

棘波、不規則な棘波徐波)を認めた。3歳時のMRIで軽度脳萎縮を認めた。運動発達は遅延し、6歳で歩行開始したが、失調性歩行であった。有意語はなかった。

体格はこがらで小頭であった。特異顔貌(deep set eyes, epicanthus, depressed nasal bridge, tented upper lip, everted lower lip and downturned corners of the mouth)を認めた。抜毛、壁に頭部をぶつける、自分の耳をたたくなどの自傷行為、自閉症状がみられた。

12歳段階で発作は抗てんかん薬でコントロールされていた。

E. 結論

これらの4例に共通する症状は新生児期の筋緊張低下、精神運動発達遅滞、重度知的障害、自閉症状、てんかん、小頭症などである。国外の2例の臨床像の詳細は不明であるが、国内2例では特異顔貌を認めた。国内の2症例は自傷行為など行動異常が顕著であった。

こうした特徴を満たすてんかん症例においては *EEF1A2* 異常症を念頭に置く必要がある。未診断例は他にも存在する可能性がある。

EEF1A2 異常症は新しいてんかん症候群を構成する可能性が示唆された。

希少難治性てんかんのレジストリ構築の中で、本症をさらに同定できる可能性がある。さらなる症例を蓄積し、*EEF1A2* 異常症の概念をさらに確立することはてんかん診療の充実に有用と考えられる。

参考文献

- 1) de Ligt J, Willemsen MH, van Bon BW et al. Diagnostic exome sequencing in persons with severe intellectual disability. *N Engl J Med* 2012; 367: 1921-1929.
- 2) Veeramah KR, Johnstone L, Karafet TM et al. Exome sequencing reveals new causal

mutations in children with epileptic encephalopathies. *Epilepsia* 2013; 54: 1270-1281.

3) Nakajima J, Okamoto N, Tohyama J, Kato M, Arai H, Funahashi O, Tsurusaki Y, Nakashima M, Kawashima H, Saitsu H, Matsumoto N, Miyake N. De novo *EEF1A2* mutations in patients with characteristic facial features, intellectual disability, autistic behaviors and epilepsy. *Clin Genet* 2014[Epub ahead of print]

F. 研究発表

論文発表

1. Okamoto N, Ikeda T, Hasegawa T, Yamamoto Y, Kawato K, Komoto T, Imoto I. Early manifestations of BPAN in a pediatric patient. *Am J Med Genet A* 164A;3095-3099:2014
2. Okamoto N, Miya F, Tsunoda T, Yanagihara K, Kato M, Saitoh S, Yamasaki M, Kanemura Y, Kosaki K. *KIF1A* mutation in a patient with progressive neurodegeneration. *J Hum Genet* 59;639-641:2014
3. Okamoto N, Miya F, Tsunoda T, Kato M, Saitoh S, Yamasaki M, Shimizu A, Torii C, Kanemura Y, Kosaki K. Targeted next-generation sequencing in the diagnosis of neurodevelopmental disorders. *Clin Genet* Epub ahead of print
4. Ohtsuka Y, Higashimoto K, Sasaki K, Jozaki K, Yoshinaga H, Okamoto N, Takama Y, Kubota A, Nakayama M, Yatsuki H, Nishioka K, Joh K, Mukai T, Yoshiura KI, Soejima H. Autosomal recessive cystinuria caused by genome-wide paternal uniparental

- isodisomy in a patient with Beckwith-Wiedemann syndrome. *Clin Genet Epub ahead of print*
5. Shimada S, Shimojima K, Okamoto N, Sangu N, Hirasawa K, Matsuo M, Ikeuchi M, Shimakawa S, Shimizu K, Mizuno S, Kubota M, Adachi M, Saito Y, Tomiwa K, Haginoya K, Numabe H, Kako Y, Hayashi A, Sakamoto H, Hiraki Y, Minami K, Takemoto K, Watanabe K, Miura K, Chiyonobu T, Kumada T, Imai K, Maegaki Y, Nagata S, Kosaki K, Izumi T, Nagai T, Yamamoto T. Microarray analysis of 50 patients reveals the critical chromosomal regions responsible for 1p36 deletion syndrome-related complications. *Brain Dev Epub ahead of print*
 6. Koshio T, Okamoto N; Coffin-Siris Syndrome International Collaborators. Genotype-phenotype correlation of Coffin-Siris syndrome caused by mutations in SMARCB1, SMARCA4, SMARCE1, and ARID1A. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 166C:262-275:2014
 7. Yasuda Y, Hashimoto R, Fukai R, Okamoto N, Hiraki Y, Yamamori H, Fujimoto M, Ohi K, Taniike M, Mohri I, Nakashima M, Tsurusaki Y, Saitsu H, Matsumoto N, Miyake N, Takeda M. Duplication of the NPHP1 gene in patients with autism spectrum disorder and normal intellectual ability: a case series. *Ann Gen Psychiatry* 2014
 8. Maeda T, Higashimoto K, Jozaki K, Yatsuki H, Nakabayashi K, Makita Y, Tonoki H, Okamoto N, Takada F, Ohashi H, Migita M, Kosaki R, Matsubara K, Ogata T, Matsuo M, Hamasaki Y, Ohtsuka Y, Nishioka K, Joh K, Mukai T, Hata K, Soejima H. Comprehensive and quantitative multilocus methylation analysis reveals the susceptibility of specific imprinted differentially methylated regions to aberrant methylation in Beckwith-Wiedemann syndrome with epimutations. *Genet Med Epub ahead of print* 2014
 9. Yamamoto T, Togawa M, Shimada S, Sangu N, Shimojima K, Okamoto N. Narrowing of the responsible region for severe developmental delay and autistic behaviors in WAGR syndrome down to 1.6 Mb including PAX6, WT1, and PRRG4. *Am J Med Genet A*. 164A:634-638:2014
 10. Yamada Y, Nomura N, Yamada K, Matsuo M, Suzuki Y, Sameshima K, Kimura R, Yamamoto Y, Fukushi D, Fukuhara Y, Ishihara N, Nishi E, Imataka G, Suzumura H, Hamano SI, Shimizu K, Iwakoshi M, Ohama K, Ohta A, Wakamoto H, Kajita M, Miura K, Yokochi K, Kosaki K, Kuroda T, Kosaki R, Hiraki Y, Saito K, Mizuno S, Kurosawa K, Okamoto N, Wakamatsu N. The spectrum of ZEB2 mutations causing the Mowat-Wilson syndrome in Japanese populations. *Am J Med Genet A* 164A:1899-1908:2014
 11. Nakajima J, Okamoto N, Tohyama J, Kato M, Arai H, Funahashi O, Tsurusaki Y, Nakashima M, Kawashima H, Saitsu H, Matsumoto N, Miyake N. De novo EEF1A2 mutations in patients with characteristic facial features, intellectual disability, autistic

