

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を行い、また重症度分類において併存症の影響を考慮した変更を提案した。

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、個票案を作成中である。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大阪で開催した。

疾患レジストリでは、横断的疫学研究を継続している。現在までに2288症例が登録されている。40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%、悪化は12%、5%であり、知的発達正常は20%にとどまり、半数で悪化が認められた。自閉症の合併は35%、異常神経所見は63%でみられ、1/3が寝たきりとなっていた。ウエスト症候群のみについてみると知的発達の遅滞がより顕著であり、医療・福祉的対策が望まれる結果であった。

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を推進した。また、難病患者を有することの家族生活への影響も調査した。患者および家族のてんかん学習プログラム famoses の実践を開始した。

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おこなっている。

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准教授

川合謙介 自治医科大学脳神経外科教授

川上民裕 東北医科薬科大学医学部教授

小林勝弘 岡山大学病院小児神経科教授

松石豊次郎 久留米大学高次脳疾患研究所客員教授

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

伊藤 進 東京女子医大小児科助教

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

齋藤貴志 国立精神・神経医療研究センター小児神経科医長

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：

水野朋子 東京医歯大小児科助教

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と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。

「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。さらに、この横断研究登録期間に初発した症例もしくは診断移行

した症例を2年間追跡調査する縦断研究をおこない、そのデータ解析は本年度の宿題となっている。

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解説・啓発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も貢献するのが目的である。

昨年度（初年度）は、稀少てんかんレジストリへの疾患登録を継続し（6つの症候群を追加）、また、てんかんの死因に関するレジストリ、稀少てんかんの病理に関する中央診断システム、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）を構築する作業を行った。指定難病については、制度の利用状況と重症度の評価を行い、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%と低いこと、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ことを明らかにした。また、診断基準・重症度・個票・調査票を再検討し、いくつかの疾患につ

いて診断基準と重症度の作成を試みた。さらに、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（指定難病137）のてんかん発作の前向きコホート研究について準備を行った。

今年度（2年度）は、2年間の経過を前方視的に観察した縦断研究の解析、稀少てんかんレジストリへの疾患登録の継続、死因に関する横断調査、病理に関する中央診断システムの運営、SCN1A 遺伝子変異データベースの運営、AMED研究班（加藤班）と協力した臨床試験対照研究の開始、重症度に関する昨年度の結果を踏まえた改善案を考察するとともに、難病にかかわる新たな研究を行う。

## 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

ーヌスてんかん(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している。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:齋藤、小児神経学会:伊藤、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。

疾患登録レジストリの派生研究として、死因に関する横断調査、病理に関する中央診断システムの管理、SCN1A 遺伝子変異データベースの運営、AMED研究班(加藤班)と協力した臨床試験対照研究を行う。

また、指定難病制度の利用状況と重症度に関する昨年度の調査結果に基づいた新たな重症度評価案の策定、発作と内科的治療に関するアンケート調査、保育所就園及び保護者就業についての実態調査、疾病学習についての新たな試みなども行う。

なお、情報提供・教育・啓発活動を積極的に行うことも当研究班の責務であると考えます。

## 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て医療機関に診療録とともに保管、もしくは研究に関する情報を公開して研究が実施されることに対する拒否機会を保証している。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。

片側巨脳症、レノックス・ガストー症候群、ウエスト症候群、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、PCDH19 関連症候群、スタージ・ウェーバー症候群については診断基準・個票・調査票の修正を、他疾患については軽微な修正をおこなった。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については、難病申請を想定してデータの蓄積およびレビューを行っている。アイカルディ症候群、片側巨脳症、神経細胞移動異常症につき CQ を設定した。レット症候群、結節性硬化症、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などの疾患は他研究班が担当しているが、てんかんが疾患の主要徴候でもあるため、本研究班でもてんかんの側面に関して研究を継続している。

