

希少難治性てんかんのレジストリ構築による総合的研究

研究代表者 井上 有史 静岡てんかん・神経医療センター 院長

研究要旨

希少難治性てんかん（予備的研究により10万人あたり4人程度と予想される）の多くは乳幼児・小児期にてんかん性脳症を来し重度の発達障害に至るため、適切な診療体制の普及と有効な治療法の開発、および予防が喫緊の課題である。これに取り組むための基礎資料として、希少難治性てんかん症候群（21症候群+）およびその原因疾患（24）につきレジストリを構築して全国規模で症例を集積し、さらに追跡調査を行って、我が国における希少難治性てんかんの病態、発達・併存障害、治療反応、社会生活状態に関する疫学的な根拠を得ることとした。

初年度は、レジストリを構築し（名古屋医療センター臨床研究センター・臨床研究中核病院）、各施設の倫理委員会の承認を得て、2014年11月1日よりWEB方式の電子的データ収集(Electronic Data Capture, EDC)システムで疾患登録（全体及び疾患分類別の患者数の把握と死亡率の推定を目的）を開始した。同時に、患者の病態の現状把握および罹病期間と病態の関係の検討するための横断研究登録、および2年間の病態、障害の程度、社会生活状況の推移の把握を目的とした縦断研究登録も行っている。

開始後4ヶ月で疾患登録数は500例を越えており、当初の見込みを大きく上回っている。

さらにこれらの疾患の疾患概要および重症度分類案を作成し、厚生労働省の指定難病制度の検討に貢献した。

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：

大槻泰介 精神・神経医療研究センター脳外科部長

須貝研司 精神・神経医療研究センター小児神経科主任医長

小国弘量 東京女子医大小児科教授

廣瀬伸一 福岡大学医学部小児科教授

柿田明美 新潟大学脳研究所神経病理学教授

白石秀明 北海道大学小児科助教

中里信和 東北大院医てんかん学分野教授

山本 仁 聖マリアンナ医科大学小児科教授

白水洋史 西新潟中央病院脳神経外科医長

高橋幸利 静岡てんかん神経医療センター副院長

永井利三郎 大阪大学大学院小児神経学教授

小林勝弘 岡山大学病院小児神経科講師

馬場啓至 長崎医療センター脳外科部長

池田昭夫 京都大学大学院てんかん学教授

渡辺英寿 自治医科大学大学院脳外科教授

奥村彰久 愛知医大小児科教授

浜野晋一郎 埼玉県立小児医療センター神経科部長

加藤光広 山形大学小児科講師

菅野秀宣 順天堂大学脳神経外科准教授
川合謙介 東京医療保健大医療保健学部教授
林 雅晴 東京都医学総合研究所神経病理学
分野長
松石豊次郎 久留米大学小児科教授
今井克美 静岡てんかん神経医療センター臨床
研究部長
酒井規夫 大阪大学大学院小児科准教授
岡本伸彦 大阪府立母子保健総合医療センタ
ー遺伝診療科部長
齋藤明子 名古屋医療センター臨床研究セン
ター臨床疫学研究室室長

A．研究目的

希少難治性てんかんの多くは乳幼児・小児期にてんかん性脳症を来し発達を重度に障害するため、適切な診療体制の普及と有効な治療法の開発および予防が喫緊の課題である。

前研究班「乳幼児破局てんかんの実態と診療指針に関する研究」（平成21～23年度）で東アジアの14施設で難治小児例を集め、臨床特徴を調査した(Oguni et al, Brain Development 2013; 35: 786-92)。多くの症例で、発達が重度に障害されていた。さらに319人を追跡したところ、3年後の発作消失率は外科治療群で52.4%、薬物治療群で15.7%であり、発達予後も外科治療群で有意に良好であった（投稿中）。

このように適切な診断と治療選択が極めて重要であるため、希少難治性てんかんの疾患概念と診断基準及び診療マニュアルを作成し（希少難治性てんかん診療マニュアル、診断と治療社、東京、2013）、予備調査を行なった結果、10万人あたり4人程度の患者数と推定され、国内で数千人規模と予想された。

これらの研究を受け、本研究では、希少難治性てんかん症候群およびその原因疾患につきレジストリを構築し、全国規模で症例を集積し、さらに追跡調査を行って、我が国における希少

