

稀少てんかんに関する調査研究

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

難治に経過するてんかん（20-30%）は稀少な症候群あるいは原因疾患によるものが多く、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ことがあるため、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。稀少てんかんの指定難病はこれらの代表的疾患であり、担当研究班（先天性核上性球麻痺、アイカルディ症候群、片側巨脳症、限局性皮質異形成、神経細胞移動異常症、ドラベ症候群、海馬硬化症を伴う内側側頭葉てんかん、ミオクロニー欠神てんかん、ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん、レノックス・ガストー症候群、ウエスト症候群、大田原症候群、早期ミオクロニー脳症、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん、片側痙攣片麻痺てんかん症候群、環状20番染色体症候群、ラスムッセン脳炎、PCDH19関連症候群、徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症、ランドウ・クレフナー症候群、スタージ・ウェーバー症候群、進行性ミオクローヌステんかんを担当）として、疾患概要、診断基準、重症度分類、臨床調査個人票、指定難病の運用状況・利用状況を検証した。今後のさらなるエビデンスや知識の蓄積により診断基準や疾患概要のアップデートを行うが、現時点でもいくつかの修正が望まれた。1304人の検討では、指定難病の重症度基準にあてはまらない人が23.8%おり、併存症等を考慮した重症度基準の改善を検討する余地がある。1647人の調査では、指定難病制度の利用率は9.6%と低く、啓発だけではなく、年齢帯および疾患による不利用の理由を検証し対策を講じる必要がある。

指定難病候補として8疾患（自己免疫介在性脳炎・脳症、異形成性腫瘍、視床下部過誤腫症候群、CDKL5遺伝子関連てんかん、血管奇形に伴うてんかん、ビタミンB6依存性てんかん、欠神を伴う眼瞼ミオクローヌス、外傷によるてんかん、各種遺伝子変異を持ちてんかんを発症する先天異常症候群）をとりあげ、一部個票案を作成した。今後、学会等と協力して疾患概要・診断基準等を確立していく。なお、指定難病制度の啓発活動は積極的に行った。研究班主催の講演会も東京で開催した。

疾患レジストリでは、疾患分類を拡大（7症候群を追加して31症候群）・細分化（24の下位症候群を追加）し、また横断的疫学研究を延長した。これにより、さらに遺伝性てんかん症候群、反射てんかん症候群、新生児てんかん、乳幼児期でのんかん、素因性てんかん症候群、高齢者を含む焦点てんかん等でも細分化したデータの蓄積が期待される。なお、原因分類は変更していない。年度末時点で1776例が登録された。42症例の2年間の縦断研究では、発作の改善および全般改善度はそれぞれ52%、55%、不変は36%、38%、悪化は12%、5%であった。

難治てんかんでは突然死を含めた死亡率が一般より高いため、死因研究のレジストリをあらたに開始した。また手術標本の病理中央診断のシステムを整え、正確な臨床診断、画像診断、術前診断に貢献できるようにした。さらに、遺伝子変異データベースを開始し、ドラベ症候群等の遺伝的背景を明らかにできるようにした。AMED他班との共同研究もはじめた。

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：

浜野晋一郎 埼玉県立小児医療センター神経科部長

林 雅晴 淑徳大学看護栄養学部教授

廣瀬伸一 福岡大学医学部小児科教授

本田涼子 長崎医療センター小児科医師

池田昭夫 京都大学大学院てんかん学教授

今井克美 静岡てんかん・神経医療センター臨床研究部長

神 一敬 東北大院医てんかん学分野准教授

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

柿田明美 新潟大学脳研究所神経病理学教授

加藤光広 昭和大学医学部小児科講師

川合謙介 自治医科大学脳神経外科教授

小林勝弘 岡山大学病院小児神経科教授

松石豊次郎 聖マリア病院小児総合研究センター長

松尾 健 東京都立神経病院脳神経外科医長

青天目 信 大阪大学大学院小児科助教

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・研究所長

小国弘量 東京女子医大小児科教授

奥村彰久 愛知医大小児科教授

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

白石秀明 北海道大学病院小児科講師

白水洋史 西新潟中央病院脳神経外科医長

須貝研司 国立精神・神経医療研究センター小児神経科主任医長

菅野秀宣 順天堂大学脳神経外科准教授

高橋幸利 静岡てんかん・神経医療センター副院長

山本 仁 聖マリアンナ医科大学小児科教授

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神経外科医長

A．研究目的

てんかんの有病率は約1%であり、その20-30%は難治に経過する。主症状であるてんかん発作はその激越さ(突然の意識障害、転倒など)故に、また長期間の治療を必要とするが故に日常・社会生活への影響が大きい。難治例は早期発症の稀少な症候群あるいは原因疾患によるものが多い。希少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、発病機構の究明や有効な治療法および発病予防の開発とともに、発達や自立、家族を含む環境への配慮、医療の移行を含む地域での適切なケアのシステムが必要である。

これまでの厚労省研究班「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、多くの希少てんかん症例で発達が重度に障害されていたこと(Oguni et al, Brain Development 2013; 35: 786-92)、追跡調査では、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こと(Otsuki et al, Brain & Development, 2016)が示され、適切な診断と治療選択が極めて重要であることが認識された。予備調査では、希少てんかんは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、「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」班(平成26～28年度)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。横断研究にて1316例の解析を行い、多くの患者が幼小児期に発病し（中央値2歳）、複数の発作型を有し(56%)、発作頻度が多く(27%で日単位)、併存症(知的37%、身体37%、精神13%、認知発達障害26%)を有している実態が明らかになった。また、51%で原因が不明であり、50%が特定の症候群に属していなかった。縦断研究は継続中である。

さらに、平成27年1月より開始された指定難病制度に適切に対応するため、指定難病に指定された22の疾患の疾患概要、重症度分類、臨床調査個人票を各学会の協力を得て作成し、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・修正し、また、指定難病を医療従事者および一般向けに啓発・解説するガイド本を作成した。

