

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 臨床研究部客員研究員

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、重症度分類を検証、診療ガイドライン作成に取り組んだ。

指定難病以外の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、各種遺伝子変異をもちてんかんを発症する先天異常症候群）についても病状を分析し、診断基準案を作成中である。今後、学会等と協力して疾患概要・診断基準等を確立し、必要であれば指定難病として申請を考慮していく。

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2733症例が登録されている。26の疾患につき、臨床症状や社会生活状況を比較検討したところ、てんかん発作の頻度、知的発達障害や神経精神症状等の併存症の重症度、諸種治療の可能性、生活状況についても大きな幅があることがわかり、重症度分類に反映させるとともに、福祉的処遇を個別に考慮する必要がある。

成人期への診療移行を検証するため、成人診療科への転医の実態を調査し、顔の見える関係のなかでの地域の多様性を理解し、柔軟な対応を可能とする情報共有、連携の必要性を把握した。また、難病患児を有することの家族の生活への影響を調査し、保育のガイドライン策定の必要性が明らかになった。患児および家族のてんかん学習プログラムfamosesの実践を推進した。

死因研究のレジストリを運営し、42症例が登録された。てんかんの死因における突然死の高さ（半数以上）が明らかになっている。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、さらに、遺伝子変異データベースによりドラベ症候群等の遺伝的背景の解明をすすめている。AMED他班との共同研究もおこない、医師主導治験の比較対照研究を継続している。なお、指定難病制度の啓発活動は積極的に行い、てんかんの指定難病ガイド冊子を改訂・配布し、研究班主催の市民講演会も大阪で開催した。

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：

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特定教授

今井克美 静岡てんかん・神経医療センター臨床研究部副院長

神 一敬 東北大学大学院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講師

岡本伸彦 大阪母子医療センター遺伝診療科主任部長・研究所長

伊藤 進 東京女子医科大学小児科助教

奥村彰久 愛知医科大学小児科教授

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専任准教授

高橋幸利 静岡てんかん・神経医療センター臨床研究部院長

山本 仁 聖マリアンナ医科大学小児科特任教授

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40症例を2年間追跡調査する縦断研究では、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。

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貢献するのが目的である。

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。

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、重症度に関する初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った。

3年度は、稀少てんかんレジストリへの疾患登録、死因登録、病理登録を継続し、個々の疾患についての実態調査、診断基準の見直し、ガイドライン案の作成、移行医療・難病ケアについての研究、通園や親の社会生活への影響の実態把握、他研究事業および他研究班との連携推進を行った。

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)、アイカルディ症候群（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、井上、研究協力者・臼井)、ミオクロニー欠神で

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、井上、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、研究協力者・池田浩)、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)、進行性ミオクロヌステんかん(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:青天目、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:斎藤、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調査結果に基づいた重症度評価案の改訂、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。

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診断基準・個票・調査票の修正が望まれるが、本年には修正は認められなかった。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。先天性核上性球麻痺、アイカルディ症候群につき診療ガイドライン草案を策定した。レット症候群、結節性硬化症、各種遺伝子変異をも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

カルテ調査より候補患者を抽出し、患者登録

を開始している。CQの設定に引き続き、ガイドラインの草案作成を行った(資料1)。(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。全例が女性、発症年齢は0歳、登録時年齢は1-16歳(平均7歳)、6例が最重度の知的障害、6例が寝たきり、2例が座位のみ可であった。全例にスパズムがあり、発作頻度は日単位であった。5例で強直発作などもあった。5例が特別支援学校に通っていた。

MINDS診療ガイドライン作成マニュアルに基づき、作成したCQに引き続き、ガイドラインの草案作成を行った(資料2)。Aicardi症候群の国内の診断例では網脈絡膜裂孔は少なく、眼病変の診断基準範囲の再考が必要である。なお、家族会(姫君会)に参加し、啓発をおこなった。(加藤)

136 片側巨脳症

レジストリには23症例登録された。女児10例、男児13例、てんかん診断はレノックス・ガストー症候群1例、ウエスト症候群3例、新生児てんかん2例、大田原症候群10例であった。てんかん発症は0-3歳(中央値0歳)、登録時年齢0-36歳(中央値5歳)、発達は正常3例、軽度障害2例、中等度障害5例、重度以上11例、麻痺が17例、ねたきりが4例であった。主発作型はスパズム9例、強直8例、その他の焦点発作3例、ミオクローヌス2例、11例では2種類以上の発作型があり、主発作の頻度は日単位7例、週単位以下7例、発作失9例であった。19例ではてんかん外科治療を受けていた。就学前を除くと、特別支援校生6人、生活介護2人、障害就労1人であった。片側巨脳症のてんかん外科手術の合併症である水電解質異常(23例中3例:頻尿はアルギニンバゾプレッシンで改善)について発表した。(齋藤)

137 限局性皮質異形成

レジストリでの限局性皮質異形成の登録136例の検討では、女性74例、男性62例、発症年齢は0~42歳(中間値2歳)で、登録時年齢は0~67歳(中間値14歳)であった。てんかんの診断名は、その他の焦点てんかん107例、ウエスト症候群24例、徐波睡眠期持続性棘波を示すてんかん性脳症3例、新生児発症難治性てんかん1例、大田原症候群1例であった。その他の焦点てんかんの細分類では、前頭葉16例、側頭葉9例、後部皮質9例、一次感覚運動野が4例、多葉が3例、その他が4例であった。知的障害の程度は、正常56例、軽度31例、中等度28例、重度13例、最重度6例であった。主たる発作型は焦点性が80例、スパズムが29例、61例は2つ以上の発作型があり、発作頻度は日単位45例、週単位17例、月単位25例、年単位16例、消失33例であった。自閉スペクトラム症は31例、神経症状は30例に認め、外科治療は64例で施行されていた。17例は普通学級、27例は特別支援学校に通学中であり、27例は就業していた。また、福祉制度は86例で利用されていたが、41例では利用なく、不明が9例であった。

なお、わが国での迷走神経刺激療法施行例380例のうち限局性皮質異形成は50例であり、他の病因とほぼ同様の発作減少効果が得られていた。(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)を行い、63例を登録した。これから追跡調査を行う。(嘉田、井上)

