

希少難治性てんかんのレジストリ構築による総合的研究

研究分担者 白石 秀明 北海道大学病院小児科 助教

研究要旨

北海道地区における、希少難治性てんかんレジストリ構築を開始した。長期的探索のためのレジストリと、横断的探索のためのレジストリに関し、患者からの同意に基づき、平成26年12月末時点で、23名の登録を行った。

A. 研究目的

希少難治性てんかんの成因、経過を含めた実態調査を行うための、症例登録を行うことにより、未だ克服されていないてんかん発作を駆逐するための治療法の探索、確立を行う。相当長期間にわたる探索研究を行うことにより、本疾患に付随する問題点を明確にすることにより、疾患克服のための体制作りを行うことを目的とする。

B. 研究方法

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）に基づく、全国調査研究を北海道地区において開始した。

国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター倫理委員会にて許可承認された、研究計画書に基づき、北海道大学病院における研究計画書、患者への説明文書の作成を行い、同院倫理委員会への提出を行い、本年10月30日に同委員会の承認を得た。

国立病院機構名古屋医療センターにて構築された、レジストリシステムを使用し、患者登録を行った。登録内容は、病名、原因、発症時期、知能指標、発作症状、脳波所見、神経画像所見、社会生活状態、手術所見を登録した。

（倫理面への配慮）

上記研究計画に関しては、北海道大学病院倫理委員会の承認を得ている。研究への参加においては、説明文書に基づき患者本人、あるいはその代諾者に対して説明を行い、文書にて同意を得た。

C. 研究結果

23例（男11例、女12例）に対して、説明同意を得た後、登録を行った。年齢は5ヶ月から32歳で、平均16歳1ヶ月であった。

てんかん症候群の内訳は、症候性全般てんかん：3例、症候性局在関連てんかん：17例、未決定てんかん：3例であった。特発性てんかん症例はなかった。

原因は脳血管障害：3例、感染症：3例、皮質形成異常：1例、脳腫瘍：2例、視床下部過誤腫：1例、Leigh脳症：1例、Dravet症候群：3例、海馬硬化症：1例、結節性硬化症：1例、大田原症候群：1例、West症候群：2例、裂脳症：1例、Menkes病：1例、不明：2例であった。発達遅滞合併症例は17例であった。

全例が症例登録の後、横断的研究に登録された。

D. 考察

症例登録を行ったが、北海道大学病院は北海道の中で、特に難治てんかん症例が集積する三次病院であり、発達遅滞を合併し、寝たきりで全介助を必要とする難治症例が多く存在した。故に、てんかん発作頻度も高く、また、病因も多岐に渡った。今後、横断研究を進める意味において、様々な症例が存在することは、研究施行において、有用であることが示唆された。

E. 結論

長期的横断研究に対する準備が整いつつある。今後、症例数の蓄積を行い、情報の精度を上げる事により、新たな知見が見いだされる事が期待された。

G. 研究発表

論文発表

1. Shiraishi H, Haginoya K, Nakagawa E, Saitoh S, Kaneko Y, Nakasato N, Chan D, Otsubo H: Magnetoencephalography localizing spike sources of atypical benign partial epilepsy. *Brain Dev* (査読あり) 2014; 36: 21-27.
2. Ito T, Otsubo H, Shiraishi H, Yagyu K, Takahashi Y, Ueda Y, Takeuchi F, Takahashi K, Nakane S, Kohsaka S, Saitoh S. Advantageous information provided by magnetoencephalography for patients with neocortical epilepsy. *Brain Dev* (査読あり) 2014 May 10. pii: S0387-7604 (14) 00100-4. doi: 10.1016/j.braindev.2014.04.006. [Epub ahead of print]
3. Glykys J*, Dzhalala V*, Egawa K*, Balena T, Saponjian Y, Kuchibhotla KV, Baskai BJ, Kahle KT, Zeuthen T, Staley KJ. Local impermeant anions establish the neuronal chloride concentration.

Science. (査読あり) 2014; 7; 343(6171): 670-5. (* : these authors were equally contributed)

4. Egawa K, Yamada J, Furukawa T, Yanagawa Y, Fukuda A. Cl⁻ homeodynamics in gap-junction-coupled astrocytic networks on activation of GABAergic synapses. *J. Physiol.* (査読あり) 2013; 15: 3901-3917.
5. Egawa K. and Fukuda A. Pathophysiological power of improper tonic GABA conductances in mature and immature models. *Front. Neural Circuits*. (査読あり) 2013 Oct 24; 7: 170 (1-14).
6. Sueda K, Takeuchi F, Shiraishi H, Nakane S, Sakurai K, Yagyu K, Asahina N, Kohsaka S, Saitoh S. Magnetoencephalographic analysis of paroxysmal fast activity in patients with epileptic spasms. *Epilepsy Res* (査読あり) 2013; 104: 68-77.
7. 白石秀明 けいれんの機序と原因 小児内科 (査読なし) 2014; 46: 1217-20.

学会発表

1. 中島翠 “Magnetoencephalography relating with volume of focal cortical dysplasia.” 第56回日本小児神経学会学術総会 平成26年5月27日 (浜松市・一般口演)
2. 白石秀明 「脳磁図による非定型良性小児部分てんかんの診断・治療と病態解析」第29回日本生体磁気学会 平成26年5月26日 (吹田市・招待講演)
3. 大塚耕右「Tourette症候群に対する反復経頭蓋磁気刺激療法の有用性」平成26年5月28日 第56回日本小児神経学会 (浜松市・一般口演)

4. Midori Nakajima 「Spatial congruence of Magnetoencephalography spike dipoles for focal cortical dysplasia」平成26年8月7日-10日 10th Asian&Oceanian Epilepsy Congress (Singapore・一般口演)
 5. Midori Nakajima “Dynamic statistical parametric mapping (dSPM) for Focal Cortical Dysplasia (FCD) at the bottom of sulcus” 平成26年8月24日-28日 19th International Conference on Biomagnetism (Halifax, Canada・ポスター発表)
 6. Kosuke Otsuka “Diagnostic application of magnetoencephalography for detection of epileptogenic cortical lesion in MRI study” 平成26年8月24日-28日 19th International Conference on Biomagnetism (Halifax, Canada・ポスター発表)
 7. Hideaki Shiraishi (Organizer and Chair): “Impact investigation of MEG as direct diagnostic methods” 平成26年8月24日-28日 19th International Conference on Biomagnetism (Halifax, Canada・シンポジウム)
 8. Kiyoshi Egawa “Angelman Syndrome” 平成26年8月28日 19th International Conference on Biomagnetism (Halifax, Canada・シンポジスト)
 9. Midori Nakajima “Focal Cortical dysplasia” 平成26年8月28日 19th International Conference on Biomagnetism (Halifax, Canada・シンポジスト)
 10. Hideaki Shiraishi “Atypical benign partial epilepsy in childhood (ABPE)” 平成26年8月28日 19th International Conference on Biomagnetism (Halifax, Canada・シンポジスト)
 11. Kazuyori Yagyu “Schizophrenia and autism spectrum disorder” 平成26年8月28日 19th International Conference on Biomagnetism (Halifax, Canada・シンポジスト)
 12. Yuki Ueda Special Interest Group 1 「Dravet syndrome: Up-to-Date and future treatment strategy for Dravet syndrome in our institution」10月2日-3日 第48回日本てんかん学会学術集会(東京・招待講演)
 13. 白石秀明「てんかんと睡眠：睡眠中にみられるてんかん発作～発達期」10月2日-3日 第48回日本てんかん学会学術集会(東京・招待講演)
 14. 白石秀明「特発性部分てんかんのAtypical evolutionをめぐって：脳磁図から見えること」10月2日-3日 第48回日本てんかん学会学術集会(東京・招待講演)
 15. Hideaki Shiraishi “Not all but the most patients with CSWS are Atypical benign partial epilepsy in childhood” 平成26年12月5日-9日 68th Annual Meeting of American Epilepsy Society (Seattle, Washington・ポスター発表)
 16. Midori Nakajima “Volume and location of focal cortical dysplasia with Magnetoencephalography; convexity vs. bottom of sulcus” 平成26年12月5日-9日 68th Annual Meeting of American Epilepsy Society (Seattle, Washington・ポスター発表)
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得 なし
 2. 実用新案登録 なし
 3. その他 なし

