

3. 日本脳神経外科学会第74回学術総会  
(2015年10月14日—16日, 札幌)  
視床下部過誤腫治療成績の向上を目指した定位温熱凝固術の発展 —両側付着型視床下部過誤腫に対する経第3脳室法による一期的治療—  
白水洋史, 増田 浩, 伊藤陽祐, 中山遥子, 東島威史, 福多真史, 亀山茂樹
4. American Epilepsy Society, 69th Annual Meeting (2015年12月4日—8日, Philadelphia, USA)  
Stereotactic radiofrequency thermocoagulation for hypothalamic hamartoma  
Shirozu H, Masuda H, Ito Y, Nakayama Y, Higashijima T, and Kameyama S
5. 第39回日本てんかん外科学会 (2016年1月21日—22日, 仙台)  
視床下部過誤腫に対する定位温熱凝固術の中長期成績  
白水洋史, 増田 浩, 伊藤陽祐, 中山遥子, 東島威史, 福多真史, 亀山茂樹

H. 知的財産権の出願・登録状況  
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）  
分担研究年度報告書

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  
～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<sup>1, 2, 3</sup> 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、14 か月後の状況を検討した。

【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。2014年度（2015年1月末までの）調査を踏まえ、2015年度は2015年2月から2016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】2016年1月末までに受診した患者81例中同意書を提出したのは、2014年11月から2015年1月末までに21例、2015年2月から2016年1月までに3例で、約15か月で24/81例（30%）であった。2015年2月からの2016年1月までの提出率は3/34例（9%）と極めて低かった。提出者の提出までの受診回数は（平均±SD、1.6±0.8）は未提出者の最終受診までの受診回数（5.2±3.0）より有意に少なかった（Mann Whitney test、 $P < 0.0001$ ）。てんかん診断別ではDravet症候群（80%）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。発作頻度では、週単位（52.2%）>日単位（40.9%）>発作抑制（9.4%）の順で、抑制例の提出率が低かった。

居住地、同胞の数の違いでは、提出率に変化がなかった。説明同意書配布時に母のみの受診では提出率が10.0%と少なかった。

【結論】配布後2か月程度経過すると、同意書提出は期待できないことが分かった。特に発作抑制例では提出率が下がるので、発作頻度が少ない症例など、新たな協力要請が、登録率向上に必要である。てんかん診断によるレジストリーバイアスについて留意する必要がある。

研究協力者：太田晶子<sup>1</sup>（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。そのために我々は、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 年度の研究に引き続き、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、その後の同意書提出を調べた。

## 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。じっくり検討してもらうことを優先し、提出期限は定めなかった。約 15 か月後の 2016 年 1 月末に、同意の有無は問わず、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。

### 2. 説明同意書と同意書提出

説明同意書を配布した 83 例中、2016 年 1 月末までに受診した患者は 81 例で、男 48 例、女 33 例、配布時年齢（平均±SD）は 14.2±8.9 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 6.2±3.2 回、過去 1 年間の入院回数は 0.5±1.4 回であった。

同意書を提出したのは 24/81 例（30%）であったが、2015 年 1 月までに 21 例、2015 年 2 月から 2016 年 1 月までに 3 例が提出していた。2015 年 2 月から 1 年間に配布後初めて再診来院した患者の提出率は 3/34 例（9%）であった。

### 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（80%）> 症候性局在関連性てんかん（30%）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。2015 年 2 月以降に新規に提出があったのは Dravet 症候群（1 例）> 症候性局在関連性てんかん（2 例）であった。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 80%と高値であったが、他の脳形成異常などの原因は 30%前後で大きな差はなかった。2015 年 2 月以降に新規に提出があったのは SCN1A 遺伝子変異（1 例）、低酸素性脳症（1 例）、Klinefelter 症候群（1 例）であった。

③発作頻度と同意書提出率の関係を表 3 に示す。週単位（52.2%）> 日単位（40.9%）> 発作抑制（9.4%）の順で、月単位の患者では提

出率はゼロであった。2015年2月以降に新規に提出があったのは日単位(2例)、発作抑制(1例)であった。発作抑制例の提出率は2014年度の25.0%から9.4%に低下した。

④2014年11月の配布以降の、提出者の提出までの受診回数(平均±SD、 $1.6 \pm 0.8$ )は、未提出者の最終受診までの受診回数( $5.2 \pm 3.0$ )より有意に少なかった(Mann-Whitney test、 $P < 0.0001$ ) (図1)。

⑤過去1年間の受診回数と同意書提出率の関係を表4に示す。受診頻度にかかわらず提出率はほぼ30%であった。

#### 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住地(現住所)と同意書提出率の関係を表5に示す。配布患者数が多かった静岡県、岐阜県、愛知県、神奈川県は、約30%の提出率で、大きな差がなかった。

②同胞の数と同意書提出率の関係を表6に示す。患者の多い群では23.5-40.5%に分布し、明らかな違いは認めなかった。

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7に示す。母のみの受診では提出率が10.0%と少なかった。母のみ受診の症例は、8/10例が静岡県在住で、7/10例は発作抑制例であった。

#### D. 考察

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例で同意書の提出の有無を検討した。

配布開始後約15か月間で81/83例(98%)が受診し、同意書を提出したのは24/81例(30%)であったが、2015年2月から1年間

に配布後初めて再診来院した患者の提出率は3/34例(9%)に過ぎなかった。2014年11月配布前の受診頻度は提出率に影響せず、配布以降の提出者の提出までの受診回数は、未提出者の最終受診までの受診回数より有意に少なく、受診回数が提出に与える影響は少ないと思われる。これらのことから、配布後2か月程度経過すると、受診頻度の高い患者でも同意書提出は期待できないことになる。特に発作抑制例では提出率が9.4%に下がるので、発作頻度が少ない症例など、新たな協力要請が、登録率向上に必要である。

全例での提出率は30%であったが、Dravet症候群では80%と高率であった。これは治験薬などで治療された既往がある患者が多かった影響がある。一方、症候性全般てんかん、特発性全般てんかんでは提出率0%であった。これらの症例は発作が抑制されていたり、欠神発作でADL障害が軽かったりするため、てんかん治療に対する関心が比較的低い可能性がある。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、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。

社会的な要因(居住地、同胞の数)の提出率への影響は2014年度の報告から症例が増え、影響が少ないことが明らかとなった。母のみで受診する患者で提出率が低かったが、発作抑制例が多いためかもしれない。

今回検討できなかったが、説明同意書の内容が理解しづらくないか?多忙や関心の低さなどの他の要因が影響しないか?等によるレジストリーバイアスも検討が必要である。

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は要因が影響し、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必要と思われた。

#### 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

##### 1. 論文発表

1. Yoshiaki Yamamoto, Yukitoshi Takahashi, et al., Individualized phenytoin therapy for Japanese pediatric patients with epilepsy based on CYP2C9 and CYP2C19 genotypes, *Therapeutic Drug Monitoring*, 2015; 37(2): 229-235.
2. Norimichi Higurashi, Yukitoshi Takahashi, et al., Immediate suppression of seizure clusters by corticosteroids in PCDH19 female epilepsy, *Seizure*, 2015; 27: 1-5.
3. Hiroshi Sakuma, Yukitoshi Takahashi, et al., Intrathecal overproduction of pro-inflammatory cytokines and chemokines in febrile infection related refractory status epilepticus, *Journal of*

*Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 2015; 86: 820-822.

