

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。

昨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、2021年11月より追加された。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るためであった。また、指定難病に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具体案を提出した。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要望した。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提案した。進行性ミオクロヌステんかんについても軽微な診断基準の変更を依頼した。なお、難病情報センターの一般向け文書を全疾患につき改訂した。

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、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）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、診断基準案を作成した。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、アイカルディ症候群、神経細胞移動異常症）についてMindsに準拠した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3506症例が登録され、今後、二次調査も予定している。2019年11月までの2209症例について発作および併存症の重症度を検討したところ、1851例が難病法の基準に該当し、てんかんに関する指定難病のリストにない疾患／症候群がいくつか存在し、また詳細な分類が可能でなかった症例に重症の症例があり、今後の症例の蓄積が期待された。発作に関する重症度の基準にも検討の余地があることがわかった。またウエスト症候群の303例の横断的調査結果および初発例27例の2年間の追跡結果を報告した。死因研究のレジストリを継続し、74症例が登録され、突然死が1/4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を行っている。なお、AMED班の医師主導治験の対照研究を新たなレジストリを設定して行い、科学的に妥当な成果を得た。

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、患者/家族の家庭環境、居住地域の医療および福祉体制などを考慮した柔軟性のある移行医療プランの構築、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）や重積に対する口腔溶液使用に関するアンケート調査も行った。

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提案を行った。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登録した。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、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、死因レジストリは、遺伝子研究、病理研究の結果を含めて、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：

菊池健二郎 埼玉県立小児医療センター神経科科長

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 国際医療福祉大学教授

伊藤 進 東京女子医科大学医学部准講師

神 一敬 東北大学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発達神経再生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希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。

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の調査研究を行った。

本研究班「稀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、齋藤)、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、協力者・臼井)、ミオクロニー欠伸てんかん(井上、142、協力者・池田浩)、ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん(143、伊藤)、レノックス・ガストー症候群(144、青天目)、ウエスト症候群(145、伊藤)、大田原症候群(146、小林)、早期ミオクロニー脳症(147、齋藤)、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん(148、齋藤)、片側痙攣片麻痺てんかん症候群(149、菊池)、環状20番染色体症候群(150、井上、協力者・池田仁)、ラスムッセン脳炎（151、高橋）、PCDH19関連症候群(152、石井)、徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症(154、井上、協力者・池田浩)、ランドウ・クレフナー症候群（155、菊池）、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)、進行性ミオクローヌステんかん(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ひと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（齋藤）。

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：齋藤、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、菊池、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、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の再評価、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る。

## 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。

2021年度に、アイカルディ症候群（指定難病135）、片側巨脳症（136）、ミオクロニー欠神てんかん（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（資料I-1）、視床下部過誤腫症候群（資料I-2）の12疾患を小児慢性特定疾病に申請し、承認された。児童福祉法が改正され、2021年11月1日より、難治てんかん脳症（135, 142, 143, 146, 147, 148, 150, 152, 154, 視床下部過誤腫症候群）、脳形成障害（136）およびビタミンB6依存性てんかんの中項目に整理されたこれらの疾患に適用されている。

指定難病につき、法施行5年後の見直しが行

われ、すべての23疾患につき、軽微なものを含め、修正案を提出した。特に、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、医療関係者、行政関係者および患者家族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提出した (資料I-3)。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提出した (資料I-4)。海馬硬化を伴う内側側頭葉てんかん (141) (資料I-5) および進行性ミオクローヌステんかん (309) (資料I-6) についても診断基準の軽微な変更を行った。なお、新規の申請 (視床下部過誤腫症候群) は認められなかった。

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) についてはMindsに基づく診療ガイドライン案を作成し、現在は学会にて審査中である (資料II-11-1, 2, 3)。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)」が策定された。

