

201510041A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

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

課題番号 H26-難治等（難）一般-051

平成27年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 井 上 有 史

平成28（2016）年3月

目 次

I. 総括研究報告

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 井上有史	1
（資料1）疾患登録(RES-R)解析結果	10
（資料2）横断研究(RES-C)解析結果	17
（資料3）指定難病解説文書（医療従事者向け）	35
（資料4）指定難病解説文書（臨床調査個人票）	90
（資料5）指定難病解説文書（一般利用者向け）	144

II. 分担研究報告

1. てんかんの地域診療連携体制の構築 大槻泰介	169
2. 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 須貝研司	172
3. 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 小国弘量	175
4. 希少難治性てんかんの遺伝子解析キーステーション構築 廣瀬伸一	179
5. 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 柿田明美	183
6. 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 白石秀明	187
7. 東北地区レジストリ統括、生理診断 中里信和	190
8. 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 山本 仁	193
9. 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 白水洋史	195
10. レジストリ登録同意手続きの検討：外来再診患者 高橋幸利	198
11. 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 永井利三郎	212
12. 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 小林勝弘	218
13. 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 本田涼子	221

14. 日本神経学会との連携と、進行性ミオクロノスアテんかん症候群と 自己免疫性てんかんのレジストリ構築 池田昭夫	224
15. 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 小黒恵司	235
16. 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 奥村彰久	238
17. 埼玉県立小児医療センターにおける希少難治性てんかんレジストリ登録 浜野晋一郎	243
18. 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～Aicardi症候群 加藤光広	248
19. 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 菅野秀宣	252
20. 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 川合謙介	255
21. 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 林 雅晴	257
22. 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～レット症候群 松石豊次郎	260
23. 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 今井克美	265
24. 先天性代謝疾患による希少難治性てんかんのレジストリに関する総合的研究 酒井規夫	269
25. 大阪府立母子保健総合医療センター遺伝診療科でのてんかん症候群遺伝学的検査 岡本伸彦	273
26. データベース構築・登録・解析 齋藤明子	277
27. 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 嘉田晃子	281
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	287

I. 総括研究報告

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 国立病院機構 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+ α ）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。

初年度に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、現在も継続中である。患者の病態の現状把握および罹病期間と病態の関係を検討するための横断研究登録を2015年11月末までの13ヶ月間行い、1316例の結果を解析中である。登録時年齢は中央値 18 歳、罹病期間は中央値 11 年、1歳未満の発症が多く、その他の焦点てんかん、West 症候群、海馬硬化症を伴う内側側頭葉てんかん、Dravet症候群の順に多かった。原因疾患は、不明以外では皮質発達異常、腫瘍、神経皮膚症候群などが多かった。発作の頻度は日単位が多く、重度の併存症を有する例が多かった。さらに、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終了し、65例を今後追跡する予定である。

厚生労働省の指定難病制度に貢献するため、22の稀少てんかんの疾患概要、重症度分類、臨床調査個人票を作成した。さらに4疾患を指定難病に追加することを提案した。難病情報センターに掲載する医療従事者向けおよび一般利用者向けの難病解説文書を作成した。

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

本田涼子 長崎医療センター小児科

池田昭夫 京都大学大学院てんかん学教授

小黒恵司 自治医科大学大学院脳外科准教授
 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
 嘉田晃子 名古屋医療センター臨床研究センター生物統計学研究室室長
 研究協力者（主任研究者分）氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名：
 池田浩子 静岡てんかん神経医療センター小児科医長
 池田 仁 静岡てんかん神経医療センター神経内科医長
 臼井直敬 静岡てんかん神経医療センター脳外科医長

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317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(Otsuki et al, Brain & Development, 2016)。

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。

初年度に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、2年度は可能なかぎり登録数を増やすことに注力し、また横断研究のデータを解析した。さらにこれらの疾患の疾患概要、重症度分類、臨床調査個人票を作成し、さらに難病情報センターに掲載する医療従事者向けおよび一般利用者向けの難病解説文書を作成し、厚生労働省の指定難病制度に貢献した。

B. 研究方法

1) 研究対象

希少性、難治性、併存症、日常・社会生活への影響を考慮し、下記の疾患を研究対象とした（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）、ミオクロニー欠伸てんかん（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（小黒）、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。

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。ただ、原因疾患の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、若干の細項目を含めた。

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。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間

