レベル: ) 9 不明	
リ知的発達の遅れ		
2 知的発達の遅れ 3 【複】けいれん		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 
3 【複】けいれん 【複】筋緊張の異常	0 無 1 有熱時けいれん 2 無熱時けいれん 3 他( ) 9 不         0 無 1 低下 2 亢進 3 ジストニア 4 他(	)
3 【複】けいれん 【複】筋緊張の異常 5 手操作、巧緻性の遅れ(消失)	0 無 1 有熱時けいれん 2 無熱時けいれん 3 他( ) 9 不         0 無 1 低下 2 亢進 3 ジストニア 4 他( ) 無 1 有 9 不明	)
3 【複】けいれん 【複】筋緊張の異常 5 手操作、巧緻性の遅れ(消失) [複】常同運動	0 無 1 有熱時けいれん 2 無熱時けいれん 3 他( )9 不         0 無 1 低下 2 亢進 3 ジストニア 4 他( )         0 無 1 有 9 不明         0 無 1 上肢 2 下肢 3 口 4 舌 5 他( )	)
は (複) けいれん (複) 筋緊張の異常 手操作、巧緻性の遅れ (消失) (複) 常同運動 (複) 視覚障害、眼球運動障害	0 無 1 有熱時けいれん 2 無熱時けいれん 3 他( )9 不         0 無 1 低下 2 亢進 3 ジストニア 4 他( )         0 無 1 有 9 不明         0 無 1 上肢 2 下肢 3 口 4 舌 5 他( )         0 無 1 固視・追視なし 2 眼振 3 斜視 4 他( )	)
は (複) けいれん (複) 筋緊張の異常 手操作、巧緻性の遅れ (消失) (複) 常同運動 (複) 視覚障害、眼球運動障害	0 無 1 有熱時けいれん 2 無熱時けいれん 3 他( )9 不         0 無 1 低下 2 亢進 3 ジストニア 4 他( )         0 無 1 有 9 不明         0 無 1 上肢 2 下肢 3 口 4 舌 5 他( )         0 無 1 固視・追視なし 2 眼振 3 斜視 4 他( )         0 無 1 有 9 不明	)
は (複) けいれん 【複) 筋緊張の異常 手操作、巧緻性の遅れ(消失) 【複) 常同運動 【複] 視覚障害、眼球運動障害 嚥下・摂食障害	0 無 1 有熱時けいれん 2 無熱時けいれん 3 他( )9 不         0 無 1 低下 2 亢進 3 ジストニア 4 他( )         0 無 1 有 9 不明         0 無 1 上肢 2 下肢 3 口 4 舌 5 他( )         0 無 1 固視・追視なし 2 眼振 3 斜視 4 他( )         0 無 1 有 9 不明         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	)
[複] けいれん [複] 筋緊張の異常 手操作、巧緻性の遅れ(消失) [複] 常同運動 [複] 視覚障害、眼球運動障害 嚥下・摂食障害	0 無 1 有熱時けいれん 2 無熱時けいれん 3 他( )9 不         0 無 1 低下 2 亢進 3 ジストニア 4 他( )         0 無 1 有 9 不明         0 無 1 上肢 2 下肢 3 口 4 舌 5 他( )         0 無 1 固視・追視なし 2 眼振 3 斜視 4 他( )         0 無 1 有 9 不明         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( )	)
【複】けいれん   【複】筋緊張の異常   手操作、巧緻性の遅れ(消失)   【複】常同運動   【複】視覚障害、眼球運動障害   嚥下・摂食障害   【複】睡眠障害   【複】 単眠障害   【複】 消化器症状	0 無 1 有熱時けいれん 2 無熱時けいれん 3 他( )9 不         0 無 1 低下 2 亢進 3 ジストニア 4 他( )         0 無 1 有 9 不明         0 無 1 上肢 2 下肢 3 口 4 舌 5 他( )         0 無 1 固視・追視なし 2 眼振 3 斜視 4 他( )         0 無 1 有 9 不明         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( )	)
[複] けいれん [復] 筋緊張の異常 手操作、巧緻性の遅れ(消失) [復] 常同運動 [復] 視覚障害、眼球運動障害 嚥下・摂食障害 [複] 睡眠障害 [複] 消化器症状 [複] 呼吸器症状	0 無 1 有熱時けいれん 2 無熱時けいれん 3 他( )9 不         0 無 1 低下 2 亢進 3 ジストニア 4 他( )         0 無 1 有 9 不明         0 無 1 上肢 2 下肢 3 口 4 舌 5 他( )         0 無 1 固視・追視なし 2 眼振 3 斜視 4 他( )         0 無 1 有 9 不明         0 無 1 芽中遊行 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( )         0 無 1 便秘 2 胃食道逆流 3 呑気 4 他( )	) ) )
【複】けいれん   【複】筋緊張の異常   手操作、巧緻性の遅れ(消失)   「複】常同運動   【複】視覚障害、眼球運動障害   [複】視覚障害   【複】 開影に   「複】 開北器症状   【複】 消化器症状   【複】 呼吸器症状   小頭	0 無 1 有熱時けいれん 2 無熱時けいれん 3 他( )9 不         0 無 1 低下 2 亢進 3 ジストニア 4 他( )         0 無 1 有 9 不明         0 無 1 上肢 2 下肢 3 口 4 舌 5 他( )         0 無 1 固視・追視なし 2 眼振 3 斜視 4 他( )         0 無 1 有 9 不明         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( )         0 無 1 便秘 2 胃食道逆流 3 呑気 4 他( )         0 無 1 無呼吸 2 過呼吸 3 他( )	) ) )
[復] けいれん [復] 筋緊張の異常  手操作、巧緻性の遅れ(消失) [復] 常同運動 [復] 視覚障害、眼球運動障害 嚥下・摂食障害 [復] 睡眠障害 [復] 消化器症状 [復] 呼吸器症状 【切頭 [復] 脳の構造的異常	0 無 1 有熱時けいれん 2 無熱時けいれん 3 他( )9 不         0 無 1 低下 2 亢進 3 ジストニア 4 他( )         0 無 1 有 9 不明         0 無 1 上肢 2 下肢 3 口 4 舌 5 他( )         0 無 1 固視・追視なし 2 眼振 3 斜視 4 他( )         0 無 1 有 9 不明         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( )         0 無 1 便秘 2 胃食道逆流 3 呑気 4 他( )         0 無 1 無呼吸 2 過呼吸 3 他( )         0 無 1 有 9 不明	) ) ) )
