

遊走性焦点を伴う乳児てんかん（MPSI）

分担研究者 須貝研司 国立精神・神経医療研究センター病院小児神経科 医長

研究要旨

遊走性焦点を伴う乳児てんかん（MPSI）は非常にまれな難治性疾患で診断が困難であり、診断例は多くは学会や地方会で発表されていることと、確実な症例を得るため、わが国の学会・地方会報告例全例と個別的な調査を行って症例を収集した。わが国では1997年に初めて学会報告され、重複を除くと2013年末までに33例を収集できた。診断基準の点から検討すると、生後7日以内の早期発症が1/3を占め、無呼吸発作が2/3の例で認められ、通常の抗てんかん薬は無効だが臭化カリウムが半数以上で有効で全体の1/3の例でいったんは発作消失が得られる点が従来の報告と異なっており、まれではあるが発作が早期に抑制できれば発達が比較的良好、寝たきりの最重度の障害を免れる例もあった。また難治なけいれん重積が非常に高率で、けいれん重積で発症することが多いことにも注意を要する。

A. 研究目的

遊走性焦点を伴う乳児てんかん（以下 MPSI）は乳児期早期発症の、非常に稀で、極めて難治、かつ発達予後も極めて不良なてんかん性脳症である。わが国の確実な症例を集め、診断基準をより明確にして正確な診断をしやすくし、さらに有効な治療方法を確立する手がかりを得ることを目指した。

B. 対象と方法

1. 当初は郵送アンケートを考えたが、非常にまれな難治性疾患で診断が困難で不正確であることから、会議録も含めて医学中央雑誌とPubMedの中のわが国の症例報告全例と、乳幼児のてんかん関係の学会抄録集から報告例を集め、次いで、確実な症例を得るため、個別的な調査を行って症例を収集した。
2. 本研究班で2013年に発刊した「稀少難治てんかん診療マニュアル」の本症の診断のポイントと今回の収集例との異同を検討し、診断基準で補足すべき点を抽出した。

本症の診断基準は、発作中に発作および脳波焦点が移動する焦点性運動発作を示すことが第一で、さらに①生後6ヶ月以前に発症、②けいれん発症前の発達は正常、③部分発作（多くは運動発作）で起始し多焦点を巻き込みほぼ持続する発作、④通常の抗てんかん薬に難治、⑤原因不明、⑥重度の精神運動発達遅滞を残す、である。

3. 極めて難治で発作予後、発達予後ともに極めて不良な現状を改善するため、治療についても検討した。

（倫理面への配慮）

本分担研究は、当センターの倫理委員会で承認された希少難治性てんかんに関する調査研究（主任研究者 大槻泰介）の枠内で行った。

C. 研究結果

1. 本症がわが国で初めて発表されたのは1997年の小児神経学会で2例報告され、以後、小児神経学会、てんかん学会、日本小児科学会およびそれらの地方会、各種てんかん研究会、乳幼児けいれん研究会およびその論文とから22例、また個別的

な調査で11例、計33例を収集した。

2. 症例の分析

1) 性、初発年齢、最終評価年齢、家族発症

男児16、女児16、不明1で性差はなかった。初発年齢は日齢0～8ヵ月であり、日齢0～7の早期新生児期10、1週～1ヵ月 7、2～3ヵ月9、4～8ヵ月7で早期新生児期発症が1/3を占め、1ヵ月以内の新生児期に半数が発症していた。症例報告の文献例なので最終評価年齢はあまり参考にはならないが、個別調査例と合わせて3.5ヵ月～13歳6ヵ月であった。

姉妹例が1組おり、いずれも日齢0、日齢3という早期発症であった。

2) 新生児期の問題、発症時の発達

記載がある20例では、1例に32週1824gの早産児があったが、新生児仮死などの問題はなかった。

生後1ヵ月以降発症の16例では、記載がない2例以外の14例は、発症までは発達は正常範囲であった。

3) 初発発作症状、無呼吸発作、自律神経症状

記載がない2例を除くと、初発発作症状は、四肢の小刻みな震え、四肢の部分的な間代and/or強直、眼瞼間代、眼球偏位、口角間代、脱力などの運動症状と、動作停止意識減損・消失、無呼吸、チアノーゼ・顔面蒼白、顔面紅潮、流涎であり、ほとんどの例で初期から複数の発作を示した。全身性强直間代発作重積で発症した例も1例あった。

無呼吸発作は22例で認められ、ないのは8例であり、14例では初期から無呼吸発作を示した。

無呼吸発作以外の自律神経発作症状は13例で認められ、ないのは18例であった。

4) けいれん重積

記載がない10例を除くと、連続型、群発型を問わずけいれん重積を示したものは23例中21例と非常に高率であり、しかも、けいれん重積で初発する場合が多かった。この21例のうち治療の記載がある15例ではいずれもDZP静注、MDL持続静注、lidocaine (LDC) 持続静注、PB静注、PHT静注では止まらないか離脱できず、多くは呼吸器を装着しbarbiturate comaを行っていた。PHT静

注、IVIG、ステロイドパルス療法の併用、LID持続静注とPHT静注の併用で離脱できた例が1例ずつあった。

5) 脳波

正確な記載がない7例を除くと、発作間歇時には多焦点性であり、1例はその他に一時的にburst suppression patternも示した。

発作時には、発作中に脳波焦点が対側または同側の離れた部分に移動していた。

6) 検査

発症時の頭部MRIは、記載がある20例では、1例で前頭部の軽度の脳萎縮が認められた以外は異常はなかった。しかし、後にはほとんどの例で軽度～高度の脳萎縮を示した。

調べられている範囲では、血液生化学、血中アミノ酸・有機酸、尿有機酸、乳酸・ピルビン酸、その他の代謝異常検査には異常はなく、髄液も脳炎や感染などの原因につながるような異常はなかった。

最近の例では遺伝子検査がなされ、KCNT1の変異が2例、SCN1A-SCN2Aを含む染色体2q24.3の部分欠失が1例あったが、2例ではいずれの遺伝子も異常はなかった。姉妹例は現在検査中である。

7) 治療

この例が全てを使っているわけではないが、全体では通常の抗てんかん薬は報告時あるいは調査時まで使用可能な抗てんかん薬は全て使用しているが、ビタミンB6、ACTH、TRH、IVIGもふくめて、有効な薬剤はほぼなかった。LEVで消失、VPA+CZPで消失したが再発しLTG追加で減少、LDC持続静注+PHT経口で消失、ACTHで一時的に消失したが再発、CLZで著効の例がそれぞれ1例ずつあるが、その後の経過は記載されていない。無呼吸には2例でAZMが有効だった。

臭化カリウム (KBr) は、治療薬の記載がある25例中21例で使用されており、初期には消失11、著効4、有効3、無効3であり、消失11例の長期効果は消失2、著効3、有効2、無効1、中止2であり、有効例も1例中止されていた。中止の理由は、臭素疹1、低緊張と不活発1、過鎮静1であった。

ケトン食は3例で行われ、1例は有効ではあったが宿便性イレウスとなり中止、2例は無効だった。

外科的には、迷走神経刺激で著効1、無効1であり、後者での例では迷走神経刺激の前に脳梁離断を行っているが無効だった。

8) 発達予後、生命予後

記載がない11例、および乳児期早期の発症時の状況しか記載がない2例を除くと、残りの20例では、全例精神運動は退行し、重度あるいは最重度の精神運動発達遅滞となっている。その中で、具体的な記載がある14例では、寝たきり11、座位、独歩（10m）、ふらつきながらも走る、各1であり、この走る例は単語も数語はなし、また独歩の例は、単語はないが簡単な言葉は理解し、指示に従う。寝たきり以外の例は、いずれも途中で発作が1年以上抑制されていた。

報告時点で死亡例は3例あり、7歳で気管出血で、5歳で肺炎で、3歳で自宅で突然死、であった。

D. 考察と結論

ここに収集したMPSIは全国の中では一部であるが、診断基準によく合致し、本症の特徴を表わしていると考えられる。この結果から「稀少難治てんかん診療マニュアル」の診断基準を検討すると、生後7日以内の早期発症が1/3、生後1ヵ月以内とすれば半数以上を占めており、言われているよりも早期発症多いことが注目され、大田原症候群などと同様に乳児期早期発症のてんかん性脳症であることがわかる。