- behaviors and epilepsy. *Clin Genet*
Epub ahead of print 2014
12. Hiraki Y, Miyatake S, Hayashidani M, Nishimura Y, Matsuura H, Kamada M, Kawagoe T, Yunoki K, Okamoto N, Yofune H, Nakashima M, Tsurusaki Y, Saito H, Murakami A, Miyake N, Nishimura G, Matsumoto N. Aortic aneurysm and craniosynostosis in a family with Cantu syndrome *Am J Med Genet A* 164A;231-236:2014
 13. Shoji Y, Ida S, Etani Y, Yamada H, Kayatani F, Suzuki Y, Kosaki K, Okamoto N. Endocrinological Characteristics of 25 Japanese Patients with CHARGE Syndrome. *Clin Pediatr Endocrinol* 23;45-51:2014
 14. Okamoto N, Fujii T, Tanaka J, Saito K, Matsui T, Harada N A clinical study of patients with pericentromeric deletion and duplication within 16p12.2-p11.2. *Am J Med Genet A* 164A;213-219:2014
 15. Shimizu K, Wakui K, Kosho T, Okamoto N, Mizuno S, Itomi K, Hattori S, Nishio K, Samura O, Kobayashi Y, Kako Y, Arai T, Tsutomu OI, Kawame H, Narumi Y, Ohashi H, Fukushima Y. Microarray and FISH-based genotype-phenotype analysis of 22 Japanese patients with Wolf-Hirschhorn syndrome. *Am J Med Genet A* 164A;597-609:2014
 16. Ohba C, Okamoto N, Murakami Y, Suzuki Y, Tsurusaki Y, Nakashima M, Miyake N, Tanaka F, Kinoshita T, Matsumoto N, Saito H. PIGN mutations cause congenital anomalies, developmental delay, hypotonia, epilepsy, and progressive cerebellar atrophy. *Neurogenetics* 15:85-92:2014
 17. Tsurusaki Y, Okamoto N, Ohashi H, Mizuno S, Matsumoto N, Makita Y, Fukuda M, Isidor B, Perrier J, Aggarwal S, Dalal A, Al-Kindy A, Liebelt J, Mowat D, Nakashima M, Saito H, Miyake N, Matsumoto N. Coffin-Siris syndrome is a SWI/SNF complex disorder. *Clin Genet* 85;548-554:2014
 18. Tsurusaki Y, Koshimizu E, Ohashi H, Phadke S, Kou I, Shiina M, Suzuki T, Okamoto N, Imamura S, Yamashita M, Watanabe S, Yoshiura K, Kodera H, Miyatake S, Nakashima M, Saito H, Ogata K, Ikegawa S, Miyake N, Matsumoto N. De novo SOX11 mutations cause Coffin-Siris syndrome. *Nat Commun.* Jun 2;5:4011. doi: 10.1038/ncomms5011. 2014
- G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）
1. 特許取得 なし
 2. 実用新案登録 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：

データベース構築・登録・解析

研究分担者 齋藤 明子 独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター
臨床研究企画部 臨床疫学研究室 室長

研究要旨

希少疾患難治性てんかんにおいて、疾患登録レジストリ／データベースの構築は臨床研究立案に必要な基礎データが得られることより重要である。一方、他の分野で疾患登録レジストリ／データベースを運用している研究者らの多くがそのデータマネジメントとデータ解析における労力と品質確保の面について苦慮している。そこで疾患登録レジストリ／データベースの既知の問題点を洗い出し、構築する段階で予め対策を取ることで、労力と品質の最適化を試みた。プロトコル作成時に論文完成時の予想図表を元に研究者、生物統計家、データマネージャー、システムエンジニアが一同に介して議論を重ねる手法を取り、またデータ取得、データマネジメントに電子的データ収集(Electronic Data Capture, EDC)システムを導入した。その結果、単一のレジストリ／データベースを作成する計画は変更され、最終的に疾患レジストリ、前向き観察研究、横断研究の3つに分離後、同時にスタートしたところ、順調な症例集積がなされた。

A. 研究目的

希少難治性てんかんの疾患レジストリ構築を遂行するにあたり、研究代表者とのミーティングを重ねることで、疾患レジストリ／データベース最適化と電子的データ収集(Electronic Data Capture, EDC)システム導入によるデータ取得・データマネジメントの最適化を目的とした。

B. 研究方法

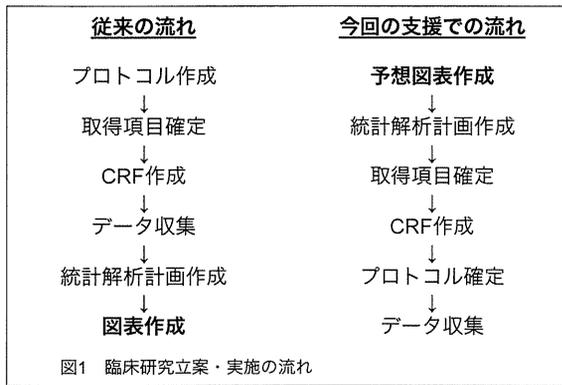
疾患レジストリ／データベースを構築する際に、研究代表者ら、生物統計家、データマネージャー、IT担当(システムエンジニア)が一同に介して議論を重ねた。当該レジストリ／データベースより得られるデータを解析した際に得られるであろう予想図表(Mockups)を研究者と共に作成しながら、その予想図表