【複】けいれん   【複】筋緊張の異常   手操作、巧緻性の遅れ(消失)   「複】常同運動   【複】視覚障害、眼球運動障害   [複】視覚障害   眼球運動障害   [複】 開化器症状   【複】 呼吸器症状   「複】 呼吸器症状   「複】 呼吸器症状   小頭   【複】 脳の構造的異常   小奇形	0 無 1 有熱時けいれん 2 無熱時けいれん 3 他( )9 不         0 無 1 低下 2 亢進 3 ジストニア 4 他( )         0 無 1 有 9 不明         0 無 1 上肢 2 下肢 3 口 4 舌 5 他( )         0 無 1 固視・追視なし 2 眼振 3 斜視 4 他( )         0 無 1 有 9 不明         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( )         0 無 1 便秘 2 胃食道逆流 3 呑気 4 他( )         0 無 1 有 9 不明         0 無 1 有 (內容と検査:	) ) ) )
【複】けいれん   【複】筋緊張の異常   手操作、巧緻性の遅れ(消失)   【複】常同運動   【複】視覚障害、眼球運動障害   嚥下・摂食障害   【複】 時眠障害   【複】 消化器症状   【複】 呼吸器症状   小頭   【複】 脳の構造的異常   小奇形   その他	0 無 1 有熱時けいれん 2 無熱時けいれん 3 他( )9 不         0 無 1 低下 2 亢進 3 ジストニア 4 他( )         0 無 1 有 9 不明 0 無 1 上肢 2 下肢 3 口 4 舌 5 他( )         0 無 1 固視・追視なし 2 眼振 3 斜視 4 他( )         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( )         0 無 1 便秘 2 胃食道逆流 3 呑気 4 他( )         0 無 1 無呼吸 2 過呼吸 3 他( )         0 無 1 有 9 不明 0 無 1 有 9 不明 0 無 1 有 (內容と検査: 0 無 1 口蓋裂 2 軸後性多趾症 3 指趾癒合 4 他( )         0 無 1 有( )	) ) ) ) ) )
【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 0 無 1 低下 2 亢進 3 ジストニア 4 他( ) 0 無 1 有 9 不明 0 無 1 上肢 2 下肢 3 口 4 舌 5 他( ) 0 無 1 固視・追視なし 2 眼振 3 斜視 4 他( ) 0 無 1 有 9 不明 0 無 1 夢中遊行 2 入眼障害 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( ) 0 無 1 便秘 2 胃食道逆流 3 呑気 4 他( ) 0 無 1 無呼吸 2 過呼吸 3 他( ) 0 無 1 有 9 不明 0 無 1 有 (内容と検査: 0 無 1 口蓋裂 2 軸後性多趾症 3 指趾癒合 4 他( ) 0 無 1 有( )	) ) ) ) ) ) ) )
[複] けいれん [複] 筋緊張の異常 手操作、巧緻性の遅れ(消失) [複] 常同運動 [複] 視覚障害、眼球運動障害 嚥下・摂食障害 [複] 睡眠障害 [複] 呼吸器症状 「複] 呼吸器症状 小頭 [複] 脳の構造的異常 小奇形 その他  II 家族歴 (血族結婚、家族歴は、問	0 無 1 有熱時けいれん 2 無熱時けいれん 3 他 ( ) 9 不 0 無 1 低下 2 亢進 3 ジストニア 4 他 ( ) 0 無 1 有 9 不明 0 無 1 上肢 2 下肢 3 口 4 舌 5 他 ( ) 0 無 1 固視・追視なし 2 眼振 3 斜視 4 他 ( ) 0 無 1 有 9 不明 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 ( ) 0 無 1 便秘 2 胃食道逆流 3 呑気 4 他 ( ) 0 無 1 無呼吸 2 過呼吸 3 他 ( ) 0 無 1 有 9 不明 0 無 1 有 9 不明 0 無 1 有 (內容と検査: 0 無 1 有 (內容 ) ) 9 不 1	) ) ) ) ) ) ) )
3 【複】けいれん (複】筋緊張の異常 手操作、巧緻性の遅れ(消失) (複】常同運動 (複】視覚障害、眼球運動障害 (複】視覚障害、眼球運動障害 (複】睡眠障害 (複】呼吸器症状 (複】呼吸器症状 (複】呼吸器症状 (複】呼吸器症状 1、(複】脳の構造的異常 4、小奇形 5、その他  II 家族歴(血族結婚、家族歴は、問 血族結婚	0 無 1 有熱時けいれん 2 無熱時けいれん 3 他 ( ) 9 不 0 無 1 低下 2 亢進 3 ジストニア 4 他 ( ) 0 無 1 有 9 不明 0 無 1 上肢 2 下肢 3 口 4 舌 5 他 ( ) 0 無 1 固視・追視なし 2 眼振 3 斜視 4 他 ( ) 0 無 1 有 9 不明 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 ( ) 0 無 1 便秘 2 胃食道逆流 3 呑気 4 他 ( ) 0 無 1 無呼吸 2 過呼吸 3 他 ( ) 0 無 1 有 9 不明 0 無 1 有 9 不明 0 無 1 有 (内容と検査: 0 無 1 口蓋裂 2 軸後性多趾症 3 指趾癒合 4 他 ( ) 0 無 1 有 ( )         0 無 1 有 (内容と検査: 0 無 1 有 ( ) 0 無 1 有 ( )         0 無 1 有 ( )	) ) ) ) ) )
3 【複】けいれん (複】筋緊張の異常 手操作、巧緻性の遅れ(消失) (複】常同運動 (複】視覚障害、眼球運動障害 感下・摂食障害 (複】睡眠障害 (複】時眠障害 (複】呼吸器症状 (複】呼吸器症状 (複】呼吸器症状 小頭 (複】脳の構造的異常 小奇形 その他	0 無 1 有熱時けいれん 2 無熱時けいれん 3 他 ( ) 9 不 0 無 1 低下 2 亢進 3 ジストニア 4 他 ( ) 0 無 1 有 9 不明 0 無 1 上肢 2 下肢 3 口 4 舌 5 他 ( ) 0 無 1 固視・追視なし 2 眼振 3 斜視 4 他 ( ) 0 無 1 有 9 不明 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 ( ) 0 無 1 便秘 2 胃食道逆流 3 呑気 4 他 ( ) 0 無 1 無呼吸 2 過呼吸 3 他 ( ) 0 無 1 有 9 不明 0 無 1 有 9 不明 0 無 1 有 (內容と検査: 0 無 1 有 (內容 ) ) 9 不 1	) ) ) ) ) )