また無呼吸発作が2/3の例で認められ、しかもその多くは初期から認められ、無呼吸発作で発症する場合も多いことが判明したので、新生児・乳児期早期の無呼吸発作の鑑別には本症も入り、部分運動症状がなくても発作時脳波を検査することが重要である。

これまでに言われていなかったが、難治なけいれん重積が非常に高率で、けいれん重積で発症することが多いことにも注意を要する。通常よく使用するDZP静注やMDL持続静注、PB静注、PHT静注、LDC持続静注では抑制できず、難治

性けいれん重積としてbarbiturate comaなどの治療を要する。

本症は極めて難治で、通常のあらゆる抗てんかん薬はほぼ無効とされており、最重度の精神運動発達遅滞となるが、今回の調査では臭化カリウムが半数以上で有効で全体の1/3の例でいったんは発作消失が得られ、またまれではあるが発作が早期に抑制できれば発達が比較的良好で、寝たきりの最重度の障害を免れる例もあった。本症と診断した時点で、まず試みるべき薬剤であり、発作予後だけでなく、発達予後の点でも考慮すべきである。

E. 研究発表

1. Sugai K, Nakagawa E, Komaki H, et al. Bromide for severe epileptic encephalopathies in early infancy. 67th Annual Meeting of American Epilepsy Society. Washington DC, USA, 2013.12.9

2. Sugai K, Nakagawa E, Komaki H, et al. Treatment and prognosis of the severest early infantile epileptic encephalopathies: can the patients be prevented to be bedridden? 29th International Epilepsy Congress. Rome, Italy, 2011.8.31

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

早期ミオクロニー脳症（EME）

分担研究者 須貝研司 国立精神・神経医療研究センター病院小児神経科 医長

研究要旨

早期ミオクロニー脳症（EME）は非常にまれな難治性疾患であり、診断例は多くは学会や地方会で発表されていることと、確実な症例を得るため、わが国の学会・地方会報告例全例と個別的な調査を行って症例を収集した。重複を除くと2013年末までに34例を収集できた。診断基準の点から検討すると、早期新生児期発症が3/4を占め、9割は1ヵ月以内の新生児期に発症しており、言われているよりも超早期発症のてんかん性脳症であった。**suppression burst pattern**が持続することが確認された。これまで言われていることと異なり、記載のある2/3の例で脳の形成異常や形態異常があり、また代謝異常症は少なかった。また、基礎疾患や合併症が多かった。ほぼあらゆる薬が無効であるが、**lidocaine** 静注と臭化カリウムがある程度有効だった。全例最重度の精神運動発達遅滞となっており、また記載のある半数が早期に死亡しており、本症は、超早期発症の最悪のてんかん性脳症である。

A. 研究目的

早期ミオクロニー脳症（以下、EME）は乳児期早期発症の、非常に稀で、極めて難治、かつ発達予後も極めて不良なてんかん性脳症である。わが国の確実な症例を集め、診断基準をより明確にして正確な診断をしやすくし、さらに有効な治療方法を確立する手がかりを得ることを目指した。

B. 対象と方法

1. 当初は郵送アンケートを考えたが、非常にまれな難治性疾患であること、診断例は多くは学会や地方会で発表されていることから、会議録も含めて医学中央雑誌とPubMedの中のわが国の症例報告全例と、乳幼児のてんかん関係の学会抄録集から報告例を集め、さらに、確実な症例を得るため、個別的な調査を行って症例を収集した。

2. 本研究班で2013年に発刊した「稀少難治てんかん診療マニュアル」の本症の診断のポイントと今回の収集例との異同を検討し、診断基準で補足すべき点を抽出した。

本症の診断基準は、**erratic myoclonus** と脳波で

suppression-burst パターンを示すことが必須で、診断上は、①生後1ヶ月以内（まれに3ヶ月以内）の発症、②睡眠時・覚醒時ともに見られる不規則で部分的なミオクローヌス（**erratic myoclonus**）で発症、③脳波で覚醒、睡眠共に**suppression-burst** パターンを示す、④通常の抗てんかん薬に極めて難治、が重要であり、経過からは⑤発作予後、発達予後ともに極めて不良、である。

半数以上は1歳以内に死亡し、生存例も全て寝たきりで植物状態になる。基礎疾患として代謝異常症が多いとされる。

3. 極めて難治で発作予後、発達予後ともに極めて不良な現状を改善するため、治療についても検討した。

（倫理面への配慮）

本分担研究は、当センターの倫理委員会で承認された希少難治性てんかんに関する調査研究（主任研究者 大槻泰介）の枠内で行った。

C. 研究結果

1. 小児神経学会、てんかん学会、日本小児科学会およびそれらの地方会、各種てんかん研究会、乳幼児けいれん研究会およびその論文とから臨床情報がある程度得られた24例、また個別的な調査で10例、計34例を収集した。

2. 症例の分析

1) 性、初発年齢、最終評価年齢、家族発症

男児15、女児15、不明4で性差はなかった。初発年齢は日齢0～3ヵ月であり、日齢0（生後1時間からも含めて）～7の早期新生児期25、1週～1ヵ月 5、2～3ヵ月3、不明1で、早期新生児期発症が3/4を占め、9割は1ヵ月以内の新生児期に発症していた。症例報告の文献例なので最終評価年齢はあまり参考にはならないが、個別調査例を加えると3ヵ月（死亡）～16歳7ヵ月であった。

姉妹例が1組、姉弟例が1組おり、前者は1週間以内の早期発症、後者も1ヵ月半以内の発症であったが、前者は1歳4ヵ月と3ヵ月で、後者は7歳と9ヵ月でいずれも死亡している。

2) 新生児期の問題、発症時の発達

記載がある20例では、新生児仮死5、胎児切迫仮死2、胎児水腫・子宮内発育不全1、仮死なし1例であり、出生時に問題がある例が少なくなかった。

早期新生児期発症が3/4で9割は生後1ヵ月以内の発症なので発達はいずれも遅れているが、1ヵ月以降発症の例も、発症時にはいずれも発達は遅れていた。

3) 初発発作症状、erratic myoclonus

初発発作症状は、記載が不明確な5例を除くと、本症の特徴であるerratic myoclonusと思われる四肢・顔面・眼瞼の部分的な間代・小刻みな震え25、全身性または局在性強直3、てんかん性無呼吸1であり、特に早期新生児期発症では、てんかん性無呼吸の1例を除いてerratic myoclonusを示した。初発時にerratic myoclonusを示した例のうち、5例はspasmないし短い強直を、3例は無呼吸も同時に示した。erratic myoclonusを後から示したのは4例であった。

4) 脳波

記載がない2例を除くと、初発時からsuppression burst patternを示したものの32例全例で、経過中非典型的なhypsarrhythmiaに変容したものが3例あったが、経過を追った2例はふたたびsuppression burst patternとなった。

経過中、シリーズを形成するspasmを示したものが4例あるが、その時期でも非典型的なhypsarrhythmiaを示したのは1例のみで、他はsuppression burst patternであった。

5) 発作症状の推移

erratic myoclonusだけでなく、全身性あるいは局在性の強直発作を示すものが多く、シリーズ形成性あるいは単発のspasmあるいは短い強直発作、無呼吸発作もそれぞれ5例ずつ認められた。

6) 検査

発症または診断時の頭部MRIは、記載がある19例では、大きな異常なしは6例で、滑脳症2、全前嚢胞症2、限局性皮質形成異常2、小脳低形成・colpocephaly、髄鞘化遅延・散在性白質病変・小脳萎縮、髄鞘化遅延・脳室拡大、進行性脳萎縮・脱髄、進行性脳内石灰化、髄鞘内浮腫・脳萎縮、多嚢胞性脳軟化症各1であった。これまで言われていることと異なり、脳の形成異常が少なくなかった。

グリシン脳症1、高血糖（DEND症候群）以外は、調べられている範囲では、血液生化学、血中アミノ酸・有機酸、尿有機酸、乳酸・ピルビン酸、その他の代謝異常検査や染色体には異常はなく、髄液も脳炎や感染などの原因につながるような異常はなかった。これまで言われていることと異なり、代謝異常は多くはなかった。

