

稀少てんかんの診療指針と包括医療の研究
総括研究報告書

「稀少てんかんの診療指針と包括医療の研究」

研究代表者 今井 克美 静岡てんかん・神経医療センター 院長

研究要旨

稀少てんかんレジストリへの疾患登録、死因解析、変異遺伝子登録を継続しつつ、指定難病および類縁疾患についての実態調査、診断基準の見直し、難病情報センター公開資料のアップデート、ガイドライン作成、移行医療・難病ケアのモデル構築、患児や家族の社会生活の実態把握、他研究事業・研究班との連携推進、情報提供・教育・啓発活動を行う。

当研究班が担当する 23 の指定難病（先天性核上性球麻痺、アICALディ症候群、片側巨脳症、限局性皮質異形成、神経細胞移動異常症、ドラベ症候群、海馬硬化症を伴う内側側頭葉てんかん、ミオクロニー欠伸てんかん、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、ラスマッセン脳炎、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テんかんを担当）につき疾患概要、診断基準、診療ガイドラインの検証・アップデートに取り組む。稀少てんかんレジストリ登録症例の横断的分析を参考に、近縁疾患（自己免疫介在性脳炎・脳症、異形成性腫瘍、視床下部過誤腫症候群、単一遺伝子の病原性変異を原因とする発達性てんかん性脳症、血管奇形に伴うてんかん、ビタミン B6 依存性てんかん、欠伸を伴う眼瞼ミオクロノス、外傷によるてんかん、てんかんを発症する先天異常症候群など）についても診断基準案作成と指定難病申請を目指す。発作や併存症、難病制度利用状況の分析に基づく重症度の再評価、患児の教育・福祉機関での実態、家族の社会的調査、難病医療ケア連携・移行期医療体制の整備に必要な情報収集を行う。

疾患レジストリには 4037 例が登録された。これらをもとに各難病の病態・治療状態や社会生活状態を分析した。小児神経学会専門医対象の二次調査によって、欠伸を伴う眼瞼ミオクロノスは有病率は予想より高く、多くが薬剤抵抗性を示しており、指定難病指定が望ましいことを明らかにした。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進めた。

当研究班対象疾患のうち 21 疾患について指定難病と小児慢性特定疾患の診断基準を比較検討した。診断基準における要求項目として、臨床症状（100%）、脳波所見（76%）、神経画像所見（38%）が多く、遺伝子検査が要求されるのは 5 疾患であった。除外診断が必須ではない疾患があり、指定難病と小児慢性特定疾患の両者に指定されている 17 疾患のうち、診断基準が一致していたのは 7 疾患だった。改定時期のずれによる影響もあり、両者統一のための作業が必要である。

関連学会の承認を得て、指定難病に 3 疾患、小児慢性特定疾患に 2 疾患を新規申請し、指定難病 16 疾患については臨床調査個人票の修正申請をした。難病情報センターの一般向け文書改訂には 20 疾患について協力した。

死因研究のレジストリを継続し、110 症例が登録された。男性に多く、原因不明の突然死が 25% を占めた。参加施設の追加により病理組織診断は 93 例に増えた。てんかん難病にかかわる既知の遺伝子についてクリニカルエクソーム解析を行い、約 35% の症例で遺伝子異常を同定できた。

学校や福祉施設勤務者がてんかんを持つ人に関して日ごろ感じる困難感をアンケート調査し、発作時対応や発作に関連する外傷への懸念が多いこと、医療機関との連携が不十分との意見が多かった。患者家族会を中心としたアンケートでは、けいれん重積に対するミダゾラム口腔用液の支援学校での使用例が増えているが、救命救急士による使用が認められていない点が問題点として挙げられた。

AMED 難治性疾患実用化研究事業「ゲノム情報に基づく N of One Plus 創薬研究」への協力を開始し、対象疾患の検討を行った。

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」を発刊した。難病の教育・啓発活動の必要性を考察し、一般市民、患者とその家族を対象とする教育

活動を実践した。

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一般向け文書改訂に協力した。シームレスな移行期医療を円滑に進めるための研究を進めた。難病患者を有する家庭・学校生活への影響を調査した。難病の教育・啓発活動の必要性を考察・実践した。疾患レジストリは、死因レジストリ、遺伝子研究、病理研究の結果を含めて、今後もデータ蓄積によって医療の質と患者・家族の QOL 改善への寄与が期待できる。

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：

高橋幸利 国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター臨床研究部非常勤医師
飯村康司 順天堂大学医学部助教
池田昭夫 京都大学大学院医学研究科特定教授
伊藤 進 東京女子医科大学医学部准講師
臼井直敬 国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター統括診療部長
奥村彰久 愛知医科大学医学部小児科教授
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 自治医科大学医学部脳神経外科教授
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脳神経内科医長
小林勝弘 岡山大学大学院医歯薬学域教授
齋藤明子 国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター臨床研究企画管理部・臨床疫学研究室長
齋藤貴志 国立精神・神経医療研究センター病院脳神経小児科診療部・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
神 一敬 東北大学大学院医学系研究科准教授
青天目 信 大阪大学大学院医学系研究科講師
福山哲広 信州大学医学部講師
本田涼子 国立病院機構長崎医療センター小児科医長
松尾 健 東京都立病院機構東京都立神経病院・脳神経外科・医長

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：

井上有史 国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター名誉院長
山口解冬 国立病院機構静岡てんかん・神経医療

センター小児科医長
大谷英之 国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター小児科医長
徳本健太郎 国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター医師

A. 研究目的

てんかんの有病率は約 1% で、その 20-30% は薬剤抵抗性に経過するとされ、日本には約 25 万人の薬剤抵抗性てんかん患者がいると考えられる。てんかん発作はその激越さ（突然の意識障害、転倒、けいれんなど）故に生活を制限されることが多く、長期の治療を必要とし、日常・社会生活への影響が大きく、乳幼児期から学童期、成人期、高齢期に至るまで途切れのない医療体制の構築が必要である。小児期早期発症の稀少な症候群あるいは原因疾患による薬剤抵抗性てんかんは病院での処置を要する発作や頻回の発作に加えて知的発達症、神経発達症、運動障害などの併存症も多く包括医療が必要である。このため発病機構の究明、治療法の確立に加えて、発達や自立、社会生活への適応と支援、家族を含む環境への配慮、移行期医療（トランジション）を含む地域での適切なケアシステム構築、てんかんを持つ人とその家族や一般市民がてんかんの正しい知識をもてるような啓発・教育が不可欠である。