題点を考慮しながら、労力と品質の最適化を検討し、疾患登録、横断研究、前向き観察研究の3つに分離して行い、電子的データ収集(Electronic Data Capture, EDC)システムを用いることとした（斎藤）。

なお、円滑に登録をすすめるために、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い、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：小黒）、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。

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した。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。

疾患登録は継続中である。死亡の解析は2016年11月までの登録例を用いて実施する。横断研究の登録は2015年11月末に終了し、解析に付した。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）。なお二次調査を行うことも検討した。

2) 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し、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している。

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。文書で研究内容を説明し、同意を撤回できる権利を保証しつつ、患者あるいは代諾者(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)から文書で同意を取得し、医療機関に診療録とともに保管している。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し、全ての入力データは送信する際に暗号化されている。

C. 研究結果

1) 疾患登録

すべての希少難治てんかん症候群(対応する原因疾患を含む)につき、疾患登録を進めている。2016年3月現在、1362例が登録されている。

2015年11月30日時点での途中解析では(資料1、嘉田)、症例数1334例の性別は男51.6%、女48.4%であり、発症年齢の中央値は2歳(平均7.9歳、0-74歳)、もっとも多いのは1歳未満であった。登録住所は、静岡県、東京都、埼玉県、神奈川県、愛知県の順であった。24の症候群それぞれに登録があり、症候群別の人数は、その他の焦点てんかんが564人と最も多く(42.3%)、次にWest症候群(點頭てんかん)が180人(13.5%)、海馬硬化症を伴う内側側頭葉てんかんが148人(11.1%)、Dravet症候群(乳児重症ミオクロニーてんかん)74人(5.6%)であった。海馬硬化症を伴う内側側頭葉てんかんやその他の焦点てんかん、Lennox-Gastaut症候群では比較的年長者が多かった。てんかんの原因疾患は、皮質発達異常による奇形が166人(12.4%)、腫瘍に帰するてんかんが100人(7.7%)であったが、分類にあてはまらないものや不明

が720人(54.0%)と多かった。外傷に帰するてんかんでは年長者が多かった。その他の焦点てんかん、その他の全般てんかん、Lennox-Gastaut症候群やWest症候群では原因疾患が多岐にわたっていた。

2) 横断研究

平成26年11月から平成27年11月末までの13ヶ月間に登録された症例での横断的疫学研究を解析中である(資料2、嘉田)。

症例数は1316例であった。登録時年齢は中央値18歳(範囲0~80歳)、罹病期間は中央値11年(範囲0~62年)であった。発症年齢、性別、住所や症候群診断、原因疾患は、上記の疾患登録とほぼ同じである。

登録時の主発作型は複雑部分発作が445人(33.8%)、スパズムが193人(14.7%)、強直が138人(10.5%)、強直間代発作が119人(9%)、部分運動/感覚発作が116人(8.8%)であった。発作の頻度は日単位(発作が日に1回以上)が359人(27.3%)と最も多く、月単位以上が63%であった。発作消失は249人(18.9%)であった。併存する発作型では複雑部分発作と二次性全般発作が多かった。発作の誘因では熱関連がもっとも多かった。

脳波検査では87%で異常があり、焦点性棘波がもっとも多く、遅棘徐波、ヒプスアリスミアも100人以上でみられた。神経画像検査では65.6%で異常所見がみられた。

薬物治療は1282人(97.4%)が行っており、ACTHは150人、ステロイドパルス19人、食事療法も49人で行われていた。外科治療は353人(26.8%)で行われ、もっとも多いのは病変切除あるいは脳葉切除/離断(208人)であり、ついで脳梁離断(50人)、定位脳手術(46人)で、多葉切除/離断も37人で行われていた。77人で2回以上の手術が行われていた。

併存症では、知的障害が多くみられ、最重度がもっとも多かった(21%)。自閉症スペクトル

ム障害は232人（17.6%）でみられ、ついで記憶障害が多かった（70人）。身体所見/神経学的所見は37%でみられ、ねたきりの患者が147人、四肢麻痺が127人、失調91人、未頸定が65人と重度の障害が少なくなかった。精神症状は12.9%でみられ、人格・行動・情緒の障害、睡眠障害が多かった。

生活状況では、生活介護が必要な人が109人、特別支援学校・級には300人が在籍し、76人が障害就労していた。72.8%が何らかの医療・福祉制度を利用していた。

3) 縦断研究

平成26年11月から平成27年11月末までの13ヶ月間に登録された症例のうち、新規に発症した希少難治て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に登録した。症例数は65例であった。1年後および2年後に追跡入力する予定である。