難治性てんかんの病態、発達・併存障害、治療反応、社会生活状態に関する疫学的な根拠を得ることを目的とした。

初年度はレジストリを構築し、各施設の倫理委員会の承認を得て、登録を開始し、可能なかぎり登録数を増やすことを目標とした。さらにこれらの疾患の疾患概要および重症度分類案を作成し、厚生労働省の指定難病制度に貢献する。

B．研究方法

1) 研究対象

研究対象の疾患を「希少難治性てんかん診療マニュアル」をもとに検討した。その際、希少性、難治性、併存症、日常・社会生活への影響を考慮した。

なお、多くの症候群は種々の病因を含み、また希少で重篤であるにもかかわらず症候群として認知されていないてんかんもあるため、原因別にも登録することを考慮することとした。

2) レジストリの設計

疾患登録レジストリ/データベースの目的は、臨床研究立案に必要な基礎データを得ることである。小児血液腫瘍性疾患でのレジストリ・臨床研究における経験の豊富な名古屋医療センター臨床研究センターと協議し、患者登録レジストリ/データベースの既知の問題点を考慮しながら、労力と品質の最適化を検討することとした。

3) レジストリの運用方法

円滑に登録をすすめるための方法を検討する。症例登録の進捗状況を監視し、著しく登録数が少ないと判断された地域では、各ブロックに配するコーディネータ（北海道：白石、東北：中里、関東甲信越：山本・白水、中部：高橋、近畿：永井、中四国：小林、九州沖縄：本田）により登録推進の啓発を重点的に行う。また、各学会担当者（てんかん学会：須貝、小児神経

学会：小国、神経学会：池田、脳神経外科学会：渡辺）、既存のてんかん診療ネットワークや患者団体等との連携（大槻）を活用して登録を推進することとした。

C．研究結果

1) 登録対象の症候群と原因疾患

研究対象の疾患は、「稀少難治てんかん診療マニュアル」をもとに、既知の希少難治てんかんとし、下記の疾患を取り上げた（括弧内は主分担研究者）：早期ミオクロニー脳症（須貝）、大田原症候群（小林）、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん（須貝）、West症候群（小国）、Dravet症候群（今井）、非進行性疾患のミオクロニー脳症（井上）、ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん（小国）、ミオクロニー欠神てんかん（井上）、Lennox-Gastaut症候群（永井）、徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症（井上）、Landau-Kleffner症候群（浜野）、進行性ミオクローヌステんかん（池田）、海馬硬化症を伴う内側側頭葉てんかん（渡邊）、Rasmussen症候群（高橋）、笑い発作をもつ視床下部過誤腫（白水）、片側痙攣片麻痺てんかん症候群（浜野）、Aicardi症候群（加藤）、Angelman症候群（今井）、Rett症候群（松石）、PCDH19関連症候群（廣瀬）、環状20番染色体症候群（井上）。さらに、症候群として認知されていない難治のてんかんを含めるために、その他の焦点てんかん、その他の全般てんかん、その他の未決定てんかんの項目を設けた。

原因疾患については、すべてを網羅することは不可能であり、また項目が増えれば増えるほど登録時の負担が増えるため、大項目を主とし、細項目は必要最小限とした。その結果、原因疾患の大項目として、神経皮膚症候群（菅野、林、岡本）、皮質発達異常による奇形（加藤、大槻、川合、柿田、奥村）、代謝疾患（酒井、小国、奥村）、変性疾患（池田）、腫瘍（川合）、脳

血管障害、低酸素性虚血性疾患、感染症、免疫介在性疾患（高橋）、外傷、その他の原因疾患、遺伝子異常（廣瀬、加藤）、染色体異常（奥村、岡本、酒井）を取り上げ、若干の細項目を含むこととなった。

2) レジストリの構築

データベース構築につき名古屋医療センター臨床研究センターとの業務検討会議を11回開催した。これまで多くの研究者がデータマネジメントとデータ解析における労力と品質確保について苦慮しており、また臨床試験の取得データの多くは使われておらず、取得データを絞り込むことによって実施効率をあげることができるという過去報告を鑑み、疾患レジストリの意図、目的について、医師と生物統計家、データマネージャー、システムエンジニアがTV会議等による話し合いを持った。その際、プロトコルとともに予想図表を作成することとし、議論の資料とした。

その結果、単一のレジストリ/データベースを作るのではなく、疾患レジストリ、横断研究、前向き観察研究の3つに分離することとした。さらに、紙とFaxを用いたデータ収集ではなく電子的データ収集(Electronic Data Capture, EDC)システムを採用することとした(斎藤)。結果として、以下の通りとなった。

