

稀少てんかんに関する包括的研究

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り、また難治な発作は日常・社会生活に著しい支障を生じるため、適切な診療体制の普及と有効な治療法の開発、および予防とケアシステムの確立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、アンジェルマン症候群、進行性ミオクロ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。

今年度より担当したアンジェルマン症候群については実態調査のため全国の専門医にアンケートを送付した。指定難病の10疾患（アイカルディ症候群、片側巨脳症、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、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、環状20番染色体症候群、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）とその他の2疾患（ビタミンB6依存性てんかん、視床下部過誤腫症候群）を小児慢性特定疾病に申請した。小児期から発病するこれらの疾患につき、他疾患と同様の処遇を求めためである。また、指定難病に新たに1疾患（視床下部過誤腫症候群）を申請した。さらに指定難病につき、通知の変更に関する調査票（要望）を提出した。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については、医師および患者に誤解を招かないように、また指定難病登録が円滑にすすむように、概要の大幅な修正を申請した。スタージ・ウェーバー症候群については、学会承認による診断基準と重症度分類の大きな変更を要請した。

指定難病以外の7疾患（自己免疫介在性脳炎・脳症、異形成性腫瘍、CDKL5遺伝子関連てんかん、血管奇形を伴うてんかん、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、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、ビタミンB6依存性てんかんと欠神を伴う眼瞼ミオクロヌスではアンケート調査を行い、診断基準案の作成を考慮中である。レット症候群や結節性硬化症についてもてんかんの側面から研究をすすめている。

3 疾患（先天性核上性球麻痺、アICALディ症候群、神経細胞移動異常症）についてCQ作成、システマティックレビューを完了し、診療ガイドライン案を作成した。他の疾患についてもすすめている。

疾患レジストリでは、横断的疫学研究を継続した。現在までに3194症例が登録され、今後、二次調査も予定している。死因研究のレジストリを継続し、62症例が登録され、突然死が3割を占めていた。てんかん難病にかかわる遺伝子解析結果をレジストリに積極的に登録することとし、既知遺伝子として166遺伝子を抽出し、クリニカルエクソーム解析の結果を登録する準備を整えた。

移行医療および地域難病ケアシステムの構築について研究をすすめた。成長に応じた心身の変化に対応する体制、地域内の病院間格差の是正、疾病学習や啓発活動の重要性を考察した。ケトン食についての全国調査、患者家族会と溺水（入浴および水泳）に関するアンケート調査も行った。次年度に結果を解析する。なお、AMED班の医師主導治験の対照研究を行い、科学的に妥当な結果を得た。

以上、指定難病23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、運用・利用状況を検証した。診断基準、疾患概要等、修正が必要な項目は要請を行った。小児慢性特定疾病から指定難病への円滑な移行が行われるよう、12疾患を小児慢性特定疾病に申請した。他の7類縁疾患についても診断基準案等の作成を考慮した。成人期へのシームレスな診療移行のために必要な事項の研究をすすめた。また、難病患者を有する家族生活および学校生活への影響、食事治療の現状を調査した。難病の教育・啓発活動の必要性を考察し、実践した。さらに他研究班との連携研究も行った。疾患レジストリ、死因研究は、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。

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
 福山哲広 信州大学医学部講師
 本田涼子 長崎医療センター小児科医師
 池田昭夫 京都大学大学院医学研究科特定教授
 今井克美 静岡てんかん・神経医療センター副院長
 石井敦士 福岡大学医学部准教授
 伊藤 進 東京女子医科大学医学部准講師
 神 一敬 東北大大学院医学系研究科准教授
 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

九鬼一郎 大阪市立総合医療センター小児神経内科医長
 小林勝弘 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科教授
 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 大阪大学大学院医学系研究科講師
 奥村彰久 愛知医大医学部小児科教授
 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
 齋藤貴志 国立精神・神経医療研究センター小児神経診療部医長
 佐久間 啓 東京都医学総合研究所脳・神経科学研究分野プロジェクトリーダー
 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

菅野秀宣 順天堂大学脳神経外科先任准教授
高橋幸利 静岡てんかん・神経医療センター
院長

研究協力者（主任研究者分）氏名・所属研究
機関名及び所属研究機関における職名：

池田浩子 静岡てんかん・神経医療センター
小児科医長

池田 仁 静岡てんかん・神経医療センター
神経内科医長

臼井直敬 静岡てんかん・神経医療センター
臨床研究部長

A. 研究目的

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

「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年度～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。

「希少てんかんに関する調査研究」班（平成29年度～令和元年度）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ために調査研究を行った。

本研究班「希少てんかんに関する包括的研究」班（令和2年度～）は、これまでの研究を引き

継ぐとともに、指定難病201を追加し、23疾患を対象として研究を行う。レジストリは4000例の登録を目標とする。特定の cohorts での二次調査、他のデータベースやレジストリとの統合も考慮する。海外を含めた積極的な情報収集とともに、これらの成果を、予後・治療効果、併存症、QOL・生活状態の判定に役立て、また軽症例の実態把握の検討にも活用する。なお、病理については中央診断を行い、またてんかんの死因についてのレジストリ登録を継続する。さらに遺伝子変異データベースを継続し、正確な診断に貢献する。診断基準、重症度分類、診療ガイドラインの見直しには、学会と連携して初年度よりとりかかる。難病の重症度の実態調査、患児の入園や学校での実態、家族の社会的調査、早期医療や移行医療を含む難病医療ケア連携体制の整備に必要な情報収集を行い、成果を検証し提言する。災害対応にも取り組む。これらには関係学会や家族会の協力を得る。医療・福祉等関係者、患者・家族、市民への情報提供・教育・啓発活動は関連諸団体と連携しつつ、全班員が積極的に行う。