4) レジストリの問題点と展望

レジストリのアクセスはインターネットを使用していることにより利便性がよく、入力は比較的スムーズに行われ、重複などのトラブルはほとんどなく、研究班が構築した登録システムは優れていることが実証された（今井、斎藤）。

レジストリをすすめるにあたっては、同意取得にタイミングと時間を要すること、症候群によっては患者側の動機付けを得られにくい、基幹施設では受診回数が限られているため機会を逃すことがある、などの点が指摘され、登録法を工夫する必要がある（本田、高橋、浜野）。一方、専門医療機関以外で、あるいは専門医療機関が乏しい地域でレジストリがほとんど行われていないことに鑑み、医療連携システムの構築が急がれること、遠隔テレビ会議システム等を用いた連携の取り組みを強化して、登録システムの拡大の方策を考える必要があることも指摘された（大槻、中里）。

縦断研究の登録は少なかった。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、新規に診断される患者がいないことが問題であり、これは当初より予想された問題であった（白水）。

参加施設がレジストリデータの利用を行い、解析できることで、レジストリの有用性は高まり、また、二次調査を行う基盤となる。さらに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可能である（池田）。また、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）も行われている。

4) 難病政策への協力

難病政策に呼応し、各希少難治てんかん症候群（22疾患）の疾患概要、重症度分類、臨床調査個人票（資料4）を作成した。重症度分類については、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」を組み合わせ用いた。

さらに難病情報センターに掲載する医療従事者向け（資料3）および一般利用者向けの難病解説文書を作成した（資料5）。

一方、診断基準の作成により正確性が増した反面、非典型例や不全型は指定難病の診断基準を満たさず、難病制度に該当しないことになり、医療費の助成や研究の進展などの恩恵を受けられない症例が存在することも指摘された（加藤）。

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てレジストリ／データベースを構築した。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く、アクセスのよい比較的簡便な負担の少ない入力で登録症例が蓄積した。トラブルはほとんどなく、実用性の高い登録システムである。

登録症例の数を増やし、バイアスを少なくするためには、リ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、地域連携システム・ネットワークの推進・利用などについては分析をすすめ、今後の課題として検討したい。

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症例が多いことに気づく。実際、疾患登録・横断研究において、症候群に分類できないてんかん（その他のてんかん）が非常に多く（約50%）、同様に原因分類にあてはまらないものや不明のものも多い（半数以上）。新たな症候群あるいは原因群として包括できるものが多数含まれているのではないかと予想され、詳細な分析が今後の課題である。

横断研究では、登録症例の発症年齢は中央値2歳と非常に早期であった。側頭葉てんかんやその他の焦点てんかんを除くともっと早いと思われる。また発作頻度が非常に多い。発作型ではスパズムや強直発作が多く、脳波異常、画像異常ともに頻度が高い。治療では薬物以外にホルモン治療や食事治療が行われており、また外科治療も多い（26.8%）。併存症では知的障害、特に重度の知的障害の多さが目立ち、自閉症スペクトラム障害や身体障害も多かった。障

害の重篤さは生活状況にも影響していた。総じて重度のてんかん、重度の併存障害のある症例が多いことがわかった。

てんかん症候群では、側頭葉てんかんや焦点てんかんを除くと、West 症候群、Dravet 症候群、Lennox-Gastaut 症候群の3 症候群が多い。逆にこの3 症候群以外は専門施設でも症例数が少なすぎて臨床分析も困難であり、全国規模の本レジストリにより症例が蓄積して臨床分析が進むことが期待できる（小国）。

指定難病については、新たに4つの候補を提案した。異形成性腫瘍、視床下部過誤腫、自己免疫介在性脳炎・脳症、ULDと関連遺伝疾患である（川合、白水、池田）。なお、難病の非典型例や不全型の症例について本レジストリ登録で集積し、病像の幅の広がりを検証することは重要な課題である（加藤）。

今後、本研究で得られるエビデンスを踏まえ、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、遺伝子キーステーション（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。

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、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。疾患登録は継続しており、13ヶ月の横断研究のデータ（1316例）を解析中である。縦断研究には65例を登録した。

今後さらに登録疾患をすすめ、横断研究の詳細データ解析、縦断研究の成果を得て、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

