

病理組織レポジトリシステム構築の進捗状況の報告

分担研究者 齊藤 祐子 国立精神・神経センター病院 臨床検査部 医長

研究要旨

てんかん外科切除検体を研究に有用に活用するために、切除検体のレポジトリシステムを構築することを目的とし、まず診断の標準化への取り組み、データベースの作成を行った。

A. 研究目的

てんかん外科切除検体を研究に有用に活用するために、切除検体のレポジトリシステムを構築する。

B. 研究方法

切除標本の病理情報について、施設間での統一を図るために、担当者間でのコンセンサスを得る機会を設ける。またレポジトリシステム構築のための、関係施設に共通した研究同意書を作成する。またレポジトリの登録のためのセキュリティの高いデータベースの作り込みを行う。

（倫理面への配慮）

同意書および、レポジトリシステム構築について倫理委員会申請を行う。

C. 研究結果

診断の統一に関しては、同一症例を複数施設の病理担当者が診断し、標準化を行った。困難例については、適宜ディスカッションを行った。同意書については既に施設間での研究同意を盛り込んでいる新潟大学の同意書を参考に同意書の作成を行っている。データベースについては、個人情報盛り込まれたものでもセキュリティが保たれるデータベースがほぼ完成した。現在、試験的に、使用し不具合について、改訂を行っている。

D. 結論

てんかん病理については、未だ診断基準について、解決すべき事がある。質の高いレポジトリシステム構築のためには診断の統一が重要である。また研究同意については、倫理的な配慮に充分配慮する必要があり、検討が必要である。データベースの作成はほぼ済んでおり同意書等の問題の解決後に運用が可能と思われる。

E. 研究発表

1. 論文発表

Kamiya K, Sato N, Saito Y et al. Accelerated myelination along fiber tracts in patients with hemimegalencephaly. J Neuroradiol. In press.

2. 学会発表

濱保英樹ら。焦点切除術は奏功せず、右半球離断術によりてんかん発作が消失した Rasmussen 症候群の 6 歳女児；第 54 回日本神経病理学会総会学術研究会 (P-2-C22) NEUROPATHOLOGY33:155,2013.4.24-26

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 |

てんかん切除標本レポジトリ及び症例レジストリシステムの構築計画

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

はじめに

てんかんは1%ほどの高い有病率であり、軽症であっても社会参加に支障をきたすことがある。また少数であるが難治な場合は生命・発達予後が悪いため、てんかん治療の質を向上させることは社会に大きな恩恵をもたらす。治療の質を追求するためには、臨床試験・治験が不可欠であり、そのためには臨床試験・治験のために必要な症例の集積を高める仕組みが求められる。本研究では、多くの医療機関との臨床試験・治験ネットワークを構築して、疾患レジストリを通して症例集積性を高め、また切除標本レポジトリの構築を計画して研究の進展を促進することを目的とする。こうしたレジストリ・レポジトリが構築されることで、集積された症例を用いた臨床試験および治験の施行が加速され、てんかん診療の向上に寄与することが期待される。

A. てんかん切除標本レポジトリの構築計画

レポジトリの現存例としては、ヒューマンサイエンス振興財団が運営していた「ヒト組織バンク」は、国内の医療機関から提供されたヒト組織を保管・検査し、研究者に譲渡する役割を担っていた。2013年4月1日からは業務を(独)医薬基盤研究所に移管され、「難病研究資源バンク」と名称を変えて存続している。移管後は利用者登録を経ないとウェブ上で検体リストを閲覧できないが、移管前には疾患や臓器などの項目を含むリストの閲覧がある程度可能であった。そこでは一般外科からの検体提供がほとんどであり、脳組織バンクとしてはほぼ機能していなかった。ただし今後は、こうした既存の組織バンクの活用や連携も重要な手段となりえるかもしれない。

次に、切除標本レポジトリ構築の出口戦略について検討する。何事においても、新たな仕組みを構築する際には、目的に適うように予めデザインすることが肝心である。もし不十分な計画のもと構築されるならば、後々に変更しようと試みても、骨組み自体を変更することは困難で、微修正し得たにしろ、使えないものになり下がる危険は高い。

したがって、レポジトリ構築の段階から、レポジトリ利用者の目線に立った計画を立案することを重要視した。

仮想研究者Aが、てんかんの病態解明のために研究を立案したとする。この仮想研究には、あるてんかんの病態の外科標本の解析が必要であるため、Aは、極めてまれな疾患の外科標本を多数取り寄せることを要する。Aの所属する施設にはそのような標本を有さず、てんかん切除標本レポジトリに、組織を取り寄せるために申請する。Aは、てんかん切除標本レポジトリのホームページに、インターネットからアクセスし、研究計画書をアップロードする。レポジトリ事務局は、審査の上、Aの研究を認可する。Aは、再びホームページにアクセスし、診断、組織保存条件、性別、年齢、発作予後、などの検体属性を入力し、該当する組織リストを得る。この中から、必要な組織を選択して入手を申請する。申請を受けた事務局は、組織が保存されている各施設に、発送を依頼し、Aは組織を受け取る。こうした流れを想定した。

こうした仮想の流れが滞りなく進むために、予め想定が必要な重要事項を列挙しておくことが必

要である。まず、生体ヒト組織が研究利用されることについては、各施設で術前説明の折、検体提供者である外科患者が、レポジトリ登録の説明をなされ、同意する必要がある。また、保存組織は、一元管理だと各施設から集められる必要があるが、その手続きが煩雑となる可能性があり、むしろ各施設での個別管理として保存方法を定めておけばよいのではないかと考える。さらに、レポジトリ事務局には、貴重な組織がいかがげんな研究者にばら撒かれることを避けるための審査委員会を設けるべきで、個々の研究を審査委員会で審査するのがふさわしいであろう。加えて、運営母体とその運営原資についても、安定したものとすべきである。