がえられるよう統計解析計画(Statistical Analysis Plan, SAP)を作成した。SAPにより研究代表者の研究目的をより明確化し、そこから疾患レジストリ／データベースの構造決定、臨床研究の分離を必要に応じて行った。その後、取得データ項目を確定し、症例報告書(Case Report Form, CRF)を作成し、最後にプロトコルを確定するという一般的な流れと逆向きのアプローチを採用した

データ取得ならびにデータマネジメントには疾患登録と臨床研究を連動して運用できるEDCシステムとして当院データセンターで運用実績のあるPtoshを採用した。

(倫理面への配慮)

【倫理的事項】本研究はヘルシンキ宣言、疫学研究およびヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に基づいて行われる。



【プライバシーの保護】 調査データは匿名化された上で集積・解析が行なわれる。結果を公表する際には、個人の名前等プライバシーに関わることは除かれることを確実に守る。

【危険性・不利益】 同意説明文書を用いて、以下の点について説明する。

- ・本研究は、治療の効果を判定するために通常診療で行われる検査に加え、定期的に発達等の評価を行うが、被験者に身体的危険はなく、心理的にも有害な影響もない。
- ・定期的に、てんかん発作の状況や日常生活の満足度に関するアンケートや聞き取り調査、及び発達と行動の評価を行うが、被験者や家族のプライバシーには十分配慮し、個人情報や調査結果の漏洩等、調査に伴う不利益が生じないように配慮する。

【代諾者】同意能力を欠くものにあたっては、代諾者（保護者）の同意を得る。

【この研究への参加を承諾しない場合の不利益】 この研究への参加を承諾しなくても、また、同意を撤回しても、患者は治療上いかなる不利益も受けない。

【倫理審査委員会・IRB】 臨床研究を行う際、当該施設の規定で倫理審査委員会あるいはIRBの審査を申請し許可を受ける。

C. 研究結果

●疾患登録レジストリ／データベース運用においてよくある問題点

希少難治てんかんの疾患レジストリ構築支援に先立ち疾患登録レジストリあるいは疾患データベースの運用にて我々が直面し解決してきた問題点であり、かつ頻回にコンサルトを受ける内容をまとめ、これらの問題点を回避できるような構築を目標とした（表1）。

- 登録項目が多いため疾患登録が進まない
- 登録項目が途中で追加・変更されるために症例の登録時期によってデータの有無がバラバラ
- 入力されているデータが穴だらけで品質が心配
- データ提出・解析依頼が任意のタイミングで来るのでその度にクリーニングが必要
- データのクリーニングがいつまでたっても終わらない

表1 疾患登録レジストリ／データベースの問題点

●前向き観察研究の疾患レジストリからの独立

先ずプロトコル作成支援を行うにあたり、最終的に論文化する際にどのような図表が欲しいかをダミーデータを入れた形でのラフな予想図表の形で記載していただいた。その際、既存の論文の図表のコピー&ペーストする形でも、手書きのラフな図表でも良いこととした。研究代表者より頂いた予想図表には症状の推移など特定の症例（コホート）より経時的にデータを取得しなければ解析不能なデータが存在した。疾患レジストリは通常、症例登録期間を定めず、運用資金が続く限り症例登録が継続され、疫学的集計を目的としているため集計対象コホートは毎年異なる集団となり、毎年登録データが解析されるのが一般的である（図1）。それゆえ、あるコホート集団に対する経時的変化を追うような解析には不向きである。また、研究代表者との打合せの中で、経時的変化を見たい症例はレジストリ登録症例全体ではなく新規診断症例のみであることが分かった。そこで、疾患登録とは別に前向き観察研究（縦断研究）を新たに構

築し、その中で症例登録期間を1年、新規診断症例のみを登録対象とし、2年間の観察期間を定めた。また毎年解析するレジストリデータ解析とは別に前向き観察研究のために、中間解析、最終解析の計2回の解析のタイミングを定めた。レジストリ登録後にレジストリ登録番号にて前向き観察研究に参加する仕組みを用いたため、レジストリにて取得するデータについては前向き観察研究では取得不要とすることができた。また前向き観察研究については、定められた症例登録期間後の症例登録はできなくなるが、レジストリは独立させているために、継続して登録可能な枠組みを用意することができた。

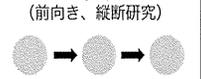
	取得データの変化	データ取得タイミング	1時点でのデータ量	解析タイミング
 レジストリ	比較的強い	無限回	少	毎年
 横断研究	-	1回	多	1回
 観察研究 (前向き、縦断研究)	極めて弱い	複数回(有限)	-	1(~2)回

図1 疾患レジストリ/データベースの内容
 「■」「●」「▲」はコホート(症例の集合)を示す。レジストリでは毎年異なったコホートが一般的に解析される。前向き観察研究では同一のコホートについて複数のタイミングでデータが取得される。*最終解析に加えて、中間解析(一次解析)をプロトコル内で定めた場合。

●横断研究の疾患レジストリからの独立

研究代表者より提出された予想図表より前向き観察研究で得られる部分を除いてもなお、多くの図表作成の意向があり、この図表を構成するために必要なデータを疾患レジストリで全て取得すると1症例あたりの取得データ量が大量となり過ぎて、疾患登録が進まない可能性が危惧された(図1)。また話合いの中で、この図表は毎年作成する必要はなく日本の現状が分からないため、一度精査(実態把握)したいということが研究代表者の意向で