希少難治性てんかんのレジストリ構築による総合的研究：

東北地区レジストリ統括、生理診断

分担研究者 中里 信和 東北大学大学院医学系研究科 教授

研究要旨

東北地区の希少難治性てんかんレジストリを行うため、連携機関病院としての東北大学病院において、てんかん科と小児科の専門医からなる登録体制を確立した。本計画の倫理審査を東北大学大学院医学系研究科倫理委員会に申請し、2015年1月26日付けでの承認を得たので、今後、実際のレジストリを開始予定である。さらに、希少難治性てんかんの生理診断精度を向上させるべく、頭皮脳波、頭蓋内脳波、脳磁図を組み合わせた電気生理診断法に関する研究を行った。その結果、てんかん性棘波や高周波振動など、てんかん性異常活動の検出率の向上、局在診断の精度向上、病態診断の特異度の向上に関連する成果を得ることができた。さらに正常脳機能の局在診断・病態診断に関する成果も得られ、将来的な外科治療を行う際の脳機能マッピングに資する成果と考えられた。

A. 研究目的

東北地区の希少難治性てんかんレジストリを行うため、連携機関病院としての東北大学病院における登録体制確立を第1の目的とした。ついで、希少難治性てんかんの生理診断精度を向上させるべく、頭皮脳波、頭蓋内脳波、脳磁図を組み合わせたてんかん異常波の電気生理診断法の改良を第2の目的とし、同じ装置を用いての正常脳機能の局在診断法の改良を第3の目的とした。

B. 研究方法

第1の目的のために、東北大学病院てんかん科および小児科の専門医5名からなる登録チームを構成し「希少難治性てんかんのレジストリによる総合的研究」と題した研究計画を東北大学医学系研究科倫理委員会に提出して倫理審査を依頼した。

第2の目的のために、てんかん患者におい

て頭皮脳波、頭蓋内脳波、脳磁図によるてんかん性棘波の測定と解析、高周波振動の診断と解析を行った。その際、睡眠活動をモニタリングすることによって、てんかん性異常波が覚醒、NREM睡眠、REM睡眠など異なる覚醒-睡眠ステージで、どのようなふるまいを示すかに着目して解析を行った。

第3の目的のために、頭皮脳波、頭蓋内脳波、脳磁図による脳機能局在の研究を実施した。その際、機能的タスクをかけた状態での誘発反応や高周波振動のふるまいを観察した。

C. 研究結果

第1の研究計画については、東北大学大学院医学系研究科倫理委員会からの承認を、2015年1月26日付けで得ることができた。ただし研究期間の都合により実際の本格的レジストリは次年度となる見込みである。

第2の研究においては、てんかん性棘波の

信号源推定を行ったところ頭皮脳波と脳磁図に若干の違いはあるものの、両者の併用によっててんかん原生の部位診断が高い精度で実施できることが判明した。この部位において、当初はMRI所見が正常と判断された症例であっても、脳溝の深部に存在する小さい大脳皮質形成異常が検出されることがわかった。この部位の外科的切除で発作が消失した例も経験しており、頭皮脳波と脳磁図を用いた非侵襲的信号源推定の有用性が確認された。さらに薬剤抵抗性てんかんで外科治療を実施する際に頭蓋内電極を留置した症例では、高周波振動の出現頻度と部位を異なる睡眠ステージで解析した結果、REM睡眠ではNREM睡眠にくらべて高周波振動の出現頻度は低下するものの、てんかん原生領域に限局した分布を示すことが明らかになった。従来、REM睡眠期はてんかん性異常が少ないため、あまり診断には役立たないと考えられていたが、われわれの研究によって、外科治療を考慮する際の異常部位の絞り込みにおいては、かえってREM睡眠期に絞った解析が有用であると考えられた。

第3の研究においては、体性感覚誘発磁界、聴覚誘発磁界、視覚誘発磁界、言語関連磁界を測定することによって、非侵襲的に正常脳機能の局在を推定する方法をてんかんの臨床面で応用することが可能となった。

D. 考察

希少難治てんかんのレジストリ事業においては、診断の精度を向上させるために、頭皮脳波、頭蓋内脳波、脳磁図を組み合わせた手法が有用と考えられる。とくに異なる睡眠ステージでのてんかん性突発波および高周波振動を解析することは、多くの異常活動の中からてんかん原生に特異的な領域を絞り込む上できわめて重要なことが判明し、将来、外科治療を考える上での有用性が示唆された。

とくに希少難治てんかんは乳幼児期・小児期に発見されることが多いため、非侵襲的診断法の確立がきわめて重要と考えられた。

E. 結論

東北地区の希少難治性てんかんレジストリを行うため、連携機関病院としての東北大学病院における登録体制を確立し、希少難治性てんかん診断精度を向上させるための、頭皮脳波、頭蓋内脳波、脳磁図を組み合わせた電気生理的手法を改良することができた。

F. 研究発表

論文発表

- 1) Kakisaka Y, Jin K, Kato K, Iwasaki M, Nakasato N: Seizure freedom after lamotrigine rash: a peculiar phenomenon in epilepsy. *Int Med* 53: 2521-2522, 2014
- 2) Kato K, Jin K, Itabashi H, Iwasaki M, Kakisaka Y, Aoki M, Nakasato N: Earlier tachycardia onset in right than left mesial temporal lobe seizures. *Neurology* 83: 1232-1236, 2014
- 3) Fujikawa M, Kishimoto Y, Kakisaka Y, Jin K, Kato K, Iwasaki M, Nakasato N: Obsessive-compulsive behavior induced by levetiracetam. *J Child Neurol*, 2014 [Epub ahead of print]
- 4) Usubuchi H, Kawase T, Kanno A, Yahata I, Miyazaki H, Nakasato N, Kawashima R, Katori Y: Effects of contralateral noise on the 20-Hz auditory steady state response - magnetoencephalography study. *PLoS ONE* 9(6): e99457, 2014
- 5) Itabashi H, Jin K, Iwasaki M, Okumura E, Kanno A, Kato K, Tominaga T, Kawashima R, Nakasato N: Electro- and magneto-encephalographic spike source