## B. 症例レジストリシステム

そもそも患者レジストリは次の4軸、①運用目的、②運用主体、③登録主体、④情報の共有範囲、に分類することができる(1)。運用目的は、医学的、福祉的、治療のため、と分類され、運用目的と、運用主体は密接に関係する。学会関与だと医学的情報のことが多く、またすべてを対象にすると項目が膨大になり、情報収集率が著しく低下するため、目的を絞った運用とせざるを得ない。

運用主体については、厚生労働省、学会、患者会、医療機関、企業などがあり、運用主体によって、具体的な目標、情報収集方法、運用の安定性、などが影響を受けるため、特定の研究者によって構築されたものは、早期に大規模な運営主体による事業としての運用に切り替えるべきである。登録主体については、登録者へのインセンティブが必要で、医師と患者の両方で入力するレジストリは相互を補完する上で意義がある。

情報の共有範囲については、まずは患者レジストリを運用するグループに限ることで、低コストでかつ包括同意が取りやすいなどのメリットがある。そしていずれは第三者にも共有を許すことで研究者の新規参入から臨床試験の促進を図るのが望ましい。ただし参入者が適切な研究者であるかを審査する組織が必要で、審査委員会の設置との

課題が上がる。

これらのことを鑑み、レジストリ構築における原案として、研究班が計画し、当初は運営主体を担うがいずれ日本てんかん学会に運営を継承することを想定する。国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター病院がレジストリ事務局となり、イーピーエス株式会社はデータセンターとなり、患者会/家族会はウェブでのリンクをして生活・療養で有用な情報の提供などを行うこととする。

## C. 考察

てんかんという病態が複雑で混合された症候群の新たな治療開発の糸口を見つけるためには、個々の施設での臨床研究の成果では不十分であり、もどかしさが解消し得ない。近年は科学のみならず金融や経済においてもビッグデータの活用が有用であるように、データの母集団の拡大と解析は、問題解決の重要な方法である。

てんかん研究において、その病態の原因臓器である脳の病理標本を研究することは、直接的な手法につながり、極めて重要である。しかし、その活用において、てんかん外科における切除標本は個々の施設で管理されているために、希少な病態の研究を行うにも母集団が小さく、高いエビデンスを提供することが困難なのが実態である。

こうした問題を解決するためには、全国レベルで切除標本のレポジトリを構築する構想が、さまざまな疾患で持ち上がっており、てんかんにおいても、こうした機運に乗じるべくてんかん切除標本レポジトリを構築する計画を検討することとなった。

合わせて希少難治性てんかんの症例レジストリシステムの確立は病因解明と治療法の開発に有用と考えられる。システムの素案において、患者が主体的に登録するレジストリシステムであることは、将来患者に、臨床試験および治験の参加を促すことに有用であろう。レジストリの存在自体は、インターネット、医療者、患者会から知ってもらうような啓蒙が必要である。手続きとしてはダウンロードか事務局郵送で登録用紙を入手し送付す

ることになるが、人件費の負担を軽減するために、あらかじめ円滑な事務手続きを計画すべきであろう。運用目的は「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・臨床的研究を促進させ、我が国発のエビデンス構築を目指す。」などと、明確化することで、目的に沿うシステムの構築に役立ちうる。運用主体は、当初は研究班であるが、継続性を持たせるため、日本てんかん学会などに母体を移すことが望ましい。登録主体は、患者が主となって登録し、医師が支援する。情報の共有範囲は、当初は本研究班の関係者に限るが、徐々に広げることで、臨床試験や治験の促進につなげる。データ連携では、てんかん病理組織レポジトリなどと ID 連関などでデータ連携をとり、研究に有用な事業とする。

こうしたレジストリシステムが、臨床計画に実際にどのように関与していくかについて、課題を解決する必要がある。

#### D. 参考文献

(1) 2012年 森田瑞樹ら、「患者が主体となった患者レジストリに関する検討」、平成24年度難治性疾患等克服研究事業、伊藤班)

小児慢性特定疾患治療事業との連携

分担研究者 佐々木 征行 国立精神・神経医療研究センター病院 小児神経科 部長

研究要旨

小児難治性てんかん患者レジストリー（登録システム）を作成するに当たって、小児慢性特定疾患治療事業と連携が可能であるかどうかについて、より詳細に検討した。小児難治性てんかん患者登録システムを構築するために小児慢性特定疾患治療事業のデータを利用することは、今後の活用の点で問題が大きいと考えられた。独自のシステムを構築する必要性がある。

A-1. 研究目的

本研究班においては、小児難治性てんかん患者レジストリー（登録システム）を作成する予定になっている。この登録システムをスムーズに運営できるように準備研究として、先行して実施されている小児慢性特定疾患治療事業のシステム内容や運営方法等を調査し、連携の実施可能性について検討を加えた。

B-1. 研究方法

小児慢性特定疾患治療事業との連携

本事業の管理者は、国立成育医療研究センター研究所成育政策科学研究部である。平成17年度以降の登録疾患のうち、てんかん関連は以下の3疾患である。West症候群、Lennox-Gastaut症候群、Dravet症候群（乳児重症ミオクロニーてんかん）である。

この事業は医療費の助成制度をインセンティブにした患者家族による任意の登録制度である。ある病院で小児が上記疾患のいずれかと診断されたときに、希望する家族・保護者が診断書を病院で書いてもらい（診断書料が発生）担当役所に任意に提出する。その後、年に1回の更新作業が発生する（そのたびに診断書料が発生）。

集計を行うのは各都道府県である。それぞれの書類から診断名、新規・継続の別などを集計し、

データだけ成育医療センターに集められている。

連結不可能匿名化が行われているため、もとなつた情報に直接当たることは不可能であるし、データの信頼性を確認することは一切不可能である。

この集計データを読んで分かることを簡単にまとめ、本登録制度の問題点についても検討する。

C-1. 研究結果

(1) West症候群

平成16年度以降の新規の年間登録数は、約300件前後である。前年度からの継続が毎年約200件前後ずつ増加している。2010年度の新規および継続の合計登録数は、2447件であった。

