

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 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、予め対策を講じることで、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)システムを導入し効率的に実施した。結果的に本研究は、疾患レジストリと前向き観察研究、横断研究の3研究から構成されるデザインとし、これを実現するためのシステム構築、データマネジメント計画を立て、同時にスタートした。取得項目を解析に必要な必要最小限に抑えた結果、順調に症例集積とデータ回収に繋がられた。必要最小限のデータ収集後、不整合確認とクエリ発行によるデータクリーニングを行い、データ固定した。解析担当者に渡す前に行うデータセット整形の工程はデータ項目が制限されていたため、大幅に削減でき、結果としてデータは質を高く維持したまま迅速に解析担当者に渡すことができた。今年度中に横断研究に関する解析結果確認を行い、データマネジメント計画に沿った業務遂行と、その有効性検討を実施する予定である。

A. 研究目的

希少難治性てんかんの病態解明を目的とした各種研究、新治療法開発を目的とした臨床研究及び疫学研究は、当該疾患領域の診療の質を向上させる上で必要不可欠である。この実現を目的として、希少難治性てんかん研究グループが企画するレジストリ研究と2つの観察研究の質管理担当部門として、研究協力を行う。すなわち、臨床研究より得られる結果の質を確保する為、中央データセンターとして、臨床研究の企画から、結果公表に至る一連の作業を監視し、正確な情報発信を速やかに行う

事により、科学的エビデンスの創生に努めることが我々の使命である。特殊な実験的环境下で得られる臨床研究の成果をより広い患者集団へ適用することの妥当性評価を行うためには、臨床研究参加から漏れた患者・疾患情報の把握が必要であり、これをレジストリ研究で補うことが可能である。特殊な疾患群の長期予後把握の為にはコホート集団を定めたフォローアップの仕組みが必要になる。このような研究者側からの要望に併せた臨床研究支援基盤の確立と、その運用を通じて体制全体の有効性検討を行うことを本研究の目的と

した。

B. 研究方法

1. 難治性てんかんという希少疾患領域の特殊性を考慮し、病態、発達・併存障害、治療反応、社会生活状態、及び予後に関する情報を得るという極めて広範囲にわたる研究目的を達成するための適切な試験デザインの検討を行う。

2. 試験デザインを実現するためのシステム構築と、当該システムを利用して質の高い臨床研究結果を得るためのデータマネジメント計画をたてる。データマネジメント計画に従った運用を通して、その有効性を評価する。

(倫理面への配慮)

本研究はヘルシンキ宣言、臨床研究に関する倫理指針、疫学研究に関する倫理指針に基づいて行われ、研究開始に先立ち、各施設の倫理審査委員会あるいは IRB より審査承認を得て行われる。登録に先立ち、被験者より(説明をした上での)文書による同意を得る。知的障害など同意能力がないと客観的に判断される場合、15 歳未満の場合は代諾者(当該被験者の法定代理人等、被験者の意思及び利益を代弁できると考えられる者)から同意を取得し、筆記困難な被験者については代筆者より署名を得る。

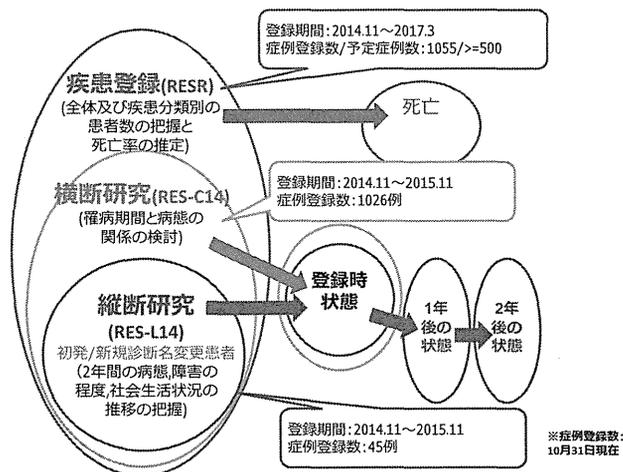
本研究では、通常診療で行われる検査に加え、定期的にてんかん発作の状況や日常生活の満足度に関するアンケートや聞き取り調査、及び発達と行動の評価を行う。被験者への身体的危険、心理的に有害な影響はなく、被験者や家族のプライバシーには十分配慮し、個人情報や調査結果の漏洩等、調査に伴う不利益が生じないように配慮する。

C. 研究結果

1. 適切な試験デザインの選択とシステム構築

本研究目的達成のために、広く疾患情報を収集する必要があると、単一の疾患登録レジストリ/データベース構築を検討していた。平成 26 年度中に、疾患登録レジストリ/データベースに関する既知の問題点の洗出しを行い、検討の結果、単一のレジストリ/データベースを作成する計画を改め、疾患レジストリ、前向き観察研究、横断研究の 3 つに分離する形の研究デザインに決定した(図 1)。

(図 1. 目的と研究デザイン)