- localization of small focal cortical dysplasia in the dorsal peri-rolandic region. *Clin Neurophysiol* 125: 2358-2363, 2014
- 6) Kakisaka Y, Fujikawa M, Kaneko S, Nakasato N: Prolonged depersonalization/derealization-like symptom after migraine headache: a case report. *Neurol Sci* 35: 1483-1484, 2014
- 7) Jin K, Nakasato N: Long-cherished dreams for epileptologists and clinical neurophysiologists: Automatic seizure detection in long-term scalp EEG. *Clin Neurophysiol* 125:1289-1290, 2014
- 8) Kakisaka Y, Jin K, Kato K, Iwasaki M, Nakasato N: Temporal intermittent rhythmic delta activity and abdominal migraine. *Neurol Sci* 35: 627-628, 2014
- 9) Shiraishi H, Haginoya K, Nakagawa E, Saitoh S, Kaneko Y, Nakasato N, Chan D, Otsubo H: Magnetoencephalography localizing spike sources of atypical benign partial epilepsy. *Brain Dev* 36:21-27, 2014
- 10) Haginoya K, Uematsu M, Munakata M, Kakisaka Y, Kikuchi A, Nakayama T, Hino-Fukuyo N, Tsuburaya R, Kitamura T, Sato-Shirai I, Abe Y, Matsumoto Y, Wakusawa K, Kobayashi T, Ishitobi M, Togashi N, Iwasaki M, Nakasato N, Iinuma K: The usefulness of subtraction ictal SPECT and ictal near-infrared spectroscopic topography in patients with West syndrome. *Brain Dev* 35: 887-893, 2013
- 11) Kawase T, Kanno A, Takata Y, Nakasato N, Kawashima R, Kobayashi T: Positive auditory cortical responses in patients with absent brainstem response. *Clin Neurophysiol.* 125: 148-153, 2014
- 学会発表
- 1) Nakasato N, Itabashi H, Jin K, Iwasaki M, Tominaga T: Detection and localization of EEG and MEG spikes in cases with small cortical dysplasia often overlooked on MRI. 8th Asian Epilepsy Surgery Congress. October 4-6, 2014, Tokyo (Invited Lecture)
- 2) Nakasato N, Rampp S: Epilepsy: theory and grounding. The 19th International Conference on Biomagnetism. August 24-28, 2014, Halifax, Canada (Symposium)
- 3) Iwasaki M, Uematsu M, Nakayama T, Hino-Fukuyo N, Haginoya K, Osawa S, Shimoda Y, Jin K, Nakasato N, Tominaga T: Clinical factors for long-term seizure remission and developmental outcome after one-stage corpus callosotomy. American Epilepsy Society 2014 Annual Meeting, Seattle, December 6th, 2014 (Poster)
- 4) Sakuraba R, Iwasaki M, Okumura E, Jin K, Kakisaka Y, Kato K, Tominaga T, Nakasato N: High-rate REM sleep high-frequency oscillations (HFOs) are specific to epileptogenicity. American Epilepsy Society 2014 Annual Meeting, Seattle, December 8th, 2014 (Poster)
- 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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

希少難治性てんかんのレジストリ構築による総合的研究

研究分担者 山本 仁 聖マリアンナ医科大学小児科 教授

研究要旨

本研究において 27 疾患を含む 21 の希少難治性てんかん症候群およびそれ以外の希少難治性てんかんと 24 の原因疾患を対象にレジストリを構築した。関東地区で症例を集積し、さらに追跡調査を行って希少難治性てんかんの病態、発達・併存障害、治療反応、社会生活状態に関する疫学的な根拠を得ることを推進している。この研究により、診断基準、重症分類、診療・治療およびケアの指針を作成・改訂・普及し適切な医療支援・福祉政策に役立てることができると思われた。

A. 研究目的

希少難治性てんかん（対応する原因疾患を含む）の関東地区レジストリを行い、患者数の把握、医学的および日常・社会生活上の根拠・問題点を抽出し、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って医療の向上・QOL向上・政策提言に活用しうる知見の収集を行う。これらにより、稀少てんかんに対する医療支援体制の充実、重篤な障害の減少、医療社会経済効果を得るようにする。

B. 研究方法

すべての希少難治性てんかん症候群につき、疾患登録、13 ヶ月間に登録された症例での横断的疫学研究、そのなかで新規に発症した希少難治性てんかんまたは新たな診断名に移行した対象者につき縦断的観察研究を行う。これらの3つの研究で得られたエビデンスに基づき、診断基準および重症度分類の策定・改訂を行い、日本てんかん学会に診断基準の承認を得る。併せて診療ガイドラインの策定・改訂を行い、日本てんかん学会に承認を得て公

表する。現在、倫理委員会の承認を得てWEB入力フォーマットの最終調整を行い症例登録を開始した。目標達成の見込みは3年間で50症例であり、今年度中には30症例以上の登録を済ませる方針である。

（倫理面への配慮）

本研究の成果は医学雑誌や学会などを通じて公表されるが、番号化するため患者や個人の名前、身元が明らかになることはなく登録者のプライバシーは保護される。

C. 研究結果

現在までの登録疾患リスト

1. West 症候群（點頭てんかん）5 例、
2. ミオクロニー欠神てんかん 1 例
3. Lennox-Gastaut 症候群 1 例
4. 進行性ミオクロヌステんかん 1 例
5. 海馬硬化症を伴う内側側頭葉てんかん 1 例
6. Angelman 症候群 1 例
7. その他の焦点てんかん 2 例
8. その他の全般てんかん 2 例
9. その他の未決定てんかん 1 例

D. 考察

希少難治性てんかんを全国規模で集積、追跡調査を行うことにより病態、発達・併存障害、治療反応、社会生活状態、死亡に関する疫学的な根拠を得ることができる。本研究は希少難治性てんかん患者の病態の現状把握、罹病期間と病態の関係の検討、全体及び疾患分類別死亡率の推定に有用と思われた。

E. 結論

本研究により、希少難治性てんかん症候群の診断基準、重症分類、診療・治療およびケアの指針を作成・改訂・普及し適切な医療支援・福祉政策に役立てることができると思われた。

G. 研究発表

論文発表

1. 山本寿子、山本 仁、宮本雄策. 神経症候群、小頭症. 日本臨牀社 2 版、29 巻 : 295-298、2014.
2. 山本 仁、宮本雄策、山本寿子. 神経症候群、新生児けいれん. 日本臨牀社 2 版、31 巻 : 72-74、2014.