138 神経細胞移動異常症

レジストリの登録が59例である。52例(異所性灰白質25例、その他27例)の分析では、女性27例、男性25例。てんかん診断は、大田原症候群1例、ウエスト症候群8例、レノ

ックス・ガストー症候群2例、徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症4例、焦点てんかん37例であった。発症年齢は0-28歳、平均6.2歳であった。登録時年齢は0-48歳、平均16.5歳であった。知的発達は正常16例、軽度12例、中等度9例、重度4例、最重度11例であった。自閉スペクトラム症を7例に認めたが、40例では認知発達障害はなかった。寝たきりは7例、26例では神経学症状はなかった。主発作型はスパズム11例、強直発作6例、強直間代発作2例、部分運動発作5例、複雑部分発作22例、32例は2種類以上の発作型を有していた。頻度は月単位8例、週単位10例、年単位9例、日単位20例で、年単位以下は5例にすぎなかった。MRIは全例で異常があり、27例で単病変、25例で複数病変であった。8例がてんかん外科治療を受けていた。7例は普通学級に通い、6例は就業していた。生活介護を要するのは3例であった。

作成した7つのCQに沿って、今後、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名古屋にて開催した。(加藤)

140 ドラベ症候群

レジストリの登録は105例である。89例について詳細を検討すると、女性47例、男性42例。遺伝子検査の結果が判明した74例のうち67例でSCN1A異常があり、6例では異常なしであった。登録時年齢は0-38歳、平均10歳であった。主発作型は強直間代発作51例、間代6例、重積5例、欠神4例、焦点発作12例、71例は2種類以上の発作型を有していた。頻度は月単位34例、週単位25例、年単位17例、日単位8例で、年単位以下は5例にすぎなかった。71例で誘因があり、熱誘発69例、光過敏9例であった。全員が薬物治療を継続中であり、8例は食事療法も行っていた。3歳以上の症例では知的障害がないの

は7例にすぎず、19例は最重度障害であった。43例は自閉スペクトラム症を併存し、47例は神経学的症状を有していた(麻痺10、失調36など)。通常学級に通っているのは3例であり、障害雇用が1例、13例は生活介護を要していた。

指定難病のドラベ症候群診断基準の適合性を検討した。稀少てんかんレジストリにドラベ症候群として登録した55名のうち、十分な臨床情報を収集できた50名について検討したところ、50例全例で診断基準を満たし、感度は100%であった(資料3)。

ドラベ症候群の診断基準で除外診断の必要なたんかんのうち、PCDH19関連症候群で登録された4名はドラベ症候群の診断基準のうち除外診断以外のすべてを満たしており、除外診断の必要性が確認された。同様に除外診断が必要とされているレノックス・ガストー症候群について無作為に選んだ10名は、除外診断を使用しなくてもドラベ症候群の診断基準を満たすものはなかった。除外診断に含まれないてんかん症候群・原因疾患の中では、EIEE4名、Angelman症候群2名、Aicardi症候群1名、Rett症候群5名は全例ドラベ症候群の診断基準を満たさず、West症候群、Lennox-Gastaut症候群はそれぞれ10名を無作為に選んで検討したがいずれもドラベ症候群の診断基準を満たさなかった。CSWSを伴うてんかん10名の内9名はドラベ症候群の診断基準を満たさなかったが、1名は診断基準を満たしていた。遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん(EIMFS)は4名のうち3名がドラベ症候群の基準を満たしたが、主たる発作が焦点発作で脳波所見と発達面から鑑別は容易であった。

以上より、ドラベ症候群診断基準の特異度は90%(36/40)であった。

ドラベ症候群の発作にペランパネルが有効であること(50%で発作頻度を50%以上減少さ

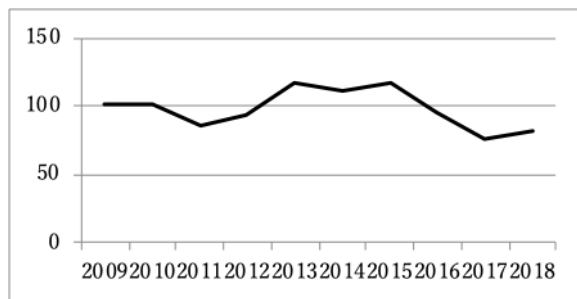
せる)、スチリペントールの服用継続率がCYP2C19 遺伝子多型によって異なる

(extensive metabolizer でスチリペントールの retention rate は高く、また持続期間も長い)ことを報告し、ドラベ症候群治療法の改善に寄与することができた。またドラベ症候群を含む難病の啓発活動を行った。

141 海馬硬化を伴う内側側頭葉てんかん

レジストリに登録された197例を検討すると、女性109例、男性88例、既往に感染症8例、低酸素性エピソード2例、脳血管1例、免疫介在1例、腫瘍1例があったが、他は原因不明である。発症年齢は0-75歳(中央値11歳)、登録時年齢は4-77歳、知的発達は正常154例、軽度32例、中等度5例であった。認知併存症では記憶障害が26例で多く、次いで遂行機能障害7例であった。粗大な神経学的障害(麻痺)を認めたのは6例である。一方、精神症状は41例(感情障害13例、人格障害12例、幻覚妄想10例)に認めた。焦点発作(72例は両側全般化)の頻度は月単位76例、週単位43例、年単位38例、37例では発作が消失していた。117例が外科治療を受けていた。115例は就業しており、家事専念は32例、11例は学生、生活介護が必要なのは3例であった。

なお、国内27施設へのアンケートでは、手術数に大きな年次変化はない(図)が、最も手術件数の多かった2施設では明らかな減少傾向が認められ、内側側頭葉てんかんの手術は若干減少していることが示唆された。複雑型熱性けいれんの治療の改善が影響している可能性が指摘されており、片側けいれん・片麻痺・てんかん症候群(HHE 症候群)の減少と共通している。