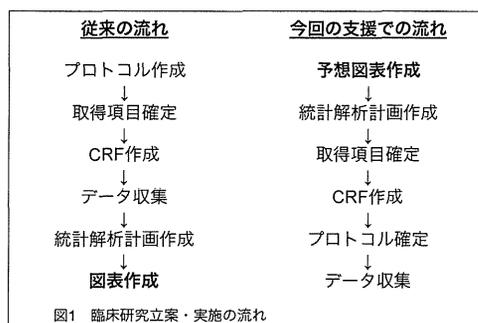


2. システム構築とデータマネジメント計画立案

データ取得、データマネジメントについて、労力と品質の最適化をはかるため、プロトコル作成時に論文完成時の予想図表を作成し、これを基に、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とった。データ解析時に得られるであろう予想図表(Mockups)を研究者と共に作成し、これを実現するための統計解析計画(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、横断的臨床研究、縦断的臨床研究を分離、取得するデータ項目の確定を行った後、症例報告書(Case Report Form, CRF)作成、最後にプロトコルを

確定した(図 1)。

(図 1. 臨床研究立案・実施の流れ)



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。疾患レジストリ、複数の臨床研究において発番機能を利用可能である EDC-Ptosh を利用することにより、3つの研究をリンクさせて同時にスタートさせる仕様を決定した。個人情報になり得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可能とした。

3. データマネジメント計画の運用を通じた有効性検討

試験開始後は、下記の通り順調な疾患登録・症例登録が進み(表 1)、データマネジメント計画に併せた実務を行った。具体的には、EDC に内蔵させたシステムを利用し、必要な調査票提出に関する督促や、不整合箇所を確認するためのクエリ発行、施設からの修正対応としてのデータクリーニングを行った。

(表 1. 試験進捗)

試験名	IRB 承認施設数	症例数
疾患登録(RESR)	31	1348* (予定 ≥500)
横断研究(RES-C14)	29	1316
縦断研究(RES-L14)	29	65

*重複・誤登録等を除く解析対象例数は 1334

例。

CRF での取得項目は、一般的に臨床研究の収集項目と中央モニタリング用項目に大別出来る。本研究では、前者に力点を置き、後者を徹底的に排除する CRF 設計を採用していた。つまり解析用収集項目に注力した設計としたため、参加施設の負担は軽減され、データ収集が速やかに遂行出来た。更に、収集されたデータは、データマネージャーにより解析用データセットに整形する作業工程を計画に含めているが、収集項目が解析項目に極力限定されていたことから、データセット整形にかかる工程数を通常より少なくすることができ、解析担当者への速やかなデータ提出に繋げることが可能であった。本年度中に、横断研究(RES-C14)に関する統計解析が行われる予定であり、今後データマネジメントの観点から、解析結果のレビューを予定している。

D. 考察

難治希少てんかんレジストリ構築支援経験を通して、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要望には、

- ・全体像を把握するための、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の観察を目的とした「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分かった。

Mockups を基に SAP を作成し、CRF 構築を行ってからプロトコルを確定するという方式を採用することにより、必要な評価項目を効率的かつ取り漏らしなく収集することが可能であった。本試験においても症例集積が予定を大幅に上回る順調なもので、取得データを絞り込むことによる実施効率向上につながったと考えられた。

CRF 取得項目を解析に必要な項目に限りなく近づけた設計としたため、参加施設からのデータ収集も迅速に遂行でき、収集されたデータを解析用データセットに整形する作業も短時間で実施出来たことから、効率化がはかれたと考えられる。データマネージャーによるデータ整形の工程数を減らせたことで質確保についても有効であった可能性がある。

E. 結論

希少難治性てんかんに対する、疾患レジストリと 2 つの観察研究(横断研究、縦断研究)として実施中の研究である。適切なデザインの選択と、これを実現するためのシステム構築、データマネジメント計画の立案により、高品質かつ効率的な研究遂行に繋げることができた。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

齋藤俊樹、嘉田晃子、伊藤典子、齋藤明子、井上有史、堀部敬三。最適化した疾患登録レジストリ・疾患データベース構築の取り組み。Jpn Pharmacol Ther (薬理と治療) 2015; 43 suppl 1: s58-65

2. 学会発表等

- 1) 染谷こころ、伊藤典子、鳥居薫、西岡絵美子、永井かおり、三和郁子、佐藤則子、生越由枝、長谷川裕子、岡野美江、山田愛、長崎智代香、齋藤明子、堀部敬三「R 言語を利用した定期モニタリング業務の効率化」 2015 年 10 月 2-3 日 第 69 回国立病院総合医学会
- 2) 伊藤典子、染谷こころ、鳥居薫、西岡絵美子、永井かおり、三和郁子、佐藤則子、生越

由枝、長谷川裕子、岡野美江、山田愛、長崎智代香、齋藤明子、堀部敬三「データマネジメント効率化を目的としたプログラミング言語教育研修プログラムの構築」 2015 年 10 月 2-3 日 第 69 回国立病院総合医学会

- 3) 染谷こころ、伊藤典子、鳥居薫、西岡絵美子、長谷川裕子、米島 麻三子、山本松雄、坂口ゆう子、永井かおり、三和郁子、佐藤則子、生越由枝、岡野美江、長崎智代香、渡邊莉紗、安藤沙帆子、水谷早希、齋藤明子、堀部敬三 「重篤有害事象報告の一覧作成にプログラミング言語 R を適用した場合の効率化の検討」 2016 年 3 月 11 日 日本臨床試験学会第 7 回学術集会(名古屋)