7) 基礎疾患・合併症

先天性ネフローゼ症候群2、PEHO症候群2、全前嚢胞症2、滑脳症2、Schinzel-Giedion症候群、DEND症候群、Cutis marmorata telangiectatica congenital、多発奇形症候群（診断未確定）、網膜色素変性・腎ろうを伴う脳変疾患各1が報告されており、EMEは症候群、あるいはEMEが疾患の一症状であることを示している。

8) 治療

ここの例が全てを使っているわけではないが、記載がない6例を除くと、全体では通常の抗てんかん薬は報告時あるいは調査時まで使用可能な抗てんかん薬は全て使用しているが、lidcaine

(LDC) 静注で3例は発作群発を抑制でき、そのうち2例はCBZで発作抑制、ACTH、CZPで著効各1例の報告があったが、他はIVIG、TRH、ケトン食も含めて有効な薬剤はほぼなかった。

臭化カリウム (KBr) は、治療薬の記載がある28例中11例で使用されており、多くはPBとの併用であるが、初期には消失1、著効6、有効1、無効1であった。

外科的には、多葉離断で発作が抑制された1例があるのみであった。

8) 発達予後、生命予後

死亡は13例記載されており、生後80日～3歳8ヵ月、1例は7歳であり、呼吸不全、窒息、肺炎、腎不全、DICが原因であった。

診断時の状況しか記載がない9例を除くと、全例最重度の精神運動発達遅滞で寝たきりとなっている。

D. 考察と結論

ここに収集した EME は全国の中では一部であるが、診断基準によく合致し、本症の特徴を表わしていると考えられる。この結果から「稀少難治てんかん診療マニュアル」の診断基準を検討すると、早期新生児期発症が 3/4 を占め、9 割は 1 ヶ月以内の新生児期に発症しており、言われているよりも早期新生児期発症多いことが注目され、超早期発症のてんかん性脳症であることがわかる。

しかも、新生児期発症例は、ほとんど erratic myoclonus で発症しており、新生児期に四肢・顔面・眼瞼の部分的な間代・小刻みな震えなどがあれば、まず本症を考えて脳波検査をすべきである。

脳波は、少数例で一時的に hypersarrhythmia に変容するが、suppression burst pattern に戻っており、大田原症候群と異なり、suppression burst pattern が持続することが確認された。

これまで言われていることと異なり、記載のある 2/3 の例で脳の形成異常や形態異常があり、また代謝異常症は少なかった。また、基礎疾患や合併症が多く、EME は症候群、あるいは EME が疾患の一症状であることを示している。

本症は極めて難治で、通常のあらゆる抗てんかん薬はほぼ無効とされているが、今回の調査では、LDC 静注が有効な例があり、また経口薬では臭化カリウムがある程度有効であった。しかし、診断時の状況しか記載がない例を除くと、それでも全例最重度の精神運動発達遅滞となっており、また半数が早期に死亡していた。したがって、本症は、超早期発症の最悪のてんかん性脳症である。

E. 研究発表

1. Sugai K, Nakagawa E, Komaki H, et al. Bromide for severe epileptic encephalopathies in early infancy. 67th Annual Meeting of American Epilepsy Society. Washington DC, USA, 2013.12.9
2. Sugai K, Nakagawa E, Komaki H, et al. Treatment and prognosis of the severest early infantile epileptic encephalopathies: can the patients be prevented to be bedridden? 29th International Epilepsy Congress. Rome, Italy, 2011.8.31

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

West 症候群、Doose 症候群、GLUT-1DS 診断マニュアルの
作成に関する研究

分担研究者 小国弘量 東京女子医科大学小児科 教授

研究要旨

目的：希少難治てんかん診断マニュアルを作成して、全国レベルの症例レジストリを行う際に主治医の診断の補助とする。対象：27 希少難治てんかん症候群の中で West 症候群、Doose 症候群：ミオクロニー失立てんかん、グルコーストランスポーター1 欠損症：GLUT-1DS の 3 疾患に関して疾患概念と診断指針を作成した。方法：1970 年より 2013 年までに報告された 3 疾患の論文をレビューし、その臨床所見（成因診断を含む）、脳波所見、画像所見、臨床経過、治療、予後について検討した。結果：West 症候群、Doose 症候群、GLUT-1DS の 3 疾患に関して検討を行った。West 症候群ではシリーズ形成性のてんかん性スパズムス、脳波でのヒプスアリスミア、進行性の退行が特徴であり、ACTH が最も有効であった。Doose 症候群では、ミオクロニー脱力発作、ミオクロニー屈曲スパズムスによる頻回の失立転倒、脳波上での焦点性要素のない全般性 2-3Hz 棘徐波、潜因性の成因が特徴であり、ケトン食、ACTH 治療の有効性が高く、最終予後は 50-80%の症例で比較的良好であった。GLUT-1DS では、空腹時、食前での神経学的症状（痙性麻痺、小脳失調、ジストニアなどの運動障害、欠神発作、ミオクロニー発作、部分発作や失立発作などのてんかん発作）の憎悪とその食後での改善、髄液検査所見で髄液糖／血糖比 <0.45 、SLC2A1 遺伝子（1p34.2）におけるヘテロ接合性の変異が特徴的であった。ケトン食治療が特異的に有効とされているが、その長期予後は今後の検討を要する。結論：今回 West 症候群、Doose 症候群、GLUT-1DS の 3 疾患の疾患概念と診断指針を作成した。いずれの疾患も症例数は少なく、論文の多くはエビデンスレベルの高くない観察研究であった。しかし、それぞれ特徴的な所見を有するために前方視的に診断していく際には発症年齢、発作の特徴、脳波の特徴、神経画像の特徴、鑑別診断として遺伝子、病理、代謝、免疫検査をするといったフローチャート形式で診断していくのが合理的と考えられた。

A. 研究目的

乳幼児・小児期にてんかん性脳症を来し重篤な脳機能障害と発達の停止・退行を示す希少難治てんかんは、その激しい臨床経過から破局てんかとも呼ばれ、臨床的には、大田原症候群、早期ミオクロニー脳症、West 症候群、等、多彩な特異てんかん症候群として知られている。今回は、その中でも West 症候群、Doose 症候群：ミオクロニー失立てんかん、グルコーストランスポータ

ー1 欠損症：GLUT-1DS の 3 疾患に関して疾患概念と診断基準を作成する。

B. 研究方法

今回、破局てんかんを構成する主な27希少難治てんかん症候群の内、West症候群、Doose症候群、GLUT-1DSの3疾患に関して文献レビュー、自験例の検討を行った。方法として1970年より2013年までに報告された論文をレビューし、3疾患の

臨床所見（成因診断を含む）、脳波所見、画像所見、臨床経過、治療、予後について検討した。

（倫理面への配慮）

今回の研究は、既存の論文研究を対象とした研究であり、倫理面での問題はない。

C. 研究結果

てんかん診断マニュアルの作成にあたり疾患概要の作成と診断指針を中心に下記3疾患についてまとめた。

1. West症候群

1) 疾患概念：West症候群は「てんかん性脳症」の概念の中核を成すてんかん症候群である。欧米ではinfantile spasmsとも呼ばれる。その成因は多彩であり、出生前由来の結節性硬化症から後天的な急性脳炎後遺症まで様々である[1]。発症前の発達は、重度の遅れがある場合から正常発達まである。好発年齢は1歳以下で、2歳以上は稀である。その発作は特異であり、座位や立位では頭部を一瞬垂れることから、日本では點頭てんかん発作と呼ばれている。以前はミオクロニー発作に分類されたり、強直発作に近いということで強直スパズムと呼ばれたりした時期もあったが、最近では独立した発作型概念として「てんかん性スパズム（Epileptic spasms: ES）」として分類されるようになった。発作は単独でも出現するが、多くは「シリーズ形成」と称される様に周期性に出現するのが特徴である[2]。脳波所見も特徴的で、Gibbsらにより「ヒプスアリスミア」と命名された無秩序な高振幅徐波と棘波から構成される特異な発作間欠期脳波を呈する。覚醒時、睡眠時を問わずほぼ連続して高度の全般性異常波が出現する[3]。発作予後、知的予後は不良とされ、急速な精神運動発達の停止や退行は不可逆性の場合が多い。治療法には限界があるが、バイガバトリンやACTH療法が本症候群治療の主流を成している[4]。てんかん発作の予後として30～40%の症例は、その後にLennox-Gastaut症候群に移行する。

