

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、ミオクロニー欠伸てんかん、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、個票を検証、診療ガイドライン作成に取り組んだ。

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を作成し、学会の承認を得て公表した。他の疾患についてもすすめている。

疾患レジストリへの登録をすすめており、横断的疫学研究を継続した。現在までに3815症例が登録されている。これらのデータをもとに、各指定難病の病態・治療状態や社会生活状態を調査した。アンジェルマン症候群ではさらなる病態像把握のため小児神経学会専門医に調査を行い、年少期の発作が経年的に減少する傾向があること、非てんかん性ミオクロヌスが生活に支障することなどを明らかにした。COVID-19の罹患および予防接種の影響について、ドラベ症候群とウエスト症候群の家族会に調査を行った。特にドラベ症候群では罹患および予防接種による発熱のために発作が誘発されることが多く、発作の悪化による緊急受診や入院もあり、発作誘発に留意した十分な情報提供・教育・啓発活動が重要であると考えられた。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。てんかんと関連の深い指定難病32疾患のうち28疾患は小児慢性特定疾病（または疾病群）と対応していたが、一部で病名の不一致や混乱が見られ、また小児慢性特定疾病に指定されているが指定難病に認定されていない疾患もあり、難病制度の整合性の改善が望まれる。

指定難病の臨床調査個人票の修正を21疾患について申請した。可能なかぎり、書式の統一につとめた。また、難病情報センターの一般向け文書を19疾患について改訂した。修正にあたり各患者家族会および日本てんかん協会に意見を求めた。

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)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ーヌスではアンケート調査を行い、診断基準案を作成した。自己免疫介在性脳炎については診断アルゴリズムを作成した。

死因研究のレジストリも継続しており、86症例が登録され、突然死が1/4を占めていた。病理組織の診断は70例で行われた。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、既知の166 遺伝子につきクリニカルエクソーム解析を行った。約1/3の症例で遺伝子異常が同定された。4 遺伝子で新規原因の可能性があり精査中である。

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た。てんかん診療を行っている成人診療科医師を対象に、移行医療に関する意識調査を行った。移行例未経験医師には受け入れに対する抵抗があり、詳細なてんかん治療経過や今後のてんかん治療方針、併存症や福祉に関する情報提供が紹介元の小児科医に求められた。てんかん重積状態の病院前治療としての midazolam 口腔用液は、呼吸抑制のリスクはあるも、即効性のある有効性の高い治療として医療機関に認知され、養育者からも5-7割程度の有効性が報告され、救命救急士等による実施が希望されるとともに、使用法に関する講習が要望されていた。

啓発活動は、対面もしくはオンラインで積極的に行った。てんかん発作を主症状とする難病および難病類縁疾患につき、日本てんかん学会ガイドライン作成委員会と共同で「てんかん症候群の診断と治療の手引き」(メディカルレビュー社)を作成した。また、一般啓発を目的とした「てんかんの難病ガイド」を制作し、各機関・患者団体等に配布するとともに、ホームページにて公開した。

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、必要な修正については提案を行った。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。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：

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
 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
 河野 剛 聖マリア病院小児科小児集中治療部診療部長
 菊池健二郎 埼玉県立小児医療センター神経科科長
 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。

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った。難病の重症度の実態調査、患児の教育機関での実態、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・白井)、ミオクロニー欠神てんかん(井上、142、協力者・池田浩)、ミオクロニ

一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、協力者・倉橋宏和)、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、協力者・江川潔)、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いき、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、河野、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研究班と連携した研究を行う。

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、患児の教育機関での実態、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ます。

2) 倫理面への配慮

世界医師会ヘルシンキ宣言および人を対象とする医学系研究に関する倫理指針を遵守し、各実施医療機関に設置する倫理審査委員会（もしくは審査を委託している倫理審査委員会）での承認後、各実施医療機関の長の許可を得て実施している。

当研究では、既存資料（カルテ等）から病歴・検査データ等を収集し、新たな検査を行うことはない。文書で研究内容を説明し、同意を撤回できる権利を保障しつつ、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障している。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。

指定難病の法施行5年後の見直しのために、すべての23疾患につき、軽微なものを含め、概要や診断基準の修正案を提出済みである。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生じていることがあり、提出した大幅な概要の修正の早期の掲載を待っているところである。

さらに、指定難病の臨床調査個人票の修正を、アイカルディ症候群(135)、片側巨脳症(136)、限局性皮質異形成(137)、ドラベ症候群(140)、海馬硬化を伴う内側側頭葉てんかん(141)、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)、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)、片側痙攣・片麻痺・てんかん症候群(149)、環状20番染色体症候群(150)、ラスムッセン脳炎(151)、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), ランドウ・クレフナー症候群(155), スタージ・ウェーバー症候群(157), アンジェルマン症候群(201), 進行性ミオクロヌステんかん(309)について申請した(資料I-1)。

