

厚生労働科学研究委託費（障害者対策等政策研究事業）  
分担研究報告書

日本神経学会との連携と、進行性ミオクローヌステんかん症候群と  
自己免疫性てんかんのレジストリー構築

分担研究者 池田 昭夫 京都大学大学院医学研究科てんかん・運動異常生理学 教授

研究協力者 人見健文 同臨床病態検査学 助教

松本理器 同てんかん・運動異常生理学 准教授

下竹昭寛、小林勝哉、井上岳司 臨床神経学講座

研究要旨

日本神経学会との連携と、進行性ミオクローヌステんかん症候群と自己免疫性てんかんのレジストリー構築を目的とした。てんかん症候群のなかで、てんかんの側面以外に多彩な神経症状を示す点から神経疾患として認識される進行性ミオクローヌステんかん症候群と、新しいてんかん病因として注目されている自己免疫性てんかんを対象として、病態、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ために、疾患登録と観察研究の基礎資料とレジストリー構築を実践した。

A. 研究目的

希少難治性てんかん（難治のてんかんを伴う希少代謝性疾患や染色体異常等を含む）を全国規模で集積し、さらに追跡調査を行って、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。本研究は疾患登録と観察研究（横断研究、縦断研究）から構成される。疾患登録の目的は、全体及び疾患分類別の患者数の把握と死亡率の推定である。横断研究の目的は、本邦における希少難治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である。縦断研究の目的は、2年間の病態、障害の程度、社会生活状況の推移の把握である。特にてんかん症候群のなかで、て

んかんの側面以外に多彩な神経症状を示す点から神経疾患として認識される進行性ミオクローヌステんかん症候群と、新しいてんかん病因として注目されている自己免疫性てんかんを対象とした。

B. 研究方法

当試験では、既存資料（カルテ等）から病歴・検査データ等を収集する。診断名、診察券番号、イニシャル、生年月日、性別、居住都道府県、発病日、原因疾患、遺伝子検査など。さらに、診察の所見、身体・精神状態およびその他の併存症の有無と内容、発作型と頻度、検査所見（頭部MRI、脳波、神経心理検査、FDG-PETなど）、治療内容（抗てんかん薬、免疫療法、外科療法）、現在の社会生活状況、利用制度も必要に応じて

登録する。また、登録にあたっては、倫理面にも配慮し、当院倫理委員会の承認を受け、本登録システムに登録する目的のために特別に追加で検査が行われることはなく、危険や不利益を与えることはないこと、いかなる場合であっても、それぞれの患者さんを特定できるような情報を公開することはないことを伝え、了承を得ている。

#### C. 研究結果

当院からは主に自己免疫性てんかん、進行性ミオクローヌステんかんの患者の登録を開始した。本研究では、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、全国規模で症例を集積し、さらに追跡調査を行って、我が国における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ができると予想される。

#### D. 考察

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期待される。さらにこの貴重なデータベースを活用して、臨床研究/治験や基礎・臨床の橋渡し研究に有効に活用することもでき、その基盤整備も行う予定である。

#### E. 結論

進行性ミオクローヌステんかん症候群と、新しいてんかん病因として注目されている自己免疫性てんかんを対象として、レジス

トリー構築を実践することによって、病態、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可能となった。

#### F. 研究発表

発表：国内学会（一般、日本語）

1. 三村直哉，井上岳司，下竹昭寛，太田真紀子，小林勝哉，澤本伸克，et al. 特定の食べ物の接種のみならず視覚刺激にても発作が誘発された内側側頭葉由来のEating Epilepsyの1例. 第10回日本てんかん学会近畿地方会. 大阪；平成26年8月2日.
2. 井上岳司，井内盛遠，松橋眞生，松本理器，人見健文，大封昌子，et al. 発作周辺期の徐波と高周波数律動（HF0）の共起：難治部分てんかん患者の皮質脳波の症例検討. 第44回日本臨床神経生理学学会学術大会. 福岡；平成26年11月21日.
3. 井上岳司，松本理器，櫻井健世，下竹昭寛，井内盛遠，人見健文，et al. 成人発症のてんかん性スパズムスの2例：帯状異所性灰白質との関連性. 第55回日本神経学会. 福岡；平成26年5月21日～24日.
4. 人見健文，小林勝哉，高橋良輔，池田昭夫. BAFMEのミオクローヌステんかんにおける位置づけ. 第48回日本てんかん学会学術集会. 東京；平成26年10月2～3日.
5. 佐藤啓，Borgil B，松本理器，文室知之，櫻井健世，下竹昭寛，et al. 側頭葉および補足運動野由来のてんかん発作における発作時肢位の症候学的検討. 第44回日本臨床神経生理学学会. 福岡；

平成26年11月19日～21日.