2) 診断指針

①シリーズ形成性のES、②脳波上のヒプスアリスミア、③精神運動発達の停止、退行を3主徴とするてんかん症候群であり、下記の特徴を示す。

(1) 発症年齢：好発年齢は生後3～11ヶ月で2歳以上の発症は稀である。

(2) てんかん発作型：覚醒直後に好発するESで、約5～40秒周期（約10秒程度が多い）で出現する極短時間の四肢の筋攣縮（座位では一瞬の頭部前屈を伴う）が特徴である。ESはその体幹の動きの方向より①屈曲型（34%）、②伸展型（25%）、③混合型（42%）、④非対称型（1%<）に分類される。また四肢の動きに注目して①対称型、②非対称型/非同期型、③焦点型、④部分発作と併存型、⑤微細型、⑥短時間の脱力先行型、⑦非臨床型などに分類される場合もある(1)。シリーズ形成中、ES開始当初より時間と共に徐々にESの動きの程度が弱くなる。治療の過程や年齢で単発のESが混在してくることがある。

(3) 脳波所見：ヒプスアリスミアと呼ばれる無秩序な高振幅徐波と棘波から構成される異常脳波である。

(4) 精神運動発達：ESの発症と前後して精神運動発達の停止とその後に退行がみられる。

(1)～(4)のすべてを満足する必要がある。診断方法を図1に示した。

2. Doose症候群

1) 疾患概念：乳幼児期に発症する小型運動発作（ミオクロニー発作、失立発作、脱力発作など）を伴うてんかん群は、その特異な発作型や治療抵抗性で世界的に早くから注目されてきた。中でも1歳以上になってから発症するものとしてLennox-Gastaut症候群(LGS)が、全般性遅棘徐波と強直発作、非定型欠神発作などの多彩な発作型を持つ独立したてんかん症候群として確立されたが、その後、Dooseらは正常発達幼児で、遺伝性素因を背景としミオクロニー失立発作を主徴とする特発性ミオクロニー・失立てんかん(MAE)を提唱した[5]。潜因性LGS、乳児重症ミオクロニーて

んかんや乳児良性ミオクロニーてんかんととの異動が問題となった時期もあったが、1989年国際てんかん症候群分類より独立したてんかん症候群として認知された。好発年齢は2～5歳で、発症までの発達は正常、通常GTCSで発症し、しばらくしてミオクロニー失立発作を連日起こすようになり、治療抵抗性の経過をとる。脳波の特徴は、覚醒時脳波で頭頂部優位のθ波と睡眠時に全般性2-3Hz棘徐波複合を特徴とする。てんかん性脳症の一型に分類されてはいるが、最近の研究では50-80%の症例で発作は軽快するとされている[6]。治療としてケトン食、ACTH治療の有効性が強調されている。

2)診断指針：2001年に提案された国際てんかん症候群分類案では特発性全般てんかん症候群に分類され、2006年、2010年分類案ではてんかん性脳症の一群に分類されている。Doose症候群、MAEと呼ばれたり、単にミオクロニー失立発作（2010年分類案ではミオクロニー脱力発作）を伴うてんかんと呼称される場合もある。診断基準としてDooseの唱えた原型の診断基準は、最近ではやや変更されて下記に様な狭義の解釈がなされている。

(1)遺伝素因の存在：痙攣性疾患の家族歴が見られやすいとされるが必修ではない。

(2)てんかん発症前の発達は正常

(3)5歳未満の発症（2-5歳が最も多い）

(4)発作型：主発作型として①ミオクロニー屈曲発作、②ミオクロニー脱力発作/脱力発作によるてんかん性転倒発作が最も重要で必須である。①ミオクロニー屈曲発作では、一瞬の躯幹の前方屈曲、特に腰のところで屈曲し、勢いよく前方に投げられるように転倒し、②ミオクロニー脱力あるいは脱力発作では、文字通り、全身あるいは立位を維持する姿勢制御筋の突然の脱力により、患者が転倒する。しかし、意識障害はなく、すぐに回復し立ち上る。その他に③非定型欠神発作（重積）、全般性強直間代発作を合併する。睡眠時の全般性強直発作は、一部の予後不良例に合併することが多い。

(5)脳波所見：焦点性脳波発射は希で、全般性2-3Hz棘徐波と背景脳波に頭頂部優位単律動6-7Hzθ波の存在が特徴とされる。

(6)治療：抗てんかん薬治療に抵抗性とされるが、バルプロ酸、エトスクシミド、ラモトリギンなどで効果が期待される。これらが無効の場合ACTH治療、ケトン食治療の有効性が高い[6]。

(7)予後：50-80%の症例で発作は軽快する。知的予後は中等度遅滞から正常まで様々であるが、臨床経過が短時間であるほど良好である[6]。

3. GLUT-1DS

1)疾患概念：GLUT-1DS(OMIM 606777)は、脳のエネルギー代謝基質であるグルコースが中枢神経系に取り込まれないことにより生じる代謝性脳症で、1991年にDe Vivoらにより初めて報告された[8]。乳児期早期に発作性異常眼球運動、てんかん発作で発症し、発達遅滞、筋緊張低下、痙攣性麻痺、小脳失調、ジストニアなどの症状を認める。神経症状や脳波所見は空腹時に悪化し、食事摂取後に改善する傾向がある。常染色体優性遺伝を示すが、常染色体劣性遺伝の家系も報告されている。多くでSLC2A1 遺伝子(1p34.2; OMIM 138140)におけるヘテロ接合性のde novo変異を認め、本症はハプロ不全で発症する[9]。本症はケトン食による治療が有効な疾患であり、早期発見・治療により予後を改善する可能性がある。最近、てんかん発作との関わりにおいて早期発症欠神発作（4歳以下発症）や家族性の欠神発作、Doose症候群の一部においても本症が存在する可能性が指摘されている[9,10]。

2)診断指針

(1)空腹時、食前での神経学的症状（痙攣性麻痺、小脳失調、ジストニアなどの運動障害、欠神発作、ミオクロニー発作、部分発作や失立発作などのてんかん発作）の憎悪とその食後での改善

(2)髄液検査所見で髄液糖/血糖比<0.45*

(3)SLC2A1 (GLUT1) 遺伝子 (1p34.2) におけるヘテロ接合性の変異**

(4)赤血球3-O- methyl-D-glucose取り込み試験の

低下***

*早朝空腹時に血糖採血後に髄液検査施行(髄液検査のストレスで血糖が上昇する場合がある)

**90%で陽性

***T295M変異では取込み低下を示さない。

確定診断は① 診断基準1)±2)と3)あるいは4)を満たす、② 診断が強く疑われる場合、a) 診断基準1)+2)のみ、b) 診断基準1)と参考所見のひとつを満たす場合、髄液検査へ、c) 診断基準2)と参考所見を1+2を満たす場合

参考所見

1. 乳児期発症：チアノーゼ発作，発作性異常眼球運動、ミオクロニーなどの発作性症状と筋緊張低下、発達遅滞が主体
2. 幼児期以降発症：発達遅滞、筋緊張低下、固定性の複雑運動障害の合併、治療抵抗性のでんかん発作（欠神発作，ミオクロニー発作，部分発作や失失発作）の出現。また発作性の精神錯乱、嗜眠・傾眠、不全片麻痺や交代性片麻痺、全身麻痺、睡眠障害、頭痛、嘔吐を認めることがある。発作性労作誘発性ジスキネジア症状を呈する例も存在。重症例では後天性小頭症の報告がある。認知障害は、学習障害の程度から重度精神遅滞までさまざまである。対人相互性に問題がない。除外診断は髄液検査で低髄液糖値を呈さない例。診断、治療アルゴリズムを図3に示す。