- 4) 伊藤典子、染谷こころ、鳥居薫、西岡絵美子、長谷川裕子、米島麻三子、山本松雄、坂口ゆう子、永井かおり、三和郁子、佐藤則子、生越由枝、岡野美江、山田愛、長崎智代香、渡邊莉紗、安藤沙帆子、水谷早希、齋藤明子、堀部敬三 「データマネジメント効率化を目的としたプログラミング言語 R の研修プログラムの構築」 2016 年 3 月 11 日 日本臨床試験学会第 7 回学術集会(名古屋)

- 5) 鳥居薫、染谷こころ、伊藤典子、西岡絵美子、長谷川裕子、米島 麻三子、山本松雄、坂口ゆう子、永井かおり、三和郁子、佐藤則子、生越由枝、岡野美江、長崎智代香、渡邊莉紗、安藤沙帆子、水谷早希、齋藤明子、堀部敬三 「R 言語を利用した逸脱抽出に関する中央モニタリング業務の効率化検討」 2016 年 3 月 11 日 日本臨床試験学会第 7 回学術集会(名古屋)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得、2. 実用新案、3. その他
該当なし

希少難治性てんかんのレジストリ構築による総合的研究

研究分担者 嘉田晃子 国立病院機構 名古屋医療センター臨床研究センター生物統計研究室長

研究要旨

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。疾患登録では、全体及び疾患分類別の患者数の把握と死亡率の推定を行う。横断研究では、本邦における希少難治性てんかん患者の病態の現状把握、罹病期間と病態の関係の検討を行う。本年度は疾患登録の年次集計と横断研究の解析を実施した。疾患登録の解析対象例数は1334例であり、登録された症候群別の人数は、その他の焦点てんかんが564人（42.3%）と最も多く、West症候群、海馬硬化症を伴う内側側頭葉てんかんが次に多かった。横断研究の解析対象人数は1316例であり、発作型、発作頻度などてんかん患者の病態の現状を把握した。

A. 研究目的

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。疾患登録では、全体及び疾患分類別の患者数の把握と死亡率の推定を行う。横断研究では、本邦における希少難治性てんかん患者の病態の現状把握、罹病期間と病態の関係の検討を行う。本年度は2015年11月30日までに登録された疾患登録のデータと、2015年11月30日で登録を終了した横断研究のデータを用いて、疾患登録の年次集計と横断研究の解析を実施する。

B. 研究方法

1) 統計解析計画書に基づき解析を実施する。疾患登録では、発病時年齢、性別、初発時住所、てんかんの診断分類、てんかんの原因疾患の頻度分布を算出する。横断研究では、発病時年齢、性別、初発時住所、てんかんの診断、てんかんの原因疾患、発達・認知障害、神経・精神所見、依存障害、発作、脳波所見、CT/MRI、治療歴、社会生活状況の

要約統計量、または頻度集計を行う。診断からの罹病期間と症状等の関係を表示する。

（倫理面への配慮）

本研究は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理原則並びに人を対象とする医学系研究に関する倫理指針を遵守して実施される。

C. 研究結果

解析対象例数は疾患登録1334例、横断研究1316例であった。疾患登録において、発症時年齢は中央値2歳（範囲：0～74歳）であり、1歳未満が482人（36.1%）であった。男性が688人（51.6%）であった。24の症候群それぞれに登録があり、症候群別の人数は、その他の焦点てんかんが564人と最も多く（42.3%）、次にWest症候群（点頭てんかん）が180人（13.5%）、海馬硬化症を伴う内側側頭葉てんかんが148人（11.1%）、Dravet症候群（乳児重症ミオクロニーてんかん）74人（5.6%）であった（表1）。てんか

んの原因疾患は、皮質発達異常による奇形が166人(12.4%)であったが、分類にあてはまらないものや不明が720人(54.0%)と多かった(表2)。

横断研究において、登録時年齢は中央値18歳(範囲0~80歳)、罹病期間は中央値11年(範囲0~62年)であった。登録時の主発作型は複雑部分が445人(33.8%)であり、スパズムが193人(14.7%)、強直が138人(10.5%)であった(表3)。発作の頻度は日単位(発作が日に1回以上)が359人(27.3%)と最も多かった(表4)。発作消失は249人(18.9%)であった。薬物治療は1282人(97.4%)が行っており、外科治療は358人(27.2%)が行っていた。

D. 考察

本研究では、全国規模で希少難治性てんかんのレジストリを構築し、さらに観察研究を組み合わせることで、状況の把握、経年変化、変数間の関係等を明らかにしようとする特徴的な研究である。今回の疾患登録の年次集計では、幅広い年齢層からの登録があり、希少難治性てんかんの乳児期に多く発症し、その後継続していく様子が捉えられた。横断研究では、発作型、発作頻度などてんかん患者の病態の現状の多様性が確認された。今後、症候群別の特徴の把握や、罹病期間と症状の関係を検討する予定である。

