

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、進行性ミオクロノスステんかんを担当）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。

新たに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。また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ノスが生活に支障することなどを明らかにした。

指定難病の10疾患（アイカルディ症候群、片側巨脳症、ミオクロニー欠伸てんかん、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。進行性ミオクロノス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。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全23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。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。

疾患レジストリでは、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、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、86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。病理組織の診断は70例／年で行われた。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、地域内の病院間格差の是正、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。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。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。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。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。

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、承認された。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 京都大学大学院てんかん学教授

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 東北大院てんかん学分野准教授

嘉田晃子 名古屋医療センター臨床研究センター生物統計学研究室室長

柿田明美 新潟大学脳研究所神経病理学教授

加藤光広 昭和大学医学部小児科教授

川合謙介 自治医科大学脳神経外科教授

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

研究協力者氏名（主任研究者分）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20-3

0%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「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・臼井)、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、浜野、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、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、浜野、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)、進行性ミオクロノステんかん(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、電子的数据収集(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、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、浜野、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する。

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、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。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が可能になった。

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。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。海馬硬化を伴う内側側頭葉てんかん（141）および進行性ミオクロヌステんかん（309）についても診断基準の軽微な変更を行った。

視床下部過誤腫症候群を指定難病に新規申請した。

さらに、指定難病の臨床調査個人票の修正を、アICAL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（1

47), 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。可能なかぎり、書式の統一につとめた。

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)については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。ウェスト症候群(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。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、欠損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、各種遺伝子変異をもちてんかんを発症する先天異常症候群などの疾患は他研究班が担当しているが、てんかんが疾患の主要徴候でもあるため、本研究班でもてんかんの側面に関して研究を継続している。

当班が担当している指定難病につき、調査研究の状況、問題点などを下に記す：

132 先天性核上性球麻痺

CQを作成し、システム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、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、一部を修正したものが日本小児神経学会にて承認された(資料1)。ホームページにて公開している(<https://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。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。また家族会に意見を求めた。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2)。ホームページにて公開している (<https://www.res-r.com/>)。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。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。外科手術がおおよそ 7 割の症例で行われており、治療の主流である。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 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。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の登録は 248 例に達している。登録時年齢は 0~67 歳(中間値 12 歳)で、おおよそ 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。おおよそ半数で外科治療が行われている。

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。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(約 70%で転帰良好)、FCD の完全切除は転帰良好因子であった。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。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)

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 型のて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

レジストリの登録は 90 例である。診療ガイドラインを新たに作成し、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。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 3)。RES-R のホームページにて公開している。

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、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。(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も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 名について病態を調査したところ、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。

ドラベ症候群の診断基準を満たすが、その他のてんかん (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。

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 (2,501 病院に送付) 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)

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、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)

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°C 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。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 (てんかん研究 2022;40:18-27、Epilepsy 2022;16:143-150)。

本疾患の手術の件数につき、全国のてんか

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)。

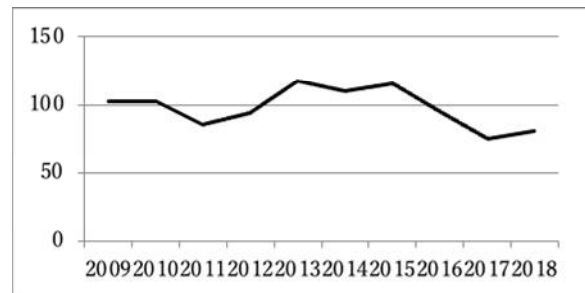


図 1. 国内 27 施設での内側側頭葉てんかん手術数の年次推移

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)。

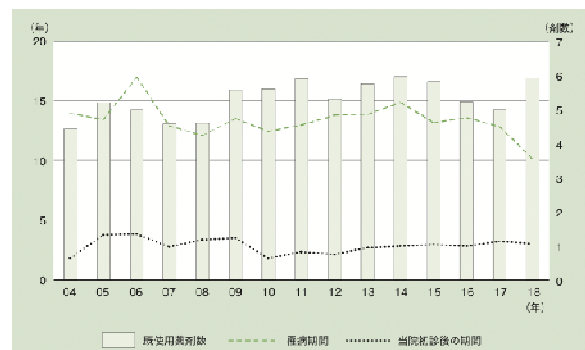


図 2. てんかん外科術前カンファレンス時における平均罹病期間、既使用薬剤数 (静岡てんかん・神経医療センターのデータより)

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ない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。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、臼井)

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。本疾患を小児慢性特定疾病に申請し、追加された。一般向け書籍「新てんかんテキスト」を作成した。(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。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℃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。

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 28 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、独立した記載を提案した。

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。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。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。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。

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。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。(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。(浜野、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。本疾患は小児慢性特定疾病に申請し、追加された。患者・家族会設立の動きがあり、支援をした。(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48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。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。これまで同定したPCDH19遺伝子バリエント13名分と既報の442名分のPCDH19遺伝子バリエント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、他のバリエントを持つ症例よりも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、遺伝子バリエント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、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、欠伸発作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例が受けていた。普通就学/就労は19例で、25例が障害支援を受けていた。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。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98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。(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219例の回答があった(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ーヌス(NEM)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、NEMに対する治療も考慮する必要性が示唆された。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。

なお、レジストリ登録された女性18例、男性16例の病態は、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。(白石)

309 進行性ミオクローヌステんかん

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ーヌステんかん)について、発作および皮質振戦発症年齢はTTTA/TTCA リピート数と関連し、進行に関して年齢

の要素のみが影響することを示した。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、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・レントボルク病では、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(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。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。なお、大田原症候群の原因遺伝子として知られている STXPB1 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。(松石)

結節性硬化症のレジストリ登録は 127 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。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・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。

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 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のみならず併存症(知的障害や行動異常)で困難を生じている患者も存在し、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指定難病にも申請予定である(資料4)。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。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歳未満の発症のうち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、その他複雑部部分発作、ミオクロヌス、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。伊藤班の調査結果では43例の患者数であった。当研究班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。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。脳梗塞や脳出血など、ポピュラーな脳卒中疾患も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る。(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。4

79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。本疾患を小児慢性特定疾病に申請し、追加された(資料5)。(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。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%で、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%で、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。(白石)

・外傷によるてんかん

レジストリの登録は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。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、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(資料6)。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。(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7)。2020年9月、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。

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（資料8）。（井上）

なお、レジストリのアクセスは利便性がよく、入力は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。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（SUDEP）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9）。（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。年間70例の病理診断が行われ、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

Dravet 症候群/PCDH19 関連てんかんを疑われた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ズを行ったところ、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>)
を運用した。(石井)

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、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、クリニカルエクソーム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。4 遺伝子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、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例がプロトコー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。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)

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その適切な時期、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、ミダゾラム頬粘膜製剤への関心の高さ、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)

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) 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。

(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であつた。

(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であつた。

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を実施した。トレーナーも新たに数名養成した。Webシステムを用いての実施を模索した。(福山、井上)

11) 小児慢性特定疾病と指定難病

てんかんに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10)。このようにてんかん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)

12) 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。

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11）。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12）、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13）。

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。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）および進行性ミオクロヌステんかん（309）については、学会承認による診断基準と重症度分類の変更を要請した。

3疾患についてCQ作成、システム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、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、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。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。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、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。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、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。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

研究成果の刊行に関する一覧表(下記)に記載(学会等での口頭発表は除く)

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