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、調査研究の状況などを下に記す：

### 132 先天性核上性球麻痺

診療ガイドライン案を作成し、外部評価を日本小児神経学会に依頼した。現在、審査中である (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。診療ガイドラインを家族会会員と本研究班員に意見を求めて修正し (資料II-11-1)、外部評価を日本小児神経学会と日本てんかん学会に依頼し審査中である。なお、本疾患を小児慢性特定疾病に申請し、追加された。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32症例が登録された。外科治療が積極的に行われている。なお、NCNP病院で2005年1月1日以降2020年12月28日までに6歳以下の時点でてんかん外科手術を受けた就学済みの患者を対象 (限局性皮質異形成20例、腫瘍4例、片側巨脳症2例など) に調査を行ったところ、回答者の67%で術後にてんかん発作は抑制されており、IQ/DQは60%で70以下、36%で60以下であった。患者の医療上、生活上の問題点や支援ニーズに関するアンケートでは、就学前に36%で保育園や幼稚園で加配制度を利用していた。就学後は44%が普通学級、36%が特別支援学級であった。81%はてんかん発作のため休むことはなかったが、学校活動への参加制限が若干あった。50%が放課後デイサービスを利用していた。社会心理学的検査結果やQOLについてはデータ収集中である。本疾患は小児慢性特定疾病に申請し、追加された。(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 (FCD) の登録は228例である。焦点てんかんが79.4%、West症候群が16.7%であった。知的障害がないのは45%、軽度が24%だったが、31%は中等度以上の知的障害を有していた。約半数の症例で外科治療が行われていた。

FCDに伴う難治性てんかんについて、最新の診断法、治療法、治療成績について文献を検索し、収集した。FCDを含む大脳皮質形成異常の有病率は10万人あたり6.5人、発生率は10万人あたり1.2人である。てんかん外科手術の原因となる病変として小児ではもっとも多い。外科治療の約70%は転帰良好であり、FCDの完全切除は転帰良好因子であった。(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、60例の経過を分析した。試験群とは有意な差がみられ、試験研究に貢献した。成果は論文として発表された(嘉田、井上)

### 138 神経細胞移動異常症

レジストリの登録が78例である。作成した診療ガイドライン案を班員に周知し、班会議において討議した。班員の意見に応じ、一部を修正し(資料II-11-3)、外部評価を日本小児神経学会と日本てんかん学会に依頼し審査中である。画像所見に基づく推定原因遺伝子をSanger法でシーケンスした。LIS1変異を18例中5例、DCX変異を15例中9例、TUBA1A変異を42例中6例で同定した。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119例である。本邦未承

認薬の臨床試験について本レジストリのデータ活用を検討している。レジストリに登録されたドラベ症候群のうち十分な臨床情報が記入されている105名について調査したところ、登録時の年齢は、6歳以下47例、7-24歳49例、25歳以上9例で、成人例の登録は小児よりはるかに少なく、成人における診断の難しさが示唆された。けいれん性発作は6歳以下では年単位から月単位の発作頻度が多いが、10-20歳では月単位から週単位と発作頻度が増加し、20歳以降では月単位へと減少していた。このようにドラベ症候群の主たる発作型であるけいれん性発作は年代ごとに病勢が変化することがわかり、年代ごとに治療方針を変える必要があることが示唆された。

ケトン食などのてんかん食に関するアンケートに1114病院から回答を得て検討したところ、てんかん食の認知度は半数に満たず、特に小児科常勤医数に関連していた。てんかん食を継続中の患者が、リハビリやてんかん以外の疾患により入院を要する場合に、てんかん食を提供されなかったり、提供されても不十分であったり入院を断られる例が少なく、一層の普及と啓発・教育が必要であることがわかった。ドラベ症候群のてんかん重積状態に対するミダゾラム口腔溶液(ブコラム口腔溶液)の病院外(主に自宅)使用における有効性と安全性についてのアンケート調査では、76.9%で発作消失し、10分以内の発作消失が多かった。けいれん性の動きや多量の唾液分泌などで投与に困難を感じることもあり、介助者がいることが望ましいという意見が多かったが、重篤な有害事象の無いことが確認された。(今井)