4. 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*, 2015; 30(3): 214-220.
5. Tetsuhiro Fukuyama, Yukitoshi Takahashi, et al., 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*, 2015; 113: 34-43.
6. Amiko Hakuta, Yukitoshi Takahashi, et al., Reduction of IL-10 production by B cells in intractable toxic epidermal necrolysis, *J Dermatology*, 2015; 42(8): 804-808.
7. Kaori Morimoto, Yukitoshi Takahashi, et al., Analysis of a child who developed abnormal neuropsychiatric symptoms after administration of oseltamivir: a case report, *BMC Neurol.* 2015; 15: 130. doi: 10.1186/s12883-015-0393-2.
8. Daisuke Kurita, Yukitoshi Takahashi, et al., Deterioration of clinical features of a patient with autism spectrum disorder after anti-NMDA-receptor encephalitis, *Psychiatry Clin Neurosci.* 2015; 69(8): 507. doi: 10.1111/pcn.12323.
9. Ryohei Takahashi, Yukitoshi Takahashi, et al., Determination of stiripentol in plasma by high-performance liquid

- chromatography with fluorescence detection, *Japanese Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences*, 2015; 41(9): 643-650.
10. Takashi Hosaka, Yukitoshi Takahashi, et al., Opsoclonus associated with autoantibodies to glutamate receptors  $\delta 2$ , *Neurological Sciences*, 2015; 36(9): 1741-1742.
  11. Nahoko Kaniwa, Yukitoshi Takahashi, et al., Drugs causing severe ocular surface involvements in Japanese patients with Stevens–Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis, *Allergology International*, 2015; 64(4): 379-381.
  12. Takahiro Furukawa, Yukitoshi Takahashi, et al., CSF cytokine profile distinguishes multifocal motor neuropathy from progressive muscular atrophy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2015; 2(5): e138. doi: 10.1212/NXI.0000000000000138.
  13. Yoshiki Kawamura, Yukitoshi Takahashi, et al., Pathogenic role of human herpesvirus 6B infection in mesial temporal lobe epilepsy, *Journal of Infectious disease*, 2015; 212(7): 1014-1021.
  14. Shinsaku Yoshitomi, Yukitoshi Takahashi, et al., Three patients manifesting early infantile epileptic spasms associated with 2q24.3 microduplications, *Brain & Development*, 2015; 37(9): 874–879.
  15. Kazuyuki Inoue, Yukitoshi Takahashi, et al., Influence of glutamine synthetase gene polymorphisms on the development of hyperammonemia during valproic acid-based therapy, *Seizure*, 2015; 33: 76-80.
  16. Tomoyuki Saito, Yukitoshi Takahashi, et al., Brain FDG-PET reflecting clinical course of depression induced by systemic lupus erythematosus: two case reports, *Journal of the Neurological Sciences*, 2015; 358(1-2): 464-466.
  17. Yoshiaki Yamamoto, Yukitoshi Takahashi, et al., Changing incidence of hyperammonemia in Japan from 2006 to 2013: Expansion of new antiepileptic drugs reduces the risk of hyperammonemia, *European Journal of Clinical Pharmacology*, 2015; 71(12): 1517-1524.
  18. Akiko Tamasaki, Yukitoshi Takahashi, et al., Effects of donepezil and serotonin re-uptake inhibitor on acute regression during adolescence in Down syndrome, *Brain & Development*, in press.
  19. Akihiko Miyauchi, Yukitoshi Takahashi, et al., A case of anti-NMDAR encephalitis presented hypotensive shock during plasma exchange, *Brain & Development*, in press.
  20. Keiko Maekawa, Yukitoshi Takahashi, et al., HLA-A\*31:01-tagging SNPs in the extended HLA region: A simple screening method for prediction of carbamazepine-related Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in Japanese, *Pharmacogenomics*, in press.
  21. Kazuyuki Inoue, Yukitoshi Takahashi, et al., Factors that influence the pharmacokinetics of lamotrigine in Japanese patients with epilepsy, *European Journal of Clinical*

- Pharmacology, in press.
22. Hiroko Ikeda, Yukitoshi Takahashi, et al., Characteristic phasic evolution of convulsive seizure in PCDH19-related epilepsy, *Epileptic Disord*, in press.
  23. 高橋幸利、診断（免疫・その他の診断）、「てんかん白書」～てんかん医療・研究のアクションプラン、2016年10月発行、印刷中。
  24. 高橋幸利、臨床研究（小児期）、「てんかん白書」～てんかん医療・研究のアクションプラン、2016年10月発行、印刷中。
  25. 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 801-19、2015年
  26. 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、医学書院、p 179-81、2015年
  27. 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 181-184、2015年。
  28. 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、印刷中。
  29. 高橋幸利、大星大観、自己免疫性脳炎、*Medical Practice* 2015; 32(6): 1001-3.
  30. 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*、2015; 55(6): 395-400.
  31. 伊倉崇浩、高橋幸利、他、抗 $\alpha$ エノラーゼ N 末端抗体陽性のレヴィ小体型認知症の 1 例—橋本脳症との鑑別診断、*Brain Nerve*. 2015; 67(7): 967-972.
  32. 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*、2015; 73（増刊号 7） 619-625.
  33. 中村和子、高橋幸利、他、血漿交換療法が有効であった難治性水泡性類天疱瘡 3 例の検討、*日本アフェレシス学会雑誌*、2015 ; 34（3） : 219-225.
  34. 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*、2016 ; 48(1) : 45-48.
  35. 元木崇裕、高橋幸利、他、免疫グロブリン治療が奏功したてんかん性脳症例、*脳と発達*、印刷中。
  36. 村上 綾、高橋 幸利、他、髄膜炎症状で発症後に視神経炎を呈し、抗グルタミン酸受容体抗体が検出された急性辺縁系脳炎の一例、*Brain Nerve*、印刷中。
  37. 高橋幸利、他、自己免疫性脳炎/脳症、*神経治療学*、印刷中。
  38. 高橋幸利、特別企画シリーズ：てんかんを分かり易く理解するための神経科学、6：免疫、てんかん研究、印刷中
  39. 高橋幸利、他、免疫介在性てんかん、*Modern Physician*、印刷中。
2. 学会発表
    1. Yukitoshi Takahashi, et al., Autoimmune-mediated Epilepsy in Children, 13th Asian & Oceanian Congress of Child Neurology (AOCCN), May 14th to 17 th 2015. Taipei.
    2. Yukitoshi Takahashi, Photosensitivity in population & epileptic patients, The 17th Annual Meeting of Infantile Seizure Society, September 25-26, 2015, Tokyo.
    3. 高橋幸利、ビデオで学ぶてんかん診療の