D. 結論

主な破局てんかんを構成する 27 希少難治てんかん症候群の中で West 症候群、Doose 症候群、GLUT-1DS の診断マニュアルを作成する場いい、疾患概念と診断指針は重要ではあるが後方視的視点が強くなる。実臨床の場のように前方視的に診断していく際には発症年齢別、発作の特徴、脳波の特徴、画像の特徴を中心とする今回作成したようなフローチャート形式で診断していくのが合理的と考えられた。

E. 参考文献

- [1]Osborne JP, et al. The underlying etiology of infantile spasms (West syndrome): information from the United Kingdom Infantile Spasms Study (UKISS) on contemporary causes and their classification. *Epilepsia*. 51:2168-74, 2010.
- [2]Watanabe K, et al. Symptomatology of infantile spasms. *Brain Dev* 23:453-466, 2001.
- [3] Watanabe K, K, et al.Reappraisal of interictal electroencephalograms in infantile spasms. *Epilepsia* 34:679-685, 1993.
- [4]Oguni H, et al. Extremely low-dose ACTH step-up protocol for West syndrome: Maximum therapeutic effect with minimal side effects. *Brain Dev*. 28:8-13, 2006.
- [5]Doose H, et al. Centrencephalic myoclonic-astatic petit mal. *Neuropediatric* 2:59-78, 1970.
- [6]Oguni H, et al. A video-EEG analysis of drop seizures in myoclonic astatic epilepsy of early childhood (Doose syndrome). *Epilepsia* 33:805-813, 1992.
- [7]Oguni H, et al. Idiopathic Myoclonic-Astatic Epilepsy of Early Childhood - Special consideration on the nosology of the syndrome based on the electrophysiological and long-term follow-up study. In: Delgado-Escueta AV, Guerrini R, Medina MT, Genton P, Bureau M, Dravet C, eds, *Advances in Neurology* vol 95, Myoclonic epilepsies. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2005:157-174.
- [8]De Vivo DC, et al: Defective glucose transport across the blood-brain barrier as a cause of persistent hypoglycorrhachia, seizures, and developmental delay. *N Engl J Med* 325: 703-709, 1991.
- [9]Leen WG, et al: Glucose transporter 1 deficiency syndrome: the expanding clinical and genetic spectrum of a treatable disorder. *Brain*

133: 655–670, 2010.

[10] Ito Y, et al: A modified Atkins diet is promising as a treatment for glucose transporter type 1 deficiency syndrome.

Dev Med Child Neurol 53: 658-663, 2011.

F. 研究発表

1. 論文発表

[1] Kaminska A, Oguni H. Lennox-Gastaut syndrome and epilepsy with myoclonic-astatic seizures.

Handb Clin Neurol. 2013;111:641-52.

[2] Dravet C, Oguni H. Dravet syndrome (severe myoclonic epilepsy in infancy).

Handb Clin Neurol. 2013;111:627-33.

[3] Oguni H, Otsuki T, Kobayashi K, Inoue Y, Watanabe E, Sugai K, Takahashi A, Hirose S, Kameyama S, Yamamoto H, Hamano S, Baba K, Baba H, Hong SC, Kim HD, Kang HC, Luan G, Wong TT. Clinical analysis of catastrophic epilepsy in infancy and early childhood: results of the Far-East Asia Catastrophic Epilepsy (FACE) study group.

Brain Dev. 2013 ;35(8):786-92.

[4] Takahashi Y, Yamazaki E, Mine J, Kubota Y, Imai K, Mogami Y, Baba K, Matsuda K, Oguni H, Sugai K, Ohtsuka Y, Fujiwara T, Inoue Y. Immunomodulatory therapy versus surgery for Rasmussen syndrome in early childhood. Brain Dev. 2013 ;35(8):778-85.

[5] Ishii A, Saito Y, Mitsui J, Ishiura H, Yoshimura J, Arai H, Yamashita S, Kimura S, Oguni H, Morishita S, Tsuji S, Sasaki M, Hirose S. Identification of ATP1A3 mutations by exome sequencing as the cause of alternating hemiplegia of childhood in Japanese patients. PLoS One. 2013;8(2):e56120.

[6] Oguni H. Epilepsy and intellectual and developmental disabilities. Journal of Policy

and Practice in Intellectual Disabilities 2013;10:89-92.

2. 学会発表 (抄録)

[1] 小国弘量. 小児難治性てんかんのトピックス. 第55回日本小児神経学会抄録集 S203 2013

[2] 小国弘量. 小児良性部分てんかんとその Atypical evolution. 第47回日本てんかん学会マラソンレクチャー てんかん研究 2013;31:298.

[3] Hirokazu Oguni. Epilepsy and Intellectual and Developmental Disabilities 3rd IASSID Asia Pacific Regional Conference, Waseda University, Tokyo, Japan, August 23.

[4] Oguni H. Semiology in Epilepsy Diagnosis. The 12th Asian and Oceanian Congress on Child Neurology. King Faisal Hall, Riyadh, Kingdom of Saudi Arabia. 14-18 September 2013.

[5] Oguni H. Treatment Strategies for Refractory Epilepsy of Childhood. The 12th Asian and Oceanian Congress on Child Neurology. King Faisal Hall, Riyadh, Kingdom of Saudi Arabia. 14-18 September 2013.

[6] Oguni H. Ketogenic diet for specific epileptic syndromes – Long-term experiences in TWMU –. Pre-congress workshop on Ketogenic Diet. The 12th Asian and Oceanian Congress on Child Neurology. King Faisal Hall, Riyadh, Kingdom of Saudi Arabia. 14 September 2013.

