

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ICAL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、提案した。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提案した。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。いくつかの疾患について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、一部個票案を作成し、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。

前研究班から引き継いだ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疾患・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、乳幼児期のてんかん、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。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、福祉の処遇を個別に考慮する必要がある。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。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たところ、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 の実践を開始し、推進した。

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あらたに開始した。現在までに42症例が登録され、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東京や大阪で開催した。

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兼科長

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

小国弘量 東京女子医科大学小児科教授

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

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

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前任准教授

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

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、多くの稀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、稀少てんかんは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。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。

## 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、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、川上)、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)。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。

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: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に連結する派生研究を考慮する。また増大する遺伝子情報を管理する遺伝子変異データベースの構築も考慮する。さらにAMED研究班と協力する。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。

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。2020年3月には改訂第2版を発行し配布した。今後の啓

発に活用できる。

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。また、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。

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、研究期間内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、ラスムッセン脳炎につきCQおよび診療ガイドライン草案を策定した。片側巨脳症、神経細胞移動異常症では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

カルテ調査より候補患者を抽出し、患者登録を開始している。CQを設定し、さらに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、CQを作成し、さらに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

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、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型のと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。知的発達に正常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、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。

7つのCQを作成した。これに沿って、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)

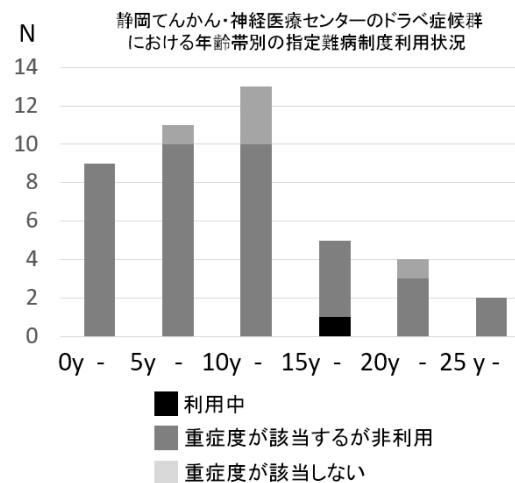
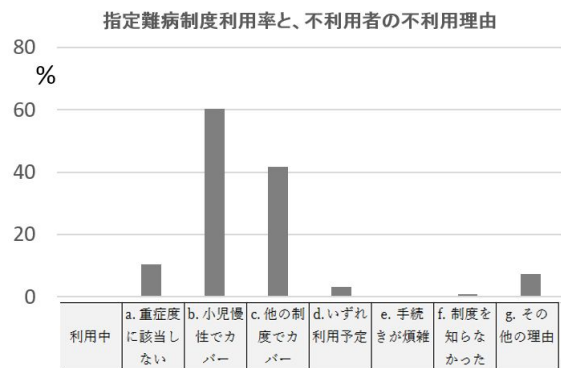
#### 140 ドラベ症候群

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(図)。

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(図)。



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。啓発の必要がある。

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 名のうち 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。(今井)

なお、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)

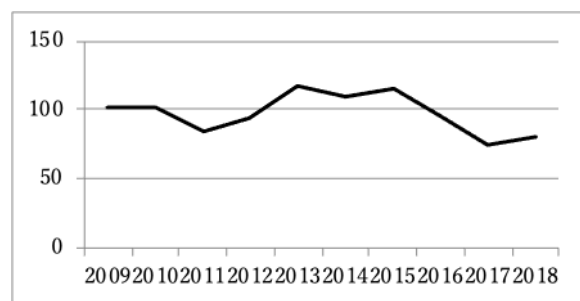
#### 141 海馬硬化を伴う内側側頭葉てんかん

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、生活介護が必要なものは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。



国内27施設での内側側頭葉てんかん手術数の年次推移

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。

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、知的発達は正常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。重症度の評価で、指定難病に非該当の症例があった。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。

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。なお、患者家族向けの一般公開講座を複数回行った。（小国、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。

なお、指定難病の疾患概要にはレノックス・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。

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。また公開講座を東京・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治療を受け(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、ウエスト症候群個票修正分を厚生労働省に提出した。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。

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

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例で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例が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められているが、

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。なお、指定難病の疾患概要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。(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。

なお、指定難病の疾患概要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。(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。

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

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。

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。

なお、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。(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。知的発達は正常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：疫学部分、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、頻度は日単位は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)

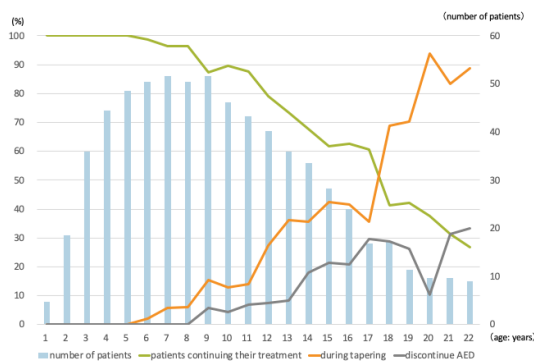
#### 154 徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症

