

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。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。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たとともに、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。また、MECP2重複症候群のてんかんの時系列を解析した。乳幼児期にてんかん発作は出現せず、学童期に焦点発作で発症し、てんかん性スパズムや非けいれん性てんかん重積を呈し、難治に経過し、退行を認めた。てんかん発作の進行と退行は、MECP2重複症候群の臨床的特徴と考えられた。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 30 例と CDKL5 症候群 52 例の患者数であった。これらの解析結果から、診断基準を作成する。

MECP2 重複症候群、FOXG1 症候群、CDKL5 症候群の臨床症状に基づく診断基準は特異性が低く、確定診断のためには遺伝子診断が必要である。MECP2 重複症候群は MECP2 遺伝子の重複を原因とし、遺伝学的検査が唯一の確定診断法である。スクリーニング的にはマイクロアレイ染色体検査が極めて有用である。しかし、マイクロアレイ染色体検査は網羅的遺伝学的検査であることから留意すべき点がある。マイクロアレイ染色体検査を本症候群の診断に用いる場合の考慮すべき点を検討した。マイクロアレイ染色体検査に加えて当該領域のプローブを用いた FISH 検査が、特に保因者診断では重要と考えられた。

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。

患者家族会との研修会と講演会を予定していたが、COVID19によりオンライン開催とした。

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・准教授

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

MECP2 重複症候群及び FOXP1 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、2019 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。FOXP1 症候群と CDKL5 症候群はレット症候群の非典型型とされていたが、世界的に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。

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。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、同時に、遺伝子診断による診療支援と患者家族会の支援を行う。

MECP2 重複症候群及び FOXP1 症候群、CDKL5 症候群の確定診断に必要な遺伝子診断体制を確立する。MECP2 重複症候群では、スクリーニング的にはマイクロアレイ染色体検査が極めて有用であるが、網羅的遺伝学的検査であることから留意すべき点があり、マイクロアレイ染色体検査を本症候群の診断に用いる場合の考慮すべき点を検討した。

本研究では、これまでの実績をもとに調査研究や診断基準策定を行い、小児慢性特定疾病及び指定難病の登録を行なう。また、これらの疾患の遺伝子診断や診療支援、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 FOXP1 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）：遺伝子解析は、MECP2 重複症候群では、MLPA 法とアレイ CGH 法を用いて解析した。転座が疑われる場合には、FISH 法を行った。FOXP1 症候群と CDKL5 症候群では、サンガー法あるいは MLPA 法で行い、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を行った。また、マイクロアレイ染色体検査は Agilent 社製マイクロアレイシステムを使用し、解析プラットフォームは SurePrint G3 シリーズを用いた。FISH 解析で用いる BAC クローンは、CHORI 32K plate から選択し、通常法で抽出・ラベリング後、Carl Zeiss 製蛍光顕微鏡と MetaSysrwsms 製 Isis で観察をおこなった。hg19 に準拠した UCSC Genome Browser に従って検討した。ISCA データ、および DECIPHER データなどのデータベースを参照して検出された copy number variations（CNV）の意義を検討した。

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のちに、承認内容に準拠して調査研究及び遺伝子解析等を行なった。

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30例とCDKL5症候群52例の患者数であった。有病率は、FOXG1症候群が38.72（27.83-49.61（95%信頼区間））人、CDKL5症候群が70.73（51.57-81.90（95%信頼区間））人であった。

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5例あり、そのうち3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た。FOXG1症候群の遺伝子診断は2例の依頼があり、1例で診断が確定した。CDKL5症候群は、依頼を受けた4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。

MECP2重複症候群の遺伝子解析では、重複領域はXq28領域のMECP2を中心として0.3Mbから数Mbに

および、腕内重複および転座逆位由来の再構成（rec）症例も見られた。Xqterを重複領域に含む症例ではXq subtelomereプローブによるFISH検査が有用であったが、中間部の重複では、当該領域にマップされるBAC cloneなどを用いたFISHが必要であった。定量PCRでは、常染色体への挿入転座の判定は困難であった。今回の解析集団でも常染色体への転座重複例が認められたことから、慎重な解析が必要である。

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（延期）、あるいはオンライン開催した。

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解析している。

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。

CDKL5 症候群の遺伝子診断を行った 2 例は、臨床症状の診断基準を満たしていたが、CDKL5 遺伝子に病的変異は検出されなかった。本症の診断には、遺伝子検査が必須であると考えられた。また、MECP2 重複症候群と FOXP1 症候群についても、臨床症状と遺伝子診断結果の蓄積により、感度・特異度の高い診断基準策定の必要がある。

MECP2 重複症候群は X 連鎖性の遺伝形式をとり、罹患男性の大多数はヘテロ接合体の母親から MECP2 重複を受け継いでいるが、de novo の遺伝子変化もある。マイクロアレイ染色体検査は有用であるが、再構成の位置的情報は限界がある。マイクロアレイ染色体検査による診断では十分留意すべき事項であった。

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、FOXP1 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、FOXP1 症候群、CDKL5 症候群の遺伝子診断体制を確立した。

FOXP1 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。

MECP2 重複症候群、FOXP1 症候群、CDKL5 症候群の臨床症状に基づく診断基準は、特異性が低く、確定診断のためには遺伝子診断が必要である。今後、症例の蓄積によって、診断基準の感度・特異度を評価する必要がある。一方、MECP2 重複症候群のマイクロアレイ染色体検査では、転座・組換えによる発症例もあり慎重な対応が必要である。

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. 伊藤雅之. MECP2 Rett 症候群. 小児遺伝子疾患辞典. 小児科診療特集. vol.84 (11), 診断と治療社. 東京. 1484-1486pp, 2021.

2. 伊藤雅之. Rett 症候群. 遺伝子医学 37 巻. メディカルドゥ. 112-119pp, 東京. 2021 年 7 月.
3. Ohashi I, Kuroda Y, Enomoto Y, Murakami H, Masuno M, Kurosawa K. 6p21.33 Deletion encompassing CSNK2B is associated with relative macrocephaly, facial dysmorphism, and mild intellectual disability. Clin Dysmorphol 2021; 30(3): 139-141.
4. 黒澤健司 遺伝学的検査 小児保健ガイドブック 診断と治療社 秋山千枝子、五十嵐隆、岡明、平岩幹夫編集 p197-200. 2021.4.22.
5. Wakabayashi T, Fukumura S, Takahashi S, Kurosawa K, Miyamoto S, Tsuchida K, Kato S, Tsugawa T, Sakai Y, Kawasaki Y. Stereotyped upper limb movement in MECP2 duplication syndrome. Neurology 2021; 97: 92-94,
6. 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.
7. Akaba Y, Takahashi S, Takeguchi R, Tanaka R, Nabatame S, Saitsu H, Matsumoto N. Phenotypic overlap between FOXP1 syndrome and PDH deficiency. Clin Case Rep 2021; 9: 1711-1715
8. 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.
9. 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.
10. 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;7:32.
11. 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 ;7:29.