B. 研究方法

1) 研究対象

当班が担当する指定難病は次の23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)、ミオクロニー欠伸てんかん(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)、アンジェルマン症候群(201、白石)、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包括的に検証し、最新の知見を導入するとともに、教育・啓発にも注力する。

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う。

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、各ブロックの分担者がコーディネータとなり、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、奥村、神経学会：池田、脳神経外科学会：川合)、他研究班との

連携（佐久間、松石、福山、菅野）、既存のネットワークや患者団体等との連携（佐久間、本田、浜野、白石、福山、伊藤）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、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の評価、患児の入園や学校での実態、家族の社会的調査、早期医療や移行医療を含む難病医療ケア連携体制の整備に必要な情報収集を初年度に行い、疾病学習についての方法の展開も試みる。

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。遺伝子解析に際しては、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針を遵守する。

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23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。

2020年度に、アICALディ症候群（指定難病135）、片側巨脳症（136）、ミオクロニー欠伸てんかん（142）、ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん（143）、大田原症候群（146）、早期ミオクロニー脳症（147）、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん（148）、環状20番染色体症候群（150）、PCDH19関連症候群（152）、徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症（154）、およびビタミンB6依存性てんかん、視床下部過誤腫症候群の12疾患を小児慢性特定疾病に申請した。小児期から発病するこれらの疾患につき、他疾患と同様の処遇を求めためである。

指定難病につき、指定難病の研究進捗状況修正を提出したが、先天性核上性球麻痺（132）、アICALディ症候群（135）、片側巨脳症（136）、神経細胞移動異常症（138）、レノックス・ガストー症候群（144）、大田原症候群（146）、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん（148）、PCDH19関連症候群（152）、スタージ・ウェーバー症候群（157）、アンジェルマン症候群（201）については患者数の修正を、進行性ミオクロヌステんかん（309）については発病の機構について、ドラベ症候群（140）については治療法の開発について、先天性核上性球麻痺（132）については長期の療養について進捗を報告した。

指定難病につき、通知の変更に関する調査票（要望）を提出した。軽微なものが多いが、レノックス・ガストー症候群（144）、ウエスト症候群（145）、大田原症候群（146）、早期ミオクロニー脳症（147）、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん（148）については、医師および患者に誤解を招かないように、また指定難病登録が円滑にすすむように、概要の大幅な修正を申請した（資料I-1）。スタージ・ウェーバー症候群（157）については、学会承認による診断基準と重症度分類の大きな変更を要請した（資料I-2）。

さらに、視床下部過誤腫症候群を指定難病に新規申請した（資料I-3）。

先天性核上性球麻痺（132）、アイカルディ症候群（135）、神経細胞移動異常症（138）、についてCQを作成し、システマティックレビューを完了し、診療ガイドライン案を作成した。（資料4-6）。ウエスト症候群（145）については、日本小児神経学会医療安全委員会（当班員参加）で「West症候群に対するACTH療法を安全に施行するための手引き（案）」が策定され、同学会理事会における承認、パブリック・コメントの募集まで完了している。また結節性硬化症（158）のてんかんについては、同学会結節性硬化症ガイドライン委員会（当班員参加）でACTH療法、VGBについてのCQを含む「結節性硬化症てんかん治療ガイドライン」を策定中である。

自己免疫介在性脳炎・脳症、異形成性腫瘍、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。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、調査研究の状況などを下に記す：

132 先天性核上性球麻痺

CQを作成し、システマティックレビューを完了し、診療ガイドライン案を作成した。それを旧「傍シルビウス裂症候群」研究（平成23-25年度厚生労働科学研究費）班員に周知し、メール審議において討議した。班員の意見に応じ、一部を修正した（資料II-11-1）。（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。

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を作成し、班員が検討した（資料資料II-11-2）。また家族会に意見を求めた。家族会はCOVID-19の影響により開催できなかった。（加藤）

136 片側巨脳症

レジストリには28症例が登録された。個票、診断・治療指針の改訂を慎重に検討した結果、改定の優先度は低いと判断し、改定の要望は行わなかった。一方で、小児慢性特定疾患採用への要望を行なった。

なお、乳幼児期に切除術を受けた就学中の患者17人に、同意を得て、KINDL、Vineland-2の社会心理学的検査および医療上、生活上の問題点や支援ニーズに関するアンケート調査のデータ収集を行った。今後、解析を行う。（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は209例に達している。発症年齢の中間値は2歳で、臨床所見はこれまで海外から報告されたもの