「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。

「稀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も貢献するための調査研究を行った。

「稀少てんかんに関する包括的研究」班（令和2年度～4年度）では、疾患レジストリには3815症例が登録された。これらのデータをもとに各難病の病態・治療状態や社会生活状態を分析した。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19疾患について改訂した。修正にあたり各患者家族会に意見を求めた。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。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い、移行例未経験医師には詳細な情報提供が求められることを明らかにした。てんかん重積状態の病院前治療の有用性および使用法に関する要望をまとめた。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、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」を作成、また、一般啓発を目的とした「てんかんの難病ガイド」を制作した。難病の教育・啓発活動の必要性を考察し、患者教育を含め

て実践した。

B. 研究方法

対象疾患は、てんかんが主症状である症候群・疾患で、担当の指定難病は（括弧内は難病番号、名前は分担・協力研究者）先天性核上性球麻痺（132、加藤光広）、アイカルディ症候群（135、加藤光広）、片側巨脳症（136、齋藤貴志）、限局性皮質異形成（137、川合謙介、柿田明美）、神経細胞移動異常症（138、加藤光広）、ドラベ症候群（140、今井克美）、海馬硬化症を伴う内側側頭葉てんかん（141、臼井直敬）、ミオクロニー欠伸てんかん（142、今井克美、協力：山口解冬）、ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん（143、伊藤進）、レノックス・ガストー症候群（144、青天目信）、ウエスト症候群（145、伊藤進）、大田原症候群（146、小林勝弘）、早期ミオクロニー脳症（147、齋藤貴志）、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん（148、齋藤貴志）、片側痙攣片麻痺てんかん症候群（149、菊池健二郎）、環状20番染色体症候群（150、今井克美、協力：徳本健太郎）、ラスムッセン脳炎（151、高橋幸利）、PCDH19関連症候群（152、奥村彰久；協力：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、今井克美、協力：大谷英之）、ランドウ・クレフナー症候群（155、菊池健二郎）、スタージ・ウェーバー症候群（157、飯村康司）、アンジェルマン症候群（201、白石秀明）、進行性ミオクローヌステんかん（309、池田昭夫）の23疾患で、異形成性腫瘍（松尾健）、過誤腫・血管奇形・外傷によるてんかん（白水洋史）、脳炎／免疫介在性脳症（池田昭夫、高橋幸利）、遺伝子関連てんかん（加藤光広、本田涼子）、反射てんかん症候群（白石秀明）、先天・代謝異常（九鬼一郎、奥村彰久）等もとりあげる。レジストリ（RES-R）蓄積症例の検討から一定の疾病／症候群が認知される可能性を検討する。てんかんを部分症状として呈する疾患（指定難病18-19, 21-22, 34, 129, 153, 156, 158, 179, 180, 185, 197-199, 203, 234, 240, 248, 320, 334など）は、他研究班と協力し、てんかん症状への対応を研究する（河野剛、佐久間啓、白石秀明）。レジストリは名古屋医療センター臨床研究センターで齋藤明子が継続管理し（統計は研究協力の嘉田晃子）、新生児てんかん（奥村彰久）、素因性てんかん症候群（小林勝弘）等を含め6000例登録を目標とする。レジストリでは、特定の cohorts で二次調査も行う。データは指定難病データベースや他のレジストリとの統合をめざし、研究基盤整備に役立てる。海外を含めた積極的な情報収集とともに、成果を予後・治療効果、併存症、QOL・生活状態の判定に役立て、軽症例の実態把握の検討にも活用する。病理は中央診断を行い（柿田明美）、てんかんで見られる

突然死の死亡率および死因検討のレジストリ登録を進展させる（神一敬）。遺伝子変異検索を継続し、正確な診断に貢献する（加藤光広）。AMED難治性疾患実用化研究事業「ゲノム情報に基づくN of One Plus 創薬研究」（東京医科歯科大学横田隆徳研究代表者）にも役立てることとする（今井）。診断基準、重症度分類、診療ガイドラインの見直しは学会と連携して継続する。難病の重症度実態調査、患児の園や学校での実態、家族の社会的調査（伊藤進）、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は小児科の立場（福山哲広、菊池健二郎）に加え脳神経内科の立場（神一敬）でも検証・提言し、災害対応にも取り組む（神一敬）。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3年間を通じて全班員が関係学会、家族会、関連諸団体（海外を含む）と連携しつつ積極的にいく。

（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。遺伝子解析に関しては、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。2023年度に、PURA関連神経発達異常症、視床下部過誤腫症候群、遺伝子異常による発達性てんかん性脳症の3疾患を新規申請し、135アイカルディ症候群、136_片側巨脳症、137_限局性皮質異形成、140ドラベ症候群、143_ミオクローニー脱力発作を伴うてんかん、144-148_レノックス・ガストー症候群他、149片側痙攣・片麻痺・てんかん症候群、154-155徐波睡眠期持続性棘徐波を示す

てんかん性脳症他、309_進行性ミオクローヌステんかんの14疾患については修正案を提出し、いずれも審査中である。

2) 小児慢性特定疾病

限局性皮質異形成、遺伝子異常による発達性てんかん性脳症の2疾患について新規の申請を行い審査中である。

3) 疾患レジストリは4037名まで増えている。特定のてんかん症候群では多いものから、West症候群 609、海馬硬化を伴う内側側頭葉てんかん 266、Lennox-Gastaut症候群 170、Dravet症候群 123、視床下部過誤腫 113、徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症 71、Rett症候群 67、Rasmussen症候群 51、大田原症候群 40、Angelman症候群 40、環状20番染色体症候群 33などとなっている。原因疾患の明らかなものは多いものから、遺伝子異常 334、限局性皮質異形成 256、染色体異常 199、感染症 136、低酸素性虚血性 134、結節性硬化症 134、Sturge-Weber症候群 97、多小脳回・傍シルビウス裂症候群・裂脳症 58などとなっている。