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

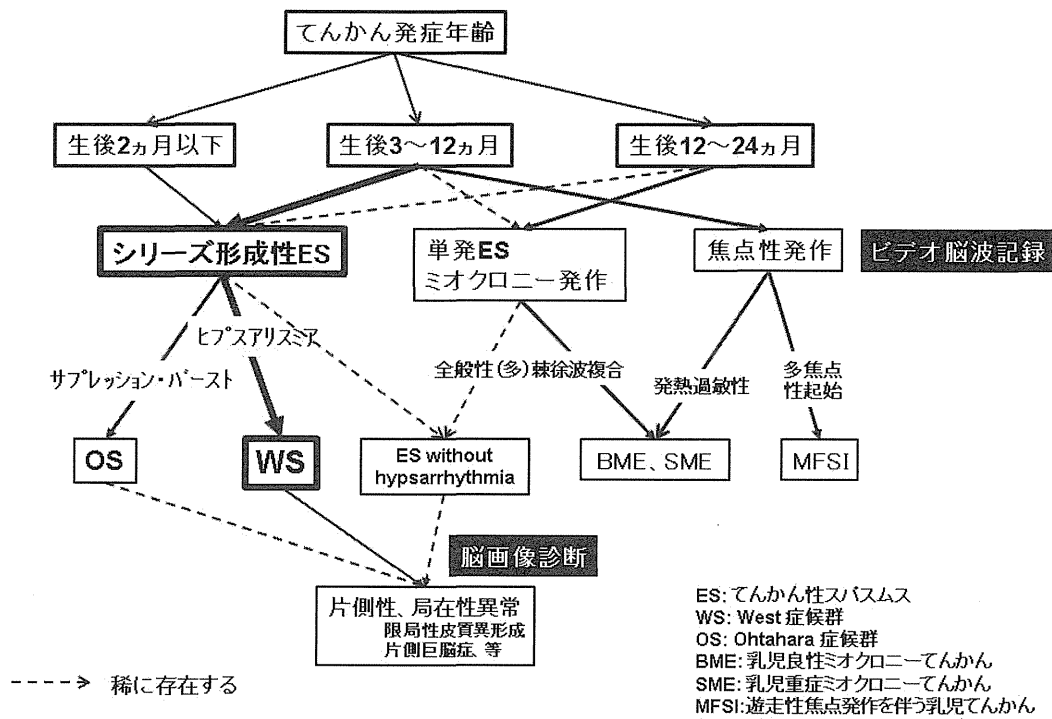


図 1. West 症候群とその関連疾患の診断フローチャート

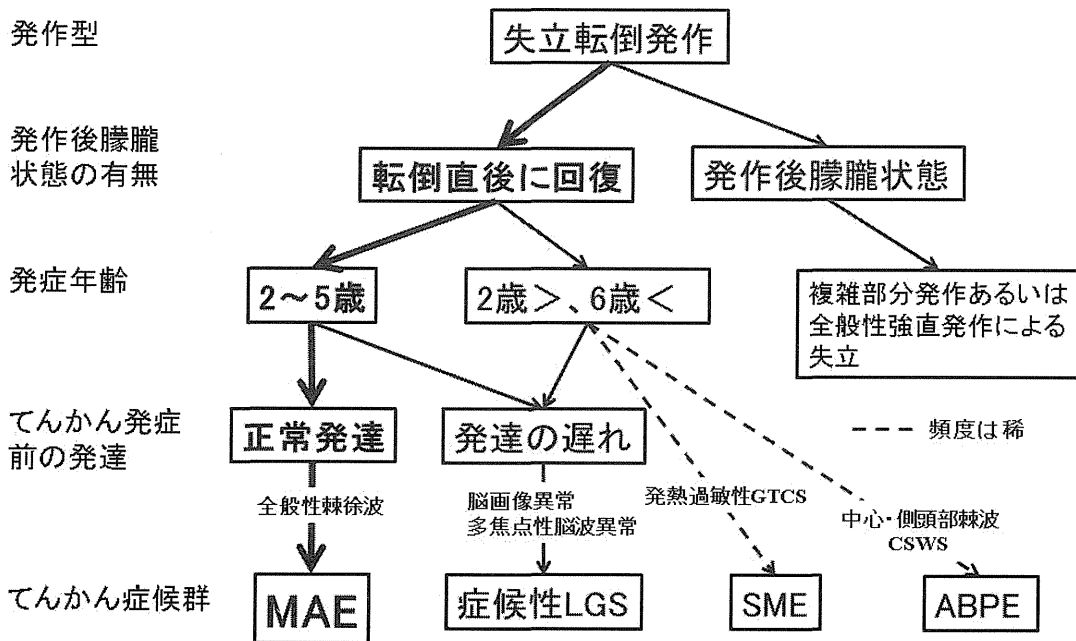


図 2. てんかん性転倒発作の鑑別フローチャート

MAE: ミオクローニー失立てんかん、LGS: Lennox-Gastaut 症候群、SME: 乳児重症ミオクローニーてんかん、CSWS: 徐波睡眠時に持続性棘徐波を示すてんかん、ABPE: 非定型良性部分てんかん

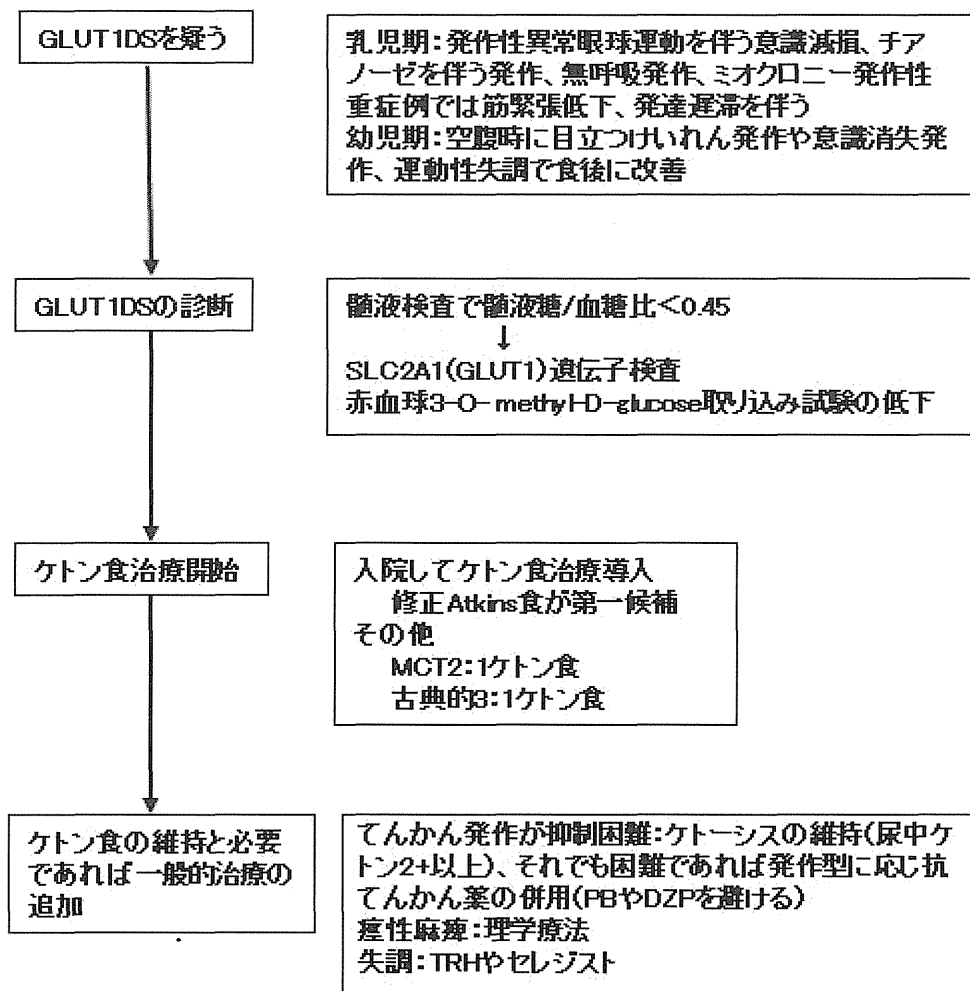


図 3. グルコーストランスポーター 1 欠損症症候群 (GLUT-1DS) の診断と治療アルゴリズム

研究要旨

「乳幼児破局てんかんの実態と診療指針に関する研究」班の成果を引き継ぎ、東アジア国際共同研究（FACE study）を継続するとともに、FACE study で構築された web 症例登録システムを基に全国規模の「稀少難治性てんかんレジストリ（RES-R: Rare Epilepsy Syndrome Registry）」を発足させ、また最新の画像診断と遺伝子診断を組み入れた診療手引を作成し、適切な画像診断及び遺伝子診断の普及とそれらの情報とリンクした症例レジストリ登録を推進するための準備を行った。

FACE study の前方視的経過研究の3年次の入力を20名分を行った。診療手引書は他の4人の主任・分担研究者とともに監修を行って出版し、また分担執筆者として2章を担当した。

RES-R の登録手順（説明同意書、登録票、追跡票、情報サイト）を、パイロット研究を経て作成した。今後、詳細調査項目を組み込んだ WEB 入力画面およびデータ蓄積システムを完成させる予定である。

A. 研究目的

本研究班の目的は、「乳幼児破局てんかんの実態と診療指針に関する研究」班の成果を引き継ぎ、東アジア国際共同研究（FACE study）を継続するとともに、FACE study で構築された web 症例登録システムを基に全国規模の「稀少難治性てんかんレジストリ（仮称）」を発足させ、また最新の画像診断と遺伝子診断を組み入れた診療手引を作成し、適切な画像診断及び遺伝子診断の普及とそれらの情報とリンクした症例レジストリ登録の推進を図ることである。

FACE study 登録症例の3年後の最終追跡調査を行い、診療手引を完成させ、さらに症例レジストリシステムの設計を行うのが分担研究者に割り当てられた本年度の役割である。

B. 研究方法

診療手引は、27疾患の特徴と診断のポイント、診断及び治療のマニュアルを含む40の章に分担執

筆を依頼し、他の4人の主任・分担研究者とともに監修を行った。

症例登録システムは、FACE study および筋ジス患者登録サイト（Remudy）等を参考にしながら、設計をおこない、パイロット研究を行った。

（倫理面への配慮）

パイロット研究では患者情報を収集するため、倫理委員会の承認を得た（2013年8月2日）。

C. 研究成果

平成21年4月1日から平成22年3月31日までの1年間に当院を初診した5歳以下の小児連続例のうち、日単位の発作を有していたのは59例、1年後の経過を当院にて詳細に追跡しえたのは40例（7例が外科治療）、3年後を迎えて、20例が追跡可能であった。入力を終え、全体での集計結果を待つところである。