あることが分かった。また先の前向き観察研究の登録症例とは異なり、新規診断症例だけではなく過去の診断症例も含めた全容把握もため、全症例を対象とする希望があることが分かった。そこで横断研究として独立させ、詳細なデータはその中でのみ取得することとした。実際には多くの図表については疾患レジストリデータには不要であり、横断研究の中でのみ取得することとなった。

●問題点の解決

疾患レジストリより前向き観察研究と横断研究を独立させること、また紙とFaxを用いたデータ収集ではなくEDCシステムを採用することにより表1に挙げた問題点の解決を行った(表2)。

<ul style="list-style-type: none"> ●登録項目が多いため疾患登録が進まない 多い登録項目は横断研究で1回のみ取得、毎年は取らない 疾患登録は最低限のデータのため疾患登録が進む ●登録項目が途中で追加・変更されるために症例によってデータの存在の有無がバラバラ 疾患登録では毎年コホートが異なるため項目が変更されても変更前の取得項目についての整理が不要 観察研究では項目の追加・変更は研究終了まで行わず、次期観察研究(新規プロトコル)に反映させる ●入力されているデータが穴だらけで品質が心配 紙ベースではなくEDCを使い、取得項目は原則入力必須とすることによりデータの穴は存在しなくなる ●データ提出・解析依頼が任意のタイミングで来るのでその度にクリーニングが必要 ●データのクリーニングがいつまでたっても終わらない レジストリであれば年に1度クリーニングを少ない取得項目に対して行う 観察研究は中間解析・最終解析時のみデータクリーニングを行う(それ以外のタイミングでは解析・発表をしない)

表2 問題点の解決

疾患レジストリあるいは臨床研究グループでの発番機能が利用可能なPtoshという特殊なEDCを使うことにより、3本の研究をリンクさせながら同時にスタートさせることができた。個人情報になりうる項目は疾患レジストリでのみ取得され、残る2つの臨床研究はレジストリで発番された登録番号にて全て管理される。また今後もレジストリとリンクした形で新たな臨床研究を構築することもでき

る。本研究における希少難治てんかんレジストリ構築では初期の予想図表を改変・追加し、それをもとに SAP、CRF、プロトコルを作成し、試験が開始された。現在極めて順調に疾患登録が進んでいる。

D. 考察

当院データセンターでサポートしてきた日本の小児血液腫瘍性疾患でのレジストリ・臨床研究における経験と今回の難治希少てんかんレジストリ構築支援の経験より、疾患登録レジストリ／データベース構築を行いたいという研究者の希望には、疾患レジストリだけではなく、実際には

- ・継続的な疫学的研究を目的とした「疾患登録レジストリ」
 - ・特定コホートの経時的変化観察を目的とした「前向き観察研究」
 - ・現時点での疾患の全体像把握を目的とした「横断研究」
- の3点が含まれていることが多いことが分かった。

構築時にそれらを意識して臨床研究を構築・分割することによりデータ入力、データマネジメント、解析コストの最適化が図られ、また症例集積が順調に行われることが分かった。これは臨床試験の取得データの多くは使われておらず、取得データを絞り込むことによって実施効率をあげることができるという過去報告と一致している。

また構築時の最適化には研究代表者を始めとするプロトコル立案に関わる医師と生物統計家、データマネージャー、システムエンジニアが予想図表を中心に TV 会議等による話し合いを持ったことが効率的であった。

企業治験ではプロトコル作成時に予想図表を mockups として必ず作成すると聞くが、医師主導臨床研究ではこの様な作業を行って

ることは稀である。当データセンターのデータマネージャーにも予想図表を前もって作成することは大変好評であり、その理由は以下の通りであった。

当データセンターでは研究代表者から渡されたプロトコルに基づき、収集項目をデータマネージャーが抽出するが、プロトコルに書かれている専門用語だけからだ収集項目のイメージが湧かないことが多い。予想図表を見ることにより収集項目が明確化し、取り漏らしが無くなる。また固定データ提出の際に当 DC ではデータマネージャーは CRF の入力値よりモニタリング用データを削除し、解析用の収集項目のみ残したデータセットの形にデータを整形して生物統計家に渡すが、予想図表を参照することにより提出するデータの過不足が無くなる。

以上より今後疾患レジストリ／データベースならびに医師主導臨床研究においてプロトコル作成時に予想図表を作成することが一般化することが望ましいと考えられる。

E. 結論

疾患登録レジストリ／データベースの作成支援を論文完成時の予想図表を元に研究代表者ら、生物統計家、データマネージャー、システムエンジニアが一同に介して議論を重ねることにより、疾患レジストリ、横断研究、前向き観察研究（縦断研究）の3つに分離され、EDC 上で連動する形でスタートすることにより効率的な試験遂行が可能となった。

G. 研究発表 該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況 該当なし

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 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
小出康道		井上有史	”てんかんが苦手”な医師のための問診・治療ガイドブック	医薬ジャーナル	大阪	2014	
松平敬史、井上有史	診断、検査	池田昭夫	戦略的てんかん診断・治療	南山堂	東京	2014	10-22
臼井桂子、寺田清人、臼井直敬、井上有史	失神とてんかん発作の鑑別は	池田昭夫	戦略的てんかん診断・治療	南山堂	東京	2014	48-55
寺田清人、臼井直敬、井上有史	脳波と病歴のどちらが重要か	池田昭夫	戦略的てんかん診断・治療	南山堂	東京	2014	68-76
井上有史他		井上有史監訳	てんかん症候群：乳幼児・小児・青年期のてんかん学第5版	中山書店	東京	2014	
臼井桂子、井上有史	特異な発作誘発様態をもつてんかん		神経症候群（第2版）V I, XIV てんかん症候群、別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズNo. 3	日本臨牀社	大阪	2014	47-51
樫田祐美、井上有史	てんかんの疫学		神経症候群（第2版）V I, XIV てんかん症候群、別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズNo. 3	日本臨牀社	大阪	2014	13-17
中神由香子、井上有史	特異な発作誘発様態をもつてんかん		神経症候群（第2版）V I, XIV てんかん症候群、別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズNo. 3	日本臨牀社	大阪	2014	106-110
池田浩子、井上有史	徐波睡眠時に持続性棘徐波を示すてんかん		神経症候群（第2版）V I, XIV てんかん症候群、別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズNo. 3	日本臨牀社	大阪	2014	252-255