図。国内 27 施設での内側側頭葉てんかん手術数の年次推移

なお、市民対象の講演と相談の会を複数回行った（井上、研究協力者・臼井）。

142 ミオクローニー欠神てんかん

レジストリ登録は6人にとどまった。女性4例、男性2例、発症年齢1-8歳（中央値4歳）、登録時年齢8-13歳、知的発達正常3例、自閉スペクトラム症2例、神経症状なし、発作（ミオクローヌス）頻度は日単位が2例、消失が2例、4例で2種以上の発作型があった。普通学級3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。（井上、研究協力者・池田浩子）

143 ミオクローニー脱力発作を伴うてんかん

登録例は11例（2020.3では18例）の分析では、女性3例、男性8例、発症年齢0-5歳（中央値3歳）、登録時年齢3-15歳（中央値6歳）、知的発達は正常4例、軽度2例、中等度以上4例、自閉スペクトラム症4例、神経症状1例（Glut1異常症）、発作は日単位5例、消失4例、4例で強直間代発作、3例で欠神もみられた。MRI異常は1例。4例で食事治療が行われていた。5例の学生のうち3例は特別支援校であった。なお、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

レジストリでは105例登録されているが、情報の整った85例の分析では、登録時年齢は5歳から50歳（中央値17歳）、男性50名、女性35名。発

作型は、強直発作、欠神発作、スパズム、失立発作、ミオクローヌス発作を呈する例が多く、脳波では、全般性遅棘徐波やその他の全般性異常波、局在性棘波・鋭波が記録された症例が多かった。原疾患で、脳画像で同定可能なものは、結節性硬化症5例、脳奇形7名、血管腫・血管障害3例であった。治療は、抗てんかん薬のみによる治療が30例、ACTHやステロイドパルスが29例、食事療法が6例、てんかん外科手術施行例が37例で、外科手術の中では、脳梁離断術29例、迷走神経刺激術8例が多かった。発作予後は完全消失したものは2例のみで、ほぼ全例で発作は残存し、危険な失立発作を有する17例中、失立発作が消失したものは3例のみであった。知的予後は、1例を除き知的障害を呈し、中等度14例、重度21例、最重度40例であり、18歳以上の症例41例では、就労例は障害者雇用によるもの4例のみで、他は就労訓練中あるいは無職で、生活介護を受けているものが22例であった。以上から、発作は難治に経過し、知的予後・社会的予後共に不良であることがあらためて示された。

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、先天性GPI欠損症の患者家族会で講演を行った。また（コロナウイルスのため集会は中止し）Online公開講座を大阪で開催した。（青天目）

145 ウエスト症候群

レジストリにて360例集積されている。294例の分析では、女性138、男性156例、登録時年齢の中央値は3歳（0-51歳）、原因疾患は代謝異常2例、感染症3例、外傷2例、腫瘍1例、免疫介在性1例、変性疾患1例、神経皮膚症候群21例（結節性硬化症18例）、低酸素性虚血性疾患36例、脳血管障害6例、皮質発達異常47例（限局性皮質異形成24例、神経細胞移動異常症8例、片側巨脳症3例）であった。知的発達は250例で障害されてお

り、重度以上が 168 例であった。神経学的症状は 182 例に認め、57 例は未定額、108 例が寝たきりであった。40 例が自閉スペクトラム症と診断されている。発作ではスパズム以外に強直発作、強直間代発作、焦点発作もあり、120 例で 2 種類以上の発作型がみられた。主発作の頻度は日単位 193 例、週単位 16 例、月単位 8 例、年単位 5 例、69 例では消失していた。画像では 181 例で異常がみられた。207 例は ACTH 治療をうけ(11 例は薬物治療なし)、47 例でてんかん外科治療を受けていた。多くはまだ就学前であるが、学生は 76 人で、うち普通学級は 3 人であった。3 例は生活介護を受けていた。なお、日本小児神経学会の委員として、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)」、ウエスト症候群における ACTH 療法およびピガバトリンの CQ、Minds に準拠したガイドラインを策定中である。患者家族向けの一般公開講座を東京で複数回開催した。(伊藤)

146 大田原症候群

登録を続行中であり、24 例の全国登録の分析では、女性 8 例、男性 16 例、病因では片側巨脳症 10 例、神経細胞移動異常症 1 例、限局性皮質異形成 1 例であった。知的発達は最重度 15 例、14 例が寝たきりであった。主発作はスパズムが 7 例、強直が 11 例、11 例が 2 つ以上の発作型があり、頻度は日単位が 15 例、発作消失は 7 例であった。MRI では 19 例に病変を認めた。10 例でてんかん外科治療を受けていた。就学年齢以上では特別支援学校に通い、1 例は生活介護が必要であった。

本疾患は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ている。

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 2 例であり、極めて希な疾患である(齋藤)

148 遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん

登録された 15 例をみると、女児 10 例、男児 5 例、遺伝子検査をした 10 例中 7 例で異常があり、KCNT1 異常が 5 例、SCN1A 異常が 2 例、その他 2 例であった。登録時年齢は 0-15 歳、全例で知的発達障害があり、11 例が最重度、10 例が寝たきり、発作は 10 例で日単位で反復し、週単位 2 例、消失は 1 例のみ。画像病変のあった 5 例は両側性であった。2 例が外科治療を受け、発作は消失していない。5 例が特別支援校に通学していた。(齋藤)

149 片側痙攣・片麻痺・てんかん症候群

レジストリでは 6 例が登録されている。情報の整った 4 例は登録時年齢が 10 歳、17 歳(いずれも特別支援学校生)、43、44 歳(就労訓練)と高く、身体/認知障害を伴い、3 例ではいまでも発作が反復していた。(浜野)

150 環状 20 番染色体症候群

29 例の使用薬の効果を後方視的に検討したところ、そもそも極めて難治ではあるが、ラモトリギン、バルプロ酸などいくつかの薬に反応することがあり、逆にレベチラセタムでは効果が少ないことがわかった。最近ではラコサミドが奏功した報告がいくつかある。また、リチウムが本症候群の発作と行動障害を改善したという興味深い報告があった。(資料 4)

レジストリに登録された 16 例の分析では、女性 11 例、男性 5 例、登録時年齢 6-65 歳(中央値 20 歳)、発症年齢 1-14 歳(中央値 7 歳)、知的発達は正常 6 例、軽度障害 6 例、中等度 4 例、神経症状はなし、自閉スペクトラム症 1 例、精神症状が 2 例で報告された。主発作は焦点発作 10 例、非けいれん性重積状態 4 例、