6. 太田真紀子, 下竹昭寛, 人見健文, 池田昭夫. 発作性に意識減損を起こした一例. 第44回日本臨床神経生理学会学術大会. 博多:福岡国際会議場;平成26年11月19日.
7. 太田真紀子, 松本理器, 下竹昭寛, 井上岳司, 鈴木則夫, 板東充秋, et al. 言語優位側縁上回の限局性皮質切除により一過性に音韻性錯書を来した左頭頂葉てんかんの一例. 第38回日本神経心理学学会学術集会. 山形;平成26年9月26日.
8. 小林勝哉, 人見健文, 松橋眞生, 櫻井健世, 松本理器, 美馬達哉, et al. 良性成人型家族性ミオクローヌステんかん(BAFME)における皮質振戦の脳内発生機構:皮質筋コヒーレンスによる検討. 第44回日本臨床神経生理学会. 福岡;平成26年11月19日～21日.
9. 武山博文, 松本理器, 井上岳司, 金澤恭子, 下竹昭寛, 井内盛遠, et al. 高齢発症の側頭葉てんかんの臨床・神経画像・脳波の特徴. 第55回日本神経学会. 福岡;平成26年5月21日～24日.
- et al. Slow cortical potentials by vagus nerve stimulation for seizure suppression. 第55回日本神経学会. 福岡;平成26年5月21日～24日.
3. Fumuro T, Matsumoto R, Kinoshita M, Matsuhashi M, Shimotake A, Hitomi T, et al. Seizure suppression by means of self-regulation of scalp-recorded slow cortical potentials: potential treatment trial in intractable partial epilepsy. 第37回日本神経科学学会. 横浜;平成26年9月11～13日.
4. Hitomi T, Kobayashi K, Kondo T, Matsumoto R, Terada K, Kanda M, et al. 良性成人型家族性ミオクローヌステんかんにおけるびまん性脳機能障害, Diffuse brain dysfunction in Japanese benign adult familial myoclonus epilepsy. 第37回日本神経科学大会, Neuroscience 2014. 横浜;平成26年9月11-13日.
5. Inoue T, Matsumoto R, Kinoshita H, Kanazawa K, Kobayashi K, Shimotake A, et al. Many seizure types preceded faciobrachial dystonic seizures in a patient with anti-leucine-rich glioma-inactivated 1 (LGI1) antibody. 第48回日本てんかん学会総会. 東京;平成26年10月2日.
6. Kobayashi K, Hitomi T, Matsuhashi M, Sakurai T, Matsumoto R, Mima T, et al. Cerebral generator mechanisms of cortical tremor in patients with benign adult familial myoclonus epilepsy (BAFME): a corticomuscular c

発表:国内学会(一般、英語)

1. Borgil B, Matsuhashi M, Nakano N, Iida K, Shimotake A, Matsumoto R, et al. Slow cortical potential shift as a candidate marker for the efficacy of vagus nerve stimulation for seizure suppression. Neuroscience2014. 横浜;平成26年9月11日.
2. Borgil B, Matsumoto R, Nakano N, Matsuhashi M, Shimotake A, Fumuro T,

