

- refractory status epilepticus, Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry, in press.
23. 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, in press.
  24. Masaki Yoshimura, Yukitoshi Takahashi, et al., An analysis of epileptic negative myoclonus by magnetoencephalography, Epilepsy Research, in press.
  25. Norimichi Higurashi, Yukitoshi Takahashi, et al., Immediate suppression of seizure clusters by corticosteroids in PCDH19 female epilepsy, Seizure, in press.
  26. Matsumoto R, Takahashi Y, et al., Possible induction of multiple seizure foci due to parietal tumour and anti-NMDAR antibody. Epileptic Disord. 2015 Feb 3, in press.
  27. Yoshiaki Kawamura, Yukitoshi Takahashi, et al., Pathogenic role of human herpesvirus 6B infection in mesial temporal lobe epilepsy, Journal of infectious disease, in press.
  28. 高橋幸利、東本和紀、てんかん、編集、山崎麻美、坂本博昭、小児脳神経外科学（改訂2版）、金芳堂、p、印刷中。
  29. 高橋幸利、渡辺陽和、2脳炎-1総論、編集：兼本浩祐、他、「臨床てんかん学」、医学書院、p、印刷中。
  30. 高橋幸利、大星大観、2脳炎-2免疫介在性脳炎（小児）、編集：兼本浩祐、他、「臨床てんかん学」、医学書院、p、印刷中。
  31. 高橋幸利、西田拓司、山口解冬、自己免疫性脳炎、編集：辻省次、吉良潤一、アクトアル脳・神経疾患の臨床、免疫性神経疾患 病態と治療のすべて、中山書店、印刷中。
  32. 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。
  33. 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。
  34. 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。
  35. 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。
  36. 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。
  37. 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。
  38. 高橋幸利、他、免疫介在性神経疾患、小児感染免疫、2014；26：403-414。
  39. 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。
  40. 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。
  41. 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。
  42. 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。
  43. 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、2014；31：41-46。
  44. 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。
  45. 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；78：207-214。
  46. 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。
  47. 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  $\delta$  2 抗体と GluR  $\epsilon$  2 抗体が陽性であった1例、運動障害、2014；24(1)：1-6。
  48. 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。
  49. 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。
  50. 西口 亮、高橋幸利、他、両側耳介軟骨炎に抗グルタミン酸受容体 (GluR  $\epsilon$  2) 抗体陽性の非ヘルペス性急性辺縁系脳炎を合併した1例、臨床神経学、印刷中。
  51. 高橋幸利、他、自己免疫性脳炎、Medical Practice、印刷中。
  52. 上野弘恵、高橋幸利、他、めまいで発症し亜急性に四肢の筋力低下・歩行障害が進行した橋本脳症の1男児例、脳と発達、印刷中。
  53. 高橋幸利、他、増刊号：免疫性神経疾患-基礎・臨床研究の最新知見- Rasmussen 症候群（脳炎）、日本臨床、印刷中。

2. 学会発表
1. 高橋幸利、難治てんかんの病態・治療 - 脳炎後てんかんとスパズム-、Shizuoka-Kumamoto collaboration meeting of epilepsy towards better community healthcare 第1回勉強会、2014年4月25日、熊本.
2. 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.
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. Yukitoshi Takahashi, Pre-congress symposium: Update of Rasmussen syndrome: Immunopathogenesis, The 48th Congress of the Japan Epilepsy Society, Oct 1st-3rd 2014, Tokyo.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 高橋幸利、NMDA 型 GluR 免疫と疾患、第49回慶應ニューロサイエンス研究会、2015年2月21日、東京.
10. 小池大輔、高橋幸利、他、早期の治療介入により良好な経過をたどったインフルエンザワクチン後非ヘルペス性辺縁系脳炎の1例、第93回山陰小児科学会、2014年4月6日.
11. 村田強志、高橋幸利、他、特異な橋病変を呈した自己免疫関連性脳炎の一例、日本内科学会総会、2014年4月11-13日、東京.
12. 高橋幸利、他、NMDAR 抗体陽性非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の早期診断: 先行症状期血液検査値の検討、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. 藤田貴子、高橋幸利、他、当院における突発性発疹症の神経合併症、第117回日本小児科学会学術集会、2014年4月11-13日、名古屋.
14. 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117回日本小児科学会学術集会、2014年4月11-13日、名古屋.
15. 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.
16. 山田舞乃、高橋幸利、他、当院での自己免疫性脳炎の経過 抗 NMDA 受容体脳炎は再発に注意が必要である、第55回日本神経学会学術大会、2014年5月22-24日、福岡.
17. 上野弘恵、高橋幸利、他、橋本脳症の1男児例-小児における橋本脳症の臨床像の検討-、第56回日本小児神経学会、2014年5月29-31日、浜松.
18. 鳥巢浩幸、高橋幸利、他、小児多発性硬化症における治療抵抗性の検討、第56回日本小児神経学会、2014年5月29-31日、浜松.
19. 中野祐子、高橋幸利、大脳皮質に局限した病変を示した自己免疫性辺縁系脳炎の1例、第56回日本小児神経学会、2014年5月29-31日、浜松.
20. 西倉紀子、高橋幸利、他、非ヘルペス性急性辺縁系脳炎7例の臨床的検討、第56回日本小児神経学会、2014年5月29-31日、浜松.
21. 森山剣光、高橋幸利、他、RS ウイルス感染関連 NMDA 受容体抗体陽性辺縁系脳炎の1例、第56回日本小児神経学会、2014年5月29-31日、浜松.
22. 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.
23. 佐久間啓、高橋幸利、他、難治頻回部分発作重積型急性脳炎の髄液中におけるインターフェロン誘導性ケモカインの増加、第56回日本小児神経学会、2014年5月29-31日、浜松.
24. 平澤絢香、高橋幸利、他、WISC-IVで処理速度低下を示した軽症抗 NMDA 受容体脳炎の一例、第56回日本小児神経学会、2014年5月29-31日、浜松.
25. 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.
26. 谷口祐子、高橋幸利、他、限局性の大脳皮質病変を示した自己免疫性辺縁系脳炎の1例、第56回日本小児神経学会、2014年5月29-5月31日、浜松.
27. 藤井裕士、小林良行、石川暢恒、高橋幸利、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.
28. 庄司圭祐、今高橋幸利、他、関節リウマチの免疫療法中に発症した抗グルタミン酸受容体抗体陽性の互急性白質脳症の一例、第204回日本内科学会近畿地方会、2014年6月14日、大阪.