なお、ドラベ症候群患者家族会、ウエスト症候群患者家族会と「溺水」について啓発を兼ねた連携調査を実施し、入浴中に約7%、水泳中に約5%の患児で溺水経験があったことが

明らかになった。(伊藤)

#### 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症例は236例である。141例の側頭葉てんかんの術後2年間(手術時年齢16歳以上)の精神医学的アウトカムを前方視的に調べた結果を発表した(Nishida et al, Epilepsy & Behavior, 2021)。術前もしくは術後に精神医学的症状を認めない(n=89, 63.1%)、術前の症状が術後に改善(n=19, 13.5%)、術後に一過性に新たに精神症状(特に抑うつ)が出現(n=19, 13.5%)、術後に長期にわたる症状が出現(n=2, 1.4%)、術前の精神症状が術後にも変化せず(n=12, 8.5%)であった。術前に精神症状は31例(22.0%)でみられたが、術後2年では14例(9.9%)であった。なお、新型コロナ蔓延により教育講座を開催できなかつたため、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、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10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。一般向け書籍「新てんかんテキスト」を作成した。本疾患を小児慢性特定疾病に申請し、追加された。新型コロナ蔓延のため、公開講座を開催できなかつた。(井上、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た。本疾患を小児慢性特定疾病に申請し、追加された。(伊藤)

#### 144 レノックス・ガストー症候群

レジストリでは143例登録されている。139例

の分析では、登録時年齢は、2-50歳(中央値16歳)、発症年齢は0-12歳(中央値2歳)、発作症状は強直発作もしくは欠神発作のいずれかを有する症例が129名であり、中心的な発作と考えられた。スパズムを有する患者は42名おり、West症候群や遅発性スパズムから移行する症例が多いことが想定された。脳波異常は、全般性遅棘徐波が75名、背景活動異常が59名と多かったが、速律動は6名と少なかった。発作が完全消失した患者は3名、知的予後は、正常知能の患者は2名のみで、高次てんかん診療施設から報告された患者群だが、予後は極めて厳しいことが明らかになった。なお、指定難病の概要等の記述を修正した。(青天目)

#### 145 ウエスト症候群

レジストリにて519例集積されている。

令和3年8月に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」が公開された。ウエスト症候群患者家族会、ドラベ症候群患者家族会との溺水に関する連携調査が完了し、日本てんかん学会で報告した。入浴中に約7%、水泳中に約5%の患児で溺水経験があった。2019年までにレジストリRESRに登録した303例の横断的調査結果および27例の初発例の2年間の追跡結果について論文として報告した(Yoshitomi et al, Epileptic Disord)。発作は69.3%で日単位でおこり、神経学的異常は37.0%、脳波異常は96.7%、画像の異常は62.7%でみられた。外科治療は15.8%で行われていた。知的・発達障害は88.4%でみられ、自閉症が13.5%で認められた。初発後2年間の追跡では66.7%で発作が改善していたが、55.6%で発達が停滞し、全般的な改善が認められたのは51.9%にとどまっていた。(伊藤)

#### 146 大田原症候群

レジストリには34例が登録されている。本疾患を小児慢性特定疾病に申請し、追加された。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、独立した記載を提案した（資料I-3）。

小児期希少難治てんかんの病態解明のための脳波分析研究として、小児頭皮脳波のripple帯域高周波振動の真正性に関する検証を、偽のripple（“false ripple”）を原理的に生じない二階微分を応用して50症例で行ったところ、少なくとも一部の棘波上のrippleはフィルタ処理によるアーチファクトではなく、真に存在する振動であることが証明でき、臨床応用の根拠を確立することができた。（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。文献を中心とした情報収集では、新たな診断法、治療法はなかった。本疾患は小児慢性特定疾病に申請し、追加された。指定難病概要等の独立した記載を提案した。（齋藤）