学会発表

1. 山本 仁. てんかんの診断、第 48 回日本てんかん学会、2014 年 10 月、東京
2. 宇田川紀子、山本 仁、村上浩史、他. 脳炎後難治性てんかんの 1 例、第 48 回日本てんかん学会、2014 年 10 月、東京

稀少難治てんかんのレジストリ構築による総合的研究：視床下部過誤腫

研究分担者 白水 洋史 国立病院機構西新潟中央病院 脳神経外科医長

研究要旨

稀少難治てんかんレジストリに登録された視床下部過誤腫症例について、疫学的背景を明らかにする。

A. 研究目的

日本における視床下部過誤腫の疫学的情報を把握する。

B. 研究方法

稀少難治てんかんレジストリに登録された症例より、視床下部過誤腫について、現存する患者の現在の病状や過去の病歴・治療歴を把握する。

（倫理面への配慮）

本研究に当たり、稀少難治てんかんレジストリにおいて採択された倫理基準を基に作成した説明書、同意書を、当院においても倫理委員会へ承認を申請し、承認が得られている。この範疇で、対象患者の登録・研究を行う。

C. 研究結果

現在のところ、レジストリに登録された視床下部過誤腫の症例は、当院で手術を行った症例、および術後の経過観察のために再来院された症例の数が中心となっている。当院からの登録は、ほぼ全例が紹介患者、および術後の患者であり、新規に診断された患者がないため、縦断研究に登録できた症例はいない。

D. 考察

視床下部過誤腫は、笑い発作という特異な発作症状を呈するまれなてんかん症候群を呈する。この笑い発作は、極めて薬剤難治性であることが知られている。また、視床下部過誤腫は、この難治性の笑い発作の他に、二次性てんかん原性として、笑い発作以外のでんかん発作を生じたり、てんかん性脳症として精神発達障害や行動異常などを生じたりする。薬剤難治性の笑い発作やてんかん性脳症としての行動異常などは、外科的治療により改善されることが多いが、視床下部という、脳の中で深部にあり、周囲に重要な構造物に囲まれる場所に発生するため、外科的治療も難易度が高く、合併症を生じる危険性も高いと言われている。

当院では、定位温熱凝固術という手術法を開発し、安全性が高く、かつこれまでの治療法に比べ格段に良好な治療成績を収め、これまで多数の患者の治療を行ってきた。これまでの業績の積算から、2008年5月より視床下部過誤腫センターを開設し、さらに多くの視床下部患者が治療のために全国より患者が紹介されている。近年、視床下部過誤腫および当院の治療法が認知されてくるようになり、

多数の患者をご紹介いただき、多くの経験を積ませていただく事となっているが、未だに治療が遅れて紹介されてくる患者も多く、多数の患者が長期にわたる難治てんかんに苦しんだり、知的障害や行動障害のためにQOLが障害される事となったり、不利益を被っている場合が見受けられる。

てんかんを伴う視床下部過誤腫の疫学情報としては、スウェーデンからの報告に基づく20万人に1人という有病率が用いられる。視床下部過誤腫は、思春期早発症という内分泌症状も呈することがあり、これ単独で発症しててんかんを有しないものも存在する。これらが混在することで、日本における正確な疫学情報は知られていなかった。当院で経験した患者に加え、このレジストリによりいまだ当院へ紹介されていない患者、他施設で治療された患者など、全体の把握できる可能性がある。これにより、より正確な日本における難治てんかンを呈する視床下部過誤腫を把握できると期待できる。当院での治療成績と、レジストリに登録された当院以外での症例の比較により、どのような治療の現状にあるかの把握も可能となると期待している。

なお、視床下部過誤腫の症例は、多くが診断後に当院へ来院しているため、今のところ当院で初めて診断され、レジストリに縦断研究として登録された症例は経験していない。視床下部過誤腫の治療の特性上、診断医のもとで治療が継続され、縦断研究に登録できる症例は少ないことが予想される。本レジストリの登録方法では、視床下部過誤腫の縦断的な情報は本レジストリから得られにくい可能性があることは、問題点の一つとしてあげられるかもしれない。

E. 結論

本レジストリ構築が進展することにより、

日本における視床下部過誤腫による難治てんかんのより正確な疫学情報が得られることを期待する。

G. 研究発表

学会発表

白水洋史, 村上博淳, 増田浩, 伊藤陽祐, 園田真樹, 亀山茂樹 大型巨大視床下部過誤腫に対する定位温熱凝固術 第37回日本てんかん外科学会(2014年2月6日-7日, 大阪)
白水洋史, 増田浩, 伊藤陽祐, 園田真樹, 亀山茂樹 視床下部過誤腫による難治てんかんの治療 -100連続症例に対する定位温熱凝固術- 第42回小児神経外科学会(2014年5月29日-20日, 仙台)

Hiroshi Shirozu, Hiroshi Masuda, Hiroatsu Murakami, Yosuke Ito, Masaki Sonoda, and Shigeki Kameyama. Stereotactic radiofrequency thermocoagulation of hypothalamic hamartoma in 100 consecutive patients. 11th European Congress on Epileptology (29th June-3rd July, 2014, Stockholm, Sweden)

白水洋史, 増田 浩, 伊藤陽祐, 園田真樹, 亀山茂樹 巨大視床下部過誤腫に対する定位温熱凝固術 第48回小児神経外科学会(2014年10月2日-3日, 東京)

Hiroshi Shirozu, Hiroshi Masuda, Hiroatsu Murakami, Yosuke Ito, Masaki Sonoda, and Shigeki Kameyama. Stereotactic radiofrequency thermocoagulation of hypothalamic hamartoma in 100 consecutive cases. 8th Asian Epilepsy Surgery Congress (4th -6th October, 2014, Tokyo)

H. 知的財産権の出願・登録状況 なし

レジストリ登録同意手続きの検討：外来再診患者

分担研究者 高橋 幸利^{1, 2, 3}

独立行政法人国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター 副院長

研究要旨

【目的】母集団の状況を正確に反映するレジストリを構築するためには、対象患者の登録をもれなく行うことが重要である。時間的に説明同意が難しい外来再診患者のレジストリ登録について検討した。

【方法】2014年11月の1か月間に、静岡てんかん・神経医療センターの分担研究者の外来再診を受診した83名を対象とした。保護者あるいは患者本人に説明同意文書を手渡し、自宅にて家族で同意説明書を精読し、次回受診までに同意できる場合は持参されるよう説明した。提出期限は設けなかった。2015年1月末までの同意書提出を調査し、同意書提出率に影響する要因を検討した。

【結果】2015年1月末までに受診した患者47例中、同意書を提出したのは21例（44.7%）で、てんかん診断別ではDravet症候群（75%）が高率であったが、特発性全般てんかん、症候性全般てんかんはゼロであった。発作頻度の高い週単位（66.7%）、日単位（36.8%）の症例で高率であった。居住地では愛知県と岐阜県（60%）が高率で、静岡県は36%と低かった。同胞が多いほど提出率が低い傾向があり、説明同意書配布時に母のみ受診症例では提出がゼロであった。

【結論】てんかん診断・発作頻度といった疾病の要因、居住地などの保護者の治療意欲を示唆する要因、同胞の数や受診時同伴者などの母親の多忙さと関連する因子が提出率に影響していた。これらの因子によりレジストリにバイアスが生じる可能性があり、外来再診患者のレジストリ登録法の検討を工夫する必要がある。

研究協力者：太田晶子¹（1 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター、2 岐阜大学医学部小児病態学、3 静岡県立大学薬学部）

A. 研究目的

希少難治性てんかんの多くは、乳幼児・小児期にてんかん性脳症を来し重度の発達障害に至るため、適切な診療体制の普及と有効な治療法の開発が喫緊の課題である。そのため我々は、希少難治性てんかんのレジストリを全国規模で行い、正確な患者数の把握、