29. 杉本精一郎、高橋幸利、他、うつ症状を呈した辺縁系脳炎の一症例、第206回日本神経学会九州地方会、2014年6月28日、宮崎。
30. 小野田 統、高橋幸利、他、単純ヘルペス脳炎に続発した抗NMDA受容体脳炎の1例、第139回日本神経学会東海北陸地方会、平成26年7月5日、名古屋。
31. 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。
32. 浅田昌照、高橋幸利、他、抗NMDA受容体脳炎による意識障害を呈し診断に難渋した一例、近畿精神医学会、2014年7月26日。
33. 高橋幸利、他、非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の病態解明：NMDAR型GluR抗体のpassive transfer研究、第19回日本神経感染症学会総会・第26回日本神経免疫学会、2014年9月4-6日、金沢。
34. 高橋幸利、他、非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の病態解明：正常対照のGluR抗体と年齢、第19回日本神経感染症学会総会・第26回日本神経免疫学会、2014年9月4-6日、金沢。
35. 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検討：髄液の自己免疫学的検討、第19回日本神経感染症学会総会・第26回日本神経免疫学会、2014年9月4-6日、金沢。
36. 武久康、高橋幸利、他、NMDA受容体脳炎の治療とその効果に対する検討、第19回日本神経感染症学会総会・第26回日本神経免疫学会、2014年9月4-6日、金沢。
37. 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。
38. 先浜大、高橋幸利、他、伝染性単核球症に続発した自己免疫介在性脳炎の1例、日本内科学会 第205回近畿地方会、2014年9月20日、大阪。
39. 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。
40. 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。
41. Kazumi Matsuda, Yukitoshi Takahashi, 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.
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. 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。
45. 山本達也、高橋幸利、他、リツキシマブによる治療を行ったオプソクロヌス・ミオクロヌス症候群の1例、第20回日本小児神経学会東北地方会、2014年10月18日、盛岡。
46. 池田光憲、高橋幸利、他、当センターで経験した非ヘルペス性急性辺縁系脳炎 (NHALE) 9例の臨床的検討、日本救急医学会総会、2014年10月28日。
47. 村上丈伸、高橋幸利、他、特異な橋病変を呈した抗NMDA受容体抗体陽性脳炎の一例、臨床神経生理学、2014年11月19-21日、福岡。
48. 武久康、高橋幸利、他、NMDA受容体脳炎における脳血量SPECT、第26回日本脳循環代謝学会、2014年11月21-22日、岡山。
49. 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。
50. 眞山英徳、高橋幸利、NMDA型GluR抗体が検出された髄膜脳炎発症の混合性結合組織病の1例、神経学会関東地方会、2014年11月29日、東京。
51. 井上沙織、高橋幸利、他、抗NR2抗体陽性辺縁系脳炎に対するシクロフォスファミド大量静注療法が有効であったがループス腎炎が再燃した小児期発症SLEの一例、日本リウマチ学会関東支部学術集会、2014年12月14日、横浜。
52. 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。
53. 関口由利子、高橋幸利、他、抗NMDA型グルタミン酸受容体抗体陽性であった、非ヘルペス性急性脳炎の1女児例、第32回日本小児科学会神奈川県地方会、2015年2月21日、横浜。
54. 永迫友規、高橋幸利、他、口唇のけいれんで始まり、失調性構音障害、失読失書・失名辞を呈した抗グルタミン酸受容体抗体陽性脳炎、第212回神経学会地方会、2015年3月14日、東京。
3. 書籍の刊行  
該当なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

- 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。
- 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。

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

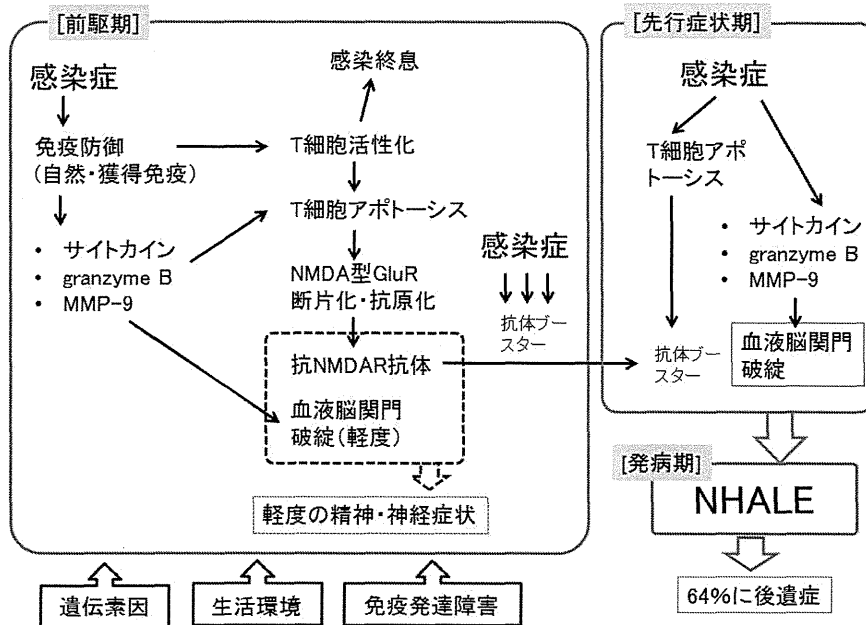


図1. 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎 (NHLE) の発病までの病態仮説.