#### 148 遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん

22例が登録されている。KCNT1の変異が原因となっている例が最も多くみられる。肺出血による死亡例が文献で複数報告されている。本疾患は小児慢性特定疾病に申請し、追加された。指定難病概要等の独立した記載を提案した。（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も検証が必要である。てんかん患者

向けの公開講座を開催した。（菊池）

#### 150 環状20番染色体症候群

レジストリには30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。

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「新てんかんテキスト」を作成し、また「検査技師のための脳波検査ガイドブック」を作成し、配布した。なお、本疾患を小児慢性特定疾病に申請し、追加された。（井上、協力者・池田仁）

#### 151 ラスムッセン脳炎

レジストリでは39例が登録された。Rasmussen症候群発病時の髄液GrBが診断マーカーとして有用かどうかを検討するために、初回髄液検査データにgranzyme Bの値がある69例で検討したところ、免疫修飾治療の有無は影響しないが、検査時年齢を考慮した髄液GrB濃度評価が診断に有用で、発病早期の髄液GrBの値が適することがわかった。（高橋）

#### 152 PCDH19関連症候群

レジストリでは現時点で12人を登録し、継続中である。これまで同定したPCDH19遺伝子バリエーション13名分と既報の442名分のPCDH19遺伝子バリエーションの情報および臨床情報を検討したところ、EC5-最終エキソン上流までに位置する変異を持つ患者の発症月齢は、他のバリエーションを持つ症例よりも2か月程度遅く、知的発達能力の程度は軽度であった。このように、遺伝子バリエーションのタイプや位置により表現形に相関性が見られ、また症状にスペクトラムを認め、遺伝子解析未実施のてんかん症例が多数存在することが考えられた。なお、本疾患を小児慢性特定疾病に申請し、追加された。（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60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」を翻訳した。なお、本疾患を小児慢性特定疾病に申請し、追加された。(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。(菊池)

#### 157 スタージ・ウェーバー症候群

レジストリには91例が登録されている。順天堂大学医学部附属順天堂医院で治療をしているスタージウェーバー症候群患者112例のてんかん重症度、精神運動発達、治療成績について集計し、RES-Rでの症例と比較した。どちらのレジストリにおいても、てんかん発作発症年齢は1年未満であり、乳児期早期に発症していることが分かる。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。なお、学会承認による診断基準と重症度分類の大きな変更を提案した(資料I-4)。Web開催での家族会に出席した。(菅野、協力者・川上)

#### 201 アンジェルマン症候群

レジストリの登録は38例である。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。600名(有効回答率:48%)の回答からアンジェルマン症候群は493例であった。google formを用いた二

次調査では現在219例の回答がある。非てんかん性ミオクローヌス(NEM)が約半数に認められ、日常生活において障害を及ぼしていた。NEMに関して、著効が得られる治療法は特定できなかったが、Perampanelを使用した例があり、幾らかの効果があるようであった。難病情報センターHPなどで、このような病態の周知は意味があることと考えられた。詳細は解析中である。(白石)

#### 309 進行性ミオクローヌスてんかん

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てんかん)について、発作および皮質振戦発症年齢はTTTTA/TTTCAリピート数と相関し、進行に関して年齢の要素のみが影響することを示した。また、日本でのBAFMEの臨床的診断基準(厚労省指定難病診断基準)は、遺伝子陽性例の診断感度が高いことを発表した。なお、症状が振戦様ミオクローヌスのみでてんかん発作を認めない症例では、「皮質振戦, cortical tremor」という病名の使用を提言した。ウンフェルリヒト・ルントボルク病では、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を報告した。指定難病の概要と診断基準を一部変更した(資料I-6)。(池田)

なお、上記以外に、156レット症候群、158関節性硬化症ではてんかんが主要徴候のひとつであるため、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57例が登録されている。レット症候群の原因遺伝子であるMECP2遺伝子の重複でおこり難治てんかんを発症するMECP2重複症候群の日本でのNation-wide surveyを行い報告した。本邦でのレット症候群100例の臨床的解析をおこない、遺伝子の変異部位、