強直2例で、けいれん発作は4例でみられた。頻度は日単位14例、週単位と月単位がそれぞれ1例。画像病変は2例、2例が外科治療を受けていたが寛解していない。学生が7例、就職している人はいなかった。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。(井上、研究協力者・池田仁)

151 ラスムッセン脳炎

小児期の発病率は2人/1000万人/年程度、有病率は2.0人/100万人程度と推定された。発症機序は細胞傷害性T細胞、ミクログリアなどの免疫因子による神経細胞死を主な機序としていると推定された。

レジストリでは22例が登録された。男性9例女性11例で、発症年齢は0-25歳(中央値4歳)、登録時年齢は10-48歳(中央値19歳)であった。知的発達正常6例、軽度知的障害6例、中等度障害2例、重度障害3例、最重度障害1例、不明2例、運動機能障害では片麻痺13例、四肢麻痺2例、失調1例が見られた。主たる発作型の頻度は日単位11例、週単位5例、月単位3例、抑制1例であった。画像病変は一側大脳半球8例、局在病変4例、両側性2例、脳葉単位1例、微小病変1例、術後3例で、分布は前頭葉10例、側頭葉内側7例、頭頂葉7例、後頭葉7例、側頭葉内側以外4例、島3例、傍中心溝2例、その他3例であった。薬物治療は20例、ステロイドパルス治療は10例、ACTH治療は1例、てんかん外科治療は9例に行われていた。社会生活状態は学生(特別支援級・校)8例、学生(普通)3例、就労(障害、パート・アルバイト含む)3例、無職(就労訓練、生活介護と家事(専業主婦含む)以外)3例、就労訓練1例、家事(専業主婦含む)1例、生活介護が必要1例であった。

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

レジストリでは現時点で10人を登録し、継続中である。このうち9例の分析では、全員女性、発症年齢は0歳から2歳、登録時年齢は3歳から16歳(平均10歳)、知的障害はなし4例、軽度1例、中等度4例であった。7例で自閉スペクトラム症があった。全員に神経症状はなし。主要発作は複雑部分発作5例、部分運動発作1例、けいれん発作3例で、8例で発熱が誘因であった。4例で2種類以上の発作型があり、頻度は日単位が1例、発作消失は2例であった。普通学級に2例が通っていた。

福岡大学にて変異を同定した57症例と、既報の223症例の合計280症例のPCDH19遺伝子変異について、ミスセンス変異と、ト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。ミスセンス、トランケーティング変異のそれぞれで、ECドメイン3とECドメイン4に変異のホットスポット(c.1019A>Gとc.1091dupC)が存在した。ECドメイン1~4のトランケーティング変異はPCDH19の接合機能を消失することで、一方のECドメイン5~最終エクソン上流のトランケーティング変異は、no sense mediated decay(NMD)を免れ、ECドメイン1~4が残存し、PCDH19の接合機能を保持した異常分子を生成することで、病態に関与していることが想定された。臨床情報を比較した結果、後者の変異群を持つ患者は、前者の変異群やミスセンス変異を持つ患者よりも遅発発症となる傾向にあること、また、知的障害の程度が軽症となる傾向にあることが明らかとなった。(廣瀬)

154 徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症

72例について個別の薬剤効果を検証したところ、76例(84.4%)では6ヶ月以上発作が消失していた。このうち72例について個別の薬剤効果を検証したところ、レベチラセタムなどの新

薬だけでなく、フェニトイン、スルチアム、エトスクシミド、ニトラゼパムなどの旧薬でも効果があることがわかった。25例が9-25歳で薬剤治療を中止し、1年以上発作を認めなかった。これらでは脳波が正常化していた症例が多かった。(資料5)。

レジストリに登録された36例の分析では、女性11例、男性25例、原因疾患は皮質発達異常(多小脳回など4例、皮質異形成3例など)が8例、感染症1例、低酸素性虚血1例で、他は不明であった。てんかんの発症年齢は0-7歳(中央値3歳)、登録時年齢は4-19歳(中央値9歳)。知的には正常10例、軽度障害12例、中等度8例、重度以上6例で、自閉スペクトラム症16例、神経学的障害(麻痺、失調など)は15例に認めた。主発作型は焦点発作21例、欠神8例、強直や間代7例で、頻度は日単位6例、週単位2例、月単位4例、年単位7例で、17例では発作消失していた。2種類以上の発作型は28例でみられた。MRIの異常は15例、てんかん外科治療は6例で受けていた。25例の学生のうち9例は普通学級であった。(井上、池田浩)

半自動検出法で本症候群の高周波振動HF0を検討したところ、多数の棘波のみならず高頻度にripple帯域 HF0が検出され、HF0の増加が単に棘波の増加に随伴するものではなく、個々の棘波あたりのHF0も顕著に増加していることが解明され、認知・言語障害の発現と密接に関係していること、つまり病的な高周波が生理的な高周波に対して干渉などの作用で影響を与えることでてんかん性脳症における高次脳機能障害が生じた可能性があることが示唆された。

(小林)

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。稀少てんかんの中でも特に稀少な症候群であることが確認された。(浜野)

157 スタージ・ウェーバー症候群

診断基準では、非典型例においては、顔面ポートワイン斑や頭蓋内毛細血管奇形からのGNAQ遺伝子モザイク変異の同定を必要としている。スタージウェーバー症候群が難病に指定されて以降、頭蓋内毛細血管奇形の遺伝子検索を行った例は4例、顔面ポートワイン斑からも4例であった。診断確定目的のみの生検は、患者への身体的および精神的負担が大きいため結果と考えられる。さらに、遺伝子検査が可能な施設が本邦で1施設に限られる事からも、本検査は現実的ではない。このため、スタージウェーバー症候群の指定難病制度に対する現行問題点は、成人例への制度不周知と遺伝子検査を必要とする診断基準である。よって、成人科への周知とともに、臨床所見と症状による診断基準への改定が必要である。