### 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	容图				)	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	引から)		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	ያ (		歳	力月	かり	ခ်)	2	過呼吸(		歳	カ	月から)	
7	嚥下・摂食障害	0	無	1	有	9 7	下明											
8	【複】消化器症状	0	無	1	便秘	2	胃負	食道逆流	<b>范</b> 3	7	多気	4	他(					)
9	その他(内容と年齢)	0	無	1	有(内	容[								;	歳	7	カ月)	

### b 運動機能

	2 223 1/2(1)0											
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	1 (	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	(	え カ月から	5)	2 口にあり(	歳	カ月から	5)
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	2 亢進( 歳	カ月から	5)	
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						Q/IQ					測定2 ) 不	-							)
2	言語機能	0	表出記	言語	<u></u> なし	1	単語	(			Ī	語)	2	二語	文	3	その他	-	9 不明	
3	【複】自閉性	2 多	抱っる	こを	嫌がる 歳	5 (	Dを要求 歳 i月から		力月	]から) 固執	)	3	視線	が合 カ		(	から) 歳 9 不I		カ月から)	4
4	【複】情緒異常	3		( 立<	(	· 表	歳 カ月 説 歳	から カ月	) ]から)		想 6	なく急	,		歳 歳 歳		カ月から カ月から) 月から)	5)		
5	知的・情緒機能の退行	0	無	1	有(		歳	7	カ月)	Ģ	9 7	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	i f	芨	カ月)	9	不明		
2	【複】有の場合、その発作型と頻度	0	無	_	全般発作	`		・週・月・	年	程度)		
		3	焦点発	作	( [	回/日・追	・月・	年 程度)	9	不明		
3	その他	0	無	1	有(							)