単変量、多変量解析を行い、10歳時点での歩行能力は有意語獲得の有無と相関がある事を証明した。市民公開講座、患者会との合同の勉強会を今年も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116例である。医療費助成・社会福祉制度の利用状況を調査したところ、未就学児24名のうち、てんかん有病率は95.8%、精神神経障害(TAND)有病率は25%、学童30名のうちてんかん有病率は93.3%、TAND有病率は46.6%であった。多くが小児慢性特定疾患制度や療育/身体障害者/精神保健福祉手帳を利用していたが、未就学児では乳幼児医療を使用しているケースが少なくないと予想された。社会福祉制度については概ね重症度と障害の種類に相応のものが利用されていた。医療費助成制度の利用状況も高かった。なお、日本小児神経学会結節性硬化症ガイドライン委員会(当班員参加)でCQを含む「結節性硬化症てんかん治療ガイドライン」を作成中である。(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ている:

### ・自己免疫介在性脳炎・脳症

レジストリでは66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。厚労省神経免疫班(千葉大学神経内科教授の桑原聡班長)より指定難病への申請が行われたが、認められなかった。抗GAD抗体陽性辺縁系脳炎患者群の長期経過:臨床的特徴と海馬・扁桃体容積について検討を行い、発表した。(池田)

免疫介在性神経疾患で、急性脳症の代表である2相性脳症の臨床的早期発見マーカーとして、座位を取らせた時の患児の体幹の不

安定、動揺が重要であることを発見し報告した。さらに、極めて稀な自己炎症性疾患であるAutoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED)で、抗NMDA受容体抗体を産生しWest症候群を発症した3か月女児の世界最初の例を報告し、Rituximab治療の有効性を初めて報告した。(松石)

### ・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22例、神経節膠腫は14例である。発作消失率は登録症例全体で45%、外科治療群で58%あり、外科治療後であっても難治に経過する症例が一定数存在することがわかった。さらに自閉症スペクトラム障害、記憶障害の合併例が多くみられ、学校生活、社会生活での制限も多いことが確認された。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96例となっている。131例の定位温熱凝固術後の長期経過に関する論文を発表した。再手術は26.2%で行われ、笑い発作は88.6%で、それ以外の発作は78.7%で消失していた。視床下部から過誤腫を離断することが笑い発作の消失につながっていた。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。本疾患は小児慢性特定疾患に申請、追加された。(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。レジストリに登録されたCDKL5遺伝子関連てんかんは14例である。13例について検討したところ、全例でてんかんの合併あり。全例3歳未満の発症で

うち12例は0歳発症であった。スパズムの既往が11例、強直発作が6例、その他複雑部分発作、ミオクローヌス、けいれん重積など症状は多彩である。MRI異常ありが3例でいずれも病変は両側性であった。治療歴としてACTHが8例、ケトン食が2例、手術が4例（VNS、TCC）で、てんかんの治療は薬剤抵抗性に経過していた。発達面では14例全てが重度～最重度の知的障害を有している。運動機能は座位が可能なのは3例のみで他は寝たきりであった。現在、全国調査が他研究班で行われており、当班も参加している。本症候群に関する総説を執筆した。（本田）

#### ・血管奇形に伴うてんかん／その他の脳血管障害によるてんかん

レジストリでは海綿状血管腫35例、脳動静脈奇形14例、もやもや病2例、その他の脳血管障害によるものが59例登録されている。11例に外科治療が行われていた。登録時の発作状況（主発作）は、発作なし5例、発作あり64例（日単位11例、週単位12例、月単位12例、年単位29例）、データ無し6例であった。（白水）

#### ・ビタミンB6依存性てんかん

診断基準案を作成し、全国調査を行なった。一次調査の結果をもとに、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、収集された症例の臨床情報を解析した。その結果、11例の確定診断例と39例の疑い例の情報を収集した。原因遺伝子により発症時期が異なる傾向があり、乳児期発症の難治てんかんにおいては本疾患が見逃されないようVB6治療を考慮する必要があると考えられた。本疾患を小児慢性特定疾病に申請し、追加された。（奥村）