希少難治性てんかんを全国規模で集積し、疾患登録と観察研究（横断研究、縦断研究）を行う。疾患登録は全体及び疾患分類別の患者数の把握と死亡率の推定を、横断研究は患者の病態の現状把握および罹病期間と病態の関係の検討を、縦断研究は2年間の病態、障害の程度、社会生活状況の推移の把握を目的とする。

症例登録はWEB方式のEDCシステムで行い、被験者は実施医療機関で匿名化され、データセンターでは登録番号で管理される（斎藤）。

研究期間は、疾患登録は2017年3月まで、横断研究は2015年11月まで、縦断研究では2015年

11月までに登録された新規症例／診断移行症例を登録後2年間追跡する。疾患登録の解析は2015年11月、2016年11月までの登録例を用いて実施し、登録実態の把握、登録推進啓発のための資料入手、およびその時点での患者情報を分析して厚生労働省および一般に成果を公開する。死亡の解析は2016年11月までの登録例を用いて実施する。横断研究は2015年度末に実施する。縦断研究は2016年度末に1年後のデータを用いて状況把握のための中間集計を行い、最終解析は2年後の観察を終了しデータ固定を行った後に実施する(嘉田)。なお必要に応じて二次調査を行うことも考慮する。

3) 倫理面への配慮

世界医師会ヘルシンキ宣言および人を対象とする医学系研究に関する倫理指針を遵守する。各実施医療機関に設置する倫理審査委員会(もしくは審査を委託している倫理審査委員会)での承認後、各実施医療機関の長の許可を得て実施する。

当研究では、既存資料(カルテ等)から病歴・検査データ等を収集し、新たな検査を行うことはない。希少難治性でんかんを有する患者のデータを集積することが医療・ケア・福祉の進展に役立ち、さらに治験の推進や治療法の開発にも有効であることを説明し、登録内容や登録方法、登録にあたっての危険性や不利益、費用、情報の使用法、保存、報告、同意しないことによる不利益がないこと、同意を撤回できる権利の保証について説明し、説明文書を用いて同意書への署名を求める。知的障害等により同意能力がないと客観的に判断される場合、15歳未満の場合には代諾者(当該被験者の法定代理人等、被験者の意思及び利益を代弁できると考えられる者)から同意を取得し、筆記が困難な場合には代筆者により署名を得る。同意撤回書にも同様の署名を得る。同意書は医療機関に診療録とともに保管する。説明文書改訂にあたって

は倫理委員会の承認を得る。被験者の個人情報については連結可能匿名化し、漏洩することのないよう厳重に管理をする。個人情報を含め、全ての入力データは送信する際に暗号化されてデータサーバーに送られる。

4) レジストリ登録の実際

研究代表施設の倫理委員会の承認を得て研究計画書を確定し(平成26年9月16日)、当該研究の一般向けホームページを作成(<http://www.res-r.com>)(9月18日)、10月中に入力試行、ユーザー登録等をすませ、11月1日より症例登録を開始した。

倫理委員会の承認を得た分担研究施設(研究実施中核医療機関)より順次登録をおこなっている。すべての希少難治性でんかん症候群(対応する原因疾患を含む)につき、疾患登録(達成見込み、29年3月)、13ヶ月間に登録された症例での横断的疫学研究(達成見込み、28年3月)、そのなかで新規に発症した希少難治性でんかんまたは新たな診断名に移行した対象者について縦断的観察研究(達成見込み、29年3月)を行っている。

開始後4ヶ月で疾患登録数は500例を越えており、当初の見込みを大きく上回っている。

4) 研究遂行上の問題点

当初の予定と食い違ったのは、まず、倫理委員会の承認に時間を要した点である。特に登録時に診察券番号、生年月日、イニシャルを入力することにはハードルが高かった。この点については、資料「研究班としての個人情報収集に対する考え方」を用意して倫理委員会に説明を行った。症例の取り違えや重複はもっとも懸念されるところであり(柿田)、これを避けることができる。

レジストリのアクセスについてはインターネットを使用することにより利便性が向上しているという意見があった一方、登録については、誤った数値を登録しても自動チェックが行