診療手引書には分担研究者も2章（徐波睡眠時

持続性棘徐波(CSWs)を示すてんかん性脳症、環状 20 番染色体症候群)を執筆し、「希少難治てんかん診療マニュアル～疾患の特徴と診断のポイント」という標題で診断と治療社から 2013 年に出版された。

症例登録システムの略称は RES-R: Rare Epilepsy Syndrome Registry とし、登録票、追跡票、説明同意書、WEB(res-r.com)を作成し、パイロット研究を行った。

レジストリの目的は、希少難治性てんかん疾患(難治のてんかんを伴う希少代謝性疾患や染色体異常等を含む)の正確な患者数の把握(予備的研究により 10 万人あたり 4 人程度と予想される)、医学的および日常・社会生活上の根拠および問題点を抽出し、我が国で初めての希少難治性てんかんのエビデンスに基づいた診断基準・治療・ケアのガイドラインの作成・改訂および普及を行い、さらに予後調査を行うことによって、医療水準の向上および患者の QOL 向上や政策提言に活用しうる知見の収集を行うこと、そして同時に、臨床研究(治験)を促進すること、さらに、レジストリを遺伝子診断、手術標本の病理診断とリンクすることにより、希少難治性てんかんの病態解明と新規治療法の開発に関する基礎的・臨床的研究を促進し、将来のエビデンスの構築、創薬・外科治療等の臨床への橋渡しを行うこと、また学会・患者団体とも連携して研究成果の情報公開・啓発を推進することにより、希少難治性てんかん患者に対する医療支援体制の充実と、重篤な障害に至る患者が減少することによる医療社会経済学的効果を目指すことである。レジストリは毎年、臨床情報を更新し、経過を把握する。各関連医学会、てんかん診療連携ネットワーク、患者団体などと協力し、各地区に配置するコーディネータが円滑な登録を促進することとした。

登録に際しては、患者にレジストリの意義をよく理解してもらい、また医師の負担軽減のために、患者主導とした。すなわち、医療機関やホームページ、患者団体等から情報を得た患者が同意書に署名したあと、登録票を患者と医師が協働作成し、

それを「疾患登録センター」に患者が郵送する。疾患登録センターでその内容をチェックし、不適切な場合は患者・主治医に問い合わせで登録票を完成させ、実際の登録作業を行う。経過観察は「疾患登録センター」が追跡票の郵送を患者および医師に促すこととした。これらの作業が順調に行えるかどうかを、大田原症候群、Dravet 症候群、Rasmussen 症候群、環状 20 番染色体症候群、その他の 9 人の患者・家族および分担研究者の協力を得て、確認した。

その結果、手続きが煩雑であり、説明をするのに非常に時間がかかる、患者・家族のみで郵送作業までに至るのは困難であるため医師が作業を手伝うようになり、結局、医師の負担軽減にはならず、また患者・家族の負担が増し、登録率が減少することが懸念された。さらに、何よりも、個人情報に郵送すること、個人情報を事務局で扱うこと、レジストリ登録を事務局が行うに際しての管理についての倫理的なリスクが懸念され、手法を変更することが望ましいと結論せざるを得なかった。

このため、従来通り、レジストリへの登録は患者・家族の同意を得て医師(主治医)が WEB 入力で行い、2 年目以降の更新も、同意を得て医師が行うこととした。WEB にて匿名化されたデータは名古屋医療センター臨床研究センター(臨床中核病院)にて集積・管理・分析する。

改訂した研究計画書、説明同意書、調査項目(登録票および追跡票)は倫理委員会の承認を得た(2014 年 1 月 23 日)。

D. 結論

本レジストリの運用により、希少難治性てんかん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、将来の我が国発のエビデンスの構築が期待される。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、希少難治性てんかん患者に対する医療支援体制の充実と、重篤な障害に至る患者が減少することによる社会経済学的効果をもたらすことが期待される。

E. 研究発表

1.論文発表

- Yamamoto Y, Takahashi Y, Imai K, Mishima N, Yazawa R, Inoue K, Itoh K, Kagawa Y, Inoue Y. Risk factors for hyperammonemia in pediatric patients with epilepsy. *Epilepsia*. 2013; 54(6): 983-9.
- Takahashi Y, Yamazaki E, Mine J, Kubota Y, Imai K, Mogami Y, Baba K, Matsuda K, Oguni H, Sugai K, Ohtsuka Y, Fujiwara T, Inoue Y. Immunomodulatory therapy versus surgery for Rasmussen syndrome in early childhood. *Brain Dev*. 2013 Sep;35(8):778-85
- Inoue Y, Usui N, Hiroki T, Shimizu K, Kobayashi S, Shimasaki S. Bioavailability of intravenous fosphenytoin sodium in healthy Japanese volunteers. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2013 Jun;38(2):139-48.
- Yamamoto Y, Takahashi Y, Imai K, Miyakawa K, Nishimura S, Kasai R, Ikeda H, Takayama R, Mogami Y, Yamaguchi T, Terada K, Matsuda K, Inoue Y, Kagawa Y. Influence of CYP2C19 polymorphism and concomitant antiepileptic drugs on serum clobazam and N-desmethyl clobazam concentrations in patients with epilepsy. *Ther Drug Monit*. 2013 Jun;35(3):305-12.
- Fujitani S, Matsuda K, Nakamura F, Baba K, Usui N, Tottori T, Mihara T, Terada K, Usui K, Inoue Y, Kajita Y, Wakabayashi T. Statistical parametric mapping of interictal 123I-iomazenil SPECT in temporal lobe epilepsy surgery. *Epilepsy Res*. 2013 Sep; 106(1-2): 173-80.
- Oguni H, Otsuki T, Kobayashi K, Inoue Y, Watanabe E, Sugai K, Takahashi A, Hirose S, Kameyama S, Yamamoto H, Hamano S, Baba K, Baba H, Hong SC, Kim HD, Kang HC, Luan G, Wong TT. Clinical analysis of catastrophic epilepsy in infancy and early childhood: results of the Far-East Asia Catastrophic Epilepsy (FACE) study group. *Brain Dev*. 2013 Sep; 35(8): 786-92.
- Usui D, Shimada S, Shimojima K, Sugawara M, Kawasaki H, Shigematu H, Takahashi Y, Inoue Y, Imai K, Yamamoto T. Interstitial duplication of 2q32.1-q33.3 in a patient with epilepsy, developmental delay, and autistic behavior. *Am J Med Genet A*. 2013 May;161A(5):1078-84.
- Usui N, Baba K, Matsuda K, Tottori T, Terada K, Usui K, Araki K, Araki Y, Hosoyama H, Inoue Y, Mihara T. Mesial temporal lobe epilepsy with no specific histological abnormality: A distinct surgically remediable syndrome. *Epilepsy Behav*. 2013 Dec; 29(3): 542-7
- Inoue K, Suzuki E, Yazawa R, Yamamoto Y, Takahashi T, Takahashi Y, Imai K, Koyama S, Inoue Y, Tsuji D, Hayashi H, Itoh K. Influence of Uridine Diphosphate Glucuronosyltransferase 2B7 -161C>T polymorphism on the concentration of valproic acid in pediatric epilepsy patients. *Ther Drug Monit*, 20 December 2013 doi: 10.1097/FTD.0000000000000012
- Takayama R, Fujiwara T, Shigematsu H, Imai K, Takahashi Y, Yamakawa K, Inoue Y. Long-term course of Dravet syndrome: a study from an epilepsy center in Japan. *Epilepsia* in press
- Inoue Y. Reflex epilepsy. Duchowny M, Helen Cross J, Arzimanoglou A eds, *Pediatric Epilepsy*, McGraw Hill 2013:228-232.
- 寺田清人、馬場好一、井上有史。頭蓋内脳波からみたてんかんと睡眠。睡眠医療 2013;7(2):211-6.
- 中野友義、西田拓司、井上有史。成人てんかんの治療ガイドライン。日本精神科病院協会雑誌 2013;32(2):32-36.
- 井上有史。てんかん診療の最新状況。Asahi Medical 2013;496(3):20-21

荒木保清、井上有史。抗てんかん薬治療の現状と展望。医薬ジャーナル 2013;49(5):

井上有史。向精神薬の長期継続服用と免許取得不可の判断。日本医事新報 2013; 4654(7/6):82-3.