	0	無	(難	治性	Ė)						
	1	有	(発	作頻	度が50%以	以上減少)					
治療反応性	有	効だ	った治	療法	ま: 抗てん	かん薬(	)	、ケトン食療法	、外科治療	(	
					以上発作が消失		,		711112131	`	
					スエルドル バス 去: 抗てん	-,	)	、ケトン食療法	从扒沙店	(	
		ХЛІС	J / L/E	17.7.7.	4. 1/L C/U/	J70 <del>来</del> (	,	、フトン民源仏	、 기계 1/11/15	(	
e 睡眠異常											
睡眠覚醒リズム障害	0	無	1	有	( 歳	カ月)	9 不明				
入眠障害	0	無	1	有	( 歳	カ月)	9 不明				
<b>覚醒障害</b>	0	無	1	有	( 歳	カ月)	9 不明				
睡眠時呼吸障害	0	無	1	有	(  歳	カ月)	9 不明				
 過眠	0	無		有		力月)	9 不明				
日中の睡眠過多あるいは過度の眠気	<u> </u>			有		力月)	9 不明				
夜間中途覚醒	0	無	1	有	(  歳	カ月)	9 不明				
【複】夜泣き・夜驚	0	無	1	有	(夜泣き:		月から) 2	有 (夜驚:	歳 カ月から	5) 9	不
夢中遊行	0	無		有		カ月)	9 不明	15 (154.115)		-, -	
<del>ッ</del> ・下巡り その他		無			(内容	/3/1/	;	 歳 カ月)	9 不明		
との他 治療反応性		<u>無</u>			<u>(ドッロ</u> (有効だった	- 治療注・	,	/0W /J/3/	J 11-9/3		
<i>加泵</i> 及心住		##		汨	(有別に )に	.加尔広。					
f 視覚障害、眼球運動障害											
視力障害	0	無	1	有	( 歳	カ月)	9 不明				
斜視	0	無	1	有	( 歳	カ月)	9 不明				
眼振	0	無	1	有	( 歳	カ月)	9 不明				
その他	0	無	1	有	(内容		;	歳カ月)	9 不明		
抽後性多趾症 5趾癒今		無無		有有	9 不明						
指趾癒合	0	無	1	有	9 不明						
その他	0	無	1	有	(内容		)	9 不明			
IA-+-											
VII 猫骨											
V II   模宜	0										
	0		(脳梁	低形	が成・欠損、前	前頭葉低形成	循鎖化译句	E、単純脳回 そ	の他		
	1	有		低形	が成・欠損、育	前頭葉低形成	、髄鞘化遅延	E、単純脳回 そ	の他		
	1 9	有不明	月							SNP	アレ・
頭部MRI/CT異常	1 9 0	有 不明 未核	月 検査	1	成・欠損、育 G-band	前頭葉低形成 2 高精度			の他 GHアレイ 5	SNP:	アレー
頭部MRI/CT異常 染色体・遺伝子検査	1 9 0 6	有 不明 未校 その	月 食査 D他(	1	G-band	2 高精度		FISH 4 C		SNP:	アレー
頭部MRI/CT異常 染色体・遺伝子検査 検査した場合 染色体所見	1 9 0 6	有 不明 未材 その 異常	月 食査 D他( 常なし	1	G-band 1 所見あり	2 高精度	分染法 3	FISH 4 C		SNP	アレー
頭部MRI/CT異常 染色体・遺伝子検査 検査した場合 染色体所見 FOXG1遺伝子検査	1 9 0 6 0	有 不明 未校 その 異常	月 食査 D他( 常なし 食査	1	G-band 1 所見あり 有(検査実	2 高精度	分染法 3	FISH 4 C		SNP	アレー
頭部MRI/CT異常 染色体・遺伝子検査 検査した場合 染色体所見 FOXG1遺伝子検査 検査した場合 FOXG1遺伝子異常	1 9 0 6 0 0	有 不 未 その異 未 無	月 食査 D他( 常なし 食査 1	1 1	G-band 1 所見あり 有(検査実 (方法:	2 高精度	分染法 3	FISH 4 C	GHアレイ 5		
頭部MRI/CT異常 染色体・遺伝子検査 検査した場合 染色体所見 FOXG1遺伝子検査 検査した場合 FOXG1遺伝子異常	1 9 0 6 0 0	有 不明 未校 その 異常	月 食査 D他( 常なし 食査 1	1 1	G-band 1 所見あり 有(検査実	2 高精度	分染法 3	FISH 4 C			
頭部MRI/CT異常 染色体・遺伝子検査 検査した場合 染色体所見 FOXG1遺伝子検査 検査した場合 FOXG1遺伝子異常 その他	1 9 0 6 0 0	有 不材 その異 未 無 無	月 検査 D他( 常なし 検査 1	1 1 有	G-band  1 所見あり 有(検査実 (方法: (内容	2 高精度 (具体的に 施施設名	分染法 3	FISH 4 C	GHアレイ 5		
検査した場合 染色体所見 FOXG1遺伝子検査	1 9 0 6 0 0 0	有 不材 その異 未 無 無	月 食査 D他( 常なし 食査 1 1	1 1 有 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7	G-band  1 所見あり 有(検査実 (方法: (内容	2 高精度 (具体的に 施施設名	分染法 3	FISH 4 C	GHアレイ 5	9	アレー不明