現在までのレジストリ登録数は46例である。35例の分析では、女性18例、男性17例、てんかんの発症年齢は0-27歳(中央値0歳)、登録時年齢は0-60歳(中央値5歳)。知的には正常13例、軽度障害10例、中等度7例、重度以上4例で、遂行機能障害3例、神経学的障害は16例(麻痺13例)に認めた。主発作型は複雑部分発作14例がもっとも多く、頻度は日単位3例、週単位5例、月単位9例、年単位12例で、6例では発作消失していた。2種類以上の発作型は22例でみられた。てんかん外科治療は24例で行われていた。10例の学生のうち2例が普通学級であった。就労は1例であった。なお、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

良性成人型家族性ミオクローヌステんかん(BAFME)の遺伝子解析研究が進んでいる。またAMPAR受容体拮抗作用を有する抗てんかん薬が特効薬的作用を示すことが明らかになっている。レ

ジストリでは35例が登録されている。BAFME5例、ULG2例、DRPLA6例などである。進行性ミオクローヌスてんかんや無酸素脳症で認める皮質ミオクローヌスに対して、ペランパネルが著効を示しADLが著しく改善することを後方視的症例蓄積検討で明らかにした。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50例、89例登録済み)、他研究班と連携して研究をすすめ、臨床評価・重症度評価の再検討(156)、ガイドライン策定(158)を準備している。

情報の整ったレット症候群37例は全員女性で、35例で遺伝子異常があり(2例は未検査)、発症年齢は0歳から17歳(平均4歳)、登録時年齢は5歳から44歳(平均14歳)、全例が中等度以上の知的障害で31例は最重度、自閉スペクトラム症が25例、全員に神経症状(麻痺、不随意運動、摂食障害、自律神経障害など)があり、睡眠障害も14例でみられた。発作は複雑部分発作、強直発作、強直間代発作の順に多く、日単位は4例であるものの、発作消失は11例にすぎなかった。10例では2種類以上の発作があった。全例が薬物治療を継続しており、10例は生活介護が必要な状態であった。なお、国際的に使用されているレット症候群の重症度分類の日本語訳を完成させた。(松石)

結節性硬化症のレジストリ登録74例の検討では、発症年齢は0歳から16歳(平均1.5歳)、登録時年齢は0歳から48歳(平均12歳)、てんかん診断はウエスト症候群18例、レノックス・ガストー症候群5例、焦点てんかん50例、新生児てんかん1例であった。遺伝子異常が7例で、多くが未検査であった。知的発達正常14例、軽度20例、中等度14例、重度8例、最重度16例

であった。神経症状は56例でみられなかった。自閉スペクトラム症は26例にみられた。主となる発作はスパズム20例、強直13例、強直間代発作4例、部分運動発作9例、複雑部分発作25例であった。48例で2種類以上の発作があった。発作頻度は日単位35例、週単位13例、月単位7例、年単位3例で、16例では発作消失していた。MRIは全例で病変があり、60例で多病変が多葉にみられていた。20例では外科手術を受けていた。普通学級生が10例、就職例が2例あったが、生活介護も9例あった。(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)(資料6)。レジストリでは44例が登録されている。抗NMDAR抗体脳炎は2例、抗VGKC複合体抗体脳炎は5例で、他はその他であり、多様な病態が含まれている。本疾患は小児慢性特定疾病では承認されているため、指定難病でも申請を目指している。(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。胚芽異形成性神経上皮腫瘍は13例、神経節膠腫は12例で、25人中20人が外科治療を受けており、14人で発作が消失している。残りの5人については2人が日単位、1人が週単位、2人が月単位で発作が残存した。発症年齢は0-36歳(平均7.2歳)であり、約半数の12人で精神発達遅滞を認めたことから、発作コントロール以外にも社会的援助を要する割合が高い。本疾患ではてんかんで発症することが非常に多いため、啓発が重要である。近

年、てんかん発作を主症状とする低悪性度(Gr. -)神経上皮腫瘍に対しLEAT(Low-grade epilepsy-associated neuroepithelial tumours)というカテゴリーが提唱されるようになり、本研究班においても疾患群の枠組み再考の必要性が考えられる。(松尾)

・視床下部過誤腫症候群

レジストリに登録された72例の分析では、女性33例、男性39例、発症年齢0-10歳(中央値0歳)、登録時年齢2-53歳(中央値10歳)、知的発達は正常47例、軽度障害13例、中等度7例、重度以上5例、ADHD7例、行動障害4例、笑い発作の頻度は日単位16例、週単位4例、52例では発作は消失していた。笑い発作以外の発作型は48例で認めた(強直発作11例、スパズム4例、けいれん発作8例、焦点発作24例)。外科治療は70例で行われていた。学生が41例(普通学級29例)、7例が就労していた。外科治療による発作の消失・減少が良好な発達・社会参加につながっていると思われる

なお、本症候群150例の定位温熱凝固術の効果を検証し、4回までの反復施行で最終的に90%の症例で発作が消失したことを報告した。

国際視床下部過誤腫シンポジウムにおいて、コアメンバーによるシステムティックレビューの作成、ガイドラインを作成する予定である。(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再作成中である。レジストリに登録されたCDKL5遺伝子関連てんかん8例では、全員が女性、4例がウエスト症候群、3例が焦点てんかん、発症年齢は0歳、登録時年齢0-31歳(中央値8歳)、知的発達は全例が重度以上の障害、3例が自閉スペクトラム症、3例が座位のみ可、5例が寝たきりであった。発作はスパズムが5例、強直発作が1例、焦点発作が2例、発作頻度は日単位5例、週単位2例、月単位1例であった。6例では発作

型は2種類以上あった。画像では両側性病変が3例、2例は外科治療を受けていた。学生が4例(特別支援)、生活介護が1例であった。なお、市民公開講座およびメディカルスタッフを対象としたメディカルスタッフセミナーを開催した。(本田)

・血管奇形に伴うてんかん

レジストリでは海綿状血管腫27例、脳動静脈奇形12例が登録されている。海綿状血管腫(部位は側頭葉が18例、前頭葉が2例、他・多脳葉が7例)は女性16例、男性11例、1例のレノックス・ガストー症候群を除いて焦点てんかん、発症年齢は1-73歳(中央値22歳)、登録時年齢2-76歳(中央値39歳)、知的発達は正常23例、記憶障害が3例、麻痺が2例、感情障害2例、主発作は複雑部分発作が17例でもっとも多く(16例が2つ以上の発作型)、頻度は月単位が8例、週単位5例、日単位2例、年単位8例、4例では発作消失していた。てんかん外科治療は10例が受けた。15例が就労、6例が家事専念、3例が学生であった。制度を利用している人は6例であった。