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

カルテ調査より平成30年12月時点で候補患者を7例抽出し、患者登録を開始した。「てんかん診療ガイドライン2018」、「脳性麻痺リハビリテーションガイドライン（第2版）」のCQの適応の可否を判断し、適応できない項目について新たに6つのCQを作成した。（加藤）

### 135 アイカルディ症候群

レジストリで9例が登録されている。MINDS診療ガイドライン作成マニュアルに基づき、症状的に重複する既存の診療ガイドラインではカバーできない項目に関して7つのCQを作成した。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、文献を渉猟し、診療ガイ

ドラインを策定する予定である。なお、平成30年2月に東京にて、年1回の家族会に合わせて患者向けの講演会と相談会を開催した。（加藤）

### 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、修正が必要であった（資料1-1）。レジストリには17症例登録された。登録患者の発作予後について調査を行なっている。（齋藤）

### 137 限局性皮質異形成

日本脳神経外科学会では新たに症例登録システムJNDを構築し、2018年1月から症例登録が開始されたところである。2019年1月以降に2018年1年間のデータが利用可能となり、そこから疫学的データ、有効性、合併症の解析が可能となるため、手術例につき検討することをすすめている。頭頂葉内側病変の離断手術、切除手術が困難な症例に対する新型迷走神経刺激療法や本邦未導入のニューロモデュレーション治療の可能性を考察した。レジストリでは144例登録されている。12%がWest症候群、83%は焦点てんかんである。（川合）

AMED研究班（加藤班）と協力し、シロリムス臨床試験の対照群として、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（発作が月2回以上、6歳以上65歳以下）を行うため、2018年7月に研究計画書を確定し、倫理審査承認（2018.7.30）を経て、EDCを構築し、2018.8.326より研究を開始した。（嘉田、井上）

### 138 神経細胞移動異常症

7つのCQを作成したが、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53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千葉県にて開催した。（加藤）

#### 140 ドラベ症候群

レジストリの登録は94例である。ドラベ症候群の疑いで当院を受診し、最終的にドラベ症候群ではないと考えられた症例の中に、モヤモヤ病、睡眠時持続性棘徐波を伴うてんかん（CSWS）の患者がいた。除外診断疾患の追加、発熱もしくは入浴による発作誘発を診断基準に追加することについて今後検討が必要であると考えられた。

ドラベ症候群患者の発作と内科的治療状況を調べるアンケートを行い、130の有効回答を分析した。その結果、成人例が過少診断されていること、発作は思春期に減少するも知的障害は重度になること、発作悪化につながるカルバマゼピンやラモトリギンの処方がいまなお多いことがわかった（資料5-1）。啓発の必要がある。このため、医師・教育関係者向けの教育事業を年度内に行った。（今井）

ドラベ症候群を疑われる症例で遺伝子解析を行い、そのうち25%で遺伝子異常を見いだした。また、ドラベ症候群またPCDH19関連てんかん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、その内の30%に様々な遺伝子に病的変異を見いだした。

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（<https://www.scn1a.net>）、1478のバリエーションがすでに登録された。（廣瀬）

#### 141 海馬硬化を伴う内側側頭葉てんかん

レジストリでは188例が登録されている。前回調査で制度利用予定者、制度の存在を知らなかった人の追跡調査を考慮するとともに、重症度評価について、他疾患と合わせ、再検討を行った。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3人にとどまった。重症度の評価から指定難病該当例1例、非該当例2例であった。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とともに制度利用をよびかける必要がある。なお、市民・医療従事者対象の啓発講座を複数回開催した。（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

登録例は13例であるが、まだ少なく、引き続き症例を登録していく必要がある。患者家族向けの一般公開講座を複数回行った。（伊藤）

#### 144 レノックス・ガストー症候群

指定難病ではレノックス・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1-2）。

レジストリでは86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GLUT1欠損症の患者会、Rett症候群・MECP2重複症候群の患者会、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」を大阪で開催した。（青天目）