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)の病歴調査を後方視的に行い、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。

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(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例に認められた。主発作型は焦点発作21例、欠伸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。

なお、40例で調査を行ったところ、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。(井上、研究協力者: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。本疾患も成人へ移行するが、指定難病制度利用はなかった。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の結果と考えられる。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。このため、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。

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）に認められた。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

平成29年4月より指定難病となった。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AMPA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テ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。解説や啓發文書の作成、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。知的発達は正常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例が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) 指定難病関連疾患

あらたに指定難病の候補となりうる疾患を検討し、個票案を作成した（資料4）：

・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コ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。(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。(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5)。

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)

上記のように、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ため、重症度評価を見直し、改訂案を作成した。

#### 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873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。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6)。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6)。アICAL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ICAL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。

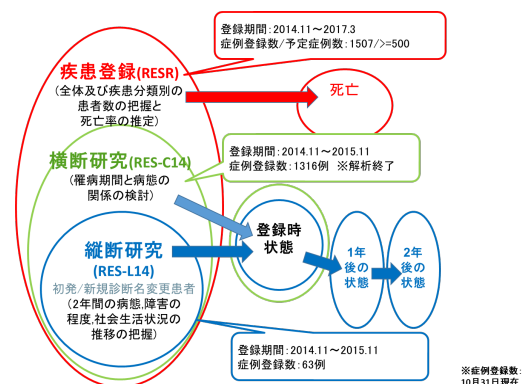
発作が日単位でみられるのはアイカルディ症候群、環状 20 番染色体症候群、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん、ウエスト症候群、CDKL5 遺伝子関連てんかん、大田原症候群、レノックス・ガストー症候群、ミオクロニー

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)



試験名	IRB 承認施設数	症例登録数
疾患登録 (RESR)	26 施設 36 診療 科	2733 (予定>=500)

### 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。

完全なデータが得られた40例(そのうち27例はウエスト症候群)の分析では、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(資料7)。(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。

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5~99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。(神)

試験名	IRB 承認施設数	症例登録数
てんかんの死因に関する横断調査 (J-RESG-COD)	11	43 (目標 165 例)

### 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。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)

試験名	IRB 承認施設数	症例登録数
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 (RES-P17)	5(症例登録施設、解析1施設)	414 (目標 150例)

### 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 関連てんかん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: <https://www.scn1a.net>)を構築した。

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。(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)

### 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

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。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。

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)

#### 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、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

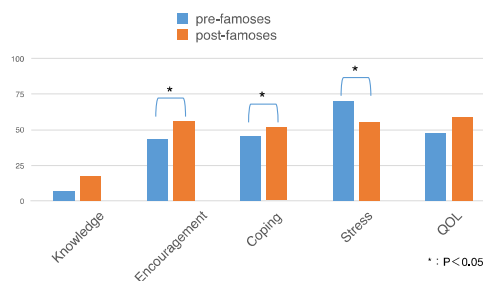
匿名形式のウェブアンケート調査を実施した。計89名より回答を得た。保育所への通園経験は49.4%にあり、入園や通園の条件や制限は24.4%、通園時間内でのてんかん発作は75.0%、重積発作は12.5%、発作による救急車搬送は22.5%、発作に関連した外傷は10.0%にあった。また、母親のうち22.9%に就労に影響があった。このように、一部のてんかんの患児においては入園や通園に条件や制限があり、また、その母親においては就労への影響があることが示唆され、てんかんのある乳幼児における保育のガイドラインの策定の必要性が明らかになった。(伊藤)

#### 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、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。

Assessment of family

n=11



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。

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（特に157ステージ・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、）が必要なのことがわかった。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必要がある。

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。

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。このため、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重症度評価を提案した。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、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。

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。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。

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。

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。これらについて個票や診断アルゴリズムの作成を試みた。ビタミンB6依存性てんかんでは診断基準を作成した。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、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で登録でき、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。

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、特に難治てんかんで高い。今回、死因研究につきレジストリを構築した。登録は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テーションを構築し、ドラベ症候群遺伝子

変異データベースにより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って、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。

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試験（単群試験）の比較参照研究を行っている。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、連携を行った。

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。研究班主催の講演会も東京と大阪で開催した。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。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）を全国に配布するとともに、2020年3月に改訂版（第2版）を発行し、今後の啓発に役立てたい。

## 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の実践に関わった。

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、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。

当研究班が作成に関与した書籍

・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第2班。日興美術、静岡、2020

F．健康危険情報  
報告なし

G．研究発表  
別紙（下記）

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