脳動静脈奇形(前頭葉4例、側頭葉2例、複数脳葉が5例)は女性4例、男性8例、発症年齢は1-34歳(中央値24歳)、登録時年齢は7-59歳(中央値41歳)、10例に知的発達の障害なし、3例で記憶障害、2例で遂行機能障害、2例で麻痺、2例で感情障害。発作型は複雑部分発作5例、強直間代発作6例、頻度は6例で年単位、2例で月単位、1例週単位、3例で消失。てんかん外科治療は5例で受けていた。4例が就労、2例が家事専念、2例が学生、3例が無職であった。8例が制度を利用していた。登録症例数は少しずつ増えている。(白水)

・ビタミンB6依存性てんかん

ビタミンB6依存性てんかんについては、既診断症例の情報から、その診断にはビタミンB6製剤が有効であるといった臨床症状が重要であり、いくつかのビタミンB6代謝物の血中・髄

液中の濃度や、既報告の関連遺伝子(*ALDH7A1*、*PNPO*、*PROSC*)変異が参考となると考えられた。それらの要素を取り入れた暫定診断基準案を作成した(資料7)。(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 34 例の分析では、女性 5 例、男性 29 例、診断は 2 例のウエスト症候群、1 例の全般てんかん以外は焦点てんかん、発症年齢 0-73 歳(中央値 17 歳)、登録時年齢 0-77 歳(中央値 40 歳)、知的障害は 16 例で無し、軽度障害 6 例、中等度 4 例、重度以上 7 例、記憶障害 4 例、遂行機能障害 5 例、麻痺 12 例、精神症状 5 例、発作は複雑部分発作 16 例がもっとも多く、ついで強直間代発作 9 例、その他の焦点発作 5 例、スパズム 2 例、19 例で 2 種類以上の発作型があり、主発作の頻度は日単位 5 例、週単位 3 例、月単位 6 例、年単位 13 例、7 例では発作は消失していた。病変部位は前頭葉 8 例のほかは多脳葉にまたがっていることが多かった。てんかん外科治療は 7 例で施行され、社会生活は就労 18 例、特別支援学生 3 例、生活介護 5 例と幅があった。制度は 27 例で利用されていた。(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した。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 33 人、染色体異常 112 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 94 例に達している。先天性グリコシル化異常症の診断サポート事業を継続した。Aminoacyl-tRNA synthetases(ARSs)の遺伝子異常を同定し、その臨床像を検証した。(岡本)

3) 疾患登録

平成26年11月から疾患登録をすすめているが、令和2年3月現在での登録症例2733例である。2019年11月30日までに登録された症例2561例の内訳は、その他の焦点てんかんが1140人と最も多く(44.5%)、West症候群351、海馬硬化症を伴う内側側頭葉てんかん207が次に多かった。原因疾患は、皮質発達異常による奇形が308人(12.0%)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1437人(56.1%)を占めた(資料8)。5人において診断の移行が確認された。登録例のうち22人の死亡があった。遺伝子異常が289人に、染色体異常が116人に認められた(嘉田)

レジストリに登録された各疾患を比較した(資料9)。アイカルディ症候群、PCDH19 関連症候群、レット 症候群、CDKL5 遺伝子関連てんかんは女兒にしか生じない。その他では、疾患によっては多少の性差がみられる。

アイカルディ症候群、ドラベ症候群(、ウエスト症候群、大田原症候群、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん、PCDH19 関連症候群、CDKL5 遺伝子関連てんかんは乳児期に発症し、次いで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、徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症、視床下部過誤腫による笑い発作は幼児期に、その他のてんかんは小児期ではあるが幅広い発症年齢を示す。もっとも高い年齢で発症するのが血管奇形、外傷等である。

アイカルディ症候群、レノックス・ガストー症候群、大田原症候群、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん、レット 症候群、アンジェルマン症候群、CDKL5 遺伝子関連てんかんでは、著しい知的発達障害がみられる。

自閉スペクトラム症は多くみられる障害であり、レット 症候群、ドラベ症候群では半数

以上、徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症、ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん、結節性硬化症、ミオクロニー欠神てんかん、レノックス・ガストー症候群で1/4以上の症例でみられたが、次いで限局性皮質異形成や異形成性腫瘍でも20%以上の症例で認められたのは注目に値する。なお、ADHDはCDKL5 遺伝子関連てんかんや視床下部過誤腫で多かった。

アイカルディ症候群、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん、CDKL5 遺伝子関連てんかん、大田原症候群では、半数以上が寝たきりとなっている。失調はドラベ症候群とアンジェルマン症候群で1/3以上の症例でみられた。レット 症候群やアンジェルマン症候群では睡眠障害が1/3以上の症例でみられる。

発作が日単位でみられるのはアイカルディ症候群、環状20番染色体症候群、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん、ウエスト症候群、CDKL5 遺伝子関連てんかん、大田原症候群、レノックス・ガストー症候群、ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん、ラスムッセン症候群の順で、半数以上の症例であった。一方、発作消失例が多いのは視床下部過誤腫、異形成性腫瘍、片側巨脳症の順で、これは外科治療が可能であるためであるが、徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症、ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん、ミオクロニー欠神てんかん、レット 症候群でも30%以上の症例で発作消失しており、これは自然な経過を反映していると思われる。

外科治療は視床下部過誤腫、片側巨脳症、異形成性腫瘍、海馬硬化症を伴う内側側頭葉てんかん、海綿状血管腫、スタージウエーバー症候群では50%以上の症例で施行されており、限局性皮質異形成なども50%に近い。