①明らかな意識障害出現前の急性期初期に

辺縁系症状  
(1-4のいづれかひとつ)

1. 精神症状等
2. 記憶障害
3. 見当識障害
4. 感情障害

行動異常、思考減裂、興奮状態、幻聴、幻臭、精神運動興奮状態、統合失調症状、せん妄、性欲亢進、など

②急性に意識障害を含む脳炎症状が出現・経過:除外5例

③ウイルス感染の否定:除外1例

1. 髄液PCRによるウイルスDNA検出(-)
2. 髄液抗体の有意な変動(-)
3. 髄腔内抗体産生所見(-)

非ヘルペス性急性辺縁系脳炎 (NHALE)

- ・ 血清/脊髄液抗体比>20または
- ・ 抗体価指数 = 脊髄液抗体/血清抗体 + 脊髄液アルブミン/血清アルブミン < 2

髄液NMDA型GluR (GluN2B-NT2)抗体(ELISA)陽性:217例

先行症状期の髄液データがある

→ 17例(NHALE)

・ 疾病対照(てんかん等)131例 → 年齢一致疾病対照 → 86例(疾病対照)

・ 無菌性髄膜炎 131例 → 年齢一致感染対照 → 78例(感染対照)

図2. 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎、疾病対照、感染対照の症例組み込み.

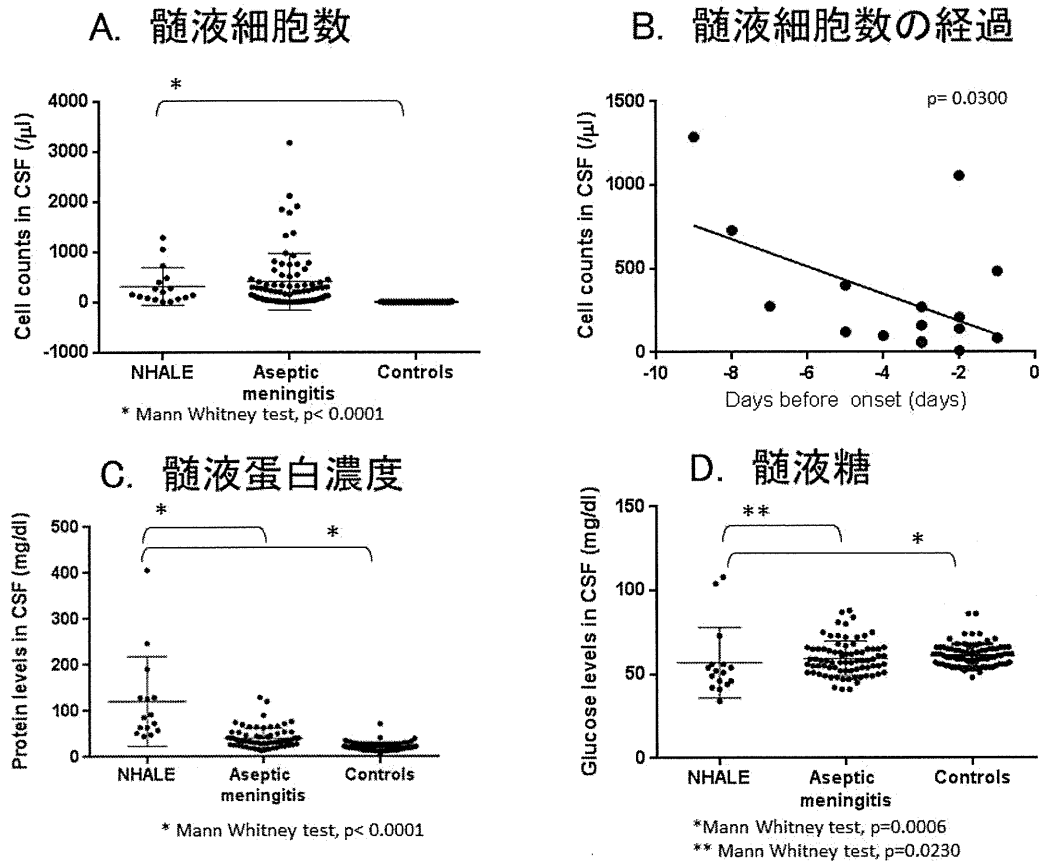


図3. 先行症状期の髄液細胞数、蛋白濃度、糖濃度.

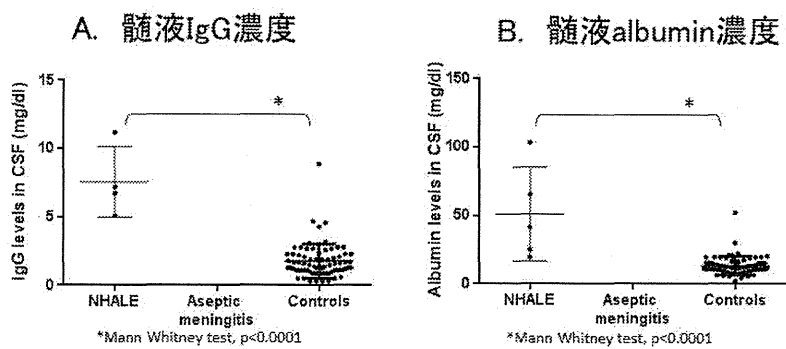


図4. 先行症状期の髄液IgG濃度、albumin濃度.