難病情報センターの一般向け「病気の解説」/「よくある質問」については、片側巨脳症(136), 神経細胞移動異常症(138), ドラベ症候群(140), 海馬硬化を伴う内側側頭葉てんかん(141), ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん(143), レノックス・ガストー症候群(144), ウェスト症候群(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), 片側痙攣・片麻痺・てんかん症候群(149), 環状20番染色体症候群(150), ラスムッセン脳炎(151), 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), ランドウ・クレフナー症候群(155), スタージ・ウェーバー症候群(157), アンジェルマン症候群(201), 進行性ミオクロヌステんかん(309)につき修正した、また、よくある質問もドラベ症候群(140), 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), 徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症(154), 進行性ミオクロヌステんかん(309)について修正した。修正にあたり各患者家族会および日本てんかん協会に意見を求めた。

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Mindsに基づく診療ガイドライン案を作成し、日本小児神経学会および日本てんかん学会の承認を得て公表した(資料II-9-1, 2, 3)。ラスムッセン脳炎(151)についてもガイドライン策定の準備をすすめた。

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、てんかん発作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、承認された(資料II-9-1)。ホームページにて公開している(<http://www.res-r.com/>)。(加藤)

135 アイカルディ症候群

レジストリで11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、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、承認された(資料II-9-2)。ホームページにて公開している(<https://www.res-r.com/>)。家族会はCOVID-19の影響により開催できなかった。指定難病ホームページ改訂にあたりQ&Aの項目について患者家族会に意見を求めた。(加藤)

136 片側巨脳症

レジストリには37症例が登録された。外科手術がおよそ7割の症例で行われており、治療の主流である。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45人を対象(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。Vineland-2による社会適応の総得点は、家族のQOL、片麻痺や自閉スペクトラム症の有無に相関が見られた。(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248例である。登録時年齢は0~67歳(中間値12歳)で、およそ8割が焦点性、2割が全般性のてんかんであり、後者ではウエスト症候群が多い。およそ半数で外科治療が行われている。大脳皮質形成異常(FCDを含む)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人であり、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。FCDに対する切除術のてんかん発作消失に対する有効性はほぼ確立されており、転帰良好因子も明らかにされつつある。8割の焦点性てんかん症例は根治的外科治療の対象となる可能性がある。なお、令和4年4月に国際抗てんかん連盟(ILAE)のFCD診断基準が改訂された。(川合)

138 神経細胞移動異常症

レジストリの登録が90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、一部を修正し、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て承認を得た(資料II-9-3)。RES-Rのホームページにて公開している。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。指定難病ホームページ改訂にあたりQ&Aの項目について患者家族会に意見を求めた。(加藤)

140 ドラベ症候群

レジストリの登録は120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。静岡てんかん・神経医療センターで検査歴のあるドラベ症候群190名のMRI所見を検討し、海馬硬化は10例(5.3%)に認め、6例は片側のみに、4例は両側に認めた。海馬硬化を認めた最少年齢は1歳11か月で、年齢別では10歳未満の2%、10歳代の6%、20歳以上の20%で海馬硬化を認めた。SCN1A遺伝子解析をした9名中7名に変異を認め、すべてtruncation変異であった。海馬硬化以外には、限局性皮質形成異常と考えられる病変を1例、局在性白質高信号を2例、脳葉性高信号、片側橋の限局性高信号、両側の脳室周囲異所性灰白質を各1例に認めたが、いずれも臨床脳波学的にはてんかんの原因とは考えられなかった。てんかんの病因と関連ないと考えられるMRI病変はドラベ症候群の除外診断項目に含まれるべきではないと考えられた。(今井)

なお、ドラベ症候群患者家族会に所属する15歳以下のドラベ症候群の患児133名の保護者を対象に、COVID-19に関するウェブアンケート調査を実施した。発熱(37.5℃以上)による発作の誘発の既往は97.7%にあり、COVID-19罹患(37.6%)による発熱は91.5%に認め、発熱による発作の誘発は67.4%であった。発作の悪化による臨時受診は22.2%、発作の群発・重積による緊急受診は22.7%、発作による入院は33.3%に認めた。COVID-19予防接種の接種率は28.8%、接種後の発熱は20.0%~40.0%に認め、発熱による発作の誘発は3.6%~14.3%であり、発作の悪化、群発・

重積による臨時・緊急受診は 0%~7.4%、発作による入院は 7.4%、であった。5 歳以上の患児の 59.6%は「接種の予定なし」と回答し、その理由として 73.8%が「発作の誘発が心配」と回答した。また、5 歳未満の患児では 23.1%が「接種の希望なし」と回答し、その理由として 83.3%が「発作の誘発が心配」と回答した。このようにドラベ症候群では感染症による発作誘発、緊急受診、入院率が高率であり、発作誘発に留意した十分な情報提供・教育・啓発活動が重要であると考えられた。(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 255 例である。231 例の内側側頭葉てんかん登録例の生活状況を調査したところ、てんかん発症年齢は中央値 11 歳(0-75 歳)、知的能力は正常 148 例(64%)、33 例(14%)が記憶障害を自覚し、53 例(23%)に精神医学的併存症があった。発作(主体は意識減損発作 95%)頻度は 149 例(65%)で月単位より多く、131 例(57%)で外科治療を受けていた。160 例(69%)は就学もしくは就業していたが、31 例(13%)は障害就学/就労であり、35 例(15%)は無職であった。新型コロナ蔓延のため、公開講座を開催できなかったため、「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」のさらなる配布に努めた。なお、てんかんを専門とする看護師の日本での実態、海外での活動状況について論文を発表し、専門看護師の重要な役割について考察・啓発を行った(原ら、てんかん研究 2022;40:18-27、Epilepsy 2022;16:143-150)。(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。登録症例10例の臨床病態、生活状況を調査したところ、て