とほぼ同様であった。およそ8割が焦点性、2割が全般性のでんかんとなり、後者ではWest症候群で発症、知的障害につながると推定される。実際、知的障害がないのは45%、軽度が24%だったが、32%は中等度以上の知的障害を有していた。およそ半数で外科治療が行われていたが、実際の外科治療施行率については登録バイアスが排除できず不明である。限局性皮質異形成に対する切除術のでんかん発作消失に対する有効性はほぼ確立されているが、West症候群で発症した重症性に対する治療にはさらなる研究が必要である。

最新の診断法、治療法、治療成績について文献を検索し、文献を収集して発表した((Inaji et al. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2020 Dec 2))。これまで得られた限りでは、画像診断支援の工夫の報告が複数あるがガイドラインに採用できるほどの根拠はない。新しい治療としては本邦未承認のレーザー焼灼術の成績が報告され始めているが、症例数は一桁と未だ限られている。今後さらに検討が必要である。(川合)

AMED研究班(加藤班)と協力し、シロリムス臨床治験の対照群として、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、60例の経過を分析した。治験群とは有意な差がみられ、治験研究に貢献した。(嘉田、井上)

138 神経細胞移動異常症

レジストリの登録が72例である。診療ガイドラインを新たに作成し(資料資料 II-11-3)、研究班員で討議し、滑脳症親の会の代表を通じて家族会全員に意見を求めた。

画像所見に基づく推定原因遺伝子を Sanger 法でシーケンスし、LIS1 変異を14例中3例、DCX 変異を10例中5例、TUBA1A 変異を15例

中3例で原因変異を同定した。全エクソーム解析を65例で行い、9例で原因変異を同定した。これまでに集積した34例の LIS1 変異例の臨床データをまとめる予定である。

なお、患者家族会の定例会に併せて予定していた講演と個別相談の会は COVID-19 の流行により中止された。(加藤)

140 ドラベ症候群

レジストリの登録は115例である。本邦未承認薬の臨床試験についても本レジストリのデータ活用を検討している。

ドラベ症候群の診断基準を満たすが、その他のでんかん(CSWSを伴うてんかん、遊走焦点発作を有する乳児てんかんが各1例)を2例認めた。これらを除外するためには、乳児期の脳波では顕著な脳波異常を認めないことを診断基準に追加することが妥当と考えられた。診断の false positive, false negative な症例について今後も検討が必要である。

食事療法(ケトン食などのでんかん食)はドラベ症候群に対する有効な治療法の一つであるが、食事療法の全国の病院における対応状況を調査し、てんかんの食事療法を施行中の小児もしくは成人が何らかの急性・慢性疾患で食事療法導入病院とは異なる病院へ入院する必要が生じた際に生じる問題解決へ向けての情報を収集する。年度末までに、全国の2,501病院にアンケートを送付した。(今井)

なお、ドラベ症候群患児の入浴、水泳に関する保護者へのアンケート調査を実施した。(項目9を参照、伊藤)

141 海馬硬化を伴う内側側頭葉てんかん

レジストりに登録された症例は227例である。

本疾患の手術の件数につき、全国のでんかん外科治療を行っている施設にアンケート調

査を行い、27施設から回答を得て、結果を解析した。2013-2015年度には年間110例以上の手術が行われていたが、2016-2018年度では、年間100例に満たない状態である(図1)。

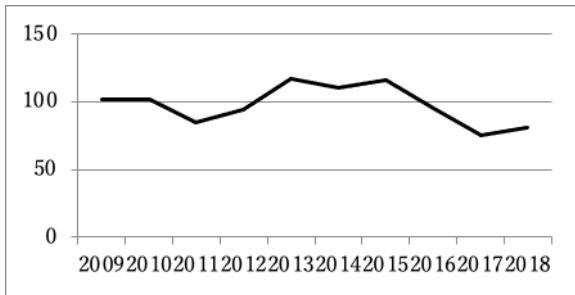


図1. 国内27施設での内側側頭葉てんかん手術数の年次推移

しかし、てんかん外科術前カンファレンス時における平均罹病期間、既使用薬剤数をみると、てんかん外科適応検討対象症例全体では新薬の導入による術前罹病期間の延長はみられず、外科症例数の減少にはつながっていないと推測される(図2)。

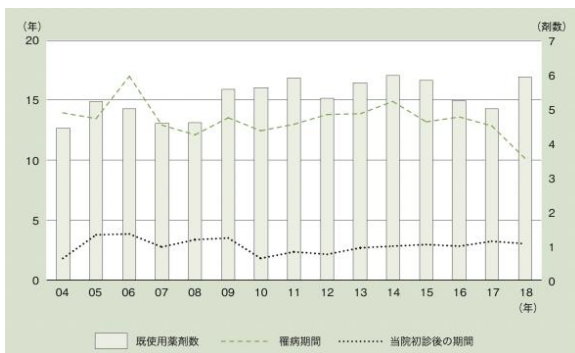


図2. てんかん外科術前カンファレンス時における平均罹病期間、既使用薬剤数(静岡てんかん・神経医療センターのデータより)