## 抗NMDAR複合体抗体の測定とGluR基礎研究

研究分担者 森 寿

富山大学大学院医学薬学研究部分子神経科学講座 教授

### 研究要旨

変異型NMDA受容体安定発現細胞を用いて、急性脳炎・脳症患者および統合失調症患者血清中に存在する抗NMDA受容体自己抗体の定量解析を実施した。更に、より簡便で定量的な自己抗体スクリーニング系の開発を目指し、浮遊性培養細胞での変異型NMDA受容体の発現を試みた。

研究協力者：宮 一志（富山大学大学院医学薬学研究部小児科学講座・助教）

#### A. 研究目的

急性辺縁系脳炎や統合失調症の病態に関わると考えられる抗NMDA受容体（NMDAR）自己抗体を、既に確立した培養細胞アッセイ系を用いて定量解析する。また、病態機構解明のために、NMDAR発現浮遊培養細胞を用いたスクリーニング系を確立して、より簡便な抗体測定系を構築することを目的に研究を行った。

#### B. 研究方法

既に報告した、変異型NMDAR（GluR $\epsilon$  2N/R-DsRed と GluR $\zeta$  1N/R-EGFP）を安定的に発現するHEK293細胞株を用いた免疫細胞化学法ならびにOn-cell Western法にて、本邦の症例患者の血清と脳脊髄液中の抗NMDAR抗体の定量的解析、さらに、イスラエル、ヘブライ大学との共同研究で、NMDAR機能低下が示唆される統合失調症患者の血清を用いた抗NMDAR抗体の計測を実施した。また、浮遊性293F細胞にNMDARの遺伝子発現ベクターを導入し、Cell sorting 法を用いて安定発現細胞株樹立を試みた。

#### （倫理面への配慮）

本研究には遺伝子組換え実験が含まれるので、本学の組換えDNA実験安全委員会に研究申請を

行い、第二種使用等拡散防止措置の確認を受けて構築した発現ベクターを用いて研究を実施した。

また、使用した患者血清は、本学倫理委倫理委員会ならびに、国立静岡てんかん・神経医療センター等における倫理委員会で承認を受けたものを使用した。

#### C. 研究結果

培養細胞株を用いた自己抗体測定系で、本邦のいくつかの症例で抗NMDAR自己抗体を検出した。また、イスラエルの統合失調症患者の1名で、抗NMDAR抗体を検出し、この患者ではNMDARの機能を向上させるD-セリン投与が症状の改善に有効であった。浮遊性293F細胞株を用いた安定発現株の作製では、Cell sorting 法を繰り返したが、NMDARの安定発現細胞株が得られなかった。

#### D. 考察

統合失調症の一部症例に、抗NMDAR抗体が関与したNMDARの機能低下が存在する事が示唆された。今回の症例では、NMDARの機能を向上させるD-セリンの投与が有効であったことから、同様の抗NMDAR抗体が関与する症例でのD-セリンの効果をさらに検証する必要がある。また、この患者の抗体の作用機構を明らかにすることで、脳炎と統合失調症で観察される精神症状発症機構の理解につながる可能性がある。一方、浮

遊性293F細胞株を用いた安定発現株が得られなかったことから、この細胞株では、NMDARの発現による細胞生存率の低下か、Cell sorting後の細胞増殖の低下の可能性が示唆された。

## E. 結論

培養細胞による自己抗体定量測定系は、非ヘルペス性急性辺縁系脳炎や統合失調症の病態診断、さらには発症機構の解明に資する。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Tamura, K., Ikutani, M., Yoshida, T., Tanaka-Hayashi, A., Yanagibashi, T., Inoue, R., Nagai, Y., Adachi, Y., Miyawaki, T., Takatsu, K., Mori, H. Increased production of intestinal immunoglobulins in *Syntenin-1*-deficient mice. **Immunobiology** In press.
2. Heresco-Levy, U., Durrant, A. R., Ermilov, M., Javitt, D. C., Miya, K., Mori, H. Clinical and electrophysiological effects of D-serine in a schizophrenic patient positive for anti N-methyl-D-aspartate receptor antibodies. **Biological Psychiatry** 77:e27-e29, 2015.
3. Yamamoto, S., Niida, S., Azuma, E., Yanagibashi, T., Muramatsu, M., Huang, T.-T., Sagara, H., Higaki, S., Ikutani, M., Nagai, Y., Takatsu, K., Miyazaki, K., Hamashima, T., Mori, H., Matsuda, N., Ishii, Y., Sasahara, M. Inflammation-induced endothelial cell-derived extracellular vesicles modulate the cellular status of pericytes. **Sci. Rep.**, 5:8505, 2015.
4. Tanaka-Hayashi, A., Hayashi, S., Inoue, R., Ito, T., Konno, K., Yoshida, T., Watanabe, M., Yoshimura, T., Mori, H. Is D-aspartate produced by glutamic-oxaloacetic transaminase-1 like 1 (Got111), a putative aspartate racemase? **Amino Acids** 47: 79-86, 2015.
5. Kambara, K., Ohashi, W., Tomita, K., Takashina, M., Fujisaka, S., Hayashi, R., Mori, H., Tobe, K., Hattori, Y. *In vivo* depletion of CD206<sup>+</sup> M2 macrophages exaggerates lung injury in endotoxemic mice. **Am. J. Pathol.** 185: 162-171, 2015.
6. Dikopoltsev E, Foltyn VN, Zehl M, Jensen ON, Mori H, Radziszewsky I, Wolosker H. FBXO22 Protein Is Required for Optimal Synthesis of the N-Methyl-d-Aspartate (NMDA) Receptor Coagonist D-Serine. **J Biol Chem.** 289(49):33904-15, 2014.
7. Mano H, Ishimoto T, Okada T, Toyooka N, Mori H. Discovery of novel adenylyl cyclase inhibitor by cell-based screening. **Biol Pharm Bull.** 37:1689-1693, 2014.
8. Tabata-Imai A, Inoue R, Mori H. Increased sensitivity to inflammatory pain induced by subcutaneous formalin injection in serine racemase knock-out mice. **PLoS One.** 9:e105282, 2014.
9. Mori H., Wada R, Li J, Ishimoto T, Mizuguchi M, Obita T, Gouda H, Hirono S, Toyooka N. In silico and pharmacological screenings identify novel serine racemase inhibitors. **Bioorg Med Chem Lett.** 24: 3732-3735, 2014.
10. Tabata T, Yamaguchi Y, Hata Y, Ichida F, Mori H. Modification of KCNH2-encoded cardiac potassium channels by KCNE1 polymorphism. **Circ J.** 8: 2331, 2014.
11. Kinoshita K, Komatsu T, Nishide K, Hata Y, Hisajima N, Takahashi H, Kimoto K, Aonuma K, Tsushima E, Tabata T, Yoshida T, Mori H., Nishida K, Yamaguchi Y, Ichida F, Fukurotani K, Inoue H, Nishida N. A590T mutation in KCNQ1 C-terminal helix D decreases IKs channel trafficking and function but not Yotiao interaction. **J Mol Cell Cardiol.** 72: 273-280, 2014.
12. Hata Y, Mori H., Tanaka A., Fujita Y., Shimomura T., Tabata T., Kinoshita K., Yamaguchi Y., Ichida F., Kominato Y., Ikeda N., Nishida, N. Identification and characterization of a novel genetic mutation with prolonged QT syndrome in an unexplained postoperative death. **Int. J. Legal Med.** 128: 105-115, 2014.
13. Inoue R, Yoshihisa Y, Tojo Y, Okamura C, Yoshida Y, Kishimoto J, Luan X, Watanabe M, Mizuguchi M, Nabeshima Y, Hamase K, Matsunaga K, Shimizu T, Mori H. Localization of serine racemase and its role in the skin. **J Invest Dermatol.** 134: 1618-1626, 2014.
14. Yamaguchi, Y., Nishide, K., Kato, M., Hata, Y., Mizumaki, K., Kinoshita, K., Nonobe, Y., Tabata, T., Sakamoto, T., Kataoka, N., Nakatani, Y., Ichida, F., Mori, H., Fukurotani, K., Inoue, H., Nishida, N. Glycine/serine polymorphism at position 38 influences KCNE1 subunit's modulatory actions on rapid and slow delayed rectifier K<sup>+</sup> currents. **Circ. J.** 78: 610-618, 2014.
15. Miya K., Takahashi Y, Mori H. Anti-NMDAR autoimmune encephalitis. **Brain Dev.** 2014 Sep; 36(8): 645-652.