本研究班は、前研究班を引き継ぎ、レジストリを継続し、また新たなデータベースを立ち上げ、指定難病データベースや他のレジストリと連携し、それらのデータを分析・参照しつつ、指定難病および類縁疾患について診断基準、重症度分類、診療ガイドラインの改訂、策定を学会等と協力して行うことによって診断や治療・ケアの質を高めるとともに、他研究事業および他研究班と連携しながら研究基盤の整備に協力し、さらに、移行医療が円滑にすすみ、地域で安心して生活し、就学・就労できる環境を医療面から長期的にサポートできるシステム作りに貢献するのが目的である。

B．研究方法

1) 研究対象

当班が担当する指定難病は次の22疾患である(括弧内は、指定難病番号と主分担研究者)：

先天性核上性球麻痺(132、加藤)、アイカルデイ症候群(135、加藤)、片側巨脳症(136、須貝)、限局性皮質異形成(137、川合)、神経細胞移動異常症(138、加藤)、ドラベ症候群(140、今井)、海馬硬化症を伴う内側側頭葉てんかん(141、研究協力者・臼井)、ミオクロニー欠神てんかん(142、研究協力者・池田浩)、ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん(143、小国)、レノックス・ガストー症候群(144、青天目)、ウエスト症候群(145、小国)、大田原症候群(146、小林)、早期ミオクロニー脳症(147、須貝)、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん(148、須貝)、片側痙攣片麻痺てんかん症候群(149、浜野)、環状20番染色体症候群(150、研究協力者・池田仁)、ラスムッセン脳炎(151、高橋)、PCDH19関連症候群(152、廣瀬)、徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症(154、井上)、ランドウ・クレフナー症候群(155、浜野)、スタージ・ウェーバー症候群(157、菅野)、進行性ミオクロニューステんかん(309、池田)。これらの疾患につき、疾患概要、診断基準、重症度分類、臨床調査個人票、指定難病の運用状況・利用状況に問題がないかを検証した。

さらに、希少性、難治性、併存症、日常・社会生活への影響を考慮し、てんかんが主要徴候の1つである他班担当の指定難病(156レット症候群、158結節性硬化症など)、および指定難病候補疾患の調査研究を行った。

レジストリでは指定難病を含めた稀少てんかん疾患を可能なかぎり網羅し、さらに原因別にも登録することを考慮している。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、皮質発達異常による奇形、代謝疾患、変性疾患、腫瘍、脳血管障害、低酸素性虚血性疾患、感染症、免疫介在性疾患、

外傷、その他の原因疾患、遺伝子異常、染色体異常を取り上げ、若干の細項目を含めている。

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問題点を考慮しながら、労力と品質の最適化を検討して立案し、電子的データ収集(Electronic Data Capture, EDC)システムを用いている(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:神、関東:山本、甲信越:白水、中部:奥村、近畿:青木、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:川合)、他研究班との連携(林、松石、岡本、菅野)、既存のネットワークや患者団体等との連携(林、本田、浜野、白石、山本)を活用して登録を推進することとしている。

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。

これまでの登録状況を鑑み、あらたにレジストリに追加すべき疾患の有無、疾患登録の内容について検証した。

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) 指定難病

平成27年1月に改正施行された難病政策に協力し、当研究班が22疾患を担当して、疾患概要、診断基準、重症度分類、臨床調査個人票を作成している。

疾患概要・診断基準は、班員でとりまとめた指標を日本てんかん学会ガイドライン委員会の協力を得て検証し、また日本小児神経学会、日本神経学会、日本てんかん外科学会の承認を得て、書籍「稀少てんかんの診療指標」(診断と治療社、2017年)にまとめて出版した。なお、この診療指標には、指定難病以外の疾患およびてんかんを部分症状とする関連疾患(指定難病を含む)も含めている。

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」を組み合わせることにしている。

てんかんを主症状とする当研究班が担当する指定難病およびてんかんのあるその他の指定難病を一般向けに平易に解説し、利用手続きや情報リソースも掲載して制作した56頁の啓

発本「てんかんの指定難病ガイド」を全国の関連機関および患者団体等に配布した。

一方、非典型例や不全型で指定難病の診断基準を満たさず、難病制度に該当しない症例もあり、軽症例も含めて、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。一方で、指定難病について情報をもたない、あるいはもっていても利用しない人もあり、制度の現状には問題点があることがわかった。

当班が担当している指定難病につき、調査研究の状況、問題点などを下に記す：

132 先天性核上性球麻痺

診断基準は以前の研究班で策定されたが、重症度分類については十分な評価が成されておらず、以前の研究班を主体とする主要施設における登録状況と診断基準および重症度分類の妥当性について調査中である（加藤）。

135 アイカルディ症候群

レジストリで8例が登録されている。本年度紹介された3症例について、診断基準に照らして臨床所見を再検討し、診断基準の妥当性を検証した。3例に共通する所見は、女兒、乳児早期にてんかん性スパズムで発症、脳梁欠損、脳室周囲異所性灰白質であった。一方、診断基準で必須項目とされる網脈絡膜裂孔は1例にしか認められなかった。先行研究でも、網脈絡膜裂孔の典型例は少なく、今後眼病変の診断基準範囲の再考が必要である（加藤）。なお、患者向けの講演会と相談会を開催した。

136 片側巨脳症

個票の診断基準で一部誤解を招く表現があるため、修正が必要である（生理学的所見：患側に焦点性突発性異常波 患側に突発性異常波）。レジストリへの登録は13例であるが、すでに抽出済みの登録予定症例が複数ある（須貝）。

137 限局性皮質異形成

日本におけるVNS薬事承認、保険適用後の3年間の全例登録データ（380例）のうち、50例が皮質異形成を原因とするものであることが判明した（川合）。レジストリでは110例登録されている。14%がWest症候群、80%は焦点てんかんである。なお、AMED研究班（加藤班）と協力し、臨床治験の対照群として、限局性皮質異形成II型のとんかん発作の前向きコホート研究の解析研究を行うこととなった。