#### 145 ウエスト症候群

日本小児神経学会医療安全委員会及び日本てんかん学会の合同ワーキンググループによるウエスト症候群の「ACTH療法を安全に施行するための提言(案)」の策定に関わっている。また、結節性硬化症によるウエスト症候群の治療のCQを作成し文献を精査中である。

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1-3）。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317例集積された。患者家族向けの一般公開講座を東京で複数回開催した。なお、患者の保育所通園、保護者の就業

についての実態調査をウエスト症候群及びドラベ症候群患者家族会と共同で行った(てんかん研究 2018;36:42-51)。206名の有効回答の分析で、保育所の就園は低率、入通園制限は高率であり、その保護者、特に母親の就業率は低率であることが明らかになった。(伊藤)

#### 146 大田原症候群

登録を続行中であり、25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。

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、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(資料1-4)。また個票にて誤解を避けるため表現の修正を求めた。(齋藤)

#### 148 遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん

現在までに16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。また発作予後について調査を行っている。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を求めた(資料1-5)。(伊藤)

#### 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

17例がレジストリに登録されている。全例が重症度基準に該当し、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22例が登録された。診療ガイドラインの策定：発症機序、慢性期病態機序部分のデータを完成した。患者会にて講演会を行った。(高橋)

#### 152 PCDH19関連症候群

研究の進展があり、個票の一部を修正した(資料1-6)。レジストリでは現時点で8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)を運営している。福岡大学にて変異を同定した34症例と、既報の223症例の合計257症例のPCDH19遺伝子変異について、ミスセンス変異と、ランケーティング変異の2群に大別し、各変異の挿入位置と臨床情報を比較した。PCDH19のランケーション変異は分子内に不均等に分布し、重症度との関連が示唆された。(廣瀬)

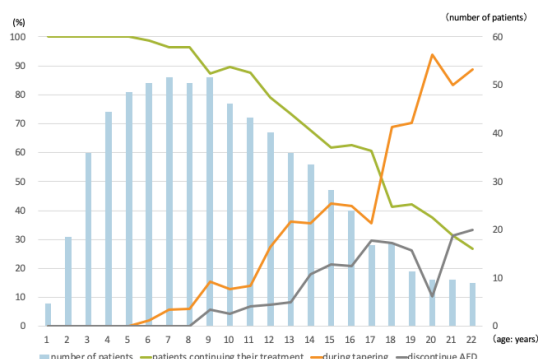
#### 154 徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症

登録症例を含めた90例(発症0.8-9.3歳、調査時年齢5.3-42.4歳)の病歴調査を後方的に行い、0.6-37.5年(平均9.9年)の経過を検討した。84%は発作が消失し、このうち約半数で治療が中止された(9-25歳、平均17歳)。20歳以上では、80%以上で治療の中止か薬物の減量が試みられていた(下図)。上記



の成果を発表した（アメリカてんかん学会、2018.12）。

図 徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症の長期経過



Graphical representation of the situation of AED treatment at different ages. Small number of the patients (<10 patients) aged 23 years or older were excluded.

レジストリでは39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、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（資料1-7）。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がなくなる。特に成人例で難病指定が少ない大きな理由が生検であるため、早期の改訂が必須である。

現在までのレジストリ登録数は41例である。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。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、川上）

#### 309 進行性ミオクローヌステんかん

BAFMEの全国調査（渡辺班）の100例の臨床特

徴を原著論文として発表した。レジストリでは31例が登録されている。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。（池田）

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40例、76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

診断基準案策定の一環として、疑い症例を含む自験例の111例を対象に、operational definitionとして診断アルゴリズムを提唱した（坂本ら、臨床神経学2018; 58: 609 - 616）。レジストリでは38例が登録されている。本疾患は小児慢性特定疾病では承認されている。（池田）