### 2. 学会発表

1. 森寿. セリンラセマーゼとD-セリンの生体機能; 第87回日本薬理学会年会; 2014 Mar.19; 仙台.
2. 和田亮吾, 李杰, 合田浩明, 広野修一, 水口峰之, 豊岡尚樹, 森寿. セリンラセマーゼ新規阻害剤の開発; 第87回日本薬



- 理学会年会; 2014 Mar.19; 仙台.
3. 草開祥平, 渡辺祐紀, 種市尋宙, 田中朋美, 田仲千秋, 宮一志, 森寿, 足立雄一. ステロイドパルス療法の反復が有効であった抗 NMDA 受容体抗体陽性辺縁系脳炎の 11 歳男児例; 第 56 回小児神経学会学術集会; 2014 May 29; 浜松.
  4. H Mori, A Tabata-Imai, R Inoue. Increased sensitivity to inflammatory pain induced by subcutaneous formalin injection in serine racemase KO mice; IDAR2014; 2014 Sep 4; 宇都宮.
  5. 石本哲也, 眞野寛生, 森寿. スプリットルシフェラーゼを用いたマウス脳内 CREB のリン酸化イメージング; 第 37 回日本神経科学大会; 2014 Sep 11; 横浜.
  6. 井上蘭, 田中-林亜由美, 森寿. ストレスによる恐怖記憶制御における扁桃体外側核グルココルチコイド受容体の役割; 第 37 回日本神経科学大会; 2014 Sep 11; 横浜.
  7. 笹原正清, Chung Thanh Dang, 石井陽子, 濱島丈, 山本誠士, 大川宣昭, 斎藤喜人, 井ノ口馨, 森寿. PDGFR- $\alpha$  の不活化は OPC の分化, および間葉系幹細胞の動員と OPC への分化を誘導する; 第 37 回日本神経科学大会; 2014 Sep 11; 横浜.
  8. 塩田倫史, 笹原正清, 森寿, 福永浩司. 細胞内におけるドパミン D2L 受容体の新しい活性化機構; 第 37 回日本神経科学大会; 2014 Sep 11; 横浜.
  9. 福地守, 前畑陽祐, 和泉宏謙, 田中亜由美, 井上蘭, 森寿, 田淵明子, 津田正明. PACAP による BDNF 遺伝子発現誘導-生物発光イメージングを利用した解析; 2014 Sep 12; 横浜.
  10. 田中-林亜由美, 井上蘭, 吉田知之, 林修平, 伊藤智和, 吉村徹, 森寿. Got111 ノックアウトマウスの解析; 第 87 回日本生化学会; 2014 Oct 18; 京都.
  11. T Ishimoto, H Mano, H Mori. In vivo imaging of CREB phosphorylation using a novel transgenic mouse line expressing bioluminescence probes; Society For Neuroscience; 2014 Nov 15; Washington DC.
  12. 吉田知之, 城島知子, 山崎真弥, 阿部学, 山形敦史, 深井周也, 森寿, 崎村建司, 岩倉洋一郎, 三品昌美. インターロイキン-1 受容体ファミリータンパク質による中枢シナプス形成の調節; 第 37 回日本分子生物学会年会 ワークショップ; 2014 Nov 26; 横浜.
- 書籍の刊行  
なし
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得、出願  
なし
  2. 実用新案登録  
なし
  3. その他  
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レイアウト

## 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
高橋幸利 東本和紀	てんかん	編集： 山崎麻美 坂本博昭	小児脳神経外科学 (改定2版)	金芳堂	東京		印刷中
高橋幸利 渡辺陽和	2脳炎-1総論	編集： 兼本浩祐 他	臨床てんかん学	医学書院	東京		印刷中
高橋幸利 大星大観	2脳炎-2免疫介在 性脳炎(小児)	編集： 兼本浩祐 他	臨床てんかん学	医学書院	東京		印刷中
高橋幸利 西田拓司 山口解冬	自己免疫性脳炎	編集： 辻省次、 吉良潤一	アクチュアル脳・神経疾 患の臨床、免疫性神経疾 患 病態と治療のすべて	中山書店	東京		印刷中
西田拓司	てんかん	泉孝英	ガイドライン外来診療 2014	日経メディ カル開発	東京	2014	539-541