寺田清人、井上有史。抗てんかん薬の薬物血中濃度測定。救急・集中治療 2013;25(11): 1342-50.

井上有史、池田浩子。徐波睡眠既持続性棘徐波を示すてんかん性脳症。大槻泰介、須貝研司、小国弘量、井上有史、永井利三郎編、希少難治てんかん診療マニュアル。診断と治療社、2013:34-36.

井上有史、池田仁。環状 20 番染色体てんかん症候群。大槻泰介、須貝研司、小国弘量、井上有史、永井利三郎編、希少難治てんかん診療マニュアル。診断と治療社、2013:79-80.

2.学会発表等

Inoue Y. Values & pitfalls of seizure semiology (adults and children). ASEPA Workshop on Epilepsy Surgery, Bangkok, 27-28 July 2013

Inoue Y. Presurgical evaluation: neuropsychology/psychiatry. ASEPA Workshop on Epilepsy Surgery, Bangkok, 27-28 July 2013

Inoue Y. Postoperative complications. ASEPA Workshop on Epilepsy Surgery, Bangkok, 27-28 July 2013

Inoue Y. Comprehensive care in epilepsy. Epilepsy Regional Masterclass, Bangkok, June 14, 2013

井上有史。薬物治療と QOL。てんかんの診断と治療、東京、2013.6.9

井上有史。高齢者のてんかんについて。脳を護る、名古屋、2013.6.19

井上有史。てんかんと資格制限。特別講演、日本神経学会第 98 回近畿地方会、奈良、2013.6.22

井上有史。てんかんのある人の生活をささえる。市民公開講座「てんかんを知ろう」、伊東市、2013.7.7

井上有史。成人てんかんの薬物治療について。イーケプラ学術講演会、新潟、2013.8.24

井上有史。てんかん発作の基礎を学ぶ。大田区役所、東京、2013.8.30

井上有史。てんかん連携～静岡での提案。第 7 回 てんかん地域ネットワーク研究会。静岡、2013.11.1

井上有史。てんかん診療の現状と問題点。てんかん・運動異常生理学講座設立記念シンポジウム、京都、2013.11.3

井上有史。薬物治療（成人）、てんかんのケア（成人）。第 1 回石川県てんかん医療研究会教育セミナー。金沢、2013.12.15

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

Rare Epilepsy Syndrome Registry (RES-R)

症例レジストリ 調査項目 <登録票>

プルダウンメニュー化する

施設番号： 登録医師番号：

病歴番号：

イニシャル (姓・名)：

生年月日 (西暦)： 年／ 月／ 日／

性別： 男、女 双生児の有無： 無、有

登録年月日 (西暦)：

てんかん症候群 (プルダウン選択)

1. 新生児期に発症するてんかん
2. 大田原症候群
3. 早期ミオクロニー脳症 (EME)
4. West 症候群：点頭てんかん
5. Doose 症候群：ミオクロニー失立てんかん
6. Dravet 症候群
7. 女性に発症する PCDH19 関連てんかん
8. 焦点遊走性乳児部分てんかん
9. Lennox-Gastaut 症候群
10. 睡眠時持続性棘徐波 (CSWS) を示すてんかん性脳症
11. Landau-Kleffner 症候群
12. ミオクロニー欠伸てんかん
13. 進行性ミオクローヌステんかん
14. 片側けいれん・片麻痺・てんかん症候群
15. Aicardi 症候群
16. Rasmussen 症候群
17. スタージウェーバー症候群
18. 傍シルビウス裂症候群
19. 片側巨脳症
20. 限局性皮質異形成
21. 視床下部過誤腫
22. 異形成性腫瘍
23. 海馬硬化症
24. 結節性硬化症
25. 環状 20 番染色体てんかん症候群
26. グルコース転移酵素欠損症
27. Rett 症候群
28. その他

てんかん症候群の診断（確実、かなり確実、診断保留）

家族歴：てんかん、熱性発作、神経疾患（）、なし

基礎疾患：脳形成異常、血管性病変、周産期障害、外傷、脳炎・脳症、腫瘍、
神経皮膚症候群、海馬硬化症、代謝障害、遺伝子異常、染色体異常、
その他、不明

基礎疾患の詳細（記載）：（）

基礎疾患の発病年齢（）歳（）月、出生前性、不明

発達障害：有、無

発症前より あり（）歳（）月～、なし

登録時の発達年齢：歳 月（遠城寺式、KIDS、田中ビネー、新版K式、Vineland、他）
あるいは知的障害 IQ：（WISC、WAIS、その他）

行動評価（可能な場合）：

他の発達・認知障害の有無：自閉症スペクトラム、ADHD、LD、記憶障害、失語、
失行、失認、その他（）、なし、不明

神経学的所見の有無：麻痺（）、感覚障害、失調、不随意運動、
その他（）、なし、不明

精神症状の有無：幻覚妄想状態、感情障害、神経症性障害、人格・行動障害、
睡眠障害、その他（）、なし、不明

他の併存症の有無（記載）：無、有（）、不明

発作型と発現時期

発症年齢（）歳（）月

登録時の発作型（番号、複数可）：

登録時の主発作（番号）：

登録時の主発作頻度：

1. 日単位（発作が日に1回以上）
2. 週単位（発作日が週に1～6日）
3. 月単位（発作日が月に1～3日）
4. 年単位（発作日が年に1～11日）
5. 年単位以上（発作日が数年に1日）
6. 発作消失（年間）

発作の誘因（記載）：

- ①発熱や入浴、②光、パターン等、③音、④触覚、
⑤行為・運動、⑥情動、⑦睡眠障害、⑧食事、
⑨ゲーム、⑩会話や計算などの高次機能、⑪月経、
⑫その他（）、なし、不明

発作型

1. スパズム、
2. 強直、
3. 間代、
4. 強直間代、
5. 欠神、
6. ミオクローヌス、
7. 失立、
8. 部分運動／感覚、
9. 精神、
10. 自律神経、
11. 複雑部分、
12. 二次性全般、
13. 笑い、
14. けいれん重積、
15. 非けいれん重積、
16. その他（）

脳波所見

登録時の脳波所見（番号）：

（代表的脳波図を送付）

MRI 病変の部位:

1. 不明 (MRI-invisible)
2. 微小病変(直径 1cm 未満)
3. 局在病変(直径 1~3cm)
4. 脳葉単位
5. 多葉性
6. 一側大脳半球
7. 両側大脳半球
8. Not available

局在可能であれば:(側頭葉 前頭葉 頭頂葉 後頭葉
島 視床下部 その他)
(代表的 CT/MRI を送付)

遺伝子検査の有無: なし、あり ()

他の検査(特記すべきもの):

(画・写真があれば送付)

治療開始年齢:()歳 ()月

治療

薬物治療: 有、無

他の治療: ACTH: 有、無 ケトン食: 有、無 その他:

手術の有無: 有、無

- ①切除手術 病変/脳葉切除
- ②多葉切除
- ③半球切除
- ④脳梁離断(部分、全)
- ⑤迷走神経刺激

手術時年齢 歳 月、 歳 月

治療効果: あり 効果のあった治療内容(記載):

なし

登録前の社会機能:

- ① 就学前、②就学(普通)、③就学(特別支援)、④就労(普通)、⑤就労(障害)、
⑥就労支援(作業所、福祉工場、施設など)、⑦家事、⑧無職、⑨その他()、⑩不明

登録時の社会機能(上記の番号):

制度利用:

- ① 乳幼児医療費助成、②小児慢性特定疾患、③重度心身障害費助成、④難治性特定疾患、
⑤療育手帳()、⑥精神保健福祉手帳(級)、⑦身体障害者手帳(級)、
⑧障害者年金(級)、⑨要介護()、⑩その他()、⑪利用なし、⑫不明

脳波所見

1. Suppression-burst pattern
2. Hypsarrhythmia
3. Slow spike-wave-complex
4. Fast spike-wave-complex
5. Electrical status during slow sleep (ESES, CSWS)
6. Focal/hemispheric spikes/sharp waves
7. Multifocal spikes
8. PLEDS
9. Other paroxysmal activities:
10. Photoconvulsive response
11. No epileptic activities
12. Abnormal background activities
13. Normal EEG
14. Not available