

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

Rasmussen脳炎（症候群）診療ガイドライン策定に関する研究

研究分担者 高橋幸利 国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター 院長

研究要旨

目的：Rasmussen症候群の診療ガイドラインの概説を策定する。

方法：文献的に調査し、概説の内容である、概要、疫学、発症機序、慢性期病態機序を策定する。登録された20例の臨床特徴をまとめる。

結果：疫学的には、欧州での若年者母集団の調査では、発病率は2.4 per 10 million people /year（ドイツ）、1.7 per 10 million people /year（英国）であった。有病率は欧州で0.18 per 100000 people（英国）、日本で0.31 per 100000 peopleの有病率と推定された。発症機序として、脳組織解析で細胞傷害性T細胞を主役とした、神経免疫学的発症機序が推定された。患者血液中の細胞傷害性T細胞の解析では、感染により活性化した細胞傷害性T細胞がgranzyme Bを分泌し、神経細胞死を起こしていると推察された。また、活性化ミクログリアがCNSにおいて炎症性サイトカインや補体を介して細胞死に寄与していると推察された。慢性期には抗神経抗体や髄液中のアルブミンが、脳機能障害や神経細胞の興奮性に機序していることが推測された。登録20例は、半数がステロイドパルス治療、てんかん外科治療を受けていたが、発作予後は日単位から週単位と高く、半数以上に運動機能障害が認められたが、知的障害は2/3が正常から軽度障害で比較的保たれていた。

考察：疫学的には、小児期の発病率は2人/1000万人/年程度、有病率は2.0人/100万人程度と推定された。発症機序は細胞傷害性T細胞、ミクログリアなどの免疫因子による神経細胞死を主な機序としていると推定された。臨床的には発作予後が不良で、今後の発作治療戦略の改良が必要である。

A．研究目的

Rasmussen症候群は慢性進行性の疾患で、健常者に何らかの先行感染症やワクチン接種があった後に、あるいは先行感染なく限局性に細胞傷害性T細胞を主役とした自己免疫性炎症がおこり、てんかん発作で発病する疾患である。通常の抗てんかん薬治療のみではてんかん発作が難治に経過し、半球性脳萎縮、片麻痺・知的障害が次第に出現する。この症候群の診療ガイドラインを策定し、早期診断、早期の適切な治療導入を遍く可能とし、予後不良症例を減少させたい。

B．研究方法

厚生労働省の委託を受けて、公益財団法人日本医療機能評価機構が運営する事業：EBM普及推進事業Minds（マインズ）に従って、診療ガイドラインを策定する。2017-2019度は診療ガイドラインの中の概説の内容である、概要、疫学、発症機序、慢性期病態機序を策定する。

RES-Rを通じて登録された20例の臨床特徴をまとめる。

（倫理面への配慮）

ガイドラインは公的に明らかになったデータ

を調査するため、該当しない。登録症例の解析は、登録施設の倫理委員会の許可する方法にて登録されたデータを解析しており、倫理面に配慮できている。

C. 研究結果

1. ドイツ、英国、日本の疫学データ

欧州での20例前後の症例をもとにした推測値としては、ドイツの若年者の母集団で2.4 per 10 million people /year (*Epilepsia* 2013; 54: 543- 50)、英国若年者の母集団では1.7 per 10 million people /year の発病率とされ、0.18 per 100000 people (英国) の有病率と推測されていた (*Dev Med Child Neurol* 2013; 55 (suppl 1): 14)。

日本のRasmussen症候群の疫学データは正確なものはないが、我々の中部7県での調査では8例が集積され、若年者の母集団で0.31 per 10000 peopleの有病率と推定している (Takahashi Y, et al., 厚生労働科学研究費補助金、大槻班2012年度報告書)。

静岡てんかん・神経医療センターではグルタミン酸受容体自己抗体などの受託検査を行っており、全国の施設からRasmussen症候群を疑って検体を依頼いただいているが、2008-2017年に発病してRasmussen症候群と診断された症例は19例あり、日本の14歳以下の人口を3400万人とすると0.6人/1000万人/年と推測される。

静岡てんかん・神経医療センターの52例の検討では、発病年齢は 9.0 ± 10.3 歳 (平均 \pm SD) (0.2-57歳) で、11歳までが多数を占めるが、成人でも発病することがある。男性22例、女性27例で、6-11歳では女性が多い。

2. 病理所見からみた発症機序に関する知見

神経病理では皮質炎症、神経細胞の減少、グリア増生を特徴とすると報告されている (*Lancet Neurol* 2014; 13: 195-205)。炎症はT細胞

