

FACE study の継続調査

分担研究者 馬場啓至 国立病院機構長崎医療センター 脳神経外科 部長

研究要旨

FACE study の継続として 2009 年度に 5 歳以下で脳梁離断術を行った 10 例の 3 年目の予後調査を行った。追加手術をこの間に 4 例に行ったが、難治性スパズムを有した例では最終的に 7 例に発作消失が得られた。術後の発達は most severe 例の 2 例において改善が得られなかったが、その他の例では DQ レベル不変例が多く、発達年齢の改善が得られ、5 歳以下の外科手術の有効性が示された。

A. 研究目的

前回研究班の継続として 2009 年度に 5 歳以下で脳梁全離断術を行った症例の術後 3 年目の予後調査を行った。

B. 研究方法

2009 年度に難治性てんかんと診断され切除外科の対象とならず、脳梁離断術を行った 5 歳以下の症例の発作、発達予後について後方視的に調査を行った。

（倫理面への配慮）

特定の個人として把握できないよう、調査結果を配慮した。

C. 研究結果

（患者背景および方法）

対象例は 10 例。原因としては結節性硬化症 3 例、出生時の低酸素脳症 2 例、低体重出生時 1 例、先天性サイトメガロウイルス感染症 1 例、不明が 3 例。発作発症時期は生後 2 日から 10 ヶ月、平均 5.4 ヶ月。術前の発作型は全例スパズムであり、発作間欠期脳波では Modified hypsarrhythmia あるいは bilateral multiple foci であった。術前後の発達検査には KIDS を用い発達指数 (DQ) および発達年齢 (DA) を求めた。術前の発達は正常 1 例、mild

disabled が 1 例、moderate disabled が 3 例、severe disabled が 2 例、most severe disabled が 3 例。脳梁全離断術を行った時期は 8 から 52 ヶ月 (平均 25.7 ヶ月) であった。

（結果）

最終追跡時の年齢は平均 58.9 ヶ月、初回手術からの期間は 27 から 41 ヶ月 (平均 33.2 ヶ月)。最終追跡時点で全例脳波ビデオモニタリングを行った。

追加手術を行った例が 4 例であった。追加手術としては 2 例が前頭葉離断、Posterior quadrantectomy が 1 例、迷走神経刺激装置植え込みが脳梁離断後それぞれ 3, 7, 26, 32 か月目に行われた。手術結果は最終追跡時点で 7 例が発作消失が得られたほか、複雑部分発作、単純部分発作へ変容した例がそれぞれ 1 例、スパズムが持続した例は 1 例のみであった。発作間欠期脳波では 2 例で発作波が消失、6 例で局所性てんかん異常が、2 例で両側非同期性の多棘波焦点が記録された。

投薬は 1 例のみで減量が可能であった。発達は DQ では不変が 7 例、レベルが下がった例が 2 例、レベルが改善した例が 1 例であった。Most severe の 2 例では発達年齢もほとんど改善されなかったが、それ以外の例ではレベルが下がった 2 例を含め、発達年齢の伸びが認められた。

追加手術は 4 例に行い、切除あるいは離断外科にて 2 例は発作消失した。切除後発作の残存した

例、および両側性にてんかん性異常波が認められた1例ではVNS植え込みを行ったが発作の消失には至らなかった。

#### D. 結論

今回の難治性スパズムを有した例では最終的に7例に発作消失が得られた。術後の発達は most sever 例の2例において改善が得られなかったが、その他の例では DQ レベル不変例が多く、発達年齢の改善が得られ、5歳以下の外科手術の有効性が示された。

#### E. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. 足立耕平、小池 敦、武田克彦、小野智憲、戸田啓介、馬場啓至 てんかん外科治療後の心理社会的変化、絶望感、手術への満足度について。てんかん研究 30 : 9-18,2012.

##### 2. 学会発表

1. 馬場啓至。小児難治てんかんの外科-広範囲にてんかん性異常を有する例、第24回徳島てんかん懇話会 2012-1-24(徳島)

2. 馬場啓至、.脳梁離断術の基礎と現状(教育講演)第19回九州山口てんかん外科研究会 2012-2-4(福岡)

3. Hiroshi Baba. Surgical and Developmental Outcome after Callosotomy for West Syndrome without Resectable MRI Lesion; Surgical Timing and Prevention of Developmental Delay International Symposium on Surgery for Catastrophic Epilepsy in Infants (ISCE) The 14th Annual Meeting of ISS、Feb 18-19,2012, Tokyo

4. 馬場啓至。てんかん外科治療の現況 県北脳神経外科セミナー 2012-7/19(佐世保)

5. 馬場啓至 てんかん治療の現況 島原医師会学術講演会 2012-7/20(島原)

6. 馬場啓至。てんかんの診断から治療まで 日医生涯教育協力講座 2012-7/28(長崎)

7. 馬場啓至。てんかんの外科治療 第26回てんかん総合講座 2012-8/5(福岡)

8. Hiroshi Baba, Keisuke Toda, Tomonori Ono, Shiro Baba and Kenji Ono. A Long-term Follow-up Results of Callosotomy for 51 patients with West Syndrome. 66th Annual Meeting, American Epilepsy Society, Dec1,2012(San Diego)

9. Hiroshi Baba. Callosotomy for West Syndrome in Infants and Young Children ; Surgical and Developmental Outcome. 2012 International Dongsan Epilepsy Symposium 2012, Dec 7, Daegu(Korea)

#### F. 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

希少難治てんかんの成人症例レジストリーについて

分担研究者 池田昭夫 京都大学大学院医学研究科臨床神経学 准教授

研究要旨

成人発症の希少難治てんかんとして進行性ミオクローヌステんかん症候群(Progressive myoclonus epilepsy: PME)があげられる。今年度は、PME 成人症例のレジストリーの基礎資料となる PME 診断手引き書を作成した。またレジストリー作成の準備段階として、PME の 1 病型である Unverricht Lundborg 病(ULD)の本邦における実態調査の過程・結果を報告した(精神神経疾患研究開発事業 22-3 渡辺班分担研究の内容を追加解析)。今後はこの手引き書をもとに、日本神経学会と連携して PME 成人症例のレジストリーのための基準作成とその調査を予定している。

A. 研究目的

成人発症の希少難治てんかんの代表的存在として進行性ミオクローヌステんかん症候群(Progressive myoclonus epilepsy: PME)があげられる。しかし、稀少疾患であるため PME の詳細な臨床像は明らかになっていない。そのため PME の診断マニュアルを関連諸学会と連携して作成し診療手引書を刊行する。その診療手引書をもとに、遺伝子解析及び病理組織診断ケーステーションとリンクした PME の web 症例レジストリシステムを設計し、その発足、運用を目指すことが本研究の目的である。本研究により、PME の病因解明と新規治療法の開発に関する基礎的・臨床的研究が促進され、将来の我が国発の PME のエビデンス構築が期待される。また患者会とも連携して研究成果の情報公開を推進することで、PME 患者に対する医療支援体制の充実などの社会的効果がもたらされる。

B. 研究方法

①PME成人症例のレジストリーの基礎資料となるPME診断手引き書を作成する。

②PMEレジストリー作成の準備段階として、別途

施行した（平成23年精神神経疾患研究開発事業22-3 渡辺班分担研究） PME の 1 病型である Unverricht Lundborg 病(Unverricht Lundborg disease: ULD)の本邦における実態調査の過程・結果をさらに追加解析と考察して報告する。