2. 学会発表

- 1.高橋悟、竹口諒、田中亮介、黒田真実、鈴木菜生、
発達性てんかん性脳症CDKL5欠損症における変異
アレル頻度と臨床像との関係、日本てんかん学会第
28回北海道地方会、2022年2月19日（札幌市、オン
ライン開催）。
2. 黒澤健司 榎本友美 鶴崎美徳 SET および
SPTAN1 を含む 9q34.11 欠失症候群は地歴障害と
特徴的顔貌を示す 第 61 回日本先天異常学会学
術集会 2021.8.7-8. 東京 ウェブ ポスター
3. 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
4. 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

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

1. MECP2重複症候群患者家族会との交流会（2021
年10月10日）を開催した（オンライン）。シンポ
ジウム開催を2022年2月27日開催した（オンライ
ン）。FOXG1症候群家族会との交流会とCDKL5
症候群家族会との交流会（2021年12月5日）をオン
ラインで行った。
2. 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。

(資料1)

MECP2 重複症候群の診断基準

A 症状

(主項目)

1. 重度の知的障害
2. 乳児期からの筋緊張低下
3. 繰り返す感染 (易感染性)
4. 幼児期以降の難治性てんかん
5. 消化器症状 (重度の便秘、胃食道逆流)
6. 特徴的な顔貌 (細長い指と細長い爪、落ちくぼんだ目、眼間開離、広い鼻梁、小さな口、テント状の口、大きな耳)

(副項目)

1. 男児 (男性)
2. アデノイド肥大
3. 手・腕の常同運動
4. 進行性の痙性麻痺

B 検査所見

血液・生化学的検査所見：低 IgA 血症、低 IgG2 血症。

C 鑑別診断

アンジェルマン症候群、レット症候群など他の精神運動発達遅滞を伴う疾患。

D 遺伝学的検査

MECP2 遺伝子の数的異常 (MLPA、アレイ CGH、FISH を組み合わせた検査による)。

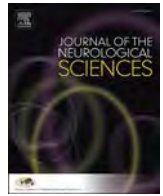
<診断のカテゴリー>

Definite：Aの(主項目)のうち4項目以上(あるいは(主項目)のうち3項目かつ(副項目)のうち3項目)、かつCの鑑別疾患を除外し、Dを満たすもの。

Probable：Aの(主項目)のうち4項目以上(あるいは(主項目)のうち3項目かつ(副項目)のうち3項目)、かつCの鑑別疾患を除外したもの。

Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

Journal of the Neurological Sciences

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jns

Early diagnosis of *MECP2* duplication syndrome: Insights from a nationwide survey in Japan

Ryo Takeguchi^{a,*}, Satoru Takahashi^a, Yuichi Akaba^a, Ryosuke Tanaka^a, Shin Nabatame^b, Kenji Kurosawa^c, Toyojiro Matsuishi^d, Masayuki Itoh^e

^a Department of Pediatrics, Asahikawa Medical University, Hokkaido, Japan

^b Department of Pediatrics, Graduate School of Medicine, Osaka University, Osaka, Japan

^c Division of Medical Genetics, Kanagawa Children's Medical Center, Kanagawa, Japan

^d Research Center for Rett syndrome, St. Mary's Hospital, Fukuoka, Japan

^e Department of Mental Retardation and Birth Defect Research, National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry, Tokyo, Japan

ARTICLE INFO

Keywords:

MECP2 duplication syndrome
Dysmorphic features
Infantile hypotonia
Motor developmental delay
Intractable epilepsy
Recurrent infections

ABSTRACT

This study aimed to elucidate the clinical characteristics of *MECP2* duplication syndrome (MDS), particularly at initial presentation, and to provide clinical clues for the early diagnosis of this condition. We conducted a nationwide survey for MDS by sending questionnaires to 575 hospitals where board-certified pediatric neurologists were working and 195 residential hospitals for persons with severe motor and intellectual disabilities in Japan. This survey found 65 cases of MDS, and clinical data of 24 cases in which the diagnosis was genetically confirmed were analyzed. More than half of the patients (52%) had visited a hospital at least once during infancy due to symptoms associated with MDS, with a median age at the initial visit of 7 months. The symptoms that were frequently prevalent at the first visit were facial dysmorphic features, hypotonia, motor developmental delay, and recurrent infections. Dysmorphic features included small mouth, tented upper lip, tapered fingers, and hypertelorism. Other symptoms, including epilepsy, intellectual disabilities, autistic features, stereotypic movements, and gastrointestinal problems, generally appeared later with age. Some symptoms of MDS were found to be age-dependent and may not be noticeable in infancy. Recognition of these clinical characteristics may facilitate the early diagnosis and proper treatment of patients with MDS, improve their long-term outcomes, and help adapt appropriate genetic counseling.

1. Introduction

MECP2 duplication syndrome (MDS) is a rare and severe neurodevelopmental disorder caused by duplication or extra copies of the *MECP2* gene on the X chromosome (Xq28). It is estimated that approximately 1% of unexplained X-linked intellectual disabilities may be caused by *MECP2* duplication [1]. Recent studies have revealed the clinical characteristics common to patients with MDS, including severe intellectual disability, recurrent infections, refractory epilepsy, gastrointestinal symptoms, and characteristic facial features [2–8]. Developmental regression often follows the onset of epilepsy [9] and recurrent infections and their complications may be the primary cause of early death [5]. Thus, early diagnosis and treatment may reduce the risk of early death or developmental regression and contribute to improving life expectancy and neurological outcomes.

A recent study in mice with *MECP2* duplication showed that anti-sense oligonucleotide treatment could induce broad phenotypic rescue [10], indicating the possible reversibility of functional deficits in MDS. However, although many reports have described the natural course of MDS, few studies have evaluated the initial clinical symptoms.

Accordingly, the purpose of this study was to elucidate the clinical characteristics of MDS, particularly at the initial presentation, using a nationwide survey in Japan and to provide clinical insights into the early diagnosis of MDS.

2. Materials and methods

2.1. Patient enrollment

A two-step nationwide questionnaire survey of MDS in Japan was

* Corresponding author at: Department of Pediatrics, Asahikawa Medical University, 2-1-1-1 Midorigaoka-Higashi, Asahikawa, Hokkaido 078-8510, Japan.
E-mail address: takeguchi5p@asahikawa-med.ac.jp (R. Takeguchi).

<https://doi.org/10.1016/j.jns.2021.117321>

Received 5 October 2020; Received in revised form 8 January 2021; Accepted 13 January 2021

Available online 19 January 2021

0022-510X/© 2021 Elsevier B.V. All rights reserved.

conducted in 2017. This study was approved by the Ethics Committee of National Center of Neurology and Psychiatry and supported by the Japan Pediatric Society. A primary questionnaire was used to survey the actual number of genetically and/or clinically confirmed cases of MDS and was initially sent to 770 facilities. The survey included the diagnostic criteria for MDS, available from the Information Centers for Specific Pediatric Chronic Diseases, Japan (https://www.shouman.jp/disease/instructions/13_01_033/). As the website is presented only in Japanese, an English version of the diagnostic criteria has been provided in the supplementary material (Supplementary Table 1). The facilities included 575 hospitals where board-certified (the Japanese Society of Child Neurology) pediatric neurologists were working and 195 residential hospitals for persons with severe motor and intellectual disabilities. After the primary questionnaire was returned, a secondary questionnaire was sent to physicians who had patients and who agreed to participate in the secondary questionnaire. Informed consent was obtained from all patients' parents for participation in this study and for use of the patients' facial photographs and brain magnetic resonance imaging (MRI) data.

2.2. Contents of the questionnaire

The second survey aimed to elucidate the clinical features of patients with MDS. The secondary questionnaire included perinatal history, growth parameters, dysmorphic features, motor development, intellectual and behavioral development, epilepsy and seizure, recurrent infections, feeding and gastrointestinal problems, brain MRI findings, and other characteristics. Physicians were asked about these clinical features not only at the time of the second survey but also at the time of the first visit, i.e., when the patient visited the hospital for the first time due to symptoms associated with MDS. Medical history of each patient including their developmental milestones was reported by their attending physicians. In this study, "intellectual regression" was defined as loss of acquired cognitive, language, and social skills and "developmental regression" was defined as intellectual regression and/or loss of acquired motor skills.

2.3. Statistical analysis

Classical descriptive statistics were generated using medians and ranges for continuous variables and frequencies and percentages for categorical variables.

3. Results

3.1. Study population

In the primary survey, responses were obtained from 550 of the 770 facilities, with a response rate of 77%. Of these, 40 facilities reported 62 patients (52 males, 9 females, and 1 unknown). The secondary survey collected clinical information on 23 patients from 15 facilities. Two patients whose diagnosis was made only clinically were excluded from evaluation of the clinical characteristics of MDS in this study. Three patients who had recently confirmed the genetic diagnosis in our facility were included; thus, 24 patients were enrolled in this study. All patients were male, and there were five familial cases belonging to two families in which at least two family members had MDS. The median length of follow-up was 5.5 years (range: 5 months to 30 years). Genetic testing methods used for molecular diagnosis were reported in 22 of 24 patients and included array comparative genomic hybridization ($n = 18$; 74%), multiplex ligation-dependent probe amplification ($n = 6$), fluorescence in situ hybridization ($n = 3$), whole-exome sequencing ($n = 2$), and single nucleotide polymorphism array ($n = 1$). The remaining two patients were also diagnosed by molecular genetic methods; however, the details of these methods were not reported.