海外では、てんかん外科手術の対象患者の多くを占めていた内側側頭葉てんかん症例の全体数は減っており、その一方で、側頭葉外てんかんの手術が増加傾向にある。今後、本邦でも同様の傾向が明らかになってくる可能性があるが、現時点ではいまだ十分に外科治療がゆきわたっているとはいえない現状であり、適応があっても手術に至っていない内側側頭葉てんかん症例がまだ多く存在する可能性が

ある(臼井直敬。日本の内側側頭葉てんかんは本当に減ったのか? *Epilepsy* 2020; 14: 17-22)。

なお、新型コロナ蔓延により教育講座を開催できなかったため、代替として「臨床検査技師のためのてんかんデジタル脳波検査ガイドブック」を作成して、全国の関連機関に配布した。(井上、研究協力者・臼井直敬)

142 ミオクロニー欠神てんかん

レジストリ登録は8人であった。診療ガイドライン策定のため文献レビューを行っている。なお、新型コロナ蔓延のため、公開講座を開催できなかった。一般向け書籍「新てんかんテキスト」を作成中である。(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22例である。診断基準、重症度分類について、従来の診断基準、重症度分類に変更を及ぼす報告は見当たらず、現時点では妥当と判断し、指定難病の通知の変更は必要としないと判断した。なお、日本てんかん協会東京都支部と共催で患者家族向けに「乳幼児てんかんの治療と日常生活」を講演した。(伊藤)

144 レノックス・ガストー症候群

レジストリでは131例登録されている。ガイドライン修正のため、諸資料を収集している。指定難病の概要の修正を申請した。

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欠損症の患者会でオンラインの勉強会・交流会を行った。(青天目)

145 ウエスト症候群

レジストリにて475例集積されている。

日本小児神経学会より「West症候群に対するACTH療法を安全に施行するための手引き」

案が公開され、パブリック・コメント結果を検討中である。

患者家族会と溺水（入浴および水泳）に関するアンケート調査を、啓発を兼ねて行い、今後解析を行う。（伊藤）

146 大田原症候群

登録を続行中であり、28例が登録されている。

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た。

てんかん学・脳波学の初学者向けのセミナーをWEBで開催した。また一般医向けの文書を作成した。（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。両者とも新生児期に発症していた。1例で遺伝子異常が判明していた（遺伝子名等の詳細不明）。診断や治療法について、文献の検索を中心とした情報収集を行ったが、新たな診断法、治療法はなかった。個票・通知の改定の要望を提出した。専門職向け、特別支援学校教員向け、一般医療スタッフ向けの啓発事業を行った。（齋藤）

148 遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん

18例が登録されている。発症年齢は16例（89%）で0歳。9例で原因遺伝子が明らかになっており、5例で*KCNT1*、2例で*SCN1A*、2例は遺伝子名の詳細不明であり、既報の通り、*KCNT1*の変異が原因となっている例が最も多くみられた。認知機能の登録がある15例のうち、最重度、重度、中等度の知的障害は、それぞれ12例（80%）、2例（13%）、1例（7%）

であり、知的予後が不良であった。個票・通知の改定の要望を提出した。診断や治療法について、文献の検索を中心とした情報収集を行ったが、新たな診断法、治療法はなかった。専門職向け、特別支援学校教員向け、一般医療スタッフ向けの啓発事業を行った。（齋藤）

149 片側痙攣・片麻痺・てんかん症候群

レジストリでは7例が登録されている。本疾患は世界的に減少が報告されており、本邦での現状について検証が必要である。てんかん患者向けの公開講座を開催した。（浜野）

150 環状20番染色体症候群

レジストリには18例が登録されている。診療ガイドライン作成のため、文献を収集し、レビューを行っているところである。

市民対象の公開講座および医療従事者対象の教育はコロナ禍で行えなかったが、一般向け書籍「てんかんテキスト」を作成中であり、また検査技師のための脳波検査ガイドブックを作成した。（井上、研究協力者・池田仁）

151 ラスムッセン脳炎

レジストリでは35例が登録された。細胞傷害性T細胞（CTL）から放出されるgranzyme B（GrB）は診断マーカーの一つとされており、髄液GrB濃度を用いた診断カスケードを作成するために測定を開始した。その結果、MP前髄液GrBは、てんかん発病6か月以内およびてんかん発病後24か月以降では感度が低いことがわかり、RSの診断基準に組み込んでいく必要がある。啓発事業は継続している。（高橋）

152 PCDH19関連症候群

レジストリでは現時点で11人を登録し、継続中である。現在までに10例の本症例の遺伝子診断を行っている。本年度は、臨床的にDravet

症候群またはPCDH19関連てんかんを疑われた45症例で114遺伝子のキャプチャードエクソームシーケンスを行い、19症例に遺伝子異常を認めたが、PCDH19遺伝子異常はみられなかった。(石井)

154 徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症

レジストリには50症例が登録された。診療ガイドライン作成のため、文献を収集し、レビューを行っているところである。医師のための書籍「てんかん症候群」を翻訳中である。(井上、池田浩)

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。てんかん患者向けの公開講座を開催した。(浜野)