食事治療はドラベ症候群とレノックス・ガストー症候群、ミオクロニー脱力発作を伴うて

んかんで行われていた。

なお、レジストリのアクセスは利便性がよく、入力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)が開始され、また他研究との連携(AMED 加藤班)も行われた。なお疾患レジストリおよび死因レジストリは、日本てんかん学会倫理委員会の承認を得て日本てんかん学会の支援を得ることが可能になったため、今後さらに登録の増加が期待される。(斎藤)

4) 死因研究

てんかんの死因・死亡状況に関するレジストリを継続している。データを集積することにより、ケアの改善に資する。現在、11施設から42例が登録されており、死因の内訳は突然死SUDEP 15例、病死 15例、溺死(入浴中・浴槽内) 3例、自殺 5例、てんかん重積2例、発作による外傷・転落死1例、不明1例であった。もっとも頻度の多かったSUDEP例の死亡時の年齢は5~9歳まで広く分布していた。13例が男性と大多数を占めた。おそらく睡眠中に起きたと考えられる例が8例、強直間代発作を有する例が9例と過半数を占めた(資料は分担報告にあり)。(神)

5) 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ている。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。

135 例の病理組織をすでに解析している。診断対象症例の多くが乳幼児期あるいは小児期の発症例であった。(柿田)

6) 稀少難治性てんかんの遺伝子解析ケースーション

Dravet 症候群/ PCDH19 関連てんかんの 192 症例のうち、病的変異が同定されたのは 20 例の 25.6%であった。遺伝子変異は SCN1A76%、PCDH19 に 7%等に同定された。そのほか変異は、GABR1A と CHD2 が 3%、SLC2A1、STXBP1、GABRG2 に 2%ずつ認められた。

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 例の 29.0%であった。変異が同定された遺伝子は KCNT1、KCNQ2、SCN8A(それぞれ 20%)、CDKL5、SLC2A、SLC12A5、SCN2A、PCDH19、GABRG2(それぞれ 5%)等であった。

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>)を運用している。(廣瀬)

7) 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型のとて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、63例を登録した。今後はこのコホートで経過観察を行う。(井上、嘉田)

8) 稀少てんかん疾患を対象とした地域難病ケアシステム

稀少てんかんのほとんどは小児期に発症し、引き続き成人期以降も治療を要するため、トランジション、成人移行期診療での継続的な診療のための転医は稀少てんかんにおける共通する大きな課題の一つである。小児病院の成人移

行期診療の課題を明らかにするために、2019年5月までの49か月間に成人診療科へ転医した150例(1年あたり44例)を検討したところ、転医時年齢は平均 18.9 ± 2.9 歳、転医時の状況は運動能力では歩行可能が82%で、常時臥床が16%、知的障害を有するものは64%を占め、発作抑制状況では、1年以上発作が抑制されていた症例が59.3%、年・月単位の再発が24%、連日～週単位が16.6%を占めた。移行先は地域の研究会などを通じ当施設スタッフとも面識がある無床のてんかん専門医のクリニックがおよそ半数、ついで総合病院23.3%、大学病院19.3%、非てんかん専門医のクリニック6.7%で、療育施設4.7%であった。

顔の見える関係のなかで、地域の多様性を理解した転医が重要で、その柔軟な対応を可能とする情報共有、転医元が積極的に成人移行期医療の情報センター化すること、気管切開、胃瘻等の器具を使用する重度の障害を有する症例の転医においては地域の救急医療機関と連携ができて訪問診療医・在宅診療医の存在が鍵になること、重症心身障害児・者の円滑な転医のためには地域に根ざした訪問診療医・在宅診療医と救急医療機関の存在、そして両者の連携を強化することが重要であることが明らかになった。

結節性硬化症に関しては、TSCボードを設立し、受診歴のある結節性硬化症48例の診療状況を調査した。多臓器の疾患であるため、3科以上の併診症例が44%、併診診療科数の中央値は4科の上、療育施設での受診とあわせ、病変の重症度に応じて他施設の特定診療科(多くは泌尿器科)受診を要することが稀ではなく、地域難病ケアシステムの構築が最も必要な疾患の一つであることが認識された。(浜野)

9) 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、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。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、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。そこで、地域対象を拡げ、2019年12月～2020年2月に全国8施設を受診した15歳以下の小学校就学前にてんかんと診断された患児について、その保護者に対し匿名形式のウェブアンケート調査を実施した。計89名より回答を得た。保育所への通園経験は49.4%にあり、入園や通園の条件や制限は24.4%、通園時間内でのてんかん発作は75.0%、重積発作は12.5%、発作による救急車搬送は22.5%、発作に関連した外傷は10.0%にあった。また、母親のうち22.9%に就労に影響があった。このように、一部のてんかんの患児においては入園や通園に条件や制限があり、また、その母親においては就労への影響があることが示唆され、てんかんのある乳幼児における保育のガイドラインの策定の必要性が明らかになった。(伊藤)

10) 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、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。これまで18名の親の評価では、てんかんの知識、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、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。

11) 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9)。

冊子「てんかんに指定難病ガイド第2版」を作成し、全国の関係機関、患者団体等に配布した。

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、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。

132先天性核上性球麻痺、135アイカルディ症候群、151ラスムッセン脳炎、ビタミンB6依存性てんかんにつき、診療ガイドライン草案、暫定診断基準案を策定した。他の疾患についても作成が進行中である。140ドラベ症候群では診断基準の感度・特異度を検討、自己免疫性てんかんは診断アルゴリズムを提唱した。

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、成人診療科への転医の実態を調査し、顔の見える関係のなかでの地域の多様性を理解し、柔軟な対応を可能とする情報共有、連携の必要性を把握した。

指定難病の多くが小児期に発病するため、家族にも大きな影響をもたらす。伊藤が行った調査では、一部のてんかんの患児において入園や通園に条件や制限があり、また、その

母親においては就労への影響があることが示唆され、てんかんのある乳幼児における保育のガイドラインの策定の必要性が明らかになった。

患児・家族の疾患への取り組みを改善するためのツールとして、患者教育プログラム famoses の実践を継続した。

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（稀少てんかんに関する調査研究班。てんかんの指定難病ガイド第2版。日興美術、静岡、2020）を発行し、全国に配布した。

上記の指定難病以外に、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いく予定である。

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。

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、特に難治てんかんで高い。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、死因におけるSUDEPの頻度の高さを再確認しつつあり、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）の比較参照研究は順調に行われている。さらにAMED寺田班とも、地域難病連携ケアシステムの整備につき、連携を行った。