4) 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

令和4年度に作成した診療ガイドライン案の診断基準と重症度分類を再検討するために新しい文献を収集している（加藤）。

135 アイカルディ症候群

レジストリには9例が登録された。令和4年度に作成した診療ガイドライン案の診断基準と重症度分類を再検討するために新しい文献を収集している。アイカルディ症候群家族会（姫君会）との共催で『プリンセスパーティ2023』を行い、「アイカルディ症候群の現在地と家族会の役割」と題する講演と医療相談を2023年10月29日に浦和で行った（加藤）。

136 片側巨脳症

レジストリ登録は41例に増えた。国際抗てんかん連盟によりてんかん症候群の定義に対する新たなposition paperが発表されたこと（Zuberi, et al. *Epilepsia* 63: 1349-97, 2022）に準じて、指定難病診断基準等において用語、文章の変更を申請した（齋藤）。

137 限局性皮質異形成（FCD）

レジストリ登録症例中、FCDをてんかんの原因疾患とするものは256例であった。発症年齢は0～42歳（中間値2歳）で、てんかんの内訳は、その他の焦点てんかん199例、West症候群41例、徐波睡眠期持続性棘波を示すてんかん性脳症3例、大田原症候群2例、新生児発症難治性てんかん2例、Lennox-Gastaut症候群2例などであった。知的障害の程度は、なし96例、軽度60例、中等度38例、重度18例、最重度7例、主たる発作型は焦点性141例、スパズム47例であっ

た。外科治療は108例で施行されていた。福祉制度利用は140例で、62例は利用していなかった。2023年以降、FCDを対象としたPubmed検索では230件が該当し、そのうち総説が34件あった。2022年の国際抗てんかん連盟 (ILAE) の診断基準改訂を受けたFCDの診断や治療に関する総説が4件、mTORなど遺伝子と病因に関するものが6件、AIによるMRI診断に関するものが3件、外科転帰に関するものが2件であった (川合)。

138 神経細胞移動異常症

レジストリ登録は78例である。これまでに37家系の相談を受けて、21家系の詳細な臨床情報と1家系のDNA検体を収集した。データベースに臨床情報を随時入力している。画像所見に基づいて、Sanger シーケンスで、*LISI* 変異を9例中3例、*DCX* 変異を3例中1例、*TUBA1A* 変異を6例中2例で原因変異を同定した。令和4年度に作成した診療ガイドライン案の診断基準と重症度分類を再検討するために新しい文献を収集している (加藤)。

140 ドラベ症候群

レジストリの登録は123例になった。ドラベ症候群に適応のあるフェンフルラミンの使用例が増え、けいれん性発作の減少例が多くみられおり、発作及び生活面での長期予後の改善につながる可能性がある。カンナビジオール臨床試験における参加患者募集において本レジストリのデータを一部活用した。指定難病診断基準等の改訂を行った (今井)。Dravet症候群及びWest症候群 (乳児てんかん性スパズム症候群) の患児保護者を対象にウェブアンケート調査を2023年も継続実施した (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266例である。外科治療数の多い静岡てんかん・神経医療センターで2015年以降に外科治療を施行した海馬硬化を伴う内側側頭葉てんかんの症例について、選択的扁桃体海馬切除術を行った症例の術後の発作消失率は約90%であり側頭葉前部切除術に劣らないものであった。神経心理学的には言語優位側の手術で言語性記憶の低下がみられたが視覚性記憶は改善した。言語非優位側の手術では言語性記憶が有意に上昇した。海馬硬化を伴う内側側頭葉てんかんでは選択的扁桃体海馬切除を基本術式とするのが妥当であり、言語優位側手術での言語性記憶の低下が解決すべき今後の課題と考えられた (臼井)。

142 ミオクロニー欠神てんかん

レジストリ登録は13人になった。診療ガイドライン策定のため文献レビューを行っておりCQ作成を開始した (今井、協力者・山口)。

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。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 (伊藤)。

144 レノックス・ガストー症候群

平成26年11月から令和6年3月までの8年5か月で170名の患者がレジストリ登録され、令和5年8月までに登録された158例の特徴を解析した。登録時年齢は、2-65歳 (中央値16歳)、発症年齢は0-22歳 (中央値2歳) であった。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例で中心的な発作と考えられた。スパズムを有する患者は52例で、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76名、背景活動異常が59名と多く、速波律動は6名と少なかった。発作完全消失は3例、知的予後は、正常知能の患者は2例のみで、予後は極めて厳しかった。指定難病の概要等の記述を修正した (青木)。

145 ウエスト症候群

レジストリには609例が登録されている。国際抗てんかん連盟 (ILAE) によるてんかん症候群の新分類案提案に合わせて新しい病名IESS

(Infantile Epileptic Spasms Syndrome) への変更と、3徴を満たさない (脳波でヒプスアリスミアを満たさないか発達停滞退行が明確ではないもの) のを含むように、指定難病の診断基準等の修正案を提出した。ACTH-Z, ビガバトリンなどの薬剤は日本での保険適応はウエスト症候群ではなく點頭てんかと記載されている点が問題である。日本小児神経学会との連携にて結節性硬化症のウエスト症候群にビガバトリンは有効かというCQを作成中である。Dravet症候群及びWest症候群 (乳児てんかん性スパズム症候群) の患児保護者を対象にウェブアンケート調査を2023年も継続実施した (伊藤)。

146 大田原症候群

レジストリには40例が登録されている。登録の説明と同意に関してオプトアウトが認められていることを利して、登録症数の増加を図ることができた (小林)。

147 早期ミオクロニー脳症

レジストリ登録症例は3例で、昨年から増えたのは1例のみであり極めて稀な疾患である。指定難病概要等の診断基準等について用語の改訂を行った (齋藤貴)。

148 遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん

22例がレジストリ登録されている。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た。内訳は、*KCNT1* 8例 (62%)、*SCN1A* 2例 (15%)、その他2例で、*KCNT1* 変異例が多くみられた。認知・運動機能の重度障害が見られ、少数の検討であるが*KCNT1* による患者は重度の全身合併症を併発しており、患者管理の向上には二次調