## 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
Armangué T, Titulaer MJ, Sabater L, Pardo-Moreno J, Gresa-Arribas N, Barbero -Bordallo N, Kelley GR, Kyung-Ha N, Takeda A, Nagao T, <u>Takahashi Y</u> , Lizcano A, Carr AS, Graus F, Dalmau J.	A novel treatment-responsive encephalitis with frequent opsoclonus and teratoma.	Ann Neurol.	75(3)	435-441	2014
Kimura N, Kumamoto T, <u>Takahashi Y</u> .	Brain perfusion SPECT in limbic enc ephalitis associated with autoantibody against the glutamate receptor epsilon 2.	Clinical Neurol Neurosurg	118	44-48	2014
Yamaguchi Y, Furukawa K, Yamamoto T, <u>Takahashi Y</u> , Tanaka K, Takahashi M.	Multifocal Encephalopathy and Autoimmune-mediated Limbic Encephalitis Following Tocilizumab Therapy.	Intern Med.	53(8)	879-882	2014
Kengo Moriyama, <u>Yukitoshi Takahashi</u> , Takashi Shiihara	Another case of respiratory syncytial virus-related limbic encephalitis.	Neuro- radiology	56(5)	435-436	2014
Sakakibara E, <u>Takahashi Y</u> , Murata Y, Taniguchi G, Sone D, Watanabe M.	Chronic periodic lateralised epileptic discharges and anti-N-methyl-D- aspartate receptor antibodies.	Epileptic Disorder	16(2)	218-222	2014

Hayata Y, Hamada K, Sakurai Y, Sugimoto I, Mannen T, <u>Takahashi Y.</u>	Anti-glutamate $\epsilon$ 2 receptor Antibody-positive and Anti-N-Methyl-D-Aspartate receptor Antibody-negative lobar encephalitis presenting as global aphasia and swallowing apraxia.	Case Rep Neurol	171(6)	291-296	2014
Kazushi Miya, <u>Yukitoshi Takahashi,</u> <u>Hisashi Mori</u>	Anti-NMDAR autoimmune Encephalitis.	Brain & Development	36(8)	645-652	2014
Chiba Yuhei, Katsuse Omi, Fujishiro Hiroshige, Kamada Ayuko, Saito Tomoyuki, Ikura Takahiro, <u>Takahashi Yukitoshi,</u> Kunii Misako, Takeno Mitsuhiro Hirayasu, Yoshio	Lymphopenia Helps Early Diagnosis of Systemic Lupus Erythematosus for Patients with Psychosis as an Initial Symptom	Psychosomatics.			in press
Takahiro Furukawa, Naoko Matsui, Koji Fujita, Ai Miyashiro, Yuishin Izumi, Fumitaka Shimizu, Katsuichi Miyamoto, <u>Yukitoshi Takahashi,</u> Takashi Kanda, Susumu Kusunoki, Ryuji Kaj	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.	in press
Hiroshi Sakuma, Naoyuki Tanuma, Ichiro Kuki, <u>Yukitoshi Takahashi,</u> Masashi Shiomi, Masaharu Hayashi	Intrathecal overproduction of pro-inflammatory cytokines and chemokines in febrile infection related refractory status epilepticus.	Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry			in press
Masaki Yoshimura, Zhang Shouwen, Yuki Ueda, Kazumi Matsuda, Katsumi Imai, <u>Yukitoshi Takahashi,</u> Yushi Inoue	An analysis of epileptic negative myoclonus by magnetoencephalography.	Epilepsy Research			in press
Tetsuhiro Fukuyama, <u>Yukitoshi Takahashi,</u> Yuko Kubota, Yukiko Mogami, Katsumi Imai, Yoshiyuki Kondo, Hiroshi Sakuma, Koji Tominaga, Hirokazu Oguni, Shigeeko Nishimura	Semi-quantitative analyses of antibodies to N-methyl-D-aspartate type glutamate receptor subunits (GluN2B & GluN1) in the clinical course of Rasmussen syndrome.	Epilepsy Research			in press

Norimichi Higurashi, <u>Yukitoshi Takahashi,</u> Ayako Kashimada, Yuji Sugawara, Hiroshi Sakuma, Yuko Tomono, Takahito Inoue, Megumi Hoshina, Ruri Satomi, Masaharu Ohfu, Kazuya Itomi, Kyoko Takano, Tomoko Kirino, Shinichi Hirose	Immediate suppression of seizure clusters by corticosteroids in PCDH19 female epilepsy.	Seizure			in press
Matsumoto R, Mikuni N, Tanaka K, Usami K, Fukao K, Kunieda T, <u>Takahashi Y,</u> Miyamoto S, Fukuyama H, Takahashi R, Ikeda A	Possible induction of multiple seizure foci due to parietal tumour and anti -NMDAR antibody.	Epileptic Disord.		2015 Feb 3	in press
Yoshiki Kawamura, Ai Nakayama, Taichi Kato, Hiroki Miura, Naoko Ishihara, Masaru Ihira, <u>Yukitoshi Takahashi,</u> Kazumi Matsuda, Tetsushi Yoshikawa	Pathogenic role of human herpesvirus 6B infection in mesial temporal lobe epilepsy.	Journal of infectious disease			in press
Shinsaku Yoshitomi, <u>Yukitoshi Takahashi,</u> Mamiko Hotate Ishizuka, Tokito Yamaguchi, Akito Watanabe, Hirosato Nasu, Yuki Ue da, Hideyuki Ohtani, Hiro ko Ikeda, Katsumi Imai, Hideo Shigematsu, Yushi Inoue, Yoshihiro Tanahashi, Kaori Aiba, Ho daka Ohta, Shino Shimada, Toshiyuki Yamamoto	Three patients manifesting early infantile epileptic spasms associated with 2q24.3 microduplications.	Brain & Development,			in press
Dikopoltsev, E., Foltyn, V. N., Zehl, M., Jensen, O. N., <u>Mori, H.,</u> Radzishovsky, I., Wolosker, H.	FBXO22 protein is required for opti mal synthesis of the N-Methyl- Aspartate (NMDA) receptor coagonist D-serine.	J. Biol. Chem.	289	33904- 33915	2014
Tabata-Imai, A., Inoue, R., <u>Mori, H.</u>	Increased sensitivity to inflammatory pain induced by subcutaneous formalin injection in serine racemase knock-out mice.	PLOS ONE	9	e105282	2014