荒木保清、池田仁、井上有史	環状20番染色体てんかん症候群		神経症候群（第2版）V I, XIV てんかん症候群、別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズNo. 3	日本臨床社	大阪	2014	445-449
井上有史	てんかんのケア 他3編の執筆	日本てんかん学会	てんかん専門医ガイドブック	診断と治療社	東京	2014	
須貝研司	早期ミオクロニー脳症		別冊日本臨床No. 31神経症候群（第2版）その他の神経疾患を含めてVI	大阪市	2014	2014	130-135
須貝研司	遊走性焦点発作を伴う小児てんかん		別冊日本臨床No. 31神経症候群（第2版）その他の神経疾患を含めてVI	大阪	2014	2014	395-399
伊藤康、小国弘量	グルコーストランスporter-1欠損症後群		神経症候群III（第2版）-その他の神経疾患を含めて-先天代謝異常症別冊新領域別症候群シリーズ No. 28	日本臨床社	大阪	2014	823-826
伊藤康、小国弘量	グルコーストランスporter-1 (GLUT-1) 欠損症症候群.		神経症候群 VI（第2版）-その他の神経疾患を含めて-てんかん症候群別冊 新領域別症候群シリーズ No. 31	日本臨床社	大阪	2014	464-467
小国弘量	ミオクロニー（失立）脱力発作てんかん		神経症候群 VI（第2版）-その他の神経疾患を含めて-てんかん症候群別冊 新領域別症候群シリーズ No. 31	日本臨床社	大阪	2014	122-125
Hirose S.	Mutant GABAA receptor subunits in genetic (idiopathic) epilepsy.		Progress in Brain Research.	Elsevier		2014	55-85
井上貴仁 廣瀬伸一	新生児マス・スクリーニングを契機に発見された古典型ファブリー病の1家系	衛藤義勝	ファブリー病症例集	メディカルレビュー	東京	2014	46-50

日暮憲道 井原由紀子 廣瀬伸一	遺伝子診断が臨 床上役立つケー スは	池田昭夫	症例から学ぶ:戦略的 てんかん診断・治療	南山堂	東京	2014	221-22 3
廣瀬伸一	小児の先進医療	五十嵐隆	小児科研修ノート 第2 版	診断と治 療社	東京	2014	96-98
柿田明美	てんかん原性の 病理	日本てんか ん学会	てんかん専門医ガイド ブック	診断と治 療社	東京	2014	27-30
白石秀明他	Angelman症候群	水澤英洋	日本臨床	日本臨床 社	東京	2014	436-44 0
山本寿子、山 本仁、宮本雄 策	小頭症		別冊日本臨床、新領域別 症候群シリーズNo. 29、 神経症候群第2版	日本臨牀 社	大阪	2014	295-29 8
山本仁、宮本 雄策、橋本修 二、山本寿子	良性家族性新生 児けいれん		別冊日本臨床、新領域別 症候群シリーズNo. 31、 神経症候群第2版	日本臨牀 社	大阪	2014	72-74
高橋幸利、大 星大観、東本 和紀、渡辺陽 和、吉富晋作	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No. 31、 神経症候群第2版	日本臨牀 社	大阪	2014	41-46
永井利三郎	学校でみられる 内科的疾患・異常 ：観察と対応のポ イント		てんかんやその類似疾 患の見方と対応のポイ ント	東山書房	大阪	2014	44-46
永井利三郎	小児欠神てんか ん	日本てんか ん学会	てんかん専門医ガイド ブック	診断と治 療社	東京	2014	
永井利三郎		鎌塚優子、 柘植雅義、 永井利三郎 、古川恵美	養護教諭のための発達 障害児の学校生活を支 える教育・保健マニユ アル	診断と治 療社	東京	2014	
池田昭夫	総編集	池田昭夫	症例から学ぶ戦略的 てんかん診断・治療	南山堂	東京	2014	
池田昭夫	副編集	亀山茂樹、 馬場啓治、 池田昭夫	日本てんかん学会：てん かん専門医ガイドブッ ク	診断と治 療社	東京	2014	

宇佐美清英、 松本理器、池 田昭夫	睡眠と前頭葉て んかん	千葉茂	睡眠とてんかん	ライフ・サ イエンス	東京	2014	
小林勝哉、池 田昭夫	てんかんの診断 と治療	門脇孝、小 室一成、宮 地良樹	診療ガイドラインup to date 2013-2014	メディカ ルレビュー ー社	東京	2014	477-89
池田昭夫	私はこう治療し ている		今日の治療指針2014年 版	医学書院	東京	2014	879-82
井上岳司、小 林勝哉、下竹 明寛、池田昭 夫	50章 てんかん 発作とてんかん(パートVII無意識 下および意識下 の神経情報処理)		カンデル神経学(日本語 翻訳版)	メディカ ル・サイエ ンス・イン ターナシ ョナル	東京	2014	
奥村彰久	新生児発作	山口徹、北 原光男監 修、福井次 矢、高木誠、 小室一成	今日の治療指針 第56 版	医学書院	東京	2014	1215-1 216
奥村彰久、山 本仁	てんかんの診断 新生児	日本てんか ん学会	てんかん専門医ガイド ブック	診断と治 療社	東京	2014	38-40
奥村彰久	良性家族性・非家 族性新生児てん かん	日本てんか ん学会	てんかん専門医ガイド ブック	診断と治 療社	東京	2014	214-21 5
奥村彰久	症候性新生児発 作	日本てんか ん学会	てんかん専門医ガイド ブック	診断と治 療社	東京	2014	216-21 7
奥村彰久	新生児発作	新生児医療 連絡会	NICUマニュアル 第5版	金原出版 株式会社	東京	2014	85-89
奥村彰久	フロッピーイン ファント	新生児医療 連絡会	NICUマニュアル 第5版	金原出版 株式会社	東京	2014	89-93
奥村彰久	色素失調症 (Bloc h-Sulzberger症 候群)	水澤英洋	別冊日本臨床新領域別 症候群シリーズ29 神 経症候群 第2版IV	日本臨床 社	東京	2014	777-78 0
奥村彰久	表皮母斑症候群	水澤英洋	別冊日本臨床新領域別 症候群シリーズ29 神 経症候群 第2版IV	日本臨床 社	東京	2014	808-81 1