んかん発症年齢は中央値 6 歳(1-12 歳)、現在年齢は中央値 10 歳(5-14 歳)、知的に正常なのは4例で、2例が軽度、他は中等度以上の知的障害であった。3 例が自閉スペクトラムと診断された。2 例で感情障害がみられた。主発作(ミオクロニーを伴う欠神)の頻度は月単位以上が 5 例で、消失例もあった。6 例は普通就学していたが、4 例は支援校に通っていた。新型コロナ蔓延のため、公開講座を開催せず、相談会を令和 5 年 3 月に行った。(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25例である。データの揃った19例では、発症年齢は中央値2歳、知的発達は正常5例、軽度障害5、中等度4、重度3、最重度1で、自閉スペクトラム症が6例、中央値5歳の登録時には13例で週単位以上の発作があった。8例で強直間代発作も併せ持っていた。8例の学生のうち普通校姓は2例であった。(伊藤)

144 レノックス・ガストー症候群

レジストリでは158例登録されている。141名のLGSの患者の特徴をまとめると、発症年齢は0-12歳と幅広い。発作型は複数あることが多かったが、強直発作と欠神発作の両方を有する患者は29名と多くはなかった。強直発作か欠神発作のいずれかも呈していない患者は、10名のみであった。原疾患では、結節性硬化症や脳形成障害、染色体異常が多かった。先天代謝異常や自己免疫反応によるものは認めなかった。治療は、薬物療法を用いたものが主体だが、てんかん外科手術施行例が49人と35%程度おり、非常に多かった。予後は、発作が消失したものは3名のみで、正常知能のものは2名であった。今回の調査は、てんかんの高次診療施設で、原因検索や治療は、比較的先進的なものを使ったと考えられるが、それでも発作予後・発達予後共

に、非常に不良であることが確認された。(青
天目)

145 ウエスト症候群

レジストリにて 583 例集積されている。ウ
エスト症候群患者家族会に所属する 15 歳以
下の患児 89 名の保護者を対象に、ウェブアン
ケート調査を実施した。発熱 (37.5°C 以上)
による発作の誘発の既往は 21.3%に認めた。
また、他予防接種時の発熱による発作の誘発
の既往は 4.7%に認めた。COVID-19 罹患
(31.5%) による発熱は 88.5%に認め、発熱に
よる発作の誘発は 13.6%であった。発作の悪
化による臨時受診は 12.0%、発作の群発・重
積による緊急受診は 4.2%、発作による入院は
3.7%に認めた。COVID-19 予防接種の接種率は
38.6%、接種後の発熱は 14.3%~ 26.3%に認め、
発熱による発作の誘発はなかった。5 歳以上
の患児の 56.1%は「接種の予定なし」と回答
し、その理由として 56.3%が「発作の誘発が
心配」と回答した。また、5 歳未満の患児で
は 61.3%が「接種の希望なし」と回答し、そ
の理由として 21.1%が「発作の誘発が心配」
と回答した。この結果では、発作誘発、緊急
受診、入院の率はドラベ症候群より低かった。
(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。
小児頭皮脳波の高周波振動の真正性に関す
る研究により、少なくともある頭皮脳波棘波
では、重畳した ripple 振動はアーチファク
トの false ripple ではなく、真正の ripple
であることが証明できた。それには脳波の数
値微分 EEG が有用であった。False ripple で
はないかという疑念があれば ripple 振動の
臨床応用が制限されるが、通常のフィルタや
時間・周波数分析でも EEG でも一定して検出

できる振動は真正の ripple であるため、臨
床応用の範囲が広がる。(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
収集をさらにすすめたが、新たな診断法、治
療法はなかった。(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。13 例 (59%) で原
因遺伝子の検索が行われており、そのうち 12
例 (92%) で原因遺伝子が明らかになってお
り、内訳は、KCNT18 例 (62%)、SCN1A2 例 (15%)、
その他 2 例であった。認知機能は、データの
ある 19 例全例で中等度以上の知的発達症を
合併していた。発作型の報告のある 20 例は、
1 例がてんかん性スパズムで、その他は強直
発作、複雑部分発作、部分運動発作、自律神
経発作など様々で、発作が抑制されていた例
は 1 例のみであった。てんかん外科は迷走神
経刺激術が 2 例で行われていた。知的発達症
の頻度が高いため、学齢期、あるいは卒業後
も十分な支援が必要である。(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、本レジス
トリでも新たな登録は極めて少ない。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 31 例が登録された。登録例
30 例の臨床像を再検討したところ、女性が
21 例と多く、発症年齢は中央値 7.5 歳 (1-14
歳)、現在年齢は中央値 21.5 歳 (6-65 歳) で
あった。知的には半数は正常で、10 例が軽度、
5 例が中等度以上 の知的障害を示し、3 例が