疾患登録は来年度も登録を継続していく。今後、この疾患登録データを利用して、観察研究の結果をより広い集団へ拡張したり、死亡率の推定に観察研究のデータを利用したりする解析方法を検討していく予定である。

E. 結論

2015年11月30日までのデータを用いて、疾患登録の年次集計と横断研究の解析を行なっ

た。解析対象例は疾患登録1334例、横断研究1316例であった。疾患分類別人数、原因疾患、てんかん患者の病態の現状を把握した。

F. 研究発表

1. 論文発表

齋藤俊樹、嘉田晃子、伊藤典子、齋藤明子、井上有史、堀部敬三。最適化した疾患登録レジストリ・疾患データベース構築の取り組み。Jpn Pharmacol Ther (薬理と治療) 2015; 43 suppl 1: s58-65

2. 学会発表

Akiko Kada, Akiko M. Saito. Evaluation of the effect of selection pattern of internal cohort study from a disease registry. East Asia Regional Biometric Conference 2015. Fukuoka, Japan, 21 Dec 2015.

嘉田晃子。希少疾患レジストリーを用いた臨床研究デザイン。臨床試験研究会、シンポジウム2:多施設レジストリーデータとベイズ統計、日本臨床試験学会第7回学術集会総会 in 名古屋、2016.3.11

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

表1 疾患登録の症候群

症候群	n	%
早期ミオクロニー脳症	1	0.1
大田原症候群	21	1.6
遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん	10	0.8
West 症候群（點頭てんかん）	180	13.5
Dravet 症候群（乳児重症ミオクロニーてんかん）	74	5.6
非進行性疾患のミオクロニー脳症	3	0.2
ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん	7	0.5
ミオクロニー欠神てんかん	2	0.2
Lennox-Gastaut 症候群	54	4.1
徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症	20	1.5
Landau-Kleffner 症候群	1	0.1
進行性ミオクロヌステんかん	25	1.9
海馬硬化症を伴う内側側頭葉てんかん	148	11.1
Rasmussen 症候群	4	0.3
視床下部過誤腫による笑い発作	47	3.5
片側痙攣片麻痺てんかん症候群	4	0.3
Aicardi 症候群	8	0.6
Angelman 症候群	18	1.4
Rett 症候群	33	2.5
PCDH19 関連症候群	6	0.5
環状 20 番染色体症候群	10	0.8
その他の焦点てんかん	564	42.3
その他の全般てんかん	65	4.9
その他の未決定てんかん	29	2.2
合計	1334	100.0

表2 疾患登録のてんかんの原因疾患

原因疾患	n	%
神経皮膚症候群	78	5.9
皮質発達異常による奇形	166	12.4
ミトコンドリア病	5	0.4
ライソゾーム病	3	0.2
アミノ酸代謝異常症	3	0.2
銅代謝異常症	1	0.1
糖代謝異常症	4	0.3
神経伝達物質異常症	1	0.1
その他の代謝障害	2	0.2
腫瘍に帰するてんかん	103	7.7
脳血管障害に帰するてんかん	37	2.8
低酸素性虚血性疾患	47	3.5
感染症に帰するてんかん	60	4.5
免疫介在性てんかん	21	1.6
外傷に帰するてんかん	23	1.7
上記に当てはまらない原因疾患	337	25.3
不明	383	28.7
原因疾患なし	50	3.8
変性疾患	10	0.8
合計	1334	100.0

表 3 横断研究の登録時の発作型

登録時の発作型	n	%
スパズム	193	14.7
強直	138	10.5
間代	23	1.8
強直間代	119	9.0
欠神	21	1.6
ミオクローヌス	33	2.5
失立	9	0.7
部分運動／感覚	116	8.8
精神	11	0.8
自律神経	47	3.6
複雑部分	445	33.8
二次性全般	77	5.9
笑い	51	3.9
けいれん重積	8	0.6
非けいれん重積	13	1.0
その他	12	0.9
合計	1316	100.0

表 4 横断研究の登録時主発作の頻度

主発作の頻度	n	%
日単位(発作が日に 1 回以上)	359	27.3
週単位(発作日が週に 1~6 日)	213	16.2
月単位(発作日が月に 1~3 日)	260	19.8
年単位(発作日が年に 1~11 日)	154	11.7
年単位以上(発作日が数年に 1 日)	81	6.2
発作消失	249	18.9
合計	1316	100.0