優位の細胞浸潤で血管周囲炎症細胞浸潤を形成し、活性化ミクログリアが存在、結節を形成する。また、反応性アストロサイト増生からなるグリオシスがみられる (*Lancet Neurol* 2014; 13: 195-205, *Ann Neurol*, 2002; 51: 311-318, *Brain* 2005; 128: 454-471)。脳に浸潤するT細胞の多くがCD3CD8陽性で細胞傷害性T細胞と推測され、一方、脳実質内にはマクロファージ、B細胞、形質細胞、ウィルス封入体がないことが報告されている。

以上から、細胞傷害性T細胞を主役とした、神経免疫学的発症機序が推定される。

3. 細胞傷害性T細胞による発症を示唆する病理以外の知見

患者髄液でgranzyme Bが高値で、特に、発病初期に著しく高値である (*Epilepsia* 2009; 50: 1419-1431)。患者血液中に、NMDA型GluR由来ペプチドに反応してgranzyme Bを分泌するCD8+T細胞が存在し、CD8+T細胞のgranzyme B分泌を刺激するペプチドの数が、経過とともに増えていく。また、CD8+T細胞は、NMDA型GluR由来ペプチドのみならず、FluA由来ペプチドにも反応してgranzyme Bを分泌する (精神・神経疾患研究委託費、19指-6 てんかんに対する新たな治療法開発と標準化に関する研究、2008年度報告書、p57-79)。

以上より感染により活性化した細胞傷害性T細胞が、CNSにおいてHLA class I交叉性を介して神経発現分子にも反応してgranzyme Bを分泌し、神経細胞死を起こしていると推察される。

4. ミクログリアによる変性による発症を示唆する知見

脳に活性化ミクログリアが存在 (*Ann Neurol*, 2002; 51: 311-318, *Neurology* 1999; 53: 2199-2203)、活性化ミクログリアが分泌するサイトカインの中で、炎症性サイトカイン (T

NF- γ 、IFN γ)が髄液中で高値である (Epilepsia 2009; 50: 1419-1431)。ミクログリアは補体を認識しシナプスを減少させ、神経萎縮をもたらすとされ (Annu Rev Neurosci 2012; 35: 369-389)、RS脳組織での補体の沈着が報告されている (Neuron 1998;20(1): 153-163)ことから、神経萎縮に関与している可能性がある。

以上より活性化ミクログリアが、CNSにおいて炎症性サイトカインや補体を介して細胞死に寄与していると推察される。

5. 慢性期免疫病態機序に関する知見

5-1. 抗神経抗体

GluR3 (GluA3)、GluN2B、alpha-7 nicotinic acetylcholine receptor、Munc-18 (STXBP1) 抗体などの検出報告があるが、血漿交換療法の有効例は少ない (Lancet Neurol 2014; 13: 195-205)。経時的な測定では、GluN2B抗体は発症時ではなく発作が頻回となる時期に高濃度となり、2次的に形成されるものと推測される (Epilepsy Research 2015; 113 34-43)。

以上より抗神経抗体の作用は発症というより2次的な役割が想定される。

5-2. アルブミン

アルブミン濃度が高いとKir4.1の機能低下が起こり、K⁺イオンがシナプス間隙で増加し、興奮性が高まる (Brain 2007; 130:535547)。慢性期に髄液アルブミン濃度が高値である (Epilepsia 2009; 50: 1419-1431)。

以上より、高濃度アルブミンが発症時というより慢性期の興奮性に寄与していると推察される。

6. 概要：疫学、発症機序、慢性期病態機序

疫学、発症機序、慢性期病態機序をまとめると、下記ようになった。

- 発病率は、1.7-2.4 per 10 million people /year、有病率は0.18 per 100000 p

peopleと推測されている。

- 発病年齢は 9.0 ± 10.3 歳 (平均 \pm SD) (0.2-57歳)で、11歳までが多数を占めるが、成人でも発病することがある。
- 神経病理では皮質炎症、神経細胞の減少、グリア増生を特徴とし、炎症部位では、T細胞優位の細胞浸潤で血管周囲炎症細胞浸潤を形成し、活性化ミクログリアが存在、結節を形成する。
- 脳実質内T細胞は細胞傷害性T細胞が主体で、感染により活性化した細胞傷害性T細胞が、CNSにおいてHLA class1交叉性を介して神経発現分子にも反応してgranzyme Bを分泌し、神経細胞死を起こす。
- 活性化ミクログリアは、炎症性サイトカインや補体を介して細胞死に寄与し、CNSの自己抗体やアルブミンも病態に影響している。