#### ・欠伸を伴う眼瞼ミオクローヌス

レジストリの登録は3例である。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。600名

（有効回答率：48%）の回答から本疾患は70例であった。google formを用いた二次調査では現在34例の回答がある。有病率は予想より高かった。初発年齢は90%以上が10歳以下、発作がもっとも多かった時期は学童期前半で、大多数で日単位で生じていた。抗てんかん薬ではVPAやESMの奏功が多く報告された。今回の調査における結果では、概ね全ての症例で診断基準案を満たしており案は妥当であると考えられた。現在も年単位以上の発作がある症例が60%程度あり、指定難病指定への準備が必要であると考えられた。（白石）

#### ・外傷によるてんかん

本年度はレジストリに3例の追加登録があり、45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。広範な外傷の場合、焦点診断が困難なこともあり、難治例については外科治療も困難であることも予想される。（白水）

#### ・各種遺伝子変異を持ちてんかんを発症する先天異常症候群

RESRに登録されている症例では730例（21.1%）で染色体検査（CGHアレイを含む）の結果が登録されており、そのうち「異常あり」は184例（全症例の5.3%、検査結果登録例の25.2%）であった。160例で詳細解析を実施した。該当した症例数は、15番染色体、21番染色体、20番染色体で86症例（53.8%）を占めた。てんかん分類は、West症候群：43例が最多であった。2021年10月からCGHアレイが保険適用となったことから、今後CGHアレイでてんかんの原因が特定されるケースが増えると予測される。（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4年3月現在での登録症例は3506例である

(資料II-9)。2021年12月に研究計画書を一部改定した。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2209例について発作および併存症の重症度を検討したところ、1851例が難病法の基準に該当し、てんかんに関する指定難病のリストにない疾患／症候群がいくつか存在し、また詳細な分類が可能でなかった症例に重症の症例があり、今後の症例の蓄積が期待された。発作に関する重症度の基準にも検討の余地があることがわかった (Inoue et al, Epileptic Disorder)。

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、井上)

#### 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74例が登録されており、死因の内訳は突然死SUDEP 19例、病死 32例、溺死 (入浴中・浴槽内) 6例、自殺 6例、てんかん重積5例、発作による外傷・転落死2例、不明4例であった。SUDEP例の死亡時の年齢は5～99歳まで広く分布していた。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12例と過半数を占めた (資料II-8)。SUDEPに関するこれまでの知見をまとめた総説を公表した。(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。疾患レジストリ内に病理データを記入する項目を設けた。

RES-R 参加施設と非参加施設から病理組織診断依頼を受けた。本年度は新たに37例の病理診断を行った。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。病理組織学的に、本研究事業が対象とする疾患群：限局性皮質異形成、結節性硬化症、異形成性腫瘍、海馬硬化症、などと診断した。(柿田)

#### 6) 稀少難治性てんかんの遺伝子解析

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ている。患者 DNA 検体を用い、RESR に登録された166遺伝子についてクリニカルエクソーム解析を行った。171家系524例の検体を収集し、191例のエクソーム解析を行ない、発端者93例について両親を含めたSanger法による validation を終えた。ACMG ガイドラインの分類では、Pathogenic 26家系、Likely pathogenic 7家系で、原因遺伝子同定率は35.5%であった。166遺伝子の診断同定率は既報告と同様であった。(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。成果は論文として公表された。(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。