### ・異形成性腫瘍

レジストリでは25例が登録されている。異形成性腫瘍は全脳腫瘍の2-5%程度と症例数が少ないうえ、てんかん合併症例となるとさらに少数化してしまうので、集団として解析を行うためには、症例登録を継続し母集団を大きくする必要がある。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

システムティックレビューを行っている。レジストリでは72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た。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。システムティックレビューを完成させ、概要を把握する。レジストリでは37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。(奥村)

- ・欠神を伴う眼瞼ミオクローヌス

診断基準案の改訂を行っている。レジストリにはまだ登録例はない。(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34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 31 人、染色体異常 103 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 77 例に達している。(岡本)

### 3) 指定難病制度の重症度評価

昨年度の調査で、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。理由の一つに、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あった。このため重症度評価を見直し、改訂案を作成した(資料2)。

### 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31年3月現在での登録症例2288例である。その他の焦点てんかんが953人と最も多く(44.1%)、West症候群、海馬硬化症を伴う内側側頭葉てんかんが次に多かった。原因疾患は、皮質発達異常による奇形が261人(12.1%)であったが、規定の原因疾患にあてはまらないものや不明が1218人(56.4%)を占めた(資料3-1)。4人において診断の移行が確認された。登録例のうち20人の死亡があった。(嘉田)

なお、レジストリのアクセスは利便性がよく、入力と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。このRESRを基に新規研究(病理研究、死因研究)が立案され、開始された。(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2年間の経過を前方視的に観察した縦断研究の解析を実施した(資料3-2)。40例のデータが得られ(そのうち27例はウエスト症候群)、発作は半数以上で改善が得られているものの、知的発達正常は20%にとどまり、半数で悪化が認められた。自閉症の合併は35%、異常神経所見は63%でみられ、1/3が寝たきりとなっていた。全般的な改善は55%にとどまっていた。ウエスト症候群のみについても結果はほぼ同様であり、ただ知的発達の遅滞がより顕著であった。医療・福祉的対策が望まれる結果であった。(嘉田)

### 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立ち上げ、2018年3月より登録を開始した。現在11例が登録されている。死因の内訳はSUDEP 5例、病死3例、溺死（入浴中・浴槽内）1例、自殺1例、その他1例であった（資料4）。（神）

#### 6) 病理研究

稀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、レジストリを構築した。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、てんかん脳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。

倫理審査の承認を得て、2018年11月より運用を開始している。（柿田）

#### 7) 稀少難治性てんかんの遺伝子解析キーエディション

ドラベ症候群あるいはPCDH19関連てんかんに疑われる症例での遺伝子解析を行い、診断を確定し、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：<https://www.scn1a.net>）を構築し、現在までに1478のバリエーションが登録されている。特にドラベ症候群の正確な診断を可能にし、制度の運用に役立つことが期待され

る。（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た。限局性皮質異形成II型を対象とした医師主導治験（シロリムス単群試験）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し、2018年9月より登録をはじめている。（加藤、嘉田）

#### 9) 稀少てんかん疾患を対象とした地域難病ケアシステム

地域における難病ケアを円滑に行うため、特に結節性硬化症ボード、難病や重複障害児・者の移行期診療のシステムを構築する活動をはじめた。てんかん診療の質の維持・均質化を図り、円滑な成人期てんかん診療への移行・成人診療科への転医の一助として、てんかん患児の受診時診療フォーマットと転医プログラムのフローチャートを作成し、診療指標・項目の評価時期、頻度を明記した。さらに転医をふまえ、就学・就労、在宅・通所、独居・同居・入所等の成人期の環境を推定し、養育者の理解と患児の自立を促しながら、10歳頃から5～8年の長期的な成人期移行診療を行うためのプログラムのフローチャートを作成した。（浜野）