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
松石豊次郎	小児神経内科領域、1. 知的障害	山崎麻美、坂本 博昭編	小児脳神経外 科学	金芳堂	東京	2015	959-960
松石豊次郎	小児神経内科領域、2. 自閉症スペクトラム症 (障害)	山崎麻美、坂本 博昭編	小児脳神経外 科学	金芳堂	東京	2015	960-967
松石豊次郎	小児神経内科領域、3. 注意力欠如/多動症(障 害)	山崎麻美、坂本 博昭編	小児脳神経外 科学	金芳堂	東京	2015	967-969
松石豊次郎	小児神経内科領域、4. 発達性協調運動障害	山崎麻美、坂本 博昭編	小児脳神経外 科学	金芳堂	東京	2015	969
松石豊次郎	㊦レット症候群の概要 ㊦-1 レット症候群 の歴史	青天目 信、伊 藤雅之編	レット症候群 診療ガイド ブック	大阪大 学出版 会	大阪	2015	9-13
松石豊次郎	16. 思春期・第二次性 徴、内分泌	青天目 信、伊 藤雅之編	レット症候群 診療ガイド ブック	大阪大 学出版 会	大阪	2015	189-193
白石秀明	Lennox-Gastaut症候群	辻 貞俊	神経内科外来 シリーズ・てん かん外来	MEDIC AL VIE W	東京	2015	176-181
白石秀明	脳磁図(MEG) てんか ん焦点を中心に	小児脳機能研 究会	愉しく学ぼう 小児の臨床神 経生理	診断と 治療社	東京	2015	129-134
白石秀明	非定型ローランドてん かん	兼本浩祐、丸栄 一、小国弘量、 池田昭夫、川合 謙介	臨床てんかん 学	医学書 院	東京	2015	357-359
井上有史他	てんかん分類の歴史、 てんかん発作、てんか ん症候群、てんかん大 分類、環状20番染色体、 てんかんネットワーク	兼本浩祐、丸栄 一、小国弘量、 池田昭夫、川合 謙介	臨床てんかん 学	医学書 院	東京	2015	9-14、132 -7、396-7、 630-2
表芳夫、井上 有史	予後、治療成績	荒木信夫、辻貞 俊編集	神経内科外来 シリーズ4:て んかん外来	Medical View 社	東京	2016	98-105
須貝研司	重症児者におけるてん かん発作の把握・観察、 抗てんかん薬の選択と 使用法、重症児者のけ いれん重積症の治療	北住映二ほか (編)	重症心身障害 児・者診療・看 護実践マニユ アル	診断と 治療社	東京	2015	136-139、 140-145、 146-149

須貝研司	当院におけるけいれん重積とホスフェニトインー効果と問題点	中里信和 (編)	神経救急・脳神経外科周術期におけるてんかん発作の管理ーホスフェニトインによる実践集	ライフサイエンス	東京	2015	23-28
須貝研司	発達からみたてんかん発作、脳性麻痺・重症心身障害児に伴うてんかん、早期ミオクロニー脳症、非進行性疾患のミオクロニー脳症	兼本浩祐、丸栄一、小国弘量、池田昭夫、川合謙介	臨床てんかん学	医学書院	東京	2015	142-146、238-239、362-364、394-396.
須貝研司	意識障害、ほか21論文	佐々木征行、須貝研司、稲垣真澄 (編)	国立精神・神経医療研究センター小児神経科診断・治療マニュアル 改訂第3版	診断と治療社	東京	2015	2-8、ほか164頁
須貝研司	薬物療法：難治てんかん	荒木信夫 (総編集)、辻 貞俊 (担当編集)	神経内科外来シリーズ4 てんかん外来	メジカルレビュー	東京	2016	68-80
高橋幸利、東本和紀	てんかん	山崎麻美、坂本博昭	小児脳神経外科学 (改訂2版)	金芳堂	京都	2015	801-819
高橋幸利他	2脳炎-1総論、2免疫介在性脳炎 (小児)、	兼本浩祐、丸栄一、小国弘量、池田昭夫、川合謙介	臨床てんかん学	医学書院	東京	2015	179-181、181-184
高橋幸利、西田拓司、山口解冬	自己免疫性脳炎	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	
柿田明美	てんかんの病理学、海馬硬化	兼本浩祐、丸栄一、小国弘量、池田昭夫、川合謙介	臨床てんかん学	医学書院	東京	2015	23-28

菅野秀宣	MRIで病巣を確認できない焦点性てんかん	兼本浩祐、丸栄一、小国弘量、池田昭夫、川合謙介	臨床てんかん学	医学書院	東京	2015	568-69
山本 仁他	良性家族性新生児けいれん、小頭症		神経症候群	日本臨牀社	東京	2015	72-74、295-298
山本 仁	周産期障害に伴うてんかん	兼本浩祐	臨床てんかん学 1版	医学書院	東京	2015	208-211
山本 仁	新生児けいれん	福井次矢	今日の治療指針	医学書院	東京	2016	1366-1367
北澤悠，柿坂庸介，神一敬，中里信和	てんかん重積状態成人例に対するホスフェニトインの使い方～優れた安全性をもつ新たな第二選択薬～	中里信和(総監修)	神経救急・脳神経外科周術期におけるてんかん発作の管理. ホスフェニトインによる実践集	ライフ・サイエンス	東京	2015	45-48
加藤光広	Aicardi症候群、小脳低形成を伴う滑脳症、脳室周囲結節状異所性灰白質、皮質下帯状異所性灰白質、Miller-Dieker症候群	兼本浩祐、丸栄一、小国弘量、池田昭夫、川合謙介	臨床てんかん学	医学書院	東京	2015	438-439、442-443、441-442、440-441、439-440
林雅晴	神経線維腫症、結節性硬化症	兼本浩祐、丸栄一、小国弘量、池田昭夫、川合謙介	臨床てんかん学	医学書院	東京	2015	449-450、448-449
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・保健マニュアル	診断と治療社	東京	2015	
永井利三郎		永井利三郎、田邊卓也、宮崎千明	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	東京	2015	