7. 登録症例20例の臨床特徴

登録された20例は男性9例女性11例で、発症年齢は 5.4 ± 6.0 歳 (平均 \pm SD)、登録時年齢は 22.3 ± 10.2 歳 (平均 \pm SD)であった。知的障害の指標であるIQは 66 ± 21 (平均 \pm SD、N=11)で、正常6例、軽度知的障害6例、中等度障害2例、重度障害3例、最重度障害1例、不明2例であった。運動機能障害では片麻痺13例、四肢麻痺2例、失調1例が見られた。主たる発作型の頻度は日単位11例、週単位5例、月単位3例、抑制1例であった。発作間欠期脳波はFocal/hemispheric spikes/sharp waves12例、Abnormal background activities2例、Generalized slow spike-wave-complex1例、Other paroxysmal activities1例であった。画像病変は5一側大脳半球 8例、局在病変(直径1~3cm)4例、両側性2例、脳葉単位1例、微小病変(直径1cm未満)1例、術後3例で、分布は前頭葉10例、側頭葉内側7例、頭頂葉7例、後頭葉7例、側頭葉内側

以外4例、島3例、傍中心溝2例、その他3例であった。薬物治療は20例、ステロイドパルス治療は10例、ACTH治療は1例、てんかん外科治療は9例に行われていた。病変/脳葉切除・離断が6例に、半球切除・離断が3例に、VNZが1例に行われていた。社会生活状態は学生（特別支援級・校）8例。学生（普通）3例、就労（障害、パート・アルバイト含む）3例、無職（就労訓練、生活介護と家事（専業主婦含む）以外）3例、就労訓練1例、家事（専業主婦含む）1例、生活介護が必要1例であった。制度利用は13例中、特定疾患4例、療育手帳4例、身体障害者手帳4例、小児慢性特定疾患2例、重度心身障害助成2例、特別児童扶養手当2例、精神保健福祉手帳1例、障害年金1例であった。

D．考察

Rasmussen症候群は本邦の患者数が250人程度と考えられてきている希少てんかんで、RES-R登録でも20例の登録があるのみである。そのため、十分なエビデンスのある発症病態は明らかにはなっていない。

今回の発症機序に関する文献検索では、手術例などの脳組織解析で細胞傷害性T細胞を主役とした、神経免疫学的発症機序が推定されている。患者血液中の細胞傷害性T細胞の解析では、感染により活性化した細胞傷害性T細胞が、CNSにおいてHLA class1交叉性を介して神経発現分子にも反応してgranzyme Bを分泌し、神経細胞死を起こしていると推察されている。また、活性化ミクログリアがCNSにおいて炎症性サイトカインや補体を介して細胞死に寄与していると推察されている。

慢性期には抗神経抗体や髄液中のアルブミンが、脳機能障害や神経細胞の興奮性に機序していることが推測される。

20例の臨床特徴からは、幼児期に発病し、半数がステロイドパルス治療、てんかん外科治療

を受けていた。登録時発作予後は頻度が日単位から週単位と高く、発作抑制例はステロイドパルス+薬剤治療の1例のみであった。半数以上に運動機能障害が認められたが、知的障害は2/3が正常から軽度障害で比較的保たれていた。社会生活状態は問題がないと思われる状態（通常学級の就学あるいは就労、家事）は7/20例で35%を占めた。免疫修飾治療導入前の時代に比べると大きく予後は改善してきているが、発作予後などさらなる改善が望まれる。

E．結論

Rasmussen症候群の発症機序は細胞傷害性T細胞、ミクログリアなどの免疫因子による神経細胞死を主な機序としていると推定された。

臨床的には発作予後が不良で、今後の発作治療戦略の改良が必要である。

F．健康危険情報

特記すべきことなし。

G．研究発表

論文発表

1. Shinsaku Yoshitomi, Yukitoshi Takahashi, Tokito Yamaguchi, Taikai Oboshi, Asako Horino, Hideyuki Ohtani, Hiroko Ikeda, Katsumi Imai, Hideo Shigematsu, Yushi Inoue, Toru Okanishi, Mitsuko Nakashima, Naomichi Matsumoto, Jun Yoshimoto, Atsushi Ishii, Shinichi Hirose, Quinidine therapy and therapeutic drug monitoring in four patients with KCNT1 mutation, *Epileptic Disorders*, 2019; 21 (1): 48-54.
2. Shinsaku Yoshitomi, Yukitoshi Takahashi, Tokito Yamaguchi, Katsumi Imai, Atsushi Ishii, Shinichi Hirose, Yushi Inoue, Efficacy and tolerability of perampanel in pediatric patients with Dravet syndrome, *Epilepsy Research*,