3.2. Perinatal findings

Perinatal complications were present in 45% of the patients (10 of 22) and included fetal growth restriction ($n = 3$), pregnancy-induced hypertension ($n = 2$), fetal asphyxia ($n = 1$), threatened premature delivery ($n = 1$), breech presentation ($n = 1$), nuchal cord ($n = 1$), and cephalopelvic disproportion ($n = 1$). The cesarean birth rate was higher in patients with MDS (7 of 22, 32%) than in those (18.5%) reported in a previous nationwide study in Japan [11]. The median term of birth ($n = 23$) was 38 weeks of gestation (range: 33–40 weeks). Three patients were born prematurely. The median birth weight ($n = 23$) was 2701 g (range: 1346–4096 g); however, the low birth weight (< 2500 g) rate was 35% (8 of 23), which was more than four times higher than that (8.3%) in a Japanese population [12]. Other birth parameters were within the normal range, with a median height of 47.3 cm (range: 41.8–52.0 cm) and median head circumference of 32.8 cm (range: 28.5–35.0 cm). Complications during the neonatal period were present in 29% of patients (6 of 21) and included breathing problems ($n = 2$), weak cry ($n = 1$), neonatal asphyxia ($n = 1$), and fetal hydrops ($n = 1$). One patient developed pneumonia 9 days after birth.

3.3. Clinical characteristics at the time of the first visit

The median age of the patients at the first visit was 7 months (range: birth to 11 years). The growth parameters ($n = 13$) were mainly in the normal range, with a mean weight at +0.1 standard deviation (SD) score (SDS; range: -2.5 SDS to +2.8 SDS), mean height at -0.9 SDS (range: -2.4 SDS to +3.5 SDS), and mean head circumference at +0.9 SDS (range: -5.3 SDS to +1.3 SDS). Two of nine (22%) patients had microcephaly (occipitofrontal head circumference < -2 SDS). Facial or limb dysmorphic features were observed in almost all patients (22 of 23; 96%) at the first visit. Details of the dysmorphic features are shown in Table 1. We were able to collect photographs of the faces of 12 patients from early infancy to school-age or older (Fig. 1). The most common features were small mouth (57%), tented upper lip (57%), tapered fingers (39%), and hypertelorism (39%). Motor developmental delay was the most common early presentation and was observed in 77% (17 of 22) of patients. Hypotonia developed by 4 months of age (range: 0–36 months) and was present in 86% (18 of 21) of patients. Abnormal behaviors, such as screaming and bursting into laughter, were present in 27% (6 of 22) of patients. Stereotypic movements of the upper limbs, including finger sucking, biting, and rubbing, were recognized in 41% (9 of 22) of patients. Bruxism was present in 27% (6 of 22) of patients. A history of febrile or afebrile seizures was recognized in 29% (7 of 24) of patients and epilepsy was present in 13% (3 of 23) of patients. A history of recurrent infections was observed in 55% (12 of 22) of patients. Gastrointestinal problems were present in 41% (9 of 22) of patients, with constipation in 32% (7 of 22) of patients and gastroesophageal reflux in 14% (3 of 22) of patients. Feeding problems were present in one patient.

3.4. Clinical characteristics and complications at the time of the survey

The median age of the patients at the time of the survey was 9.6 years (range: 1–32 years). Gross motor development is described in Table 2.

Table 1

Characteristic facial and limb dysmorphic features recognized at the first visit.

Dysmorphic features	Present / total $n = 23$ (%)
Small mouth	13 (57)
Tented upper lip	13 (57)
Tapered fingers	9 (39)
Hypertelorism	9 (39)
Prominent nasal bridge	8 (35)
Deep set eyes	6 (26)
Large ears	6 (26)



Fig. 1. Facial phenotype of a selection of patients with *MECP2* duplication syndrome. Note an evolution of facial features from early infancy to school age or adulthood (from left to right). In early infancy, patients shared common facial features consisting of a round face with a small mouth and thin upper lip. Over time, the face became elongated, with prominent nose and ears and a thick lower lip.

Table 2
Gross motor development.

Developmental milestones	Percentage of achievement (%)	Age of achievement median, mo (range)
Head control	21/22 (95)	5 (3–36)
Rolling over	17/19 (89)	11 (3–36)
Sitting alone	21/23 (91)	12 (7–43)
Crawling	7/19 (37)	30 (16–60)
Walking alone	9/23 (39)	60 (18–96)

Over 90% of the patients (21 of 23) achieved independent sitting; however, only 39% (9 of 23) could walk independently. The median age of independent walking was delayed to 5.0 years (range: 1.5–8.0 years). Five patients exhibit walking abnormalities, including ataxic gait ($n = 5$), knee hyperextension ($n = 2$), and toe walking ($n = 1$). Spasticity in the lower limbs was present in only 9% (2 of 22) of patients. All of the patients had intellectual disabilities, which ranged from severe (IQ 20–35; 5 of 18, 28%) to profound (IQ below 20; 13 of 18, 72%; Table 3). The majority of the patients (16 of 22, 73%) could not speak any meaningful words. Six patients could speak meaningful words, but only a few, and no patients could speak two-word phrases. Intellectual regression was reported in 27% of patients (6 of 22). Autistic features were present in 53% (9 of 17) of patients. Abnormal behaviors were present in 41% (7 of 17) of patients. Stereotypic movements were recognized in 41% (9 of 22) of patients, and bruxism was present in 52% (11 of 22) of patients, with a median age at onset of 2 years (range: 1–5 years). Epilepsy, which was present in 67% (16 of 24) of patients, developed in 6% (1 of 16) of patients in infancy (< 1 year of age), 56% (9 of 16) of patients at toddler- or preschool-age (1–6 years of age), and 38% (6 of 16) of patients at school-age or older (> 6 years of age), with a median age at onset of 4.4 years (range: 2 months to 22 years; Table 4). Seizure types were generalized seizures (9 of 14, 64%) and focal seizures (8 of 14, 57%), and four patients had both types of seizures. Patients were treated with antiepileptic drugs, such as valproic acid (9 of 13,

69%) and levetiracetam (7 of 13, 54%). Epilepsy was successfully treated with monotherapy in 31% of cases, and the majority of patients (9 of 13) were administered polytherapy, with 78% of the patients taking three or more drugs. One patient received corpus callosotomy and vagus nerve stimulation. Seizure frequency was reported as daily in 36% (5 of 14) of patients, weekly in 21% (3 of 14) of patients, monthly in 21% (3 of 14) of patients, and yearly in one patient, with periodic seizures in a cluster reported in one patient and no seizures reported in one patient. Four patients were diagnosed with Lennox-Gastaut syndrome, and one patient was diagnosed with West syndrome. A history of recurrent infections was observed in 78% (18 of 23) of patients. Infections often became severe and required hospitalization. Infections occurred twice or more per year in 52% of the patients in infancy, 64% of patients at toddler- or preschool-age, and 50% of patients at school-age or older (Table 4). Surprisingly, one patient developed infections 15 times a year at preschool-age. Infections in the respiratory tract were observed in 67% (14 of 21) of patients in infancy, 77% (17 of 22) of patients at toddler- or preschool-age, and 80% (12 of 15) of patients at school-age or older (Table 4). Other types of infections reported were urinary tract infections ($n = 4$), otitis media ($n = 2$), and pharyngitis ($n = 1$). One patient suffered from shock due to streptococcal infection. Some patients showed immune dysfunction, including IgA deficiency ($n = 2$), low levels of IgA ($n = 2$), IgG subclass deficiency ($n = 1$), and low levels of IgG ($n = 1$). Dysphagia was present in 43% (9 of 21) of patients. Gastrostomy or a nasogastric tube feeding was used in 39% (9 of 23) of patients. Some patients (4 of 23, 17%) underwent tracheostomy owing to recurrent aspiration pneumonia. Constipation was found in 65% (15 of 23) of patients. Scoliosis was found in 23% (5 of 22) of patients, and vasomotor disturbances were observed in 38% (8 of 21) of patients. Additionally, sleep problems were noted in 32% (7 of 22) of patients, including sleep-wake rhythm disorder ($n = 5$), nocturnal awakening ($n = 5$), and hypersomnia ($n = 2$).