自閉スペクトラムと判断された。4例で精神医学的症状が、1例で神経学的症状(不随意運動)がみられた。非けいれん性てんかん重積状態は全例でみられ、発作消失例はない。頻度は29例で月単位以上、25例で日単位であった。運動症状も半数以上でみられた。普通就学/就労は13例、8例は支援を受け、7例は無職であった。患者・家族会設立の動きがあり、支援をした。(井上、協力者・池田仁)

151 ラスムッセン脳炎

レジストリでは48例が登録された。ラスムッセン脳炎の診療ガイドラインのための臨床症状について検討し、90%が小児期発病で、先行する炎症誘発因子が43%に見られ、初発発作型は多様であるが、0-5歳発病例では有意に焦点運動発作が多かったこと、EPCは53%に出現し、半球機能障害症状は86%に認められ発病から平均4年で顕在化したこと、運動発作発病例、EPC出現例では半球機能障害出現により注意する必要があること、検査時年齢を考慮した髄液granzyme B濃度評価がRS診断に必要であることを報告した。(高橋)

152 PCDH19関連症候群

レジストリでは現時点で13人を登録し、継続中である。11例の状態像は、発症年齢の中央値は0歳(0~2歳)、登録時年齢は中央値10歳(1-16歳)で、知的発達には正常5例、軽度の遅れ2例、中等度4例、7例で自閉スペクトラム症と診断されていた。神経学的所見・MRIに異常はなく、発作は日単位2例、月単位3例、年単位4例、消失2例で、9例に発熱誘発を認めた。7例の学生のうち2例は普通校生であった。(倉橋)

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68症例が登録された。登録例

54例の臨床像を再検討したところ、男性がやや多く(33/21)、てんかん発症の中央値は3歳(0-7歳)、現在年齢は9歳(4-19歳)である。知的能力正常は18例で、軽度知的障害は21例、中等度以上の障害は15例であった。22例が自閉スペクトラム症であり、ADHDも6例みられた。他に学習障害1例、遂行障害2例あった。精神医学的には感情障害が1例、睡眠障害が1例でみられたが、麻痺症状は15例にみられ、失調も4例、感覚障害が2例、他の神経症状も6例でみられた。てんかん発作は全身けいれんがもっとも多く(25例)、ついで意識減損焦点発作(20例)、感覚運動発作16例、欠神発作22例と多彩であった。発作頻度は月単位以上が19例、年単位以下は22例であった。20例でMRI病変があり、7例が外科治療を受けていた。またACTH治療を13例、食事治療を2例を受けていた。普通就学/就労は19例で、25例が障害支援を受けていた。公開講座を3回開催、個別相談会を1回開催した。(井上、池田浩)

155 ランドウ・クレフナー症候群

レジストリは2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。てんかんに関する養護教諭、非専門医、患者・家族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98例が登録されている。多脳葉に軟膜毛細血管奇形を有する症例について、内科的治療を行った群と外科治療を行った群に分けて比較検討したところ、発作発症年齢には差はないが、外科治療群では重症の発作型である強直間代発作やてんかん重積発作が有意に多かった。さらに、外科治療群では術前の精神運動発達が遅滞していた。これらの発作重症度や発達遅滞は手術により改善する結果であ

った。内科治療群では、治療により発作は抑制され、発達は維持されていることが判明した。これらより発作重症度が高く、発達遅滞を生じている多脳葉罹患患者においては、速やかに外科治療を行う事で症状の改善が期待され、外科治療適応を満たさない患者群では抗てんかん薬による治療が有効なことが確認された。Web開催での家族会に出席した。(菅野)

201 アンジェルマン症候群

レジストリの登録は40例である。アンジェルマン症候群の真の病態像の把握のために二次調査に対し許諾を得た日本小児神経学会専門医 256 名に対し、Google form を用いたネット回答をお願いした。回答は 219 名よりあった(回答率 86%)。その結果、年少期にてんかん発作が生じ、経年的に発作は減じる傾向が示され、多くの症例で非てんかん性ミオクロヌスにより日常生活への支障を感じていることが示され、てんかんに対する治療に加えて、非てんかん性ミオクロヌスに対する治療も考慮する必要性が示唆された。指定難病ホームページ改訂にあたり Q&A の項目について患者家族会に意見を求めた。令和 4 年 3 月 1 日から 3 1 日までの間、FM 放送(Air-G)に 1 日 1 分間の啓発放送と、1 回の特集放送(10 分間)を行なった。(白石)

309 進行性ミオクロヌステんかん

レジストリでは50例が登録されている。BAFM E5例、ULG2例、DRPLA11例などである。BAFME(良性成人型家族性ミオクロヌステんかん)について、第 52 回日本臨床神経生理学会にて英語シンポジウム「良性成人型家族性ミオクロヌステんかん(BAFME):臨床神経生理学と分子遺伝学のupdate」を企画・開催し、そこで加齢と症状の相関、精度の高い臨床診断基準について発表し、発作および皮質振戦発症年齢は TTTA