- 2019; 154: 34-38.
3. Anna C. Jansen, Elena Belousova, Mirjana P. Benedik, Tom Carter, Vincent Cottin, Paolo Curatolo, Maria Dahlin, Lisa D ´ Amato, Guillaume B. d'Augères, Petrus J. de Vries, José C. Ferreira, Martha Feucht, Carla Fladrowski, Christoph Hertzberg, Sergiusz Jozwiak, John A. Lawson, Alfons Macaya, Ruben Marques, Rima Nabbout, Finbar O'Callaghan, Jiong Qin, Valentin Sander, Matthias Sauter, Seema Shah, Yukitoshi Takahashi, Renaud Touraine, Sotiris Youroukos, Bernard Zonnenberg, John C. Kingswood on behalf of TOSCA Consortium and TOSCA Investigators, Clinical Characteristics of Subependymal Giant Cell Astrocytoma in Tuberous Sclerosis Complex, *Front. Neurol.*, 03 July 2019| <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00705>.
 4. Anna C. Jansen, Petrus J. de Vries, Carla Fladrowski, Guillaume B. d'Augères, Tom Carter, Elena Belousova, Mirjana P. Benedik, Vincent Cottin⁹, Paolo Curatolo, Maria Dahlin, Lisa D ´ Amato, José C. Ferreira¹³, Martha Feucht¹⁴, Christoph Hertzberg¹⁵, Sergiusz Jozwiak, John A. Lawson, Alfons Macaya, Ruben Marques, Rima Nabbout, Finbar O'Callaghan, Jiong Qin, Valentin Sander, Matthias Sauter, Seema Shah, Yukitoshi Takahashi, Renaud Touraine, Sotiris Youroukos, Bernard Zonnenberg and J Chris Kingswood on behalf of TOSCA Consortium and TOSCA Investigators, Newly Diagnosed and Growing Subependymal Giant Cell Astrocytoma in Adults with Tuberous Sclerosis Complex: Evidence from the International TOSCA Study, *Front. Neurol.*, 02 August 2019| <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00821>
 5. Ruben Marques, Elena Belousova, Mirjana P. Benedik Tom Carter, Vincent Cottin, Paolo Curatolo, Maria Dahlin, Lisa D ´ Amato, Guillaume B. d'Augères, Petrus J. de Vries, José C. Ferreira, Martha Feucht, Carla Fladrowski, Christoph Hertzberg, Anna C. Jansen Sergiusz Jozwiak, John C. Kingswood, John A. Lawson, Alfons Macaya, Finbar O'Callaghan, Jiong Qin, Valentin Sander, Matthias Sauter, Seema Shah, Yukitoshi Takahashi, Renaud Touraine, Sotiris Youroukos, Bernard Zonnenberg, Rima Nabbout on behalf of TOSCA Consortium and TOSCA Investigators, The TOSCA Registry for Tuberous Sclerosis – Lessons Learnt for Future Registry Development in Rare and Complex Diseases, *Front. Neurol.*, 13 November 2019| <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01182>
 6. Yoshiaki Yamamoto, Yukitoshi Takahashi, Katsumi Imai, Akiko Ohta, Yoshiyuki Kagawa, and Yushi Inoue, Prevalence and risk factors for hyponatremia in adult epilepsy patients: Large-scale cross-sectional cohort study, *Seizure: European Journal of Epilepsy*, 2019; 73: 26-30.
 7. Atsushi Takata, Mitsuko Nakashima, Hiroto Saito, Takeshi Mizuguchi, Satomi Mitsuhashi, Yukitoshi Takahashi, Nobuhiko Okamoto, Hitoshi Osaka, Kazuyuki Nakamura, Jun Tohyama, Kazuhiro Haginoya, Saoko Takeshita, Ichiro Kuki, Tohru Okanishi, Tomohide Goto, Masayuki Sasaki, Yasunari Sakai, Noriko Miyake, Satoko Miyatake, Naomi Tsuchida, Kazuhiro Iwama, Gaku Minase, Futoshi Sekiguchi, Atsushi Fujita, Eri Imagawa, Eriko Koshimizu, Yuri Uchiyama,