Brain MRI data were available for 96% (23 of 24) of patients. The age of the patients at the time of the MRI varied from 10 months to 19 years, with a median age of 4.5 years. Brain MRI scans of 12 patients who

Table 3
Clinical characteristics of the current and previously reported patients with *MECP2* duplication syndrome.

	Present study	Lim et al. [2017]	Miguet et al. [2018]	Peters et al. [2018]	Giudice-Nairn, et al. [2019]	Pascual-Alonso, et al. [2020]
Country	Japan	Australia	France	USA	Australia	Spain
Number of patients	24	56	59	48	20	21
Sex (Male:Female)	24:0	49:7	59:0	43:5	16:4	19:2
Age at survey (median, y; range)	9.6 years (1–32)	7.9 years (1–37)	11.7 years (0.2–48)	9.0 years (1–28)	8.3 years (0.4–13)	9.0 years (0.9–31)
Dysmorphic features	23/23 (100%)	NA	51/55 (93%)	NA	16/20 (80%)	NA
Hypotonia	20/23 (87%)	NA	57/58 (98%)	42/48 (88%)	15/20 (75%)	18/21 (86%)
Spasticity	2/22 (9%)	NA	NA	NA	NA	4/20 (20%)
Developmental delay	24/24 (100%)	NA	59/59 (100%)	NA	17/20 (85%)	NA
Sitting alone	21/23 (92%)	52/56 (93%)	NA	NA	14/15 (93%)	NA
Walking alone	9/23 (39%)	16/56 (29%)	44/56 (79%)	NA	10/17 (59%)	NA
Severe intellectual disability	18/18 (100%)	NA	42/54 (78%)	NA	19/20 (95%)	NA
No meaningful words	16/22 (73%)	41/51 (80%)	36/57 (63%)	NA	12/20 (60%)	NA
few words	6/22 (27%)	10/51 (20%)	20/57 (35%)	NA	8/20 (40%) ^e	NA
Intellectual regression	6/22 (27%)	(34%)	12/31 (39%)	12/48 (25%)	NA	10/20 (50%)
Stereotypic movements	9/22 (41%)	NA	49/55 (89%)	NA	4/8 (50%)	19/21 (90%)
Bruxism	11/22 (52%)	(>80%)	33/46 (72%)	34/48 (71%)	9/15 (60%)	NA
Epilepsy / Seizures	16/24 (67%)	24/55 (44%)	35/59 (59%)	21/48 (44%)	11/20 (55%)	13/21 (62%)
Age at onset of epilepsy (median, y; range)	4.4 (0.2–22)	(1–20)	7.4 ^b (0.4–35)	NA	5.8 (0.7–10)	NA
Recurrent infections	15/22 (68%)	41/56 (73%)	49/55 (89%)	27/48(56%)	18/20 (90%)	15/20 (75%)
Gastrointestinal problems	15/23 (65%)	44/49 (90%)	NA	NA	NA	13/20 (65%)
Gastroesophageal reflux	3/22 (14%)	29/56 (52%)	34/51 (67%)	21/48 (44%)	5/20 (25%)	13/21 (62%)
Constipation	15/23 (65%)	39/49 (80%)	43/55 (78%)	39/48 (81%)	10/20 (50%)	12/21 (57%)
Scoliosis	5/22 (23%)	10/51 ^c (20%)	23/42 (53%)	9/48 (19%)	3/20 (15%)	NA
Vasomotor disturbances	8/21 (38%)	NA	15/31 (48%)	35/48 (73%)	NA	NA
Sleep problems	7/22 (32%)	14/55 (25%)	NA	27/48 (44%)	14/16 (88%)	NA

NA, not available.

^a Including two patients who could speak words in sentences, and one in phrases.

^b Mean age.

^c Scoliosis and/or kyphosis.

Table 4
The clinical characteristics of different age patients with *MECP2* duplication syndrome.

	Onset of age median, years (range)	Infancy (< 1 year of age)	Toddler- or preschool-age (1–6 years of age)	School-age or older (> 6 years of age)
Onset of epileptic seizures (n = 16) ^a	4.4 (0.2–22)	1	9	6
Developmental regression (n = 6) ^a	4.0 (0.6–12)	1	4	1
Recurrent infections (twice or more per year) ^b		10/19 (52%)	14/22 (64%)	7/14 (50%)
Respiratory tract infections ^b		14/21 (67%)	17/22 (77%)	12/15 (80%)

^a Number of patients who exhibited epilepsy and developmental regression in each age bin.

^b Prevalence of infections in each age bin.

provided the photographs of the face are shown in Fig. 2. We found that 87% (20 of 23) of patients had abnormal imaging findings, such as abnormal intensities in deep white matter (n = 9), corpus callosum abnormalities (n = 7), cerebral atrophy (n = 6), persistence of the cavum septum (n = 5), cerebellar atrophy (n = 5), reduced white matter volume (n = 3), and dilated perivascular spaces (n = 2). Serial images demonstrated no significant changes in these abnormal findings with time (Fig. 3).

4. Discussion

This study is the first nationwide survey of MDS in Japan to elucidate the prevalence and clinical characteristics of Japanese patients. From

this survey, we found 65 cases of MDS, and the clinical data of 24 cases whose diagnosis was genetically confirmed were analyzed. More than half of the patients had visited a hospital at least once during infancy owing to symptoms associated with MDS, with a median age at visit of 7 months. Some clinical features, such as epilepsy, bruxism, and gastrointestinal problems, showed a higher prevalence at the time of the survey than at the first visit, suggesting that these features manifested in an age-dependent manner (Table 5).

Facial or limb dysmorphic features were the most common characteristics at the first visit, with a prevalence rate of 96%. The most common features were small mouth, tented upper lip, tapered fingers, and hypertelorism; however, other features, such as prominent nasal bridge, deep set eyes, and large prominent ears, were not as prevalent as in a previous report [5]. This may be because the facial phenotype tended to change from a round face with small mouth and nose to an elongated face with prominent nose and ears and thick lower lip over time (Fig. 1). Hypotonia was the second most common characteristic at the first visit, with a prevalence rate of 86%, and the third most common characteristic was motor developmental delay, with a prevalence rate of 77%. Infantile hypotonia has been reported as a typical feature of MDS [2,3] and has been shown to cause motor developmental delay. Moreover, patients with MDS have increased susceptibility to infections [13], and recurrent infections and their complications are a major risk factor for early death [2,3]. In our cohort, four patients underwent tracheostomy owing to repeated aspiration pneumonia; therefore, aspiration, in addition to immune dysfunctions, should be one of the underlying etiologies of recurrent infections. Half of the patients had two or more respiratory infections in infancy, and consequently, 55% had a history of recurrent infections at the first visit. Such a tendency to have repeat infections remained the same, even at preschool-age or older, with a prevalence of 67% at the time of the survey. Thus, recurrent infections are a specific symptom of MDS and may be an important clue for early diagnosis.