Mori, H., Wada, R., Li, J., Ishimoto, T., Mizuguchi, M., Obita, T., Gouda, H., Hirono, S., T oyooka, N.	In silico and pharmacological screenings identify novel serine racemase inhibitors.	Bioorg. Med. Chem. Lett.	24	3732-3735	2014
Kinoshita, K., Komatsu, T., Nishide, K., Hata, Y., Hisajima, N., Takahashi, H., Kimoto, K., Aonuma, K., Tsushima, E., Tabata, T., Yoshida, T., Mori, H., Nishida, K., Yamaguchi, Y., Ichida, F., Fukurotani, K., Inoue, H., Nishida, N.	A590T mutation in KCNQ1 C-terminal helix D decreases I <sub>Ks</sub> channel trafficking and function but not Yotiao interaction.	J. Mol. Cell. Cardiol.	72	273-280	2014
Hata Y., Mori H., Tanaka A., Fujita Y., Shimomura T., Tabata T., Kinoshita K., Yamaguchi Y., Ichida F., Kominato Y., Ikeda N., Nishida, N.	Identification and characterization of a novel genetic mutation with prolonged QT syndrome in an unexplained postoperative death.	Int. J. Legal Med.	128	105-115	2014
Yamamoto, S., Niida, S., Azuma, E., Yanagibashi, T., Muramatsu, M., Huang, T-T., Sagara, H., Higaki, S., Ikutani, M., Nagai, Y., Takatsu, K., Miyazaki, K., Hamashima, T., Mori, H., Matsuda, N., Ishii, Y., Sasahara, M.	Inflammation-induced endothelial cell- derived extracellular vesicles modulate the cellular status of pericytes.	Sci. Rep.	5	8505	2015
Kambara, K., Ohashi, W., Tomita, K., Takashina, M., Fujisaka, S., Hayashi, R., Mori, H., Tobe, K., Hattori, Y.	<i>In vivo</i> depletion of CD206 <sup>+</sup> M2 macrophages exaggerates lung injury in endotoxemic mice	Am. J. Pathol.	185	162-171	2015
Tamura, K., Ikutani, M., Yoshida, T., Tanaka- Hayashi, A., Yanagibashi, T., Inoue, R., Nagai, Y., Adachi, Y., Miyawaki, T., Takatsu, K., Mori, H.	Increased production of intestinal immunoglobulins in <i>Syntenin-1</i> - deficient mice.	Immunobiolog y			in press
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	46	195-201	2014
神里尚美、奈佐悠太郎、 山崎大輔、上田江里子、 津曲綾子、仲地耕、 宮川真一、高橋幸利	両手指の麻痺性拘縮を呈した抗NM DA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	7(1)	13-17	2014

戸島麻耶、人見健文、陣上直人、谷岡洸介、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	54	543-549	2014
横山桃子、美根潤、岸和子、堀江昭好、山口清次、高橋幸利	水痘感染に合併した非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の4歳女児例.	小児科臨床	67(9)	1481-1486	2014
高橋幸利、森達夫、大星大観、東本和紀、渡辺陽和、吉富晋作、山口解冬	免疫介在性神経疾患.	小児感染免疫	26(3)	403-414	2014
関谷芳明、近藤司、高橋幸利、山崎裕一朗、山田均、宜保恵里、荒木祐一、松宮直樹	甲状腺クリーゼに抗N-methyl-D-Aspartate(NMDA)受容体脳炎を併発した1例.	日本集中治療医学会雑誌	21	659-660	2014
許全利、西田圭一郎、三井浩、北浦祐一、嶽北佳輝、加藤正樹、高瀬勝教、高橋幸利、木下利彦	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	25(10)	1153-1159	2014
真野ちひろ、平野恵子、奥村良法、渡邊誠司、愛波秀男、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	67(11)	2153-2158	2014
高橋幸利、森達夫、大星大観、東本和紀、渡辺陽和、吉富晋作、山口解冬	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	118 (12)	1695-1707	2014
西口亮、藤本武士、江口勝美、福田安雄、高橋幸利	両側耳介軟骨炎に抗グルタミン酸受容体 (GluRε2) 抗体陽性の非ヘルペス性急性辺縁系脳炎を合併した1例.	臨床神経学			印刷中
高橋幸利、大星大観	自己免疫性脳炎	Medical Practice			印刷中
上野弘恵、西里ちづる、島津智之、渡邊聖、水上智之、小菅浩史、小篠史郎、野村恵子、木村重美、高橋幸利	めまいで発症し亜急性に四肢の筋力低下・歩行障害が進行した橋本脳症の1男児例.	脳と発達			印刷中
高橋幸利、木水友一、小池敬義、堀野朝子、中川直子	免疫性神経疾患-基礎・臨床研究の最新知見- Rasmussen症候群 (脳炎)	日本臨床増刊号			印刷中
西田拓司	てんかんの診断・治療はどのように行われるのか.	総合病院精神医学	26(1)	2-10	2014
西田拓司	患者教育：患者学習プログラムの実践.	てんかん研究	31(3)	534-535	2014





201419078A(2/2)

厚生労働科学研究費補助金

障害者対策総合研究事業

(障害者対策総合研究開発事業)

非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の前駆期-先行感  
染症期の病態解明による障害防止研究

平成26年度 総括・分担研究報告書

(2/2冊)