頭部MRI/CT異常 染色体・遺伝子検査 検査した場合 染色体所見 FOXG1遺伝子検査 検査した場合 FOXG1遺伝子異常 その他 VIII <b>治療・療育</b> (使用歴のある 抗てんかん薬	1 9 0 6 0 0 0 0	有不様々の表を無無無等を	月 食査 D他( 常なし 食査 1 1	1 有 有 て 有	G-band  1 所見あり 有 (検査実 (方法: (内容 現在も内服	2 高精度 (具体的に 施施設名	分染法 3	FISH 4 C	GHアレイ 5	9	不明
頭部MRI/CT異常 染色体・遺伝子検査 検査した場合 染色体所見 FOXG1遺伝子検査 検査した場合 FOXG1遺伝子異常 その他 VIII 治療・療育 (使用歴のある 抗てんかん薬 他の内服薬	1 9 0 6 0 0 0 0	有 不 未 そ 異 未 無 無 等 無	月 検査 D他( 対なし 検査 1 1 1	1 1 有 有 て 有	G-band  1 所見あり 有 (検査実 (方法: (内容 現在も内服	2 高精度 (具体的に 施施設名	分染法 3	FISH 4 C	GHアレイ 5 )	9	不明
頭部MRI/CT異常 染色体・遺伝子検査 検査した場合 染色体所見 FOXG1遺伝子検査 検査した場合 FOXG1遺伝子異常 その他 VIII 治療・療育 (使用歴のある 抗てんかん薬 他の内服薬	1 9 0 6 0 0 0 0	有	月 全査 D他 ( ) 方 大会査 1 1 1 1	1   1   有   て   有   有	G-band  1 所見あり 有 (検査実 (方法: (内容 現在も内服 (薬剤名:	2 高精度 (具体的に 施施設名 中のものに(	分染法 3	FISH 4 C 結果 下さい)	GHアレイ 5 )	9 9 9	不明不明
頭部MRI/CT異常 染色体・遺伝子検査 検査した場合 染色体所見 FOXG1遺伝子検査 検査した場合 FOXG1遺伝子異常 その他 VIII 治療・療育 (使用歴のある 抗てんかん薬 他の内服薬 胃ろう その他の手術	1 9 0 6 0 0 0 0 0 0 0	有 不 未 そ 異 末 無 無 等 無 無 無	月 全 か か か か の か で が な し も な し も な し も も も し も は し は し に も は し に も は し に も は し に も し に し は し に に に に に に に に に に に に に	1 有有 て有有 有 有	G-band  1 所見あり 有 (検査実 (方法: (内容 現在も内服 (薬剤名: (薬剤名: (造設年齢:	2 高精度 (具体的に 施施設名 中のものに( 歳	分染法 3 〇印をつけて カ月) カ月、内	FISH 4 C 結果 下さい) 9 不明 容:	GHアレイ 5 )	9 9 9	不明
頭部MRI/CT異常 染色体・遺伝子検査 検査した場合 染色体所見 FOXG1遺伝子検査 検査した場合 FOXG1遺伝子異常 その他  VIII 治療・療育 (使用歴のある 抗てんかん薬 他の内服薬 胃ろう その他の手術 理学療法 (PT)	1 9 0 6 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0	有不未ぞ異末無無等無無無無無	月 全 か他( の他( のはなし 1 1 1 1 1	1 1 有有 て 有 有 有 有 有	G-band  1 所見あり 有(検査実 (方法: (内容 現在も内服 (薬剤名: (薬剤名: (造設年齢: (手術年齢:	2 高精度 (具体的に 施施設名 中のものに( 歳 歳	分染法 3	FISH 4 C  結果  下さい)  9 不明  容: ;現在の頻度: Final Part	GHアレイ 5 ) ) ) ]に回程度	9 9 9	不明不明不明不明
頭部MRI/CT異常 染色体・遺伝子検査 検査した場合 染色体所見 FOXG1遺伝子検査 検査した場合 FOXG1遺伝子異常 その他 VIII 治療・療育 (使用歴のある 抗てんかん薬 他の内服薬 胃ろう その他の手術	1 9 0 6 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0	有不未る異 未無無 等無無 無無無	月 全 か か か か か に が な し に に し に に し に に に に に に に に に に に に に	1 1 有 T 有 有 有 有 有 有 有 有 有 有 有 有 有 有 有 有	G-band  1 所見あり 有(検査実 (方法: (内容 現在も内服 (薬剤名: (薬剤名: (造設年齢: (手術年齢: (開始年齢:	2 高精度 (具体的に 施施設名 中のものに( 歳 歳	分染法 3	FISH 4 C 結果 下さい) 9 不明 容:	GHアレイ 5 ) ) ) ] 同に <u></u> 回程度 ]に <u></u> 回程度	9 9 9 ) 9 ) 9	不明不明不明不明