われないなど、改善の余地があるという意見があった(奥村)。なお、生年月日以前の日付を発症年月日に指定できないようにするなどの配慮があった方が、ヒューマンエラーを減少し労力の軽減につながる可能性もある(奥村)。

レジストリをすすめるにあたっては、同意取得に時間を要することが挙げられている。特に基幹施設では定期受診が年に1-2回と少ないため、患者あるいは保護者からの同意取得に時間を要している(馬場)。高橋は、てんかん診断・発作頻度といった疾病の要因、居住地などの保護者の治療意欲を示唆する要因、同胞の数や受診時に同伴者がいるなどの母親の多忙さと関連する因子が提出率に影響していたと指摘し、これらの因子によりレジストリにバイアスが生じる可能性があり、外来再診患者のレジストリ登録法の検討を工夫する必要があるとしている。家族会などでの説明も推奨された(菅野)。

縦断研究の登録はまだ極めて少ない(今井)。そもそも希少であるゆえもあるが、基幹施設ではほぼ全例が紹介患者あるいは術後の患者などであり、新規に診断される患者がいないことが問題である(白水)。

大槻は、レジストリの促進に診療科横断的かつ学会横断的なシステムの整備、地域における三次診療施設(地域拠点施設)の充実および連携システムの確立が重要であるという。連携基幹病院としての大学病院の役割も指摘されている(中里)。

今後のデータの活用方法については、参加施設が自由にデータの利用を行い、解析を行うことができること、登録症例のデータを簡単な操作によって表形式で抽出し入手できることでレジストリの有用性はさらに高まるという意見があった(奥村)。貴重なデータベースを活用して、臨床研究/治験や基礎・臨床の橋渡し研究に有効に活用することが展望されている

(池田)。また、レジストリ登録症例の増加にそなえ、次世代シーケンサーによる遺伝子解析キーステーションの構築(廣瀬)、病理組織診断との連携(柿田)も視野に入っている。

なお、二次調査は今後の課題であるが、悪性化率、薬剤による発作消失率、手術治療の内容と転帰についての情報などが、腫瘍性疾患について候補項目としてあげられている(川合)。

4) 難病政策への協力

難病政策が新たな段階に移行しつつあり(林)、各希少難治てんかん症候群の疾患概要、重症度分類案を作成した。後者については、精神保健福祉手帳診断書における「G40てんかん」の障害等級判定区分および障害者総合支援法の障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」、重症児に関する大島分類あるいは横地分類(重症心身障害療育学会)を組み合わせ用いることを提案した。

なお、疾患概要作成の過程で、疫学的データのない疾患が少なくないこと、診断基準が策定されていない疾患があること、診断基準が普及していないこと(加藤)、新たに発見された疾患(岡本)を含め、希少疾患として取り上げるべき疾患が他にもまだまだ多くあること、てんかんで統一的重症度分類がないことなどが浮き彫りになった。

D. 考察

我が国における希少難治性てんかんの診療内容を全国規模で、全国的な協力体制の下で、統一されたデータベースで集計したデータは存在しない。希少難治性てんかんの全体像を明らかにし、正確な発症数と病態を把握し、また、そのデータを用いて治療や疾患経過についての研究を大規模かつ円滑に行えるようになることが望まれる。

本研究では、研究者、生物統計家、データマ

ネージャー、システムエンジニアが一同に介し、予想図表などを用いて議論を重ねることで、研究意図に即したレジストリ/データベースの構築が可能になった。症例登録、横断的疫学研究、縦断的観察研究が一度の入力で行えることの利点は大きい。現在まで、比較的簡便な負担の少ない入力で、予想を上回るペースで登録症例が蓄積している。

実際に入力をすすめていると、列挙した症候群/原因疾患に当てはまらない、原因不明が多いといった印象があり、結果解析を待って、対象病態の再検討が必要になるだろう。二次調査によって新たな症候群を同定できる可能性もある(岡本)。

登録症例の数を増やし、バイアスを少なくするためには、レクルートを工夫する必要がある。同意取得の方法、各地域ブロックに配したコーディネータの役割、学会や患者会との連携、地域連携ネットワークの利用などは、今後の課題である。特に縦断研究の推進には、基幹病院以外との連携が必須である。

今年度、指定難病の見直し・拡充が行われており、各希少難治てんかん症候群について疾患概要および重症度分類を提案することができた。現在、21の希少難治てんかん症候群/疾患のうち18症候群/疾患について検討が行われているところである。