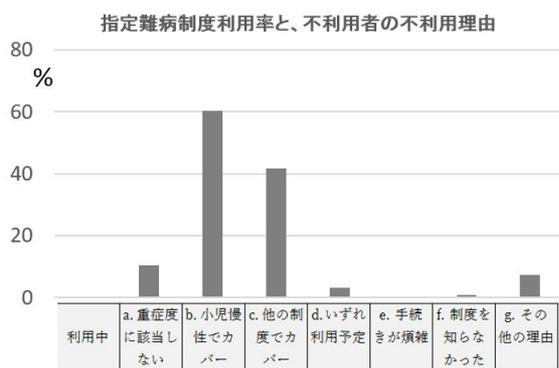
138 神経細胞移動異常症

希少疾患のためCQに対するエビデンスレベルの低い文献しかなく、文献渉猟、レジストリに登録された症例（現在46例）の検討により、診療ガイドラインを改訂予定である。なお、患者家族会の定例会に併せて講演会と個別相談会を年1回開催している（加藤）。

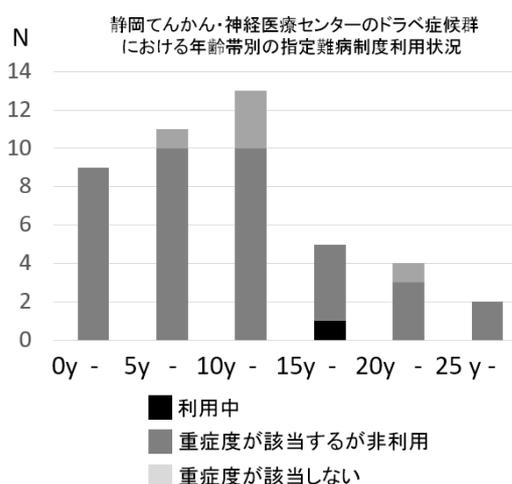
140 ドラベ症候群

てんかん障害と能力障害の重症度を当研究班所属14施設のドラベ症候群患者98名について調査した。90%以上が重症に該当し、てんかん障害1級が3分の2を占めたことから、現状では本症候群のてんかん治療が困難であることが確認でき、新たな治療法開発が急務であることが明らかとなった。

また、指定難病制度利用状況と制度不利用者における不利用の理由を当研究班所属15施設のドラベ症候群患者119名について調査した。指定難病制度はほとんど利用されていないことが明らかとなった。不利用の理由としては、小児慢性特定疾患の利用、他の制度の利用が大半を占めたが、手続きの煩雑さや不周知を理由とするものは極めて少なかった。



さらに、静岡てんかん・神経医療センターの48名について年齢帯別の検討をおこなった。15歳以上の1名を除く全例が指定難病制度を利用していなかった。利用していないもののうち、重症に該当しないものは2割に過ぎず、大半は指定難病制度を利用可能にもかかわらず利用していなかった。その理由としては、15歳未満では小児医療費助成制度、20歳未満では小児慢性特定疾患制度の利用が考えられた。20歳以上の5名では重症度が該当するにも関わらず指定難病制度が利用されていなかったが、うち4名は他の福祉制度（療育手帳など）利用を理由としていた。



患者向けの公開講座「指定難病とてんかん」にてドラベ症候群に関する解説を行った（今井）。

ドラベ症候群の正確な診断を可能にし、指定難病制度の公平な運用に役立てるため、遺伝子

型と臨床表現型を明らかにするデータベース（SCN1A 遺伝子変異データベース）を構築した（廣瀬）。

なお、レジストリでは87例登録されている。

141 海馬硬化を伴う内側側頭葉てんかん

レジストリでは159例が登録されている。

このうち40人の制度利用状況、重症度の評価を調査した。制度を利用していた人はいなかったが、今後利用予定が35%あり、また35%は制度の存在を知らなかった。指定難病の基準を満たす重症度を有する症例は35%にすぎなかったが、片側焦点の症例が多く登録されていたためと思われる。市民対象の講演と相談の会を行った（研究協力者・臼井）。

142 ミオクロニー欠神てんかん

レジストリ登録は2人とどまった。いずれも重症度の評価から指定難病には非該当であった。今後、経過への理解をさらに深め、併存症を検証し、重症度を再検討する必要がある。なお、市民対象の啓発講座を開催した（研究協力者・池田浩子）。

143 ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん

発作時脳波の特徴をまとめて日本臨床神経生理学会に報告した。また国際抗てんかん連盟の脳波診断基準作成に参画。その他、ケトン食療法の実態をまとめた（小国）。レジストリ登録は12例である。

144 レノックス・ガストー症候群

診療ガイドライン改訂版の原案を作成しつつあるが、歴史のある疾患にもかかわらず決まったガイドラインはなく、エビデンスの根拠となる症例報告も多くはないため、難渋している。なお、レノックス・ガストー症候群および関連脳症として他疾患も含めてあるが、概要の記載がレノックス・ガストー症候群に偏っており、誤解を招き、登録に支障をきたしているため、独立した記載を求めた（資料1-1）（青天目）。レジストリでは73例登録されている。一部で難

治性てんかんやレノックス・ガストー症候群を生じる先天性GPI欠損症の患者家族会で講演を行った。また公開講座「指定難病とてんかん」でも紹介した。

145 ウエスト症候群

CQ を作成中である。なお、ウエスト症候群個票修正分を厚生労働省に提出した(資料1-2)。概要の記載がウエスト症候群に特異的でなく、誤解を招き、登録に支障をきたしているためである。

レジストリにて症例集積を行い、258 例集積された。患者家族向けの一般公開講座を東京で開催した。

146 大田原症候群

登録を続行中で有り、24 例の大田原症候群の全国登録を得ている。本疾患はレノックス・ガストー症候群および関連脳症に含まれているが、概要の記載が大田原症候群に特異的でなく、誤解を招き、登録に支障をきたしているため、独立した記載を求めた(資料1-3)。