てんかん診療における移行期医療の認識を調査することを目的に、医療/福祉関係者、学校/保育関係者、患者/家族に、1) 診療継続する適切な診療科とその理由、2) 成人科に移行するならば適切な時期、について無記名のアンケート調査を行ったところ、てんかん治療が成人期も必要な場合、患者/家族および学校/保育関係者の8割以上は小児期からの同一の施設でかつ同一の医師による診療継続が望ましいと考えていた。一方で、医療/福祉関係者の半数でのみ同一施設での診療継続が望ましいと考えていた。小児科医・小児神経科医が診療を継続することについて、患者/家族はこれまでの治療経過を理解している点を良い点として挙げた一方で、医療/福祉関係者と学校/保育関係者は成人期特有の疾患や救急診療の対応の困難さを悪い点として挙げた。成人診療科への移行時期としては、3群とも9割以上において高等学校/特別支援学校高等部卒業時から20歳頃と考えており、移行期時期としては18-20歳が適していると考えられた。このように、医療/福祉関係者、学校/保育関係者、患者/家族の間では、移行期医療に関して共通する考えも、相

反する考えもある。十分な情報提供を行ってメリット・デメリットを共有するとともに、患者/家族の家庭環境、居住地域の医療および福祉体制なども考慮し、画一的な移行期医療を進めるのではなく、患者/家族の抱える不安や課題を理解し解決しながら適切な成人期医療を提供することが医療/福祉関係者および学校/保育関係者に求められることがわかった。(菊池)

難病(とくに指定難病に関するてんかんを中心に)の患者およびその保護者に対して、主にWebを通じて講義および交流を複数回実施した。難病を有する患者および保護者が有している課題や問題点の抽出を行い、ディスカッションを行った。約6割の保護者が遠隔診療へ期待していること、てんかんアプリを使用したデータ共有によるてんかんオンライン診療での活用への期待、ミダゾラム類粘膜炎剤への関心の高さ、医療的ケア児に対する救急対応の地域医療体制、遠隔診療への期待などが浮き彫りになった。(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

家庭での入浴に関する調査および保育・療育・教育機関での水泳に関する調査を行い、小児てんかん全体では溺水の経験は比較的まれである(本調査対象では溺水無し)一方、Dravet症候群やWest症候群では高かった(5-7%)。これには発作頻度の高さ、入浴や水泳での発作誘発の多さも関連しているが、主治医から保護者への溺水のリスクについての説明は後者で低く、発作頻度、発作型等による個別化した対応と、主治医から保護者への溺水、入浴、水泳についての一層の説明と指導が溺水の予防に重要であると考えられた。(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。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はコロナ禍のため対面実施ができなかった。Webシステムを用いて実施する可能性を模索している。(井上、福山)

#### 11) 啓発活動

第54回日本てんかん学会(2021年9月、ハイブリッド開催)にてシンポジウム「てんかんの稀少疾患」を組織し、会員への啓発を行った。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十分に開催できず、縮小、もしくはWEB開催にせざるをえなかった。ただWEBの利点を活かした広範囲の参加、チャットによる質疑応答、あるいは患者・家族・一般の方から募集したアート作品の展示をWEBあるいはギャラリーにて行う試みなどを行った(資料I-7)。なお、すべての指定難病疾患について難病情報センターホームページの情報改訂を行った。

#### 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、登録された。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ることが可能となった。なお、指定難病に新たに1疾患を申請したが、認められなかった。

指定難病につき、法施行5年後の通知の修正に関する案を提出した。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)、早期ミオクローニー脳症(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提案した。スタージ・ウェーバー症候群(157)および進行性ミオクローヌステんかん(309)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Mindsに依拠した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、ミダゾラム口腔溶液に関する患者家族会を対象にした調査、患者家族会と連携した溺水(入浴および水泳)に関するアンケート調査を行った。

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3506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74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。

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遺伝子を抽出してクリニカルエクソーム解析を行っている。

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、患者/家族の家庭環境、居住地域の医療および福祉体制などに配慮した画一的ではない取り組みが必要である。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提案を行った。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12疾患を小児慢性特定疾病に申請し、承認された。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、死因レジストリは、遺伝子研究、病理研究も結果を含めて、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) 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 (2021) 106535. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2020.106535.
- 2) 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.