157 スタージ・ウェーバー症候群

レジストリには50例が登録されている。論文のレビューをすすめている。

スタージウェーバー症候群の診断を確定し治療を行った112例につき、頭蓋内軟膜毛細血管奇形の罹患範囲より、両側半球、片側半球、片側多脳葉、単脳葉の4群に分けててんかん重症度と治療成績について検討を行った。てんかん発作発症年齢は両側半球および片側半球で有意に早かった。月1回以上の頻回な発作を有した患者は両側半球および片側半球でそれぞれ88.9%と80.6%だった。これらの群では77.8%と88.1%でてんかん外科治療を要した。多脳葉群においても46.8%で外科治療を必要とした。月1回以上の頻回なてんかん発作が要外科治療の予測因子であった。両側半球および片側半球群が他群と比較し有意に神経症状が悪化していた。これらより、頭蓋内毛細血管奇形の罹患

範囲が広い症例においてはてんかんの重症度が増しており、てんかん外科治療の必要性があることが示唆された。

学会承認による診断基準と重症度分類の大きな変更を要請した(資料I-2)

家族会に併設した市民公開講座は、Covid-19感染予防のためオンサイトは中止せざるを得なかったが、Web開催した。(菅野、協力者・川上)

201 アンジェルマン症候群

本年度より当班が担当する。レジストリの登録は34例(登録時年齢中央値は12歳)である。女性18例、男性16例、てんかん発症年齢の中央値2歳(0-11歳)、知的障害は全例あり、最重度が23例、重度が8例である。自閉症は10例、失調12例、四肢麻痺6例、睡眠障害が13例で報告されている。主発作は全般発作、焦点発作多岐にわたり、発作頻度は月単位以上が20例、発作消失は5例である。20歳以上の9症例のうち7例で生活介護が必要であった。

実態調査を行うためのアンケートを2021年度末に日本国内の小児神経科専門医に送付した。(白石)

309 進行性ミオクローヌステんかん

レジストリでは48例が登録されている。BAFM E5例、ULG2例、DRPLA8例などである。BAFME(良性成人型家族性ミオクローヌステんかん)について、レジストリーによる多数例解析から、変性疾患としての特徴抽出と加齢と症状の相関を検討中である。啓発文書の配布、市民講座などで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、他研究班と連携して研究をすすめている。

レット症候群は58例を登録し、さらに実態把握をすすめるため、全国的な登録の推進をはかる。CQを作成中である。本疾患の長期経過に関する研究を発表した。市民公開講座、患者会との合同の勉強会を今年はCOVID19の影響で見合わせた。(松石)

結節性硬化症のレジストリ登録は109例である。知的予後のリスク因子を明らかにするため、登録患者70人を解析したところ、てんかん発症年齢(1歳以下)、cortical tuberのサイズ(3cm以上)、部位(後頭葉病変)と知的障害の程度に関連が見られた。最近の文献から、新規のCACNA1G遺伝子変異は早期発症のてんかん性脳症を発症し、レット症候群類似の症状を認める事がわかった(Kunii et al *J Neurol Sci*, 2020 Jul 17;416:117047)。またレット症候群患者会と医師の共同研究で102人のデータベースが確立され、単変量、多変量解析を行い、10歳児の歩行獲得状態は有意語の獲得と有意な相関がわかった(Saikusa et al *Brain Dev* 2020;42:705-712)。

2018年に改訂された「結節性硬化症の診断基準及び治療ガイドライン」に記載されている診断基準と重症度分類が、てんかんを含む実地臨床において普及し、問題なく活用されていることを確認した。日本小児神経学会より「結節性硬化症診療ガイドライン」を策定予定であり、CQを作成中である。なお、多臓器病変を呈する結節性硬化症53例の成人移行期における転医の現状を確認し、その課題を検討した。(佐久間)

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

レジストリでは63例が登録されている。抗NMDAR抗体脳炎は5例、抗VGKC複合体抗体脳

炎は8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、厚労省神経免疫班会議(千葉大学神経内科教授の桑原聡班長)と綿密な連絡を取り合い、本年度は神経免疫班より指定難病への申請を行った。てんかん月間2020市民公開講座(於:アルカディア市ヶ谷, 東京, 2020年10月31日)においてYoutube配信と合わせて講演会を開催した。(池田)

・異形成性腫瘍

レジストリでは33例が登録されている。胚芽異形成性神経上皮腫瘍は20例、神経節腫は13例である。発作消失率は48%であった。発作消失例はすべて外科治療群であるが、外科治療群に限定した場合でも発作消失率は61%であり、既報よりも低い水準であった。さらに、合併する発達障害、高次機能障害により社会生活に一定の制限がある。さらに症例を集積し、指定難病の申請必要性につき引き続き検討していく。(松尾)

・視床下部過誤腫症候群

レジストリに登録された視床下部過誤腫によるてんかん症例は89例となっている。このうち82例が西新潟中央病院の症例である。全例で外科的治療が施されている。その手法について論文を発表した。外科治療(定位温熱凝固術)による発作転帰はおおむね良好であるものの、依然として治療困難な症例も認められることも明らかとなった。また、てんかん発作の転帰のみならず、併存症(知的障害や行動異常)も問題になることが明らかとなってきており、長期にわたる治療・療養が必要な症例も少なからず含まれることも判明してきており、これらの知見を基に、小児慢性特定疾患、指定難病疾患に申請を行った(資料I-3)。現在、視床下部過誤腫、および視床下部過誤腫症候群に関する、患者向けの情報ウェブサイトを作成中である