一般対象の公開講座にて本症候群に言及した(小林)。

147 早期ミオクロニー脳症

レジストリへの登録症例は現時点で2例であるが、他症例をすでに抽出しており、近く登録予定である。一般対象および医療従事者対象の教育を行った。なお、個票では本症候群はレノックス・ガストー症候群および関連脳症に含まれているが、概要の記載が本症候群に特異的でなく、誤解を招き、登録に支障をきたしているため、独立した記載を求めた。また個票にて誤解を避けるため表現の修正(脳波では正常な背景活動や睡眠活動はなく、覚醒・睡眠時ともにサプレッション・バーストパターンを示す生理学的検査:脳波では正常な背景活動や睡眠活動はなく、サプレッション・バーストパターンを示す(睡眠時に目立ち、覚醒時には目立た

ないこともある))を求めた(資料1-4)。(須貝)。

148 遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん

現在までに12例を登録済みである。さらなる登録症例を抽出済みで、近く登録予定である。一般対象および医療従事者対象の教育を行った。なお、個票では本症候群はレノックス・ガストー症候群および関連脳症に含まれているが、概要の記載が本症候群に特異的でなく、誤解を招き、登録に支障をきたしているため、独立した記載を求めた。また個票の記述で修正(生理学的検査:初期にはてんかん性波はまれで、背景波が徐波化を示す。その後、多焦点性棘波が出現する。生理学的検査:脳波は初期にはてんかん性発作波はまれで、背景波が徐波化を示す。その後、多焦点性棘波、鋭波が出現する。)を求めた(資料1-5)。(須貝)。

149 片側痙攣・片麻痺・てんかん症候群

レジストリでは5例が登録されている。本疾患は成人へ移行するが、指定難病制度利用者は少なく、情報の周知が大切であり、一般啓発事業を行った(浜野)。

150 環状20番染色体症候群

12例がレジストリに登録されている。9人の制度利用状況、重症度の評価を調査したところ、全例が重症度基準に該当し、3人が制度を利用していた。また3人は今後利用予定であった。啓発活動が重要であるため、市民対象の公開講座および医療従事者対象の教育を行った。(研究協力者・池田仁)

151 ラスムッセン脳炎

レジストリでは12例が登録された。診療ガイドラインの策定:疫学部分のデータを完成した。幼稚園教諭、保育士を対象に講演会を行った。(高橋)

152 PCDH19関連症候群

レジストリでは現時点で7人を登録し、継続中である。遺伝子型と臨床表現型を明らかにする

データベース(ドラベ症候群 / PCDH19遺伝子変異データベース)を構築した(廣瀬)。

154 徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症

40例で調査を行い、重症度認定されたのは10人であった。制度利用は1人で、いずれ利用予定は1人、5人は制度の存在を知らなかった。今後、経過や併存症への理解をさらに深め、重症度を再検討する必要がある。

レジストリでは27例が登録された。市民公開講座で本疾患に言及した。(井上)

155 ランドウ・クレフナー症候群

レジストリは1例の登録にとどまっている。本疾患も成人へ移行するが、指定難病制度利用はなく、情報の周知が大切であり、一般啓発事業を行った(浜野)。

157 スタージ・ウェーバー症候群

平成27年に策定を行ったスタージウェーバー症候群の診断基準および重症度分類を平成29年に改訂を行い(資料1-6)、日本てんかん学会、日本小児神経学会、日本皮膚科学会、日本眼科学会、日本形成外科学会の承認を得て、改訂版を申請した。これにより、現行の診断基準では、非典型例では組織の遺伝子検査が必要であったが、診断確定のための生検などの侵襲的処置は必要なくなる。

本疾患は、小児慢性特定疾病に申請し、承認された。このため、指定難病制度が適応されるのは難治の成人例ということになる。今後は、成人例の実態が明らかになるとともに、就労支援等へ発展していくことが期待される。

現在までのレジストリ登録数は40例である。レジストリ期間の延長により症例数の増加が期待される。患者家族会総会に協力する形で公開啓発講座を開催した。参加者を対象としたアンケート調査の結果、高い満足度が得られた。その際にレジストリの進捗状況を報告するとともに登録の必要性を説明した。(菅野)

309 進行性ミオクローヌステんかん

平成29年4月より指定難病となり、解説や啓発文書の作成、市民講座などの啓発を行っている。レジストリでは29例が登録されている。

なお、上記以外に、156レット症候群、158結節性硬化症ではてんかんが主要徴候の1つであるため、疾患レジストリを行うとともに(それぞれ34例、58例登録済み)、他研究班と連携して研究をすすめている(松石、林)。

2) 指定難病候補疾患

あらたに指定難病の候補となりうる疾患を検討した:

・自己免疫介在性脳炎・脳症

診断基準案を策定した(資料1-7)。レジストリでは33例が登録されている。本疾患は小児慢性特定疾病に申請し、承認された。(池田)

・異形成性腫瘍

過去に作成した疾患概要、診断基準案の見直しを行い、より現実に即した形に改訂を行った(資料1-8)。レジストリでは21例が登録されている。本疾患ではてんかんで発症することが非常に多いため、市民公開講座を行った。(松尾)

・視床下部過誤腫症候群

疾患概要と診療指針を改訂し、各学会の承認を得て、難病申請のための個票案を作成した(資料1-9)。レジストリでは59例が登録されている。(白水)

・CDKL5遺伝子関連てんかん

CDKL5遺伝子関連てんかんの診断基準を作成し、指定難病新規申請を行った(資料1-10)。レジストリにはCDKL5遺伝子関連てんかんが8例登録されている。市民公開講座を開催した。(本田)

・血管奇形に伴うてんかん

血管奇形は、一般的な疾患であるものの、海

綿状血管奇形、脳動静脈奇形など複数の病態を含んでおり、かつ、これらに伴うてんかんの状況が把握できていない。まずはCQを完成させ、概要を把握する。まず、多発性海綿状血管奇形に由来するてんかん個票案を作成した(資料1-11)。レジストリでは15例が登録されている。(白水)

・ビタミンB6依存性てんかん

ビタミンB6依存性てんかん個票の原案を作成中である(資料1-12)。(奥村)

・欠神を伴う眼瞼ミオクローヌス

診断基準案を作成し、研究班内で重症度を策定した(欠神を伴う眼瞼ミオクローヌス個票案、資料1-13)。レジストリには組み込まれたばかりで、まだ登録例はない。(白石)