今後、本研究で得られるエビデンスを踏まえ、診断基準、重症度分類、診療・治療ガイドラインの作成・改訂・普及(学会と連携)、ケアに関する指針を作成・改善し、医療支援・福祉政策への提言を行う。さらにデータベースを活用した臨床研究の推進、遺伝子キーテーション(廣瀬)や病理診断レジストリ(柿田)とリンクした診断精度の向上、基礎・臨床の橋渡しへの協力を目指すことになる。なお英語版のサイトも作成し、将来的に国際registryへの参加も考慮する。

E. 結論

希少難治性てんかんのレジストリ/データベースを構築した。EDCシステムのWEB方式で、平成26年11月1日より登録を開始した。倫理委員会の承認に時間を要し、まだ未開始の班員施設もあるが、入力は比較的順調に行われており、現在までの登録症例は500例を越えている。

今後さらに登録をすすめ、成果と課題を得て、本研究の目標を達成し、さらに次の研究へとつなげたい。

F. 健康危険情報

報告なし

G. 研究発表

分担研究者の研究業績は各分担報告内に記されている。

論文発表

- 井上有史、鈴木淳、吉田克美、山本克美。日本人成人部分てんかん患者におけるLevetiracetam点滴静注製剤の安全性の検討。臨床精神薬理 2014;17(3):413-422.
- 井上有史。厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業「希少難治てんかんに関する調査研究」平成25年度総括・分担研究報告書(研究代表大槻泰介)、2014.3、p28-42.
- 井上有史。厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業「希少難治てんかんに関する調査研究」平成24-25年度総合研究報告書(研究代表大槻泰介)、2014.3
- 井上有史。厚生労働科学研究費補助金障害者対策総合研究事業「てんかんの有病率等に関する疫学研究及び診療実態の分析と治療体制の整備に関する研究」平成25年度総括・分担研究報告書(研究代表大槻泰介)、

- 2014.3、p56-60.
5. Takayama R, Fujiwara T, Shigematsu H, Imai K, Takahashi Y, Yamakawa K, Inoue Y. Long-term course of Dravet syndrome: a study from an epilepsy center in Japan. *Epilepsia* 2014;55:528-38.
 6. Takayama R, Fujiwara T, Shigematsu H, Imai K, Takahashi Y, Yamakawa K, Inoue Y. In response to terminology and prognosis of Dravet syndrome. *Epilepsia*. 2014 Jun;55(6):943.
 7. Inoue Y, Ohtsuka Y and STP-1 study group. Effectiveness of add-on stiripentol to clobazam and valproate in Japanese patients with Dravet syndrome: additional supportive evidence. *Epilepsy Res* 2014 May;108:725-31.
 8. Inoue K, Suzuki E, Takahashi T, Yamamoto Y, Yazawa R, Takahashi Y, Imai K, Miyakawa K, Inoue Y, Tsuji D, Hayashi H, Itoh K. 4217C>A polymorphism in carbamoyl-phosphate synthase 1 gene may not associate with hyperammonemia development during valproic acid-based therapy. *Epilepsy Res*. 2014Aug;108(6):1046-51.
 9. Yamamoto Y, Takahashi Y, Imai K, Mogami Y, Matsuda K, Nakai M, Kagawa Y, Inoue Y. Interaction between sulthiame and clobazam: Sulthiame inhibits the metabolism of clobazam, possibly via an action on CYP2C19. *Epilepsy & Behavior* 2014; 34: 124-126
 10. Sato W, Kochiyama T, Uono S, Matsuda K, Usui K, Inoue Y, Toichi M. Rapid, high-frequency, and theta-coupled gamma oscillations in the inferior occipital gyrus during face processing. *Cortex* 2014 Nov;60:52-68.
 11. Dezhi Cao, Kiyohito Terada, Koichi Baba, Kunihiro Araki, Yuji Sakura, Naotaka Usui, Keiko Usui, Akihiko Kondo, Kazumi Matsuda, Takayasu Tottori, Jianxiang Liao, Qiongxiang Zhai, Yushi Inoue. Characteristics of very high frequency oscillations of somatosensory evoked potentials in humans with epilepsy. *Neurology Asia* 2014;19(2):137-148.
 12. Kobayashi K, Hitomi T, Matsumoto R, Kondo T, Kawamata J, Matsuhashi M, Hashimoto S, Ikeda H, Koide Y, Inoue Y, Takahashi R, Ikeda A. Long-term follow-up of cortical hyperexcitability in Japanese Unverricht-Lundborg disease. *Seizure* 2014 Oct;23(9):746-50.
 13. Yamamoto Y, Takahashi T, Imai K, Takahashi M, Nakai M, Inoue Y, Kagawa Y. Impact of cytochrome P450 inducers with or without inhibitors on the serum clobazam level in patients with anti-epileptic polypharmacy. *Eur J Clin Pharmacol* 2014 Oct;70(10):1203-10.
 14. Nikaido K, Matsuda K, Nakamura F, Inoue Y, Fujiwara T, Tsutsumi H. Statistical image analysis of medial temporal lobe epilepsy using 123I-Iomazenil SPECT. *Epilepsy & Seizure* 2014;7(1): 45-54.
 15. Araki K, Terada K, Usui K, Usui N, Araki Y, Baba K, Matsuda K, Tottori T, Inoue Y. Bidirectional neural connectivity between basal temporal and posterior language areas in humans. *Clin Neurophysiol* 2014 Aug, DOI: 10.1016/j.clinph.2014.07.020
 16. 松田一己、馬場好一、白井直敬、鳥取