C. 研究結果

①PME診断手引き書

概念・定義：

進行性ミオクローヌステんかん(progressive myoclonus epilepsy: PME)は、①不随意運動としてのミオクローヌス、②てんかん発作としてのミオクローニー発作および全般強直間代発作、③小脳症状、④認知機能障害を4徴として、進行性の経過を呈する遺伝性疾患群の総称である。PMEは進行性ミオクローヌステんかん症候群とも呼ばれ多種の疾患が原因で生じるが、その多くは遺伝的素因を有する。主な原因疾患として、Unverricht-Lundborg 病 (ULD) や Lafora 病, myoclonic epilepsy with ragged red fibers (MERRF), neuronal ceroid lipofuscinosis (NCL), sialidosis, dentatorubral-pallidoluysian atrophy (DRPLA), Gaucher病などが挙げられる。

診断基準：

1 診断基準：

前述の4徴に加え、進行性の経過および家族歴があれば診断にそれほど難渋しない。しかし時に若年ミオクロニーてんかん(Juvenile myoclonic epilepsy: JME)などとの鑑別が困難な場合がある(図1)。PMEと診断後に、原因疾患の絞り込みを行う必要がある(図2,3)。その手順としては、臨床症候、眼底検査、電気生理学的検査などの結果からある程度の絞り込みを行う(図2)。さらに頻度を考慮した上で病理学的検査、酵素活性測定、遺伝子検査などの特異的検査を行い診断する(図3)。

1) 遺伝性素因の存在：

必須ではないが多くは常染色体劣性遺伝を示す。ただしMERRFは母系遺伝(ミトコンドリア性)、DRPLAおよびNCL成人型の一部は常染色体優性遺伝を呈する。

2) てんかん発作発症前の発達：

ミオクロナス、てんかん発作出現前より、小脳症状、認知機能障害が出現していることがあり、その場合発達は遅滞する。

3) 発症年齢：

原因疾患により乳幼児期から成年期まで様々だが、多くは30歳までに発症する。ULDは6-15歳、Lafora病は12-17歳で発症することが多い。NCLは、classic late infantile型は2歳から5歳まで、late infantile variant型は5歳から7歳まで、juvenile型は4歳から10歳、adult型は少年期・思春期に発症するとされる。DRPLAはPME型としては幼小児期から20歳までに発症する。

4) 発作型：

ミオクロニー発作、全般強直間代発作を主に認めるが、全般、部分を問わず様々な発作型を呈することも多い。ULDはミオクロニー発作で初発し、後に全般強直間代発作が出現することが多い。Lafora病は各種てんかん発作で初発し、ミオクロニー発作、強直間代発作、欠神発作、一過性視力障害や幻視を伴う後頭葉由来の部分発作も認め、徐々に難治性となり、後には重積状態となる。

MERRFはミオクロニー発作・全般発作を主とする。NCLは病型差があり、classic late infantile型ではミオクロニー発作・強直間代性発作・非強直性発作・欠神発作で発症する。juvenile型では全般強直間代発作が主である。

5) 脳波所見：

全般性の多棘徐波複合・棘徐波複合、後頭部優位律動の徐波化、背景活動のorganizationの不良化、光突発反応の出現などが挙げられる。覚醒記録で多棘波が出現すると、ミオクロナス、あるいはミオクロニー発作との関連が非常に高い。

6) 治療：

原因に対する根治療法は無く、てんかん発作やミオクロナスに対する各種抗てんかん薬(バルプロ酸、クロナゼパム、フェノバルビタール、ゾニサミドなど)、抗ミオクロナス薬(ピラセタム)による対症療法が主となる。フェニトインは小脳症状を悪化させ、ULDでは統計的には生命予後を悪化させるという北欧の報告があるものの、けいれん発作の重積時には急性期のみ一時的に使用する場合もある。しかし長期的な使用は推奨されない。またテグレトールは時にミオクロニー発作を悪化させるという報告もある。最近諸外国でピラセタムと同じアニラセタム系に属するレベチラセタムは皮質ミオクロナスの抑制効果が高いことが示されている。

7) 予後

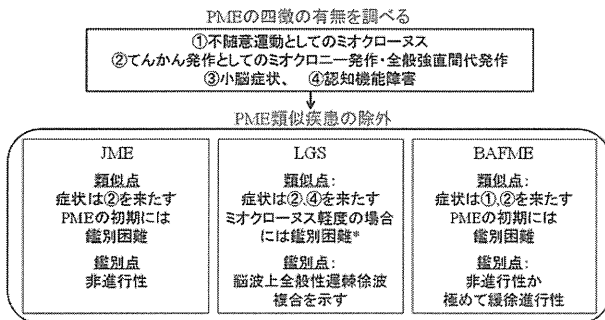
原因疾患により進行の程度は様々だが、殆どどの疾患で数年から十数年単位で症状が進行し植物状態となり死亡することが多い。最近、ULDは進行が比較的遅く、近年の治療法の改善により、発病後数十年生存することが指摘された。

2 鑑別診断(図1)：

病初期で単にてんかん発作とミオクロナスのみを呈する場合には、他のミオクロナスてんかんあるいはミオクロニーてんかん、特にJMEとの鑑別が困難である。発症数年の経過で進行性が明らかになった場合にも、ミオクロナスが軽微で全般強直間代発作や認知機能障害が目立つ場合には

Lennox-Gastaut症候群との鑑別が必要になる。Lennox-Gastaut症候群では脱力発作・強直発作・スパズムが、PMEではミオクローヌスやミオクローニー発作が主体となることや、Lennox-Gastaut症候群の脳波は全般性遅棘徐波複合の所見を示すことで鑑別される。また成人発症のミオクローヌス、稀発全般発作からなる Benign adult familial myoclonus epilepsy (BAFME)は優性遺伝を示し本邦で多いために、DRPLAとの鑑別が問題となる。前者は基本的に非進行性で、認知機能低下、小脳症状を呈さないが、最近では高齢で症状が悪化する進行性の傾向が指摘されている。

図1:進行性ミオクローヌスてんかん(Progressive myoclonus epilepsy: PME)の診断手順



進行性ミオクローヌスてんかん診断後、原因疾患の鑑別をおこなう(図2)

※: 小脳症状は原則として認めないが、抗てんかん薬の副作用による小脳症状には注意が必要  
若年性ミオクローニーてんかん (juvenile myoclonic epilepsy: JME), Lennox-Gastaut症候群 (LGS)  
良性成人型家族性ミオクローヌスてんかん (benign adult familial myoclonus epilepsy: BAFME)

検査:

1. 眼底検査: NCLで黄斑変性, Sialidosisでcherry red spotを認める。
2. 脳波検査: 前述の通り、全般性の多棘徐波複合・棘徐波複合などのてんかん性活動と、後頭部優位律動の徐波化や全般性間欠的徐波などのびまん性脳症の存在を示す。
3. 誘発電位: 体性感覚誘発電位(somatosensory evoked potential: SEP)・視覚誘発電位(visual evoked potential: VEP)での巨大化した早期皮質成分(巨大SEP)を認める。ただしDRPLAでは巨大SEPを認めないことがむしろ特徴である(図2)。なおJMEにおいても20%の患者で巨大SEPを示す。