#### 10) てんかんのある乳幼児における保育所就園及び保護者就業に関する実態調査

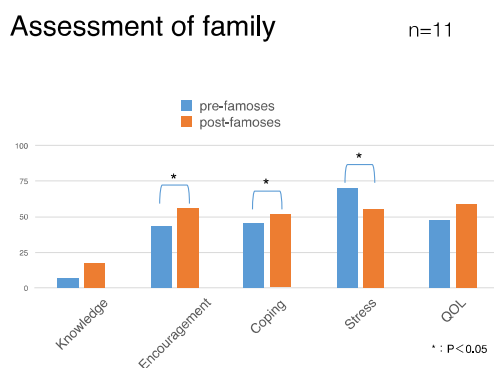
ドラベ症候群とウエスト症候群につき、保育所就園及び保護者就業についての実態調査を患者家族会と協力して行い、206名の有効回答の分析で、保育所の就園は低率、入通園制限は高率であり、その保護者、特に母親の就業率は低率であることが明らかになった。また、緊急薬の対応ができていない事例があった（資料5-2）。

さらに対象を拡げて、東京女子医科大学病院小児科に通院中の全てのてんかんのある患児において、保育所就園と保護者就業に関する予備的調査を実施したところ、85名中54名より回答があり、てんかんのある乳幼児においては、その重症度と関連して、保育所への就園、条件や制限、また、保護者の就業に影響することが示唆された。今後は、全国規模の調査によるさらなる実態の解明、また、より安全で適切な保育のためのガイドラインの策定を考慮する予定である。(伊藤)

### 11) 疾病学習

疾患について患者・家族がよく理解することは生活の質を高め、また疾患への取り組みを改善する。これまで子どもと親のための体系的な疾患教育プログラムはなかったため、欧州発祥のfamosesを導入した。テキストとトレーナーマニュアルを翻訳・出版し(2018年10月)、トレーナー研修会を行い、実際に子どものプログラムと親のプログラムを実施した。親の評価では子どもの自律への促し、コーピング、ストレスの軽減に有意な効果がみられ(下図)、子どもではてんかんへの知識が増えるとともに行動の改善が目立った。

参加家族の評価(一部) n=11



### 12) 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(資料5-3)。

### 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、疾患概要の修正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、てんかんの併存症による影響を適切に評価するため、障害者総合支援法における「精神症状・能力障害二軸評価」(2)能力障害評価とmRSと能力障害評価を統合したものを採用した。これにより、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支援・介助や介護を要するものの、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減少すると考えられる。

なお、年齢帯および指定難病名によって難病制度不利用の理由が異なるため、指定難病ごとに今後さらなる検討を行う予定である。

指定難病の多くは小児期に発病するが、成人期以降にも継続して医療が必要となる。このため、円滑な成人期てんかん診療への移行・成人診療科への転医が必要であり、その一助として、てんかん患児の受診時診療フォーマットと転医プログラムのフローチャートを作成、また、成人期の環境を推定し、養育者の理解と患児の自立を促しながら、5~8年の長期的な成人期移行診療を行うためのプログラムのフローチャートを作成した。患児の自立が望める場合は、

自身のてんかんのエキスパートになれるよう、患児の年代、自立の程度に応じて医師や養育者が役割を変えて行くことが望ましい。

患者教育プログラム famoses はその際に有効なツールとなる。Famoses は子ども（およそ 8-12 歳相当）をバーチャルな船旅に連れて行き、遊びを通しててんかんについて学ぶもので、複数のトレーナーが ~ 10 人の小グループで 7 回のセッションを行い、てんかんと向き合い、てんかんをもちながら主体的・積極的に日常生活や社会生活を送ることをサポートする。成人版の MOSES では、てんかんの知識、QOL とともに病気への適応が有意に改善することが示されており、famoses でも同様の効果が期待される。