査が必要と考えた。指定難病概要等の診断基準等について用語の改訂を行った（齋藤貴）。

149 片側痙攣・片麻痺・てんかん症候群

レジストリ登録は8例で、発症時年齢は中央値1.5歳（range: 0-5歳）、登録時年齢は中央値13.5歳（range: 2-44歳）、原因は感染症2例、遺伝子異常2例、原因不明4例であった。神経学的後遺症は運動障害6例、知的障害7例、てんかん発作型は7例が複数発作型を有し、いずれも焦点起始発作であった。治療は、抗てんかん発作薬7例で、うち1例は外科手術（半球切除術/離断）が施行された。本症候群は依然として稀少疾患であることが確認できた。てんかん患者向けの市民公開講座などを開催した（菊池）。

150 環状20番染色体症候群

レジストリ登録は33例に増えた。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（今井克美、協力者・徳本）。

151 ラスムッセン脳炎

レジストリ登録は51例に増えた。診断基準として脳MRIの皮質または白質のT2/FLAIR高信号について限局性皮質異形成（FCD）との鑑別が重要である。病理組織解析ではラスムッセン脳炎とFCDの合併は10%とも、ほとんど全例とも、報告されているが、両者の鑑別には髄液マーカーであるGluR交代の一つが有用である可能性がある（高橋）。

152 PCDH19関連症候群

レジストリ登録は14人である。PCDH19遺伝子検査が保険適応となり、疑い例の収集および確定診断のための本研究班での遺伝子解析の意義は乏しくなった。ただし検査が保険適応となったことから、診断に至った症例は増加していると見込まれる。今後もレジストリで症例収集を図るとともに、全国調査を行いその全体像を明らかにすることが必要であろう（奥村）。

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71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（今井、協力者・大谷）。

155 ランドウ・クレフナー症候群

レジストリ登録は3例に増えた。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97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名のてんかん重症度と治療成績について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群に分けて検討した。てんかん発症年齢は両側半球および片側半球でそれぞれ4ヶ

月、3ヶ月で、他群に比べ有意に早かった。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。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高く、てんかん外科治療の必要性があることが示唆された。Web開催での家族会に出席した（飯村）。

201 アンジェルマン症候群

レジストリ登録は40例になった。2021年度末に日本国内の小児神経科専門医に送付した一次調査ではアンジェルマン症候群は493例であった。今年度は二次調査を行い219の回答において、現在の発作頻度は日単位: 14 (6.4%), 週単位: 15 (6.8%), 月単位: 24 (11%), 年単位: 38 (17.4%) 現在なし: 128 (58.4%)となっており、多くの症例において難治に経過していた。発作が最も多かった時期は1-3y: 42.7%, 4-6y: 24.9%, 7-12y: 9.4%, 13-18y: 3.3%, 18y-: 1.9%, 不明: 7%, 発作なし: 8.9%で、経年的に発作頻度が減じていたが難治例が多く、新しい治療法の開発が期待されている（白石）。

309 進行性ミオクローヌステんかん

レジストリには50例が登録されている。国際抗てんかん連盟アジアオセアニア領域業務執行理事会と連携してアジアオセアニア地域における進行性ミオクローヌステんかんのレジストリ研究を「ニュージーランドのレジストリ研究システム”EpiNet”」の中で行うことが2023年11月に京都大倫理委員会で認可され、国内外での登録を開始することになり当班も協力する。

良性成人型家族性ミオクローヌステんかん（BAFME）では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があり、「皮質振戦, cortical tremor」という病名の使用が検討可能なように厚生労働省の指定難病309進行性ミオクローヌステんかんの中のBAFMEの診断基準の変更申請を行った。また、BAFMEの遺伝子異常も診断基準に含めるように変更申請を行った（池田）。

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67例が登録されている。治療抵抗性（難治）てんかんの代表の1つであるレット症候群（RTT）の実態把握のため、久留米市を中心とする筑後地区の調査を行いRES-R登録を進める。Rett症候群を対象に米国で承認された治験薬 trofinetideの本邦での治験開始計画に協力している（河野）。

結節性硬化症のレジストリ登録は132例である。

日本小児神経学会の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「結節性硬化症でんかん治療ガイドライン」を作成中である(伊藤)。

5) 指定難病候補疾患

以下の疾患(群)を、あらたに指定難病の候補として検討している:

・自己免疫介在性脳炎・脳症

レジストリには抗NMDAR抗体脳炎7例、抗VGKC複合体抗体脳炎10例を含む80例が登録されている。9施設で76例の多施設観察研究を開始し、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)が明らかになった。小児慢性特定疾患では自己免疫介在性脳炎・脳症として指定されており、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、抗NMDAR抗体脳炎についてのみ指定難病の新規疾患追加申請の方向で検討中と情報共有を得た(池田)。

・異形成性腫瘍

レジストリには2023年11月までに胚芽異形成性神経上皮腫瘍24例、神経節膠腫19例の計43例が登録された。薬物治療、外科治療が行われているが、全体の発作消失率は46%、外科治療群の発作消失率は59%で、発作消失率は過去の報告に比較して低かった。全体のIQ/DQは平均75.3で、精神発達遅滞を呈する例も多く見られた。最新の診断・治療に関する知見を収集し、発作予後改善のための方策も併せて検討する必要がある(松尾)。

・視床下部過誤腫症候群

視床下部過誤腫は極めて稀な疾患(20万人に1人)だが、毎年着実にレジストリに登録数は増え113例になった。本疾患は小児慢性特定疾患に指定されており、指定難病への新規申請を行った。(白水)

・単一遺伝子の病原性変異を原因とする発達性てんかん性脳症

CDKL5遺伝子関連てんかんなど、単一遺伝子の病原性変異を原因とする発達性てんかん性脳症は、疾患原因遺伝子が100以上同定されており、遺伝的異質性が高い。これらの疾患群ではてんかん性脳症の要素を有しながら特徴的な脳波・臨床症候群を呈さない場合も多く、これまで小児慢性特定疾患や指定難病の診断基準を満たさない症例が存在することが公平性に欠けると思われた。そこで診断基準案を作成し、単一遺伝子異常にもとづく発達性てんかん性脳症の患者を対象として、「遺伝子異常による発達性てんかん性脳症」として小児慢性特定疾患、難病特定疾患へ新規申請をおこなった。その結果、小児慢性特定疾患については、包括病名になっており