医学的および日常・社会生活上の困難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目指している。

レジストリへの登録をもれなく行い、母集団の状況を正確に反映する大規模かつ公平なデータベースを構築することは、研究の成否

にとって重要である。我々は2014年度の研究で、説明同意が時間的に難しい外来再診患者のレジストリ登録について検討した。

B. 研究方法

2014年11月の1か月間に、静岡てんかん・神経医療センターの分担研究者（高橋幸利）の外来再診を受診した89名中てんかんの診断を受けている83名を対象とした。保護者あるいは患者本人に説明同意文書を手渡し、簡単に説明、自宅にて家族で同意説明書を精読し、次回受診までに同意できる場合は持参されるよう、疑問点があれば、次回受診時に質問していただくように、説明した。提出期限は定めなかった。約3か月後の2015年1月末に同意書を提出されたかどうかを調査し、同意書提出に影響する要因を検討した。

（倫理面への配慮）

静岡てんかん・神経医療センター倫理委員会にて承認された「2014-16 希少難治性てんかんのレジストリ構築による総合的研究」の方法により同意書を配布した患者を対象とした。

C. 研究結果

1. 対象症例の臨床特徴

2014年11月の再診で説明同意書を配布した83例は、男49例、女34例で、配布時年齢（平均±SD）は14.2±9.0歳、同胞の数は2.2±0.9人（患者を含む）、過去1年間の受診回数は6.1±3.2回、過去1年間の入院回数は0.5±1.4回であった。

説明同意書を配布した83例中、2015年1月末までに受診した患者は47例で、男25例、女22例、配布時年齢（平均±SD）は11.6±5.3歳、同胞の数は2.3±0.9人（患者を含む）、過去1年間の受診回数は7.6±3.4回、過去1年間の入院回数は0.6±0.8回であった。

2. 説明同意書と同意書提出

2015年1月末までに受診した患者47例中、同意書を提出したのは21例（44.7%）で、20例は自宅で同意する旨の同意書を記載し持参、1名が質問をした後同意し同意書を提出した。

3. てんかん病態と同意書提出

てんかん病態の要因として、①てんかん診断、②てんかんの原因、③発作頻度、④配布以降の受診回数、⑤過去1年間の受診回数と同意書提出率を検討した。

①てんかん診断と同意書提出率の関係を表1に示す。Dravet症候群（75%）>症候性局在関連性てんかん（50%）の順で、特発性全般てんかん、症候性全般てんかんでは提出率はゼロであり、てんかん診断により提出率が大きく異なった。②てんかんの原因と同意書提出率の関係を表2に示す。SCN1A変異は75%と高値であったが、他の脳形成異常などの原因は30-40%で大きな差はなかった。③発作頻度と同意書提出率の関係を表3に示す。週単位（66.7%）>日単位（36.8%）>発作抑制（25%）の順で、月単位の患者では提出率はゼロであった。④配布以降の受診回数と同意書提出率の関係を表4に示す。受診回数にかかわらず約40%であり、大きな影響はないと思われた。⑤過去1年間の受診回数と同意書提出率の関係を表5に示す。受診頻度1-5回/年（64.7%）>6回以上（3.3%）の順で、受診頻度の低い症例で提出率が約2倍高かった。

4. 社会的要因と同意書提出

社会的要因として、①居住地、②同胞の数、③説明同意書配布時の同伴者構成と同意書提出率を検討した。

①居住地（現住所）と同意書提出率の関係を表6に示す。愛知県と岐阜県（60%）>神奈川県（50%）の順で、静岡県は36%と低か

った。静岡県の未提出者 16 名の中には West 症候群 3 例、Dravet 症候群 1 例を含み、West 症候群未提出者の 60%、Dravet 症候群未提出者の 1/1 例を占めた。②同胞の数と同意書提出率の関係を表 7 に示す。2 人 (53.6%) > 1 人 (50%) > 3 人 (30%) > 4 人以上 (0%) で、同胞が多いほど提出率が低い傾向があった。③説明同意書配布時の同伴者構成と同意書提出率の関係を表 8 に示す。患者を同伴して受診する場合は 50% 程度の提出が期待できるが、母のみの受診では提出がゼロであった。母のみ受診の症例は、5 例とも静岡県の症例で、日単位の発作が 2 例、発作抑制 3 例であった。

D. 考察

今回我々は、レジストリーバイアスを明らかにし、より正確に母集団の状況を反映する「説明同意書-配布-回収」のプロセスを構築するため、静岡てんかん・神経医療センターの外来患者 83 例で検討した。

同意書を提出したのは配布開始後約 3 か月間で 44.7%、約半数の患者が提出できていない。説明同意書の内容が理解しづらいためか？多忙や関心の低さなどの他の要因か？は不明である。患者家族のリテラシー等によるレジストリーバイアスは発生していないか？更なる検討が必要である。

てんかん診断により提出率が大きく異なっていて、レジストリーバイアスが発生する可能性がある。特に希少難治性てんかんの中では Dravet 症候群と West 症候群では 50% 近い違いがあり、疾患の特性により患者家族の関心が異なるためかもしれない。このバイアスがあると、正確な疫学データを得ることができなくなる恐れがある。今後さらに、同意書提出があるか？見守っていく予定である。

てんかんの原因と提出率は、前述の提出率の高い Drvet 症候群の原因である SCN1A 変異

を除くと、大きな差はなく、Dravet 症候群以外では原因によるレジストリーバイアスが発生する可能性は少ないと思われた。

発作頻度は、週単位が日単位や発作抑制より 2 倍の提出率があり、レジストリーバイアスが発生する可能性がある。発作抑制例では現状に満足し研究への関心が少なく、日単位例では現状に諦めがあり研究への関心が少なくなっている可能性がある。発作頻度によるバイアスがあると、各疾患の重症度を正確にとらえられない可能性がある。

過去 1 年間の受診頻度が低い症例は高い症例に比べて提出率が約 2 倍高く、受診頻度が多い症例では提出を先延ばしにする可能性が示唆された。提出期限がないと、発作頻度が高く通院頻度の多い症例が漏れ、レジストリーバイアスになる可能性がある。

居住地は同意書提出率に影響があり、地元の静岡県 (36%) は提出を先延ばしにする可能性が示唆され、遠隔地の症例は当院に対する治療期待感が強く、積極的に研究に協力する症例が多いものと推測している。静岡県未提出者には希少難治性てんかんが高率に含まれ、この傾向は静岡県の疫学データにバイアスをもたらす可能性がある。

同胞の数は同意書提出率に影響し、子供の多い家庭からは同意書の提出が少なく、母親の家事の多忙さが影響すると推定された。

説明同意書配布時に患者を同伴して受診する場合は同意書提出が期待できるが、母のみの受診では提出がゼロであった。母のみ受診の症例では、母が多忙で対応できていない可能性が推定された。

今回我々は、「説明同意書外来配布-自宅検討-次回受診時回収」のレジストリプロセスを試行し、同意書提出には様々な要因が影響し、疫学データ等にバイアスが発生する可能性が判明した。母集団を正確に反映するレジストリ構築には、外来再診患者からも同意を得て