/TTCA リポート数と相関し、進行に関して年齢の要素のみが影響することを示した。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も報告した。日本での BAFME の臨床的診断基準は、遺伝子陽性例の診断感度が高いことを発表した。なお本疾患については、アジアオセアニア地域におけるてんかんレジストリー研究システムの中でも登録をすすめるべく手続きを行っている。(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58例が登録されている。レット症候群の原因遺伝子の重複でおこる MECP2 重複症候群の日本での現状に関する全国調査が行われている。なお、大田原症候群の原因遺伝子として知られている STXBP1 の変異でレット症候群の症状を示し、ペランパネルが有効だった症例を報告した。市民公開講座、患者会との合同の勉強会は 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 127 例である。RES-R 登録情報に基づいて小児の結節性硬化症における医療費助成制度並びに社会福祉制度の利用状況を調査したところ、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が、いずれも小児の制度を利用しており、今後は成人の状況も調査しながら移行期医療の課題についても検討する必要があると考えられた。今後、新型コロナウイルスの状況を見て、患者会と合同の勉強会をハイブリッド、または集まって開催する。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)

なお、小児結節性硬化症患者におけるてんかんの臨床経過と頭皮上脳波で記録された高周波振動の関連に関する研究を行ったところ、殆どの高周波振動は従来のでんかん原性のバイオマーカーである棘波に伴っており、経過中にWest症候群を発症した症例でその時期と後の時期の多寡の変化と、従来の研究結果を考え併せ、棘波に伴う高周波振動がてんかん性であること、棘波に伴わない高周波振動のでんかん原性との関連は低いことが推測された。またTSCにおいても他の病因のでんかんと同様に、West症候群の時には特異的に hypsarrhythmiaに伴い高周波振動が激増することが明らかになり、この特殊なてんかん性脳症の病態の根本に病的な高周波振動が関与することが示唆された。(小林)

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ている：

・自己免疫介在性脳炎・脳症

レジストリでは76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9例で、他はその他であり、多様な病態が含まれている。臨床病態の特徴抽出を行い、診断アルゴリズムを作成して原著論文として採択された(Sakamoto, et al. Front Neurol. 2022)。本疾患は年齢的多様性(若年女性から高齢者まで)、発病病態と経過の多様性(急性、亜急性、慢性)、治療効果の多様性(易治から難治)、症状の多様性(認知症主体からてんかん発作主体)と、最近の研究で多彩な特徴を示すことが明らかになっている。現在小児慢性特定疾病となっているが、成人においても難病認定が必要な領域と考え申請を考慮中である。(池田)

・異形成性腫瘍

レジストリでは41例が登録されている。胚芽異形成性神経上皮腫瘍は24例、神経節膠腫は14例である。全体の発作消失率は45%、外科治療群の発作消失率は56%であり、既報より低かった。また、若年発症、側頭葉好発であり、発達障害、記憶障害の合併例が多く、これらによる社会生活への影響が大きいと考えられた。分子生物学的特徴に関し、胚芽異形成性神経上皮腫瘍や神経節膠腫では BRAF V600E 遺伝子異常が30~50%で認められるとの報告がある。また、胚芽異形成性神経上皮腫瘍における FGFR1 mutation も報告されているが、いずれも現時点では診断的価値などは確定していない。(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97例となっている。全例で外科的治療が施されており、登録時の発作状況(主発作; 笑い94, その他1, 不明12)は、発作消失64例、発作あり30例(日単位25例, 週単位5例)、データ無し13例であった。本疾患は小児慢性特定疾病の対象疾患として認定されたが、成人期に至ってもてんかん発作や知的障害などで困難を生じている患者も存在し、引き続き指定難病への申請を行っているところである。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。レジストリに登録されたCDKL5遺伝子関連てんかんは15例である。令和2年より厚生労働省科学研究費難治性疾患政策研究事業 MECP2重複症候群及びFOXG1症候群、CDKL5症候群の臨床調査研究(研究代表者 伊藤雅之)により全国調査が施行されているため、重複を避けるために当研究班では新たな全国調査は行わなかった。伊藤班の

調査結果では 43 例の患者数であった。当研究斑のレジストリ登録者数とは解離があり、レジストリがより実態に近づくためにはさらに多くの施設の参加が必要と思われた。当院でレジストリに登録した 4 例はいずれもてんかん外科手術を施行している。2022 年 5 月に国際抗てんかん連盟(ILAE)により新たな症候群分類が発表され、その中で CDKL5 の病的バリエーションに起因する発達性てんかん性脳症(CDKL5-DEE)は病因特異的な疾患として新たに分類された。診断基準も明確に提案されている。今回の ILAE の新分類をふまえて来年再申請を行う予定である。(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39例、脳動静脈奇形16例、もやもや病3例、その他の脳血管障害によるものが73例登録されている。12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69例(日単位13例、週単位13例、月単位12例、年単位31例)、データ無し7例であった。(白水)