- 孝安、細山浩史、三原忠紘、高橋幸利、井上有史。術後15年以上が経過したてんかん外科手術患者の長期予後に関する研究：術後の発作成績と社会適応を中心に。てんかん治療研究振興財団研究年報 2014;25;65-72.
17. Tomioka NH, Yasuda H, Miyamoto H, Hatayama M, Morimura N, Matsumoto Y, Suzuki T, Odagawa M, Odaka YS, Iwayama Y, Won Um J, Ko J, Inoue Y, Kaneko S, Hirose S, Yamada K, Yoshikawa T, Yamakawa K, Aruga J. Elfn1 recruits presynaptic mGluR7 in trans and its loss results in seizures. *Nat Commun.* 2014 Jul 22;5:4501. doi:10.1038/ncomms5501. *Pub Med PMID:* 25047565.
 18. Kimura N, Takahashi Y, Shigematsu H, Imai K, Ikeda H, Ootani H, Takayama R, Mogami Y, Kimura N, Baba K, Matsuda K, Tottori T, Usui N, Inoue Y. Developmental outcome after surgery in focal cortical dysplasia patients with early-onset epilepsy. *Epilepsy Res.* 2014 Dec;108(10):1845-52.
 19. Yamamoto Y, Takahashi Y, Imai K, Miyakawa K, Ikeda H, Ueda Y, Yamaguchi T, Nasu H, Ohtani H, Shigematsu H, Kagawa Y, Inoue Y. Individualized phenytoin therapy for pediatric Japanese epilepsy patients based on CYP2C9 and CYP2C19 genotypes. *Ther Drug Monit.* 2015;37:229-235.
 20. Suriadi MM, Usui K, Tottori T, Terada K, Fujitani S, Umeoka S, Usui N, Baba K, Matsuda K, Inoue Y. Preservation of absolute pitch after right amygdalotomy for a pianist with TLE. *Epilepsy & Behavior* 2015 Jan;42:14-17.
 21. Yoshimura M, Shouwen Z, Ueda Y, Matsuda K, Imai K, Takahashi Y, Inoue Y. An analysis of epileptic negative myoclonus by magnetoencephalography. *Epilepsy Res* 2015 Feb;110:139-145.
 22. Du XP, Usui N, Terada K, Baba K, Matsuda K, Tottori T, Inoue Y. Semiological and electroencephalographic features of epilepsy with amygdalar lesion. *Epilepsy Research* 2015; 111: 45-53.
 23. 荒木邦彦、松平敬史、池田仁、臼井桂子、寺田清人、小尾智一、井上有史。成人期のダウン症候群に合併する遅発性てんかんの臨床的特徴。てんかん研究 2015;32:511-518.
 24. 中野仁、井上有史。てんかんの疫学と病因。日本臨床 2014;72(5):785-9.
 25. 井上有史。座談会、てんかんの教育。Epilepsy 2014;8(1):7-13.
 26. 松平敬史、池田仁、井上有史。てんかん。内科 2014;113(6):1418-20.
 27. 井上有史。てんかん治療の最前線。Physicians' Therapy Manual 8(1) Jul, 2014
 28. 井上有史。大人のてんかん治療。NHK今日の健康 2014.10:86-89.
 29. 表芳夫、井上有史。ホスフェニトイン。薬局 2014;65(11):77-9.
 30. Charlotte Dravet, Catherine Chiron, 井上有史, 大塚頌子。フランス・イタリアにおけるてんかん学とてんかんケア。Epilepsy 2014;8:54-62.
 31. 井上有史。てんかんのある人が病気を理解すること。てんかん研究 2015;32(3):509-510.
 32. 井上有史。3つの章の分担。日本てんかん学会編：てんかん専門医ガイドブック。