レジストリ登録する必要が当然あるが、短時間の再診で同意説明書を精読していただいたり、同伴していない別の保護者等の意見を確認したりすることは不可能であり、自宅に持ち帰って同意を検討してもらうことは重要と考えている。外来再診患者の同意手続きについてはさらなる工夫が要ると思われた。

E. 結論

「説明同意書外来配布-自宅検討-次回受診時回収」のレジストリプロセスを試行し、てんかん診断・発作頻度といった疾病の要因、居住地などの保護者の治療意欲を示唆する要因、同胞の数や受診時同伴者などの母親の多忙さと関連する因子が提出率に影響していた。これらの因子によりレジストリにバイアスが生じる可能性があり、外来再診患者のレジストリ登録法の検討を工夫する必要がある。

F. 研究発表

論文発表

1. Yoshiaki Yamamoto, Yukitoshi Takahashi, et al., Interaction between sulthiame and clobazam: Sulthiame inhibits the metabolism of clobazam, possibly via an action on CYP2C19, *Epilepsy & Behavior*, 2014; 34: 124-126.
2. Armangue T, Takahashi Y, et al., A novel treatment-responsive encephalitis with frequent opsoclonus and teratoma. *Ann Neurol*. 2014; 75(3): 435-41. doi: 10.1002/ana.23917.
3. Kimura N, Takahashi Y. et al., Brain perfusion SPECT in limbic encephalitis associated with autoantibody against the glutamate receptor epsilon 2. *Clin Neurol Neurosurg*. 2014; 118: 44-8.
4. Yamaguchi Y, Takahashi Y, et al., Multifocal Encephalopathy and Autoimmune-mediated Limbic Encephalitis Following Tocilizumab Therapy. *Intern Med*. 2014; 53(8): 879-82.
5. Mayumi Ueta, Yukitoshi Takahashi, et al., Independent strong association of HLA-A*02:06 and HLA-B*44:03 with cold medicine-related Stevens-Johnson syndrome with severe mucosal involvement, *Scientific Reports*, 2014 Apr 30;4: 4862.
6. Koji Fujita, Yukitoshi Takahashi, et al., Neuronal Antibodies in Creutzfeldt-Jakob Disease, *JAMA Neurology*, 2014; 71(4): 514.
7. Kazuyuki Inoue, Takahashi Yukitoshi, et al., Influence of Uridine Diphosphate Glucuronosyltransferase 2B7 -161C>T Polymorphism on the Concentration of Valproic Acid in Pediatric Epilepsy Patients, *Therapeutic Drug Monitoring*, 2014; 36: 406-409.
8. Wen-Hung Chung, Yukitoshi Takahashi, et al., Genetic Variants Associated With Phenytoin-Related Severe Cutaneous Adverse Reactions, *JAMA*. 2014; 312(5): 525-534.
9. Rumiko Takayama, TYukitoshi Takahashi, et al., Long-term course of Dravet syndrome: a study from an epilepsy center in Japan, *Epilepsia*, 2014; 55(6): 942-943.
10. Kengo Moriyama, Yukitoshi Takahashi, et al., Another case of respiratory syncytial virus-related limbic encephalitis, *Neuroradiology* 2014; 56 (5): 435-436.
11. Kazuyuki Inoue, Yukitoshi Takahashi, et al., 4217C>A polymorphism

- in carbamoyl-phosphate synthase 1 gene may not associate with hyperammonemia development during valproic acid-based therapy, *Epilepsy Research*, 2014; 108(6): 1046-51.
12. Sakakibara E, Takahashi Y, et al., Chronic periodic lateralised epileptic discharges and anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibodies. *Epileptic Disord.* 2014; 16(2): 218-22.
13. Yoshiaki Yamamoto, Yukitoshi Takahashi, et al., Impact of cytochrome P450 inducers with or without inhibitors on the serum clobazam level in patients with antiepileptic polypharmacy, *European Journal of Clinical Pharmacology*, 2014; 70(10): 1203-1210.
14. Takeshi Kondo, Yukitoshi Takahashi, et al., Limbic encephalitis-associated relapsing polychondritis responded to infliximab and maintained its condition without recurrence after discontinuation -a case report and review of the literature, *Nagoya journal*, 2014; 76(3-4): 361-368.
15. Nobusuke Kimura, Yukitoshi Takahashi, et al., Developmental outcome after surgery in focal cortical dysplasia patients with early-onset epilepsy, *Epilepsy Research*, 2014; 108(10): 1845-1852.
16. Hayata Y, Takahashi Y. et al., Anti-glutamate epsilon 2 receptor antibody positive and anti-NMDA receptor antibody negative lobar encephalitis presenting as global aphasia and swallowing apraxia. *Case Rep Neurol*, 2014;6: 291-296.
17. Kazushi Miya, Yukitoshi Takahashi, Hisashi Mori, Anti-NMDAR autoimmune encephalitis, *Brain & Development*, 2014; 36(8): 645-652.
18. Hiroyuki Fujita, Y. Takahashi, et al., The serum level of HMGB1 (high mobility group box 1 protein) is preferentially high in drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, *British Journal of Dermatology*, 2014 Dec;171(6):1585-8.
19. Takahiro Furukawa, Yukitoshi Takahashi, et al., Increased proinflammatory cytokines in sera of patients with multifocal motor neuropathy, *J Neurol Sci.* 2014 Aug 4. pii: S0022-510X(14)00505-X. doi: 10.1016/j.jns.2014.07.059.
20. Yoshiaki Yamamoto, Yukitoshi Takahashi, et al., Influence of uridine diphosphate glucuronosyltransferase inducers and inhibitors on the plasma lamotrigine concentration in pediatric patients with refractory epilepsy, *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 2014 Aug 26 in press.
21. Masaki Yoshimura, Yukitoshi Takahashi, et al., An analysis of epileptic negative myoclonus by magnetoencephalography, *Epilepsy Research*, 2015 Feb;110:139-145.
22. 高橋幸利、山口解冬、難治性てんかんの病態を探る-脳炎後てんかんと免疫、脳と発達、2014 ; 46 : 195-201.