- Kohei Hamanaka, Chihiro Ohba, Toshiyuki Itai, Hiromi Aoi, Ken Saida, Tomohiro Sakaguchi, Kouhei Den, Rina Takahashi, Hiroko Ikeda, Tokito Yamaguchi, Kazuki Tsukamoto, Shinsaku Yoshitomi, Taikan Oboshi, Katsumi Imai, Tomokazu Kimizu, Yu Kobayashi, Masaya Kubota, Hirofumi Kashii, Shimpei Baba, Mizue Iai, Ryutaro Kira, Munetsugu Hara, Masayasu Ohta, Yohane Miyata, Rie Miyata, Jun-ichi Takanashi, Jun Matsui, Kenji Yokochi, Masayuki Shimono, Masano Amamoto, Rumiko Takayama, Shinichi Hirabayashi, Kaori Aiba, Hiroshi Matsumoto, Shin Nabatame, Takashi Shiihara, Mitsuhiro Kato, and Naomichi Matsumoto, Comprehensive analysis of coding variants highlights genetic complexity in developmental and epileptic encephalopathy, *Nature Communications*, 2019; 10: 2506 | <https://doi.org/10.1038/s41467-019-10482->.
8. Nobusuke Kimura, Yukitoshi Takahashi, Hideo Shigematsu, Katsumi Imai, Hiroko Ikeda, Hideyuki Ootani, Rumiko Takayama, Yukiko Mogami, Noriko Kimura, Koichi Baba, Kazumi Matsuda, Takayasu Tottori, Naotaka Usui, Satohiko Kondou, Yushi Inoue, Risk factors of cognitive impairment in pediatric epilepsy patients with focal cortical dysplasia, *Brain & Development*, 2019; 41: 77-84.
 9. Takenobu Murakami, Setsu Nakatani-Enomoto, Hiroyuki Enomoto, Yukitoshi Takahashi, Yoshikazu Ugawa, A unique shape of the brainstem lesion causing orthostatic hypotension in anti-NMDAR encephalitis, *Internal Medicine*, in press.
 10. Yoshiaki Yamamoto, Yukitoshi Takahashi, Hiroko Ikeda, Katsumi Imai, Yoshiyuki Kagawa, Yushi Inoue, Impact of CYP2C19 phenotypes on clinical efficacy of stiripentol in Japanese patients with Dravet syndrome, *Therapeutic Drug Monitoring*, in press.
 11. Ryuki Matsuura, Shin-ichiro Hamano, Atsuro Daida, JIKEI Nonoyama, JIKEI Kubota, JIKEI Ikemoto, Yuko Hirata, Reiko Koichihara, Kenjiro Kikuchi, Akira Yamaguchi, Hiroshi Sakuma, Yukitoshi Takahashi, Serum matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 levels in autoimmune encephalitis, *Brain & Development*, in press.
 12. Tomoe Yanagishita, Keiko Yamamoto-Shimajima, Takayoshi Koike, Hirosato Nasu, Yukitoshi Takahashi, Tomoyuki Akiyama, Satoru Nagata, Toshiyuki Yamamoto, Compound Heterozygous ALDH7A1 Mutation Causes the Hemi-Allelic Expression in a Patient with Pyridoxine-Dependent Epilepsy, *Tokyo Women's Medical University Journal*, in press.
 13. Mari TANI, Yukihiko KONISHI, Tomoko NISHIDA, Yukitoshi TAKAHASHI, Takashi KUSAKA, A case of Kleine-Levin syndrome with positive anti-NMDA-type glutamate receptor antibodies, *Pediatrics International*, in press.
 14. Shinsaku Yoshitomi, Naotaka Usui, Akihiko Kondo, Katsumi Imai, Yukitoshi Takahashi, Verbal function recovery in a postoperative case with epileptic encephalopathy, *Pediatrics International*, in press.
 15. Takashi Matsudaira, Tatsuhiro Terada, Tomokazu Obi, Masamichi Yokokura, Yukitoshi Takahashi, Yasuomi Ouchi, Coexistence of cerebral hypometabolism and neuroinflammation in the thalamo-limbic-brainstem region in young women with functional somatic syndrome,