各分担研究者の研究業績は各分担報告内に記されている。以下には研究代表者分のみを掲載する。

論文発表

1. 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.
2. 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 amygdalohippocampectomy for a pianist with TLE. *Epilepsy & Behavior* 2015;42:14-17.
3. 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;110:139-145.
4. 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.
5. Du XP, Usui N, Terada K, Baba K, Matsuda K, Tottori T, Inoue Y. Semiological and electroencephalographic features of epilepsy with amygdalar lesion. *Epilepsy Res* 2015;111:45-53.
6. Inoue Y, Ohtsuka Y and the STP-1 study group. Long-term safety and efficacy of stiripentol for the treatment of Dravet syndrome: A multicenter, open-label study in Japan. *Epilepsy Res* 2015;113:90-97.
7. Inoue Y, Yagi K, Ikeda A, Sasagawa M, Ishida S, Suzuki A, Yoshida K. Efficacy and tolerability of levetiracetam as adjunctive therapy in Japanese patients with uncontrolled partial-onset seizures. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2015; 69: 640-648.
8. Usui N, Terada K, Baba K, Matsuda K, Usui K, Tottori T, Mihara T, Inoue Y. Significance of very high frequency oscillations (over 1,000 Hz) in epilepsy. *Ann Neurol*. 2015 Aug;78(2):295-302.
9. Yoshitomi S, Takahashi Y, Ishizuka M, Yamaguchi T, Watanabe A, Nasu H, Ueda Y, Ohtani H, Ikeda H, Imai K, Shigematsu H, Inoue Y, Tanahashi Y, Aiba K, Ohta H, Shimada S, Yamamoto T. Three patients manifesting early infantile epileptic spasms associated with 2q24.3 microduplications. *Brain Dev*. 2015 Oct;37(9):874-9.
10. Yamamoto Y, Takahashi Y, Imai K, Ikeda H, Takahashi M, Nakai M, Inoue Y, Kagawa Y. Influence of uridine diphosphate glucuronosyltransferase inducers and inhibitors on the plasma lamotrigine concentration in pediatric patients with refractory epilepsy. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2015 Jun;30(3):214-20
11. Yamamoto Y, Takahashi Y, Imai K, Mishima N, Kagawa Y, Inoue Y. Changing incidence of hyperammonemia in Japan from 2006 to 2013: expansion of new antiepileptic drugs reduces the risk of hyperammonemia. *Eur J Clin Pharmacol* 2015 De

- c;71(12):1517-24
12. Inoue K, Takahashi T, Yamamoto Y, Suzuki E, Takahashi Y, Imai K, Inoue Y, Hirai K, Tsui D, Itoh K. Influence of glutamine synthetase gene polymorphisms on the development of hyperammonemia during valproic acid-based therapy. *Seizure* 33 (2015) 76-80.
 13. Sitthinamsuwan B, Usui N, Tottori T, Terada K, Kondo A, Matsuda K, Baba K, Inoue Y. Seizures with tonic posturing: Semiologic difference between supplementary sensorimotor area (SSMA) origin and extra-SSMA origin. *Epilepsia*, 57 (2):e39-e44, 2016 ; doi: 10.1111/epi.13283
 14. Otsuki T, Kim HD, Luan G, Inoue Y, Baba H, Oguni H, Hong SC, Kameyama S, Kobayashi K, Hirose S, Yamamoto H, Hamano SI, Sugai K; FACE study group. Surgical versus medical treatment for children with epileptic encephalopathy in infancy and early childhood: Results of an international multicenter cohort study in Far-East Asia (the FACE study). *Brain Dev.* 2015 Dec 10. pii: S0387-7604(15)00234-X. doi: 10.1016/j.braindev.2015.11.004.
 15. 齋藤俊樹、嘉田晃子、伊藤典子、齋藤明子、井上有史、堀部敬三。最適化した疾患登録レジストリ・疾患データベース構築の取り組み。 *Jpn Pharmacol Ther (薬理と治療)* 2015 ; 43 suppl 1 : s58-65.
 16. Nakagami Y, Terada K, Ikeda H, Hiyoshi T, Inoue Y. Electroclinical and cytogenetic features of epilepsy in cri-du-chat syndrome. *Epileptic Disord.* 2015 Dec;17(4):485-90
 17. Inoue K, Yamamoto Y, Suzuki E, Takahashi T, Umemura A, Takahashi Y, Imai K, Inoue Y, Hirai K, Tsuji D, Itoh K. Factors that influence the pharmacokinetics of lamotrigine in Japanese patients with epilepsy. *Eur J Clin Pharmacol* DOI 10.1007/s00228-016-2008-2
 18. Ikeda H, Imai K, Ikeda H, Shigematsu H, Takahashi Y, Inoue Y, Higurashi N, Hirose S. Characteristic phasic evolution of convulsive seizure in PCDH19-related epilepsy, *Epileptic Disord*, 2016 Mar;18(1):26-33
 19. 大塚頌子、八木和一、井上有史、笹川睦男、寺田清人、松尾哲夫、村本吉弘。全般性強直間代発作を有する日本人小児てんかん患者に対するlevetiracetam併用療法の有効性と安全性の検討:多施設共同非盲検試験。 *臨床精神薬理*2016;19:347-359.
 20. Mori T, Imai K, Oboshi T, Fujiwara Y, Takeshita S, Saitsu H, Matsumoto N, Takahashi Y, Inoue Y. Usefulness of ketogenic diet in a girl with migrating partial seizures in infancy. *Brain Dev.* 2016 Jan 11. pii: S0387-7604(15)00280-6. doi: 10.1016/j.braindev.2015.12.012.
- 総説他
1. 井上有史。長期的視野からのてんかん診療。 *難病と在宅ケア* 21(1);57-60:2014
 2. 井上有史、河村満、永山正雄。鼎談NCSE。 *Brain Nerve* 2015 ;67(5): 545-552.
 3. 中岡健太郎、西田拓司、井上有史。てんかん外科治療前後の生活の質(QOL)の変化。 *神経内科* 2015; 82(6): 608-611.
 4. 井上有史。新局面を迎えた成人てんかんの治療(監修)。 *日本医事新報* 2015.6.20; 4756: 19