永井利三郎 他	器質的・構造的異常、先天奇形、『総論』、『皮質形成異常』、『神経皮膚症候群』	兼本浩祐、丸栄一、小国弘量、池田昭夫、川合謙介	臨床てんかん学	医学書院	東京	2015	195-199、200-203、203+205
小国弘量	West症候群、免疫グロブリン、副腎皮質刺激ホルモン (ACTH)	兼本浩祐、丸栄一、小国弘量、池田昭夫、川合謙介	臨床てんかん学	医学書院	東京	2015	359-362、534-535、533-534
浜野晋一郎	てんかん（一般的治療方針）	水口雅，市橋光，崎山弘	今日の小児治療指針	医学書院	東京	2015	662-66
Hideaki Shiraishi	Childhood epilepsy	Shozo Tobimatsu and Ryusuke Kakigi	Clinical Application of Magnetoencephalography	Springer			In press
白石秀明	脳磁図 (MEG) てんかん焦点を中心に	小児脳機能研究会	愉しく学ぼう小児の臨床神経生理	診断と治療社	東京	2015	129-134
白石秀明			非専門医のための小児のてんかん学入門	中外医学社	東京	2015	
白石秀明	非定型ローランドてんかん	兼本浩祐、丸栄一、小国弘量、池田昭夫、川合謙介	臨床てんかん学	医学書院	東京	2015	357-359
池田昭夫		池田昭夫主編 集：松本理器、人見健文副編集	デジタル脳波記録・判読の手引き	診断と治療社	東京	2015	
池田昭夫他	局在論からみたてんかん発作、多様な焦点を示す家族性焦点性てんかん、進行性ミオクロームスてんかん、側頂葉てんかん、前頭葉てんかん、後頭葉てんかん、ジャクソン発作関連てんかん、頭頂葉てんかん、聴覚症状を伴う常染色体優性部分てんかん	兼本浩祐、丸栄一、小国弘量、池田昭夫、川合謙介	臨床てんかん学	医学書院	東京	2015	
池田昭夫他	けいれん重積状態：成人例、非けいれん性てんかん重積状態、非けいれん性てんかん重積の診断・治療	中里信和総監修：池田昭夫ら監修	神経救急・脳神経外科周術期におけるてんかん発作の管理 ホスフェニトインによる実践集	ライフ・サイエンス	東京	2015	
Ikeda A et al	Subdural EEG in frontal lobe epilepsy, Cortico-cortical evoked potential mapping	Lhatoo S, Kahane P, Lüders H	Invasive Studies of the Human Epileptic Brain: Principles and Practice of Invasive Brain Recordings and Stimulation in Epilepsy	Oxford University Press	London	in press	

人見健文, 池田昭夫	本態性振戦	小林祥泰, 水澤英洋, 山口修平	神経疾患最新の治療 2015-2017	南江堂	東京	2015	171-173
金澤恭子, 池田昭夫	DC 電位		Annual Review 神経2015	中外医学社	東京	2015	287-294
井上岳司, 松本理器, 池田昭夫	てんかん (てんかん重積の治療を含む)	鈴木則宏	神経内科研修ノート	診断と治療社	東京	2015	544-551
池田昭夫	てんかん 神経疾患		内科処方実践マニュアル, 改訂第2版	日本医学出版	東京	2015	370-377
池田昭夫	脳波の基本原理、脳波で分かる脳機能	橋本信夫監修, 三國信啓・深谷親編集	脳神経外科診療プラクティス6. 脳神経外科医のための脳機能と局在診断	文光堂	東京	2015	

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
Hara M, Ohba C, Yamashita Y, Saitsu H, Matsumoto N, Matsuishi T	De novo SHANK3 mutation causes Rett syndrome-like phenotype in a female patient	Am J Med Genet Part A	167(7)	1593-1596	2015
Hara M, Takahashi T, Mitsumasu C, Igata S, Takano M, Minami T, Yasukawa H, Okayama S, Nakamura K, Okabe Y, Tanaka E, Takemura G, Kosai K, Yamashita Y, Matsuishi T	Disturbance of cardiac gene expression and cardiomyocyte structure predisposes <i>Mecp2</i> -null mice to arrhythmias	Scientific Reports	5:11204		2015
Tsuchiya Y, Minami Y, Umemura Y, Watanabe H, Ono D, Nakamura W, Takahashi T, Honma S, Kondoh G, Matsuihi T, Yagita K	Disruption of MeCP2 attenuates circadian rhythm in C. elegans. A RISPR/Cas9-based Rett syndrome model mouse	Genes to Cells		DOI:10.1111/1/gtc	2015
Egami C, Yamashita Y, Tada Y, Anai C, Mukasa A, Yuge K, Nagamitsu S, Matsuishi T	Developmental trajectories for attention and working memory in healthy Japanese school-aged children	Brain Dev	37	840-848	2015
Katayama K, Yamashita Y, Yatsuga S, Koga Y, Matsuishi T	ADHD-like behavior in a patient with hypothalamic hamartoma	Brain Dev		doi:10.1016/j.braindev.2015.05.011	2015
Nagamitsu S, Yamashita Y, Tanigawa H, Chiba H, Kaida H, Ishibashi M, Kakuma T, Croarkin PE, Matsuishi T	Upregulated GABA inhibitory function in ADHD children with child behavior checklist-dysregulation profile: 123I-iomazenil SPECT study	Frontiers in Psychiatry		DOI: 10.3389/fpsyt.2015.00084	2015
松石豊次郎、弓削康太郎、七種朋子、山下裕史朗	Rett症候群とてんかん新領域別症候群シリーズ No.31 神経症候群（第2版）－その他の神経疾患を含めて－	別冊日本臨床		454－459	2014