- 基本、名古屋南西地区てんかん診療講演会、2015年4月24日、名古屋.
4. 高橋幸利、松平敬史、HPVワクチン（子宮頸がんワクチン）による神経症状の拡がり、ホットトピックス：子宮頸がんワクチン関連神経障害の症候・病態・治療-神経内科医がとりくむべき新規の自己免疫脳症-、第56回日本神経学会学術大会、2015年5月20-22日、新潟.
  5. 高橋幸利、教育講演2：免疫介在性てんかん、第27回日本神経免疫学会、2015年9月15-16日、岐阜.
  6. 高橋幸利、ビデオで学ぶ小児てんかん診療の基本、小児科てんかんセミナー in Gifu、2015年9月16日、岐阜.
  7. 高橋幸利、プラシカストの難治てんかんへの臨床効果、シンポジウム：神経-グリア伝達の基礎：新たなバイオマーカーとしての炎症性反応物質の役割、第49回日本てんかん学会、2015年10月29-11月1日、長崎.
  8. 高橋幸利、森達夫、NMDA型グルタミン酸受容体抗体の役割：基礎-臨床、モーニングセミナー：自己免疫性脳炎とてんかん、第49回日本てんかん学会、2015年10月29-11月1日、長崎.
  9. 高橋幸利、ケトンフォーミュラ 817-Bの難治性てんかんに対する有効性、第2回治療用ミルク安定供給のためのワークショップ、2015年12月13日、東京.
  10. 高橋幸利、NMDA型 GluR 抗体介在性脳炎の病態：抗体の役割を中心に、第18回 NCNP 多発性硬化症カンファレンス、2016年1月7日、小平.
  11. 高橋幸利、自己免疫性脳炎、むさしの国分寺クリニック勉強会、2016年1月26日、国分寺.
  12. Takako Fujita, Yukitoshi Takahashi, et al., Neurological complications of in-patients with exanthem subitum, 13th Asian & Oceanian Congress of Child Neurology (AOCCN), May 14th to 17 th 2015. Taipei.
  13. Jun Mine, Momoko Yukitoshi Takahashi, et al., Clinical manifestations of non-herpetic acute limbic encephalitis in four pediatric cases, 13th Asian & Oceanian Congress of Child Neurology (AOCCN), May 14th to 17 th 2015. Taipei.
  14. Hiromi Yamaguchi, Yukitoshi Takahashi, et al., A case of Hashimoto Encephalopathy with Grave's disease, 13th Asian & Oceanian Congress of Child Neurology (AOCCN), May 14th to 17 th 2015. Taipei.
  15. Norimichi Higurashi<sup>1</sup>, Yukitoshi Takahashi, et al., Immediate suppression of seizure clusters by corticosteroids in PCDH19 female epilepsy, 13th Asian & Oceanian Congress of Child Neurology (AOCCN), May 14-17, 2015. Taipei.
  16. Kazuyuki Nakamura, Yukitoshi Takahashi, et al., A Case of Rapid-progressive Bilateral Rasmussen's Encephalitis, 13th Asian & Oceanian Congress of Child Neurology (AOCCN), May 14th to 17 th 2015. Taipei.
  17. Y. Yamamoto, Y. Takahashi, et al., Therapeutic drug monitoring for lamotrigine in pediatric epilepsy patients, The 12th Congress of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics Madrid, Spain, 27-30 June, 2015.
  18. Yukitoshi Takahashi, et al., Function of antibodies to n-terminal of GluN2B in

- vivo, The inaugural Asia-Pacific School of Neuroimmunology Meeting, August 30<sup>th</sup> 2015, Tokyo.
19. Petrus J de Vries, Yukitoshi Takahashi, et al., TSC-Associated Neuropsychiatric Disorders (TAND): Baseline data from the TOSCA international disease registry, The Society for the Study of Behavioural Phenotypes 2015 conference, 4-5 September 2015. London.
  20. Takeo Saito, Yukitoshi Takahashi, et al., Pharmacogenomics analysis identifies HLA-DRB1 as a risk for Lamotrigine-induced cutaneous adverse drug reactions in a Japanese population. The 2015 World Congress of Psychiatric Genetics, 16-20, Oct, 2015, Tronto.
  21. Mazereeuw-Hautier, Yukotoshi Takahashi, et al., Dermatological manifestations of TSC in TOSCA – TuberOus SCLerosis registry to increase disease Awareness, 11th European Association of Dermato-Oncology (EADO) Congress, 28-31 October, 2015, Marseille.
  22. Anna Jansen, Yukotoshi Takahashi, et al., TOSCA – TuberOus SCLerosis registry to increase disease Awareness: Second interim analysis results with a focus on neurologic manifestations, 20th Annual Scientific Meeting and Education Day of the Society for Neuro-Oncology, November 19-22, 2015, San Antonio.
  23. Yuhei Chiba, Yukitoshi Takahashi, et al., Four cases of probable dementia with Lewy bodies with anti N-methyl-D-aspartic acid type receptor antibodies, International Dementia with Lewy Bodies Conference 2015, December 1-4, 2015, Florida.
  24. Rima Nabbout, Yukotoshi Takahashi, et al., TOSCA – TuberOus SCLerosis registry to increase disease Awareness: Second Interim analysis results with a focus on epilepsy, 69<sup>th</sup> annual meeting of AES, Dec 4-8, 2015, Philadelphia.
  25. 阿部恭大、高橋幸利、他、リツキシマブ投与で改善のみられた非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の6歳女児、第94回山陰小児科学会、2015年4月5日、松江。
  26. 松平敬史、高橋幸利、他、ヒトパピロームウイルス(HPV)ワクチン接種後に副反応を呈した症例の臨床的特徴と脳血流の検討、第112回日本内科学会講演会、2015年4月10日-12日、京都。
  27. 高橋幸利、他、非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の早期診断：先行症状期髄液検査値の検討、第118回日本小児科学会学術集会、2015年4月17日-19日、大阪。
  28. 浦田貴代、高橋幸利、他、インフルエンザ感染を契機に発症し自己免疫介在性脳症が疑われた1例、第118回日本小児科学会、2015年4月17-19日、大阪。
  29. 永井正志、高橋幸利、他、118回日本小児科学会、2015年4月17-19日、大阪。
  30. 平田佑子、高橋幸利、他、抗NMDA受容体脳炎におけるGABA<sub>A</sub>受容体分布と炎症性サイトカインの変化、第118回日本小児科学会、2015年4月17-19日、大阪。
  31. 山本仁、高橋幸利、他、難治なてんかん発作を残した非ヘルペス性辺縁系脳炎の2例、第118回日本小児科学会、2015年4月17-19日、大阪。
  32. 川谷恵里、高橋幸利、他、甲状腺クリー