4. 網電位図検査: NCL、Sialidosisでは反応の減弱ひいては消失を認める

5. 頭部画像所見: 頭部CT・MRIでは大脳・小脳萎縮を認めることが多く、特に小脳遠心路系である上小脳脚の萎縮が特徴的である。脳血流SPECT・糖代謝PETでも大脳・小脳における低下所見を認める。

図2:進行性ミオクローヌスてんかんの原因疾患の診断手順1

臨床症候	ULD	Lafora病	DRPLA	NCL	MERFF	Sialidosis	Gaucher病	GM2 gangliosidosis
中年期以降発症	-	-	-	+ 成人型のみ	+	-	-	-
視覚発作 (後頭葉てんかん)	-	+	-	-	-	-	-	-
顔面状	-	-	-	-	+	-	-	-
眼底異常	-	-	-	+ 黄斑変性	+ 時に網膜病変	+ cherry red spot	-	+ cherry red spot
肝腫大	-	-	-	-	-	+	+	-
特異的生理学的検査								
巨大SEP	+	+	-	+	+	+	+	+

上記の通り臨床症候・検査所見から原因疾患をある程度絞り込んだ上で、遺伝子検査などの特異的検査を行う(図3)

Unverricht-Lundborg disease (ULD), dentatorubral pallidostyia atrophy (DRPLA), neuronal ceroid lipofuscinosis (NCL), myoclonic epilepsy with ragged red fibers (MERFF), somatosensory evoked potential (SEP)

6. 病理学的検査: Gaucher病では、骨髄でGaucher細胞を認める。Lafora病では皮膚生検でLafora小体を認め、NCLでは皮膚生検や直腸生検で細胞に異常なlipopigment(ceroidあるいはlipofuscin様物質)の蓄積を認める(図3)。

7. 遺伝子検査: 多くの疾患で原因遺伝子が解明されてきている(図3)。

8. その他の特異的検査: Gaucher病では、末梢血白血球を用いた酵素活性測定が診断に有効である。Sialidosisでは尿中Sialic acidの増加を認める(図3)。

図3:進行性ミオクローヌスてんかんの原因疾患の診断手順2

疾患名	原因遺伝子	それ以外の特異的所見
比較的多い		
ULD	EPH1(CSTB)	
Lafora病	EPH2A, EPH2B	生核(皮膚・肝臓) Lafora小体
DRPLA	Atrophin1	
MERFF	rRNA	生核(筋): ragged-red fiber
Sialidosis	NEU1	neuraminidase活性 尿: sialic acid増加
稀		
NCL type 2 (late infantile type)	CLN2(TFP1)	生核 curvilinear body (電顕)
type 3 (juvenile type)	CLN3	生核 fingerprint figure (電顕)
type 4 (adult type)	CLN4	
type 5 (late infantile Finnish variant type)	CLN5	
type 6 (concurrent late infantile type)	CLN6	
Gaucher病	GBA	$\beta$ glucocerebrosidase活性: 生核(骨髄) Gaucher細胞
GM2 gangliosidosis	HEXA	$\beta$ hexosaminidase活性

Unverricht-Lundborg disease (ULD), dentatorubral pallidostyia atrophy (DRPLA), neuronal ceroid lipofuscinosis (NCL), myoclonic epilepsy with ragged red fibers (MERFF),

②ULDの本邦における実態調査

日本神経学会(総会員数約8,500人)代議員計

548人と日本てんかん学会（総会員数約2,000人）評議員計176人（9人は両方を兼ねる）、計715人に対して、臨床経過、臨床症状、一般検査所見、遺伝子診断、病理診断等からULDが確定診断できた確定例、および疑われる疑い例について、過去5年間での経験症例数を調査票にて質問した（調査期間：2011年7月から9月）。計302通の回答を得た（回答率42.2%、日本神経学会代議員201名、日本てんかん学会評議員97名、両方を兼ねる者4名）。ULDは疑い例35例、確定例16例であった。回答元所在地を全国9地区（北海道、東北、関東、北信越、東海、近畿、中国、四国、九州）別にみたが、全国的に分布し比較的人口比に合致した症例数の回答を得た。

1次調査でさらなる調査協力に同意が得られた医師にULDに関する2次調査票を送付した。ULD 19例の回答をえた（うち遺伝子診断確定12例）。症状の平均発症年齢は、ミオクローヌス14.6歳、てんかん発作13.5歳であった。5例で成人以降病状の進行が比較的緩徐になった。全例脳波上全般性てんかん性放電が出現し、巨大SEPを73.3%で認めた。

#### D. 考察

##### ①PME 診断手引き書

PME の診断手引き書を作成した。今後はさらにこの手引きを発展させて、レジストリーのための基準作成を行う必要がある。

##### ②ULD の本邦における実態調査

ULD の臨床像は欧州例と概ね一致していた。また約 1/4 で成人以降病状進行が緩徐になった。ULD 疑い例では遺伝子診断が長期治療方針の決定上有用と考えられた。今後疾患の周知と適切な治療薬選択のため、さらに一般に対する啓発活動が必要と考えられた。

#### E. 結論

今後は PME 診断手引き書をもとに、ULD の本邦における実態調査を参考にした上で、日本神経

学会と連携して PME 成人症例のレジストリーのための基準作成とその調査を行い、PME 疾患の病態をより明らかにする予定である。

#### F. 研究発表

##### 1.論文発表

原著

1. Hitomi H, Kondo T, Kobayashi K, Matsumoto R, Takahashi R, Ikeda A: Clinical anticipation in Japanese families of benign adult familial myoclonus epilepsy. *Epilepsia* 53(2):e33-6, 2012.
2. Morimoto E, Kanagaki M, Okada T, Yamamoto A, Mori N, Matsumoto R, Ikeda A, Mikuni N, Paul D, Miyamoto S, Takahashi R, Togashi K: Anterior temporal lobe white matter abnormal signal (ATLAS) as an indicator for laterality of seizure focus in temporal lobe epilepsy: a comparison among double inversion-recovery, FLAIR and T2WI at 3 T, *Radiology* (in press), 2013.
3. Baulac S, Ishida S, Mashimo T, Boillot M, Fumoto N, Kuwamura M, Ohno Y, Takizawa A, Aoto T, Ueda M, Ikeda A, LeGuern E, Takahashi R, Serikawa T: A rat model for lgi1-related epilepsies, *Human Molecular Genetics* 21: 3546-3557, 2012.
4. Takaya S, Ikeda A, Mitsueda-Ono T, Matsumoto R, Inouchi M, Namiki C, Oishi N, Mikuni N, Ishizu K, Takahashi R, Fukuyama H: Temporal lobe epilepsy with amygdala enlargement: a morphologic and functional study. *J Neuroimaging* (in press), 2012
5. Matsumoto R, Nair DR, Ikeda A, Fumuro T, Lapresto E, Mikuni M, Bingaman W, Miyamoto S, Fukuyama H, Takahashi R, Najm I, Shibusaki H, Lüders HO: Parieto-frontal network in humans studied