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の修正も必要である。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、難病患児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. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Perucca E, Sabers A, Thomas SV, Vajda F; EURAP Study Group. Declining malformation rates with changed antiepileptic drug prescribing: An observational study. *Neurology*. 2019 Aug 27;93(9):e831-e840. doi: 10.1212/WNL.0000000000008001. Epub 2019 Aug 7. PubMed PMID: 31391249.
2. Yoshitomi S, Takahashi Y, Yamaguchi T, Imai K, Ishii A, Hirose S, Inoue Y. Efficacy and tolerability of perampanel in pediatric patients with Dravet syndrome. *Epilepsy Res*. 2019 Apr 21;154:34-38. doi: 10.1016/j.eplesyres.2019.02.014.
3. Nitta N, Usui N, Kondo A, Tottori T, Terada K, Araki Y, Nakaoka K, Kawaguchi N, Idebuchi G, Nozaki K, Inoue Y. Semiology of hyperkinetic seizures of frontal versus temporal lobe origin. *Epileptic Disord*. 2019 Apr 1;21(2):154-165. doi: 10.1684/epd.2019.1047. PMID: 31010798
4. Yamamoto Y, Takahashi Y, Imai K, Ohta A, Kagawa Y, Inoue Y. Prevalence and risk factors for hyponatremia in adult epilepsy patients: A Large-scale cross-sectional cohort study. *Seizure*. 2019; 73: 26- 30.
5. 井上有史、西田拓司、福多真史、加藤昌明、渡邊雅子、岡本暁彦、松谷一弘、住友健太。18歳以上の日本人成人てんかん患者1641例に対するperampanelの有効性評価。臨床精神薬理 2019; 22: 733-47.
6. Maizuliana H, Usui N, Terada K, Kondo A, Inoue Y. Clinical, semiological, electroencephalographic, and neuropsychological features of "pure" neocortical temporal lobe epilepsy. *Epileptic Disord*. 2020 Feb 1;22(1):55-65. doi: 10.1684/epd.2020.1132. PubMed PMID: 32031536.
7. Araki K, Nakamura T, Takeuchi Y, Morozumi S, Horie K, Kobayashi Y, Kawakami O, Sobue F, Ueda T, Hamada K, Ando T, Inoue Y, Yasui K, Morozumi K, Maruyama S, Katsuno M. Pharmacological monitoring of antiepileptic drugs in epilepsy patients on haemodialysis. *Epileptic Disord*. 2020 Feb 1;22(1):90-102. doi:10.1684/epd.2020.1139. PubMed PMID: 32031531.
8. Epi25 Collaborative. Ultra-Rare Genetic Variation in the Epilepsies: A Whole-Exome Sequencing Study of 17,606 Individuals. *Am J Hum Genet*. 2019 Aug 1;105(2):267-282. doi: 10.1016/j.ajhg.2019.05.020. Epub 2019 Jul 18. PubMed PMID:31327507; PubMed Central PMCID: PMC6698801.
9. Yamamoto Y, Takahashi Y, Ikeda H, Imai K, Kagawa Y, Inoue Y. Impact of CYP2C19 Phenotypes on Clinical Efficacy of Stiripentol in Japanese Patients With Dravet Syndrome. *Ther Drug Monit*. 2020 Apr;42(2):302-308. doi: 10.1097/FTD.0000000000000676. PubMed PMID: 31318844.

総説他

1. 山本吉章、井上有史 . 新薬展望2019 . 抗てんかん薬 医薬ジャーナル 2019 ; 55 : 247-249 .

2. 井上有史. 連携と情報発信で適切な受診を促す生活支える包括的な連携構築が課題. CASE STUDY1, ANECYS, 2019 Winter, 4-8.
3. 川口典彦、井上有史。てんかん発作消失後の抗てんかん薬の治療終結についての考え方。臨床精神薬理 2019; 22: 821-5.
4. 大谷英之、井上有史。女性とてんかん。Clinician 2019; 673: 426-34.
5. 井上有史。成人てんかんの薬物療法。日本医学会雑誌 2019;148(9): 1721-5.
6. 井上有史。てんかんの内科治療。福井・高木・小室編、今日の治療指針2020。医学書院、2020: 992-3.
7. 井上有史。抗てんかん薬の作用機序。臨床精神薬理 2020;23:401-8.

書籍

1. Inoue Y, Wolf P. Complex reflex epilepsies. In: Bureau M, Genton P, Dravet C, Delgado-Escueta AV, Guerrini R, Tassinari CA, Thomas P, Wolf P, eds., Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. John Libbey, Montrouge, 2019: 521-35.
2. 川口典彦、寺田清人、井上有史。てんかん：成人。日本臨床神経生理学学会編。臨床脳波を基礎から学ぶ人のために。第2版、診断と治療社、2019:126-135.

発表・講演等

1. Inoue Y. Group self-management education course in Japan. 50Jahre Epileptologie in Deutschland, Der Einfluss von

n Peter Wolf und Schülern, Dresden, 13 April, 2019

2. 井上有史。てんかんケアについて。漆山てんかん懇話会、静岡、2019.6.8
3. Inoue Y, Du X, Hoshii N, Sasamoto H. Safety and efficacy of adjunctive lacosamide in Chinese and Japanese adult epilepsy patients with focal seizures: interim data from an open-label extension trial. 33rd IEC, Bangkok, 2019.6.22-26
4. 井上有史。てんかんの精神症状をめぐって。精神科医のためのてんかん勉強会、大阪、2019.9.17
5. Inoue Y. Indication of epilepsy surgery/patient selection. CAO A Epilepsy Surgery Course, Ulaanbaatar, 2019.10.16
6. Inoue Y. Presurgical examination (advanced). CAO A Epilepsy Surgery Course, Ulaanbaatar, 2019.10.16
7. 井上有史。よくわかる てんかん診療のコツ。東部地区てんかん治療医療連携研修会、鳥取医療センター、2019.11.14

その他：パープルデイ大阪2020：ONLINE市民公開講座を企画協力・共催，2020.3.20，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