5. 松平敬史、寺田清人、井上有史。難治性けいれん重積:わが国で使用できる抗てんかん薬の使い方～医師の立場から。ICUとCCU 2015;39 (5): 283-289.
6. 荒木保清、井上有史。BzRAsのエビデンスと実臨床における位置づけ5、てんかん。薬局 2015; 66(12): 63-67.
7. 井上有史。てんかんへの偏見をなくし支え合える地域づくりを。東海医事新報、2015. 11. 20
8. 井上有史。神経疾患の包括的な医療をめざして。静岡県病院協会年報 2016(3):6-7

書籍

1. 松平敬史、井上有史。てんかん分類の歴史。兼本浩祐、丸栄一、小国弘量、池田昭夫、川合謙介編、臨床てんかん学、医学書院、東京、2015:9-14
2. 松平敬史、井上有史。てんかん発作、てんかん症候群、てんかん大分類。兼本浩祐、丸栄一、小国弘量、池田昭夫、川合謙介編、臨床てんかん学、医学書院、東京、2015:132-7
3. 松平敬史、井上有史。環状20番染色体。兼本浩祐、丸栄一、小国弘量、池田昭夫、川合謙介編、臨床てんかん学、医学書院、東京、2015:396-7
4. 井上有史、中岡健太郎。てんかんネットワーク。兼本浩祐、丸栄一、小国弘量、池田昭夫、川合謙介編、臨床てんかん学、医学書院、東京、2015:630-2
5. 表芳夫、井上有史。予後、治療成績。荒木信夫、辻貞俊編集、神経内科外来シリーズ4: てんかん外来。Medical View 社、東京、20

16: 98-105.

発表・講演等

1. 井上有史。てんかんをめぐるいくつかの話題～高齢者、妊娠、難病制度など。第29回島根てんかん・神経研究会、2015. 6. 26、出雲市
2. Inoue Y. Improving patients' coping with epilepsy - an educational treatment. Beijing Epilepsy and Neurophysiology Summit, Beijing, September 12, 2015
3. 井上有史。最近のてんかん事情。平成27年度松沢病院臨床精神医学講座、2015. 11. 17、東京
4. 井上有史。てんかんを知っていますか? 内閣府障害者週間2015連続セミナー、2015. 12. 6、東京
5. 井上有史。希少てんかん症候群のレジストリおよび指定難病について。第42回多摩てんかん懇話会、東京、2015. 12. 12
6. 井上有史。静岡県における診療連携拠点事業の現状。JEPICA総会、仙台、2016. 1. 9
7. 井上有史。希少疾病と連携。京大精神科、京都、2016. 1. 28
8. 井上有史。てんかんについて～子どもから高齢者まで誰でもかかる病気。静岡けやきライオンズクラブ第716回例会、静岡、2016. 2. 10