- by cortico-cortical evoked potential. *Hum Brain Mapp.* 33: 2856-2872, 2012.
6. Kikuchi T, Matsumoto R, Mikuni N, Yokoyama Y, Matsumoto A, Ikeda A, Fukuyama F, Miyamoto S, Hashimoto N: Asymmetric bilateral effect of the supplementary motor area proper in the human motor system. *Clin Neurophysiol.* 123: 324-334, 2012.
  7. Hitomi T, Oga T, Tsuboi T, yoshimura C, Kato T, Ikeda A, Takahashi R, Chin K: Transient increase in epileptiform discharges after the introduction of nasal continuous positive airway pressure in a patient with obstructive sleep apnea and epilepsy. *Int med* 51: 2453-2456, 2012.
  8. Fumuro T, Matsubishi M, Mitsueda T, Inouchi M, Hitomi T, Nakagawa T, Matsumoto R, Kawamata J, Inoue H, Mima M, Takahashi R, Ikeda A: Bereitschaftspotential augmentation by neuro-feedback training in Parkinson's disease, *Clin Neurophysiol* (in press), 2013
  9. Murahara T, Kinoshita M, Matsui M, Yamashita K, Ikeda A, Takahashi R: Prolonged ictal monoparesis with parietal PLEDs. *Epi Disord* (in press), 2013
  10. Usami K, Matsumoto R, Kunieda T, Shimotake A, Matsubishi M, Miyamoto S, Fukuyama H, Takahashi R, Ikeda A: Pre-SMA actively engages in conflict processing in human: a combined study of epicortical ERPs and direct cortical stimulation, *Neuropsychologia* (in press), 2013
  11. Mitsueda T, Ikeda A, Sawamoto N, Aso T, Hanakawa T, Kinoshita M, Matsumoto R, Mikuni N, Amano S, Fukuyama H Takahashi R: Internal structural change in the hippocampus using 3 Tesla MRI in mesial temporal lobe epilepsy, *Int Med* (in press), 2013
  12. 當間圭一郎、田口敬子、池田昭夫、西中和人、宇高不可思、亀山 正邦：てんかん性視覚持続発作に内側側頭葉と頭頂葉の関与が示唆された 1 例、*臨床神経* 52: 651-655、2012
  13. 中奥由里子、眞木崇州、金澤恭子、松本理器、福山秀直、高橋良輔、池田昭夫：Faciobrachial dystonic seizure で初発したくすぶり型の抗 leucine-rich glioma-inactivated 1 (LGI1)抗体陽性辺縁系脳炎の 1 例 *臨床神経* (印刷中)、2013
- 2.学会等講演
1. Ikeda A: Brain Stimulation & Epilepsy, ASEPA Didactic Lecture, 9th Asian Oceanian Epilepsy Congress (AOEC), Manila, Philippines, March 24, 2012 (Invited lecture)
  2. Ikeda A: Wide-band EEG: ictal DC shifts made by glia? Basic and Translational Research in Epilepsy, 5th KES-JES symposium, Korean Epilepsy Congress 2012, Songdo Convensia, Incheon, Korea, June 7-9, 2012 (Invited lecture)
  3. Ikeda A: Focal epileptiform pattern and normal variants, ASEPA-ANZAN in partnership with Malaysian Epilepsy Council, EEG Teaching Course Penang, Malaysia, September 7-8, 2012 (Invited lecture)
  4. Ikeda A: Normal EEG 1 Awake, ASEPA-ANZAN in partnership with Malaysian Epilepsy Council, EEG Teaching Course Penang, Malaysia, September 7-8, 2012 (Invited lecture)
  5. Ikeda A: Ictal slow (DC) shifts in wide-band EEG era, EEG-Spotlight on Slow Waves, Special Interest Group Meeting, Annual meeting of American Epilepsy Society 2012, San Diego, November 30, 2012 (Invited lecture)

6. 池田昭夫 : ヒトの脳機能局在、シンポジウム機能外科と神経科学、第32回日本脳神経外科コンgres総会、平成24年5月11日、横浜
7. 池田昭夫 : 脳波判読ハンズオン、hands on セミナー、第9回日本神経学会生涯教育セミナー、平成24年5月22日、東京
8. 池田昭夫 : てんかんにおける最新の薬物治療、京都薬科大学 生涯教育センター卒後教育講座、平成24年6月2日、京都
9. 池田昭夫 : 脳波判読セミナー、意識障害患者の脳波所見の判読、日本神経学会第96回近畿地区地方会、平成24年7月7日、大阪
10. 池田昭夫 : 法的脳死判定における脳波測定、京都府法的脳死判定・脳波測定実践セミナー、平成24年7月14日、京都
11. 池田昭夫 : てんかんの治療ー難治てんかんへの挑戦1、薬物治療(新薬も含めて)、第35回てんかん基礎講座、平成24年7月27日、大阪
12. 池田昭夫 : てんかんの診断から最新の治療まで、かかりつけ医として知っておきたいてんかんの原則と治療、日本医師会生涯教育協力講座セミナー、平成24年7月28日、京都
13. 池田昭夫 : てんかんの治療ー難治てんかんへの挑戦1、薬物治療(新薬も含めて)、第35回てんかん基礎講座、平成24年8月8日、東京
14. 池田昭夫 : てんかんの診断から最新の治療まで、かかりつけ医として知っておきたいてんかんの原則と治療、日本医師会生涯教育協力講座セミナー、平成24年8月18日、滋賀
15. Ikeda A : Ictal slow- and high-frequency oscillation in human epilepsy, Epileptic oscillation: old and new surrogate markers? Conference on Neural Oscillation, Okazaki, June 12-13, 2012
16. 池田昭夫 : てんかんの診断と治療の最近の話題(高齢者の発作を含む)、滋賀医科大学神経内科夏期セミナー、平成24年8月2日、滋賀
17. 池田昭夫 : てんかんの治療ー難治てんかんへの挑戦1、薬物治療(新薬も含めて)、第35回てんかん基礎講座、平成24年8月8日、東京
18. 池田昭夫 : てんかんの診断から最新の治療まで、知っておきたいてんかんの原則と治療、日本医師会生涯教育協力講座セミナー、平成24年8月18日、滋賀
19. 池田昭夫 : 抗てんかん薬の催奇形性・周産期における管理指針、シンポジウム3 てんかんを呈しうる合併疾患を持つ女性の妊娠分娩、第31回 Mt Fuji Workshop in CVD、平成24年8月25日、大阪
20. 池田昭夫 : てんかんの定義・分類・診断、第1回サマーてんかんセミナー、平成24年9月2日、東京
21. 池田昭夫 : 「神経内科専門医の立場から」、「てんかんの診断・治療連携」第2部: パネルディスカッション、各診療科の立場からてんかん診療連携を考える、第46回日本てんかん学会イブニングセミナー、平成24年10月11日、東京
22. 池田昭夫 : てんかん診療ネットワークの構築「診療ガイドラインの普及と医師のてんかん教育プログラム」、特別企画シンポジウム、第46回日本てんかん学会イブニングセミナー、平成24年10月12日、東京
23. 池田昭夫、金澤恭子 : Slow shifts の新しい展開、ポストコンgresサテライトセミナー2、てんかんとワイドバンド・高密度 EEG、第46回日本てんかん学会、平成24年10月12日、東京
24. 池田昭夫 : てんかんの臨床からみた認知症との接点、教育講演1「診断アラカルト」、第31回日本認知症学会、平成24年10月26日、つくば市
25. 池田昭夫 : ヒトの運動準備電位(Bereitschaftspotential : BP)の発現機構とvolition と agency、シンポジウム18 Volition と agency の脳内機構、第42回日本臨床神経生理学会、平成24年11月10日、東京
26. 池田昭夫 : てんかんの診断から最新の治療ま