- ゼに橋本脳症を合併した一例、第 118 回日本小児科学会学術集会、2015 年 4 月 17 日-4 月 19 日、大阪.
33. 鎌倉 妙、高橋幸利、他、縦隔奇形腫に辺縁系脳炎を合併しNMDA型グルタミン酸受容体抗体が陽性であった11歳男児、第118回 日本小児科学会学術集会、2015 年4月17日-4月19日、大阪.
34. 古川貴大、高橋幸利、他、MMNのサイトカイン・ケモカインプロファイル、第 56日本神経学会、2015年5月20-22日、新潟.
35. 林直毅、高橋幸利、他、抗 NMDA 型グルタミン酸受容体抗体陽性 11 症例の検討、第 56 日本神経学会、2015 年 5 月 20-22 日、新潟.
36. 川谷恵里、高橋幸利、他、長期間にわたる発達退行が認められた非けいれん重積状態に対し、ステロイドパルス療法が有効であった 1 例、第 57 回日本小児神経学会、2015 年 5 月 28-30 日、大阪.
37. 高橋宜宏、高橋幸利、他、リツキシマブ療法が唯一著効した抗 NMDA 受容体抗体脳炎の 1 例、第 57 回日本小児神経学会、2015 年 5 月 28-30 日、大阪.
38. Yukitoshi Takahashi, et al., Immunological studies of blood from patients with CNS-symptom after human papillomavirus vaccination, 第 57 回日本小児神経学会、2015 年 5 月 28-30 日、大阪.
39. Kazuyuki Nakamura, Yukitoshi Takahashi, et al., A case of rapid progressive-bilateral Rasmussen's encephalitis (急速進行性、両側性ラスマッセン脳炎の 1 例)、第 57 回日本小児神経学会、2015 年 5 月 28-30 日、大阪.
40. 日暮憲道、高橋幸利、他、左片側の持続性部分てんかんを主徴とし、病初期にラスマッセン脳炎が疑われたがびまん性脳萎縮を呈した慢性脳炎の男児例、第 57 回日本小児神経学会、2015 年 5 月 28-30 日、大阪.
41. 高山留美子、高橋幸利、他、ヒトパピローマウイルスワクチン接種後に中枢神経症状が出現した 4 症例の臨床経過についての検討、第 57 回日本小児神経学会、2015 年 5 月 28-30 日、大阪.
42. 荒谷菜海、高橋幸利、他、全エクソーム解析によって NHLRC1 遺伝子変異が明らかとなった Lafora 病の姉妹例、第 57 回日本小児神経学会、2015 年 5 月 28-30 日、大阪.
43. 山本崇裕、高橋幸利、他、母親の体細胞モザイクに由来する SCN1A 遺伝子変異を認めた Dravet 症候群の兄妹例、第 57 回日本小児神経学会、2015 年 5 月 28-30 日、大阪.
44. 上田理誉、高橋幸利、他、急激退行を来した Down 症候群の 14 歳男児、第 57 回日本小児神経学会、2015 年 5 月 28-30 日、大阪.
45. 佐藤彩、高橋幸利、他、多彩な四肢体幹の有痛性不随意運動を呈した自己免疫性辺縁系脳炎の 12 歳男児例、第 57 回日本小児神経学会、2015 年 5 月 28-30 日、大阪.
46. 森達夫、高橋幸利、他、West 症候群患者における髄液中 NMDA 型 GluR 抗体：原因疾患・治療との関連、第 57 回日本小児神経学会、2015 年 5 月 28-30 日、大阪.
47. 那須裕郷、高橋幸利、他、当院における MLPA にて SCN1A 遺伝子領域での微細欠失が判明した症例の検討、第 57 回日本小児神経学会、2015 年 5 月 28-30 日、

- 大阪.
48. 吉富晋作、高橋幸利、15歳未満の胚芽異形成性神経上皮腫瘍(DNT)例の発達予後因子の検討、第57回日本小児神経学会、2015年5月28-30日、大阪.
  49. 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：Rasmussen症候群、脳炎後てんかん、第57回日本小児神経学会、2015年5月28-30日、大阪.
  50. 米田堅佑、高橋幸利、他、血清・髄液の抗NMDA型GluR抗体を経時的に追跡しえた非単純ヘルペス性急性辺縁系脳炎の9か月女児例、第57回日本小児神経学会、2015年5月28-30日、大阪.
  51. 渡邊季彦、高橋幸利、他、ムンプス感染を契機とし cyclophosphamide が著効した抗NMDA受容体抗体脳炎と考えられた一例、第57回日本小児神経学会、2015年5月28-30日、大阪.
  52. 林田拓也、高橋幸利、他、難治頻回部分発作重積型急性脳炎(AERRPS)の経過中、頭部MRIにて脳梗塞様の変化を呈した一例、第57回日本小児神経学会、2015年5月28-30日、大阪.
  53. 竹澤祐介、高橋幸利、他、マイコプラズマ感染を契機として発症し、2回再発を来した抗NMDA抗体陽性辺縁系脳炎の9歳男児例、第57回日本小児神経学会、2015年5月28-30日、大阪.
  54. 宮部瑠美、高橋幸利、他、反復するけいれんで発症した自己免疫性脳炎の一女児例、第57回日本小児神経学会、2015年5月28-30日、大阪.
  55. 大星大観、高橋幸利、他、グルコーストランスポーター1欠損症(GLUT-1DS)小児例の検討、第57回日本小児神経学会、2015年5月28-30日、大阪.
  56. 高見勇一、高橋幸利、他、起床困難や登校困難から心身症が疑われたがGluR抗体陽性であった3例、第57回日本小児神経学会、2015年5月28-30日、大阪.
  57. 山本由子、高橋幸利、他、左跛行で発症した、抗グルタミン酸受容体抗体陽性の限局的脳炎の1例、第57回日本小児神経学会、2015年5月28-30日、大阪.
  58. 中村亮介、高橋幸利、他、重症眼粘膜障害を伴うSJS/TENの発症と関連する被疑薬およびHLA型について、第64回日本アレルギー学会、2015年5月26-28日、東京.
  59. 面川真由、高橋幸利、他、抗GluR抗体陽性辺縁系脳炎の4症例、第111回日本精神神経学会、2015年6月4-6日、大阪.
  60. 間野かがり、高橋幸利、他、亜急性に進行するオフ・ソクローズス様の異常眼球運動と四肢体幹失調を呈し免疫グロブリン大量療法が奏功した抗GluR抗体陽性の65歳女性例、神経内科関東地方会、2015年6月6日、東京.
  61. 植村佑、高橋幸利、他、当院で経験した抗グルタミン酸受容体抗体陽性辺縁系脳炎の30代男性2症例、第98回日本神経学会中国・四国地方会、2015年6月27日、松江.
  62. 山口解冬、高橋幸利、他、広汎性脳波異常を呈したがFCDを疑い焦点切除を行った小児の2例、第8回日本てんかん学会東海北陸地方会、2015年7月11日、富山.
  63. 高橋幸利、他、難治性West症候群での新規抗てんかん薬治療効果：TPM&LEV、第8回日本てんかん学会東海北陸地方会、2015年7月11日、富山.
  64. 児玉一男、高橋幸利、他、脳炎治療後に卵巣奇形腫が出現した抗NMDA受容体脳炎の2例、第63回日本小児神経学会