・ビタミンB6依存性てんかん

昨年度に行った全国調査で収集された症例の解析を進めた。479名の小児神経専門医から返答があり、二次調査の協力を得た37施設から疑い例39例、確実例11例が提供された。ビタミンB6依存性てんかんの発症年齢は新生児期が最多だがその後も散発し、乳児期以降に発症するてんかんの鑑別として除外できない。特にPLPBP欠損症は発症から治療開始までの期間が長い傾向があり、未診断例の存在が危惧される。乳児期以降発症の難治てんかんに対してはPLPBP遺伝子変異を念頭にビタミンB6治療、遺伝子解析を考慮する必要があると考えられた。また、現在のビタミンB6補充療法では、知的予後の改善効果は限定的であると考えられ、より原因遺伝子特異的な治療の導入が望まれると考えら

れた。(奥村)

・欠神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。昨年度に行なった日本小児神経学会専門医に対するアンケート一次調査を踏まえ、二次調査の許諾を得た256名に対して調査をGoogle formを用いたネット回答で行なった。34名の回答があった。男性13名、女性21名であった。初発年齢は4-6歳が29%、次いで7-9歳が27%であった。発作が最も多かった時期は7-9歳が41%、次いで4-6歳が21%であった。発作が最も多かった時期の頻度は日単位が82%、次いで週単位が12%であった。現在の発作頻度は発作消失が41%、次いで月単位が21%であった。故に本疾患は就学前に発作が発現し、次第に発作は増加するものの、年余と共に発作が減少し、発作消失例も半数程度認められているという事実がわかった。併せて施行した、現在の診断基準の妥当性に対する検討では、「頭部後屈を伴う眼瞼ミオクローヌス」は24%、「閉眼で誘発される発作で、この発作は暗室で抑制される」が50%と少なかったが、その他は80%以上が陽性所見であった。診断基準は概ね妥当であることが示唆された。てんかんの啓発活動として、昨年に引き続き、令和4年3月1日から31日までの間、FM放送(Air-G)に1日1分間の啓発放送と、1回の特集放送(10分間)を行なった。(白石)

・外傷によるてんかん

本年度はレジストリに4例の追加登録があり、49例となっている。登録時の発作状況(主発作)は、発作なし8例、発作あり34例(日単位9例、週単位5例、月単位6例、年単位14例)、データ無し4例であった。うち、13例に外科治療が行われていた。(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

RESRに登録されている症例では、登録全

体の約5%で染色体異常を認め、計19種類の染色体に異常が認められた。15番染色体、21番染色体、20番染色体の3つで約半数を占める。一方で、3番染色体、6番染色体、8番染色体、16番染色体、Y染色体の5種類については該当例がなかった。てんかん症候群ではWest症候群が43例(26.9%)で最多であった。研究により得られた成果の今後の活用・提供としては、先天異常を背景に持つてんかんの全体像の基礎データとなり、染色体検査を実施する際の検査の説明に役立つと考えられた。パープルディ大阪など啓発活動を積極的に行った。(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3815例である(資料II-7)。2021年12月に研究計画書を一部改定した。またこの折に、ゲノム異常の特性などを研究に追加した。症例登録数はコロナ禍においても増加しており、問題なく遂行出来ている。

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86例が登録され、死因の内訳は予期せぬ突然死(S

UDEP) 21例(24%)、てんかん以外による病死34例(40%)、自殺6例(7%)、溺死(入浴中・浴槽内)9例(10%)、てんかん重積6例(7%)、てんかん発作に伴う外傷死・転落死2例(2%)、不明8例(9%)である。SUDEP 21例の死亡時の年齢は5-99歳まで広く分布していた。17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12例、強直間代発作を有する例が13例と過半数を占めた。1年以上発作消失していた例が5例、抗てんかん発作薬の単剤療法を受けていた例が7例含まれていた(資料II-6)。(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70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、すなわち、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、などを診断した。(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。これまで278家系874例のDNA検体を収集し、571例のエクソーム解析を行い、166遺伝子の診断同定率は33%

で既報告と同等であり、本研究で抽出した 166 遺伝子は概ね妥当と考えられる。両親を加えた Trio 検体のエクソーム解析の原因遺伝子同定率は 42%であり、clinical exome で同定されなかった症例は、両親のエクソーム解析を行うことが望ましいことが裏付けられた。Trio exome により登録対象外の遺伝子(25 遺伝子で、同定された原因遺伝子の 42%)が多数同定され、Clinical exome の解析対象遺伝子を見直す必要がある。4 遺伝子ではてんかんや神経発達症での報告がなく、新規原因の可能性が考えられた。(加藤)

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、63例を登録し、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。

てんかん診療を行っている成人診療科医師を対象に、小児期発症てんかん患者の成人期以降の診療に関して、診療継続する適切な診療科とその理由、成人診療科へ移行する適切な時期、紹介元の小児科医に求めることについて無記名のアンケート調査を実施した。49 施設 133 名から 59 名の回答を得た(回収率 44%)。約