新規年間登録数はかなり信頼のおける数字である。しかし年年の継続数はほぼ10年分の登録数に当り、惰性で登録されている可能性がある。診断の面では問題が大きいかもしれない。

(2) Lennox-Gastaut症候群

平成17年度以降の新規の年間登録数は、約50件前後である。前年度からの継続が毎年約30件前後ずつ増加している。2010年度の新規および継続の合計登録数は、440件であった。

予想以上に少ない数字である。West症候群からの移行例が正確に診断されて以内可能性がある。

(3) Dravet 症候群 (乳児重症ミオクロニーてんかん)

平成17年度以降の新規の年間登録数は、約30件前後である。前年度からの継続が毎年約20件前後ずつ増加している。2010年度の新規および継続の合計登録数は、178件であった。

こちらはかなり妥当な数字であると推定される。

#### D-1. 考察

小児慢性特定疾患治療事業で得られた上記の集計データは必要に応じて利用可能である。しかし、使用に当たっては以下のような多くの注意点が考えられる

##### 1) 全把握の困難性

登録は患者家族の任意性に任されるため、登録から漏れる場合がある。また年度途中で転居があると、登録忘れあるいは重複登録もあり得る。

##### 2) 診断の不正確性

担当医の診断で登録される。診断基準は明記されていない。多忙な外来の中で正確な診断を考察することは困難なこともある。従って昨年と同様の診断書が作成される結果となりやすい。診断に問題のある症例が含まれる可能性がある。

##### 3) データの遅滞

各都道府県で集計されたデータが1年以上遅れて提出され、集計される。タイムリーな集計は困難である。

##### 4) データクリーニングの不十分性

医療機関で手書き入力されたデータを非専門家が入力している。もし記載に入力ミスがあっても確認する方法がない。

##### 5) データの元にたどる方法がない

初めに述べたとおり、連結不可能匿名化されているので、これらの集計データと、病院名および個人識別情報はまったく連関していない。

小児慢性特定疾患治療事業のデータを利用することは、我が国における上記3疾患の発生数(新規登録数)についての大雑把な傾向を知るには有効と考える。また一般的な病院医師等を対象とす

るアンケート調査に較べれば患者捕捉数はずっと高いと考えられる。しかしながら、内容の正確性の点では問題が非常に大きい。また元データにたどれないため、追加情報を得ることもできないし、経年変化を知りたいときにも全く有用ではない。

従って、小児難治性てんかん患者レジストリーを作成するに当たっては、独自のシステムを構築する必要がある。

#### E. 研究成果発表

##### 1. 論文発表

- 1) 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* 2013 Jun;35(6):531-539.
- 2) Otsuki T, Honda R, Takahashi A, Kaido T, Kaneko Y, Nakai T, Saito Y, Itoh M, Nakagawa E, Sugai K, Sasaki M. Surgical management of cortical dysplasia in infancy and early childhood. *Brain Dev*. 2013 Sep;35(8):802-809.
- 3) Honda R, Kaido T, Sugai K, Takahashi A, Kaneko Y, Nakagawa E, Sasaki M, Otsuki T. Long-term developmental outcome after early hemispherotomy for hemimegalencephaly in infants with epileptic encephalopathy. *Epilepsy Behav*. 2013 Oct;29(1):30-35.
- 4) Endo Y, Saito Y, Otsuki T, Takahashi A, Nakata Y, Okada K, Hirozane M, Kaido T, Kaneko Y, Takada E, Okazaki T, Enokizono T, Saito T, Komaki H, Nakagawa E, Sugai K, Sasaki M. Persistent verbal and behavioral deficits after resection of the left supplementary motor area in epilepsy surgery. *Brain Dev*

2014 Jan;36(1):74-9.

2. 著書

佐々木征行：片側巨脳症．大槻泰介編集．稀少難  
治てんかん診療マニュアル．診断と治療社．東京．  
2013, p62-64.

3. 学会発表

無し

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

G. 参考文献

なし

### Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表



研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

| 著者氏名    | 論文タイトル名  | 書籍全体の<br>編集者名                             | 書 籍 名                 | 出版社名        | 出版地      | 出版年  | ページ   |
|---------|--|---|-----------------------|-------------|----------|------|---|
| 大槻泰介    | 申請時期に発症する難治てんかん、他  | 大槻泰介他<br>4人                               | 稀少難治てんかん診療マニュアル       | 診断と治療社      | 東京       | 2013 | pp186   |
| 須貝研司    | ・早期ミオクロニー脳症 (EME)<br>・遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん   | 大槻泰介、<br>ほか                               | 稀少難治てんかん診療マニュアル       | 診断と治療社      | 東京       | 2013 | 8-10<br><br>25-7  |
| 須貝研司    | ・熱性けいれんは将来てんかんになる？<br>・新生児期・乳児期に発症するてんかんの特徴は？<br>・幼児期・学童期に発症するてんかんの特徴は？<br>・思春期に発症するてんかんの特徴は？<br>・てんかんガイドラインとは？<br>・自己免疫性脳炎関連てんかんとは？<br>・ACTH療法とは？<br>・ケトン食療法とは？ | 松浦雅人、<br>ほか                               | てんかん診療のクリニカルクエスション200 | 診断と治療社      | 東京       | 2013 | 31-4<br><br>34-8<br>38-41<br><br>41-2<br><br>46-8<br>155-7<br><br>276-8<br>278-81 |
| 小国弘量    | West症候群（點頭てんかん）  | 大槻泰介他<br>4人                               | 稀少難治てんかん診断マニュアル       | 診断と治療社      | 東京       | 2013 | 11-14   |
| 小国弘量    | Doose 症候群（ミオクロニー失立てんかん）  | 大槻泰介他<br>4人                               | 稀少難治てんかん診断マニュアル       | 診断と治療社      | 東京       | 2013 | 15-17   |
| 小国弘量    | グルコーストランスポーター1 (GLUT-1DS) 欠損症  | 大槻泰介他<br>4人                               | 稀少難治てんかん診断マニュアル       | 診断と治療社      | 東京       | 2013 | 81-83   |
| 井上有史    | 徐波睡眠既持続性棘徐波を示すてんかん性脳症  | 大槻泰介他<br>4人                               | 稀少難治てんかん診療マニュアル       | 診断と治療社      | 東京       | 2013 | 34-36   |
| 井上有史、   | 環状20番染色体てんかん症候群  | 大槻泰介他<br>4人                               | 稀少難治てんかん診療マニュアル       | 診断と治療社      | 東京       | 2013 | 79-80   |
| Inoue Y | Reflex epilepsy  | Duchowny M, Helen Cross J, Arzimanoglou A | Pediatric Epilepsy    | McGraw Hill | New York | 2013 | 228-232   |