研究代表者 高橋幸利

平成27(2015)年 3月

## IV 研究成果の刊行物・別刷

# てんかん

西田拓司

海外各地域でのてんかんの有病率は0.37~1.26%、平均すると0.89%と報告されている。わが国では小児から成人を含めた大規模な疫学調査は行われておらず正確な有病率は不明であるが、海外での有病率と同様と考えると約100万人の患者がいると推定されている。

世界各国の学会や組織、国際機関がてんかんに関するガイドラインを作成している。わが国では、日本てんかん学会によるガイドライン、てんかん関連4学会（日本神経学会、日本神経治療学会、日本小児神経学会、日本てんかん学会）によるガイドラインがある。海外では、国際抗てんかん連盟（ILAE）、英国立医療技術評価機構（NICE）、米国神経学会と米国てんかん学会（AAN/AES）によるガイドラインなどがある。

てんかん診療は包括的な性格を持ち、必ずしもガイドラインがすべてをカバーするものではないが、ガイドラインは少なくとも現時点でのエビデンスの集約と考えられ、臨床上有用である。

## 診断

てんかん発作は、発作のタイプ、関与する脳の局在部位によりさまざまな臨床症状を呈するが、実際の臨床では日常生活に支障を来すような発作症状が出現した場合に初めててんかんが疑われる。多くの場合は、発作性の意識障害、けいれん、転倒のエピソードが受診の契機となる。

てんかんの診断には、まずてんかんであるか否かの診断、てんかんであればてんかん発作型とてんかん症候群の診断、そして合併障害の診断が行われる。てんかんの診断には発作症状の詳細な記載が何より重要である。最近では症状をより客観的に捉えるために家庭用ビデオなどが利用されることがある。てんかんの診断で用いられる検査で重要なのは脳波検査である。てんかんに共通する病態生理が神経細胞の電氣的発射であり、脳波はそれを直接検出することができるからである。ただし、必ずしも1回の脳波検査でてんかん波が出現するとは限らないため、繰り返し検査を実施する必要がある。ビデオ脳波同時記録は、てんかん発作時の臨床症状と脳波所見を

同期して得ることができる重要な診断ツールである。てんかんの病因の探索には神経画像検査が用いられる。MRIは空間解像度が高く、海馬硬化、皮質形成異常、脳腫瘍などてんかんでよくみられる病因を明らかにできることから、最近ではてんかん診断に必須の検査となっている。

てんかんと見誤りやすい病態として、失神、不整脈、心因発作、精神症状、脳卒中（脳梗塞、脳出血）、脳虚血発作、片頭痛、急性中毒、認知症、睡眠障害などがあり注意が必要である。

てんかんの診断が確定すれば、てんかん発作型および症候群の診断を行う。現在のところ、てんかん発作はILAEによる1981年の分類、てんかん症候群は1989年の分類が一般的に用いられ、臨床的に有用である。つまり、てんかん発作が部分発作、あるいは全般発作であるかを診断し、それと同時に器質因がある症候性てんかん、あるいは遺伝素因が推定される特発性てんかんであるかを診断する。

## 管理・治療

わが国のガイドラインでは、部分発作にはカルバマゼピン (CBZ; テグレート®など)、全般発作にはバルプロ酸ナトリウム (VPA; デパケン®など) が第1選択薬として推奨されている (表1)。海外の主要なガイドラインでも、新規抗てんかん薬の導入以降も部分発作にはCBZ、全般発作にはVPAが第1選択薬に位置づけられている。高齢者や妊婦に対する抗てんかん薬の選択では、副作用や催奇形性を考慮する必要がある。新規抗てんかん薬が従来薬より有効性に優れているとする確かなエビデンスは欠くが、新規抗てんかん薬には薬物相互作用、認知機能への影響などが少なく、抗てんかん作用のスペクトラムが広いなどの長所がある。わが国では新規抗てんかん薬は従来薬との併用療法しか

保険適用がないが、海外では単剤投与が認められており広く用いられている。わが国のガイドラインでも各発作型に対して推奨されている (表2)。

誘因のない発作が初めて生じた場合は、発作再発の可能性が高い場合以外は治療を開始しない。通常は2回目以降の発作で治療を開始する。脳波で明らかなたんかん波がみられる場合や脳器質病変、遺伝素因などが明らかの場合、最初の発作の後にてんかん症候群診断が可能である場合など、発作再発の可能性が高いと考えられる場合は、心理社会的側面 (雇用や運転など) への影響を考慮して最初の発作の後に治療が開始されることがある。

てんかん治療においては単剤での治療が望ましい。まず単剤で治療を開始し、最大耐用量まで使用する。この際、個人差はあるものの血中薬物濃度が参考になる。発作抑制に効

表1 成人てんかんの抗てんかん薬治療

	第1選択薬	第2選択薬	非推奨薬
部分発作	CBZ	PHT, ZNS, VPA	
全般発作			
欠神発作	VPA	ESM	CBZ
ミオクロニー発作	VPA	CZP	CBZ
強直間代発作	VPA	PB, CLB, PHT	
症候性全般てんかんの諸発作	VPA	CZP, ZNS	

CBZ: カルバマゼピン, VPA: バルプロ酸ナトリウム, PHT: フェニトイン, ZNS: ゾニサミド, ESM: エトスクシミド, CZP: クロナゼパム, PB: フェノバルビタール, CLB: クロバザム

(日本てんかん学会ガイドライン, 日本神経学会「てんかん治療ガイドライン2010」より作成)

表2 成人てんかんの新規抗てんかん薬治療

	推奨薬	非推奨薬
部分発作	LTG, LEV, TPM, GBP	
全般発作		
欠神発作	LTG	GBP
ミオクロニー発作	LEV	GBP
強直間代発作	LTG, TPM, LEV	
症候性全般てんかんの諸発作	LTG, TPM	

LTG: ラモトリギン, LEV: レベチラセタム, TPM: トピラマート, GBP: ガバベンチン

\*すべて従来薬との併用療法のみ保険適用。

\*全般発作に対しては、LTGのみ保険適用。

(日本てんかん学会ガイドライン, 日本神経学会「てんかん治療ガイドライン2010」より作成)