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

発症時年齢

	N	Mean	StdErr	Min	Q1	Median	Q3	Max
発症時年齢	1334	7.93	0.34	0.00	0.00	2.00	11.00	74.00

発症時年齢				
	度数	パーセント	累積度数	累積パーセント
0	482	36.13	482	36.13
1	114	8.55	596	44.68
2	75	5.62	671	50.30
3	61	4.57	732	54.87
4	50	3.75	782	58.62
5	47	3.52	829	62.14
6	30	2.25	859	64.39
7	27	2.02	886	66.42
8	28	2.10	914	68.52
9	41	3.07	955	71.59
10	31	2.32	986	73.91
11	30	2.25	1016	76.16
12	21	1.57	1037	77.74
13	11	0.82	1048	78.56
14	27	2.02	1075	80.58
15	23	1.72	1098	82.31
16	22	1.65	1120	83.96
17	15	1.12	1135	85.08
18	16	1.20	1151	86.28
19	18	1.35	1169	87.63
20-29	82	6.15	1251	93.78
30-74	83	6.22	1334	100.00

住所

	度数	パーセント	累積度数	累積パーセント
愛知県	110	8.25	110	8.25
愛媛県	4	0.30	114	8.55
茨城県	25	1.87	139	10.42
岡山県	19	1.42	158	11.84
沖縄県	1	0.07	159	11.92
岩手県	7	0.52	166	12.44
岐阜県	33	2.47	199	14.92
宮崎県	7	0.52	206	15.44
宮城県	7	0.52	213	15.97
京都府	28	2.10	241	18.07
熊本県	8	0.60	249	18.67
群馬県	10	0.75	259	19.42
広島県	16	1.20	275	20.61
香川県	5	0.37	280	20.99
高知県	2	0.15	282	21.14
佐賀県	10	0.75	292	21.89
埼玉県	138	10.34	430	32.23
三重県	25	1.87	455	34.11
山形県	3	0.22	458	34.33
山口県	5	0.37	463	34.71
山梨県	11	0.82	474	35.53
滋賀県	7	0.52	481	36.06
鹿児島	6	0.45	487	36.51

	度数	パーセント	累積度数	累積パーセント
秋田県	1	0.07	488	36.58
新潟県	13	0.97	501	37.56
神奈川	135	10.12	636	47.68
青森県	9	0.67	645	48.35
静岡県	239	17.92	884	66.27
石川県	21	1.57	905	67.84
千葉県	56	4.20	961	72.04
大阪府	41	3.07	1002	75.11
大分県	3	0.22	1005	75.34
長崎県	17	1.27	1022	76.61
長野県	13	0.97	1035	77.59
島根県	3	0.22	1038	77.81
東京都	154	11.54	1192	89.36
徳島県	2	0.15	1194	89.51
栃木県	21	1.57	1215	91.08
奈良県	4	0.30	1219	91.38
富山県	10	0.75	1229	92.13
福井県	7	0.52	1236	92.65
福岡県	35	2.62	1271	95.28
福島県	6	0.45	1277	95.73
兵庫県	19	1.42	1296	97.15
北海道	33	2.47	1329	99.63
和歌山	5	0.37	1334	100.00

診断

	度数	パーセント	累積 度数	累積 パーセント
Aicardi症候群	8	0.60	8	0.60
Angelman症候群	18	1.35	26	1.95
Dravet症候群(乳児重症ミオクロニーてんかん)	74	5.55	100	7.50
Landau-Kleffner症候群	1	0.07	101	7.57
Lennox-Gastaut症候群	54	4.05	155	11.62
PCDH19関連症候群	6	0.45	161	12.07
Rasmussen症候群	4	0.30	165	12.37
Rett 症候群	33	2.47	198	14.84
West症候群(點頭てんかん)	180	13.49	378	28.34
その他の焦点てんかん	564	42.28	942	70.61
その他の全般てんかん	65	4.87	1007	75.49
その他の未決定てんかん	29	2.17	1036	77.66
ミオクロニー欠神てんかん	2	0.15	1038	77.81
ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん	7	0.52	1045	78.34
海馬硬化症を伴う内側側頭葉てんかん	148	11.09	1193	89.43
環状20番染色体症候群	10	0.75	1203	90.18
視床下部過誤腫による笑い発作	47	3.52	1250	93.70
徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症	20	1.50	1270	95.20
進行性ミオクローヌステんかん	25	1.87	1295	97.08
早期ミオクロニー脳症	1	0.07	1296	97.15
大田原症候群	21	1.57	1317	98.73
非進行性疾患のミオクロニー脳症	3	0.22	1320	98.95
片側痙攣片麻痺てんかん症候群	4	0.30	1324	99.25
遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん	10	0.75	1334	100.00