|        |                               |   |   |          |    |      |          |
|--------|-------------------------------|---|---|----------|----|------|----------|
| 廣瀬伸一   | 遺伝学的診断マニュアル                   | 大槻泰介他<br>4人                               | 稀少難治てんかん診療マニュアル                           | 診断と治療社   |    | 2013 | 109-113  |
| 廣瀬伸一   | 女性に発症するPCDH19関連てんかん           | 大槻泰介他<br>4人                               | 稀少難治てんかん診療マニュアル                           | 診断と治療社   |    | 2013 | 22-24    |
| 柿田明美   | てんかん原性の病理                     | 兼子直, 亀山茂樹                                 | てんかん専門医ガイドブック. 一てんかん専門医と専門医を目指す医師のための基礎知識 | 診断と治療社   | 東京 | 印刷中  |          |
| 柿田明美   | 病理診断マニュアル.                    | 大槻泰介他<br>4人                               | 稀少難治てんかん診療マニュアル.                          | 診断と治療社   | 東京 | 2013 | 114-113  |
| 柿田明美   | 限局性皮質異形成.                     | 大槻泰介他<br>4人                               | 稀少難治てんかん診療マニュアル.                          | 診断と治療社   | 東京 | 2013 | 65-67    |
| 白石秀明   | てんかんの機序と症状                    |   | ブレインナーシング                                 | メディカ出版   | 東京 | 2013 | 45-48    |
| 山本 仁   | 抗てんかん薬治療マニュアル、小児              | 大槻泰介他<br>4人                               | 稀少難治てんかん診療マニュアル                           | 診断と治療社   | 東京 | 2013 | p134-139 |
| 山本 仁、他 | てんかん重積とは                      | 松浦雅人                                      | てんかん診療のクリニカルクエスト                          | 診断と治療社   | 東京 | 2013 | p19-22   |
| 山本 仁、他 | 破壊型てんかんとは                     | 松浦雅人                                      | てんかん診療のクリニカルクエスト                          | 診断と治療社   | 東京 | 2013 | p22-24   |
| 亀山茂樹   | 疾患の特徴と診断のポイント<br>21. 視床下部過誤腫. | 大槻泰介,<br>須貝研司,<br>小国弘量,<br>井上有史,<br>永井利三郎 | 稀少難治てんかん診療マニュアル.                          | 診断と治療社   | 東京 | 2013 | p68-69,  |
| 亀山茂樹   | 視床下部過誤腫に対する治療法の選択             | 片山容一,<br>富永悌二,<br>斎藤延人<br>(編集)            | ビジュアル脳神経外科6<br>間脳・下垂体・傍鞍部、                | メジカルビュー社 | 東京 | 2013 | 60-71    |
| 高橋幸利   | I章 疾患概念と診断基準、Rasmussen 症候群    | 大槻泰介他<br>4人                               | 稀少難治性てんかん診療マニュアル                          | 診断と治療社   | 東京 | 2013 | 54-56    |
| 高橋幸利   | II章 診断マニュアル、免疫介在性てんかん診断マニュアル  | 大槻泰介他<br>4人                               | 稀少難治性てんかん診療マニュアル                          | 診断と治療社   | 東京 | 2013 | 126-131  |

|            |   |                      |   |        |    |      |         |
|------------|---|----------------------|---|--------|----|------|---------|
| 高橋幸利       | Ⅲ章 治療マニュアル、その他の内科的治療マニュアル                               | 大槻泰介他<br>4人          | 稀少難治性<br>てんかん診<br>療マニュアル  | 診断と治療社 | 東京 | 2013 | 146-150 |
| 高橋幸利       | 脳炎によるてんかん重積   | 編集：日本<br>てんかん学<br>会  | てんかん専<br>門医ガイド<br>ブック   | 診断と治療社 | 東京 | 2013 | 印刷中     |
| 高橋幸利       | その他の急性病態  | 編集：日本<br>てんかん学<br>会  | てんかん専<br>門医ガイド<br>ブック   | 診断と治療社 | 東京 | 2013 | 印刷中     |
| 高橋幸利、<br>他 | てんかん  | 編集：山崎<br>麻美、坂本<br>博昭 | 小児脳神経<br>外科学(改訂<br>2版)  | 金芳堂    | 京都 | 2013 | 印刷中     |
| 永井利三郎      | Lennox-Gastaut 症候群                                      | 大槻泰介、<br>ほか          | 稀少難治<br>てんかん診<br>療マニュアル   | 診断と治療社 | 東京 | 2013 | 28-33   |
| 小林勝弘       | 大田原症候群(サプレッシ<br>ョン・バーストをもつ早期<br>乳児てんかん性脳症、<br>EIEE)     | 大槻泰介他<br>4人          | 稀少難治<br>てんかん診<br>断マニユ<br>アル：疾患の特<br>徴と診断の<br>ポイント                       | 診断と治療社 | 東京 | 2013 | 6-7     |
| 小林勝弘       | 脳波診断マニュアル   | 大槻泰介他<br>4人          | 稀少難治<br>てんかん診<br>断マニユ<br>アル：疾患の特<br>徴と診断の<br>ポイント                       | 診断と治療社 | 東京 | 2013 | 93-99   |
| 池田昭夫、<br>他 | てんかん重積の治療   |                      | 今日の神経疾<br>患治療指針第<br>2版  | 医学書院   | 東京 | 2013 | 694-700 |
| 池田昭夫、<br>他 | ミオクローヌスの診断と治<br>療                                       | 梶龍兒                  | 不随意運動の<br>診断と治療   |        | 東京 | 2013 |         |
| 池田昭夫       | 進行性ミオクローヌステ<br>んかん(PME)                                 | 大槻泰介他<br>4人          | 稀少難治性<br>てんかん診<br>療の手引き   |        | 東京 | 2013 | 43-46   |
| 池田昭夫、<br>他 | 認知症とてんかん発作を見<br>誤らないために、認知症と<br>てんかん発作の合併を見落<br>とさないために | 朝田隆                  | 精神科臨床エ<br>キスパートシ<br>リーズ「誤診<br>症例から学ぶ<br>認知症と老年<br>期の精神・神<br>経疾患の鑑<br>別」 | 医学書院   | 東京 | 2013 |         |
| 池田昭夫       | てんかん、神経疾患   | 日本臨床内<br>科医会         | 内科処方実<br>践マニユ<br>アル   | 日本医学   | 東京 | 2013 | 348-354 |