Intractable epilepsy is a typical feature of MDS and was observed in

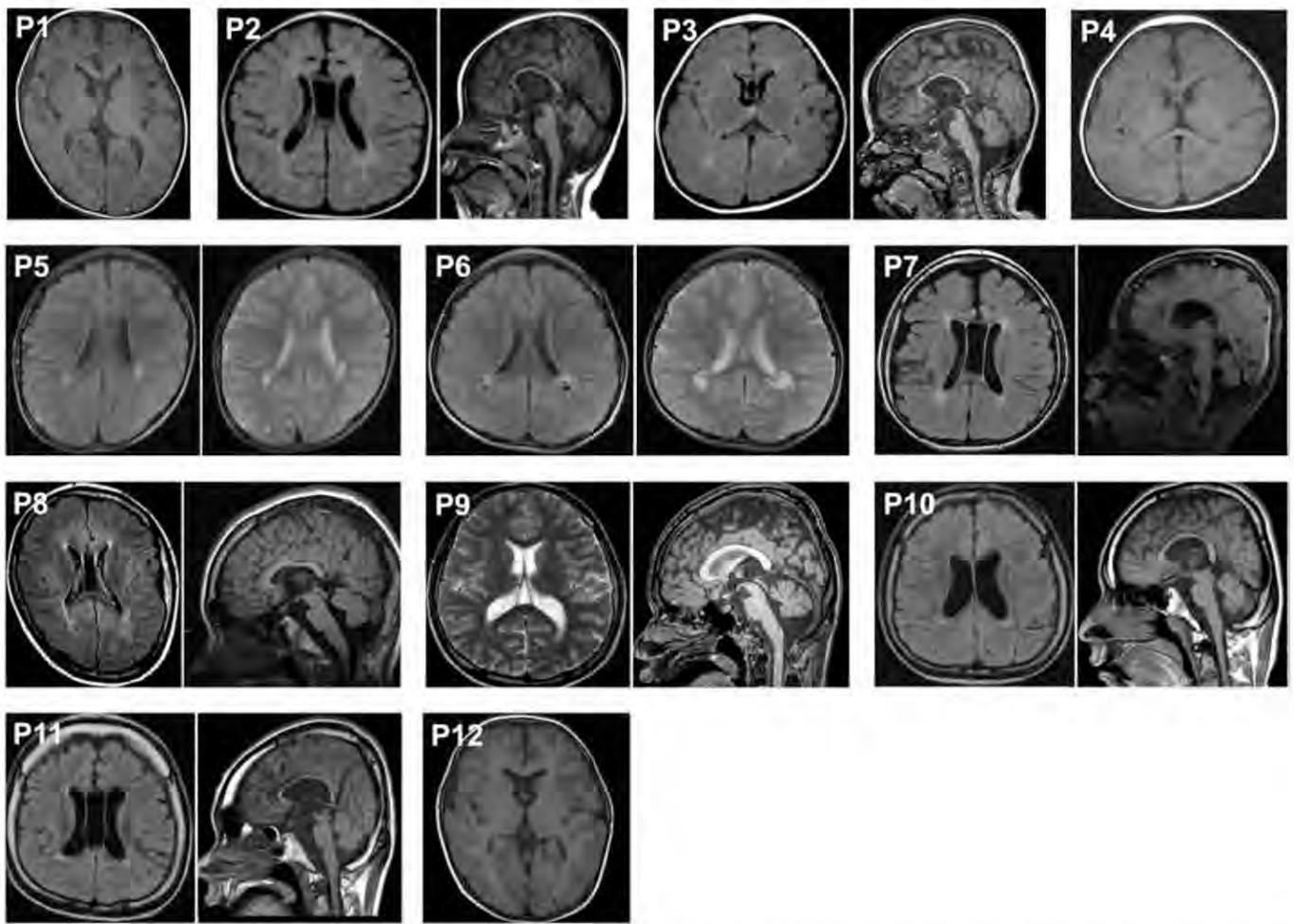


Fig. 2. Brain magnetic resonance imaging scans of 12 patients with *MECP2* duplication syndrome. Only three patients (P1, P4, and P12) showed normal findings. The remaining nine patients had abnormal imaging findings, such as cerebral atrophy (P7 and P11), abnormal intensities in deep white matter (P2, P3, P5, P6, P7, P8, P10, and P11), corpus callosum abnormalities (P2, P3, P7, P10, and P11), persistence of the cavum septum (P2, P3, P7, P8, and P11), cerebellar atrophy (P3, P7, P8, and P9), reduced white matter volume (P10), and dilated perivascular spaces (P5 and 6).

approximately half of patients in a previous report [9]. In our cohort, the prevalence of epilepsy at the time of the survey was 67%, whereas that at the first visit was only 26%. The median age of onset of epilepsy was relatively late (4.4 years), which may explain the low prevalence at the first visit. As with previous reports [5,9], epilepsy in MDS is intractable. More than half of the patients took three or more antiepileptic drugs, but only one was seizure-free at the time of the survey. The onset of epilepsy appeared to correlate with developmental regression (Table 4), as previously reported [5,9]. Intellectual regression was found in 27% of patients, and all patients had severe intellectual disabilities.

Other clinical symptoms that are often associated with MDS but less frequently manifested at the first visit included autistic features, bruxism, and gastrointestinal problems. Furthermore, no specific trend was observed for growth parameters, consistent with previous reports [3,5].

Brain MRI abnormalities were found in 87% of patients, with 50% showing two or more abnormalities. Compared with the other cohort in France and Switzerland [14], our Japanese cohort had a higher prevalence of abnormal intensities in deep white matter (39% versus 20%) but a lower prevalence of findings such as corpus callosum abnormalities (30% versus 67%), reduced white matter volume (13% versus 40%), and cerebellar abnormalities (22% versus 33%). Because serial MRI scans showed no significant changes in these abnormal findings with age, the different MRI findings may attribute to genetic differences among ethnic groups. However, there were no significant differences in clinical

characteristics between different ethnic groups (Table 3).

This study has some limitations. First, data on duplication size were not available for all patients, and these details are needed to clarify the relationships between duplication size and phenotype. However, although genes other than *MECP2* in the duplicated lesion may affect clinical severity of MDS, the major clinical symptoms are attributed to the increased copy number of *MECP2*. Indeed, other genetic disorders resulting from a duplication of the Xq28 region that does not contain *MECP2* [15,16] have phenotypes different from those of MDS. Our study included only patients in whom *MECP2* duplication was genetically confirmed. Moreover, the number of patients enrolled in this study was small; if a nationwide patient registry for MDS was developed and more patients were longitudinally analyzed, we could obtain more information on long-term outcomes to power future trials. This condition is rare and difficult to diagnose, particularly in Japan, where array comparative genomic hybridization is not available for all patients. Thus, recognition of the clinical characteristics may facilitate the early diagnosis of MDS. This study was the first to focus on the clinical symptoms of MDS at the first visit. Since some symptoms of MDS manifested in an age-dependent manner, we emphasized the clinical characteristics at initial presentation. Therefore, we believe that the findings of this study offer new, potentially useful information for this patient population.

In conclusion, in this study, we described the clinical characteristics of MDS at initial presentation, providing insights into the early diagnosis of MDS. Facial dysmorphic features, infantile hypotonia, motor