で、知っておきたいてんかんの原則と治療、日本医師会生涯教育協力講座セミナー、平成24年11月17日、兵庫

27. 池田昭夫：法的脳死判定における脳波測定、滋賀県法的脳死判定・脳波測定実践セミナー、平成24年11月25日、滋賀

28. 池田昭夫：てんかん治療の進歩、シンポジウム：てんかん治療の最前線、第30回日本神経治療学会総会、平成24年11月29日、北九州

29. 池田昭夫：脳波判読セミナー、てんかんの脳波アラカルト：正常亜型との違いは？ 日本神経学会第97回近畿地区地方会、平成24年12月8日、大阪

#### G. 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

以下に本研究の研究協力者を示す。

京都大学大学院医学研究科睡眠制御講座：

人見健文

京都大学大学院医学研究科臨床神経学講座：

小林勝哉、松本理器

外科症例調査研究

分担研究者 渡辺英寿 自治医大脳神経外科 教授

研究要旨

希少難治てんかん症例の症例登録と、脳外科学会との連携である。すでにてんかん外科学会、脳外科学会で年次的に継続的に集積されているてんかん外科のデータベースを5歳以下の症例に限定して集積し、検討している。その概要を2011年のデータを集積したので報告する。

A. 研究目的

希少難治てんかん症例の症例登録と、脳外科学会との連携である。すでにてんかん外科学会、脳外科学会で年次的に継続的に集積されているてんかん外科のデータベースを5歳以下の症例に限定して疫学的調査をおこない、症例の外観、治療の状況、術前診断の現況、治療効果について検討する。

B. 研究方法

脳神経外科学会の年次定期報告からてんかん外科を5件以上行った施設に対してアンケート調査を行った。調査内容は下記のようなものである。

手術時年齢, 術前検査:, 発作時脳波, MEG, 間欠期, PET/SPECT, 発作時SPECT, fMRI, 心理テスト, MRI所見, 頭蓋内脳波・発作同時記録, 機能マッピング, 焦点推定部位, 初回手術か再手術か, 術式, 組織診断, 術後成績, 紹介元の科, 紹介元のおおよその時間距離, 補足説明(自由記載)。

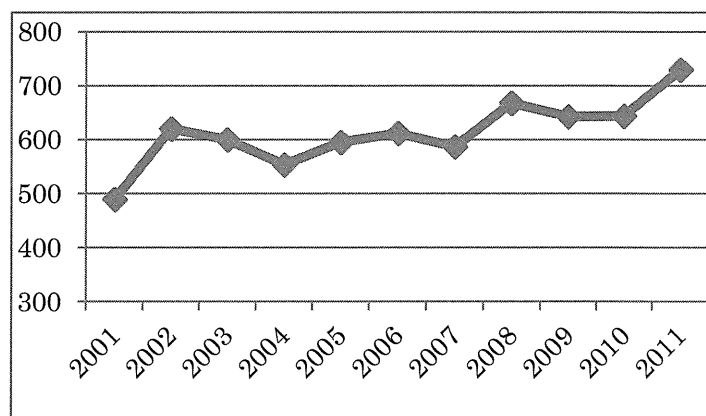
(倫理面への配慮)

患者情報保護の目的のために症例報告はすべて匿名化し、患者番号のみの報告を受けた。

C. 研究結果

まず脳外科学会に登録されている2011年度の

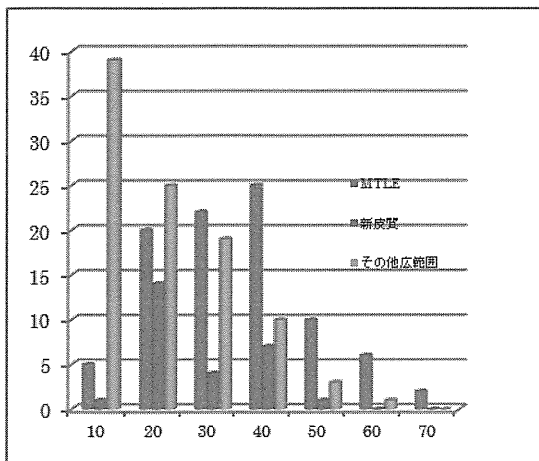
全年齢にわたるてんかん外科手術件数の推移は下図のようである。2001年から次第に増加し2011年には700件以上の手術が行われている。



アンケートには47施設から回答が得られた。

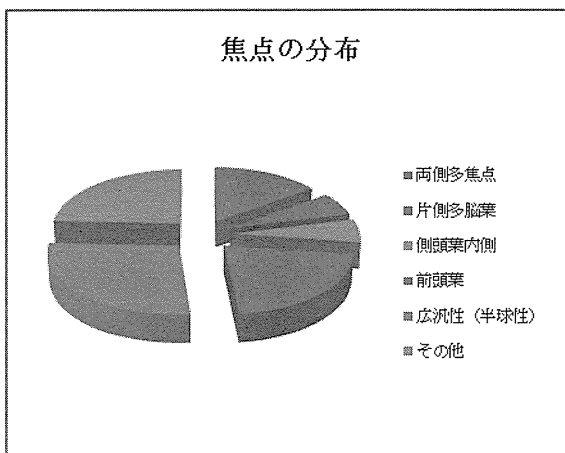
一方、てんかん外科全体の症例の年齢構成は下図のようである。MTLEは主として30-40歳台が中心であるが、それに比して10歳以下の症例では広汎性、多葉性などの“その他”に分類される焦点をもつ例が主となっていることがわかる。

(下図)



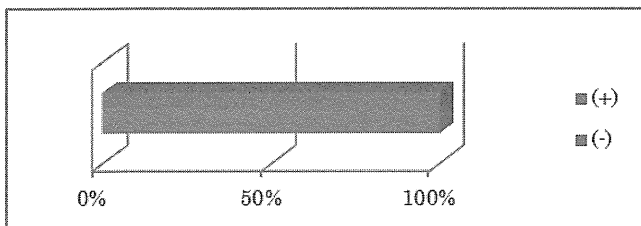
(年齢と焦点部位)

そこで5歳以下の手術症例に限って解析を進める。5歳以下の症例の焦点の内容を分類すると下図のような分布となる。



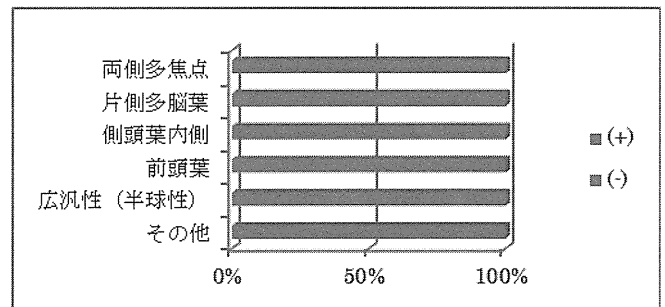
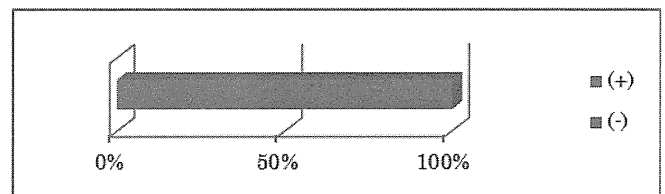
両側多焦点と広汎性の焦点が多いが、前頭葉焦点の症例が多いことが注目される。手術の前に行われた各種診断法の施行率を検討した。