- herence study. Neuroscience2014. 横浜; 平成26年9月11日.
7. Murai T, Kinoshita M, Nakaya Y. Involvement of microbleeds, representative of cerebral amyloid angiopathy, in cognitive dysfunction in Alzheimer's disease and Parkinson's disease: An MRI study. Neuroscience2014. 横浜; 平成26年9月11~13日.
  8. Shibata S, Kunieda T, Matsumoto R, Yamao Y, Inano R, Kikuchi T, et al. Intraoperative Supplementary Motor Area (SMA) Monitoring for Medial Frontal Lesions. 第37回日本てんかん外科学会. 大阪; 平成26年2月7日.
  9. Shimotake A, Matsumoto R, Imamura H, Kunieda T, Fukuyama H, Mikuni N, et al. Role of the ventral anterior temporal lobe in semantic gnition: neuropsychological evidence from epilepsy patients with left anterior temporal lobectomy. Neuroscience2014. 横浜; 平成26年9月12日.
  10. Takeyama H, Matsumoto R, Kobayashi K, Usami K, Shimotake A, Kikuchi T, et al. Functional connectivity from the human entorhinal cortex: a corticocortical evoked potential study. Neuroscience2014. 横浜; 平成26年9月13日
- 発表: 国内学会( 招請講演・シンポジウム )
1. 人見健文, 高橋良輔, 池田昭夫. 良性成人型家族性ミオクローヌスてんかん (BAFME) の最近の進歩: 進行性疾患か?: てんかん研究の最前線. 第55回日本神経学会. 福岡; 平成26年5月21日~24日.
  2. 小林勝哉, 松本理器, 松橋眞生, 國枝武治, 池田昭夫. てんかん原性のバイオマーカー候補としての高周波律動(HF0): 自発性および刺激誘発性HF0の現状と展望. 第44回日本臨床神経生理学学会. 福岡; 平成26年11月19日~21日.
  3. 松本理器. 症候学. 生理学的診断. 第37回日本てんかん外科学会. 大阪; 平成26年2月7日.
  4. 松本理器. 自己免疫介在性脳炎のジストニア・ジスキネジア: てんかん発作か運動異常症か?. 第55回日本神経学会. 福岡; 平成26年5月21日~24日.
  5. 松本理器, 國枝武治, 池田昭夫. てんかん病態下の脳内ネットワークの探索. 第37回日本脳神経CI学会. 大宮; 平成26年2月28日.
  6. 松本理器, 國枝武治, 池田昭夫. ヒトてんかん病態での自発・誘発脳律動現象. 第37回日本神経科学大会 Neuroscience2014. 横浜; 平成26年9月11~13日.
  7. 松本理器, 宇佐美清英, 國枝武治, 池田昭夫. 前頭葉てんかんと睡眠異常 Frontal lobe epilepsy and sleep disorders. 第48回日本てんかん学会学術集会. 東京; 平成26年10月2日~3日.
  8. 池田昭夫. 脳波判読ハンズオン, hands onセミナー. 第12回日本神経学会生涯教育セミナー. 福岡; 平成26年5月29日.
  9. 池田昭夫. 神経細胞、細胞群、領域の律動活動: 機能基盤から病態へ. 第37回日本神経科学大会 Neuroscience2014. 横浜; 平成26年9月11~13日.

10. 金澤恭子, 松本理器, 池田昭夫, 高橋良輔. LGI 1抗体陽性亜急性脳炎等の臨床・電気生理学的特徴. 第48回日本てんかん学会学術集会. 東京; 平成26年10月2日~3日.

発表: 国際学会 (一般)

1. Fumuro T, Matsumoto R, Matsushashi M, Shimotake A, Usami K, Kunieda T, et al. Correlation between scalp-recorded and subdural slow cortical potentials: direct comparison during neuro-feedback training. 30th International Congress of Clinical Neurophysiology (第30回国際臨床神経生理学学会). Berlin/Germany; March 19-23, 2014.
2. Hitomi T, Kobayashi K, Kondo T, Matsumoto R, Terada K, Kanda M, et al. Diffuse brain dysfunction in benign adult familial myoclonus epilepsy (BAFME). 30th International Congress of Clinical Neurophysiology (第30回国際臨床神経生理学学会). Berlin/Germany; March 19-23, 2014.
3. Takeyama T, Matsumoto R, Kobayashi K, Usami K, Shimotake A, Kikuchi T, et al. Functional connectivity of the human entorhinal cortex: a cortico-cortical evoked potential study. Neuroscience 2014 of Society for Neuroscience. Washington, DC/USA; November 18, 2014.
4. Usami K, Matsumoto R, Hitomi T, Kobayashi K, Shimotake A, Kunieda T, et al. Single-pulse electrical cortical stimulation reveals dynamic modulation of cortico-cortical connectivity during sleep: Direct evidence from induced neural activities. 30th International Congress of Clinical Neurophysiology (第30回国際臨床神経生理学学会). Berlin/Germany; March 19-23, 2014.
5. Usami K, Matsumoto R, Sawamoto N, H M, M I, Fumuro T, et al. Epileptic network associated with hypothalamic hamartoma: an EEG-fMRI. 14th Asia and Oceanian Congress of Neurology (第14回アジアオセアニア神経学会). Macao/China; March 2-5, 2014.
6. Yamao Y, Matsumoto R, Kunieda T, Arakawa Y, Shibata S, Inano R, et al. Intraoperative language network monitoring by means of cortico-cortical evoked potential. 30th International Congress of Clinical Neurophysiology (第30回国際臨床神経生理学学会). Berlin/Germany; March 19-23, 2014.