23. 高橋幸利、他、てんかん—基礎・臨床研究の最新知識—III-10. 抗てんかん薬の副作用、日本臨床、2014 ; 72 : 908-919.
24. 神里尚美、高橋幸利、他、両手指の麻痺性拘縮を呈した抗 NMDA 型グルタミン酸受容体抗体陽性脳炎の一例、沖縄県立南部医療センター・こども医療センター雑誌、2014 ; 7 : 13-17.
25. 戸島 麻耶、高橋幸利、他、急性無菌性髄膜脳炎の経過中に局所性皮質反射性ミオクローヌスを呈し抗グルタミン酸受容体抗体が検出された 2 例、臨床神経学、54 : 543-549, 2014.
26. 高橋幸利、他、抗てんかん薬の薬物動態・薬剤相互作用、小児内科、2014 ; 46 : 1238-1241.
27. 横山桃子、高橋幸利、他、水痘に続発して起こった非ヘルペス性辺縁系脳炎の 4 歳女児例、小児科臨床、2014 : 67 (9) : 1481-1486.
28. 高橋幸利、他、免疫介在性神経疾患、小児感染免疫、2014 ; 26 (3) : 403-414.
29. 関谷芳明、高橋幸利、他、甲状腺クリーゼに抗 NMDA 受容体脳炎を併発した 1 例、日本集中治療医学会雑誌、2014 ; 21 : 659-660.
30. 許 全利、高橋幸利、他、高齢男性に発症した抗 NMDA 受容体脳炎の症例、老年精神医学雑誌、2014 ; 25 (10) : 1153-1159.
31. 真野ちひろ、高橋幸利、他、subclinical seizure が観察された非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の 1 症例、小児科臨床、2014 ; 67 : 2153-2158.
32. 長濱明日香、高橋幸利、他、非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の症状を呈した橋本脳症の 1 小児例、小児科臨床 2014 ; 67(11) : 2145-2151.
33. 高橋幸利、他、小児の慢性進行性持続性部分てんかん・非進行性持続性部分てんかん : Rasmussen 症候群を主体に、別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ、No31、p 41-46、2014.
34. 高橋幸利、他、神経疾患と NMDA 型グルタミン酸受容体抗体、日本小児科学会誌、2014 ; 118 (12) : 1695-1707.
35. 高橋幸利、他、新しい抗てんかん薬の適応と使い方、小児科診療、2015 ; 78 (2) : 207-214.
36. 朱膳寺圭子、高橋幸利、他、前頭葉に病変が及んだ非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の 1 例、東京女子医科大学雑誌 2014 ; 84(s1) : 197-203.
37. 保坂孝史、高橋幸利、他、先行感染後に opsoclonus-myoclonus syndrome を認め、髄液中の抗 GluR δ 2 抗体と GluR ϵ 2 抗体が陽性であった 1 例、運動障害、2014 ; 24(1) : 1-6.
38. 出口健太郎、高橋幸利、他、卵巣奇形腫摘出術後に痙攣重積状態をきたした抗 NMDA 受容体脳炎の 1 例、ICU と CCU、2014 ; 38(9) : 648-651.
39. 宮城哲哉、高橋幸利、他、失語発作を主症状とする成人型ラスマッセン症候群の一例、てんかん研究、2015 ; 32 : 556-563.
- 学会発表
1. 高橋幸利、他、シンポジウム 3 脳炎後てんかんの病態・治療を探る、免疫病態、第 56 回日本小児神経学会、2014 年 5 月 29-31 日、浜松.
2. 高橋幸利、共同研究支援委員会主催セミナー、先天性 GPI 欠損症患者に関する調査研究、第 56 回日本小児神経学会、2014 年 5 月 29-31 日、浜松.
3. 高橋幸利、薬事委員会主催セミナー、Rasmussen 症候群に対するタクロリムスの有効性、第 56 回日本小児神経学会、2014 年 5 月 29-31 日、浜松.

4. 高橋 幸利、てんかんを知る：発作ビデオ解説・新規抗てんかん薬、福井県小児科医学会学術講演会、2013年7月11日、福井.
5. Yukitoshi Takahashi, Pre-congress symposium: Update of Rasmussen syndrome: Immunopathogenesis, The 48th Congress of the Japan Epilepsy Society, Oct 1st-3rd 2014, Tokyo.
6. 高橋幸利、他、シンポジウム5 VGKC複合体等に関連する免疫介在性亜急性脳炎とてんかん：VGKC複合体抗体陽性例のNMDA型GluR抗体の意義、第48回日本てんかん学会学術集会、2014年10月2-3日、東京.
7. 高橋幸利、特別企画セッション(3) てんかんの研究：いま優先すべき課題と方法、てんかんの臨床研究 小児期、第48回日本てんかん学会学術集会、2014年10月2-3日、東京.
8. 高橋幸利、NMDA型GluR抗体の機能解明 in vitro & in vivo、第44回日本臨床神経生理学会学術大会 教育講演、2014年11月19-21日、福岡.
9. 高橋幸利、シンポジウム1S5 乳幼児てんかん脳症例の遺伝子診断、疾患感受性遺伝子について：免疫調節遺伝子多型とてんかん性脳症、日本人類遺伝学会第59回大会、2014年11月19-22日、東京.
10. 高橋幸利、他、HPVワクチン後に中枢神経症状が出現した症例のステロイドパルス治療、ワークショップ「Human Papillomavirus (HPV) ワクチン関連神経免疫異常症候群(HANS:ハンス症候群)」、第29回日本臨床リウマチ学会、2014年11月30日、福岡.
11. 高橋幸利、脳炎と脳炎後てんかんの病態・治療、第9回日本てんかん学会中国・四国地方会、2015年2月7日、徳島.
12. 鈴木水鳥、高橋幸利、他、父親由来のSCN1A遺伝子変異を有する軽症Dravet症候群の一例、第117回日本小児科学会学術集会、2014年4月11-13日、名古屋.
13. 大久保真理子、高橋幸利、他、両側性のEpilepticus Partialis Continuaを呈した1例、第64回多摩小児神経懇話会、2014年4月19日、八王子.
14. 木村暢佑、高橋幸利、他、限局性皮質形成異常によるてんかん患者の発達・知的予後の検討 ～知能と記憶の特徴～ 第56回日本小児神経学会、2014年5月29-31日、浜松.
15. 那須裕郷、高橋幸利、他、Stiripentolの遊離血中濃度と併用薬剤やCYP2C19変異等との関連の検討、第56回日本小児神経学会、2014年5月29-31日、浜松.
16. 吉富晋作、高橋幸利、他、14番染色体p11.2q32.3に切断点を有する環状染色体例のてんかん発作型の検討、第56回日本小児神経学会、2014年5月29-31日、浜松.
17. 東本和紀、高橋幸利、他、Rufinamideが長期に奏功しているLennox-Gastaut症候群の3小児例、第56回日本小児神経学会、2014年5月29-31日、浜松.
18. 池田浩子、高橋幸利、他、環状20番染色体てんかん症候群の小児例でみられた発作症状の臨床脳波学的検討、第56回日本小児神経学会、2014年5月29-31日、浜松.
19. 渡辺陽和、高橋幸利、他、Rasmussen症候群のステロイドパルス療法の検討、第56回日本小児神経学会、2014年5月29-31日、浜松.
20. 藤田貴子、高橋幸利、他、てんかん発作及び自閉症状の改善にステロイドパルス療法が有効であったDravet症候群の1例、第56回日本小児神経学会、2014年5月29-31日、浜松.