一つの独立疾患となっていない、定義と診断基準が明確でないなどの指摘があり、小児科学会としては今回は申請見送りとなった。指定難病に関する厚労省とのヒアリングでは、West症候群などの既存の難治てんかん性脳症と重複する点や、原因遺伝子の具体的な検索方法について指摘され、よりわかりやすい診断基準の作成を求められた(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

血管障害に伴うてんかんは98例がレジストリ登録され、このうち脳動静脈奇形によるもの16例(0増)、もやもや病3例(0増)、その他の血管障害79例(7増)であった。血管奇形によるものは極めて稀で、一般的な脳卒中によると思われるその他の血管障害によるてんかんが主体となっていると思われる。高齢化社会に伴う脳卒中の増加により、今後も増加する傾向にあると推測される(白水)。

・ビタミンB6依存性てんかん

ビタミンB6依存性てんかんは疑い3例を新たに収集した。*ALDH7A1*, *PNPO*, *PLPBP*の各遺伝子に変異を認めず確定診断には至らなかった。乳児期発症でてんかん発作に対しビタミンB6が有効であっても本症ではない場合も多いことを裏付ける結果であり、少なくとも発症時期・発症時の発作症状での鑑別は困難と考えられた。代謝マーカー、遺伝学的解析による確定診断の意義は大きいと考えられ、本症を鑑別にあけて診療を行う必要がある(奥村)。

・欠神に伴う眼瞼ミオクローヌス(Javons症候群)

実態調査(1次調査)に70例の回答があり、レジストリ登録3例よりも有病率は高いと考えた。二次調査では34例の回答があり、年齢:4-41歳、性差:男:13 女:21、初発年齢:0y:0, 1-3y:35.3%, 4-6y:29.4%, 7-9y:26.5%, 10-13y:8.8%, 14y-:0であった。発作が最も多かった時期:0y:0, 1-3y:11.8%, 4-6y:20.6%, 7-9y:41.2%, 10-13y:14.7%, 14y-:11.8%で、現在の発作頻度は日単位:11.8%, 週単位:8.8%, 月単位:20.6%, 年単位:17.6% 現在なし:41.2%と、多くが薬剤抵抗性を示し、指定難病指定に向けた取り組みの必要性が示唆された(白石)。

・外傷によるてんかん

外傷によるてんかんは50例(4増)がレジストリ登録され、わずかながら増加している。救急医療の発達による頭部外傷管理の進歩もあり、それほどの増加がないのかもしれない(白水)。

・先天性心疾患に伴う小児てんかん

岡山大学小児神経科における1024例の後方視的集計で41例(4.0%)がてんかんを発症し、基礎疾患の存在や心疾患の重症度が有意に関係していた。嘔吐を呈する焦点意識減損発作が特徴的であった(小林)。

・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

レジストリに2023年11月6日までに登録されているてんかん症例のうち、染色体検査（CGHアレイを含む）で異常が記載されている症例について後方視的に調査した。全3849例のうち染色体検査（CGHアレイを含む）の結果登録は821例（21.3%）で、「異常あり」は208例（全症例の5.4%、検査結果登録例の25.3%）であった。詳細な記載のある183例では15番、20番、21番染色体が106例（57.9%）と多く、てんかん分類はWest症候群49例が最多で、Lennox-Gastaut症候群は13例であった。2021年10月からCGHアレイが保険適用となったが検査数や診断数が増えているとはいいがたく、結果解釈に専門的な知識や処理が必要なことが理由として推測される（九鬼）。

6) 本研究の研究計画書を2023年11月に一部改定した。（資料II-9）。

疾患登録レジストリ／データベース管理におけるリスク要因を特定し、予め対策を講じることで、労力と品質の最適化を試みることを本研究の課題とした。研究成果をまとめる図表案を予め作成し、取得データと取得時期を特定し、データマネジメントに電子的データ収集（Electronic Data Capture, EDC）システムを導入することで効率的な実施を試みた。RESRを継続可能しながら収集したデータの不整合などについて確認し、適宜クエリ対応してデータクリーニングを行い、固定データを集計して年次報告等への対応もした。R5年に研究代表医師変更及び登録機関、予定症例数変更に対応するプロトコル改訂を行った。例年通りR5年秋に年次集計結果を作成・提出した。疾患登録レジストリ／データベース管理は順調に継続している。（斎藤明、今井）

7) 死因研究

てんかんの死因・死亡状況に関するレジストリは110例の登録があり、2023年6月に研究計画書を改訂して目標登録数を100例から200例に増やして継続している。ケアの改善に資するデータ集積が期待される。死亡時年齢は0～99歳で、男68例・女42例と男性に多いのは諸外国と異なるところである。死因の内訳は、てんかんを持つ人の原因不明の突然死（SUDEP）28例（25%）、病死41例（37%）、自殺8例（7%）、溺死（入浴中・浴槽内）10例（9%）、てんかん重積7例（6%）、てんかん発作による外傷死・転落死4例（4%）、不明12例（11%）であった（資料1）。SUDEP28例の死亡時年齢は5～99歳まで広く分布していた。22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15例、強直間代発作を有する例が19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、抗てんかん薬の単剤療法を受けていた例が7例含まれていた（神）

8) 病理研究

稀少難治性てんかん患者の病態を理解する上で、てんかん原性脳病巣の病理組織学的評価はきわめて重要である。本研究班員からの依頼を受け、全国各地で実施されるてんかん焦点切除術により摘出された脳組織を対象とした病理学的中央診断を行った。診断情報は班員（主治医）に報告し、患者レジストリ（RES-R）入力画面から情報を追加入力できる仕様とした。本年度は参加施設が増えたこともあり93例の病理診断を行った。多くが乳幼児期や小児期の発症例で、病理組織学的に限局性皮質異形成、異形成性腫瘍、海馬硬化症などと診断した（柿田）。

9) 稀少難治性てんかんの遺伝子解析

稀少てんかんの多くは発達性てんかん性脳症（DEE）であり、OMIMにはDEEの遺伝素因として112遺伝子が登録されている。解析候補を293遺伝子に増やしClinical exomeを行ない、原因未同定例についてはTrio exomeを行い、Sanger法で確認した。発端者305家系中、Clinical exomeで107家系（同定率35.1%）にPathogenic（Likelyを含む）変異を同定した。Trio exomeでさらに29家系で遺伝素因を明らかにした。同定された72遺伝子中33遺伝子（46%）はレジストリ登録遺伝子に含まれておらず追加更新が必要である。Clinical exomeでは解析対象遺伝子を随時更新し、さらにTrio exomeを行う必要がある。原因未同定が半数あり、全ゲノム解析の有用性の検証が必要である（加藤）。