・外傷によるてんかん

レジストリに登録を行っている。現在までに28例を登録している。今後、システムティックレビューを予定している。(白水)

・各種遺伝子変異を持ちてんかんを発症する先天異常症候群

疾患登録を行い、てんかんを伴う先天異常症候群症例についててんかんの状況を把握する。新規症候群として確立されれば診療ガイドラインを作成する。現在、レジストリでは、代謝障害27人、染色体異常83人、てんかん症候群として既知の異常以外の遺伝子異常が60例に達している。(岡本)

3) 指定難病制度の利用状況

難病医療ケア体制の実態を把握するために、各班員が、それぞれの患者につき、指定難病制度の利用状況と重症度を評価した。対象は37の指定難病であり、制度利用に関しては1647人のデータ、重症度評価については1304人の結果を得た。また、年齢要因を考慮するため、レジストリに登録された809人のデータも分析した(資料2)。

1304人のうち、重症度から指定難病の基準にあてはまらない人は311人(23.8%)であった。重症非該当の患者を除くと、指定難病制度の利用率は8.5~9.6%と低かった。不利用の理由は、小児慢性特定疾患、小児医療費助成制度、各種福祉手帳などの既利用が多く、成人例では重症非該当や制度周知不足も一定数見られた。手続きが煩雑という意見はほとんどなかった。年齢帯および指定難病名によって不利用の理由が異なる場合があり、指定難病ごとに今後さらなる検討が必要である。てんかんの併存症による能力障害で生活上の困難を有するものの、G40 てんかん障害1-3級に該当しないために重症非該当となり、指定難病制度の認定を受けることのできない症例が少なからず存在することが明らかとなった。(今井)

埼玉の研究では、指定難病対象疾患の患児、その養育者138名にアンケート調査を実施した。このうち重症度において非該当であった症例が39例で、指定難病の医療費助成対象となりえる症例は99例(72%)であった。指定難病の医療費助成制度を知らないとしたものは36例(26%)であったが、指定難病の医療費助成制度を利用しているものは138例中0例で、すでに小児慢性特定疾病医療費助成制度を利用しているものが71例(51%)で、West症候群では52例(72%)にのぼった。乳幼児医療費助成制度、肢体不自由等の身体障害者手帳、療育手帳、その他の医療費助成の制度を利用しているものが49名で、指定難病の重症度該当者はいずれかの医療費助成制度を利用していた。但し、今後指定難病の医療費助成制度を利用する予定があるとしているものが9例(7%)いた。(浜野)

NCNPでは、136例調査し、障害等級1級程度96、2級程度8、3級程度11、非該当21例であった。指定難病制度不利用の理由は、利用中4、重症

度に該当しない11、小児慢性でカバーされている46、他の制度でカバーされており（おもに乳児医療）メリットがない83、いずれ利用予定0、手続きが煩雑0、制度を知らなかった0、その他の理由2であり、自己負担率が高い点で利用されていなかった。（須貝）

4) 疾患登録

平成26年11月から疾患登録をすすめているが、平成29年12月現在での登録症例1688例のうち73例（52%）が「その他」のてんかんであり、特にその他の焦点てんかんが多かった（43.7%）。

このため、疾患分類を拡大（7つの症候群を追加）・細分化（24の下位症候群を追加）し、より適切に現状を反映するようにし、また単なる疾患登録（病名、発症年齢等）ではなく、平成27年11月末までの13ヶ月間に行われた横断的疫学研究を延長することとした。原因分類は変更していない。また、オプトアウトのための情報公開文書を作成した（資料3-1）。これまでのシステムとの連続性は保たれている。（斎藤）

現在、この新しい疾患登録システムで入力すすめているところである。1776例が登録されている（資料4）。

なお、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ている（今井、斎藤）。

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。登録時の主発作は複雑部分発作が最も多く、55.5%が月単位以上の発作の頻度を有していた。1年後の状態が観察されたのは43人であり、

2年後の状態が観察されたのは42人であった。2年後の発作経過の全体評価では、改善が22人（52.4%）、不変が15人（35.7%）、悪化が5人（11.9%）であった。全般改善度は、改善が23人（54.8%）、不変が14人（38.1%）、悪化が5人（4.8%）であった。（嘉田）

縦断研究の登録からの変化

	登録から1年目		1年目から2年目	
	発作経過の全体評価	全般改善度	発作経過の全体評価	全般改善度
著明改善	16	9	14	4
やや改善	12	16	8	19
不変	11	15	15	14
悪化	3	2	4	4
不明	1	1	1	1
合計	43	43	42	42

5) 死因研究

てんかん、特に難治てんかんでは突然死を含めた死亡率が一般より高いため、死因・死亡状況に関するデータを集積することにより、ケアの改善に資する。てんかんの死因に関する横断調査を行うため、新たなレジストリを構築した。死亡例の全例登録を試み、てんかんにみられる予期せぬ突然死（SUDEP）の発生割合、発生時の状況を明らかにすることを目的としている。死亡例の登録であり本人からの同意は得られないため、ホームページでオプトアウトの機会を保障する。実施計画書およびオプトアウトのための情報公開文書（資料3-2）を作成した上で登録テスト画面も完成した。すでに東北大学倫理委員会の承認が得られ、2018年4月には登録が開始される見込みである。（神）

6) 病理研究

希少てんかんの病理に関する中央診断シス

テムを立ち上げ、レジストリをつくることとした。稀少難治てんかんにおいて外科治療は重要な治療オプションとなっており、てんかん病巣の臨床病理学的スペクトラムを明らかにすることにより、正確な臨床診断、画像診断、術前診断に貢献することが期待される。病理レジストリは、疾患レジストリともリンクしており、今後、対象患者の診療や治療、あるいは医療行政のためにも重要なものとなる。さらに、今後の標本活用や研究使用に提供できる資源が整備される点において貴重である。

「稀少難治性てんかんの臨床病理像に関する多施設共同観察研究」として、(1) 計画書、(2) 患者さんにご家族の方への説明文章、(3) 検体送付手順書、(4) 統計解析計画書案、を作成した(資料3-3)。研究代表者：柿田明美(新潟大学脳研究所)の所属部局に倫理審査申請を行い、承認を得た。2018年度より本稼働の予定である。(柿田)