(白水)

・CDKL5遺伝子関連てんかん

指定難病登録にむけて他研究班や患者会と協力しながら情報収集を継続している。レジストりに登録されたCDKL5遺伝子関連てんかんは9例である。(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33例、脳動静脈奇形13例、もやもや病2例が登録されている。登録症例数は少しずつ増えているが、後2者では原疾患の頻度が少ないため、登録も多くは見込めない。(白水)

・その他の脳血管障害によるてんかん

脳梗塞や脳出血など、ポピュラーな脳卒中疾患が原因になり得ることから、今後も増加していくことが予想され、また登録可能施設の増加により、さらに登録症例の増加が見込まれることも考えられる。

・ビタミンB6依存性てんかん

既診断症例の症例報告などをもとに暫定診断基準を作成しているが、それを用いて確診例および疑い例の臨床情報を収集するために全国調査を行なった。まず小児神経専門医に症例の有無を確認する一次調査を行った。症例があり研究へ参加可能との返答のあった施設に対して二次調査票を送付し、臨床情報を収集する予定である(資料II-18-1)。(奥村)

・欠神を伴う眼瞼ミオクローヌス

実態調査を行うためのアンケートを2021年度末に日本国内の小児神経科専門医に送付した。レジストリの登録は1例である。(白石)

・外傷によるてんかん

本年度はレジストリに11例の追加登録があり、41例となっている。外科治療が行われている症例も一部にあるが、その術後発作転帰はさほど思わしくない。(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

RESRに登録されている症例では、約5%(157例)で染色体異常を認め、15番染色体、21番染色体、20番染色体で56%を占め、てんかん症候群ではWest症候群が37例(27.8%)で最多であった。レジストリーでの更なる症例の蓄積が重要である。(九鬼)

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3年3月現在での登録症例は3194例である。2020年9月に研究計画書を一部改定した(資料I-5)。2019年11月30日までに登録された症例2561例のうち横断研究として諸データが入力された例2209例を検討した(資料I-6)。(井上)

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を基に病理研究、死因研究が行われ、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下にある。(斎藤、嘉田)

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(資料II-8-1)。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62例が登録されており、死因の内訳は突然死SUDEP 18例、病死 27例、溺死(入浴中・浴槽内) 3例、自殺 5例、てんかん重積3例、発作による外傷・転落死2例、不明4例であった。もっとも頻度の多かったSUDEP例(29%)の死亡時の年齢は5~99歳まで広く分布していた。16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10例、強直間代発作を有する例が11例と過半数を占めた(資料

II-8-2)。(神)

5) 病理研究

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。これまでに150例の稀少てんかんの組織診断を行い、多くが乳幼児期あるいは小児期の発症例であった。

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たが、事業開始後2年7ヶ月の登録期間中に登録した症例数は16例に留まり、目標登録数に到達することが困難な状況であることから、2020年10月30日をもって、研究終了とすることになった。今後も要望に応じて、病理組織学的診断は引き続き行う。なお、病理所見に関する観察項目をRES-Rに追加して、RES-R入力画面において他の入力項目と同じ様に班員(主治医)が病理診断日や病理組織像(病理学的診断名)を入力し、病理像に関する情報が追加できる様に変更した。(柿田)

6) 稀少難治性てんかんの遺伝子解析

Dravet症候群/PCDH19関連てんかんに疑われた45症例(2020年度)に114遺伝子のキャプチャードエクソームシーケンスを行ったところ、19症例に遺伝子異常を認めた。SCN1A遺伝子に16症例、CACNA1A、CDKL5、KCNH5には各1症例ずつ認め、PCDH19遺伝子にはみられなかった。遺伝子異常が見られなかった26症例でのエクソームでは1症例に新規遺伝子の異常と先に1症例が報告された遺伝子の異常が見られた。女性のみで発症するPCDH19関連てんかんの頻度は低いことが予想された。

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>)は運用を継続している。(石井)

今年度より、てんかん難病にかかわる遺伝子解析結果を稀少てんかんレジストリ(RESR)に登録することとした。発達性てんかん性脳症の既知遺伝子として166遺伝子(資料I-4)を抽出し、クリニカルエクソーム解析の結果をRESRに登録する。現在、94検体のエクソーム解析を行っている。(加藤、石井)

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月より登録を開始し、2020年3月までに63例を登録し、2020年9月までの観察結果を入力した。3例がプロトコル逸脱のため除外され、60例について治験対照群として解析し、治験群との間に有意な差を得た。(加藤、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。

多臓器病変を呈する結節性硬化症53例の成人移行期における転医の現状を確認し、その課題を検討した。院内診療状況は、併診科数の中央値は4科(1~7)であった。神経科では12例が15歳~20歳までの間に転医した。単一施設への転医が7例、3例はそれぞれ3科、3施設に転医し、1例は5施設6科への転医と2極化を示した。