10) 他研究班との共同研究

AMEDの難治性疾患実用化研究事業「ゲノム情報に基づくN of One Plus 創薬研究」（東京医科歯科大学横田隆徳研究代表者）に当班も協力することとなった。急速進行性、知的予後不良で根本的治療法がない極めて稀な遺伝性難治性疾患を対象に核酸医薬創薬を行う研究で、稀少てんかんレジストリから対象となる疾患を選び出したのちに候補患者を募集する予定で次年度に引き継ぐ（今井）。

11) 稀少てんかん疾患を対象とした地域難病ケアシステム

てんかんのある人が生活を行う上で、学校や福祉施設勤務者が感じているてんかんに関する困難感をアンケート形式で調査を行った。てんかんを持つ人が利用する施設職員の約90%がてんかんの発作時対応や発作に関連して生じる外傷に不安を持っていた。特別支援学校以外では、医療機関との連携が不十分との回答を半数以上に認めた。て

んかん発作の対応への不安解消のための講習、医療機関との連携が必要である（福山）。

てんかんを中心に難病患者とその保護者に対して、現地開催、web開催、ハイブリッド開催、YOUTUBE配信などによる講義と意見交換を行い、保護者側、医療機関側の双方にメリットがあることが実感できた。救急医療体制としてはミダゾラム類粘膜炎製剤が使用可能となり、主に支援学校での使用例も増えているが救急救命士の使用は認められていないことが問題点であった。てんかんオンライン診療アプリ（nana-medi）の利用は病状が安定している患者、発達障害や重度障害で来院困難な患者、遠方で来院困難な患者などでは特に有効であった（九鬼）。

12) 指定難病と小児慢性特定疾病におけるてんかん症候群の診断基準

指定難病、小児慢性特定疾病に認定疾患について、現行の診断基準を当研究対象 21 疾患について調べたところ、診断基準で要求される項目として、臨床症状（100%）、脳波所見（76%）、神経画像所見（38%）が多かった。除外診断が必須とされない疾患が見られたほか、遺伝子検査が要求される疾患は5つであった。指定難病と小児慢性特定疾病の両制度指定 17 疾患のうち、診断基準が一致するのは 7 疾患であった。指定難病および小児慢性特定疾病におけるてんかん症候群および関連疾患の多くは一般的な臨床検査結果により診断可能である。今後は両制度の診断基準の統一のための作業を進める必要がある（佐久間）。

13) 医療費と医療費助成

稀少てんかん患者に対する医療費助成としてのこども医療費助成、小児慢性特定疾病医療費助成、指定難病医療費助成、自立支援医療費助成の制度と医療費の現状をレセプトにおける1か月の医療費から年間医療費および自己負担額をシュミレーションした。ドラベ症候群・結節性硬化症・ラスムッセン症候群では平均1か月医療費が、48.9万円・27.5万円・9.3万円で、自立支援医療・指定難病のいずれも限度額を大きく超え、所得（課税額）に応じて自己負担額の支払いが必要だった。指定難病は20%負担だが高額・長期に該当する負担限度額となり、自立支援医療と指定難病で大きな差はなかった。ウエスト症候群・海馬硬化を伴う内側側頭葉てんかん・限局性皮質異形成では月平均医療費が5万円未満のため指定難病では一般に分類され自己負担限度額が高くなる結果、10%負担の自立支援医療制度よりも高額となった。成人期患者で、自立支援医療と指定難病制度の選択を考える場合、ひと月の医療費（10割）が約10万円以上で指定難病の高額かつ長期に該当すれば、指定難病制度の年間自己負担額の方が自立支援医療よりも有利になる一方、ひと月の医

療費（10割）が約5万円未満であれば、自立支援医療の自己負担額の方が少なくなるという原則が分かった（高橋）。

14) 乳児期発症薬剤抵抗性てんかんにおける新型コロナウイルス感染症（COVID-19）と予防接種の調査

Dravet症候群及びWest症候群（乳児てんかん性スパズム症候群）の患児保護者を対象にウェブアンケート調査を2023年も継続実施した。Dravet症候群等の発熱過敏性のあるてんかん（症候群）では、自然罹患による発作誘発には十分な留意が必要で、予防接種による発作誘発にも同様に留意が必要ではあるが、比較的 safely に接種できる可能性が示唆された。2022年を比較するとCOVID-19の罹患率は5割を超えて上昇しているが、予防接種率は対象が生後6か月以上に拡大されたこともあるが3割以下へと低下しており、患児保護者への一層の啓発活動が必要である（伊藤）。

15) 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は、コロナ禍のため対面での公開講座や相談会が充分に開催できずWEB開催にせざるをえないものも多かったが、現地対面開催できたものもあり、来年度に向けて活性化が期待できる。指定難病の20疾患については難病情報センターホームページの情報改訂を診断基準等改訂に合わせて行った。

第65回日本小児神経学会学術集会社会活動委員会企画シンポジウム「患者家族会と語ろう！医療の原点と患者家族とのつながり」において「国内と海外の患者家族会の役割：本学会との連携推進に向けて。」と題した講演を行い、Dravet症候群家族会と全国重症心身障害児（者）を守る会の講演と、学術集会に参加していた家族会十数団体（多くはてんかんを併発）に活動の上での課題を述べていただき、家族会と情報を共有し連携を深めることを確認した（加藤）。

D. 考察

指定難病23疾患および近縁のてんかん関連難病の研究に取り組んでいる。今年度は関連学会の承認を得て、指定難病の1疾患を小児慢性特定疾病に申請し、小児慢性特定疾患の2疾患を指定難病に申請し、どちらにも指定されていない疾患群1つを指定難病と小児慢性特定疾患に申請した。国際抗てんかん連盟によるてんかん症候群改訂案発表に伴い多くのてんかん症候群について指定難病の診断基準案等の修正を申請した。今後も最新の内容にアップデートを行い、診断基準案の修正版公開に合わせて難病情報センターの内容との間に