- 3) Inoue Y, Liao W, Wang X, Du X, Tennigkeit F, Sasamoto H, Osakabe T, Hoshii N, Yuen N, Hong Z. Safety and efficacy of adjunctive lacosamide in Chinese and Japanese adults with epilepsy and focal seizures: A long-term, open-label extension of a randomized, controlled trial. *Epilepsy Res.* 2021 Jun 29;176:106705. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2021.106705. Epub ahead of print. PMID:34246118.
- 4) Sauter M, Belousova E, Benedik MP, Carter T, Cottin V, Curatolo P, Dahlin M, D'Amato L, d'Augères GB, de Vries PJ, 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, Shah S, Takahashi Y, Touraine R, Youroukos S, Zonnenberg B, Jansen A, Kingswood JC; TOSCA investigators. Rare manifestations and malignancies in tuberous sclerosis complex: findings from the Tuberous Sclerosis registry to increase disease awareness (TOSCA). *Orphanet J Rare Dis.* 2021 Jul 6;16(1):301. doi: 10.1186/s13023-021-01917-y. PMID: 34229737; PMCID: PMC8259106.
- 5) Kada A, Tohyama J, Shiraiishi H, Takahashi Y, Nakagawa E, Akiyama T, Saito



- al dysplasia type II. *Ann Clin Transl Neurol.* 2022 Feb;9(2):181-192. doi: 10.1002/acn3.51505. Epub ahead of print. PMID:35040598.
- 14) Inoue Y, Sumitomo K, Matsutani K, Ishii M. Evaluation of real-world effectiveness of perampanel in Japanese adults and older adults with epilepsy. *Epileptic Disord* 2022; 24 (1): 123-132. doi: 10.1684/epd.2021.1369 PMID: 34782307.
- 15) Inoue Y, Hamano SI, Hayashi M, Sakuma H, Hirose S, Ishii A, Honda R, Ikeda A, Imai K, Jin K, Kada A, Kakita A, Kato M, Kawai K, Kawakami T, Kobayashi K, Matsuishi T, Matsuo T, Nabatame S, Okamoto N, Ito S, Okumura A, Saito A, Shiraishi H, Shirozu H, Saito T, Sugano H, Takahashi Y, Yamamoto H, Fukuyama T, Kuki I. Burden of seizures and comorbidities in patients with epilepsy: a survey based on the tertiary hospital-based Epilepsy Syndrome Registry in Japan. *Epileptic Disord. Epileptic Disord.* 2022 Feb 1;24(1):82-94. doi: 10.1684/epd.2021.1361 PMID: 35118943
- 16) Yamamoto Y, Inoue Y, Usui N, Imai K, Kagawa Y, Takahashi Y. Therapeutic drug monitoring for rufinamide in Japanese patients with epilepsy: Focus on drug interactions, tolerability, and clinical effectiveness. *Ther Drug Monit.* 2022 Feb 21. doi: 10.1097/FTD.0000000000000977. Epub ahead of print. PMID: 35213526.
- 書籍
- 1) 井上有史、池田仁編。新てんかんテキスト改訂第2版。南江堂、2021
- 2) 井上有史監訳。Bureau M, Genton P, Dravet Ch, Delgado-Escueta AV, Guerrini R, Tassinari CA, Thomas P, Wolf P. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*, 6th edition, John Libbey, 2019:てんかん症候群:乳幼児・小児・青年期のてんかん学 第6版、中山書店、2021
- 発表・講演等
- 1) Inoue Y. EEG in Epilepsy. ASEPA workshop, Practical Use of EEG. AOEC 2021, Fukuoka (Web), 2021.6.10
- 2) Inoue Y. Exhibition “Art around epilepsy” at annual meeting of the Japan Epilepsy Society. AOEC 2021, Fukuoka (Web), 2021.6.13
- 啓発・教育に関わる活動
- 第54回日本てんかん学会(2021.9、WEB)にて、シンポジウム「てんかんの稀少疾患」を組織し、会員に啓発した。
- てんかん患者家族相談会、日本てんかん協会静岡県支部、沼津、2022.2.27
- 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