診断年別診断名

	1953-1980		1981-1990		1991-2000		2001-2010		2011-2016	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Aicardi症候群	1	12.5	3	37.5	4	50.0
Angelman症候群	1	5.6	2	11.1	2	11.1	7	38.9	6	33.3
Dravet症候群(乳児重症ミオクロニーてんかん)	1	1.4	8	10.8	13	17.6	35	47.3	17	23.0
Landau-Kleffner症候群	1	100.0
Lennox-Gastaut症候群	9	16.7	11	20.4	13	24.1	18	33.3	3	5.6
PCDH19関連症候群	1	16.7	5	83.3	.	.
Rasmussen症候群	1	25.0	2	50.0	1	25.0
Rett 症候群	1	3.0	2	6.1	8	24.2	16	48.5	6	18.2
West症候群(點頭てんかん)	.	.	1	0.6	10	5.6	68	37.8	101	56.1
その他の焦点てんかん	68	12.1	88	15.6	105	18.6	203	36.0	100	17.7
その他の全般てんかん	6	9.2	9	13.8	16	24.6	26	40.0	8	12.3
その他の未決定てんかん	3	10.3	2	6.9	9	31.0	6	20.7	9	31.0
ミオクロニー欠神てんかん	2	100.0	.	.
ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん	4	57.1	3	42.9
海馬硬化症を伴う内側側頭葉てんかん	51	34.5	44	29.7	22	14.9	22	14.9	9	6.1
環状20番染色体症候群	1	10.0	2	20.0	2	20.0	2	20.0	3	30.0
視床下部過誤腫による笑い発作	.	.	2	4.3	8	17.0	28	59.6	9	19.1
徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症	1	5.0	14	70.0	5	25.0
進行性ミオクローヌステんかん	2	8.0	6	24.0	6	24.0	8	32.0	3	12.0
早期ミオクロニー脳症	1	100.0
大田原症候群	4	19.0	8	38.1	9	42.9
非進行性疾患のミオクロニー脳症	.	.	1	33.3	2	66.7
片側痙攣片麻痺てんかん症候群	2	50.0	2	50.0	.	.
遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん	2	20.0	8	80.0

原因疾患

	度数	パーセント	累積度数	累積パーセント
その他の代謝障害	2	0.15	2	0.15
アミノ酸代謝異常症	3	0.22	5	0.37
ミトコンドリア病	5	0.37	10	0.75
ライソゾーム病	3	0.22	13	0.97
外傷に帰するてんかん	23	1.72	36	2.70
感染症に帰するてんかん	60	4.50	96	7.20
原因疾患なし	50	3.75	146	10.94
腫瘍に帰するてんかん	103	7.72	249	18.67
上記に当てはまらない原因疾患	337	25.26	586	43.93
神経伝達物質異常症	1	0.07	587	44.00
神経皮膚症候群	78	5.85	665	49.85
低酸素性虚血性疾患	47	3.52	712	53.37
糖代謝異常症	4	0.30	716	53.67
銅代謝異常症	1	0.07	717	53.75
脳血管障害に帰するてんかん	37	2.77	754	56.52
皮質発達異常による奇形	166	12.44	920	68.97
不明	383	28.71	1303	97.68
変性疾患	10	0.75	1313	98.43
免疫介在性てんかん	21	1.57	1334	100.00