ただ、指定難病の多くが小児期に発病することは、その家族にも大きな影響をもたらす。伊藤が行った調査では、てんかんが重度であるほど就園率が低くなり、また、入園に際して一定の条件や制限が多かった。より安全で適切な保育のために一定の指針を定めたガイドラインの策定、障害児専門保育や居宅訪問型保育事業の整備・拡充や、「療保連携型」の保育所の整備、拡充が望まれるとともに、さらに、父母ともに就業について一定の影響を受けており、母親が父親よりも就業への影響を受けやすい状況が明らかとなったことから、発作性疾患であるてんかんは突発的な対応を必要とすることが多いため、保育所通園時間内にてんかん発作を起こしても、その程度に応じて対応できるよう、保育所への啓発活動やガイドラインの策定が望まれる。

なお、上記 famoses には家族コースもあり、てんかんだけではなく、発達の問題、こどもの成長の可能性、てんかんが学校や家庭での生活におよぼす影響についても学ぶ。同じ病気をもつ子どもや親と交流することも有益である。

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。研究班主催の講演会も大阪で開催した。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）を活用した。特に、ドラベ症候群についての発作と内科的治療に関するアンケートで発作や併存症の実態、薬物治療の実態調査では、特に成人での過少診断、発作を悪化させる薬剤の使用が少なくないことが判明したため、医師に対する知識の普及も必要である。

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 8 つの疾患につき、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・診断基準等を確立して行きたい。

疾患レジストリでは、てんかんにかかわる幅広いスペクトラムで、難病行政に貢献するデータが得られると思われる。アクセスのよい比較的簡便な負担の少ない入力で登録でき、アウト形式を採用したことと相俟って、症例数が順調に伸びている。

2年間の40例の縦断研究では、発作の改善は半数以上であったものの、知的発達正常は20%にとどまり、半数で悪化が認められ、自閉症の合併や異常神経所見が多くみられ、1/3が寝たきりであり、全般的な改善度は低かった。このため、積極的な医療・福祉的対策の必要性が再認識された。

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。今年度データベースが稼働した死因研究では登録が順調に行われており、病態解明および予防に向けた研究のためのわが国ではじめての疫学的エビデンスが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運

営を開始し、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レーションとして構築された遺伝子変異データベースでは、すでに多くの変異が登録されており、特にドラベ症候群やPCDH19関連てんかんの正確な診断を可能にし、制度の運用に役立つことが期待される。

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、AMED加藤班との医師主導治験(単群試験)の比較参照研究を開始している。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、今後さらに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、疾患概要に若干の修正が必要であり、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から重症度分類を修正した。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を推進した。また、難病患者を有することの家族生活への影響も調査した。

指定難病の教育・啓発活動の必要性を考察し、実際に積極的に教育を行っている。

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、今後も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行っている。

#### 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. Takayama R, Imai K, Ikeda H, Baba K, Usui N, Takahashi Y, Inoue Y. Successful hemispherotomy in two refractory epilepsy patients with cerebral hemiatrophy and contralateral EEG abnormalities. *Brain Dev.* 2018 Aug;40(7):601-606. pii: S0387-7604(18)30060-3. doi: 10.1016/j.braindev.2018.02.014.
2. Ogiwara I, Miyamoto H, Tatsukawa T, Yamagata T, Nakayama T, Atapour N, Miura E, Mazaki E, Ernst SJ, Cao D, Ohtani H, Itohara S, Yanagawa Y, Montal M, Yuzaki M, Inoue Y, Hensch TK, Noebels JL, Yamakawa K. Nav1.2 haploinsufficiency in excitatory neurons causes absence-like seizures in mice. *COMMUNICATIONS BIOLOGY* (2018)1:96 DOI: 10.1038/s42003-018-0099-2, 2018.7.19
3. Usui N, Kondo A, Nitta N, Tottori T, Inoue Y. Surgical Resection of Amygdala and Uncus. *Neurologia medico-chirurgica* doi: 10.2176/nmc.oa.2018-0117
4. Usui K, Terada K, Usui N, Matsuda K, Kondo A, Tottori T, Shinozaki J, Nagamine T, Inoue Y. Working memory deficit in drug-resistant epilepsy with an amygdala lesion. *Epilepsy Behav Case Rep.* 2018 Jul 17;10:86-91. doi: 10.1016/j.ebcr.2018.07.003. eCollection 2018.
5. Yamamoto Y, Takahashi Y, Horino A, Usui N, Nishida T, Imai K, Kagawa Y, Inou