- EJNMMI Research, in press.
16. 小松原孝夫、眞柄慎一、小林悠、放上萌美、皆川雄介、岡崎実、遠山潤、高橋 幸利、てんかん発作が先行せずに発症した Rasmussen 脳炎 (RE with delayed seizures onset) の女児例、脳と発達、2019; 51: 254-259.
 17. 高橋幸利、福岡正隆、「指定難病ペディア 2019 ラスムッセン脳炎、日本医師会雑誌、2019 ; 148 巻 特別号 (1): S120.
 18. 吉田太郎、亀井 淳、高橋幸利、赤坂真奈美、荒谷菜海、浅見麻耶、谷藤幸子、草野修司、小山耕太郎、インフルエンザ感染後に辺縁系症状を繰り返した自己免疫性脳炎、日本小児科学会雑誌 2019 ; 123 : 1654-1659.
 19. 池邊記士、埴 淳美、田中 竜太、福島 富士子、京戸 玲子、河野 達夫、高橋 幸利、泉 維昌、小脳腫脹が急速に進行し救命できなかった急性小脳炎例、日本小児科学会雑誌、2019 ; 123 (12): 1793-1799.
 20. 千葉悠平、勝瀬大海、斎藤知之、須田顕、鎌田鮎子、伊倉崇浩、阿部紀絵、戸代原奈央、山口博行、佐藤由佳、高橋幸利、平安良雄、慢性自己免疫性脳炎を疑った際の検査、治療についての取り組みの紹介、精神科治療学、印刷中.
 21. 高橋卓巳、荒井三記子、高橋幸利、加藤 温、マイコプラズマ肺炎に伴って統合失調症様症状で発症し、NMDA 型 GluR 抗体 (ELISA) 陽性であった急性脳症の一例、総合病院精神医学、印刷中.
 22. 高橋幸利、井田久仁子、浅見麻耶、谷藤幸子、福岡正隆、小池敬義、大松泰生、ケトンフォーミュラ供給実態調査、特殊ミルク情報、印刷中
 23. 高橋幸利、てんかんの捉え方、編集：高橋幸利、新小児てんかん診療マニュアル、p2-7、診断と治療社、2019 年 4 月 15 日、出版.
 24. 高橋幸利、てんかん発病のメカニズム、編集：高橋幸利、新小児てんかん診療マニュアル、p8-15、診断と治療社、2019 年 4 月 15 日、出版.
 25. 高橋幸利、てんかんの診断から治療の流れ、編集：高橋幸利、新小児てんかん診療マニュアル、p16-23、診断と治療社、2019 年 4 月 15 日、出版.
 26. 高橋幸利、血液などの検体検査、編集：高橋幸利、新小児てんかん診療マニュアル、p83-89、診断と治療社、2019 年 4 月 15 日、出版.
 27. 吉富晋作、高橋幸利、希少てんかんの遺伝子検査、編集：高橋幸利、新小児てんかん診療マニュアル、p90-96、診断と治療社、2019 年 4 月 15 日、出版.
 28. 高橋幸利、抗てんかん薬の薬物療法の基本副作用、編集：高橋幸利、新小児てんかん診療マニュアル、p107-114、診断と治療社、2019 年 4 月 15 日、出版.
 29. 山口解冬、高橋幸利、ピガバトリン (VGB)、編集：高橋幸利、新小児てんかん診療マニュアル、p145-146、診断と治療社、2019 年 4 月 15 日、出版.
 30. 堀野朝子、高橋幸利、ニトラゼパム (NZP)、編集：高橋幸利、新小児てんかん診療マニュアル、p151-152、診断と治療社、2019 年 4 月 15 日、出版.
 31. 高橋幸利、スチリペンツール (STP)、編集：高橋幸利、新小児てんかん診療マニュアル、p155-157、診断と治療社、2019 年 4 月 15 日、出版.
 32. 最上友紀子、高橋幸利、スルチアム (ST)、編集：高橋幸利、新小児てんかん診療マニュアル、p162-163、診断と治療社、2019 年 4 月 15 日、出版.

33. 高橋幸利、遺伝カウンセリング、編集：高橋幸利、新小児てんかん診療マニュアル、p217-225、診断と治療社、2019年4月15日、出版。
34. 森達夫、高橋幸利、中心・側頭部に棘波をもつ良性小児てんかん（BECT）、編集：高橋幸利、新小児てんかん診療マニュアル、p228-235、診断と治療社、2019年4月15日、出版。
35. 山口解冬、高橋幸利、Dravet 症候群（乳児重症ミオクロニーてんかん）、編集：高橋幸利、新小児てんかん診療マニュアル、p318-324、診断と治療社、2019年4月15日、出版。
36. 美根潤、高橋幸利、代謝異常によるてんかん、編集：高橋幸利、新小児てんかん診療マニュアル、p340-347、診断と治療社、2019年4月15日、出版。
37. 木村暢佑、高橋幸利、構造異常によるてんかん、編集：高橋幸利、新小児てんかん診療マニュアル、p348-357、診断と治療社、2019年4月15日、出版。
38. 高橋幸利、脳炎後てんかん、編集：高橋幸利、新小児てんかん診療マニュアル、p358-362、診断と治療社、2019年4月15日、出版。
39. 藤森潮美、高橋幸利、家庭でできる療育、編集：高橋幸利、新小児てんかん診療マニュアル、p382-386、診断と治療社、2019年4月15日、出版。
40. 高橋幸利、てんかんの診断治療の流れ、編集：高橋幸利、新小児てんかん診療マニュアル、診断と治療社、2019年4月15日、出版。
41. 高橋幸利、てんかん治療に用いられる主な薬剤一覧、編集：高橋幸利、新小児てんかん診療マニュアル、診断と治療社、2019年4月15日、出版。
42. 高橋幸利、小児てんかんの抗てんかん薬治療における教訓、編集：高橋幸利、新小児てんかん診療マニュアル、診断と治療社、2019年4月15日、出版。
43. 高橋幸利、小児の抗てんかん薬開始量、血中濃度、有効性、編集：高橋幸利、新小児てんかん診療マニュアル、診断と治療社、2019年4月15日、出版。
44. 高橋幸利、急性脳炎、編集：水口雅、他、「今日の小児治療指針」第17版、医学書院、印刷中。
45. 高橋幸利、抗 GluR 抗体陽性自己免疫性辺縁系脳炎、監修：水澤 英洋、今日の疾患辞典、エイド出版、印刷中。
46. 高橋幸利、急性散在性脳脊髄炎（ADEM）、自己免疫性脳炎、編集：水口雅、山形崇倫、「クリニカルガイド小児科 - 専門医の診断・治療-」、南山堂、印刷中。
47. 高橋幸利、B-94 難治てんかん、編集：中村班、特殊ミルクガイドブック、診断と治療社、印刷中。
48. 高橋幸利、B-67 ピルビン酸脱水素酵素複合体欠損症、編集：中村班、特殊ミルクガイドブック、診断と治療社、印刷中。
49. 高橋幸利、B-66 グルコーストランスporter-1（GLUT1）欠損症、編集：中村班、特殊ミルクガイドブック、診断と治療社、印刷中。
50. 高橋幸利、脳炎によるてんかん重積、てんかん学会編、てんかん専門医ガイドブック改訂第2版、診断と治療社、2020年発行予定。
51. 高橋幸利、その他の急性病態、てんかん学会編、てんかん専門医ガイドブック改訂第2版、診断と治療社、2020年発行予定。
52. 高橋幸利、Rasmussen 症候群、てんかん学会編、てんかん専門医ガイドブック改訂第2版、診断と治療社、2020年発行予定。