12例中8例67%が居住区外への転医であった。以上から、成人診療科への転医において、結節性硬化症の年齢に応じて特異性のある全身性の多臓器病変を管理する環境作りは現時点では困難だった。院内の結節性硬化症ボードの設立のみならず、地域で多施設を包含した、いわば地域ボードの設立、もしくは各医療機関のボード相互の連携が必要と考えられた。（浜野）

難病の地域医療体制構築の一側面の研究として、家族会、難病の診療に携わる医師、一般市民などを対象に、現状把握、問題点抽出、情報収集を行った。思春期から青年期にかけての心身の変化に対応する相談体制、病院間での診断・治療の差、オンライン診療・遠隔診療のメリット/デメリット、新規発売のレスキュー薬による難病の救急医療体制の変化などが今後検証されるべき問題点としてあげられた。（九鬼）

9) 乳児期発症難治性てんかんにおける入浴、水泳に関する研究

てんかん患者家族会（ドラベ症候群DS患者家族会、ウエスト症候群WS患者家族会）と共同で、患者家族会に所属する保護者を対象に、乳児期発症難治性てんかんにおける、（1）家庭での入浴、（2）保育・療育・教育機関での水泳について、溺水事故の予防啓発を兼ねて無記名のインターネット・アンケートによる実態調査を実施した（資料II-7-1）。

（1）では186名より回答を得た。入浴による発作誘発はDS92.7%、WS10.0%（ $p < 0.0001$ ）に認めた。DS9名（9.4%）、WS4名（4.4%）の計13名（7.0%）に溺水の経験があり、うち12名は浴室内で家族同伴中にあった。

（2）では116名より回答を得た。水泳による発作誘発はDS24.7%、WS0.0%（ $p < 0.001$ ）に認めた。DS5名（6.4%）、WS1名（2.7%）の計6名（5.2%）に溺水の経験があり、うち5名（1名不

詳）はプール内で監視者同伴中にあった。

このように、約20人に1人以上に溺水の経験があること、監視者が同伴していても溺水の可能性があること、溺水の予防のためには主治医から家族および施設への一層の説明と指導、指示が必要であることが判明した。（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。これまでに翻訳導入した子どもと親のための疾患教育プログラムfamosesを、Webシステムを用いて実施することを予定している。（福山）

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う予定であったが、コロナ禍のため対面での公開講座や相談会が開催できず、縮小、もしくはWEB開催にせざるをえなかった（資料I-8）。

D. 考察

指定難病23疾患および近縁のてんかん難病の研究に取り組んでいる。

今年度は指定難病の10疾患とその他の2疾患を小児慢性特定疾病に申請した。小児期から発病するこれらの疾患につき、他疾患と同様の処遇を求めためである。また、指定難病に新たに1疾患を申請した。

指定難病につき、通知の変更に関する調査票（要望）を提出した。レノックス・ガストー症候群（144）、ウエスト症候群（145）、大田原症候群（146）、早期ミオクロニー脳症（147）、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん（148）に

については、医師および患者に誤解を招かないように、また指定難病登録が円滑にすすむように、概要の大幅な修正を申請した。スタージ・ウェーバー症候群（157）については、学会承認による診断基準と重症度分類の大きな変更を要請した。

3疾患についてCQ作成、システマティックレビューを完了し、診療ガイドライン案を作成した。他の疾患についてもすすめている。

ビタミンB6依存性てんかん、アンジェルマン症候群（201）、ジーボンス症候群については専門医にアンケート調査をおこなった。またケトン食についての全国調査、患者家族会と連携して溺水（入浴および水泳）に関するアンケート調査を行った。次年度に結果を解析する。

レット症候群（156）や結節性硬化症（158）についてもてんかんの側面から研究をすすめている。医師主導治験研究との連携研究を行い、科学的に妥当な結果を得た。

疾患登録・横断研究レジストリには3194例が登録され、進行性ミオクローヌステんかんについては二次研究を予定している。死因研究は62例登録があり、他国で指摘されている突然死の多さが本邦でも再現されている。

今年度よりてんかん難病にかかわる遺伝子解析結果を稀少てんかんレジストリ（RESR）により積極的に登録することとし、発達性てんかん性脳症の既知遺伝子として166遺伝子を抽出し、クリニカルエクソーム解析の結果をRESRに登録する準備を整えた。

移行医療および地域難病ケアシステムの構築について研究をすすめている。成長に応じた心身の変化に対応する相談体制の構築、地域内の病院間格差の是正が必要である。疾病学習や啓発活動も重要な要素と考え、取り組んでいる。

E. 結論

指定難病23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、疾患概要等、修正が必要な項目は要請を行った。小児慢性特定疾病から指定難病への円滑な移行が行われるよう、小児慢性特定疾病でカバーされていない指定難病およびその他の疾患を小児慢性特定疾病に申請した。成人期へのシームレスな診療移行のために必要な事項の研究をすすめた。また、難病患児を有する家族生活および学校生活への影響、食事治療の現状も調査した。難病の教育・啓発活動の必要性を考察し、実践した。さらに他研究班との連携研究も行った。

疾患レジストリ、死因研究は、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。

F. 健康危険情報

報告なし

G. 研究発表

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

論文発表

1. Yamamoto Y, Takahashi Y, 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.
2. Terada K, Inoue Y, Nishida T, Mishiro D, Yamano M, Aoyagi T, Tadokoro Y. Nurse teachers' knowledge about epilepsy and communication issues between schools and medical institutions: A na