7) 稀少難治性てんかんの遺伝子解析ケーステーション

ドラベ症候群あるいはPCDH19関連てんかンを疑われる症例での遺伝子解析を行い、診断を確定し、同時に表現型がドラベ症候群もしくはPCDH19関連てんかんと一致するものの遺伝的に多様な症例を明らかにする。また、上記以外の早発型てんかん性脳症を疑われる症例での遺伝子解析を行い、その遺伝的背景を明らかにする。同時に早発型てんかん性脳症の遺伝的多様性を明らかにする。これらの研究のためのデータベース(遺伝子変異データベース)を構築した。まず、Dravet症候群/PCDH19関連てんかん160例と早期乳児てんかん性脳症69例の遺伝子解析を行ったところ、病的変異が同定されたのは前者では20例25.6%、一方てんかん脳症の症例で病的変

異が同定されたのは41例29.0%であった。また、ミオクロニーてんかんの孤発例でGABRB2にp.T287Pのde novoヘテロ変異が発見された。(廣瀬)

8) 他研究班との共同研究

AMED加藤班と連携し、限局性皮質異形成II型のでんかん発作の前向きコホート研究をすすめている。限局性皮質異形成II型を対象とした医師主導治験(単群試験)との比較参照を可能とするため、評価項目をそろえて設定し、データベースを構築中である。(加藤、嘉田)

9) 啓発活動

指定難病制度の普及のため、医療関係者、非医療専門職(教育関係者、社会サービス提供者等)および患者・家族を含む一般対象の啓発事業を積極的に行った。

D. 考察

指定難病22疾患につき、疾患概要、診断基準、重症度分類、臨床調査個人票、指定難病の運用状況・利用状況に検証したところ、いくつかの疾患で診断基準の若干の修正(特に157スタージ・ウェーバー症候群、135アイカルディ症候群)、重症度分類の見直し(特に132先天性核上性球麻痺)、および誤解を避けるための字句の修正(136片側巨脳症、147早期ミオクロニー脳症、148遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん)、疾患概要の修正(144レノックス・ガストー症候群、145ウエスト症候群、146大田原症候群、147早期ミオクロニー脳症、148遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん、)が必要なことがわかった。疾患概要の修正は、登録症例が適切に選択されるためである。今後、さらに診断基準や概要についてアップデートするためのエビデンスを求めて調査研究を行う。

重症度については、1304人の検討で、重症度から指定難病の基準にあてはまらない人は311人(23.8%)であった。主要な指定難病名のうち、ウエスト症候群、ドラベ症候群、レノックスガストー症候群、結節性硬化症、環状20番染色体症候群、ラスムッセン脳炎では大多数がてんかん障害1級であった。徐波睡眠期持続性棘徐波てんかん性脳症とミオクロニー脱力発作てんかんではてんかん障害が1-3級に該当しない場合が大多数を占めていた。限局性皮質異形成、神経細胞移動異常症、グルコーストランスポーター1欠損は様々な重症度の患者が含まれていた。てんかん発作は軽くなっているために重症度基準を満たさない場合にも、てんかんの併存症状としての知的障害、運動障害、自閉スペクトラム症などによってQOLが損われたり介助や介護を要する場合が少なくなく、てんかん障害が1-3級に該当しない場合にも能力障害の程度によって重症認定できるような重症度基準の改善の検討が必要であると考えられた。

なお、指定難病制度利用状況については、重症非該当の患者を除くと、指定難病制度の利用率は9.6%と低かった。不利用の理由は、小児慢性特定疾患、小児医療費助成制度、各種福祉手帳などの利用が多く、成人例では重症非該当や制度周知不足も一定数見られた。手続きが煩雑という意見はあまりなかった。年齢帯および指定難病名によって不利用の理由が異なる場合があり、指定難病ごとに今後さらなる検討が必要である。

小児期では、疾病医療費助成制度をはじめとして他制度が充実しているため、患者、および養育者は他の助成制度の活用する必要性を感じていないことが確認された。しかし、上記の制度は小児期限定のものであり、指定難病の多くは成人期以降にも継続して医療が必要となる。埼玉の調査で、今後、指定難病の医療費助

成制度を利用する予定としたものは7%のみであり、本制度を知らないとしたものは26%にのぼったことから、今後の課題としては、自治体の乳幼児医療費助成制度が利用できなくなる成人期への診療移行の際に、シームレスに医療費助成の制度を指定難病に移行できるよう、情報の周知が大切であり、それを念頭に置いた地域難病ケアシステムの構築が必要と考えられた。

なお、教育・啓発活動は指定難病制度の定着のために必須であり、学会等の関連機関や患者団体と連携して積極的に行った。当研究班と日本てんかん学会が共同作成した「稀少てんかんの診療指標」(診断と治療社)を広報するとともに、当研究班オリジナルの冊子(稀少難治性てんかんのレジストリ構築による総合的研究班。てんかんの指定難病ガイド。日興美術、静岡、2017)を全国に配布した。

上記の指定難病以外に、あらたに指定難病の候補となりうる疾患を検討したところ、8つの疾患があげられた(自己免疫介在性脳炎・脳症、異形成性腫瘍、視床下部過誤腫症候群、CDKL5遺伝子関連てんかん、血管奇形に伴うてんかん、ビタミンB6依存性てんかん、欠神を伴う眼瞼ミオクローヌス、外傷によるてんかん、各種遺伝子変異を持ちてんかんを発症する先天異常症候群)。このうち、自己免疫介在性脳炎・脳症は、平成30年4月より小児慢性特定疾病に承認された。今後、レジストリ症例を積み上げ、また文献を精査しながら、学会等と協力して疾患概要・診断基準等確立して行きたい。

疾患レジストリでは、疾患分類を拡大・細分化し、また横断的疫学研究を延長することとした。これにより、幅広い疾患で、難病行政に貢献するデータが得られると思われる。特に、特に、遺伝性てんかん症候群(廣瀬)、反射てんかん症候群(白石)、新生児てんかん(奥村)、乳幼児期のてんかん(山本)、素因性てんかん