- 診断と治療社、2014
33. 松平敬史、井上有史。診断、検査。池田昭夫編、戦略的てんかん診断・治療、南山堂、2014、pp10-22
34. 臼井桂子、寺田清人、臼井直敬、井上有史。失神とてんかん発作の鑑別は。池田昭夫編、戦略的てんかん診断・治療、南山堂、2014、pp48-55
35. 寺田清人、臼井直敬、井上有史。脳波と病歴のどちらが重要か。池田昭夫編、戦略的てんかん診断・治療、南山堂、2014、pp68-76
36. 小出泰道著、井上有史編。"てんかんが苦手"な医師のための問診・治療ガイドブック。医薬ジャーナル社、2014年
37. 臼井桂子、井上有史。特異な発作誘発様態をもつてんかん。神経症候群(第2版)VI, XIV てんかん症候群、別冊日本臨床新領域別症候群シリーズNo.3, 2014: 47-51.
38. 櫻田祐美、井上有史。てんかんの疫学。神経症候群(第2版)VI, XIV てんかん症候群、別冊日本臨床新領域別症候群シリーズNo.3, 2014: 13-17.
39. 中神由香子、井上有史。特異な発作誘発様態をもつてんかん。神経症候群(第2版)VI, XIV てんかん症候群、別冊日本臨床新領域別症候群シリーズNo.3, 2014: 106-110.
40. 池田浩子、井上有史。徐波睡眠時に持続性棘徐波を示すてんかん。神経症候群(第2版)VI, XIV てんかん症候群、別冊日本臨床新領域別症候群シリーズNo.3, 2014: 252-255.
41. 荒木保清、池田仁、井上有史。環状20番染色体てんかん症候群。神経症候群(第2版)VI, XIV てんかん症候群、別冊日本臨床新領域別症候群シリーズNo.3, 2014: 445-449.
42. 井上有史監訳。てんかん症候群:乳幼児・小児・青年期のてんかん学第5版、中山書店、2014(M Bureau, P Genton, C Dravet, AV Delgado-Escueta, CA Tassinari, P Thomas & P Wolf. Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence, 5th edition, JohnLibbey, 2012)
- 学会発表
1. Inoue Y. Seizure semiology and classification. 2nd International Epilepsy Symposium, Ulaanbaatar, Mongolia 2014.6.6-7
2. Borgil B, Inoue Y. Digital EEG usage. 2nd International Epilepsy Symposium, Ulaanbaatar, Mongolia 2014.6.6-7
3. Inoue Y. Psychosocial aspect of epilepsy. 2nd International Epilepsy Symposium, Ulaanbaatar, Mongolia 2014.6.6-7
4. Inoue Y. Psychiatric aspect of epilepsy in Japan. 19th Korean Epilepsy Congress, Seoul, June 13, 2014
5. 井上有史。特別発言。日本神経救急学会・日本神経治療学会・日本てんかん学会合同シンポジウム「非けいれん性てんかん重積状態(NCSE)の臨床—新たな展開へのマイルストーン」、熱海、2014.7.11
6. Inoue Y. The psychosocial burden on patients. 10th AOEC, Singapore, Aug 8, 2014
7. Inoue Y. Epileptic Disorders' mission. 10th AOEC, Singapore, Aug 8, 2014
8. Inoue Y. Epilepsy with psychiatric disorders - same disease, different manifestations? 10th AOEC, Singapore, Aug 9, 2014.
9. 井上有史。てんかん発作と非てんかん発作

の鑑別。第7回岡山てんかん学セミナー、
岡山、2014.11.21

セミナー、金沢、2014.11.30

10. 井上有史。てんかんの薬物治療とその
先。第2回石川県てんかん医療研究会教育
セミナー、金沢、2014.11.30

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

11. 井上有史。てんかん患者の社会資源利
用。第2回石川県てんかん医療研究会教育