- tionwide questionnaire survey in Japan. *Epilepsia Open*. 2020 Apr 12;5(2):220-229. doi: 10.1002/epi4.12390.
3. Suzuki T, Suzuki T, Raveau M, Miyake N, Sudo G, Tsurusaki Y, Watanabe T, Sugaya Y, Tatsukawa T, Mazaki E, Shimohata A, Kushima I, Aleksic B, Shiino T, Toyota T, Iwayama Y, Nakaoka K, Ohmori I, Sasaki A, Watanabe K, Hirose S, Kaneko S, Inoue Y, Yoshikawa T, Ozaki N, Kano M, Shimoji T, Matsumoto N, Yamakawa K. A recurrent PJA1 variant in trigonocephaly and neurodevelopmental disorders. *Ann Clin Transl Neuro*. 2020 Jun 12; 7(7): 1117-31. doi: 10.1002/acn3.51093.
 4. 美根潤、大谷英之、西田拓司、西村亮一、山崎美鈴、高橋輝、原稔枝、松田春美、杉山理彩、鈴木健之、井上有史。てんかんのある子どもとその家族のためのてんかん学習プログラムfamosesの導入および有用性に関する研究。てんかん研究 2020; 38(1): 43-53.
 5. Niestroj LM, Perez-Palma E, Howrigan DP, Zhou Y, Cheng F, Saarentaus E, Nürnberg P, Stevelink R, Daly MJ, Palotie A, Lal D; Epi25 Collaborative. Epilepsy subtype-specific copy number burden observed in a genome-wide study of 17 458 subjects. *Brain*. 2020 Jul 1;143(7):2106-2118. doi: 10.1093/brain/awaa171.
 6. Rektor I, Krauss GL, Inoue Y, Kaneko S, Williams B, Patten A, Malhotra M, Laurenza A, Wechsler RT. Assessment of the long-term efficacy and safety of adjunctive perampanel in tonic-clonic seizures: Analysis of four open-label extension studies. *Epilepsia*. 2020 Jul;61(7):1491-1502. doi: 10.1111/epi.16573..
 7. Nishida T, Terada K, Ikeda H, Inoue Y. Seizures, accidental injuries at work, and reasons for resignation in people with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2020 Oct;111:107237. doi: 10.1016/j.yebeh.2020.107237.
 8. Usui K, Shinozaki J, Usui N, Terada K, Matsuda K, Kondo A, Tottori T, Nagamine T, Inoue Y. Retained absolute pitch after selective amygdalohippocampotomy. *Epilepsy Behav Rep*. 2020 Jul 3;14:100378. doi:10.1016/j.ebr.2020.100378.
 9. de Vries PJ, Belousova E, Benedik MP, Carter T, Cottin V, Curatolo P, D'Amato L, Beure d'Augères G, Ferreira JC, Feucht M, Fladrowski C, Hertzberg C, Jozwiak S, Lawson JA, Macaya A, Marques R, Nabbout R, O'Callaghan F, Qin J, Sander V, Sauter M, Shah S, Takahashi Y, Touraine R, Youroukos S, Zonneberg B, Kingswood JC, Jansen AC; TOSCA Consortium and TOSCA Investigators. Natural clusters of tuberous sclerosis complex (TSC)-associated neuropsychiatric disorders (TAND): new findings from the TOSCA TAND research project. *J Neurodev Disord*. 2020 Sep 1;12(1):24. doi: 10.1186/s11689-020-09327-0.
 10. Yamada M, Suzuki K, Matsui D, Inoue Y, Ohtsuka Y. Long-term safety and effectiveness of stiripentol in patients with Dravet syndrome: Interim report of a post-marketing surveillance study in Japan. *Epilepsy Research* 170 (20

21) 106535. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2020.106535.

11. Punyawai P, Usui N, Kondo A, Ichikawa N, Tottori T, Terada K, Takahashi Y, Inoue Y. Semiological differences of focal onset bilateral motor (convulsive) seizure between mesial temporal lobe epilepsy and neocortical epilepsy. *Epilepsy Res.* 2021 Feb;170:106553. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2021.106553.

総説他

1. 井上有史。MOSES/famosesとは？ 波 2020;44(5): 104-6.
2. 井上有史。18歳以上の日本人成人てんかん患者1641例に対するペランパネルの安全性評価。 *Clinician* 2020; 681: 148-55.

書籍

1. 井上有史、川口典彦、鈴木菜摘、高橋輝、

寺田清人。臨床検査技師のためのてんかんデジタル脳波検査ガイドブック。日興美術、2021.2

発表・講演等

1. 井上有史。稀少てんかん症候群登録システム。シンポジウム「NH0グループによる大規模レジストリ研究」、第74回国立病院総合医学会、Web、2020.10
2. 井上有史。てんかんの診療に大切なこと。令和2年度てんかん医療地域連携事業鳥取県東部地区研修会、WEB、2021.3
3. 井上有史。てんかんをめぐる最近の動き。てんかん治療WEB講演会、松本、2021.2.26

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