齟齬がないようにアップデートしていく。これらの作業により多くの患者が適切な福祉制度の恩恵を受けることができるようになると考えられる。

家族会を対象にしたアンケートにスマートフォンも取り入れており、様々な立場の人たちを対象にアンケートを行うことで患者のニーズの掘り起こすことで、患者と家族の生活の改善につながると考えられる。

疾患登録・横断研究レジストリには4037例が登録され、進行性ミオクロヌステんかんについては国際共同研究レジストリも開始された。外国との積極的な情報交換はわが国の医療の質を向上させるさせるとともに、我が国における業績の世界への発信にもなる。

死因研究は110例の登録があり、目標登録数を100から200例まで増やし登録を継続している。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る一方で、男性に多いという本邦の独自性も明らかとなった。わが国特有の要因を明らかにすることで原因不明の死亡減少に繋がれる可能性がある。

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) に積極的に登録し、新たな原因遺伝子の解明を通じて新しい治療法開発につながる可能性がある。

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では、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った。疾病学習や啓発活動も重要な要素と考えて取り組むことで、てんかんを持つ人に優しい社会の構築に寄与できると考えられる。

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。指定難病もしくは小児慢性特定疾病の認定対象とされていない稀少てんかんが適切に認定されるように、該当疾患についての調査研究を継続する。また、難病患者を有する家庭・学校生活への影響、病院外のけいれん重積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、AMED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、今後のデータ蓄積と解析が稀少てんかんを取り巻く医療、患者と家族の生活、そして予後の改善に寄与することが期待できる。

F. 健康危険情報

該当なし。

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。

1. 論文発表

1. Kimura N, Takahashi Y, Usui N, Matsuda K, Otani H, Kasai Y, Kondo A, Imai K, Takita J. Neuropsychological outcome after frontal surgery for pediatric-onset epilepsy with focal cortical dysplasia in adolescent and young adult. *Epilepsy Behav.* 2024 Feb 17;153:109687. doi: 10.1016/j.yebeh.2024.109687.
2. Yamamoto Y, Usui N, Kagawa Y, Imai K. Time-Course Changes in Lamotrigine Concentration after Addition of Valproate and the Safety and Long-Term Tolerability of Lamotrigine-Valproate Combination Therapy. *Biol Pharm Bull.* 2024 Jan 1;47:43-48.
3. Usui N, Kondo A, Matsuda K, Ogawa H, Nishida T, Tokumoto K, Kawaguchi N, Matsudaira T, Araki Y, Fukuoka M, Omatsu H, Otani H, Yamaguchi T, Imai K, Takahashi Y. Localized focal cortical dysplasia type II: seizure freedom with lesionectomy guided by MRI and FDG-PET. *J Neurosurg.* 2023 Nov 10:1-9. doi: 10.3171/2023.8.JNS231282.
4. Yamamoto Y, Ohta A, Usui N, Imai K, Kagawa Y, Takahashi Y. Incidence trends and risk factors for hyponatremia in epilepsy patients: A large-scale real-world data study. *Heliyon.* 2023 Jul 26;9(8):e18721. doi: 10.1016/j.
5. Yamamoto Y, Shiratani Y, Nishida T, Usui N, Imai K, Kagawa Y, Takahashi Y. Effects of low-dose titration on the tolerability and safety of perampanel. *Epilepsy Behav.* 2023 Jun;143:109213. doi: 10.1016/j.yebeh.2023.109213.
6. Nabatame S, Tanigawa J, Tominaga K, Kagitani-Shimono K, Yanagihara K, Imai K, Ando T, Tsuyusaki Y, Araya N, Matsufuji M, Natsume J, Yuge K, Bratkovic D, Arai H, Okinaga T, Matsushige T, Azuma Y, Ishihara N, Miyatake S, Kato M, Matsumoto N, Okamoto N, Takahashi S, Hattori S,