|        |                                      |                 |                               |            |    |      |                    |
|--------|--------------------------------------|-----------------|-------------------------------|------------|----|------|--------------------|
| 池田昭夫   | 機能的疾患（てんかん、けいれん重積状態、片頭痛）<br>神経・運動器疾患 | 井村裕夫            | わかりやすい内科学第4版                  | 文光堂        | 東京 | 2013 |                    |
| 池田昭夫、他 | 成人脳波検査データの判読時のポイント                   | 野村努             | 検査診断学への展望                     | 南江堂        | 東京 | 2013 | 493-502            |
| 池田昭夫   | 私はこう治療している                           |                 | 今日の治療方針 2014年版<br>臨床          | 医学書院       | 東京 | 2014 | 879-882            |
| 池田昭夫   | 私はこう治療している                           |                 | 今日の治療方針 2014年版<br>臨床(ポケット版)   | 医学書院       | 東京 | 2014 | Vol. 56<br>879-882 |
| 池田昭夫、他 | ヒトの運動の制御機構と病態                        | 辻省次総編集、高橋良輔専門編集 | アクチュアル脳・神経疾患の臨床 パーキンソン病と運動異常) | 中山書店       | 東京 | 2013 | 21-30              |
| 池田昭夫、他 | ミオクローヌス                              | 辻省次総編集、高橋良輔専門編集 | アクチュアル脳・神経疾患の臨床 パーキンソン病と運動異常) | 中山書店       | 東京 | 2013 | 119-127            |
| 池田昭夫、他 | てんかんの診断と治療                           | 門脇孝、小室一成、宮地良樹監修 | 診療ガイドライン up to date 2013-2014 | メディカルレビュー社 | 東京 | 2014 |                    |
| 馬場好一   | 海馬硬化を伴う内側側頭葉てんかん.                    | 大槻泰介他4人         | 希少難治てんかん診断マニュアル               | 診断と治療社     | 東京 | 2013 | 73-75              |
| 馬場好一   | 外科治療マニュアル                            | 大槻泰介他4人         | 希少難治てんかん診断マニュアル               | 診断と治療社     | 東京 | 2013 | 151-156            |
| 齊藤祐子、他 | 神経病理学的検査                             | 北川泰久            | 神経・精神疾患マニュアル                  | 日本医師会      | 東京 | 2013 | 72-73              |
| 佐々木征行  | 片側巨脳症                                | 大槻泰介他4人         | 希少難治てんかん診療マニュアル               | 診断と治療社     | 東京 | 2013 | 62-64              |

雑誌

| 発表者氏名         | 論文タイトル名  | 発表誌名                 | 巻号 | ページ     | 出版年  |
|---------------|--|----------------------|----|---------|------|
| TaisukeOtsuki | Epilepsy surgery for hemispheric syndromes in infants: Hemimegalencephaly and hemispheric cortical dysplasia | Brain & Development. | 35 | 742-747 | 2013 |

|  |   |                     |        |         |      |
|--|---|---------------------|--------|---------|------|
| Taisuke OTSUKI, Takanobu KAIIDO, Kenji SUGAI, Masayuki   | Posterior Disconnection in Early Infancy to Treat Intractable Epilepsy with Multilobar Cortical Dysplasia   | Neuro Med Chir      | 53     | 47-52   | 2013 |
| Hirokazu Oguni, Taisuke Otsuki, Katsuhiko Kobayashi, Yushi Inoue, Eiji Watanabe, Kenji Sugai, Shinichi Hirose, Shigeki Kameyama, Hitoshi Yamamoto, Koichi Baba, Hiroshi Baba | Clinical analysis of catastrophic epilepsy in infancy and early childhood: Results of the Far-East Asia Catastrophic Epilepsy (FACE) study group  | Brain & Development | 35     | 786-792 | 2013 |
| Taisuke Otsuki, Takanobu Kaido, Yuko Saito, Kenji Sugai, Masayuki Sasaki   | Surgical management of cortical dysplasia in infancy and early childhood  | Brain & Development | 35     | 802-809 | 2013 |
| Otsuki T,  | Increased Ki-67 immunoreactivity in the white matter in hemimegalencephaly.   | Neurosci Lett       | 26:548 | 244-8   | 2013 |
| Otsuki T   | The Surgical Task Force, Commission on Therapeutic Strategies of the ILAE : Cavernoma-related epilepsy: Review and recommendations for management-Report of the Surgical Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. | Epilepsia           | 54(12) | 2025-35 | 2013 |
| Otsuki T, Kaido T, Sugai K, Sasaki M   | Persistent verbal and behavioral deficits after resection of the left supplementary motor area in epilepsy surgery.   | Brain Dev           | 36(1)  | 74-9    | 2014 |
| Sugai K  | De novo mutations in the autophagy gene WDR45 cause static encephalopathy of childhood with neurodegeneration in adulthood.   | Nat Genet           | 45(4)  | 445-9   | 2013 |
| Sugai K, Sasaki M  | MRI, MR spectroscopy, and diffusion tensor imaging findings in patient with static encephalopathy of childhood with neurodegeneration in adulthood (SENDA)  | Brain Dev           | 35(5)  | 458-61  | 2013 |