奥村彰久	けいれん重積の 治療ガイドライ ン	小児内科編 集部	小児内科46巻9号	東京医学 社	東京	2014	1248-1 251
奥村彰久	良性乳児部分て んかん	五十嵐隆、 岡明	小児科臨床ピクシス3 小児てんかんの最新医 療 改訂第2版	中山書店	東京	2014	142-14 5
奥村彰久	解熱薬は熱性け いれんを誘発す るので使用しな い？	小児内科編 集部	小児内科46巻11号	東京医学 社	東京	2014	1696-1 698
奥村彰久	良性乳児てんか ん	水澤英洋	別冊日本臨床 新領域 別症候群シリーズ31 神経症候群 第2版VI	日本臨床 社	東京	2014	37-40
浜野晋一郎	HHE症候群（片側 痙攣片麻痺てん かん症候群）		別冊 日本臨床 新領域 別症候群シリーズNo31 神経症候群（第2版）VI	日本臨床 社	大阪	2014	426-42 9
浜野晋一郎	West症候群		別冊 日本臨床 新領域 別症候群シリーズNo31 神経症候群（第2版）VI	日本臨床 社	大阪	2014	111-11 5
浜野晋一郎	神経セロイドリ ポフスチン症 （Betten病）		別冊 日本臨床 新領域 別症候群シリーズNo28神 経症候群（第2版）III	日本臨床 社	大阪	2014	808-81 1
浜野晋一郎	West症候群	日本てんか ん学会	てんかん専門医ガイド ブック	診断と治 療社	東京	2014	208-21 0
菅野秀宣	Sturge-Weber症 候群		別冊日本臨床、新領域別 症候群シリーズNo. 29、 神経症候群第2版	日本臨床 社	大阪	2014	762-76 5
林雅晴.	XIVてんかん症候 群. 結節性硬化 症.		別冊日本臨床 新領域別 症候群シリーズNo. 31神 経症候群（第2版）IV	日本臨床 社	大阪	2014	157-16 1
松石豊次郎	C)PCD（一次性く 全身性）カルニチ ン欠損症）	杉江 秀夫	代謝性ミオパチー	診断と治 療社	東京	2014	101-10 4

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	頁	出版年
Inoue Y, Ohtsuka Y and STP-1 study group	Effectiveness of add-on stiripentol to clobazam and valproate in Japanese patients with Dravet syndrome: additional supportive evidence	Epilepsy Res	108	725-31	2014
Sato W, Kochiyama T, Uono S, Matsuda K, Usui K, Inoue Y, Toichi M	Rapid, high-frequency, and theta-coupled gamma oscillations in the inferior occipital gyrus during face processing	Cortex	60	52-68	2014
Cao D, Terada K, Baba K, Araki K, Sakuray Y, Usui N, et al	Characteristics of very high frequency oscillations of somatosensory evoked potentials in humans with epilepsy	Neurology Asia	19(2)	137-148	2014
Nikaido K, Matsuda K, Nakamura F, Inoue Y, Fujiwara T, Tsutsumi H	Statistical image analysis of medial temporal lobe epilepsy using 123I-Iomazenil SPECT	Epilepsy & Seizure	7(1)	45-54	2014
Araki K, Terada K, Usui K, Usui N, Araki Y, Baba K, et al	Bidirectional neural connectivity between basal temporal and posterior language areas in humans	Clin Neurophysiol		in press	2014
Tomioka NH, Yasuda H, Miyamoto H, Hatayama M, Morimura N, Matsumoto Y, et al	Elfn1 recruits presynaptic mGluR7 in trans and its loss results in seizures	Nat Commun.	5	4501	2014
Suriadi MM, Usui K, Tottori T, Terada K, Fujitani S, Umeoka S, et al	Preservation of absolute pitch after right amygdalohippocampectomy for a pianist with TLE	Epilepsy & Behavior	42	14-17	2014
Du XP, Usui N, Terada K, Baba K, Matsuda K, Tottori T, et al	Semiological and electroencephalographic features of epilepsy with amygdalar lesion	Epilepsy Res	111	45-53	2015
荒木邦彦、松平敬史、池田仁、臼井桂子、寺田清人、小尾智一、井上有史	成人期のダウン症候群に合併する遅発性てんかんの臨床的特徴	てんかん研究	32	511-518	2015
中野仁、井上有史	てんかんの疫学と病因	日本臨床	72(5)	785-9	2014