性別

	度数	パーセント	累積度数	累積パーセント
男性	688	51.57	688	51.57
女性	646	48.43	1334	100.00

診断年別原因疾患

	1953-1980		1981-1990		1991-2000		2001-2010		2011-2016	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
その他の代謝障害	1	50.0	1	50.0
アミノ酸代謝異常症	1	33.3	1	33.3	1	33.3
ミトコンドリア病	1	20.0	2	40.0	2	40.0
ライソゾーム病	2	66.7	1	33.3
外傷に帰するてんかん	7	30.4	6	26.1	6	26.1	2	8.7	2	8.7
感染症に帰するてんかん	9	15.0	5	8.3	15	25.0	19	31.7	12	20.0
原因疾患なし	3	6.0	8	16.0	8	16.0	15	30.0	16	32.0
腫瘍に帰するてんかん	5	4.9	12	11.7	18	17.5	52	50.5	16	15.5
上記に当てはまらない原因疾患	47	13.9	50	14.8	58	17.2	117	34.7	65	19.3
神経伝達物質異常症	1	100.0
神経皮膚症候群	5	6.4	4	5.1	6	7.7	32	41.0	31	39.7
低酸素性虚血性疾患	5	10.6	5	10.6	4	8.5	18	38.3	15	31.9
糖代謝異常症	3	75.0	1	25.0
銅代謝異常症	1	100.0	.	.
脳血管障害に帰するてんかん	2	5.4	6	16.2	5	13.5	14	37.8	10	27.0
皮質発達異常による奇形	12	7.2	21	12.7	26	15.7	61	36.7	46	27.7
不明	49	12.8	56	14.6	70	18.3	125	32.6	83	21.7
変性疾患	.	.	4	40.0	2	20.0	4	40.0	.	.
免疫介在性てんかん	.	.	1	4.8	3	14.3	12	57.1	5	23.8

診断名と原因疾患	その他の代謝障害		アミノ酸代謝異常症		ミトコンドリア病		ライソソーム病		外傷に帰するてんかん		感染症に帰するてんかん		原因疾患なし		腫瘍に帰するてんかん		上記に当てはまらない原因疾患		神経伝達物質異常症		神経皮膚症候群		低酸素性虚血性疾患		糖代謝異常症		銅代謝異常症		脳血管障害に帰するてんかん		皮質発達異常による奇形		不明		変性疾患		免疫介在性てんかん				
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N
Aicardi症候群	7	87.5	1	12.5					
Angelman症候群	15	83.3	3	16.7					
Dravet症候群(乳児重症ミオクローニーてんかん)	7	9.5	.	.	46	62.2	21	28.4					
Landau-Kleffner症候群	1	100.0						
Lennox-Gastaut症候群	1	1.9	1	1.9	1	1.9	1	1.9	8	14.8	.	.	5	9.3	2	3.7	4	7.4	31	57.4					
PCDH19関連症候群	1	16.7	.	.	5	83.3					
Rasmussen症候群	1	25.0	1	25.0	.	.	2	50.0	.	.				
Rett 症候群	3	9.1	.	.	27	81.8	3	9.1						
West症候群(点頭てんかん)	1	0.6	2	1.1	10	5.6	.	.	31	17.2	.	.	14	7.8	28	15.6	.	.	2	1.1	29	16.1	62	34.4	.	.	1	0.6						
その他の焦点てんかん	.	.	3	0.5	3	0.5	1	0.2	22	3.9	48	8.5	8	1.4	54	9.6	55	9.8	.	.	57	10.1	15	2.7	1	0.2	1	0.2	33	5.9	104	18.4	142	25.2	1	0.2	16	2.8			
その他の全般てんかん	1	1.5	5	7.7	.	.	17	26.2	.	.	2	3.1	1	1.5	1	1.5	.	.	.	3	4.6	34	52.3	.	.	1	1.5					
その他の未決定てんかん	1	3.4	.	.	1	3.4	5	17.2	1	3.4	.	.	1	3.4	1	3.4	.	.	3	10.3	16	55.2						
ミオクローニー欠神てんかん	2	100.0						
ミオクローニー脱力発作を伴うてんかん	2	28.6	1	14.3	4	57.1						
海馬硬化症を伴う内側側頭葉てんかん	5	3.4	10	6.8	1	0.7	98	66.2	2	1.4	31	20.9	.	.	1	0.7						
環状20番染色体症候群	9	90.0	1	10.0						
視床下部過誤腫による笑い発作	47	100.					
徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症	1	5.0	4	20.0	6	30.0	9	45.0						
進行性ミオクローヌステんかん	1	4.0	2	8.0	.	.	.	1	4.0	.	.	7	28.0	5	20.0	9	36.0					
早期ミオクローニー脳症	1	100.0							
大田原症候群	1	4.8	.	.	4	19.0	10	47.6	6	28.6						
非進行性疾患のミオクローニー脳症	1	33.3	2	66.7							
片側痙攣片麻痺てんかん症候群	2	50.0	1	25.0	1	25.0							
遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん	4	40.0	6	60.0							