発作時脳波は80%以上に行われており、この方法の重要性が確認できた。



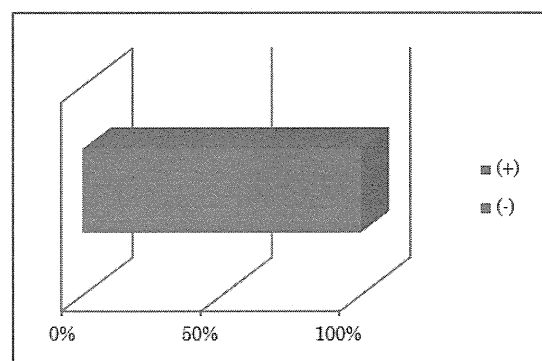
(発作時脳波)

発作時 SPECT は下図のように約半数で行われている。

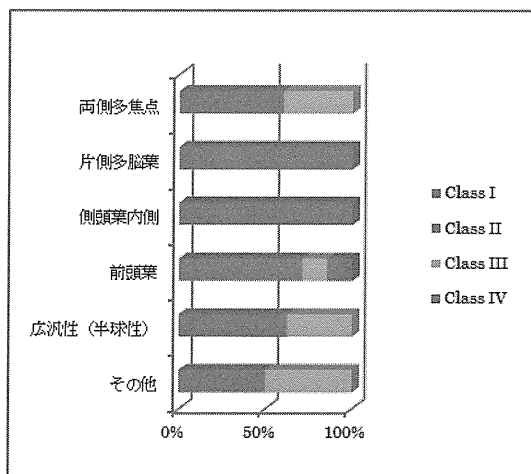


さらにその詳細を見ると片側多脳葉、前頭葉焦点で多く用いられるが、両側多焦点の疑われる例でほとんど行われていないのが特徴といえる。内側側頭葉焦点では行われていないが、これは成人例でも見られる傾向である。

一方 MEG では約 60% に施行されており、これも成人例と同様である。



最後に手術成績であるが、側頭葉内側と片側多脳葉焦点例が全例 ClassI で好成績であるが、両側多焦点症例には ClassI がなく、治療の困難さを示している。(下図)



#### D. 考察

以上統計的な問題を検討したが、このような実態の調査はなによりも経年的な傾向の把握が必要と考えられた。

#### E. 結語

今後は脳外科学会のデータベースを活用して、問題の解決を目指してゆきたい。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

我が国のてんかん外科の現況と将来  
 第36回日本てんかん外科学会（岡山）  
 2013年1月

#### G. 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

希少難治性てんかんの診断および外科的治療に関するマニュアルの作成

分担研究者 馬場好一 静岡てんかん・神経医療センター脳神経外科 医長

研究要旨

希少難治性てんかんの中でも外科的治療の効果が高い海馬硬化症について、診断マニュアルを作成した。

A. 研究目的

希少難治性てんかんの治療では、早期の正確な診断と、その後の適切かつ継続的な治療が重要である。その観点から、てんかん非専門医による初期診療と専門医の円滑な連携に役立つような診断マニュアルの作成を試みた。

B. 研究方法

希少難治性てんかんの中でも外科的治療の効果が高い海馬硬化症について、概念・定義、診断基準、および検査の項目に分け、具体的な記載を心がけてマニュアルを作成した。

C. 研究結果

作成したマニュアルを以下に示す。

1. 海馬硬化症の診断マニュアル

概念・定義

側頭葉てんかんは、国際抗てんかん連盟による1989年の「てんかんおよびてんかん症候群の国際分類」で、臨床発作が側頭葉の内側辺縁系に起始する扁桃体海馬発作、あるいは側頭葉外側の新皮質に起始する外側側頭葉発作を伴うてんかんに二分された<sup>1)</sup>。その後、扁桃体海馬発作を伴うてんかんは、推定病因、臨床経過、発作症状、脳波所見、画像所見などが、おおむね共通していることから、一つの症候群とみなされ、内側側頭葉てんかん (mesial temporal lobe epilepsy ; MTLE)

とよばれるようになった。

MTLEの病因は単一ではないが、組織学的基盤として海馬硬化 (hippocampal sclerosis ; HS) を有する症例が代表的であり、外科治療の成績も優れていることから、特に海馬硬化症状を伴う内側側頭葉てんかん (MTLE with HS) と称されている<sup>2)</sup>。

海馬硬化症では、海馬の神経細胞が脱落し、代わりにグリアが増殖している。このような所見は、海馬に限らず、その周辺の扁桃体、海馬傍回などにもみられるので、内側側頭葉硬化 (mesial temporal sclerosis ; MTS) と総称されることもある。また、硬化所見の他に、海馬歯状回の顆粒細胞層における苔状線維の発芽現象など、神経回路網の再構築を示す所見もみられ、てんかん原性に関与していると考えられている。

診断基準

1. 包括基準

1) 必須項目

- a. MRI 所見：海馬硬化を示唆する一側性の海馬萎縮を認める。
- b. 発作型：複雑部分発作を認める。意識が減損する前に、上腹部不快感、恐怖感、既視感、未視感などの前兆を自覚することがある。これだけで発作が終わることもある (単純部分発作)。意識減損後に目立つ症状は、口を鳴らしたりもぐもぐさ

せる口部自動症や、体をさすったり周囲をまさぐる身振り自動症であり、一側のジストニー様肢位 (dystonic posturing) が挿間されることもある。時に二次性全般化発作がみられる。

- c. 発作間欠期脳波所見：側頭前部や蝶形骨電極で振幅最大の棘波を認める。左右から独立して出現することもあるが、ほとんどの症例では海馬硬化側の頻度が高い。

## 2) 重要項目

- a. 発症年齢：ほとんどが 20 歳以前に発症する。4-16 歳頃 (平均 10 歳) が多い。
- b. 発作時脳波所見：一側の側頭前部や蝶形骨電極に  $\theta$  帯域の律動発射がはじまり、棘波律動に移行する。その後両側化することが多い。

## 3) 参考項目

- a. 推定病因：乳幼児期に、海馬硬化を招く先行損傷 (initial precipitating injury ; IPS) の既往を有することが多いが、必須ではない。IPS の具体例としては、熱性けいれん、外傷、低酸素脳症、中枢神経系感染症などが知られている。
- b. 治療：CBZ, LTG, LEV などによる初期の薬物治療で発作がいったん寛解することもあるが、再発すると難治に経過しやすい。
- c. SPECT・PET 所見：発作間欠期に、患側の側頭葉で血流や代謝の低下がみられる。

## 2. 鑑別診断 (除外診断)

海馬硬化以外にてんかん原性病変が存在する重複病理 (dual pathology) 3) の症例で、側頭葉外より発作が起始している場合には、診断から除外する。重複病理には、限局性皮質異形成、異形成性腫瘍などがある。これらの病変が前頭葉眼窩面、弁蓋部、島回などにあると、臨床特徴が側頭葉てんかんと類似するので注意する。

てんかん原性病変が MRI で検出される、以下のような破局てんかんは、切除外科の対象となりうる。

## 検査

### 1. 頭部 MRI

一側性の海馬萎縮を認め、T2 強調や FLAIR 像を行うと萎縮した海馬は、高信号域として描出される (図 1)。左右の海馬は、水平、冠状、および矢状断を用いて比較する。このような海馬硬化所見の詳細な観察には、3 テスラ以上の高解像度 MRI が有用である。

### 2. 脳波

#### 1) 発作間欠期

F7/8, T1/2 などの側頭前部の電極や蝶形骨電極で振幅最大の棘波を認める (図 2)。約 4 割の症例では両側側頭部から独立して出現する。棘波はノンレム睡眠時に頻度を増し、両側化しやすい。

#### 2) 発作時

典型例では一側の側頭前部や蝶形骨誘導に  $\theta$  帯域の律動波がはじまる (図 2)。しかし、蝶形骨電極を含め頭皮脳波で検出される発作波は、内側構造に起始した発作発射が近傍に波及したものであり、視察的には発作のはじまりより両側化していることもある。

## D. 参考文献

- 1) Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy : Proposal for classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 30 : 389-399, 1989.
- 2) Commission Report of The International League Against Epilepsy : Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Epilepsia* 45 : 695-714, 2004.
- 3) Kazemi NJ, et al. : The double lesion : dual pathology and pathological correlation. In : Kotagal P, et al.(eds), *The Epilepsies : Etiologies and Prevention*. 1 st ed, Academic Press, London, 1999;349-356.

E. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表等

なし

F. 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

遺伝子解析の推進とキーステーションの連携システム：

てんかん責任遺伝子診断用 DNA チップの開発とキーステーションの構築

分担研究者 兼子直 医療法人清照会湊病院北東北てんかんセンター センター長

研究協力者 菅原貴征 弘前大学大学院医学研究科神経精神医学講座

吉田秀一 浜松医科大学医学部総合人間科学講座

The Epilepsy Genetic Study Group, Japan

研究要旨

開発したてんかん責任遺伝子診断用 DNA チップは SCN1A のミスセンス変異を効率的に、それ以外の遺伝子 CHRNA7, CACNA1H 等も同定可能で、このチップは臨床応用可能である。

A. 研究目的

てんかんを持つ患者の治療に遺伝情報を活用する流れとして、責任遺伝子同定、病態解明、次いで新たな治療薬（方）の創出、さらには遺伝情報に基づいた個別化治療の開発、などが試みられている。本研究の目的は遺伝子解析の推進とそのキーステーションの構築である。本年度はてんかん関連遺伝子の網羅的解析を可能とする「てんかん責任遺伝子診断用 DNA チップ」の臨床応用の可能性を検討した。キーステーションの構築は次年度に報告する。

B. 研究方法

Affymetrix社のリシーケンスアレイをベースに26のてんかん責任遺伝子と、9のAED誘発性重篤副作用感受性遺伝子のプローブを設計・搭載した（DNAチップ）。このDNAチップでSCN1Aに変異を持つSMEI患者の遺伝子解析を行い、call rate, overall accuracy, false positive, correctnessを算出し、DNAチップの性能を評価した。また、SCN1A以外の遺伝子異常を持つてんかん患者のサンプルを用いて、DNAチップにより変異の検出が可能か否か検討した。参加各施設倫理委員会による承認、対象者からはインフォームドコンセン

トを得た。キーステーションについては日本てんかん学会のホームページに記載されている4施設を中心に構築予定である。

C. 研究結果

DNAチップの性能評価結果はcall rateは91%、overall accuracyは99%、false positiveは1.1%、correctnessは88.5%であった。SMEI患者のうち約1割からSCN1A遺伝子以外のミスセンス変異が検出された（CHRNA7, CACNA1H）。これらの変異は、健常者のサンプル126検体から検出されなかった。PCDH19の遺伝子変異、さらにはADNFLEの患者からはCHRNB2 (I312M)等の変異も検出可能であった。

D. 考察

開発した DNA チップは、精度は比較的高いことが確認された。SMEI においては SCN1A 以外の遺伝子異常も検出され、複数の遺伝子異常が発症・症状に関与する可能性が考えられる。SCN1A 以外のPCDH19やCHRNB2などの遺伝子変異も検出可能であった。学会関連の4施設で研究用症例の遺伝子解析を行なっているが、結果が出るまで数ヶ月を要している。遺伝子解析結果を臨床に



応用するには検査期間の短縮と施設相互による役割分担・精度保証が必要であり、施設間で協議する必要がある。

#### E. 研究発表

##### 論文発表

1. Migita K, Yamada J, Nikaido Y, Shi X, Kaneko S, Hirose S, Ueno S. Properties of a Novel GABA(A) Receptor  $\gamma(2)$  Subunit Mutation Associated With Seizures. J Pharmacol Sci. 2012 Dec 21. [Epub ahead of print]
2. Wang JW, Shi XY, Kurahashi H, Hwang SK, Ishii A, Higurashi N, Kaneko S, Hirose S; The Epilepsy Genetic Study Group Japan (Chairperson, SK). Prevalence of SCN1A mutations in children with suspected Dravet syndrome and intractable childhood epilepsy. Epilepsy Res. 2012 Dec;102(3):195-200.
3. Ishii A, Yasumoto S, Ihara Y, Inoue T, Fujita T, Nakamura N, Ohfu M, Yamashita Y, Takatsuka H, Taga T, Miyata R, Ito M, Tsuchiya H, Matsuoka T, Kitao T, Murakami K, Lee WT, Kaneko S, Hirose S. Genetic analysis of PRRT2 for benign infantile epilepsy, infantile convulsions with choreoathetosis syndrome, and benign convulsions with mild gastroenteritis. Brain Dev. 2012 13. 7604(12) S0387-00228-8. 10.1016/j.braindev.2012.09.006.
4. Saito Y, Inoue T, Zhu G, Kimura N, Okada M, Nishimura M, Kimura N, Murayama S, Kaneko S, Shigemoto R, Imoto K, Suzuki T. Hyperpolarization-activated cyclic nucleotide gated channels: a potential molecular link between epileptic seizures and A $\beta$  generation in Alzheimer's disease. Mol Neurodegener. 2012 3;7:50.
5. Sone D, Sugawara T, Sakakibara E, Tomioka Y, Taniguchi G, Murata Y, Watanabe M, Kaneko S. A case of autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy (ADNFLE) coexisting with pervasive developmental disorder harboring SCN1A mutation in addition to CHRNB2 mutation. Epilepsy Behav. 2012 ;25(2):192-5. .
6. Ishii A, Miyajima T, Kurahashi H, Wang JW, Yasumoto S, Kaneko S, Hirose S. KCNQ2 abnormality in BECTS: benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes following benign neonatal seizures resulting from a mutation of KCNQ2. Epilepsy Res. 2012 Nov;102(1-2):122-5. .
7. Steinlein OK, Kaneko S, Hirose S. Nicotinic acetylcholine receptor mutations. In: Noebels JL, Avoli M, Rogawski MA, Olsen RW, Delgado-Escueta AV, editors. Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies [Internet]. 4th edition. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012.
8. Ishida S, Sakamoto Y, Nishio T, Baulac S, Kuwamura M, Ohno Y, Takizawa A, Kaneko S, Serikawa T, Mashimo T. Kcna1-mutant rats dominantly display myokymia, neuromyotonia and spontaneous epileptic seizures. Brain Res. 2012 30;1435:154-66. .
9. Shi X, Wang J, Kurahashi H, Ishii A, Higurashi N, Kaneko S, Hirose S. On the likelihood of SCN1A microdeletions or duplications in Dravet syndrome with missense mutation. Brain Dev. 2012 ;34(8):617-9.
10. Zhu G, Yoshida S, Migita K, Yamada J, Mori F, Tomiyama M, Wakabayashi K, Kanematsu T, Hirata M, Kaneko S, Ueno S, Okada M. Dysfunction of extrasynaptic GABAergic transmission in phospholipase C-related, but catalytically inactive protein 1 knockout mice

- is associated with an epilepsy phenotype. J Pharmacol Exp Ther. 2012 ;340(3):520-8. .
11. Saruwatari J, Deguchi M, Yoshimori Y, Noai M, Yoshida S, Ogusu N, Oniki K, Yoshida S, Yasui-Furukori N, Kaneko S, Ishitsu T, Nakagawa K. Superoxide dismutase 2 Val16Ala polymorphism is a risk factor for the valproic acid-related elevation of serum aminotransferases. Epilepsy Res. 2012 ; 99(1-2):183-6. .

F. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
申請中
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

Far-East Asia Catastrophic Epilepsy (FACE) study の追跡後 1 年の結果解析に関する研究

分担研究者 開道貴信 国立精神・神経センター病院 脳神経外科 医長

研究要旨

破局てんかんは患者に重篤の状態にせしめるが、一般に難治であり、その対策の構築は、我が国のみならず、国際的に共通した解決すべき喫緊の課題である。平成 22 年度より開始された国際共同研究（Far-East Asia Catastrophic Epilepsy (FACE) study）について、追跡 1 年後の結果をまとめた。317 名の患者が登録され、うち 258 名が 1 年後追跡された。「発作の早期発症」および「切除手術」が、予後良好因子であることが示された。発作消失例は切除手術群が、緩和外科群および非手術群に比べ多かった。発達指数は切除外科群で追跡時に有意な低下がなかったが緩和外科群および非手術群で追跡時に有意に低下した。破局てんかんにおいて、切除外科が発作予後と発達予後を改善する可能性があることが示唆された。

A. 研究目的

破局てんかんは患者に重篤の状態にせしめるが、一般に難治であり、その対策の構築は、我が国のみならず、国際的に共通した解決すべき喫緊の課題である。まずは破局てんかんの実態をあきらかにすることが必要である。そのために、破局てんかん患児の病因、臨床像、治療法、発作予後、発達予後を調査することを目的として、極東アジアにおいて国際共同研究（Far-East Asia Catastrophic Epilepsy (FACE) study）を開始した。

B. 研究方法

この研究は、2009年4月から2010年3月までに入院加療を受けた6歳未満の破局てんかん患児の臨床データを後方視的コホート研究で解析するべくデザインされた。発作予後および発達予後を主要アウトカムと定めた。4カ国から317名の患者が登録され、うち258名が1年後追跡された。一方、59名が追跡しえなかったかデータが欠落し、脱落した。追跡された258名のうち、30名が切除手術、34名が緩和手術を受け、194名が外科的治療を受

けなかった。

C. 研究結果

多項ロジスティック解析を行い、「発作の早期発症」（オッズ比: 1.047, 1.012-1.083）および「切除手術」（オッズ比: 6.394, 1.443-28.340）が、予後良好因子であることが示された。発作消失例は、切除手術群（60%）が、緩和外科群（27%）および非手術群（16%）に比べ多かった( $p<0.05$ )。発達指数は、切除外科群で登録時( $60.1\pm 6.3$ )と追跡時( $58.8\pm 4.9$ )で有意な変化がなかった( $p=0.711$ )のに対し、緩和外科群 ( $p=0.039$ )では登録時 $47.7\pm 6.9$ から追跡時 $41.0\pm 5.1$ 、非手術群 ( $p<0.001$ )では登録時 $44.4\pm 2.6$ から追跡時 $37.6\pm 2.3$ と、いずれも有意に低下した。

D. 結論

これらの結果から、破局てんかんにおいて、切除外科が発作予後と発達予後を改善する可能性があることが示唆された。

## E. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Qin-Chuan Liang, Taisuke Otsuki, Akio Takahashi, Takashi Enokizono, Takanobu Kaido, Yuu Kaneko, Eiji Nakagawa, Kenji Sugai, and Masayuki Sasaki: Posterior Disconnection in Early Infancy to Treat Intractable Epilepsy with Multilobar Cortical Dysplasia. Three cases series. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2013. in press.
2. Kaido T, Otsuki T, Kakita A, Sugai K, Saito Y, Sakakibara T, Takahashi A, Kaneko Y, Saito Y, Takahashi H, Honda R, Nakagawa E, Sasaki M, Ito M. Novel pathological abnormalities of deep brain structures including dysplastic neurons in anterior striatum associated with focal cortical dysplasia in epilepsy. *J Neurosurg Pediat*. 2012 Sep;10(3):217-25
3. Kaori Irahara, Eiji Nakagawa, Ryoko Honda, Kenji Sugai, Masayuki Sasaki, Takanobu Kaido, Yu Kaneko, Akio Takahashi, Taisuke Otsuki: High gamma activity in the area surrounding a cortical tuber in an infant with tuberous sclerosis. *Italian Journal of Pediatrics*. 2012 May 3;38:15
4. Maya Yanase, Takanobu Kaido, Maki Yamada, Masako Watanabe: Malformations of cortical development with good clinical outcome – a case report and review of literature. *BMJ case reports*. 2012 Jun 28;2012. pii: bcr1120115219
5. Takafumi Sakakibara, Sayuri Sukigara, Takashi Saito, Taisuke Otsuki, Akio Takahashi, Yuu Kaneko, Takanobu Kaido, Yuko Saito, Noriko Sato, Yukio Kimura, Eiji Nakagawa, Kenji Sugai, Masayuki Sasaki, Yu-ichi Goto, Masayuki Itoh: Delayed Maturation and Differentiation of

Neurons in Focal Cortical Dysplasia With the Transmantle Sign: Analysis of Layer-Specific Marker Expression. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2012 Aug;71(8):741-9.

6. Arai A, Saito T, Hanai S, Sukigara S, Nabatame S, Otsuki T, Nakagawa E, Takahashi A, Kaneko Y, Kaido T, Saito Y, Sugai K, Sasaki M, Goto YI, Itoh M: Abnormal maturation and differentiation of neocortical neurons in epileptogenic cortical malformation: Unique distribution of layer-specific marker cells of focal cortical dysplasia and hemimegalencephaly. *Brain Res*. 2012 Aug 27;1470:89-97.
7. Saito T, Saito Y, Sugai K, Nakagawa E, Komaki H, Okazaki T, Ishido Y, Kaneko Y, Kaido T, Takahashi A, Ohtsuki T, Sakuma H, Sasaki M.: Late-onset epilepsy in children with acute febrile encephalopathy with prolonged convulsions: A clinical and encephalographic study. *Brain Dev*. 2012 Sep 13. pii: S0387-7604(12)00216-1. doi: 10.1016/j.braindev.2012.08.007. [Epub ahead of print]
8. Sakakibara T, Sukigara S, Otsuki T, Takahashi A, Kaneko Y, Kaido T, Saito Y, Sato N, Nakagawa E, Sugai K, Sasaki M, Goto Y, Itoh M.: Imbalance of interneuron distribution between neocortex and basal ganglia: consideration of epileptogenesis of focal cortical dysplasia. *J Neurol Sci*. *J Neurol Sci*. 2012 Dec 15;323(1-2):128-33

### 2. 著書

開道貴信、高橋章夫、大槻泰介：第2章臨床診断のポイント、C.脳神経外科からみたポイント。<アクチュアル 脳・神経疾患の臨床> 「てんかんテキスト New Version」。宇川義一ら編。中山書店、東京、2012。pp.66-73