症候群（小林、井上）、高齢者を含む焦点てんかん（神、本田、菅野）等で、これまでに得られなかったデータが蓄積されるはずである。アクセスのよい比較的簡便な負担の少ない入力登録でき、オプトアウト形式を採用したことが相俟って、症例数が飛躍的に増加することが期待される。

てんかんでは突然死を含めた死亡率の高さが大きな問題の一つであり、特に難治てんかんが高い。今回データベースを構築した死因研究により、今後、研究期間内に165例のデータを見積もっており、病態解明および予防に向けた研究のための疫学的エビデンスがわが国ではじめて得られるものと期待される。

同様に、病理の中央診断のデータベースも構築することができ、手術例のてんかん病巣の臨床病理学的スペクトラムが明らかになることにより、正確な臨床診断、画像診断、術前診断に貢献することが期待される。

また、稀少難治性てんかんの遺伝子解析キーステーションとして構築されたドラベ症候群遺伝子変異データベースでは、類似の症状を呈するPCDH19関連てんかんを正確に鑑別することができ、また、他の早発型てんかん性脳症を疑われる症例での遺伝子解析を行うことにより、その遺伝的背景を明らかにすることができる。すでに早発型てんかん性脳症の29%で病的変異が同定されており、新規の遺伝子変異も発見した。

病理レジストリによる正確な組織診断と遺伝子変異データベースによる分子遺伝学的研究資源が蓄積され、疾患レジストリに提供されることは、希少てんかん病態の病態解明に向けた今後の研究展開に有用である。

他の研究班との連携は、領域別基盤研究分野として重要であり、すでにAMED加藤班と連携している。限局性皮質異形成II型を対象とした医師主導治験（単群試験）の比較参照として、当

班のレジストリを活用する予定である。さらにAMED寺田班とは、地域難病連携ケアシステムの整備や災害対応につき、連携する予定である。

E．結論

指定難病22疾患につき、疾患概要、診断基準、重症度分類、臨床調査個人票、指定難病の運用状況・利用状況を検証した。診断基準、重症度分類、疾患概要に若干の修正が必要であった。生活に支障する併存症があるにもかかわらず重症度基準からはずれる症例があることは今後の課題となり、また、指定難病制度の利用率が特に小児で低く、成人期への診療移行の際にシームレスに指定難病に移行できるよう、情報の周知および地域難病ケアシステムの構築が必要と考えられた。

指定難病の教育・啓発活動は積極的に行った。

疾患レジストリは疾患分類を拡大・細分化して継続する。死因研究、病理中央診断、遺伝子変異データベースとともに、2年目以降のデータ蓄積が期待される。さらに他研究班との連携研究も開始した。

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, Kagawa A, Inoue Y. Effect of CYP inducers/inhibitors on topiramate concentration: Clinical value of therapeutic drug monitoring. *Ther Drug Monit.* 2017;39(1): 55-61
2. Jogamoto T, Yamamoto Y, Fukuda M, Suzu

- ki Y, Imai K, Takahashi Y, Inoue Y, Otsuka Y. Add-on stiripentol elevates serum valproate levels in patients with or without concomitant topiramate therapy. *Epilepsy Res* 2017; 130: 7-12.
3. 井上有史、越阪部徹、平野京子、清水さおり。日本人及び中国人成人てんかん患者に対する新規抗てんかん薬Iacosamide併用療法の忍容性：二重盲検比較試験及び非盲検継続試験結果の二次解析。 *臨床精神薬理* 2017;20:439-453
 4. Hosoyama H, Matsuda K, Mihara T, Usui N, Baba K, Inoue Y, Tottori T, Otsubo T, Kashida Y, Iida K, Hirano H, Hanaya R, Arita K.. Long-term outcomes of epilepsy surgery in 85 pediatric patients followed up for over 10 years: a retrospective survey. *J Neurosurg Pediatr.* 2017;19(5):606-615
 5. Yqmamoto Y, Usui N, Nishida T, Takahashi Y, Imai K, Kagawa Y, Inoue Y. Therapeutic Drug Monitoring for Perampanel in Japanese Epilepsy Patients: Influence of Concomitant Antiepileptic Drugs. *Ther Drug Monit* 2017;39:446- 449.
 6. Sato W, Kochiyama T, Uono S, Matsuda K, Usui K, Usui N, Inoue Y, Toichi M. Bidirectional electric communication between the inferior occipital gyrus and the amygdala during face processing. *Hum Brain Mapp.* 2017;38(9):4511-4524.
 7. Hirozawa D, Terada K, Matsuda K, Usui K, Usui N, Tottori T, Kondo A, Araki Y, Omote Y, Kashida Y, Mochizuki H, Inoue Y. Characteristics of EEG Seizure-Onset Patterns Recorded From Subdural Electrodes Over MRI-Visible Frontal Focal Cortical Dysplasia Type IIb Lesions. *J Clin Neurophysiol.* 2017;34(5):427-433
 8. Kawai K, Tanaka T, Baba H, Bunker M, Ikeda A, Inoue Y, Kameyama S, Kaneko S, Kato A, Nozawa T, Maruoka E, Osawa M, Otsuki T, Tsuji S, Watanabe E, Yamamoto T. Outcome of vagus nerve stimulation for drug-resistant epilepsy: the first three years of a prospective Japanese registry. *Epileptic Disord.* 2017; 19(3):327-338.
 9. Ikeda H, Imai K, Ikeda H, Matsuda K, Takahashi Y, Inoue Y. Ictal single photonic emission computed tomography of myoclonic absence seizures. *Brain Dev.* 2017; 40(2): 126-9.
 10. 大槻泰介、久保田有一、川合謙介、島由季子、尾関宏文、井上有史。てんかんの三次診療施設への紹介によりもたらされる患者ベネフィット。 *臨床医薬* 2017;33(8): 645-54.
 11. Matsudaira T, Omote Y, Terada T, Kondo A, Obi T, Ouchi Y, Inoue Y. Reversible amygdala enlargement: a longitudinal observation of a patient with elderly onset temporal lobe epilepsy. *J Neurol.* 2017;264(12):2487-2490.
 12. Yamamoto Y, Usui N, Nishida T, Mori M, Takahashi Y, Imai K, Kagawa Y, Inoue Y. Influence of renal function on pharmacokinetics of antiepileptic drugs metabolized by CYP3A4 in a patient with renal impairment. *Ther Drug Monit.* 2018;40(1):144-147.
 13. Mihara T, Usui N, Matsuda K, Tottori T, Kondo A, Terada K, Inoue Y. A classification system for verifying the long-term efficacy of resective surgery