- 関東地方会学術集会、2015年9月5日、千葉.
65. 小松稔典、高橋幸利、他、精神症状、常同運動をきたした非腫瘍合併抗 NMDA 受容体脳炎の一例、第 214 回日本神経学会関東・甲信越地方会、2015年9月5日、東京.
66. 齋藤竹生、高橋幸利、他、向精神薬の薬理ゲノム学的研究：ラモトギン誘発性皮膚障害、第 37 回日本生物学的精神医学会年会、2015年9月、東京.
67. 植田晃広、高橋幸利、他、辺縁系脳炎を初発とする高齢発症全身性エリテマトーデスの一例、日本病院総合診療医学会学術総会、2015年9月、
68. 高橋幸利、他、ウサギ抗ヒト NMDA 型 GluR 抗体のマウス passive transfer 研究：記憶等の行動解析、第 27 回日本神経免疫学会学術集会、2015年9月15-16日、岐阜.
69. 國井美紗子、高橋幸利、他、脳炎後難治性てんかんの意識消失発作に対し免疫療法が有効で抗 NMDAR 抗体の関与が示唆された症例、第 27 回日本神経免疫学会学術集会、2015年9月15-16日、岐阜.
70. 濱田匡章、高橋幸利、他、ヒトパピロウイルスワクチン接種後に発熱を繰り返している 1 女児例、第 25 回日本小児リウマチ学会総会・学術集会、2015年10月9-11日、金沢.
71. 高橋幸利、他、ウサギ抗ヒト NMDA 型 GluR 抗体のマウス海馬遺伝子発現変化に及ぼす影響の解析、日本人類遺伝学会第 60 回大会、2015年10月14-17日、東京.
72. 高橋幸利、他、非ヘルペス性急性辺縁系脳炎 157 例の検討：急性期治療と予後、第 20 回日本神経感染症学会、2015年10月22-23日、長野.
73. 二宮智子、高橋幸利、他、NMDA 型 GluR 抗体を経時的に測定した抗 NMDA 受容体脳炎後の 40 歳女性例、第 20 回日本神経感染症学会、2015年10月22-23日、長野.
74. 田玉逸男、高橋幸利、他、精神科病棟長期入院中に辺縁系脳炎を併発した統合失調症の一例、第 34 回信州精神神経学会、2015年10月24日、長野.
75. 福田智文、高橋幸利、他、髄液中 GluN2B 抗体が一過性に著明高値であった急性脳症後てんかんの 1 例、第 49 回日本てんかん学会、2015年10月29 -11月1日、長崎.
76. 高橋幸利、他、West 症候群 NHO-Japan 342 ACTH cases study：初回 ACTH 短期・長期発作抑制効果、第 49 回日本てんかん学会、2015年10月29 -11月1日、長崎.
77. 山本志保、高橋幸利、他、ラモトリギン治療から見たてんかん専門医および小児神経専門医資格の影響、第 49 回日本てんかん学会、2015年10月29 -11月1日、長崎.
78. 木村暢佑、高橋幸利、限局性皮質形成異常 (FCD) による前頭葉てんかん患者の外科治療後の認知機能、第 49 回日本てんかん学会、2015年10月29 -11月1日、長崎.
79. 山本吉章、高橋幸利、他、てんかん患者の脂質代謝異常発症に寄与する抗てんかん薬の検討、第 49 回日本てんかん学会、2015年10月29 -11月1日、長崎.
80. 川谷恵里、高橋幸利、他、抗 GluR 抗体陽性でステロイドパルス療法を行ったてんかん症例の脳波検討、第 49 回日本て

- んかん学会、2015年10月29-11月1日、長崎.
81. 大星大観、高橋幸利、他、乳児悪性焦点移動性部分発作を呈した2症例におけるケトン食療法の有効性乳児悪性焦点移動性部分発作を呈した2症例におけるケトン食療法の有効性、第49回日本てんかん学会、2015年10月29-11月1日、長崎.
  82. 山口解冬、高橋幸利、他、てんかん性脳症をきたしたSCN2A変異の2例、第49回日本てんかん学会、2015年10月29-11月1日、長崎.
  83. 井出政行、高橋幸利、他、幻嗅やうつ状態が慢性に経過し辺縁系脳炎が疑われた1例、第37回茨城医学会精神科分科会/第64回茨城精神医学集談会、2015年11月3日、水戸.
  84. 小池敬義、高橋幸利、他、PIGL 遺伝子異常による先天性 GPI 欠損症の1例、第64回静岡小児神経研究会、2015年11月14日、静岡.
  85. 柴原啓吾、高橋幸利、他、発症早期に治療し得た抗 NMDA 受容体脳炎の一例、内科九州地方会、2015年11月15日、長崎
  86. 植田晃広、高橋幸利、他、妊娠中に発症し1年後からの免疫療法が奏功した抗 NMDAR 抗体陽性脳炎の1例、第33回日本神経治療学会、2015年11月26-28日、名古屋.
  87. 松平敬史、高橋幸利、他、HPV ワクチン接種後に新たな症状を呈した症例に対するステロイドパルス治療の効果と脳血流変化の検討、第33回日本神経治療学会、2015年11月26-28日、名古屋.
  88. 永田倫之、高橋幸利、他、抗 NAE 抗体、抗 GluR 抗体陽性のステロイド反応性脳症の一例、第99回日本神経学会中国・四国地方会、2015年12月05日、山口.
  89. 福山孝治、高橋幸利、他、慢性期の統合失調症であったが NMDA 脳炎と診断された一例、東海精神神経学会、2016年2月14日.
  90. 稲熊岳、高橋幸利、他、成人発症した Rasmussen 脳炎の1例、日本神経学会東海地方会、2016年3月12日、名古屋
  91. 今泉太一、高橋幸利、他、マイコプラズマ感染経過中に急性脳炎・脳症を発症し、髄液 PCR によりパレコウイルス脳炎と診断された一例、第64回日本小児神経学会関東地方会、2016年3月5日、東京.
  92. 永迫友規、高橋幸利、他、小脳失調で発症し、自律神経障害・精神症状を呈した、治療抵抗性の肺癌合併抗 NMDA 受容体抗体/抗グルタミン酸受容体抗体陽性脳炎、第216回日本神経学会関東・甲信越地方会、2016年3月5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
    - 2015年8月28日、NMDA型グルタミン酸受容体抗体による記憶障害モデルマウスの開発、発明者：高橋幸利 ⇒特願2015-168646、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