Maezawa H, Onishi K, Yagy K, Shiraishi H, Hirai Y, Funahashi M	Modulation of stimulus-induced 20-Hz activity for the tongue and hard palate during tongue movement in humans.	Clin Neurophysiol.	127	698-705	2016
Ueda Y, Egawa K, Ito T, Takeuchi F, Nakajima M, Otsuka K, Asahina N, Takahashi K, Nakane S, Kohsaka S, Shiraishi H.	The presence of short and sharp MEG spikes implies focal cortical dysplasia.	Epilepsy Res.	114	141-6.	2015
Ichihara-Takeda S, Yazawa S, Murahara T, Toyoshima T, Shinozaki J, Ishiguro M, Shiraishi H, Ikeda N, Matsu yama K, Funahashi S, Nagamine T.	Modulation of Alpha Activity in the Parieto-occipital Area by Distractors during a Visuospatial Working Memory Task: A Magnetoencephalographic Study.	J Cogn Neurosci.	27	453-63	2015
Ito T, Otsubo H, Shiraishi H, Yagy K, Takahashi Y, Ueda Y, Takeuchi F, Takahashi K, Nakane S, Kohsaka S, Saitoh S.	Advantageous information provided by magnetoencephalography for patients with neocortical epilepsy.	Brain Dev.	37	237-242	2015
白石秀明	徐波睡眠時持続性棘徐波を示すてんかん性脳症 (ECSWS)	小児内科	Vol. 47	1590-4	2015
Okumura A, Nakazawa M, Abe S, Ikeno M, Igarashi A, Shimizu T.	Sustained improvement of attitudes about epilepsy following a reduction in media coverage of car accidents involving persons with epilepsy.	Epilepsy Behav	48	41-44	2015
Okumura A, Arai E, Kitamura Y, Abe S, Ikeno M, Fujimaki T, Yamamoto T, Shimizu T.	Epilepsy phenotypes in siblings with Norrie disease.	Brain Dev	37(10)	978-982	2015
Okumura A, Ishi A, Shimojima K, Kurahashi H, Yoshitomi S, Imai K, Imamura M, Seki Y, Toshiaki Shimizu T, Hirose S, Yamamoto T.	Phenotypes of children with 20q13.3 microdeletion affecting KCNQ2 and CHRNA4.	Epileptic Disord	17(2)	165-171	2015

Okumura A, Nakazawa M, Igarashi A, Abe S, Ikeno M, Nakahara E, Yamashiro Y, Shimizu T, Takahashi T.	Anti-aquaporin 4 antibody-positive acute disseminated encephalomyelitis.	Brain Dev	37(3)	339-343	2015
Nakazawa M, Akasaka M, Hasegawa T, Suzuki T, Shima T, Takanashi J, Yamamoto A, Ishidou Y, Kikuchi K, Nijima S, Shimizu T, Okumura A.	Efficacy and safety of fosphenytoin for acute encephalopathy in children.	Brain Dev	37(4)	418-422	2015
Yamamoto T, Shimojima K, Sangu N, Komoike Y, Ishii A, Abe S, Yamashita S, Imai K, Kubota T, Fukasawa T, Okanishi T, Enoki H, Tanabe T, Saito A, Furukawa T, Shimizu T, Milligan CJ, Petrou S, Heron SE, Dibben LM, Hirose S, Okumura A.	Single Nucleotide Variations in CLCN6 Identified in Patients with Benign Partial Epilepsies in Infancy and/or Febrile Seizures.	PLoS One	10(3)	e0118946	2015
Nakahara E, Sakuma H, Kimura-Kuroda J, Shimizu T, Okumura A, Hayashi M.	A diagnostic approach for identifying anti-neuronal antibodies in children with suspected autoimmune encephalitis.	J Neuroimmunol.	285	150-155	2015
Nakazawa M, Toda S, Abe S, Ikeno M, Igarashi A, Nakahara E, Yamashita S, Nijima S, Shimizu T, Okumura A.	Efficacy and safety of fosphenytoin for benign convulsions with mild gastroenteritis.	Brain Dev	37(9)	864-867	2015
Ito Y, Natsume J, Kidokoro H, Ishihara N, Azuma Y, Tsuji T, Okumura A, Kubota T, Ando N, Saitoh S, Miura K, Negoro T, Watanabe K, Kojima S	Seizure characteristics of epilepsy in childhood after acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion	Epilepsia	56	1286-93	2015
Leventer RJ, Jansen FE, Mandelstam SA, Ho A, Mohamed I, Sarnat HB, Kato M, et al.	Is focal cortical dysplasia sporadic? Family evidence for genetic susceptibility.	Epilepsia	55	e22-6	2014