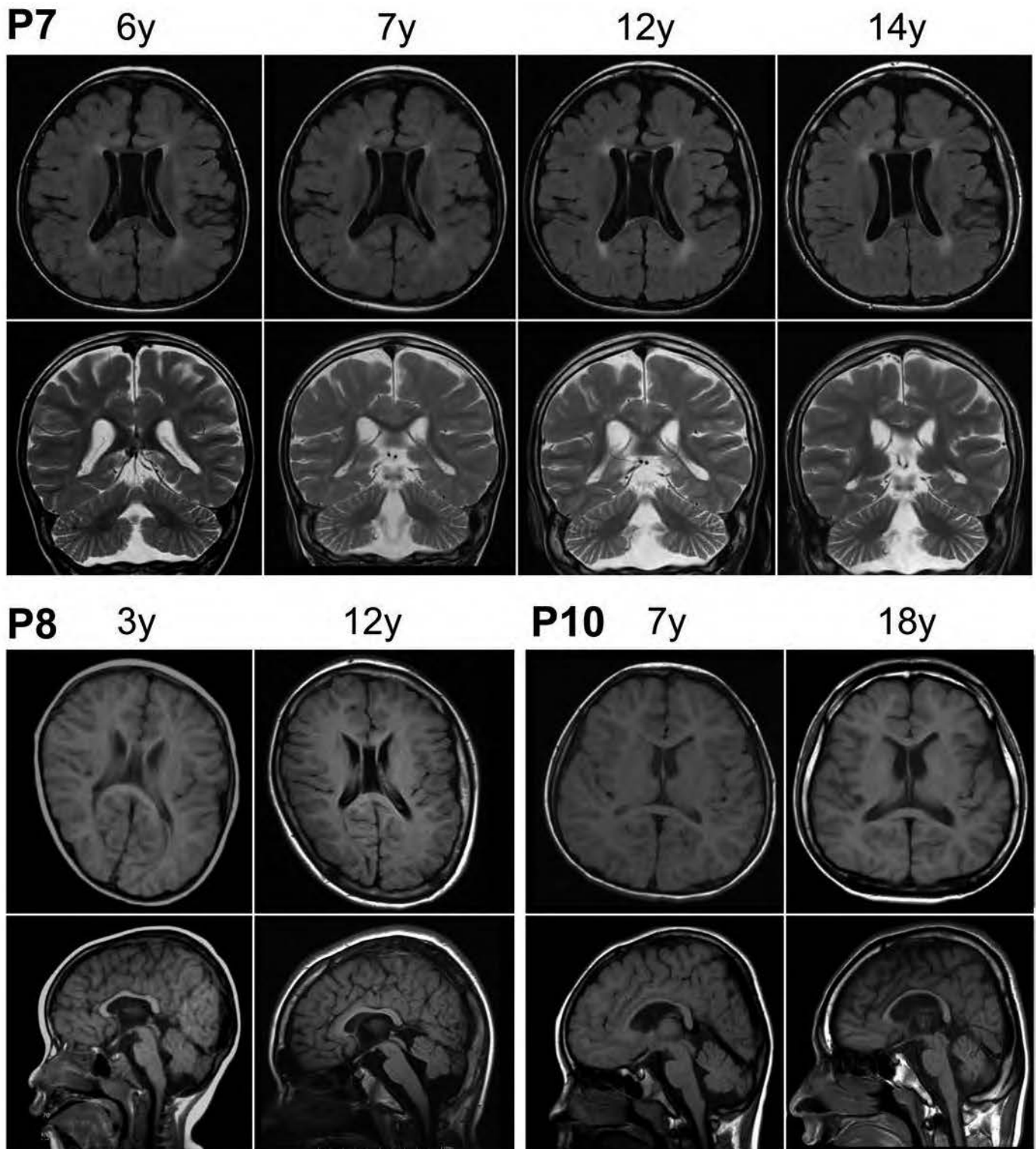


Fig. 3. Serial magnetic resonance imaging scans of three patients with *MECP2* duplication syndrome. Note that there were no significant changes in brain imaging abnormalities over time.

developmental delay, and recurrent infections were present in more than half of patients at the first visit. Most importantly, when recurrent infections are associated with developmental delay, MDS should be differentiated. Other features, including epilepsy, intellectual disabilities, autistic features, stereotypic movements, and gastrointestinal problems, appeared later with age. Brain MRI abnormalities were frequently observed in patients with MDS; however, these are

nonspecific findings that were also found in patients with other neurological diseases, and therefore, the diagnosis of MDS should be based on clinical symptoms and imaging findings and confirmed by genetic testing. Recognition of these clinical characteristics may facilitate the early diagnosis and proper treatment of patients with MDS, improve their long-term outcomes, and help adapt appropriate genetic counseling.

Table 5

Clinical characteristics at the first visit and at the time of the survey.

Clinical characteristics	At the first visit Present, percentage (%)	At the time of the survey Present, percentage (%)
Facial or limb dysmorphic features	22/23 (96)	23/23 (100)
Hypotonia	18/21 (86)	20/23 (87)
Motor developmental delay	17/22 (77)	24/24 (100)
Recurrent infections	12/22 (55)	15/22 (68)
Gastrointestinal problems	9/22 (41)	15/23 (65)
Stereotypic movements	9/22 (41)	9/22 (41)
Bruxism	6/22 (27)	12/21 (57)
Epilepsy	3/23 (13)	16/24 (67)
Intellectual disabilities	NA	23/23 (100)
Brain structural abnormalities	NA	18/23 (78)

NA, not available.

Funding

This study was supported by grants from the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan Research on Rare and Intractable Diseases Grant H29-Ippan-035 and the Practical Research Project for Rare/Intractable Diseases from the Japan Agency for Medical Research and Development (AMED) Grant 19ek0109274h0003.

Declaration of Competing Interest

The authors declare no competing interests.

Acknowledgments

We thank all the patients and their families and physicians whose help and participation made this work possible, and Mr. Shinichi Chiba, Central Laboratory for Research and Education, Asahikawa Medical University, for his help in molecular analysis of the *MECP2* gene.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.jns.2021.117321>.