松平敬史、池田仁、井上有史	てんかん	内科	113 (6)	1418- 20	2014
表芳夫、井上有史	ホスフェニトイン	薬局	65(1 1)	77-9	2014
井上有史、鈴木淳、吉田克美、山本克美	日本人成人部分てんかん患者におけるLevetiracetam点滴静注製剤の安全性の検討	臨床精神薬理	17(3)	413-4 22	2014
井上有史	大人のてんかん治療	NHK 今日 の健康	10	86-89	2014
Sukigara S, Dai H, Nabatame S, Otsuki T, Hanai S, Honda R, et al	Expression of astrocyte-related receptors in cortical dysplasia with intractable epilepsy	J Neuropathol Exp Neurol	73(8)	798-8 06	2014
Otsuki T	Epilepsy care network	Nihon Rinsho	72(5)	947-5 1	2014
Endo Y, Saito Y, Otsuki T, Takahashi A, Nakata Y, Okada K, et al	Persistent verbal and behavioral deficits after resection of the left supplementary motor area in epilepsy surgery	Brain Dev	36	74-9	2014
Hirano Y, Oguni H, Shiota M, Nishikawa A, Osawa M.	Ketogenic diet therapy can improve ACTH-resistant West syndrome in Japan.	Brain Dev		in press	2014
Ito Y, Oguni H, Hirano Y, Osawa M.	Study of epileptic drop attacks in symptomatic epilepsy of early childhood - Differences from those in myoclonic-astatic epilepsy.	Brain Dev		in press	2014
Ito Y, Takahashi S, Kagitani-Shimono K, Natsume J, Yanagihara K, Fujii T, et al	Nationwide survey of glucose transporter-1 deficiency syndrome (GLUT-1DS) in Japan	Brain Dev		in press	2014
伊藤進、小国弘量	小児てんかんの治療	日本臨床	72(5)	845-5 2	2014
伊藤進、小国弘量	てんかんの薬物治療	小児科	55(1 2)	1851- 57	2014
Yamamoto T, Shimojima K, Sangu N, Komoike Y, Ishii A, Abe S, et al	Single nucleotide variations in CLCN6 identified in patients with benign partial epilepsies in infancy and/or febrile seizures.	PLoS ONE		in press	2015

Fukasawa T, Kubota T, Negoro T, Saitoh M, Mizuguchi M, Ihara Y, et al	A case of recurrent encephalopathy with SCN2A missense mutation.	Brain Dev.		in press	2015
Kouga T, Shimbo H, Imai M, Yamashita S, Ishii A, Ihara Y, Hirose S, et al	Effect of CYP2C19 polymorphisms on stiripentol administration in Japanese cases of Dravet syndrome.	Brain Dev.	37(2)	243-9	2015
Tomonoh Y, Deshimaru M, Araki K, Miyazaki Y, Arasaki T, Tanaka Y, et al	The kick-in system: a novel rapid knock-in strategy.	PLoS ONE	9(2)	e88549	2014
Tomioka NH, Yasuda H, Miyamoto H, Hatayama M, Morimura N, Matsumoto Y, et al	Elfn1 recruits presynaptic mGluR7 in trans and its loss results in seizures.	Nat Commun.	5	4501	2014
Sasaki M, Ishii A, Saito Y, Morisada N, Iijima K, Takada S, et al	Genotype-phenotype correlations in alternating hemiplegia of childhood.	Neurology	82(6)	482-90	2014
Sasaki M, Ishii A, Saito Y, Hirose S.	Intermediate form between alternating hemiplegia of childhood and rapid-onset dystonia-parkinsonism.	Mov Disord	29(1)	153-4	2014
Koyama S, Mori M, Kanamaru S, Sazawa T, Miyazaki A, Terai H, Hirose S.	Obesity attenuates D2 autoreceptor-mediated inhibition of putative ventral tegmental area dopaminergic neurons.	Physiol Rep	2(5)	e12004	2014
Jingami N, Matsumoto R, Ito H, Ishii A, Ihara Y, Hirose S, Ikeda A, Takahashi R.	A novel SCN1A mutation in a cytoplasmic loop in intractable juvenile myoclonic epilepsy without febrile seizures.	Epileptic Disord.	16(2)	227-31	2014
Ishii A, Kanaumi T, Sohda M, Misumi Y, Zhang B, Kakinuma N, Haga Y, W et al	Association of nonsense mutation in GABRG2 with abnormal trafficking of GABA _A receptors in severe epilepsy.	Epilepsy Res	108(3)	420-32	2014
Heinzen EL, Arzimanoglou A, Brashear A,	Distinct neurological disorders with ATP1A3 mutations.	Lancet Neurol	13(5)	503-14	2014

Clapcote SJ, Gurrieri F, Goldstein DB, et al					
Kimura T, Kitaura H, Masuda H, Kameyama S, Saito Y, Otsuki T, et al	Characteristic p57/Kip2 immunoreactivity of balloon cells in focal cortical dysplasia.	Neuropathology		in press	2014
Fukasawa T, Kubota T, Negoro T, Maruyama S, Honda R, Saito Y, et al	Two siblings with cortical dysplasias: focal cortical dysplasia and hemimegalencephaly: clinicoencephalographic features.	Pediatrics Int		in press	2014
柿田明美	ヒトてんかん病巣におけるグリア細胞の病理組織学的所見.	臨床神経	54 (12)	1136-1138	2014
北浦弘樹、柿田明美	結節性硬化症.	Epilepsy	8 (2)	74-76	2014
柿田明美	小児てんかん原性病巣の外科病理.	脳発達	46 (6)	413-417	2014
Shiraishi H, Haginoya K, Nakagawa E, Saitoh S, Kaneko Y, Nakasato N, et al	Magnetoencephalography localizing spike sources of atypical benign partial epilepsy.	Brain Dev	36	21-27.	2014
Ito T, Otsubo H, Shiraishi H, Yagyu K, Takahashi Y, Ueda Y, et al	Advantageous information provided by magnetoencephalography for patients with neocortical epilepsy.	Brain Dev		in press	2014
Glykys J, Dzhala V, Egawa K, Balena T, Saponjian Y, Kuchibhotla KV, et al	Local impermeant anions establish the neuronal chloride concentration.	Science.	7; 343 (6171)	670-5	2014
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.	15	3901-3917	2013
Egawa K. and Fukuda A.	Pathophysiological power of improper tonic GABA _A conductances in mature and immature models.	Front. Neural Circuits.	24	170 (1-14)	2013
Sueda K, Takeuchi F, Shiraishi H, Nakane S, Sakurai K, Yagyu	Magnetoencephalographic analysis of paroxysmal fast activity in patients with epileptic spasms.	Epilepsy Res	104	68-77	2013