- y for drug-resistant seizures. *Epilepsy Research* 141 (2018) 23- 30
14. Kuki I, Matsuda K, Kubota Y, Fukuyama T, Takahashi Y, Inoue Y, Shintaku H. Functional neuroimaging in Rasmussen syndrome. *Epilepsy Res.* 2018;140:120-127.
 15. 山崎洋平、西田拓司、井上有史。てんかん患者学習プログラムMOSESの有用性に関する予備的調査。てんかん研究 2018;35:702-709.
 16. Nishida T, Lee SK, Inoue Y, Saeki K, Ishikawa K, Kaneko S. Adjunctive perampanel in partial-onset seizures: Asia-Pacific, randomized phase III study. *Acta Neurol Scand* 2018; 137: 392- 399.
 17. Bailey JN, de Nijs L, Bai D, Suzuki T, Miyamoto H, Tanaka M, Patterson C, Lin YC, Medina MT, Alonso ME, Serratos JM, Durón RM, Nguyen VH, Wight JE, Martínez-Juárez IE, Ochoa A, Jara-Prado A, Guilhoto L, Molina Y, Yacubian EM, López-Ruiz M, Inoue Y, Kaneko S, Hirose S, Osawa M, Oguni H, Fujimoto S, Grisar TM, Stern JM, Yamakawa K, Lakaye B, Delgado-Escueta AV. Variant Intestinal-Cell Kinase in Juvenile Myoclonic Epilepsy. *N Engl J Med* 2018;378:1018-28.
 18. Maizuliana H, Ikeda H, Hiyoshi T, Nishida T, Matsuda K, Inoue Y. Simple partial status epilepticus presenting with jargon aphasia and focal hyperperfusion demonstrated by ictal pulsed arterial spin labeling MRI. *Neurology Asia* 2018; 23: 77-83.

総説他

- 松平敬史、中村成美、井上有史。社会人のてんかん治療：就労とてんかん治療。Progress in Medicine, 2017;37(4):
- 井上有史。特集にあたって。改正道路交通法と医療の視点。精神医学 2017; 59(4): 291.
- 井上有史。てんかん白書～てんかん医療の将来展望。Clinician 2017;64(657):539-46.
- 廣澤太輔、井上有史。ペランパネルの臨床薬理。Epilepsy 2017;11 Suppl: 9-14
- 井上有史。てんかんとアート。Epilepsy 2017; 11(2):72-73.
- 井上有史。希少てんかんレジストリ。Epilepsy 2017;11(2):103-106.
- 山本吉章、井上有史。抗てんかん薬の個別化治療の可能性。臨床精神薬理 2018; 21: 227-231.
- 廣澤太輔、井上有史。てんかん。病気とくすり 2017。南山堂、2017: 94-100

書籍

- てんかんと雇用に関する研究会・青柳智夫編。てんかんのある方々の雇用100事例集。日本てんかん協会神奈川県支部、2017
- 日本てんかん学会編（井上有史、小国弘量、須貝研司、永井利三郎編）。稀少てんかんの診療指標、診断と治療社、東京、2017
- 井上有史。てんかん。日本てんかん学会編。てんかん学用語事典改定第2版。p45-6, 診断と治療社、2017
- 井上有史。ラコサミドの使い方。高橋幸利編、新規抗てんかん薬マスターブック改訂第2版、診断と治療社、2017: 103-105.

発表・講演等

- 井上有史。Opening remarks。フィコンパを考える会、品川、2017.4.2
- 井上有史。てんかンをめぐる最近の話題。神奈

川県央小児てんかんネットワーク第3回、海老名、2017.5.30

井上有史。てんかんの薬物療法。神経疾患に親しみ強くなる会(SST)第9回教育セミナー、神経疾患の薬物療法2、東京、2017.6.17

井上有史。ペランパネルの臨床：概説。フィコンパ発売1周年記念講演会 in静岡東部、沼津、2017.6.27

井上有史。Opening remarks。Epilepsy Forum：てんかん治療のパラダイムシフト。品川、2017.7.1

井上有史。Closing remarks。フィコンパ発売1周年記念講演会in静岡、静岡、2017.7.13

Inoue Y. Comprehensive epilepsy care. INF 02017, Epilepsy & sleep disorders, Ulaanbaatar, 2017.8.26-27.

井上有史。Closing remarks。Epilepsy care network meeting、静岡、2017.9.14

Inoue Y. Erinnerung am Prof Dr. Dieter Janz. 29.Praxisseminar, Gargnano, 2017.9.18-20

井上有史。てんかんの診断と治療の道すじ。てんかんの後援と個別相談の会、清水テルサ、静岡、2017.10.15

井上有史。てんかん領域における最近の話題。第2回Epilepsy Forum in Boso. 鴨川、2018.2.

16

井上有史。希少てんかんのレジストリ。ワークショップ「多施設共同大規模スタディーのために」、第51回日本てんかん学会学術集会、京都、2017.11.3

井上有史。全国てんかんセンター協議会(JEPICA)の活動。ワークショップ「本邦におけるてんかんセンターの在り方と地域医療連携の推進」、第51回日本てんかん学会学術集会、京都、2017.11.4

井上有史。てんかんをめぐるアート展の開催。シンポジウム「病院とアートの新しい関係」、第71回国立病院総合医学会、高松、2017.11.10

その他：市民公開講座「指定難病とてんかん」を企画、2018.2.25、東京

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