60%は成人診療科に移行することが望ましいと回答したものの、小児期発症てんかん患者の診療経験がない医師(移行例未経験医師)は成人期に達しても同じ小児科医および医療機関での診療継続が望ましいと回答した割合が多かった。小児科医による診療継続が良いと思う理由として、80%以上で治療経過を理解していることを挙げていたが、移行例未経験医師はてんかん専門医がいないことを挙げた割合が多かった。成人診療科に移行する良い理由として、成人期医療や福祉制度などへの理解があることと成人期特有の疾患が診療できることが挙げられた。成人診療科への移行時期は、高等学校卒業時から 20 歳までが望ましいと回答された。紹介元の小児科医に求めることとして、脳波・画像などを含めた詳細なてんかん治療経過や今後のてんかん治療方針、併存症や福祉に関する情報提供が挙げられていた。(菊池)

てんかん重積状態の病院前治療としての現状について、1. 医療機関での実態調査、2. 患者家族での web アンケート調査を行った。病院前治療として使用した midazolam 口腔用液の臨床的検討では、てんかん重積状態を認めた小児に対して、病院前治療として使用した midazolam(MDL)口腔用液により、36 機会/50 機会(72.0%)で有効性を示し、発作停止までの時間は中央値 5 分であった。有効例は無効例に比べて規定量投与の割合が高かった($p=0.047$)。因果関係の否定できない呼吸抑制を認めたのは 1 機会(2%)であった。MDL 口腔用液は、即効性のある有効性の高い治療であるが、呼吸抑制に注意が必要である。

ミダゾラム口腔用液の使用実態についての Web 調査では、102 例のてんかん患者をもつ養育者から回答を得た。使用歴があったのは 57 例(56%)であり、10 分以内の発作停止を有効とした場合、有効性は約 5-7 割程度と推定された。約半数でジアゼパム坐剤よりも有効と回答し

た。呼吸抑制は 10 例(18%)で経験された。救急救命士による実施希望は 98 例(96%)、教員・保育士・介護士は 89 例(87%)と高い割合を示した。

(九鬼)

特別支援学校、児童発達支援事業所、就労移行支援事業所、生活介護事業所、就労継続支援事業所、グループホームなどの職員に「てんかんのある児/者の支援における困りごとに関する調査」を行ったところ、主に18歳以上の利用者がいる職員からの回答が得られ、77.5%はてんかんの対応に不安を持っていた。医療機関との連携で最も要望が高かったのが発作時の対応であり、次に薬の副作用と今後の医療方針についての情報であった。ミダゾラム口腔溶液は約半数の回答で認知されており、その使い方の講習の要望が多かった。(福山)

9) 小児慢性特定疾病と指定難病

てんかんと関連の深い指定難病32疾患のうち28疾患は小児慢性特定疾病(または疾病群)と対応していたが、一部で病名の不一致が見られた(例:指定難病140 ドラベ症候群と小児慢性61 乳児重症ミオクロニーてんかん、など)。指定難病138 神経細胞移動異常症は小児慢性では5 滑脳症、6 裂脳症等に対応しているが、孔脳症は小児慢性特定疾病には名称が記載されていないなど、一部では混乱も指摘されている。指定難病137 限局性皮質異形成および141 海馬硬化を伴う内側側頭葉てんかんは小児慢性特定疾病ではない。指定難病149 片側痙攣・片麻痺・てんかん症候群は小児慢性では95 痙攣重積型(二相性)急性脳症として申請されている可能性があるが、両者は必ずしも同一疾患とは言えない。一方、小児慢性特定疾病に指定されているが指定難病にはなっていない疾患として、自己免疫介在性脳炎・脳症や神経皮膚黒色症などが挙げられる(資料II-20)。このようにてんかンをめぐる難病制度には若干の

問題点があり、改善が望まれる。(佐久間)

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を実施した。トレーナーも新たに数名養成した。(井上、福山)

11) 啓発活動

第55回日本てんかん学会(2022年9月、ハイブリッド開催)にてワークショップ「学会主導で始める多施設共同研究～レジストリー研究を中心に～」にて、当班の疾患登録を会員に紹介した。てんかん発作を主症状とする難病および難病類縁疾患につき、日本てんかん学会ガイドライン作成委員会と共同で、「てんかん症候群の診断と治療の手引き」(メディカルレビュー社)を作成した。医師及び医療関係者を対象とした書籍で、難病法の診断基準を網羅したものである。折しも2022年には国際抗てんかん連盟からてんかん症候群の定義が発表されたため、その定義に沿った最新の内容を含んだ書籍である(資料I-2)。また、一般啓発を目的とした「てんかんの難病ガイド」を制作し(資料I-3)、各機関・患者団体等に配布するとともに、ホームページにて公開している(<https://www.res-r.com/>)。なお、既述のように、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一般向けの情報についての改訂を行った。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対面もしくはオンラインにて行った(資料I-4)。

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。

指定難病につき、臨床調査個人票の修正を21疾患について申請した。可能なかぎり、書式の統一につとめた。また、難病情報センターの一般向け文書を19疾患について改訂した。修正にあたり各患者家族会および日本てんかん協会に意見を求めた。