- e Y. Influence of Inflammation on the Pharmacokinetics of Perampanel. *Ther Drug Monit.* 2018 Dec;40(6):725-729. doi: 10.1097/FTD.0000000000000556
6. 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, Kondou S, Inoue Y. Risk factors of cognitive impairment in pediatric epilepsy patients with focal cortical dysplasia. *Brain Dev.* 2018 Jul 31. pii: S0387-7604(18)30345-0. doi: 10.1016/j.braindev.2018.07.014
  7. Kushima I, Aleksic B, Nakatochi M, et al (Inoue Y含む). Comparative Analyses of Copy-Number Variation in Autism Spectrum Disorder and Schizophrenia Reveal Etiological Overlap and Biological Insights. *Cell Rep.* 2018 Sep 11;24(11):2838-2856. doi: 10.1016/j.celrep.2018.08.022
  8. Usui N, Akamatsu N, Nakasato N, Ohnishi A, Kaneko S, Hiramatsu H, Saeki K, Miyagishi H, Inoue Y. Long-term tolerability, safety and efficacy of adjunctive perampanel in the T open-label, dose-ascending Study 231 and extension Study 233 in Japanese patients with epilepsy. *Seizure* 2018; 62: 26-32.
  9. Matsudaira T, Terada T, Araki Y, Ikeda H, Obi T, Inoue Y. HyperCKemia associated with lacosamide therapy in an elderly patient with focal onset epilepsy. *Seizure.* 2018; 63: 14-16. doi: 10.1016/j.seizure.2018.10.005.
  10. Sato W, Kochiyama T, Uono S, Usui N, Kondo A, Matsuda K, Usui K, Toichi M, Inoue Y. Analyzing Neural Activity and Connectivity Using Intracranial EEG Data with SPM Software. *J Vis Exp.* 2018 Oct 30;(140). doi: 10.3791/58187.
  11. Kimizu T, Takahashi Y, Oboshi T, Horino A, Omatsu H, Koike T, Yoshitomi S, Yamaguchi T, Otani H, Ikeda H, Imai K, Shigematsu H, Inoue Y. Chronic dysfunction of blood-brain barrier in patients with post-encephalitic/encephalopathic epilepsy. *Seizure.* 2018 Nov 13; 63: 85-90. doi: 10.1016/j.seizure.2018.11.005.
  12. Wu L, Yagi K, Hong Z, Liao W, Wang X, Zhou D, Inoue Y, Ohtsuka Y, Sasagawa M, Terada K, Du X, Muramoto Y, Sano T. Adjunctive levetiracetam in the treatment of Chinese and Japanese adults with generalized tonic-clonic seizures: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Epilepsia Open.* 2018 Sep 29;3(4):474-484. doi: 10.1002/epi4.12255. eCollection 2018 Dec. PubMed PMID:30525116; PubMed Central PMCID: PMC6276779.
  13. Kashida Y, Usui N, Matsuda K, Terada K, Baba K, Kondo A, Hirozawa D, Tottori T, Mihara T, Hanaya R, Arita K, Inoue Y. Is additional mesial temporal resection necessary for intractable epilepsy with cavernous malformations in the temporal neocortex? *Epilepsy Behav.* 2019 Jan 16; 92: 145-153. doi: 10.1016/j.yebeh.2018.12.024.
  14. Yoshitomi S, Takahashi Y, Imai K, Koshimizu E, Miyatake S, Nakashima M, Saito H, Matsumoto N, Kato M, Fujita T, Ishii A, Hirose S, Inoue Y. Different types of suppression-burst patterns