- Ozono K. Association between cerebrospinal fluid parameters and developmental and neurological status in glucose transporter 1 deficiency syndrome. *J Neurol Sci.* 2023 Apr 15;447:120597. doi: 10.1016/j.jns.2023.120597.
7. Yamamoto Y, Ohta A, Usui N, Imai K, Kagawa Y, Takahashi Y. Clinical value of therapeutic drug monitoring for levetiracetam in pediatric patients with epilepsy. *Brain Dev.* 2023;45:285-292.
 8. Yamamoto Y, Akita N, Nogimoto H, Suzuki W, Imai K, Takahashi Y, Kagawa Y. Changes in perampanel pharmacokinetics and cytochrome P450 3A4 activity before, during, and after pregnancy. *Ther Drug Monit.* in press.
- ## 2. 学会発表
1. Imai-K. The development and Treatment of Cannabidiol for Dravet Syndrome and Tuberous Sclerosis. Annual Meeting Taiwan Epilepsy Society. Apr 22-23, 2023. Taipei, Taiwan.
 2. Imai-K. Cannabinoids Scientific Dialogue: CBD and THC. Annual Meeting Taiwan Epilepsy Society. Apr 22-23, 2023. Taipei, Taiwan.
 3. Imai-K. Normal EEG: Awake, Drowsiness and Sleep. In Experience and Advances in Epilepsy Surgery. Workshop & Symposium. Jul 6-7, 2023. Ulaanbaatar, Mongolia.
 4. Imai-K. Antiepileptic drugs and their selection: general principles. In Experience and Advances in Epilepsy Surgery. Workshop & Symposium. Jul 6-7, 2023. Ulaanbaatar, Mongolia.
 5. Ingrid Scheffer; Orrin Devinsky; Elizabeth Thiele; Elaine Wirrell; Stephane Auvin; Tilman Polster; Joseph Sullivan; Milka Pringsheim; Michael Lock; Katsumi Imai; Amélie Lothe; Shikha Polega. Interim Safety Analysis of an Ongoing Open-Label Extension Study of Fenfluramine for Dravet Syndrome. ILAE British Branch Annual Scientific Meeting. Oct 2, 2023. Gateshead, UK.
 6. Ingrid E Scheffer, Orrin Devinsky, Milka Pringsheim, Katsumi Imai, Elizabeth Thiele, Amélie Lothe, Shikha Polega, Mélanie Langlois, Michael D Lock, Teri Jimenez; Diego Morita; Julia Jacobs, Antonio Gil-Nagel; Rocio Sanchez-Carpintero. Analysis of Safety, Tolerability and Clinical Global Impression-Improvement Scale Ratings in Patients with Dravet Syndrome Enrolled as Adults in a Fenfluramine Open-Label Extension Study. The 15th European Epilepsy Congress. Sep 7-11, 2024, Rome, Italy.
 7. Yoshiaki Yamamoto, Akiko Ohta, Naotaka Usui, Katsumi Imai, Yoshiyuki Kagawa, Yukitoshi Takahashi, Therapeutic drug monitoring for levetiracetam in pediatric patients with epilepsy: pharmacokinetics and therapeutic concertation range, 21st Congress of the International Association of Therapeutic Drug Monitoring & Clinical Toxicology (IATDMCT) 2023 in Oslo, September 24-27, 2023, Oslo.
 8. Yoshiaki Yamamoto, Yukitoshi Takahashi, Naotaka Usui, Yoshiyuki Kagawa, and Katsumi Imai, Influence of CYP2C19 polymorphism on lacosamie pharmacokinetics in Japanese patients with epilepsy, ASHP Conference for Pharmacy Leaders, October 16-17, 2023, Chicago.
 9. Yamamoto Y, Takahashi Y, Usui N, Kagawa Y, Imai K, Influence of CYP2C19 polymorphism on lacosamie pharmacokinetics in Japanese patients with epilepsy, The American Society of Health-System Pharmacists (ASHP) Midyear 2023, Dec 3-7, 2023, Anaheim.
 10. 宮下光洋、高橋幸利、水谷聡志、石田倫也、福岡正隆、山口解冬、美根潤、大谷英之、今井克美。WDR45 関連神経変性症の小児期におけるてんかんの臨床像。第 65 回日本小児神経学会 2023 年 5 月 25-27 日 岡山。
 11. 水谷聡志、高橋幸利、石田倫也、松丸重人、福岡正隆、美根潤、山口解冬、大谷英之、今井克美。頭部外傷後てんかんの免疫学的検討：第 2 報-髄液サイトカイン。第 65 回日本小児神経学会 2023 年 5 月 25-27 日 岡山。
 12. 福岡正隆、水谷聡志、石田倫也、美根潤、山口解冬、大谷英之、今井克美、高橋幸利、小川博司、近藤聡彦、臼井直敬、松田一己、Epileptic spasms での発作時 SPECT を施行した限局性皮質異形成症例の検討。第 65 回日本小児神経学会 2023 年 5 月 25-27 日 岡山。

13. 石田倫也、高橋幸利、西村成子、高尾恵美子、笠井理沙、榎田かおる、山口解冬、山本吉章、今井克美、脳炎・脳症後てんかんの発作予後 関連する臨床免疫学的検討：多変量解析. 第 65 回日本小児神経学会 2023 年 5 月 25-27 日 岡山.
 14. 西田拓司、山口解冬、福岡正隆、今井克美. てんかん講演会が教員の知識と考え方へ与える影響. 第 56 回日本てんかん学会学術集会. 2023 年 10 月 19-21 日 東京
 15. 水谷聡志、高橋幸利、山口解冬、大谷英之、今井克美. ダウン症候群の Infantile epileptic spasms syndrome の予後予測因子について. 第 56 回日本てんかん学会学術集会 2023 年 10 月 19-21 日 東京.
 16. 山崎悦子、高橋幸利、今井克美. てんかん患者の COVID-19 感染によるてんかん発作と精神症状の影響. 第 56 回日本てんかん学会学術集会 2023 年 10 月 19-21 日 東京.
 17. 澤木悠人、西田拓司、徳本健太郎、川口典彦、山崎悦子、大谷英之、高橋幸利、今井克美. Triple X syndrome における臨床像、脳波の特徴. 第 56 回日本てんかん学会学術集会 2023 年 10 月 19-21 日 東京.
 18. 山本吉章、今井克美、山崎文恵、Satish Dayal. カンナビジオールとクロバザム、バルプロ酸、エベロリムス、スチリペントール、ミダゾラムとの薬物相互作用. 第 55 回日本てんかん学会学術集会 2023 年 10 月 19-21 日. 東京
 19. 臼井直敬、小川博司、奥村太郎、近藤聡彦、今井克美. 扁桃体病変を有する症例の手術方法、病因と術後発作転帰 第 56 回日本てんかん学会学術集会. 2023 年 10 月 19-21 日. 東京
 20. 川口典彦、萩原真斗、今井克美、松井三枝. 新しい神経心理バッテリーを用いて、てんかんにおける長期忘却促進を検出する. 第 56 回日本てんかん学会学術集会. 2023 年 10 月 19-21 日. 東京
 21. Zhaohui Guo, Yasukiyo Araki, Kentaro Tokumoto, Katsumi Imai. A case report of NMDA-type glutamate receptors (GluRs) antibody-positive encephalitis. 第 56 回日本てんかん学会学術集会 2023 年 10 月 19-21 日 東京
 22. 萩原真斗、川口典彦、臼井直敬、小川博司、松平敬史、荒木保清、田中章景、今井克美. 成人発祥の脳炎後てんかんにおける切除外科の適応に関する検討. 第 53 回日本臨床神経生理学会学術大会. 2023 年 12 月 1 日. 福岡
 23. 川口典彦、澤木悠人、芳村勝城、今井克美. Perioral Myoclonia with Absences (POMA) syndrome の特徴：JME との鑑別点. 第 53 回日本臨床神経生理学会 2023 年 12 月 1 日 福岡
 24. 伊藤綾香、川口典彦、北村俊輝、渡邊宏美、下枝弘和、荒木保清、今井克美. 脳波検査における睡眠導入剤使用の安全性と対策. 第 53 回日本臨床神経生理学会 2023 年 12 月 1 日 福岡.
- H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）
1. 特許取得：該当なし。
 2. 実用新案登録：該当なし。
 3. その他：該当なし。

令和 6 年 5 月 2 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 静岡てんかん・神経医療センター

所属研究機関長 職 名 院長

氏 名 今井 克美

次の職員の令和4年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 稀少てんかんの診療指標と包括医療の研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 院長

(氏名・フリガナ) 今井 克美 イマイ カツミ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	静岡てんかん・神経医療センター	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。