|  |   |                              |        |          |      |
|--|---|------------------------------|--------|----------|------|
| Sugai K                                | A Novel Double Mutation in the ABCD1 Gene in a Patient with X-linked Adrenoleukodystrophy: Analysis of the Stability and Function of the Mutant ABCD1 Protein | JIMD Rep                     | 10     | 95-102   | 2013 |
| Sugai K                                | Clinical spectrum of early onset epileptic encephalopathies caused by KCNQ2 mutation  | Epilepsia                    | 54(7)  | 1282-7   | 2013 |
| Sugai K,, Kaido T, Ohtsuki T, Sasaki M | Late-onset epilepsy in children with acute febrile encephalopathy with prolonged convulsions: A clinical and encephalographic study                           | Brain Dev                    | 35(6)  | 531-9    | 2013 |
| Sugai K, Sasaki M, Otsuki T            | Long-term developmental outcome after early hemispherotomy for hemimegalencephaly in infants with epileptic encephalopathy                                    | Epilepsy Behav               | 29(1)  | 30-5     | 2013 |
| 須貝 研司                                  | 熱性けいれん  | 小児科                          | 54     | 485-91   | 2013 |
| 須貝 研司                                  | 薬物治療管理の実践 小児科疾患 てんかん(小児)  | 薬局                           | 64     | 1318-33  | 2013 |
| Inoue Y                                | Bioavailability of intravenous fosphenytoin sodium in healthy Japanese volunteers.  | Eur J Drug Metab Pharmacokin | 38     | 139-48   | 2013 |
| Inoue Y                                | Statistical parametric mapping of interictal 123I-iomazenil SPECT in temporal lobe epilepsy surgery   | Epilepsy Res                 | 106    | 173-80   | 2013 |
| Inoue Y                                | Mesial temporal lobe epilepsy with no specific histological abnormality: A distinct surgically remediable syndrome  | Epilepsy Behav               | 29     | 542-7    | 2013 |
| Inoue Y Yukitoshi T                    | Long-term course of Dravet syndrome: a study from an epilepsy center in Japan   | Epilepsia                    | 55     | In press | 2014 |
| 廣瀬伸一                                   | てんかん  | 小児神経学の進歩                     | 42     | 106-112  | 2013 |
| 廣瀬伸一                                   | 治療における最近の新薬の位置づけ (薬効別) ~新薬の広場~ 抗てんかん薬   | 医薬ジャーナル新薬展望 2013             | 49S-1  | 273-277  | 2013 |
| 廣瀬伸一                                   | 急性脳症における遺伝子解析   | 小児内科                         | 45 (2) | 176-178  | 2013 |

|           |  |                          |          |           |                |
|-----------|--|--------------------------|----------|-----------|----------------|
| 廣瀬伸一      | 小児神経学の新たな展開ーゲノム科学による病因不明・難治性小児神経疾患の病態解明への戦略  | 日本小児科学会雑誌                | 107 (9)  | 1383-1388 | 2013           |
| 廣瀬伸一      | 小児欠伸てんかんと初期診断した 25 例の臨床経過と脳派所見   | 福岡大医紀                    | 40 3/4 号 | 105-110   | 2013           |
| Hirose S. | Genotype-Phenotype Correlations in Alternating Hemiplegia of Childhood.  | Neurology                |          |           | 2014           |
| Hirose S  | Current Trends in Dravet syndrome Research.  | J Neurol Neurophysiol.   |          |           | 2013 in press. |
| Hirose S  | Detection of SCN1A mutations in patients with severe myoclonic epilepsy in infancy by custom resequence array.   | Journal of Epileptology. | 21       | 5-13.     | 2013           |
| Hirose S  | A novel prophylactic effect of furosemide treatment on autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy (ADNFLE).  | Epilepsy Res.            | 107(1-2) | 127-37    | 2013           |
| Hirose S  | ADORA2A polymorphism predisposes children to encephalopathy with febrile status epilepticus.   | Neurology.               | 80(17)   | 1571-6    | 2013           |
| Hirose S  | Intermediate form between alternating hemiplegia of childhood and rapid-onset dystonia-parkinsonism.   | Mov Disord.              |          |           | 2013           |
| Hirose S  | Oral mexiletine for lidocaine-responsive neonatal epilepsy.  | Brain Dev.               | 35(7)    | 667-9     | 2013           |
| Hirose S  | Novel HCN2 Mutation Contributes to Febrile Seizures by Shifting the Channel's Kinetics in a Temperature-Dependent Manner.                                      | PLOS ONE.                | 8(12)    | e80376    | 2013           |
| Hirose S  | Properties of a novel GABA <sub>A</sub> receptor $\gamma$ 2 subunit mutation associated with seizures.   | J Pharmacol Sci.         | 121(1)   | 84-7      | 2013           |
| Hirose S  | Genetic analysis of PRRT2 for benign infantile epilepsy, infantile convulsions with choreoathetosis syndrome, and benign convulsions with mild gastroenteritis | Brain Dev.               | 35(6)    | 524-30    | 2013           |