- in patients with epilepsy of infancy with migrating focal seizures (EIMFS). *Seizure* 2019 Jan 18; 65: 118-123. doi: 10.1016/j.seizure.2019.01.009.
15. Begemann A, Acuña MA, Zweier M, Vincent M, Steindl K, Bachmann-Gagescu R, Hackenberg A, Abela L, Plecko B, Kroe Il-Seger J, Baumer A, Yamakawa K, Inoue Y, Asadollahi R, Sticht H, U H Zeilhofer and Rauch A. Further corroboration of distinct functional features in SCN2A variants causing intellectual disability or epileptic phenotypes. *Molecular Medicine* 2019 Feb 27;25(1):6 <https://doi.org/10.1186/s10020-019-0073-6>
16. Yoshitomi S, Takahashi Y, Yamaguchi T, Oboshi T, Horino A, Ikeda H, Imai K, Okanishi T, Nakashima M, Saitsu H, Matsumoto N, Yoshimoto J, Fujita T, Ishii A, Hirose S, Inoue Y. Quinidine therapy and therapeutic drug monitoring in four patients with KCNT1 mutations. *Epileptic Disord.* 2019 Feb 1;21(1):48-54. doi: 10.1684/epd.2019.1026.
17. Inoue Y, Kaneko S, Hsieh PF, Meshram C, Lee SA, Aziz ZA, Nabangchang C, Dash A. A post hoc analysis of the long-term safety and efficacy of perampamil in Asian patients with epilepsy. *Epilepsia.* 2019 Mar;60 Suppl 1:60-67. doi: 10.1111/epi.14645.

#### 総説他

1. 藤岡真生、井上有史。臨床薬学のための病態生理(8) てんかん。医薬ジャーナル 2018; 54(8): 1889-94.
2. 西村亮一、井上有史。産業精神保健に役立つてんかん診療の知識。臨床精神薬理 20

18;21(10);1353-62.

3. 井上有史。高齢発症てんかんの記憶障害～健忘発作をめぐって。Epilepsy 2018; 12(2): 83-87.

#### 書籍

1. Matsudaira T, Inoue Y. Startle-Induced and Other Sensory-Induced Epilepsy. In: Shorvon S, Guerrini R, Schachter S, Trinka E eds. *The Causes of Epilepsy*, Cambridge University Press, 2019, pp. 872-77
2. famosesワークブック、トレーナー教本。MOSES企画委員会、ヒューマンプレス、2018

#### 発表・講演等

1. 井上有史。てんかんの診療連携について。第2回信州てんかん診療研究会、松本、2018.4.28
2. Inoue Y. Spikes, normal variants and artifacts. ASEPA EEG and Epilepsy Workshops. Ulaanbaatar, 2018.29-30
3. Inoue Y. Epilepsy surgery management and outcomes. ASEPA EEG and Epilepsy Workshops. Ulaanbaatar, 2018.29-30
4. Inoue Y. Seizures arising from (peri-) language area: from semiology to epileptogenic zone. 3rd International Conference on SEEG and Brain Mapping for Epilepsy. Shanghai, 2018.9.1-2
5. 井上有史。てんかんをめぐる最近の話題。てんかん講演会、鳥取市医師会館、2018.9.21
6. 井上有史。てんかんのある人の社会生活支援と症状コントロール～看護師に期待すること。第49回日本看護学会慢性期看護学術集会、ランチョンセミナー6、2018.9.28、



静岡

7. 井上有史。てんかんの周辺。第7回埼玉医大川越クリニック脳波・てんかん研究会特別講演会。2018.11.22、川越
8. 井上有史。レジストリを用いたてんかん研究。第21回NHO臨床研究企画調整委員会。2018.12.21、名古屋医療センター
9. 井上有史。てんかンをめぐる話題。つばさ静岡、2019.3.26

を企画協力，2018.3.24，大阪

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

その他：市民公開講座「てんかんと難病制度」