1 精神障害者自立支援 2 小児慢性特定疾患(診断名:

0 無

 IX
 医療費

 1
 【複】公費負担

その他	0 無	1 有(内容	) 9 不明
X 福祉関連			
通所	0 無	1 療育センター 2 その他(	) 9 不明
在宅介護支援	0 無	1 有 (内容	) 9 不明
入所	0 無	1 重症心身障害者・児施設 2 その他(	) 9 不明
その他	0 無	1 有(内容	) 9 不明
VI 70#			
XI その他         受診状況(最近1年間)	1 主に	院 2 主に入院 3 通院と入院 4 転院(転院先:	)
現在の状況	1 独歩	2 車いす 3 寝たきり	
最終受診日	(西暦)	年 月 日	
	スが 1 ページと 電話(電 E-MAIL ファック その他( ご都合の	アドレス: 、(ファックス番号:	) ) )
2 連絡を受けたくない	(		)
ご協力ありがとうございました。			

- 4 -

# CDKL5 欠損症候群の疫学調査へのご協力のお願い

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。

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 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 候群疫学調査を行うこととさせていただきました。 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 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

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 ていただきたく存じます。 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 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

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。 なにとそ、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

## CDKL5 欠損症候群の診断基準

めるもの 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

- 1. 運動発達の遅れ (生後早期から)
- 2 知的発達の遅れ(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
- 常同運動(指しゃぶり、足組みなど)

6

7. 視覚障害 (固視・追視なし、眼振など)

5. 手の巧緻性、手操作の遅れ

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
- J 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
- 6. 小頭

٦

\*除外項目:原因が明らかな脳障害(周産期の脳損傷、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:itoh@ncnp.go.jp