Goto M, Saito Y, Honda R, Saito T, Sugai K, Matsuda Y, Miyatake C, Takeshita E, Ishiyama A, Komaki H, Nakagawa E, Sasaki M, Uto C, Kikuchi K, Motoki T, Saitoh S.	Episodic tremors representing cortical myoclonus are characteristic in Angelman syndrome due to UBE3A mutations	Brain Dev	37;2	216-222	2015
Fukasawa T, Kubota T, Negoro T, Maruyama S, Honda R, Saito Y, Itoh M, Kakita A, Sugai K, Otsuki T, Kato M, Natsume J, Watanabe K	Two siblings with cortical dysplasia: Clinico-electroencephalographic features.	Pediatr Int	57;3	472-475	2015
Kimura T, Kitaura H, Masuda H, Kameyama S, Saito Y, Sugai K, Otsuki T, Nakazawa A, Morota N, Yamamoto T, Iida K, Nakagawa M, Mizuno T, Takahashi H, Kakita A.	Characteristic expression of p57/Kip2 in balloon cells in focal cortical dysplasia	Neuropathology	35;5	401-409	2015
Honda R, Saito Y, Okumura A, Abe S, Saito T, Nakagawa E, Sugai K, Sasaki M.	Characterization of ictal slow waves in epileptic spasms.	Epileptic Disord	17;4	425-435	2015
Otsuki T, Kim HD, Luan G, Inoue Y, Baba H, Oguni H, Hong SC, Kameyama S, Kobayashi K, Hirose S, Yamamoto H, Hamano SI, Sugai K; FACE study group.	Surgical versus medical treatment for children with epileptic encephalopathy in infancy and early childhood: Results of an international multicenter cohort study in Far-East Asia (the FACE study)	Brain Dev		doi: 10.1016/j.braindev.2015.11.004	2016
Ono Y, Saito Y, Maegaki Y, Tohyama J, Montassir H, Fujii S, Sugai K, Ohno K.	Three cases of right frontal megalencephaly: Clinical characteristics and long-term outcome.	Brain Dev	38;3	302-309	2016
小林 瑛美子, 中川 栄二, 宮武 千晴, 竹下 絵里, 石山 昭彦, 齋藤 貴志, 小牧 宏文, 須貝 研司, 佐々木 征行	日本脳炎ワクチン接種後てんかん発作が急性増悪した一例	てんかん研究	33;1	76-82	2015
須貝研司	作用機序から考える薬物療法－てんかん	小児科	56;3	227-233	2015
須貝研司	てんかんの管理－抗てんかん薬	小児内科	47;11	1940-1945	2015

Yamamoto Y, Takahashi Y, Imai K, Miyakawa K, Ikeda H, Ueda Y, Yamaguchi T, Nasu H, Ohtani H, Shigematsu H, Kagawa Y, Inoue Y	Individualized phenytoin therapy for pediatric Japanese epilepsy patients based on CYP2C9 and CYP2C19 genotypes	Ther Drug Monit	37	229-235	2015
Suriadi MM, Usui K, Tottori T, Terada K, Fujitani S, Umeoka S, Usui N, Baba K, Matsuda K, Inoue Y	Preservation of absolute pitch after right amygdalohippocampectomy for a pianist with TLE	Epilepsy & Behavior	42	14-17	2015
Yoshimura M, Shouwen Z, Ueda Y, Matsuda K, Imai K, Takahashi Y, Inoue Y	An analysis of epileptic negative myoclonus by magnetoencephalography	Epilepsy Res	110	139-145	2015
荒木邦彦、松平敬史、池田仁、白井桂子、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
Du XP, Usui N, Terada K, Baba K, Matsuda K, Tottori T, Inoue Y	Semiological and electroencephalographic features of epilepsy with amygdalar lesion	Epilepsy Res	111	45-53	2015
Inoue Y, Ohtsuka Y and the STP-1 study group	Long-term safety and efficacy of stiripentol for the treatment of Dravet syndrome: A multicenter, open-label study in Japan	Epilepsy Res	113	90-97	2015
Inoue Y, Yagi K, Ikeda A, Sasagawa M, Ishida S, Suzuki A, Yoshida K	Efficacy and tolerability of levetiracetam as adjunctive therapy in Japanese patients with uncontrolled partial-onset seizures	Psychiatry and Clinical Neurosciences	69	640-648	2015
Usui N, Terada K, Baba K, Matsuda K, Usui K, Tottori T, Mihara T, Inoue Y	Significance of very high frequency oscillations (over 1,000 Hz) in epilepsy	Ann Neurol	78	295-302	2015
Yoshitomi S, Takahashi Y, Ishizuka M, Yamaguchi T, Watanabe A, Nasu H, Ueda Y, Ohtani H, Ikeda H, Imai K, Shigematsu H, Inoue Y, Tanahashi Y, Aiba K, Ohta H, Shimada S, Yamamoto T	Three patients manifesting early infantile epileptic spasms associated with 2q24.3 microduplications	Brain Dev	37	874-9	2015