K, et al.					
白石秀明	けいれんの機序と原因	小児内科	46	1217-20	2014
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
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
Fujikawa M, Kishimoto Y, Kakisaka Y, Jin K, Kato K, Iwasaki M, Nakasato N	Obsessive-compulsive behavior induced by levetiracetam	J Child Neurol			in press
Usubuchi H, Kawase T, Kanno A, Yahata I, Miyazaki H, Nakasato N, et al	Effects of contralateral noise on the 20-Hz auditory steady state response - magnetoencephalography study	PLoS ONE	9(6)	e99457	2014
Itabashi H, Jin K, Iwasaki M, Okumura E, Kanno A, Kato K, et al	Electro- and magneto-encephalographic spike source localization of small focal cortical dysplasia in the dorsal perirolandic region	Clin Neurophysiol	125	2358-2363	2014
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
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
Kakisaka Y, Jin K, Kato K, Iwasaki M, Nakasato N	Temporal intermittent rhythmic delta activity and abdominal migraine.	Neurol Sci	35	627-628	2014
Shiraishi H, Haginoya K, Nakagawa E, Saitoh S, Kaneko Y, Nakasato N, et al	Magnetoencephalography localizing spike sources of atypical benign partial epilepsy	Brain Dev	36	21-27	2014
Kawase T, Kanno A, T	Positive auditory cortical responses i	Clin	125	148-1	2014

akata Y, Nakasato N, Kawashima R, Kobayashi T	n patients with absent brainstem response	Neurophysiol		53	
Yamamoto Y, Takahashi Y, Imai K, Mogami M, Matsuda K, Nakai M, Kagawa Y, Inoue Y	Interaction between sulthiame and clobazam: Sulthiame inhibits the metabolism of clobazam, possibly via an action on CYP2C19.	Epilepsy & Behavior	34	124-126	2014
Armangue T, Titulaer MJ, Sabater L, Pardo-Moreno J, Gresa-Arribas N, Barbero-Bordallo N, K et al	A novel treatment-responsive encephalitis with frequent opsoclonus and teratoma.	Ann Neurol.	75 (3)	435-441	2014
Kimura N, Kumamoto T, Takahashi Y.	Brain perfusion SPECT in limbic encephalitis associated with autoantibody against the glutamate receptor epsilon 2.	Clinical Neurol Neurosurg	118	44-48	2014
Yamaguchi Y, Furukawa K, Yamamoto T, Takahashi Y, Tanaka K, Takahashi M.	Multifocal Encephalopathy and Autoimmune-mediated Limbic Encephalitis Following Tocilizumab Therapy.	Intern Med.	53 (8)	879-882	2014
Mayumi Ueta, Nahoko Kaniwa, Chie Sotozono, Katsushi Tokunaga, Yoshiro Saito, Hiromi Sawai, 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	30 (4)	4862	2014
Koji Fujita, Keiko Tanaka, Yukitoshi Takahashi	Neuronal Antibodies in Creutzfeldt-Jakob Disease.	JAMA Neurology	71 (4)	514	2014
Inoue K, Suzuki Eri BS, Yazawa R, Yamamoto Y, Takahashi T, Takahashi Y, et al	Influence of Uridine Diphosphate Glucuronosyltransferase 2B7 -161C>T Polymorphism on the Concentration of Valproic Acid in Pediatric Epilepsy Patients.	Therapeutic Drug Monitoring	36	406-409	2014
Wen-Hung Chung, Wan-Chun Chang, Yun-Shien Lee, Ying-Ying Wu, Chih-Hsun Yang, Hsin-Chun Ho, Ming-Jing	For the Taiwan Severe Cutaneous Adverse Reaction Consortium and the Japan Pharmacogenomics Data Science Consortium, Genetic Variants Associated With Phenytoin-Related Severe Cutaneous Adverse	JAMA.	312 (5)	525-534	2014

Chen, et al	e Reactions				
Takayama R, Fujiwara T, Shigematsu H, Imai K, Takahashi T, Yamakawa K, Inoue Y	Long-term course of Dravet syndrome: a study from an epilepsy center in Japan.	Epilepsia	55(6)	942-943	2014
Kengo Moriyama, Yukiotoshi Takahashi, Takashi Shiihara	Another case of respiratory syncytial virus-related limbic encephalitis.	Neuro-radiology	56(5)	435-436	2014
Inoue K, Suzuki E, Takahashi T, Yamamoto Y, Yazawa R, Takahashi Y, et al	4217C>A polymorphism in carbamoyl-phosphate synthase 1 genemay not associate with hyperammonemia development during valproic acid-based therapy.	Epilepsy Res	108(6)	1046-1051	2014
Sakakibara E, Takahashi Y, Murata Y, Taniguchi G, Sone D, Watanabe M.	Chronic periodic lateralised epileptic discharges and anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibodies.	Epileptic Disorders	16(2)	218-222	2014
Yamamoto Y, Takahashi Y, Imai K, Takahashi M, Nakai M, Inoue Y, Kagawa Y	Impact of cytochrome P450 inducers with or without inhibitors on the serum clobazam level in patients with antiepileptic polypharmacy.	Eur J Clin Pharmacology	70(10)	1203-1210	2014
Takeshi Kondo, Mamiko Fukata, Ayumu Takemoto, Yuichiro Takami, Motoki Sato, Noriyuki 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	76(3-4)	361-368	2014.
Kimura N, Takahashi T, Shigematsu H, Imai K, Ikeda H, Ootani H et al	Developmental outcome after surgery in focal cortical dysplasia patients with early-onset epilepsy.	Epilepsy Res	108(10)	1845-1852	2014
Hayata Y, Hamada K, Sakurai Y, Sugimoto I, Mannen T, Takahashi Y.	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	171(6)	2941-296	2014
Kazushi Miya, Yukitoshi Takahashi,	Anti-NMDAR autoimmune encephalitis	Brain Dev	36(8)	645-652	2014