|                      |   |                         |          |         |      |
|----------------------|---|-------------------------|----------|---------|------|
| Hirose S             | A recurrent KCNT1 mutation in two sporadic cases with malignant migrating partial seizures in infancy.  | Gene                    | 531(2)   | 467-71  | 2013 |
| Hirose S,<br>Oguni H | Identification of ATP1A3 mutations by exome sequencing as the cause of alternating hemiplegia of childhood in Japanese patients.                    | PLOS ONE                | 8(2)     | e56120  | 2013 |
| Hirose S             | A case of severe progressive early-onset epileptic encephalopathy: unique GABAergic interneuron distribution and imaging.                           | J Neurol Sci.           | 327(1-2) | 65-72   | 2013 |
| Hirose S             | Early onset and focal spike discharges as indicators of poor prognosis for myoclonic-astatic epilepsy.  | Brain Dev.              |          |         | 2013 |
| Hirose S             | Genetics Commission of the International League Against E. SCN1A testing for epilepsy: application in clinical practice.                            | Epilepsia               | 54(5)    | 946-52  | 2013 |
| Hirose S             | A human Dravet syndrome model from patient induced pluripotent stem cells.  | Mol Brain               | 6        | 19      | 2013 |
| Hirose S             | The effect of SCN1A mutations on patient-derived GABAergic neurons: what are the implications for future Dravet syndrome therapeutics?              | Future Neurol.          | 8(5)     | 487-9   | 2013 |
| Hirose S             | PCDH19-related female-limited epilepsy: further details regarding early clinical features and therapeutic efficacy.                                 | Epilepsy Res            | 106(1-2) | 191-9   | 2013 |
| Kakita A             | Oligodendroglioma (WHO grade I) in a young epilepsy patient: a specific entity lying within the spectrum of dysembryoplastic neuroepithelial tumor? | Neuropathology          | 33 (6)   | 645-651 | 2013 |
| Kakita A             | Electrocorticographic-histopathologic correlations implying epileptogenicity of dysembryoplastic neuroepithelial tumor (DNT).                       | Neurol Med Chir (Tokyo) | 53 (10)  | 676-687 | 2013 |
| Kakita A             | Surgical pathologic features of cerebral cortical lesions taken from 600 patients with intractable epilepsy.  | Brain Dev               | 35 (8)   | 793-801 | 2013 |



|  |  |                          |                     |         |      |
|--|--|--------------------------|---------------------|---------|------|
| Kakita A                               | Optical imaging of human epileptogenic tissues in vitro.   | Neuropathology           | 33 (4)              | 469-474 | 2013 |
| 柿田明美                                   | てんかん外科病理学の実際.  | 新潟医学会誌                   | 127 (5)             | 221-237 | 2013 |
| Kakita A                               | Suppressed expression of autophagosomal protein LC3 in cortical tubers of tuberous sclerosis complex.  | Brain Pathol             | 23 (3)              | 254-262 | 2013 |
| Kakita A                               | Significance of horizontal propagation of synchronized activities in human epileptic neocortex investigated by optical imaging and immunohistological study. | Epilepsy Res             | 104 (1/2)           | 59-67   | 2013 |
| Kakita A                               | Phenotypic spectrum of COL4A1 mutations: porencephaly to schizencephaly.   | Ann Neurol               | 430 (1)             | 394-399 | 2013 |
| Shiraishi H                            | Magnetoencephalography localizing spike sources of atypical benign partial epilepsy.   | Brain Dev                | Epub ahead of print |         | 2013 |
| 白石秀明                                   | 脳磁図の臨床応用に関する文献レビュー(第4報): 精神科疾患・認知症   | 臨床神経生理学                  | 41                  | 46-53   | 2013 |
| Shiraishi H                            | Magnetoencephalographic analysis of paroxysmal fast activity in patients with epileptic spasms.  | Epilepsy Research        | 104                 | 68-77   | 2013 |
| Nobukazu Nakasato                      | The usefulness of subtraction ictal SPECT and ictal near-infrared spectroscopic topography in patients with West syndrome                                    | Brain & Development      | 35                  | 887-893 | 2013 |
| Nobukazu Nakasato                      | Parental satisfaction and seizure outcome after corpus callosotomy in patients with infantile or early childhood onset epilepsy                              | Seizure                  |                     |         | 2013 |
| Nobukazu Nakasato                      | Time-varying inter-hemispheric coherence during corpus callosotomy   | Clinical Neurophysiology |                     |         | 2013 |
| Nobukazu Nakasato                      | Increase in the number of patients with seizures following the Great East-Japan Earthquake   | Epilepsia                |                     |         | 2013 |
| Hideaki Shiraishi<br>Nobukazu Nakasato | Magnetoencephalography localizing spike sources of atypical benign partial epilepsy  | Brain & Development      |                     |         | 2013 |

|  |  |   |  |  |  |
|--|--|---|--|--|--|
| 中里信和   | 小児難治てんかんに対する脳梁離断術—長期発作寛解例の特徴—  | 脳と発達  | 45   | 195-198  | 2013   |
| 中里信和   | 脳梁離断術によりてんかん焦点が顕在化した多発結節を伴う結節性硬化症の一例   | No Sinkei Geka                              | 41(5)  | 421-428  | 2013   |
| 中里信和   | 小児難治てんかんにおける早期外科治療の利点  | 脳と発達  | 45   | 193-194  | 2013   |
| 中里信和   | ビデオ脳波モニタリングおよび脳磁図を用いた外傷性てんかんの診断  |   |  |  |  |
| 中里信和   | てんかん診療ABC<br>第1回～第11回  | 脳神経外科速報                                     | 23(3)<br>23(4)<br>23(5)<br>23(6)<br>23(8)<br>23(9)<br>23(10)<br>23(11)<br>23(12)<br>24(1)<br>24(2) | 304-306<br>440-448<br>546-548<br>572-674<br>924-972<br>1038-1041<br>1162-1165<br>1280-1283<br>140-1403<br>94-97<br>150-153 | 2013<br><br><br><br><br><br><br><br><br><br>2014 |
| 亀山茂樹   | 笑い発作   | てんかん研究                                      | 31   | 86-73  | 2013   |
| Yukitoshi Takahashi  | Cerebellar symptoms in a case of acute limbic encephalitis associated with autoantibodies to glutamate receptors $\delta 2$ and $\epsilon 2$ . | Clinical Neurology and Neurosurgery         | 115(4)   | 481-483  | 2013   |
| Yukitoshi Takahashi, Yushi Inoue   | Interstitial Duplication of 2q32.1-q33.3 in a Patient With Epilepsy, Developmental Delay, and Autistic Behavior.                               | American Journal of Medical Genetics Part A | 161A   | 1078-1084  | 2013   |
| Yukitoshi Takahashi, Yushi Inoue   | Risk factors for hyperammonemia in pediatric patients with epilepsy.   | Epilepsia                                   | 54(6)  | 983-989  | 2013   |
| Yukitoshi Takahashi, Koichi Baba, Hirokazu Oguni, Kenji Sugai, Yushi Inoue | Immunomodulatory therapy versus surgery for Rasmussen syndrome in early childhood.   | Brain & Development                         | 35   | 778-785  | 2013   |