## FOXG1 関連症候群の全国疫学調査 一次調査用紙

い場合でも「0. なし」に○をつけ、ご返送をお願いします。 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 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 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

i,
往信の
「FOXG1 関連症例
<b>素群の診断基</b> 注
(繰)
隼(案)」に該当する患者(記
(含疑い例)。

		FOXG1 関連症候群	
		0. なし	
		1.	
	,	: 9t 5	
	FOXG1 <b>重複</b> 症候群		FOXG1 <b>欠損</b> 症候群
女	男	Ø	男
例	例	例	

ご相談やご連絡がありましたら、ご記入ください。

5

記載医師御氏名:	

記載年月日: 貴施設名・ご所属:

ますので、ご協力をお願い申し上げます 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 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

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。 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

1 異常

### 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

9 不明

電話 E-MAIL  小児科 2 小児神経科 3 その他 ( )  1 男 4年月 1昭和 2平成 3 令和 4 西暦 ( ) 年 (		
小児科 2 小児神経科 3 その他( )		
1 B		
: 1 男 ▮生年月   1 昭和 2 平成 3 令和 4 西暦 ( )年 ( )年 (	)月	=======================================
	//」 道・府・県	
		K 114
)歳(  )カ月		
)歳(  )カ月		
)歳()カ月		
黄院   2   他院(医療・療育機関名: 		
	こください	·。)
		)
症状(		)
遺伝子診断(		)
その他 ( )	9	不明
	) 9	9 不明
無 1 有((初診時年齢: )知的レベル:	) 9	9 不明
無 1 有熱時けいれん 2 無熱時けいれん 3 他(	) 9	9 不明
無 1 低下 2 亢進 3 ジストニア 4 他(		)
無 1 有 9 不明		
無 1 上肢 2 下肢 3 口 4 舌 5 他(		)
無 1 固視・追視なし 2 眼振 3 他( )		
無 1 有 9 不明		
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	民
日中の過度の眠気 7 他(		
無 1 便秘 2 胃食道逆流 3 呑気 4 他(		)
無 1 無呼吸 2 過呼吸 3 他(		)
無 1 有 9 不明		
無 1 有(内容と検査:		)
無 1 有(		)
1	一	( ) 歳 ( ) カ月 ( ) 歳 ( ) カ月 ( ) 歳 ( ) カ月  貴院 2 他院 (医療・療育機関名:  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 連伝子診断 ( その他 ( ) 9 <b>状を主訴に初めて医療機関を受診した時)</b> 無 1 有 ( 初診時年齢: ) 粗大運動レベル: ) 9 無 1 有 ( 初診時年齢: ) 知的レベル: ) 9 無 1 有 ( 初診時年齢: ) 知的レベル: ) 9 無 1 有熱時けいれん 2 無熱時けいれん 3 他 ( ) 9 無 1 有 9 不明 無 1 上肢 2 下肢 3 口 4 舌 5 他 ( ) 無 1 有 9 不明 無 1 妻中遊行 2 入眠障害 3 覚醒障害 4 睡眠時呼吸障害 5 過時日中の過度の眠気 7 他 ( ) ) ( ) 無 1 便秘 2 胃食道逆流 3 吞気 4 他 ( ) 無 1 有 9 不明

1 有(内容

0 無

	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 阳序《杜佛协序》《右每二〇)		. ,																	
	VI 現病の特徴的症状の有無につい	۱ ر	. * (		) (2	さんの発	現年齢·	を記し	てくた	さい										
	a 身体所見								`											
	初診時身長	1	(						) cn		7									
	初診時体重	1	(						) kg		7									
	初診時頭囲	1	(			,			) cn		7									
	頭囲の発育速度低下	<u> </u>	無 		有		歳		カ月た			, 不	明							
5	【複】視覚障害	0				視・追			2 眼		3 f						)			
		0	••••			呼吸(		歳			から)			過呼吸			歳	カ۶	引から	,)
6	【複】呼吸器症状	3		_め(		歳		力月	から)	4	吞気	. (	苈	芨		から				
		5		(内名										;	歳	<i>J</i> .	月から	)	9 7	下明
7	嚥下・摂食障害	0	無		有		不明													
8	【複】消化器症状	0	無	1	便	秘	2 目	食道	逆流	3	吞気	ī	4 1	他(						)
9	その他(内容と年齢)	0	無	1	有	(内容										;	歳	ナ	5月)	
	\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\																			
	b 運動機能	١_	frrr									·	10							
	頸定	<del>                                     </del>	無		有		歳		カ月た			7 不								
	寝返り	0	無		有		歳		カ月た			7 不								
	座位	0			有		歳		カ月た			7 不								
	四つ這い移動	0	無	1	有		歳		カ月だ			7 不								
	有の場合、その異常パターン	0				(内容				)		7 不								
	独歩	<b></b>	未		有		歳		カ月た			7 不								
7		1	横摇			様)				先步行	3	そ0	ひ他(						)	9 不
8	手操作、巧緻性の遅れ(消失)	0	無		有		歳		カ月た			7 不								
9	  【複】常同運動	0	••••		_	にあり	•	歳			から)			こにあ	り (		歳	力月	lから)	)
		3	足に	あり	(	蒜	ŧ	力月	から	)	2	7 不	明							
10	他の不随意運動		無																	)
			時期:																	
11	【複】筋緊張異常		無											(	歳		カ月かり	ခ <u>ဲ</u> )		
	NEET I MAN - NE (-		ジス												~ \					
	運動機能の退行		無							)	(	成		DЕ	1から)	1	9 不明			
13	その他	0	無	1	有	(														)
	c 知的および情緒発達																			
	加色序字	0	無	1	有	(推定	DQ/I	Q :			、浿	定方	去:_							)
1	知的障害 	(	施行時	5年齢	i : _		裁	力 <i>/</i>	月)		9	不明								
2	言語機能	0	表出	言語	なし	1	単語	<b>E</b> (			話	돌)	2	二語	文	3	その他	9	不明	
		0	無	1	欲	しいも	のを動	要求し	ない	(おと	なしい	١) (		歳	7	カ月が	から)			
3	【複】自閉性	2	抱っ	こを	嫌が	る(	j	歳	カ	月から	5)	3 1	視線	が合れ	ない	(	歳	ナ	り月か	ら)
J		4	多動	(		歳	カ	月から	5)	5 I	固執	(	歳		カ月が	から)				
		6	その	他(		歳	:	カ月カ	から)	9	不明									
																	カ月かり			
4	  【複】情緒異常																カ月から			
•															裁	カ	月から)			
			じっ										不明							
	知的・情緒機能の退行		無				歳		カ月)		9 不	明								
6	その他	0	無	1	有	(														)

2 出生時の体格

在胎週数(

週

日)

体重(

g)

身長(

cm)

頭囲(

cm)

### 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、初発時の発作型	0 無 1 強直発作 2 強直間代発作 3 ミオクロニー発作 4 欠神発作 5 部分発作
2	【传】有00%白、初光时00光TF空	6 てんかん性スパスム 7 その他 ( ) 9 不明
		1 強直発作( 回/日・週・月・年 程度)
		2 ミオクロニー発作( 回/日・週・月・年 程度)
2	【複】有の場合、現在の発作型と	3 部分発作( 回/日・週・月・年 程度)
J	頻度	4 てんかん性スパスムス ( 回/日・週・月・年 程度)
		5 多相性けいれん(過運動発作ー強直発作ースパスムなど)( 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 カ月; 持続期間 年 月) 9 不明
		0 無 (難治性)
		1 有 (発作頻度が50%以上減少)
5	治療反応性	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	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(夜鶩	<b>善                                    </b>	ጀ	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		
11	治療反応性	0	無	1	有	有効だった	台療法(							)	

### 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	未検証	ì	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	よし		1 所見あり(具体的に			)
4	CDKL5遺伝子検査	0	未検証	ì	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			)
J		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 $\bigcirc$ 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	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

		0	無	1	精神障害者自立支援	曼	2 小児慢性	特	定疾患(診断名	:			)
1	【複】公費負担	3	心身際	章害者	<b>医療費助成制度</b>	4	療育手帳	5	身障者手帳	6	その他(		
		)	9	不明	1								
2	その他	0	無	1	有(内容						)	9	不明

### X 福祉関連

		1	主に領	iľœ	2 主に入院 3 通院と入院 4 転院(転院生・			)
	XI その他							
4	その他	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
2	在宅介護支援	0	無	1	有(内容	)	9	不明
1	通所	0	無	1	療育センター 2 その他(	)	9	不明

1	受診状況(最近1年間)	1	主に通院	2	主に入り	完	3	通院と	入院	4	転院	(転防	完先:			)
T	文彭八冼(取近1年间)	9	不明													
		1	独歩	2	車いす		3	寝たき	り							
2	現在の状況	4	死亡(死亡時	f年i	蛉:		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。)

. • • •	(Human) Chinical Domina	1、 クと同じとの行為、と記入のの支援のクなと70。 /	
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。