3疾患についてMindsに依拠した診療ガイドラインを作成し、関連学会の承認を得た。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。またミダゾラム口腔溶液に関する医療関係者・患者家族会を対象にした調査、患者家族会と連携したCOVID-19の罹患および予防接種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。てんかんと関連の深い指定難病32疾患につき、小児慢性特定疾病（または疾病群）との関連を考察した。

疾患登録・横断研究レジストリには3815例が登録された。死因研究は86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の166遺伝子につき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。移行医療に関する調査も行った。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。日本てんかん学会ガイドライン作成委員会と共同で「てんかん症候群の診断と治療の手引き」を発刊し、ま

た、一般啓発を目的とした「てんかんの指定難病ガイド」を制作し、各機関・患者団体等に配布するとともに、ホームページにて公開した。

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、修正が必要な項目については提案を行った。難病情報センターの正確な情報提供に協力した。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. Kato M, Kada A, Shiraishi H, Tohyama J, Nakagawa E, Takahashi Y, Akiyama T, Kakita A, Miyake N, Fujita A, Saito AM, Inoue Y. Sirolimus for epileptic seizures associated with focal cortical dysplasia type II. *Ann Clin Transl Neurol.* 2022;9(2):181-192. doi: 10.1002/acn3.51505. Epub ahead of print. PMID:35040598.
2. Inoue Y, Sumitomo K, Matsutani K, Ish

- ii M. Evaluation of real-world effectiveness of perampanel in Japanese adults and older adults with epilepsy. *Epileptic Disord* 2022; 24: 123-132. doi: 10.1684/epd.2021.1369 PMID: 34782307.
3. 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*. 2022;24(1):82-94. doi: 10.1684/epd.2021.1361 PMID: 35118943
 4. 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; 44(4): 585-591. doi: 10.1097/FTD.0000000000000977. PMID: 35213526.
 5. Inoue Y, Sumitomo K, Matsutani K, Ishii M. Real-world evaluation of perampanel effectiveness in Japanese adolescents with epilepsy. *Epileptic Disord* 2022;24(5):813-21. doi: 10.1684/epd.2022.1454.
 6. 原稔枝、西田拓司、高橋幸利、井上有史。てんかん専門看護師の意義と役割。てんかん研究 2022;40:18-27.
 7. Suzuki T, Tatsukawa T, Sudo G, Delandre C, Pai YJ, Miyamoto H, Raveau M, Shimohata A, Ohmori I, Hamano SI, Hagi noya K, Uematsu M, Takahashi Y, Morimoto M, Fujimoto S, Osaka H, Oguni H, Osawa M, Ishii A, Hirose S, Kaneko S, Inoue Y, Moore AW, Yamakawa K. CUX2 deficiency causes facilitation of excitatory synaptic transmission onto hippocampus and increased seizure susceptibility to kainate. *Sci Rep*. 2022;12(1):6505. doi: 10.1038/s41598-022-10715-w. PMID:35581205; PMCID: PMC9114133.
 8. 井上有史、佐野智信、笹本 洋、早川宣延。焦点起始発作を有する日本人成人てんかん患者を対象としたブリーバラセタムの経口剤から注射剤への切り替え時の安全性および忍容性評価試験。新薬と臨牀 2022;71(11): 1187-1197.
 9. Nakatani M, Inouchi M, Daifu-Kobayashi M, Murai T, Togawa J, Kajikawa S, Kobayashi K, Hitomi T, Kunieda T, Hashimoto S, Inaji M, Shirozu H, Kanazawa K, Iwasaki M, Usui N, Inoue Y, Maehara T, Ikeda A. Ictal direct current shifts contribute to defining the core ictal focus in epilepsy surgery. *Brain Commun*. 2022;4(5):fcac222. doi: 10.1093/braincomms/fcac222. PMID: 36381989; PMCID: PMC9639799.
 10. 原稔枝、西田拓司、井上有史。てんかんを専門とする看護師の諸外国での活動状況。 *Epilepsy* 2022; 16: 143-150.
- 書籍
1. 日本てんかん学会編（井上有史、赤松直樹

- 編)、てんかん症候群：診断と治療の手引き。メディカルレビュー社、東京、2023
- 井上有史他。てんかんの難病ガイド。日興美術、静岡、2023

発表・講演等

- 井上有史。てんかんにおける希少疾患。成人のためのてんかん診療フォーラム、2022. 6. 18、名古屋
- 井上有史。てんかん患者と自動車運転～法制度・事例・対応。てんかんWEBセミナー in 甲府、2022. 7. 29、甲府
- 井上有史。てんかんにおける希少疾患。鳥取大学脳とこころの医療センター臨床検討会、2022. 8. 15、WEB
- 井上有史。診療に役立つてんかんをめぐる最近の動き。兵庫県精神科病院協会、20

22. 8. 31、WEB

- 井上有史。日本てんかん学会によるてんかんレジストリー研究。第55回日本てんかん学会、ワークショップ4 学会主導で始める多施設共同研究～レジストリー研究を中心に～、2022. 9. 22

啓発・教育に関わる活動

てんかん患者家族相談会、日本てんかん協会静岡県支部、静岡、2023. 3. 5.

H. 知的財産権の出願・登録状況

- 特許取得 なし
- 実用新案登録 なし
- その他