表 1. てんかん診断と同意書提出率

てんかん診断	症例数	提出	未提出	提出率
症候性局在関連性てんかん	57	17	40	29.8
WEST 症候群	8	2	6	25.0
Dravet	5	4	1	80.0
Lennox-Gastaut 症候群	4	1	3	25.0
特発性全般てんかん	3	0	3	0.0
症候性全般てんかん	3	0	3	0.0
早期ミオクロニー脳症	1	0	1	0.0

表 2. てんかんの原因と同意書提出率

原因疾患	症例数	提出	未提出	提出率
原因不明	36	8	28	22.2
SCN1A 遺伝子変異	5	4	1	80.0
低酸素性脳症	11	3	8	27.3
脳炎	11	3	8	27.3
脳形成異常	6	2	4	33.3
合計	69	20	49	29.0

表 3. 発作頻度と同意書提出率

発作頻度	症例数	提出	未提出	提出率
日単位	22	9	13	40.9
週単位	23	12	11	52.2
月単位	4	0	4	0.0
年単位	0	0	0	0.0
発作なし	32	3	29	9.4
合計	81	24	57	29.6

表 4 配布前 1 年間の受診回数と同意書提出率

受診回数	症例数	提出	未提出	提出率
1-5	45	13	32	28.9
6-10	27	8	19	29.6
11-	9	3	6	33.3
合計	81	24	57	29.6

表 5.現住所と同意書提出率

現住所	症例数	提出	未提出	提出率
静岡県	39	10	29	25.6
岐阜県	13	4	9	30.8
愛知県	10	3	7	30.0
神奈川県	7	2	5	28.6
東京都	4	2	2	50.0
千葉県	3	0	3	0.0
合計	76	21	55	27.6

表以外に、三重 1、山梨 1、福井 1、長野 2 名

表 6.同胞の数と同意書提出率

同胞の数	症例数	提出	未提出	提出率
1	17	4	13	23.5
2	37	15	22	40.5
3	20	5	15	25.0
>=4	4	0	4	0.0
合計	78	24	54	30.8

表 7. 説明同意書配布時の同伴者と同意書提出率

受診時同伴者	症例数	提出	未提出	提出率
患者、母	47	18	29	38.3
患者、父、母	14	3	11	21.4
母	10	1	9	10.0
父、母	1	1	0	100.0
合計	72	23	49	31.9

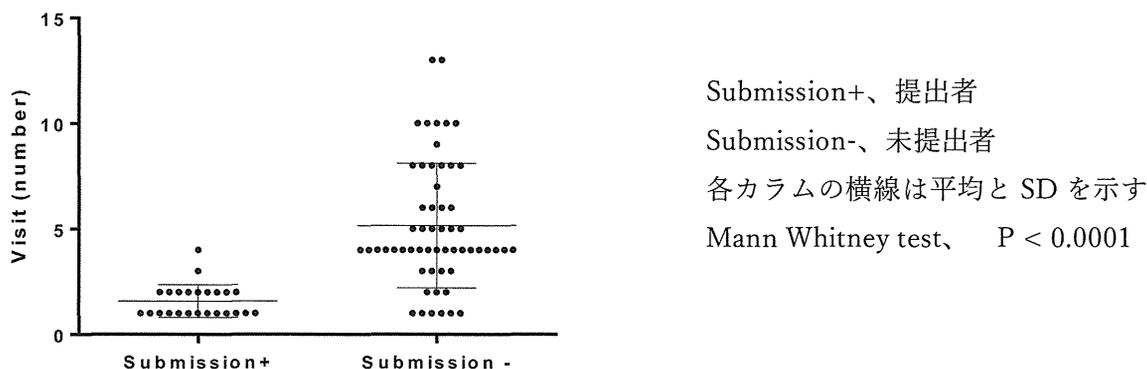


図 1. 提出者と非提出者の配布以降の受診回数

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

分担研究者 永井利三郎 プール学院大学短期大学部 教授  
研究協力者 青天目 信 大阪大学大学院医学系研究科 小児科学

研究要旨

レンノックス・ガストー症候群（Lennox-Gastaut syndrome: LGS）について、疾患概要、診断の手引き、最近のトピックスをまとめた。

1) 概要

a. 定義

歴史的には、非定型欠神発作 (pseudo petit-mal) を呈するてんかん患者の特徴を検討する中から、Lennox や Gastaut らにより、疾患概念が確立した症候群で、国際抗てんかん連盟による 1989 年のてんかん症候群分類で、特徴的な発作症状と脳波所見の組み合わせで診断基準が設定された症候群である。中心的な特徴は、小児期（1~8 歳）に発症すること、強直発作、非定型欠神発作、脱力発作といった多彩なてんかん発作（全般発作）を認めること、脳波検査で、全般性遅棘徐波複合や睡眠中の速律動といった異常脳波所見が認められることである。

b. 疫学

レンノックス・ガストー症候群（Lennox-Gastaut syndrome: LGS）の疫学研究はいくつかあるが、有病率には幅がある。上記のように、発作症状と脳波により規定されるが、周辺群に関する扱いが研究により異なるためである。一般的には、小児期てんかんの、0.6--4%、あるいは人口 10 万人当たり 2 人の年間発症率とする報告がある。

c. 病因・病態

病因・病態は不明である。原因疾患として、限局性皮質異形成や両側性シルビウス裂周囲多小脳回のような脳形成障害、Sturge-Weber 症候群、神経皮膚症候群、低酸素性虚血性脳症や外傷性脳損傷、脳腫瘍など、多彩な病態が基礎疾患として並ぶが、なぜ一定の特徴を有する症候群となるのかは不明である。また、こうした基礎疾患が判明しないものも少なくない。