|                                      |  |                              |         |           |          |
|--------------------------------------|--|------------------------------|---------|-----------|----------|
| Yukitoshi Takahashi, Yushi Inoue     | Influence of CYP2C19 polymorphism and concomitant antiepileptic drugs on serum clobazam and N-desmethyl-clobazam concentrations in patients with epilepsy. | Therapeutic Drug Monitoring. | 35(3)   | 305-312   | 2013     |
| Yukitoshi Takahashi                  | A mild form of adult-onset opsoclonus-myoclonus syndrome associated with antiglutamate receptor antibodies   | JAMA Neurology.              | 70(5)   | 654-655   | 2013     |
| Yukitoshi Takahashi                  | A discrepancy between clinical course and magnetic resonance imaging in a case of non-herpetic acute limbic encephalitis.                                  | Neurology International.     | 5 e7    | 23-27     | 2013     |
| Yukitoshi Takahashi, Shinichi Hirose | PCDH19-related Female-Limited Epilepsy—Independent Clinical Entity and Differences from Dravet Syndrome  | Epilepsy Research            | 106     | 191-199   | 2013     |
| Yukitoshi Takahashi                  | Case report on vitamin B6-responsive epilepsy due to inherited GPI deficiency.   | Neurology                    | 81      | 1467-1469 | 2013     |
| Yukitoshi Takahashi, Yushi Inoue     | Genetic variations of immunoregulatory genes associated with Rasmussen syndrome.   | Epilepsy Research.           | 107     | 238-243   | 2013     |
| Takahashi Y                          | Immunopathological significance of ovarian teratoma in patients with anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis.                                      | Eur Neurol.                  | 71(1-2) | 42-48     | 2013     |
| Yukitoshi Takahashi                  | Association of acute cerebellar ataxia and human papilloma virus vaccination: a case report" in its current form for publication                           | Neuropediatrics              |         |           | in press |
| Takahashi Y                          | A novel treatment-responsive encephalitis with frequent opsoclonus and teratoma.   | Annals of Neurology          |         |           | in press |
| Takahashi Yukitoshi                  | Lymphopenia Helps Early Diagnosis of Systemic Lupus Erythematosus for Patients with Psychosis as an Initial Symptom  | Psychosomatics               |         |           | in press |
| Yukitoshi Takahashi                  | Acute Cerebellitis Following Hemolytic Streptococcal Infection.  | Pediatric Neurology          |         |           | in press |

|                                  |  |  |       |         |  |          |
|----------------------------------|--|--|-------|---------|--|----------|
| Yukitoshi Takahashi              | Specific HLA types are associated with anti-epileptic drug-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in the Japanese.            | Future medicine                                |       |         |  | in press |
| Yukitoshi Takahashi              | Increased interleukin-17 in the cerebrospinal fluid in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: a case-control study of rapidly progressive dementia        | Journal of Neuroinflammation.                  |       |         |  | in press |
| Yukitoshi Takahashi              | Anti-NMDAR autoimmune encephalitis   | Brain & Development                            |       |         |  | in press |
| Yukitoshi Takahashi              | Abnormal Pupillary Light Reflex with Chromatic Pupillometry in Gaucher disease.  | Annals of Clinical and Translational Neurology |       |         |  | in press |
| Takahashi Yukitoshi, Inoue Yushi | Influence of Uridine Diphosphate Glucuronosyltransferase 2B7 -161C>T Polymorphism on the Concentration of Valproic Acid in Pediatric Epilepsy Patients | Therapeutic Drug Monitoring                    |       |         |  | in press |
| Yukitoshi Takahashi              | Neuronal Antibodies in Creutzfeldt-Jakob Disease   | JAMA Neurology                                 |       |         |  | in press |
| 高橋幸利、                            | Antibody Update グルタミン酸受容体自己抗体  | Brain and Nerve                                | 65    | 345-353 |  | 2013     |
| 高橋幸利、馬場好一、井上有史                   | 小児てんかん外科 早期手術患者の発見と利点 - 発達の観点から -  | 脳と発達   | 45    | 199-205 |  | 2013     |
| 高橋幸利                             | 伝染性単核球症に続発し脳脊髄液に抗グルタミン酸受容体 $\delta 2$ 抗体をみとめた急性小脳失調症.  | 臨床神経学  | 53(7) | 555-558 |  | 2013     |
| 高橋幸利                             | 難治 epileptic spasm を有する症例における ACTH 療法反復施行の検討.  | 脳と発達   | 45    | 281-287 |  | 2013     |
| 高橋幸利                             | GluR $\delta 2$ 抗体 (NR2B 抗体) - 神経疾患における意義.   | 神経内科   | 79(3) | 354-362 |  | 2013     |
| 高橋幸利                             | 卵巣奇形腫を合併し抗 NMDA 受容体抗体陽性の glioblastoma の 1 例.   | 臨床神経学  | 53(9) | 712-715 |  | 2013     |