References

- [1] D. Lugtenberg, T. Kleefstra, A.R. Oudakker, W.M. Nillesen, H.G. Yntema, A. Tzschach, M. Raynaud, D. Rating, H. Journal, J. Chelly, C. Goizet, D. Lacombe, J.M. Pedespan, B. Echenne, G. Tariverdian, D. O'Rourke, M.D. King, A. Green, M. van Kogelenberg, H. Van Esch, J. Gecz, B.C. Hamel, H. van Bokhoven, A.P. de Brouwer, Structural variation in Xq28: MECP2 duplications in 1% of patients with unexplained XLMR and in 2% of male patients with severe encephalopathy, *Eur. J. Hum. Genet.* 17 (4) (2009) 444–453, <https://doi.org/10.1038/ejhg.2008.208>.
- [2] M.B. Ramocki, Y.J. Tavyev, S.U. Peters, The MECP2 duplication syndrome, *Am. J. Med. Genet. A* 152A (5) (2010), <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33184>, 1079–88.
- [3] H. Van Esch, MECP2 duplication syndrome, *Mol. Syndromol.* 2 (3–5) (2012) 128–136, <https://doi.org/10.1159/000329580>.
- [4] Z. Lim, J. Downs, K. Wong, C. Ellaway, H. Leonard, Expanding the clinical picture of the MECP2 duplication syndrome, *Clin. Genet.* 91 (4) (2017) 557–563, <https://doi.org/10.1111/cge.12814>.
- [5] M. Miguet, L. Faivre, J. Amiel, M. Nizon, R. Touraine, F. Prieur, L. Pasquier, M. Lefebvre, J. Thevenon, C. Dubourg, S. Julia, C. Sarret, G. Remerand, C. Francannet, F. Laffargue, O. Boespflug-Tanguy, A. David, B. Isidor, J. Vigneron, B. Leheup, L. Lambert, C. Philippe, M. Beri-Dexheimer, J.M. Cuisset, J. Andrieux, G. Plessis, A. Toutain, L. Guibaud, V. Cormier-Daire, M. Rio, J.P. Bonnefont, B. Echenne, H. Journal, L. Burglen, S. Chantot-Bastarud, T. Bienvenu, C. Baumann, L. Perrin, S. Drunat, P.S. Jouk, K. Dieterich, F. Devillard, D. Lacombe, N. Philip, S. Sigaudy, A. Moncla, C. Missirian, C. Badens, N. Perretton, C. Thauvin-Robinet, R. Achro-Puce, J.M. Pedespan, C. Rooryck, C. Goizet, C. Vincent-Delorme, B. Duban-Bedu, N. Bahi-Buisson, A. Afenjar, K. Maincent, D. Heron, J.L. Alessandri, D. Martin-Coignard, G. Lesca, M. Rossi, M. Raynaud, P. Callier, A.L. Mosca-Boidron, N. Marle, C. Coutton, V. Sattre, C.L. Caignec, V. Malan, S. Romana, B. Keren, A.C. Tabet, V. Kremer, S. Scheidecker, A. Vigouroux, M. Lackmy-Port-Lis, D. Sanlaville, M. Till, M. Carneiro, B. Gilbert-Dussardier, M. Willems, H. Van Esch, V.D. Portes, S. El Chehadeh, Further delineation of the MECP2 duplication syndrome phenotype in 59 French male patients, with a particular focus on morphological and neurological features, *J. Med. Genet.* 55 (6) (2018) 359–371, <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2017-104956>.
- [6] S.U. Peters, C. Fu, B. Suter, E. Marsh, T.A. Benke, S.A. Skinner, D.N. Lieberman, S. Standridge, M. Jones, A. Beisang, T. Feyma, P. Heydeman, R. Ryther, W. E. Kaufmann, D.G. Glaze, J.L. Neul, A.K. Percy, Characterizing the phenotypic effect of Xq28 duplication size in MECP2 duplication syndrome, *Clin. Genet.* 95 (5) (2019) 575–581, <https://doi.org/10.1111/cge.13521>.
- [7] P. Giudice-Nairn, J. Downs, K. Wong, D. Wilson, D. Ta, M. Gattas, D. Amor, E. Thompson, C. Kirrali-Borri, C. Ellaway, H. Leonard, The incidence, prevalence and clinical features of MECP2 duplication syndrome in Australian children, *J. Paediatr. Child Health* 55 (11) (2019) 1315–1322, <https://doi.org/10.1111/jpc.14399>.
- [8] A. Pascual-Alonso, L. Blasco, S. Vidal, E. Gean, P. Rubio, M. O'Callaghan, A. F. Martinez-Monseny, A.A. Castells, C. Xiol, V. Catala, N. Brandi, P. Pacheco, C. Ros, M. Del Campo, E. Guillen, S. Ibanez, M.J. Sanchez, P. Lapunzina, J. Nevado, E. Santos, E. Lloveras, J.D. Ortigoza-Escobar, M.I. Tejada, H. Maortua, F. Martinez, C. Orellana, M. Rosello, M.A. Mesas, M. Obon, A. Plaja, J.A. Fernandez-Ramos, E. Tizzano, R. Marin, J.L. Pena-Segura, S. Alcantara, J. Armstrong, Molecular characterization of Spanish patients with MECP2 duplication syndrome, *Clin. Genet.* 97 (4) (2020) 610–620, <https://doi.org/10.1111/cge.13718>.
- [9] D. Marafi, B. Suter, R. Schultz, D. Glaze, V.N. Pavlik, A.M. Goldman, Spectrum and time course of epilepsy and the associated cognitive decline in MECP2 duplication syndrome, *Neurology* 92 (2) (2019) e108–e114, <https://doi.org/10.1212/WHL.0000000000006742>.
- [10] Y. Sztainberg, H.M. Chen, J.W. Swann, S. Hao, B. Tang, Z. Wu, J. Tang, Y.W. Wan, Z. Liu, F. Rigo, H.Y. Zoghbi, Reversal of phenotypes in MECP2 duplication mice using genetic rescue or antisense oligonucleotides, *Nature* 528 (7580) (2015) 123–126, <https://doi.org/10.1038/nature16159>.
- [11] E. Maeda, O. Ishihara, J. Tomio, A. Sato, Y. Terada, Y. Kobayashi, K. Murata, Cesarean section rates and local resources for perinatal care in Japan: a nationwide ecological study using the national database of health insurance claims, *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 44 (2) (2018) 208–216, <https://doi.org/10.1111/jog.13518>.
- [12] Y. Takemoto, E. Ota, D. Yoneoka, R. Mori, S. Takeda, Japanese secular trends in birthweight and the prevalence of low birthweight infants during the last three decades: a population-based study, *Sci. Rep.* 6 (2016) 31396, <https://doi.org/10.1038/srep31396>.
- [13] M. Bauer, U. Kolsch, R. Kruger, N. Unterwalder, K. Hameister, F.M. Kaiser, A. Vignoli, R. Rossi, M.P. Botella, M. Budisteanu, M. Rosello, C. Orellana, M. I. Tejada, S.M. Papuc, O. Patat, S. Julia, R. Touraine, T. Gomes, C. Wenner, X. Xu, A. Afenjar, A. Toutain, N. Philip, A. Jezda-Stanek, L. Gortner, F. Martinez, B. Echenne, V. Wahn, C. Meisel, D. Wiczorek, S. El-Chehadeh, H. Van Esch, H. von Bernuth, Infectious and immunologic phenotype of MECP2 duplication syndrome, *J. Clin. Immunol.* 35 (2) (2015) 168–181, <https://doi.org/10.1007/s10875-015-0129-5>.
- [14] S. El Chehadeh, L. Faivre, A.L. Mosca-Boidron, V. Malan, J. Amiel, M. Nizon, R. Touraine, F. Prieur, L. Pasquier, P. Callier, M. Lefebvre, N. Marle, C. Dubourg, S. Julia, C. Sarret, C. Francannet, F. Laffargue, O. Boespflug-Tanguy, A. David, B. Isidor, C. Le Caignec, J. Vigneron, B. Leheup, L. Lambert, C. Philippe, J. M. Cuisset, J. Andrieux, G. Plessis, A. Toutain, A. Goldenberg, V. Cormier-Daire, M. Rio, J.P. Bonnefont, J. Thevenon, B. Echenne, H. Journal, A. Afenjar, L. Burglen, T. Bienvenu, M.C. Addor, S. Lebon, D. Martinet, C. Baumann, L. Perrin, S. Drunat, P.S. Jouk, F. Devillard, C. Coutton, D. Lacombe, M.A. Delrue, N. Philip, A. Moncla, C. Badens, N. Perretton, A. Masarel, C. Thauvin-Robinet, V. Des Portes, L. Guibaud, Large national series of patients with Xq28 duplication involving MECP2: delineation of brain MRI abnormalities in 30 affected patients, *Am. J. Med. Genet. A* 170A (1) (2016) 116–129, <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37384>.
- [15] J. Vandewalle, H. Van Esch, K. Govaerts, J. Verbeeck, C. Zweier, I. Madrigal, M. Mila, E. Pijckels, I. Fernandez, J. Kohlhase, C. Spaich, A. Rauch, J.P. Fryns, P. Marynen, G. Froyen, Dosage-dependent severity of the phenotype in patients with mental retardation due to a recurrent copy-number gain at Xq28 mediated by an unusual recombination, *Am. J. Hum. Genet.* 85 (6) (2009) 809–822, <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2009.10.019>.
- [16] M. Rio, V. Malan, S. Boissel, A. Toutain, G. Royer, S. Gobin, N. Morichon-Delvallez, C. Turteau, J.P. Bonnefont, A. Munnich, M. Vekemans, L. Colleaux, Familial interstitial Xq27.3q28 duplication encompassing the FMR1 gene but not the MECP2 gene causes a new syndromic mental retardation condition, *Eur. J. Hum. Genet.* 18 (3) (2010) 285–290, <https://doi.org/10.1038/ejhg.2009.159>.

Diagnostic criteria for *MECP2* duplication syndrome (MDS)

A. Clinical symptoms

Patients with MDS are characterized by symptoms such as early infantile hypotonia, progressive spastic motor dysfunction, severe psychomotor developmental delay, recurrent respiratory infections, and intractable seizures. Key and supportive features of MDS are listed below.

Key features

- Severe intellectual disabilities
- Infantile hypotonia
- Recurrent infections (especially respiratory and urinary tract infections)
- Intractable epilepsy with onset in early childhood (1-6 years of age) or older
- Gastrointestinal symptoms (severe constipation, vomiting, and gastroesophageal reflux)
- Dysmorphic facial (deep set eyes, hypertelorism, prominent nasal bridge, small mouth, tented upper lip, and large ears) and body (long, narrow fingers and nails) features

Supportive features

- Boys (male)
- Enlarged adenoids
- Stereotypic movements of the hands and arms

- Progressive spastic paralysis

B. Laboratory findings

The following abnormalities may be observed in patients with MDS:

- Blood test findings: low serum levels of IgA or IgG2.

C. Genetic tests

Confirming the increased gene dosage of *MECP2* by quantitative PCR, multiplex ligation-dependent probe amplification, array comparative genomic hybridization, or fluorescence in situ hybridization.