国際学会 (招請講演・シンポジウム)

1. Ikeda A. Future electrophysiological approaches in defining the epileptogenic zone. Electrophysiological markers of the epileptogenic zone. 10th Asian & Oceanian Epilepsy Congress (第10回アジアオセアニアてんかん学会). Singapore; August 7-10, 2014.
2. Ikeda A. How to get published in Epilepsia and Epileptic Disorders, How to get published in Epilepsia. 10th Asian & Oceanian Epilepsy Congress (第10回アジアオセアニアてんかん学会). Singapore; August 7-10, 2014.

- ess (第10回アジアオセアニアてんかん学会). Singapore; August 7-10, 2014.
3. Ikeda A. Is it Epilepsy? Using Cutting Edge Technology to Make a Diagnosis, Choosing the Right Antiepileptic Drug (AED) for the Long Term Management of Epilepsy. 10th Asian & Oceanian Epilepsy Congress (第10回アジアオセアニアてんかん学会). Singapore; August 7-10, 2014.
  4. Ikeda A. Epilepsy Cares in Japan. 19th Korean Epilepsy Congress (第19回韓国てんかん学会). Seoul/Korea; June 12-14, 2014.
  5. Ikeda A, Kanazawa K, Kunieda T. "Determination of epilepsy focus" Ictal DC shifts and HFO as surrogate markers of epileptogenicity. 8th Asian Epilepsy Congress. Tokyo; October 4, 2014.
  6. Inouchi M. Posterior Parietal Cortex in Reaching Movements of Humans in Epilepsy Surgery. 19th Korean Epilepsy Congress (第19回韓国てんかん学会). Seoul/Korea; June 12-14, 2014.
  7. Matsumoto R. Reducing morbidity and mortality in the epilepsy monitoring unit. 10th Asian & Oceanian Epilepsy Congress (第10回アジアオセアニアてんかん学会). Singapore; August 7-10, 2014.
  8. Matsumoto R. In vivo investigation of functional brain networks by CCEPs. Single pulse electrical stimulation to probe human brain connectivity and epileptogenicity. 30th International Congress of Clinical Neurophysiology (ICCN) (第30回国際臨床神経生理学会). Berlin/Germany; March 19-23, 2014.
- 書籍**
- 【編集書籍】**
1. 池田昭夫主編集; 松本理器、木下真幸子副編集: 症例から学ぶ戦略的てんかん診断・治療. 東京、南山堂、2014.
  2. 日本てんかん学会(亀山茂樹、馬場啓治主編集; 池田昭夫、副編集): てんかん専門医ガイドブック てんかんにかかわる医師のための基本知識. 東京、診断と治療社、2014.
- 【書籍 Book chapters】**
1. 宇佐美清英、松本理器、池田昭夫: 10章: 睡眠と前頭葉てんかん. 睡眠とてんかん(千葉茂編). 東京、ライフ・サイエンス、2014
  2. 金澤恭子、池田昭夫: DC 電位、Annual Review 神経 2015、東京、中外医学社、2014(印刷中)
  3. 池田昭夫: 今日の治療指針 2014 年版. 私はこう治療している vol 56. 東京、医学書院、2014、879-82.
  4. 小林勝哉、池田昭夫: てんかんの診断と治療. 診療ガイドライン up to date 2013-2014(門脇孝、小室一成、宮地良樹監修). 東京、メディカルレビュー社、2014、477-89.
- 【総説 Review papers】**
1. 井上岳司、松本理器、池田昭夫: 思春期・成人発症のてんかんの治療. 日本臨床 2014、172、2014-5.