21. 山口解冬、高橋幸利、他、シンポジウム 3 脳炎後てんかんの病態・治療を探る、脳炎脳症後てんかんの慢性期におけるステロイドパルス治療の経験、第 56 回日本小児神経学会、2014 年 5 月 29-5 月 31 日、浜松。
22. 藤井裕士、高橋幸利、他、グルタミン酸受容体 (GluR) 抗体が陽性であった Late onset Lennox-Gastaut 症候群の 14 歳女児例、第 56 回日本小児神経学会、2014 年 5 月 29-5 月 31 日、浜松。
23. 高橋幸利、他、乳幼児難治性部分てんかん症例での新規抗てんかん薬治療効果：TPM と LEV、第 7 回 日本てんかん学会東海・北陸地方会、2014 年 7 月 11 日、静岡。
24. 元木崇裕、高橋幸利、他、免疫グロブリン治療が奏功した抗グルタミン酸受容体抗体陽性のてんかん性脳症の 1 例、第 8 回日本てんかん学会関東・甲信越地方会、2014 年 7 月 11 日。
25. 渡邊嘉章、高橋幸利、他、診断に苦慮した難治性けいれんの 5 歳女児例、第 77 回日本小児神経学会九州地方会、平成 26 年 8 月 3 日
26. 河村吉紀、高橋幸利、他、内側側頭葉硬化症発症におけるヒトヘルペスウイルス 6B の役割、第 19 回日本神経感染症学会総会、2014 年 9 月 4-6 日、金沢。
27. 山本吉章、高橋幸利、他、小児てんかん患者を対象としたラモトリギンの相互作用解析、第 24 回日本医療薬学会年回、2014 年 9 月 27-28 日、名古屋。
28. 内田好海、高橋幸利、他、日本人のステーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊、死症患者における重症眼粘膜障害発症に関連する医薬品の傾向、第 21 回日本免疫毒性学会、2014 年 9 月 11-12 日、徳島。
29. 高橋 俊樹、高橋 幸利、他、バルプロ酸による高アンモニア血症発症と遺伝子多型の関連性、第 24 回 日本医療薬学会年会、2014 年 9 月 27、28 日、神戸。
30. Yoshiki Kawamura, Yukitoshi Takahashi, 他、Pathogenic role of human herpes virus 6B in mesial temporal sclerosis, 第 48 回日本てんかん学会、2014 年 10 月 2-3 日、東京。
31. 岡西徹、高橋幸利、他、急性期に小脳炎と辺縁系脳炎様症状を呈し、Spasm を主体とするてんかんに移行した女児例、第 48 回日本てんかん学会学術集会、2014 年 10 月 2-3 日、東京。
32. 福岡正隆、高橋幸利、他、左右大脳半球に再発性病変を呈し Rasmussen 脳炎が疑われた 1 例、第 48 回日本てんかん学会学術集会、2014 年 10 月 2-3 日、東京。
33. 渡邊嘉章、高橋幸利、他、診断に苦慮した難治性前頭葉てんかんの 1 例、第 48 回日本てんかん学会学術集会、2014 年 10 月 2-3 日、東京。
34. 日暮憲道、高橋幸利、他、PCDH19 関連てんかんの免疫学的側面、第 48 回日本てんかん学会学術集会、2014 年 10 月 2-3 日、東京。
35. 荒木保清、高橋幸利、他、Arterial Spin Labeling (ASL) を用いた MRI 灌流画像で検出されたてんかん患者の高灌流所見と経時的変化、第 48 回日本てんかん学会学術集会、2014 年 10 月 2-3 日、東京。
36. 川谷恵里、高橋幸利、他、ステロイドパルス療法が臨床症状と脳波の改善に有効であった発達障害を伴うてんかんの 2 症例、第 48 回日本てんかん学会学術集会、2014 年 10 月 2-3 日、東京。
37. 大星大観、高橋幸利、他、FOXG1 遺伝子の変異を認めた非典型 Rett 症候群症例の発作時ビデオ脳波記録の検討、第 48 回

- 日本てんかん学会学術集会、2014年10月2-3日、東京。
38. Matsuda K, Takahashi Y, 他、
Pre-congress symposium: Update of Rasmussen syndrome : Update of Rasmussen syndrome : Neuroimaging and histopathology of Rasmussen syndrome, The 48th Congress of the Japan Epilepsy Society, Oct 1st-3rd 2014, Tokyo.
39. 吉富晋作、高橋幸利、他、胚芽異形成性神経上皮腫瘍 (DNT) 例の検討: てんかん外科治療例の発作・発達予後、第48回日本てんかん学会学術集会、2014年10月2-3日、東京。
40. 渡辺陽和、高橋幸利、他、てんかん重積に対するMDZ治療直後にASL (Arterial spin labeling) を施行した3例、第48回日本てんかん学会学術集会、2014年10月2-3日、東京。
41. 池上真理子、高橋幸利、他、プランルカストが有効と思われた難治症候性てんかんの一例、第48回日本てんかん学会学術集会、2014年10月2-3日、東京。
42. 宇田川紀子、高橋幸利、他、非ヘルペス性急性辺縁系脳炎後に難治てんかんを残した1男児例、第48回日本てんかん学会学術集会、2014年10月2-3日、東京。
43. 阿部圭市、高橋幸利、他、発作型、焦点、画像上の変化を認めた慢性肉芽腫性脳炎による難治性てんかんに対し側頭葉切除を行った一例、第48回日本てんかん学会学術集会、2014年10月2-3日、東京。
44. 川谷恵里、高橋幸利、他、ステロイドパルス療法が臨床症状と脳波の改善に有効であった発達障害を伴うてんかんの2症例、第48回日本てんかん学会学術集会、2014年10月2-3日、東京。
45. 東本和紀、高橋幸利、他、髄液中リンパ球表面マーカーの検討: 疾病対照の年齢経過、第48回日本てんかん学会学術集会、2014年10月2-3日、東京。
46. 荒谷菜海、高橋幸利、他、全エクソーム解析によってNHLRC1変異が明らかとなったLafora病の姉妹例、第62回静岡小児神経研究会、2014年11月22日、静岡。
47. 布施ひと美、高橋幸利、他、抗てんかん薬により認知機能が改善した抗NMDA受容体抗体陽性の側頭葉てんかん、第27回日本総合病院精神医学会、2014年11月28日、つくば市。
48. 木村暢佑、高橋幸利、他、限局性皮質形成異常によるてんかん患者の成人期認知機能、第38回日本てんかん外科学会、2015年1月15-16日、東京。
49. 伊藤弘道、高橋幸利、他、VNSにより発作頻度、認知行動面に改善が認められたAERRPSの1例、第9回日本てんかん学会中国・四国地方会、2015年2月7日、徳島。
50. 前川京子、高橋幸利、他、日本データサイエンスコンソーシアム、斎藤嘉朗、日本人におけるカルバマゼピン誘因性薬疹発症の危険因子HLA-A*31:01のサロゲートマーカー多型を対象としたタイピング系の構築、日本薬学会135回年会、2015年3月26日-28日、神戸。
51. 山本吉章、高橋幸利、他、バルプロ酸による高アンモニア血症の発生率の年次推移、日本薬学会第135回年会、2015年3月25~28日、神戸。
- H. 知的財産権の出願・登録状況
特許取得
1. 2014年8月29日、NMDA型グルタミン酸受容体抗体による不安モデルマウスの開発、発明者: 高橋幸利⇒特願2014-174749、出願: 財団法人ヒューマンサイエンス振興財団。

2. 2014年10月30日、プライマーセット及び免疫介在性てんかんの診断方法、発明者：高橋幸利⇒特願2014-221632、出願：財団法人ヒューマンサイエンス振興財団.

実用新案登録 なし
その他 なし