D. Differential diagnosis

This condition should be differentiated from neurological diseases that may present with infantile hypotonia, psychomotor developmental delay, and epilepsy, including Angelman syndrome, Rett syndrome, CDKL5 deficiency, FOXP1 syndrome, ATR-X syndrome, L1 syndrome, Lowe syndrome, Coffin-Lowry syndrome, Allan-Dudley-Herndon syndrome, Renpenning syndrome, and Juberg-Marsidi syndrome.

E-1. Definite cases

Fulfillment of four or more key features listed in A (or three key and three supportive features), exclusion of diseases listed in D, and genetic confirmation (C).

E-2. Suspected cases

Fulfillment of four or more key features listed in A (or three key and three supportive features) and exclusion of diseases listed in D.

FOXG1 関連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、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けます。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。	
主項目	
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）。	
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、これらの症状は特異的なため、遺伝子診断を選択基準とします。	

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 行

FOXG1 関連症候群疫学調査研究班

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

(資料4)

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()

Table with 2 rows: 調査対象 (性 1 男, 2 女), 患者番号 (生年月, 居住地, 出生地). Includes options for year (1 昭和, 2 平成, 3 令和, 4 西暦) and region (都・道・府・県・不明).

Table with 2 rows: 記載日現在の年齢, 推定発症年齢, 貴施設初診時年齢. Each row has options for age and month.

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)

Table with 15 rows listing symptoms (e.g., 運動発達遅れ, 知的発達遅れ, 嚥下・摂食障害) and their occurrence (0 無, 1 有, 9 不明).

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。)

Table with 2 rows: 血族結婚, 【複】疾患 (罹患者との続柄). Includes options for presence and specific conditions like FOXG1 variants.

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 力月から) 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 力月から) 2 過呼吸 (歳 力月から)
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 力月)

b 運動機能

1 頸定	0 無 1 有 (歳 力月から) 9 不明
2 寝返り	0 無 1 有 (歳 力月から) 9 不明
3 座位	0 無 1 有 (歳 力月から) 9 不明
4 四つ這い移動	0 無 1 有 (歳 力月から) 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 力月から) 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 力月から) 9 不明
9 【複】常同運動	0 無 1 手にあり (歳 力月から) 2 口にあり (歳 力月から)
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 力月から) 2 亢進 (歳 力月から)
12 運動機能の退行	0 無 1 有 (内容) (歳 力月から) 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 _____力月) 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 力月から) 2 抱っこを嫌がる (歳 力月から) 3 視線が合わない (歳 力月から) 4 多動 (歳 力月から) 5 固執 (歳 力月から) 6 その他 () (歳 力月から) 9 不明
4 【複】情緒異常	0 無 1 奇声 (歳 力月から) 2 興奮 (歳 力月から) 3 自傷 (歳 力月から) 4 誘因なく笑う (歳 力月から) 5 よく泣く (歳 力月から) 6 鬱状態 (歳 力月から) 7 じっと見つめる (歳 力月から) 9 不明
5 知的・情緒機能の退行	0 無 1 有 (歳 力月) 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、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 FOXP1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 FOXP1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。

(資料5)

FOXG1 症候群 推定患者数

推計患者数	標準誤差	患者数の95%信頼区間	
35.07526882	5.034233552	25.21	44.94
3.649122807	0.524749768	2.62	4.67
38.72439162	5.55898332	27.83	49.61

(資料6)

FOXG1 関連症候群 診断基準 (案)

この疾患群は、14 番染色体にある FOXG1 遺伝子異常に基づく疾患であり、FOXG1 欠損症候群と FOXG1 重複症候群がある。両疾患の症状は異なるので、FOXG1 欠損症候群と FOXG1 重複症候群は個別に扱う。

①FOXG1 欠損症候群

除外基準

原因が明らかな脳障害 (周産期の脳損傷、神経代謝性疾患、感染による脳炎・脳症など)

主項目

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)

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)

検査

14 番染色体上の FOXG1 遺伝子領域の配列異常あるいは構造異常。(染色体検査、サンガー・シーケンス検査、MLPA 法、アレイ CGH 検査)。

診断

確定診断：主要項目全て+副項目のうち3項目以上、および FOXG1 遺伝子検査で異常を認めたもの。

疑い診断：主要項目全て+副項目のうち3項目以上。

②FOXG1 重複症候群

FOXG1 重複症候群の症状は、乳児期早期からの重度から中等度の発達障害及び言語発達障害をきたし、West 症候群を主とした難治性てんかん、睡眠中に中途覚醒して泣き止まないなどをみる。これらの症状は非特異的で難治性てんかんを有する発達障害患者に広範にみられるものである。FOXG1 重複症候群に特徴的な症状群を見出すことが困難であるために、遺伝子診断による確定診断に依らざるを得ない。

検査

14 番染色体上の FOXG1 遺伝子領域の配列異常あるいは構造異常。(染色体検査、サンガー・シーケンス検査、MLPA 法、アレイ CGH 検査)。

診断

確定診断： FOXG1 遺伝子検査で量的異常を認めたもの。

参考文献

1. Hettige NC, Ernst C. *Front Pediatr.* 2019;7:482.
2. Seltzer LE, et al. *Epilepsia.* 2014;55(8):1292-300.
3. Pontrelli G, et al. *Pediatr Neurol.* 2014;50(5):530-5.
4. Florian C, et al. *Mol Syndromol.* 2012;2(3-5):153-163.
5. Brunetti-Pierri N, et al. *Eur J Hum Genet.* 2011;19(1):102-7.
6. Wong LC, et al. *Int J Mol Sci.* 2019 Aug;20(17):4176.

(資料7)

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。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 CDKL5 欠損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。

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 行

FOXG1 関連症候群疫学調査研究班

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		
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（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

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 _____ 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 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 現病の特徴的徴候の有無について * () 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 てんかん性スパズム 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 てんかん性スパズム (回/日・週・月・年 程度) 5 多相性けいれん (過運動発作-強直発作-スパズムなど) (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。

(資料9)

CDKL5 症候群 推定患者数

推計患者数	標準誤差	患者数の95%信頼区間	
57.62365591	4.586442225	48.63	66.51
9.122807018	3.201655199	2.948	15.39
70.72839506	6.625486108	51.57	81.90

(資料10)

CDKL5症候群 診断基準 (案)

この疾患群は、Xp22にあるCDKL5遺伝子異常に基づく疾患で、CDKL5欠損症候群とCDKL5重複症候群がある。両疾患の症状は大きく異なるので、CDKL5欠損症候群とCDKL5重複症候群は個別に扱う。

①CDKL5欠損症候群

除外基準

原因が明らかな脳障害（周産期の脳損傷、神経代謝性疾患、感染による脳炎・脳症など）

主項目

1. 運動発達の遅れ（生後早期からの）
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
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）

副項目

1. 嚥下・摂食障害
2. 脳に構造的異常なし（画像：CTあるいはMRI）
3. 睡眠障害（夢中遊行症、入眠障害、覚醒障害、睡眠時呼吸障害、過眠ないし日中の過度の眠気）
4. 消化器症状（便秘、胃食道逆流、呑気）
5. 呼吸器症状（無呼吸・過呼吸）
6. 小頭

検査

X染色体上のCDKL5遺伝子領域の配列異常あるいは構造異常。（染色体検査、サンガー・シーケンス検査、MLPA法、アレイCGH検査）。

診断

確定診断：主要項目のうち6項目以上、およびCDKL5遺伝子検査で配列異常を認めたもの。

疑い診断：主要項目のうち6項目以上 + 副項目のうち3項目以上。

参考文献

1. Data source: International CDKL5 Disorder Database
2. Heather E. et al. *Pediatr Neurol* 2019;97:18-25 (Review)
3. Jakimiec M, et al. *Brain Sci* 2020;10:107 (Review)
4. Fehr S, et al. *J Neurodev Disord* 2015;7:2
5. Demarest ST, et al. *Epilepsia* 2019;60:1733-174
6. Szafranski P, et al. *Eur J Hum Genet* 2015;23(7):915-21.