2. 下竹昭寛、松本理器、池田昭夫： てんかん治療の進歩. 神経内科 2014、80、210-7.
  3. 武山博文、松本理器、三枝隆博、池田昭夫： 側頭葉てんかんの認知機能と扁桃体. Clinical Neuroscience 2014、32、680-2.
- 【書籍翻訳 Translated chapters】
1. 井上岳司、小林勝哉、下竹明寛、池田昭夫： 第 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). 東京、メディカル・サイエンス・インターナショナル、2014.
  4. Fumuro T, Matsumoto R, Shimotake A, Matsuhashi M, Inouchi M, Urayama S, Sawamoto N, Fukuyama H, Takahashi R, Ikeda A: Network hyperexcitability in a patient with partial reading epilepsy: Converging evidence from magnetoencephalography, diffusion tractography, and functional magnetic resonance imaging. Clin Neurophysiol 2014, (in press).
  5. Kanazawa K, Matsumoto R, Imamura H, Matsuhashi M, Kikuchi T, Kunieda T, Mikuni N, Miyamoto S, Takahashi R, Ikeda A: Intracranially-recorded ictal direct current shifts may precede high frequency oscillations in human epilepsy. Clin Neurophysiol 2014, (in press).

#### 雑誌

1. Hashi S, Yano I, Shibata M, Masuda S, Kinoshita M, Matsumoto R, Ikeda A, Takahashi R, Matsubara K: Effect of CYP2C19 polymorphisms on the clinical outcome of low-dose clobazam therapy in Japanese patients with epilepsy. Eur J Clin Pharmacol, 2014 (in press)
2. Yamao Y, Matsumoto R, Kunieda T, Shibata S, Shimotake A, Kikuchi T, Satow T, Mikuni N, Fukuyama H, Ikeda A, Miyamoto S: Neural correlates of mirth and laughter: a direct electrical cortical stimulation study. Cortex 2014, (in press)
3. Fumuro T, Matsuhashi M, Miyazaki T, Inouchi M, Hitomi T, Matsumoto R, Takahashi R, Fukuyama H, Ikeda A: Alpha-band desynchronization in human parietal area during reach planning. Clin Neurophysiol 2014, (in press).
6. Kanazawa K, Matsumoto R, Shimotake A, Kinoshita M, Otsuka A, Watanabe O, Tanaka K, Takahashi R, Ikeda A: Persistent frequent subclinical seizures and memory impairment after clinical remission in smoldering limbic encephalitis. Epileptic Disord 2014 Sep;16(3):312-7.
7. Kobayashi K, Hitomi T, Matsumoto R, Kondo T, Kawamata J, Matsuhashi M, Hashimoto S, Ikeda H, Koide Y, Inoue Y, Takahashi R, Ikeda A: Long-term follow-up of cortical hyperexcitability in Japanese Unverricht-Lundborg disease. Seizure 2014 Oct;23(9):746-50.
8. Yamao Y, Matsumoto R, Kunieda T, Arakawa Y, Kobayashi K, Usami K,

- Shibata S, Kikuchi T, Sawamoto N, Mikuni N, Ikeda A, Fukuyama H, Miyamoto S: Intraoperative dorsal language network mapping by using single-pulse electrical stimulation. *Human Brain Mapping* 35:4345-4361 (2014).
9. Fumoto N, Mashimo T, Masui A, Ishida S, Mizuguchi Y, Minamimoto S, Ikeda A, Takahashi R, Serikawa T, Ohno Y: Evaluation of seizure foci and genes in the Lgi1L385R/+ mutant rat. *Neuroscience Research* 2014, 80: 69-75.
10. 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* 2014, 16: 227-31.
11. Takaya S, Ikeda A, Mitsueda-Ono T, Matsumoto R, Inouchi M, Namiki C, Oishi N, Mikuni N, Ishizu K, Takahashi R, Fukuyama H: Temporal Lobe Epilepsy with Amygdala Enlargement: A Morphologic and Functional Study. *J Neuroimaging* 2014, 24: 54-62.
12. Wang B, Wang X, Ikeda A, Nagamine T, Shibasaki H, Nakamura M: Automatic reference selection for quantitative EEG interpretation: Identification of diffuse/localised activity and the active earlobe reference, iterative detection of the distribution of EEG rhythms. *Med Eng Phys* 2014, 36: 88-95.
13. 戸島麻耶, 人見健文, 陣上直人, 谷岡洗介, 山門穂高, 松本理器, 高橋幸利, 池田昭夫, 高橋良輔: 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* 2014, 54: 543-9.
14. Matsumoto R, Mikuni N, Nanaka K, Usami K, Fukao K, Kunieda T, Takahashi Y, Miyamoto S, Fukuyama H, Takahashi R, Ikeda A: Did parietal tumor produce triple seizure foci by anti-NMDAR antibody? *Epil Disord*, (in press), 2015
- 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
  3. その他  
なし