53. 高橋幸利、過去問解説 LTG、てんかん学会編、てんかん専門医ガイドブック改訂第2版、診断と治療社、2020年発行予定。
54. 高橋幸利、過去問解説 IGE、てんかん学会編、てんかん専門医ガイドブック改訂第2版、診断と治療社、2020年発行予定。
8. 高橋幸利、結節性硬化症に伴うてんかん治療の実際、第53回日本てんかん学会学術集会 ランチョンセミナー13、2019年10月31日-11月2日、神戸。
9. 高橋幸利、てんかん性スパズム症例のACTH療法：NH0 study 342例の検討から分かったこと、第53回日本てんかん学会学術集会 教育講演2、2019年10月31日-11月2日、神戸。

学会発表

1. Takahashi Y., Immunotherapy in postinfectious refractory epilepsy, Symposium 5: Epilepsy- refractory epilepsy, 15th Asian Oceanian Congress of Child Neurology, 19th-22nd September 2019, Kuala Lumpur.
2. 高橋幸利、辺縁系と脳炎、シンポジウム 14：自己抗体介在性脳疾患診療の進歩、第61回日本小児神経学会学術集会 2019年5月31日-6月2日、名古屋。
3. 高橋幸利、難治てんかんのケトンフォーミュラ治療ガイド(案) 薬事小委員会主催セミナー1、緊急企画「ケトンフォーミュラの適正使用にむけて」、第61回日本小児神経学会学術集会 2019年5月31日-6月2日、名古屋。
4. 高橋幸利、ビデオで学ぶてんかん発作型診断とAMPA型GluR関連てんかん、てんかんを語る会 in 香川、2019年6月24日、高松。
5. 高橋幸利、ビデオで学ぶてんかん発作型診断とペランパネル、秋田てんかんセミナー、2019年9月6日、秋田。
6. 高橋幸利、小児領域でのけいれん てんかんの理解を深める、第1回静岡東部 Epilepsy education seminar、2019年9月17日、沼津。
7. 高橋幸利、小児期発病疾患におけるペランパネルの可能性、第53回日本てんかん学会学術集会 ランチョンセミナー6、2019年10月31日-11月2日、神戸。
10. 高橋幸利、難治てんかんのケトンフォーミュラ治療ガイド(案) 第53回日本てんかん学会学術集会 緊急企画、2019年10月31日-11月2日、神戸。
11. 高橋幸利、TSCのアフィニートール治療、TSC Web Seminar in CHUBU、2019年11月12日、名古屋。
12. 高橋幸利、脳炎後てんかんとAMPA受容体の関わり、てんかん診療を考える会、2019年11月21日、東京。
13. 高橋幸利、AMPA受容体とてんかん、合理的併用療法：ペランパネルの役割 in 東海、2019年11月22日、静岡。
14. 高橋幸利、ビデオで学ぶてんかん発作型診断とペランパネル、第14回 Fukuoka Neurology and Neurosurgery Seminar、2020年2月14日、福岡。
15. 高橋幸利、TSCに伴うてんかん焦点発作に対するエベロリムスの位置づけ、Novartis TSC Web Seminar、2020年2月20日、東京。
16. 高橋幸利、太田晶子、井上有史、長尾雅悦、遠山潤、池田ちづる、高橋純哉、田中茂樹、藤田浩史、白神浩史、金子英雄、澤井康子、West 症候群 NH0-Japan 342 ACTH cases study：ACTH2回目89例発作予後、第122回日本小児科学会学術集会、2019年4月19日～21日、金沢。
17. 高橋幸利、井上有史、遠山潤、桐野友子、藤原由美、池田ちづる、田中茂樹、高橋純