最近のトピックスにもあるように、共通する脳の部位で異常な活動性が認められ、システムてんかん、あるいは二次性ネットワークてんかんという疾病概念が提唱されている。

d. 症状

強直発作、非定型欠神発作、脱力発作、てんかん重積などの、多彩なてんかん発作、知的障害がある。

・強直発作：もっとも特徴的な発作である。睡眠中、特にノンレム睡眠に多く、覚醒時には比較的少ない。単純に身体を強直させる発作ではなく、一定の特徴を有する発作である。特徴により、さらに細かく分類される。軸性

強直発作は、短く持続的な体幹筋の収縮が、ほぼ両側対称性に起こる発作で、頸部と体幹の屈曲、無呼吸を呈する。顔面紅潮・頻脈といった自律神経徴候や軽い意識混濁を伴う。発作が弱ければ、短い無呼吸と開眼・眼球上転のみで、外見上、あくびや伸びと区別できない。強ければ後弓反張や前方反張となる。軸肢帯性強直発作は、さらに上肢挙上・下肢進展が加わったもの、全身性強直発作は、さらに四肢遠位部の伸展と上肢外転が加わったものである。強直に続いて全身が細かく震える発作や、強直発作の後に数分から数時間にわたり自動症が続く発作もある。発作時脳波は、速律動(fast rhythm)のこと、変化のないこともある。速律動の振幅が極めて低くなり、脳波が平坦化したように見えることもある。

- ・非定型欠神発作:2番目に多い発作である。定型欠神発作では、突然始まり突然終了する反応性の消失が特徴だが、非定型欠神発作では、反応性が低下するが、完全に途絶しないことも多く、始まりと終わりは緩徐で、発作の開始と終了を明瞭に規定できないことも多い。意思疎通は困難だが、簡単な活動が続けられることもある。筋緊張低下のため、頭部がゆっくり前屈し、流涎が増加することもある。持続時間は、通常数秒から30秒程度である。発作時脳波は、10Hz程度の速波、2.5Hz前後の全般性遅棘徐波、25Hzの速波などがある。
- ・脱力発作:姿勢を保つ筋の緊張が突然失われる発作で、頭部や上体の前屈、あるいは突然転倒して頭部や顔面を打ちつける発作となる。正確には、ごく短いミオクロニー発作が先行し、ミオクロニー脱力発作と考えられている。発作時脳波は、全般性多棘波や知棘徐波、全般性の速律動が認められる。
- ・てんかん重積:50-90%の患者で、てんかん重積を生じる。非けいれん性てんかん重積

(nonconvulsive status epilepticus: NCSE)でることが多いが、ミオクロニー重積や強直発作重積もある。NCSEは、非定型欠神発作がほぼ連続的に出現するものが多く、意識状態は、反応性が軽く低下するものから、ほぼ昏睡状態のものまでさまざまである。また、発作中は短い強直発作やミオクロニー発作が不規則に繰り返し生じる。持続時間は数時間から数日、時に1週間を超えるものもある。環境の変化や投薬の変更、不機嫌などで誘発される。通常の抗てんかん療法はほぼ無効である。発作時脳波は、基礎波が消失し、不正な徐波や遅棘徐波が、多焦点性・非同期性・非対称性に出現する。強直発作重積は、覚醒・睡眠を通して、ほぼ連続的に強直発作が生じるもので、強直発作の強度もさまざまである。遷延すると、嚥下困難や無呼吸、気道分泌物増加による呼吸困難で、時に致命的となる。発作時脳波では、脳波の平坦化や低振幅速波が出現する。

- ・知的障害:8-9割の患者で知的障害を呈し、経済的に自立することは困難である。
- ・神経学的異常:脳奇形、神経皮膚症候群、外傷性脳損傷、脳腫瘍など、基礎疾患がある場合には、それに対応する麻痺や知的障害などの神経学的異常を呈する。
- ・脳波:発作間欠期の脳波は、覚醒時の背景活動は、年齢に比して遅く不整になる。1-2Hzの概ね両側対称性の棘徐波、または鋭徐波複合が出現し、遅棘徐波複合と呼ばれる。速律動(fast rhythm)は、数秒以上持続する10Hz以上の全般性の速波が、入眠中、特に深い睡眠時に繰り返し出現するものであり、LGSのもっとも特徴的な脳波異常である。
- ・予後:完全に発作が消失することは少なく、10%前後とする報告もあるが、皆無であったとする報告もある。また、長期的にフォローすると、LGSの特徴が消えて、症候性全般て

んかんや焦点性てんかんに変容することがあるが、そうした場合でも難治のことが多い。成長とともに発作は減少していくことが多いが、知的障害や心理学的な問題が残り、知的障害は90%前後に認められる。精神症状や行動の問題が生じることもある。

#### e. 治療

基本的には難治性に経過するため、発作消失ではなく、ある程度は発作と共存していくことが現実的な目標となる。複数の発作型を有し、発作型毎に異なる薬剤が有効なことが多いため、多剤併用が必要となることが多いが、発作を抑えるために高用量となり、副作用による生活の障害が問題となることも少なくない。薬剤の効果と副作用のバランスを考えながら、許容範囲と思われる範囲内で投薬を調整し、患者のQOLを保つことを治療の目標とする。発作消失は望ましいが、現実的な目標ではないことを、患者と共有して、ともに治療にあたるのが重要である。

### 2) 診断

#### ①診断基準

1. 発症年齢 小児期、主に8歳未満で、3-5歳が最多。
2. てんかん発作型 複数あり、強直発作が必須。非定型欠伸発作、脱力発作が併存する。
3. 脳波所見 睡眠中の速律動、全般性遅棘徐波
4. 知的障害

#### ②重症度分類

精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分、および障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

#### 「G40 てんかん」の障害等級

精神症状・能力障害二軸評価 (2)能力障害評価

1 級程度

a、bの発作が月に1回以上ある場合

1-5の全て

2 級程度

a、bの発作が年に2回以上ある場合

c、dの発作が月に1回以上ある場合

3-5のみ

2 級程度

a、bの発作が年に2回未満の場合

c、dの発作が月に1回未満の場合

4-5のみ

「てんかん発作のタイプ」

a 意識障害の有無を問わず、転倒する発作

b 意識障害を呈し、状況にそぐわない行為を示す発作

c 意識障害はないが、随意運動が失われる発作

d 意識を失い、行為が途絶するが、倒れない発作

精神症状・能力障害二軸評価 (2)能力障害評価

1. 精神障害や知的障害を認めないか、または、精神障害、知的障害を認めるが、日常生活および社会生活は普通にできる
2. 精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に一定の制限を受ける
3. 精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、時に応じて支援を必要とする
4. 精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、常時支援を要する
5. 精神障害、知的障害を認め、身の回りのこ

とはほとんどできない

### 3) 治療

前述のように、複数の薬剤抵抗性の発作が混在し、発作型毎に異なる薬剤が有効性を示すことが多いため、多剤併用かつ高用量の治療が必要となることが多い。

使用されることが多いのは、バルプロ酸ナトリウムとベンゾジアゼピン（中でもクロバザムとニトラゼパム）である。脱力発作にはラモトリギンとトピラマートが、強直発作に対してルフィナミドが、非定型欠神発作に対してエトスクシミドが、それぞれ有効なことがあるが、絶対的なものではない。バルプロ酸を含め、有効とされる薬でも、実際には副作用を呈しているのみで、発作に対して無効なこともあり、絶対的に有効な薬、または副作用がない薬というものはない。治療内容は、状況に応じて見直す必要がある。

特殊療法として、ケトン食療法、副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)、ステロイド、甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン(TRH)などがあるが、有効例の一方で、増悪例の報告もある。てんかん外科手術は、迷走神経刺激の有効例の報告がある。脱力発作では、脳梁離断術が有効なことがある。

### 4) 鑑別診断

中心的な症状の中で、最も重要なものは、強直発作と睡眠時脳波の速律動であると考えられるようになってきた。しかし、これらは深睡眠時に多い発作であり、日常臨床で発作時脳波として補足することは難しい場合もあり得る。日中覚醒時の発作として、反応性が低下する発作、転倒する発作が出現した時に、それが、非定型欠神発作、脱力発作であることを確認することは、発作時脳波をとることが望ましい。

一方、部分発作で身体を強直させる場合も、「強直発作」と呼ばれていることもあり、術語を適切に用いられないことで、混乱が生じることもある。発作の特徴をよく理解した上で、脳波所見も併せて、総合的に診断する必要がある。

覚醒時に、非定型欠神発作と転倒する発作を生じうるてんかん症候群として、Doose 症候群(ミオクロニー失立てんかん)、atypical benign partial epilepsy(ABPE)、徐波睡眠時に持続性棘徐波複合を呈するてんかん(continuous spike & wave during slow sleep: CSWS)、Dravet 症候群を挙げる。

### 5) 最近のトピックス

LGS の原疾患は多様で、外傷性脳損傷や脳腫瘍などの外因性のものまでが含まれる。原因遺伝子も検索されているが、全てを包含するような結果は出ない。しかし、LGS を特徴づける発作症状・脳波所見を有する症例は多く、LGS は独立した臨床症候群であり、背景には、共通のシステム異常があると考えられるようになってきた。このことについて、システムてんかんや二次性ネットワークてんかんといった疾病概念が提唱されている

これは、LGS 患者の病変の局在・性質や動物実験の検討から、特に未熟な乳幼児期に、皮質と視床の神経細胞が障害を受けることで、両側全般性にてんかん性活動が広がりやすい脳が生まれるという仮説が提唱されたことが端緒となっている。

さらに、LGS の患者で、脳波と functional MRI を同時測定し、脳波変化が生じた時に血流が変化する部位から、LGS の原因となるネットワークを同定する研究が報告されている。結果は、視床や脳幹が賦活されているという研究、発作の開始点は皮質だが、そこから視床や橋も含めて広範囲にてんかん性活動が広

がり、特に皮質の中では、一次感覚野・運動野の活動性が低下し、速律動時には連合野の活動性が亢進するという研究もある。まだ、十分な結論はなく、今後も検討を重ねることが必要である。

#### 6) 本疾患の関連資料・リンク

1 Arzimanoglou A, French J, Blume WT, et al. Lennox-Gastaut syndrome: a consensus approach on diagnosis, assessment, management, and trial methodology. *Lancet Neurol* 2009;8:82-93.

2 Blume WT. Pathogenesis of Lennox-Gastaut syndrome: considerations and hypotheses. *Epileptic Disord* 2001;3:183-96.

3 Pillay N, Archer JS, Badawy RA, et al. Networks underlying paroxysmal fast activity and slow spike and wave in Lennox-Gastaut syndrome. *Neurology* 2013;81:665-73.

4 Archer JS, Warren AE, Jackson GD, Abbott DF. Conceptualizing lennox-gastaut syndrome as a secondary network epilepsy. *Front Neurol* 2014;5:225.

5 Siniatchkin M, Coropceanu D, Moeller F, Boor R, Stephani U. EEG-fMRI reveals activation of brainstem and thalamus in patients with Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia* 2011;52:766-74.

6 青天目信, 永井利三郎. Lennox-Gastaut 症候群. In: 大槻泰介, 須貝研司, 小国弘量, 井上有史, 永井利三郎, editors. 希少難治てんかん診療マニュアルー疾患の特徴と診断のポイントー. 東京: 診断と治療社; 2013. p. 28-33.

研究発表

著書

1. 鎌塚優子, 柘植雅義, 永井利三郎, 古川恵美 編集 「養護教諭のための 発達障害児の学校生活を支える教育・保健マニュアル」 診断と治療社 2015年01月05日 発行

2. 永井利三郎, 田邊卓也, 宮崎千明 編集 「基礎疾患をもつ小児に対する予防接種ガイドブック」 診断と治療社 2015年10月27日発行

3. 永井利三郎 「予防接種ハイリスク者の接種状況と副反応の現状に関する調査研究」 公益財団法人予防接種リサーチセンター調査研究補助金研究報告書 2015年3月

4. 下野九理子, 永井利三郎 「第8章 器質的・構造的異常、先天奇形、『総論』、臨床てんかん学 医学書院 195~199頁、2015年11月

5. 青天目 信, 永井利三郎 「第8章 器質的・構造的異常、先天奇形、『皮質形成異常』臨床てんかん学 医学書院 200~203頁、2015年11月

6. 渡辺 陽和, 永井利三郎 「第8章 器質的・構造的異常、先天奇形、『神経皮膚症候群』臨床てんかん学 医学書院 203~205頁、2015年11月

原著

1. Azuma J, Nabatame S, Nakano S, Iwatani Y, Kitai Y, Tominaga K, Kagitani-Shimono K, Okinaga T, Yamamoto T, Nagai T, Ozono Y, Prognostic factors for acute encephalopathy with bright tree appearance. *Brain & Development* 37 (2015), 191-199.

2. Moriguchi E, Ito M, Nagai T, Verification of the reliability and validity of a Japanese version of the Quality of Life in Childhood Epilepsy Questionnaire (QOLCE-J) *Brain & Development* 37 (2015), 933-942