- 哉、篠木敏彦、白神浩史、井上拓志、藤田浩史、盆野元紀、長尾雅悦、金子英雄、West 症 候 群 NH0-Japan 512 case early treatment study: 第 1 治療長期発作予後、第 61 回日本小児神経学会学術集会、2019 年 5 月 31 日~6 月 2 日、名古屋。
18. 高橋幸利、太田晶子、遠山潤、桐野友子、藤原由美、池田ちづる、田中茂樹、高橋純哉、篠木敏彦、白神浩史、井上拓志、藤田浩史、盆野元紀、長尾雅悦、金子英雄、West 症 候 群 NH0-Japan 512 case early treatment study: 第 1 治療副作用、第 12 回日本てんかん学会東海北陸地方会、2019 年 7 月 6 日、浜松。
 19. 高橋幸利、西村成子、高尾恵美子、笠井理沙、榎田かおる、Rasmussen 症候群の髄液補体活性化から見た病態の検討、第 31 回日本神経免疫学会学術集会、2019 年 9 月 26-27 日、千葉。
 20. 高橋幸利、太田晶子、遠山潤、桐野友子、藤原由美、池田ちづる、田中茂樹、高橋純哉、篠木敏彦、白神浩史、井上拓志、藤田浩史、盆野元紀、長尾雅悦、金子英雄、West 症 候 群 NH0-Japan 512 case early treatment study: 第 2 治療と ACTH 療法の順序、第 53 回日本てんかん学会、2019 年 10 月 31 日-11 月 2 日、神戸。
 21. 高橋幸利、太田晶子、遠山潤、桐野友子、藤原由美、池田ちづる、田中茂樹、高橋純哉、篠木敏彦、白神浩史、井上拓志、藤田浩史、盆野元紀、長尾雅悦、金子英雄、West 症 候 群 NH0-Japan 512 case early treatment study: 病因と遺伝学検査の年代変化、日本人類遺伝学会第 64 回大会、2019 年 11 月 6 日-9 日、長崎。
- ために知っておきたいこと、岐阜本巣特別支援学校 令和元年度 医療的ケア研修会、2019 年 7 月 30 日、岐阜。
2. 高橋幸利、てんかんの診断から治療のアウトライン、てんかん学セミナー:成人、2019 年 10 月 4 日、静岡。
 3. 高橋幸利、てんかんと免疫、てんかん学セミナー:成人、2019 年 10 月 4 日、静岡。
 4. 高橋幸利、ビデオで学ぼうてんかん発作、成人在宅医療者向け「小児在宅を始めるための研修会・実技講習会」、2019 年 10 月 19 日、岐南町。
 5. 高橋幸利、てんかんの診断から治療のアウトライン、てんかん学セミナー:小児、2020 年 1 月 24 日、静岡。
 6. 高橋幸利、Rasmussen 症候群とてんかん自己免疫病態、てんかん学セミナー、2020 年 1 月 25 日、静岡。
 7. 高橋幸利、東京保健医療大学、東が丘看護学部、先天性代謝異常、2019 年 5 月 14 日。
 8. 高橋幸利、東京保健医療大学、東が丘看護学部、先天奇形、2019 年 5 月 14 日。
 9. 高橋幸利、東京保健医療大学、東が丘看護学部、脳性麻痺と重症心身障害、2019 年 5 月 14 日。
 10. 高橋幸利、東京保健医療大学、東が丘看護学部、てんかん、2019 年 5 月 14 日。
 11. 高橋幸利、東京保健医療大学、立川看護学部、先天性代謝異常、2019 年 6 月 28 日。
 12. 高橋幸利、東京保健医療大学、立川看護学部、先天奇形、2019 年 6 月 28 日。
 13. 高橋幸利、東京保健医療大学、立川看護学部、脳性麻痺と重症心身障害、2019 年 6 月 28 日。
 14. 高橋幸利、東京保健医療大学、立川看護
- 教育・啓発事業
1. 高橋幸利、てんかん患者さんを護り育む

学部、てんかん、2019年6月28日.

15. 高橋幸利、岐阜大学大学院医学系研究科
小児病態学成育コース、てんかん特論、
2020年1月14日.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし