

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

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

課題番号 H26-難治等（難）-一般-051

平成26年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 井上有史

平成27（2015）年3月

目 次

I . 総括研究報告	
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 井上有史	1
II . 分担研究報告	
1 . てんかん診療ネットワークとの連携 大槻泰介	11
2 . 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 須貝研司	15
3 . 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 小国弘量	17
4 . 希少難治性てんかんの遺伝子解析キーステーション構築 廣瀬伸一	22
5 . 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 柿田明美	27
6 . 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 白石秀明	30
7 . 東北地区レジストリ統括、生理診断 中里信和	34
8 . 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 山本 仁	38
9 . 視床下部過誤腫 白水洋史	40
10 . レジストリ登録同意手続きの検討：外来再診患者 高橋幸利	43
11 . 難治性てんかんをもつ子どもの生活の状況：QOLCE-Jを指標に 永井利三郎	55
12 . 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 小林勝弘	62
13 . 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 馬場啓至	65
14 . 日本神経学会との連携と、進行性ミオクローヌスてんかん症候群と	

自己免疫性てんかんのレジストリー構築	69
池田昭夫	
15．希少難治性てんかんのレジストリー構築による総合的研究	77
渡辺英寿	
16．希少難治性てんかんのレジストリー構築による総合的研究	79
奥村章久	
17．West症候群における静注免疫グロブリン療法の有効性と	
血清・髄液サイトカインの変化	84
浜野晋一郎	
18．希少難治性てんかんのレジストリー構築による総合的研究	92
加藤光広	
19．スタージ・ウェーバー症候群	96
菅野秀宣	
20．希少難治性てんかんのレジストリー構築による総合的研究	99
川合謙介	
21．希少難治性てんかんのレジストリー構築による総合的研究	101
林 雅晴	
22．レット症候群	103
松石豊次郎	
23．希少難治性てんかんのレジストリー構築による総合的研究	106
今井克美	
24．先天性代謝疾患による希少難治性てんかんのレジストリー	
に関する総合的研究	109
酒井規夫	
25．EEF1A2遺伝子変異による新規てんかん症候群の臨床像	114
岡本伸彦	
26．データベース構築・登録・解析	120
齋藤明子	
III．研究成果の刊行に関する一覧表	125

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

研究代表者 井上 有史 静岡てんかん・神経医療センター 院長

研究要旨

希少難治性てんかん（予備的研究により10万人あたり4人程度と予想される）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、および予防が喫緊の課題である。これに取り組むための基礎資料として、希少難治性てんかん症候群（21症候群+）およびその原因疾患（24）につきレジストリを構築して全国規模で症例を集積し、さらに追跡調査を行って、我が国における希少難治性てんかんの病態、発達・併存障害、治療反応、社会生活状態に関する疫学的な根拠を得ることとした。

初年度は、レジストリを構築し（名古屋医療センター臨床研究センター・臨床研究中核病院）、各施設の倫理委員会の承認を得て、2014年11月1日よりWEB方式の電子的データ収集(Electronic Data Capture, EDC)システムで疾患登録（全体及び疾患分類別の患者数の把握と死亡率の推定を目的）を開始した。同時に、患者の病態の現状把握および罹病期間と病態の関係の検討するための横断研究登録、および2年間の病態、障害の程度、社会生活状況の推移の把握を目的とした縦断研究登録も行っている。

開始後4ヶ月で疾患登録数は500例を越えており、当初の見込みを大きく上回っている。

さらにこれらの疾患の疾患概要および重症度分類案を作成し、厚生労働省の指定難病制度の検討に貢献した。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名：

大槻泰介 精神・神経医療研究センター脳外科部長

須貝研司 精神・神経医療研究センター小児神経科主任医長

小国弘量 東京女子医大小児科教授

廣瀬伸一 福岡大学医学部小児科教授

柿田明美 新潟大学脳研究所神経病理学教授

白石秀明 北海道大学小児科助教

中里信和 東北大院医てんかん学分野教授

山本 仁 聖マリアンナ医科大学小児科教授

白水洋史 西新潟中央病院脳神経外科医長

高橋幸利 静岡てんかん神経医療センター副院長

永井利三郎 大阪大学大学院小児神経学教授

小林勝弘 岡山大学病院小児神経科講師

馬場啓至 長崎医療センター脳外科部長

池田昭夫 京都大学大学院てんかん学教授

渡辺英寿 自治医科大学大学院脳外科教授

奥村彰久 愛知医大小児科教授

浜野晋一郎 埼玉県立小児医療センター神経科部長

加藤光広 山形大学小児科講師

菅野秀宣 順天堂大学脳神経外科准教授
川合謙介 東京医療保健大医療保健学部教授
林 雅晴 東京都医学総合研究所神経病理学
分野長
松石豊次郎 久留米大学小児科教授
今井克美 静岡てんかん神経医療センター臨
床研究部長
酒井規夫 大阪大学大学院小児科准教授
岡本伸彦 大阪府立母子保健総合医療センタ
ー遺伝診療科部長
齋藤明子 名古屋医療センター臨床研究セン
ター臨床疫学研究室室長

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発達を重度に障害するため、適切な診療体制の普及と有効な治療法の開発および予防が喫緊の課題である。

前研究班「乳幼児破局てんかんの実態と診療指針に関する研究」（平成21～23年度）で東アジアの14施設で難治小児例を集め、臨床特徴を調査した(Oguni et al, Brain Development 2013; 35: 786-92)。多くの症例で、発達が重度に障害されていた。さらに319人を追跡したところ、3年後の発作消失率は外科治療群で52.4%、薬物治療群で15.7%であり、発達予後も外科治療群で有意に良好であった（投稿中）。

このように適切な診断と治療選択が極めて重要であるため、希少難治性てんかんの疾患概念と診断基準及び診療マニュアルを作成し（希少難治性てんかん診療マニュアル、診断と治療社、東京、2013）、予備調査を行なった結果、10万人あたり4人程度の患者数と推定され、国内で数千人規模と予想された。

これらの研究を受け、本研究では、希少難治性てんかん症候群およびその原因疾患につきレジストリを構築し、全国規模で症例を集積し、さらに追跡調査を行って、我が国における希少

難治性てんかんの病態、発達・併存障害、治療反応、社会生活状態に関する疫学的な根拠を得ることを目的とした。

初年度はレジストリを構築し、各施設の倫理委員会の承認を得て、登録を開始し、可能なかぎり登録数を増やすことを目標とした。さらにこれらの疾患の疾患概要および重症度分類案を作成し、厚生労働省の指定難病制度に貢献する。

B．研究方法

1) 研究対象

研究対象の疾患を「希少難治性てんかん診療マニュアル」をもとに検討した。その際、希少性、難治性、併存症、日常・社会生活への影響を考慮した。

なお、多くの症候群は種々の病因を含み、また希少で重篤であるにもかかわらず症候群として認知されていないてんかんもあるため、原因別にも登録することを考慮することとした。

2) レジストリの設計

疾患登録レジストリ/データベースの目的は、臨床研究立案に必要な基礎データを得ることである。小児血液腫瘍性疾患でのレジストリ・臨床研究における経験の豊富な名古屋医療センター臨床研究センターと協議し、患者登録レジストリ/データベースの既知の問題点を考慮しながら、労力と品質の最適化を検討することとした。

3) レジストリの運用方法

円滑に登録をすすめるための方法を検討する。症例登録の進捗状況を監視し、著しく登録数が少ないと判断された地域では、各ブロックに配するコーディネータ（北海道：白石、東北：中里、関東甲信越：山本・白水、中部：高橋、近畿：永井、中四国：小林、九州沖縄：本田）により登録推進の啓発を重点的に行う。また、各学会担当者（てんかん学会：須貝、小児神経

学会：小国、神経学会：池田、脳神経外科学会：渡辺）、既存のてんかん診療ネットワークや患者団体等との連携（大槻）を活用して登録を推進することとした。

C．研究結果

1) 登録対象の症候群と原因疾患

研究対象の疾患は、「稀少難治てんかん診療マニュアル」をもとに、既知の希少難治てんかんとし、下記の疾患を取り上げた（括弧内は主分担研究者）：早期ミオクロニー脳症（須貝）、大田原症候群（小林）、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん（須貝）、West症候群（小国）、Dravet症候群（今井）、非進行性疾患のミオクロニー脳症（井上）、ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん（小国）、ミオクロニー欠神てんかん（井上）、Lennox-Gastaut症候群（永井）、徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症（井上）、Landau-Kleffner症候群（浜野）、進行性ミオクローヌステんかん（池田）、海馬硬化症を伴う内側側頭葉てんかん（渡邊）、Rasmussen症候群（高橋）、笑い発作をもつ視床下部過誤腫（白水）、片側痙攣片麻痺てんかん症候群（浜野）、Aicardi症候群（加藤）、Angelman症候群（今井）、Rett症候群（松石）、PCDH19関連症候群（廣瀬）、環状20番染色体症候群（井上）。さらに、症候群として認知されていない難治のてんかんを含めるために、その他の焦点てんかん、その他の全般てんかん、その他の未決定てんかんの項目を設けた。

原因疾患については、すべてを網羅することは不可能であり、また項目が増えれば増えるほど登録時の負担が増えるため、大項目を主とし、細項目は必要最小限とした。その結果、原因疾患の大項目として、神経皮膚症候群（菅野、林、岡本）、皮質発達異常による奇形（加藤、大槻、川合、柿田、奥村）、代謝疾患（酒井、小国、奥村）、変性疾患（池田）、腫瘍（川合）、脳

血管障害、低酸素性虚血性疾患、感染症、免疫介在性疾患（高橋）、外傷、その他の原因疾患、遺伝子異常（廣瀬、加藤）、染色体異常（奥村、岡本、酒井）を取り上げ、若干の細項目を含むこととなった。

2) レジストリの構築

データベース構築につき名古屋医療センター臨床研究センターとの業務検討会議を11回開催した。これまで多くの研究者が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について苦慮しており、また臨床試験の取得データの多くは使われておらず、取得データを絞り込むことによって実施効率をあげることができるという過去報告を鑑み、疾患レジストリの意図、目的について、医師と生物統計家、データマネージャー、システムエンジニアがTV会議等による話し合いを持った。その際、プロトコルとともに予想図表を作成することとし、議論の資料とした。

その結果、単一のレジストリ/データベースを作るのではなく、疾患レジストリ、横断研究、前向き観察研究の3つに分離することとした。さらに、紙とFaxを用いたデータ収集ではなく電子的データ収集(Electronic Data Capture, EDC)システムを採用することとした(斎藤)。結果として、以下の通りとなった。

希少難治性てんかんを全国規模で集積し、疾患登録と観察研究（横断研究、縦断研究）を行う。疾患登録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、横断研究は患者の病態の現状把握および罹病期間と病態の関係の検討を、縦断研究は2年間の病態、障害の程度、社会生活状況の推移の把握を目的とする。

症例登録はWEB方式のEDCシステムで行い、被験者は実施医療機関で匿名化され、データセンターでは登録番号で管理される（斎藤）。

研究期間は、疾患登録は2017年3月まで、横断研究は2015年11月まで、縦断研究では2015年

11月までに登録された新規症例／診断移行症例を登録後2年間追跡する。疾患登録の解析は2015年11月、2016年11月までの登録例を用いて実施し、登録実態の把握、登録推進啓発のための資料入手、およびその時点での患者情報を分析して厚生労働省および一般に成果を公開する。死亡の解析は2016年11月までの登録例を用いて実施する。横断研究は2015年度末に実施する。縦断研究は2016年度末に1年後のデータを用いて状況把握のための中間集計を行い、最終解析は2年後の観察を終了しデータ固定を行った後に実施する(嘉田)。なお必要に応じて二次調査を行うことも考慮する。

3) 倫理面への配慮

世界医師会ヘルシンキ宣言および人を対象とする医学系研究に関する倫理指針を遵守する。各実施医療機関に設置する倫理審査委員会(もしくは審査を委託している倫理審査委員会)での承認後、各実施医療機関の長の許可を得て実施する。

当研究では、既存資料(カルテ等)から病歴・検査データ等を収集し、新たな検査を行うことはない。希少難治性てんかんを有する患者のデータを集積することが医療・ケア・福祉の進展に役立ち、さらに治験の推進や治療法の開発にも有効であることを説明し、登録内容や登録方法、登録にあたっての危険性や不利益、費用、情報の使用法、保存、報告、同意しないことによる不利益がないこと、同意を撤回できる権利の保証について説明し、説明文書を用いて同意書への署名を求める。知的障害等により同意能力がないと客観的に判断される場合、15歳未満の場合には代諾者(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、筆記が困難な場合には代筆者により署名を得る。同意撤回書にも同様の署名を得る。同意書は医療機関に診療録とともに保管する。説明文書改訂にあたって

は倫理委員会の承認を得る。被験者の個人情報については連結可能匿名化し、漏洩することのないよう厳重に管理をする。個人情報を含め、全ての入力データは送信する際に暗号化されてデータサーバーに送られる。

4) レジストリ登録の実際

研究代表施設の倫理委員会の承認を得て研究計画書を確定し(平成26年9月16日)、当該研究の一般向けホームページを作成(<http://www.res-r.com>)(9月18日)、10月中に入力試行、ユーザー登録等をすませ、11月1日より症例登録を開始した。

倫理委員会の承認を得た分担研究施設(研究実施中核医療機関)より順次登録をおこなっている。すべての希少難治性てんかん症候群(対応する原因疾患を含む)につき、疾患登録(達成見込み、29年3月)、13ヶ月間に登録された症例での横断的疫学研究(達成見込み、28年3月)、そのなかで新規に発症した希少難治性てんかんまたは新たな診断名に移行した対象者について縦断的観察研究(達成見込み、29年3月)を行っている。

開始後4ヶ月で疾患登録数は500例を越えており、当初の見込みを大きく上回っている。

4) 研究遂行上の問題点

当初の予定と食い違ったのは、まず、倫理委員会の承認に時間を要した点である。特に登録時に診察券番号、生年月日、イニシャルを入力することにはハードルが高かった。この点については、資料「研究班としての個人情報収集に対する考え方」を用意して倫理委員会に説明を行った。症例の取り違えや重複はもっとも懸念されるところであり(柿田)、これを避けることができる。

レジストリのアクセスについてはインターネットを使用することにより利便性が向上しているという意見があった一方、登録については、誤った数値を登録しても自動チェックが行

われないなど、改善の余地があるという意見があった（奥村）。なお、生年月日以前の日付を発症年月日に指定できないようにするなどの配慮があった方が、ヒューマンエラーを減少し労力の軽減につながる可能性もある（奥村）。

レジストリをすすめるにあたっては、同意取得に時間を要することが挙げられている。特に基幹施設では定期受診が年に1-2回と少ないため、患者あるいは保護者からの同意取得に時間を要している（馬場）。高橋は、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、同胞の数や受診時に同伴者がいる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と指摘し、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としている。家族会などでの説明も推奨された（菅野）。

縦断研究の登録はまだ極めて少ない（今井）。そもそも希少であるゆえもあるが、基幹施設ではほぼ全例が紹介患者あるいは術後の患者などであり、新規に診断される患者がいないことが問題である（白水）。

大槻は、レジストリの促進に診療科横断的かつ学会横断的なシステムの整備、地域における三次診療施設（地域拠点施設）の充実および連携システムの確立が重要であるという。連携基幹病院としての大学病院の役割も指摘されている（中里）。

今後のデータの活用方法については、参加施設が自由にデータの利用を行い、解析を行うことができること、登録症例のデータを簡単な操作によって表形式で抽出し入手できることでレジストリの有用性はさらに高まるという意見があった（奥村）。貴重なデータベースを活用して、臨床研究/治験や基礎・臨床の橋渡し研究に有効に活用することが展望されている

（池田）。また、レジストリ登録症例の増加にそなえ、次世代シーケンサーによる遺伝子解析キーステーションの構築（廣瀬）、病理組織診断との連携（柿田）も視野に入っている。

なお、二次調査は今後の課題であるが、悪性化率、薬剤による発作消失率、手術治療の内容と転帰についての情報などが、腫瘍性疾患について候補項目としてあげられている（川合）。

4) 難病政策への協力

難病政策が新たな段階に移行しつつあり（林）、各希少難治てんかん症候群の疾患概要、重症度分類案を作成した。後者については、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の障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」、重症児に関する大島分類あるいは横地分類（重症心身障害療育学会）を組み合わせ用いることを提案した。

なお、疾患概要作成の過程で、疫学的データのない疾患が少なくないこと、診断基準が策定されていない疾患があること、診断基準が普及していないこと（加藤）、新たに発見された疾患（岡本）を含め、希少疾患として取り上げるべき疾患が他にもまだまだ多くあること、てんかんで統一的な重症度分類がないことなどが浮き彫りになった。

D. 考察

我が国における希少難治性てんかんの診療内容を全国規模で、全国的な協力体制の下で、統一されたデータベースで集計したデータは存在しない。希少難治性てんかんの全体像を明らかにし、正確な発症数と病態を把握し、また、そのデータを用いて治療や疾患経過についての研究を大規模かつ円滑に行えるようになることが望まれる。

本研究では、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、予想図表などを用いて議論を重ねることで、研究意図に即したレジストリ/データベースの構築が可能になった。症例登録、横断的疫学研究、縦断的観察研究が一度の入力で行えることの利点は大きい。現在まで、比較的簡便な負担の少ない入力で、予想を上回るペースで登録症例が蓄積している。

実際に入力をすすめていると、列挙した症候群/原因疾患に当てはまらない、原因不明が多いといった印象があり、結果解析を待って、対象病態の再検討が必要になるだろう。二次調査によって新たな症候群を同定できる可能性もある(岡本)。

登録症例の数を増やし、バイアスを少なくするためには、レクルートを工夫する必要がある。同意取得の方法、各地域ブロックに配したコーディネータの役割、学会や患者会との連携、地域連携ネットワークの利用などは、今後の課題である。特に縦断研究の推進には、基幹病院以外との連携が必須である。

今年度、指定難病の見直し・拡充が行われており、各希少難治てんかん症候群について疾患概要および重症度分類を提案することができた。現在、21の希少難治てんかん症候群/疾患のうち18症候群/疾患について検討が行われているところである。

今後、本研究で得られるエビデンスを踏まえ、診断基準、重症度分類、診療・治療ガイドラインの作成・改訂・普及(学会と連携)、ケアに関する指針を作成・改善し、医療支援・福祉政策への提言を行う。さらにデータベースを活用した臨床研究の推進、遺伝子キーステーション(廣瀬)や病理診断レジストリ(柿田)とリンクした診断精度の向上、基礎・臨床の橋渡しへの協力を目指すことになる。なお英語版のサイトも作成し、将来的に国際registryへの参加も考慮する。

E. 結論

希少難治性てんかんのレジストリ/データベースを構築した。EDCシステムのWEB方式で、平成26年11月1日より登録を開始した。倫理委員会の承認に時間を要し、まだ未開始の班員施設もあるが、入力は比較的順調に行われており、現在までの登録症例は500例を越えている。

今後さらに登録をすすめ、成果と課題を得て、本研究の目標を達成し、さらに次の研究へとつなげたい。

F. 健康危険情報

報告なし

G. 研究発表

分担研究者の研究業績は各分担報告内に記されている。

論文発表

1. 井上有史、鈴木淳、吉田克美、山本克美。
日本人成人部分てんかん患者におけるLevetiracetam点滴静注製剤の安全性の検討。臨床精神薬理 2014;17(3):413-422.
2. 井上有史。厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業「希少難治てんかんに関する調査研究」平成25年度総括・分担研究報告書(研究代表大槻泰介)、2014.3、p28-42.
3. 井上有史。厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業「希少難治てんかんに関する調査研究」平成24-25年度総合研究報告書(研究代表大槻泰介)、2014.3
4. 井上有史。厚生労働科学研究費補助金障害者対策総合研究事業「てんかんの有病率等に関する疫学研究及び診療実態の分析と治療体制の整備に関する研究」平成25年度総括・分担研究報告書(研究代表大槻泰介)、

- 2014.3、 p56-60.
5. Takayama R, Fujiwara T, Shigematsu H, Imai K, Takahashi Y, Yamakawa K, Inoue Y. Long-term course of Dravet syndrome: a study from an epilepsy center in Japan. *Epilepsia* 2014;55:528-38.
 6. Takayama R, Fujiwara T, Shigematsu H, Imai K, Takahashi Y, Yamakawa K, Inoue Y. In response to terminology and prognosis of Dravet syndrome. *Epilepsia*. 2014 Jun;55(6):943.
 7. Inoue Y, Ohtsuka Y and STP-1 study group. Effectiveness of add-on stiripentol to clobazam and valproate in Japanese patients with Dravet syndrome: additional supportive evidence. *Epilepsy Res* 2014 May;108:725-31.
 8. Inoue K, Suzuki E, Takahashi T, Yamamoto Y, Yazawa R, Takahashi Y, Imai K, Miyakawa K, Inoue Y, Tsuji D, Hayashi H, Itoh K. 4217C>A polymorphism in carbamoyl-phosphate synthase 1 gene may not associate with hyperammonemia development during valproic acid-based therapy. *Epilepsy Res*. 2014Aug;108(6):1046-51.
 9. Yamamoto Y, Takahashi Y, Imai K, Mogami Y, Matsuda K, Nakai M, Kagawa Y, Inoue Y. Interaction between sulthiame and clobazam: Sulthiame inhibits the metabolism of clobazam, possibly via an action on CYP2C19. *Epilepsy & Behavior* 2014; 34: 124-126
 10. Sato W, Kochiyama T, Uono S, Matsuda K, Usui K, Inoue Y, Toichi M. Rapid, high-frequency, and theta-coupled gamma oscillations in the inferior occipital gyrus during face processing. *Cortex* 2014 Nov;60:52-68.
 11. Dezhi Cao, Kiyohito Terada, Koichi Baba, Kunihiro Araki, Yuji Sakura, Naotaka Usui, Keiko Usui, Akihiko Kondo, Kazumi Matsuda, Takayasu Tottori, Jianxiang Liao, Qiongxiang Zhai, Yushi Inoue. Characteristics of very high frequency oscillations of somatosensory evoked potentials in humans with epilepsy. *Neurology Asia* 2014;19(2):137-148.
 12. Kobayashi K, Hitomi T, Matsumoto R, Kondo T, Kawamata J, Matsuhashi M, Hashimoto S, Ikeda H, Koide Y, Inoue Y, Takahashi R, Ikeda A. Long-term follow-up of cortical hyperexcitability in Japanese Unverricht-Lundborg disease. *Seizure* 2014 Oct;23(9):746-50.
 13. Yamamoto Y, Takahashi T, Imai K, Takahashi M, Nakai M, Inoue Y, Kagawa Y. Impact of cytochrome P450 inducers with or without inhibitors on the serum clobazam level in patients with anti-epileptic polypharmacy. *Eur J Clin Pharmacol* 2014 Oct;70(10):1203-10.
 14. Nikaido K, Matsuda K, Nakamura F, Inoue Y, Fujiwara T, Tsutsumi H. Statistical image analysis of medial temporal lobe epilepsy using 123I-Iomazenil SPECT. *Epilepsy & Seizure* 2014;7(1): 45-54.
 15. Araki K, Terada K, Usui K, Usui N, Araki Y, Baba K, Matsuda K, Tottori T, Inoue Y. Bidirectional neural connectivity between basal temporal and posterior language areas in humans. *Clin Neurophysiol* 2014 Aug, DOI: 10.1016/j.clinph.2014.07.020
 16. 松田一己、馬場好一、白井直敬、鳥取

- 孝安、細山浩史、三原忠紘、高橋幸利、井上有史。術後15年以上が経過したてんかん外科手術患者の長期予後に関する研究：術後の発作成績と社会適応を中心に。てんかん治療研究振興財団研究年報 2014;25;65-72.
17. Tomioka NH, Yasuda H, Miyamoto H, Hatayama M, Morimura N, Matsumoto Y, Suzuki T, Odagawa M, Odaka YS, Iwayama Y, Won Um J, Ko J, Inoue Y, Kaneko S, Hirose S, Yamada K, Yoshikawa T, Yamakawa K, Aruga J. Elfn1 recruits presynaptic mGluR7 in trans and its loss results in seizures. *Nat Commun.* 2014 Jul 22;5:4501. doi:10.1038/ncomms5501. *Pub Med PMID:* 25047565.
 18. Kimura N, Takahashi Y, Shigematsu H, Imai K, Ikeda H, Ootani H, Takayama R, Mogami Y, Kimura N, Baba K, Matsuda K, Tottori T, Usui N, Inoue Y. Developmental outcome after surgery in focal cortical dysplasia patients with early-onset epilepsy. *Epilepsy Res.* 2014 Dec;108(10):1845-52.
 19. 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.* 2015;37:229-235.
 20. 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 amygdalotomy for a pianist with TLE. *Epilepsy & Behavior* 2015 Jan;42:14-17.
 21. Yoshimura M, Shouwen Z, Ueda Y, Matsuda K, Imai K, Takahashi Y, Inoue Y. An analysis of epileptic negative myoclonus by magnetoencephalography. *Epilepsy Res* 2015 Feb;110:139-145.
 22. Du XP, Usui N, Terada K, Baba K, Matsuda K, Tottori T, Inoue Y. Semiological and electroencephalographic features of epilepsy with amygdalar lesion. *Epilepsy Research* 2015; 111: 45-53.
 23. 荒木邦彦、松平敬史、池田仁、臼井桂子、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 2015;32:511-518.
 24. 中野仁、井上有史。てんかんの疫学と病因。日本臨床 2014;72(5):785-9.
 25. 井上有史。座談会、てんかんの教育。Epilepsy 2014;8(1):7-13.
 26. 松平敬史、池田仁、井上有史。てんかん。内科 2014;113(6):1418-20.
 27. 井上有史。てんかん治療の最前線。Physicians' Therapy Manual 8(1) Jul, 2014
 28. 井上有史。大人のてんかん治療。NHK 今日健康 2014.10:86-89.
 29. 表芳夫、井上有史。ホスフェニトイン。薬局 2014;65(11):77-9.
 30. Charlotte Dravet, Catherine Chiron, 井上有史, 大塚頌子。フランス・イタリアにおけるてんかん学とてんかんケア。Epilepsy 2014;8:54-62.
 31. 井上有史。てんかんのある人が病気を理解すること。てんかん研究 2015;32(3):509-510.
 32. 井上有史。3つの章の分担。日本てんかん学会編：てんかん専門医ガイドブック。

- 診断と治療社、2014
33. 松平敬史、井上有史。診断、検査。池田昭夫編、戦略的てんかん診断・治療、南山堂、2014、pp10-22
34. 臼井桂子、寺田清人、臼井直敬、井上有史。失神とてんかん発作の鑑別は。池田昭夫編、戦略的てんかん診断・治療、南山堂、2014、pp48-55
35. 寺田清人、臼井直敬、井上有史。脳波と病歴のどちらが重要か。池田昭夫編、戦略的てんかん診断・治療、南山堂、2014、pp68-76
36. 小出泰道著、井上有史編。"てんかんが苦手"な医師のための問診・治療ガイドブック。医薬ジャーナル社、2014年
37. 臼井桂子、井上有史。特異な発作誘発様態をもつてんかん。神経症候群(第2版)VI, XIV てんかん症候群、別冊日本臨床新領域別症候群シリーズNo.3, 2014: 47-51.
38. 櫻田祐美、井上有史。てんかんの疫学。神経症候群(第2版)VI, XIV てんかん症候群、別冊日本臨床新領域別症候群シリーズNo.3, 2014: 13-17.
39. 中神由香子、井上有史。特異な発作誘発様態をもつてんかん。神経症候群(第2版)VI, XIV てんかん症候群、別冊日本臨床新領域別症候群シリーズNo.3, 2014: 106-110.
40. 池田浩子、井上有史。徐波睡眠時に持続性棘徐波を示すてんかん。神経症候群(第2版)VI, XIV てんかん症候群、別冊日本臨床新領域別症候群シリーズNo.3, 2014: 252-255.
41. 荒木保清、池田仁、井上有史。環状20番染色体てんかん症候群。神経症候群(第2版)VI, XIV てんかん症候群、別冊日本臨床新領域別症候群シリーズNo.3, 2014: 445-449.
42. 井上有史監訳。てんかん症候群:乳幼児・小児・青年期のてんかん学第5版、中山書店、2014(M Bureau, P Genton, C Dravet, AV Delgado-Escueta, CA Tassinari, P Thomas & P Wolf. Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence, 5th edition, JohnLibbey, 2012)
- 学会発表
1. Inoue Y. Seizure semiology and classification. 2nd International Epilepsy Symposium, Ulaanbaatar, Mongolia 2014.6.6-7
2. Borgil B, Inoue Y. Digital EEG usage. 2nd International Epilepsy Symposium, Ulaanbaatar, Mongolia 2014.6.6-7
3. Inoue Y. Psychosocial aspect of epilepsy. 2nd International Epilepsy Symposium, Ulaanbaatar, Mongolia 2014.6.6-7
4. Inoue Y. Psychiatric aspect of epilepsy in Japan. 19th Korean Epilepsy Congress, Seoul, June 13, 2014
5. 井上有史。特別発言。日本神経救急学会・日本神経治療学会・日本てんかん学会合同シンポジウム「非けいれん性てんかん重積状態(NCSE)の臨床—新たな展開へのマイルストーン」、熱海、2014.7.11
6. Inoue Y. The psychosocial burden on patients. 10th AOEC, Singapore, Aug 8, 2014
7. Inoue Y. Epileptic Disorders' mission. 10th AOEC, Singapore, Aug 8, 2014
8. Inoue Y. Epilepsy with psychiatric disorders - same disease, different manifestations? 10th AOEC, Singapore, Aug 9, 2014.
9. 井上有史。てんかん発作と非てんかん発作

の鑑別。第7回岡山てんかん学セミナー、
岡山、2014.11.21

セミナー、金沢、2014.11.30

10. 井上有史。てんかんの薬物治療とその
先。第2回石川県てんかん医療研究会教育
セミナー、金沢、2014.11.30

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

11. 井上有史。てんかん患者の社会資源利
用。第2回石川県てんかん医療研究会教育

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
-てんかん診療ネットワークとの連携-

分担研究者 大槻 泰介

国立精神・神経医療研究センター病院 脳神経外科診療部長

研究要旨

我が国では、てんかんの専門診療に小児科、精神科、脳神経外科、神経内科など、様々な診療科が関わっている。希少難治性てんかんのレジストリ登録をおこなうにあたっては、これらの医師との双方向性の情報交換が必要であり、その為には既存の診療科の枠を超えた診療科横断的かつ学会横断的なシステムの整備が求められる。我々はこれまで厚労省研究班として地域でてんかん診療を担っている医師を明らかにするために、ウェブサイト「てんかん診療ネットワーク」(<http://www.ecn-japan.com/>)を立ち上げ、医療・福祉及び患者会関係者等の利用に資する環境を整備してきた。今回希少難治性てんかんのレジストリ構築において、てんかん診療ネットワークとの連携を図る方策を検討する。

我が国では、地域のてんかん診療に、小児科、精神科、脳神経外科、神経内科など、様々な診療科が関わっており、地域においてどの医師がどのようなてんかんの診療を行っているのか、医師にも患者にも分かり難い現状がある。従って希少難治性てんかんレジストリを構築するにあたっては、診療科横断的かつ学会横断的なシステムを整備し、このような診療科が混在する状況に対応することが求められる。

我々はこれまで、日本てんかん学会員及び日本医師会会員を対象としたアンケート調査を基に、地域でてんかん診療を担っている医師を明らかにするために、ウェブサイト「てんかん診療ネットワーク」(<http://www.ecn-japan.com/>)を立ち上げ、医療・福祉及び患者会関係者等の利用に資する環境を整備した。今回希少難治性てんかん

のレジストリ構築において、てんかん診療ネットワークとの連携を図る方策を検討する。

A. 研究方法

このウェブサイトは、日本各地のてんかん診療施設が平成24年7月より公開されており、地域においててんかん診療を行っている施設を検索することができる。また施設医療関係者については、利用者登録を行う事でてんかん診療ネットワーク登録医師の専門分野、診療次元などの情報を閲覧することができ、登録医師数は徐々に増加している。

今回、全国各地域のてんかん診療ネットワーク登録医師の診療科及び診療次元を分析した。

B. 研究結果及び考察

平成27年2月20日現在のてんかん診療ネットワーク登録者の総数は1262名で、標榜診療科

は、小児科443名(35.1%)、神経内科232名(18.4%)、脳神経外科293名(23.1%)、精神科219名(17.4%)、内科・外科・その他75名(5.9%)であった。診療役割としては、一次診療：201名(15.9%)、二次診療：836名(66.2%)、三次診療：225名(17.8%)で、専門医別ではてんかん専門医304名、小児神経専門医343名、神経内科専門医241名、脳神経外科専門医288名、精神科専門医(精神保健指定医)216名(重複あり)であった。

各都道府県別のてんかん診療医の専門医資格を見ると、地域ごとにてんかん診療を担当する専門領域の比率が様々であることが分かった(図1)。すなわち小児神経専門医の比率は、北海道が最も高く(41%)九州沖縄で最も低かった(21%)。一方神経内科専門医の比率は、中部で最も高く(31%)北海道で最も低かった(14%)。また脳神経外科専門医の比率は九州沖縄で最も高く(31%)東北で最も低かった(20%)。一方、精神科専門医(精神保健指定医)の比率は、東北で最も高く(28%)近畿で最も低かった(13%)。

更に、成人てんかんを診療する神経内科、精神科、脳神経外科の3診療科について見ると、東日本では、脳神経外科が39%で、次いで精神科が33%、神経内科が28%の順であったが、西日本では脳神経外科が38%で、次いで神経内科が36%、精神科が26%の順であり、東日本では精神科の比率が神経内科より高く、西日本では神経内科の比率が精神科より高いことが分かった。

一方、てんかんの専門診療(2次・3次診療)を行っている医師数を人口比で比較すると、全国平均は人口100万人あたり2次診療医が6.57人で、3次診療医は1.78人であり、2次診療医3.69人あたりと3次診療医1人の割合であった。また、2次診療医は中国四国地方で最も多く9.67

人、北海道で最も少なく4.79人で、3次診療医については、北海道が最も多く2.76人で、関東甲信越は最も少なく1.48人であった。

このてんかん診療ネットワークでは、わが国の現状に即した地域診療連携のモデルを提案している。このモデルでは、てんかん診療施設を、プライマリケアを行う1次診療施設、問診・脳波及びMRI検査に基づくてんかんの診断と抗てんかん薬の調整が可能な2次診療施設、及び発作時ビデオ脳波モニタリングによる診断と外科治療が可能な3次診療施設とに位置付け、てんかん発作が抑制されない場合は、より高次のてんかん診療機関に紹介され診断を受け、治療の結果発作が抑制され状態が安定した場合は、より低次のてんかん診療機関にもどり継続的な治療を受ける、という循環型の診療連携モデルを想定している。

稀少難治てんかんレジストリ研究を推進するには、地域における三次診療施設(地域拠点施設)の充実が不可欠であり、その為には一次診療から二次及び三次診療に繋がる円滑な連携システムをつくることが求められる。またこのシステムの実現には、紹介料や専門診断料、拠点施設加算などの診療報酬上の手当を加える仕組みも必要と考えられる。

今後、全国の各地域でてんかん診療ネットワークが整備されることで、てんかんの地域診療連携が促進され、このネットワークを基に、我が国の実情に即したてんかんレジストリの構築とレジストリを基にした大規模臨床研究が施行されることが期待される。

C. まとめ

現在我が国では、様々な急性及び慢性疾患を対象とした地域診療連携システムが構築されつつある。しかしてんかんに関しては、これまで地域医療連携について議論される事は

殆どなかった。

本研究班は、全国規模の「稀少難治てんかんレジストリ」を発足させることを目標としており、てんかん診療ネットワークをベースにした本レジストリの運用により、稀少難治性てんかんの病因解明と新規治療法の開発に関する基礎的・臨床的研究が促進され、将来の我が国発のエビデンスの構築が期待される。

D. 研究発表

論文発表

- 1) Sukigara S, Dai H, Nabatame S, Otsuki T, Hanai S, Honda R, Saito T, Nakagawa E, Kaido T, Sato N, Kaneko Y, Takahashi A, Sugai K, Saito Y, Sasaki M, Goto Y, Koizumi S, Itoh M: Expression of astrocyte-related receptors in cortical dysplasia with intractable epilepsy. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2014 Aug;73(8):798-806.
- 2) Otsuki T: Epilepsy care network. *Nihon Rinsho*. 2014 May;72(5):947-51.
- 3) Endo Y, Saito Y, Otsuki T, Takahashi A, Nakata Y, Okada K, Hirozane M, Kaido T, Kaneko Y, Takada E, Okazaki T, Enokizno T, Saito T, Komaki H, Nakagawa E, Sugai K, Sasaki M.: Persistent verbal and behavioral deficits after resection of the left supplementary motor area in epilepsy surgery. *Brain Dev*. 2014 Jan;36(1):74-9.

学会発表

- 1) Otsuki T: Hemispherotomy and multilobar disconnection. *Pediatric Epilepsy Surgery Techniques Meeting*. 2014.7.4.5, Gothenburg
- 2) Otsuki T: Build-up of "Epilepsy Care Network" in Japan. 10th Asian Oceanian

Epilepsy Congress, 2014.8.7-10, Singapore

- 3) Otsuki T: Update of Rasmussen syndrome -Epilepsy surgery. Evening Seminar, 48th Annual Meeting of Japan Epilepsy Society. 2014.10.3, Tokyo
- 4) Otsuki T: Surgical versus medical treatment for children with epileptic encephalopathy in infancy and early childhood. 8th Asian Epilepsy Surgery Society. 10.4-6.2014, Tokyo
- 5) Otsuki T, Kim HD, Luan G, Inoue Y, Baba H, Oguni H, Hong SC, Shigeki Kameyama, Kobayashi K, Hirose S, Yamamoto H, Hamano S, Baba K, Takahashi A, Kaido T, Sugai K: Surgical versus medical treatment for children with epileptic encephalopathy in infancy and early childhood. - An observational cohort study by Far-east Asia Catastrophic Epilepsy (FACE) study group - . Annual meeting of American Epilepsy Society, 12.04-09, 2014, Seattle
- 6) 大槻泰介、高橋章夫、開道貴信、金子 裕: てんかん原性病変に対する大脳半球離断術と切除外科手術への応用、第23回脳神経外科手術と機器学会、2014.4.18-19、福岡
- 7) 大槻泰介:てんかんの地域診療連携システムの構築、シンポジウムてんかん分野での遠隔治療と診療連携、第55回日本神経学会、2014.5.21-24、福岡
- 8) 大槻泰介:提言:日本におけるてんかん外科の将来像-てんかん診療ネットワークにおける脳神経外科医の役割、第38回日本てんかん外科学会、2015.1.15.-16、東京

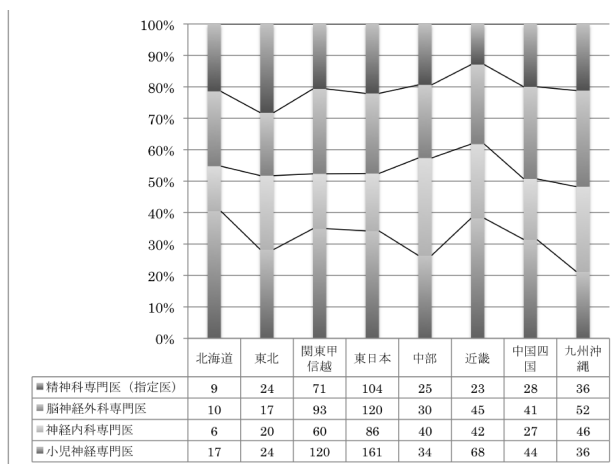
E. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録

なし

図1：てんかん診療医の専門医資格(地域別)



3. その他

図2：成人てんかん診療医の診療科別割合(東日本と西日本を対比)

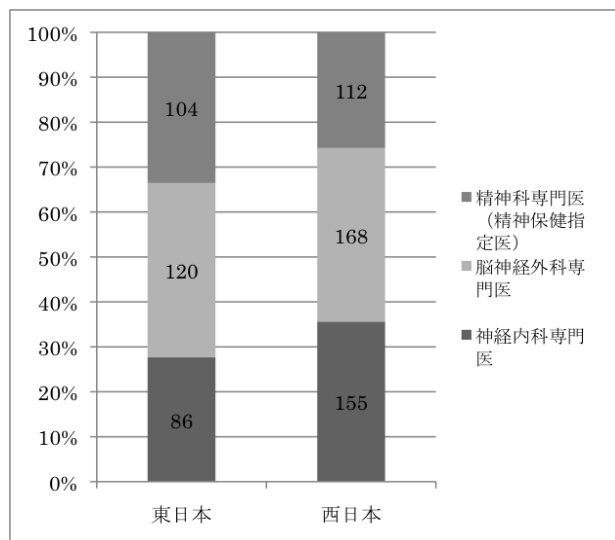


図3：てんかん診療医の人口100万人あたりの数(診療次元別)

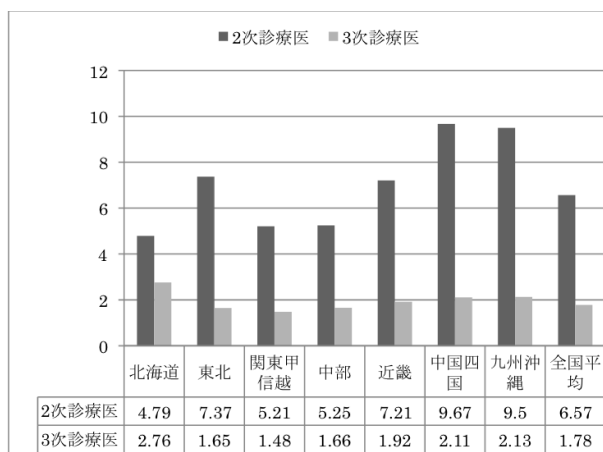


図3：てんかん診療医の人口100万人あたりの数(診療次元別)

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

分担研究者 須貝 研司

独立行政法人国立・精神神経医療研究センター病院 小児神経科主任医長

研究要旨

希少難治性てんかんのなかで、主として乳児のてんかん性脳症である7疾患〔早期ミオクロニー脳症、大田原症候群、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん、West 症候群、Dravet 症候群（、Aicardi 症候群、Angelman 症候群）を登録することを目指し、当センターの約10年間の外来新患から候補者リストを作成した。倫理委員会の承認に難渋したが、おもな問題点と対応を検討した。遅れて承認されたため、これから可能な限り登録する。

A. 研究目的

希少難治性てんかんを全国規模で集積し、さらに追跡調査を行って、病態、発達・併存障害、治療反応、社会生活状態、死亡に関する疫学的な根拠を得ることが本研究班の目的であるが、その中で、乳児のてんかん性脳症を担当し、希少難治性てんかんを多数診ている当院の症例を登録する。

B. 研究方法

主として乳児のてんかん性脳症である以下の7疾患を登録する。早期ミオクロニー脳症、大田原症候群、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん、West 症候群（點頭てんかん）、Dravet 症候群（乳児重症ミオクロニーてんかん）、Aicardi 症候群、Angelman 症候群（倫理面への配慮）

世界医師会ヘルシンキ宣言および疫学研究に関する倫理指針に基づく。研究対象者およびその代諾者に対して、研究の目的（希少難治性てんかんを有する患者のデータを集積することが医療・ケア・福祉の進展に役立ち、

治験の推進や治療法の開発にも有効であること）を説明し、登録内容や登録方法（匿名化しweb登録）、登録にあたっての危険性や不利益、費用、情報の使用法、保存、報告、同意しないことによる不利益がないこと、同意を撤回できる権利の保証について説明し、説明文書を用いて同意書を得る。

C. 研究結果

1. 候補者リストの作成 2005年4月～2015年1月までの小児神経科の新患6454名中、てんかんは2645名に認められ、その中で現在も当センターを受診しているものは約6割であった。新患の中で、今回の対象となる乳児のてんかん生脳症は
早期ミオクロニー脳症 2
大田原症候群 15
遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん 3
West 症候群およびそれからの変容 123
Dravet 症候群 15
Aicardi 症候群 6
Angelman 症候群 10例

であった。

2. 症例登録

今年度は、倫理委員会の承認に難渋し、遅れて承認されたため、報告書作成時には症例登録は可能になったばかりである。特に院外に診察券番号、生年月日、イニシャルを提出することにはハードルが高く、当方で匿名化した架空の診察券番号を賦与することでようやくクリアした。Webによる入力に関して、入力項目だけでなく、入力画面をすべて表示することを求められた。対象者は重度の知的障害だが、初めから保護者の代諾では認められず、被験者本人に説明して理解を得る努力を求められた。

D. 考察と結論

対象候補者にはある程度は説明しており、倫理委員会でもようやく承認されたので、残りの期間で可能な限り入力する。

E. 研究発表

論文発表

- 1) 須貝研司。早期ミオクロニー脳症。別冊日本臨床 No.31 神経症候群(第2版)その他の神経疾患を含めて、日本臨床社、大阪、2014:130-135
- 2) 須貝研司。遊走性焦点発作を伴う小児てんかん。別冊日本臨床 No.31 神経症候群(第2版)その他の神経疾患を含めて、日本臨床社、大阪、2014:395-399.

学会発表等

- 1) Sugai K, et al: Semi-nationwide survey on migrating partial seizures in infancy in Japan. The 16th Annual Meeting of the Infantile Seizure Society (Cappadocia, Turkey). 2014.6.23

- 2) Sugai K, et al: N20 of median nerve SSEP is an early predictor for developmental outcome after hemispherotomy in patients with Ohtahara syndrome with hemimegalencephaly. The 68th Annual Meeting of American Epilepsy Society (Seattle, USA). 2014.12.7

F. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

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に関する研究

分担研究者 小国 弘量 東京女子医科大学小児科 教授

研究要旨

希少難治性てんかんは、その多くが乳幼児・小児期にてんかん性脳症を来し重度の発達障害と頻回にてんかん発作を継続して残す。そのため、患者・家族の負担および医療経済的負担は大きく、適切な診療体制および予防が喫緊の課題である。しかしながら個々の患者数が少ないためその研究は困難である。そのため全国の主要なてんかん診療施設が連携をして全国規模で希少難治性てんかん症候群を集めて、症例分析、治療法の分析を行う試みが重要である。我々は、当施設で加療中の希少難治性てんかん患者の家族を対象にレジストリ登録を行った。現在までに合計 18 例の希少難治性てんかんであるが、West 症候群 4 例、Dravet 症候群 5 例、Lennox 症候群 3 例、CDKL5、Sturge-Weber 症候群、ミオクロニー失立てんかん、Ring20 てんかん症候群、Angelman 症候群、その他の症候性全般てんかんそれぞれ 1 例であった。このうち 3 例は初診であったが、他はいずれも当科で長期加療を行ってきた症例であり、いずれの例でも発作の持続と様々な程度の発達障害を併存していた。新規抗てんかん薬の試み、ACTH 治療やケトン食治療、一部てんかん外科治療の試みも行われていた。今後、登録された多数例の症例の治療法、効果を検証して最も合理的な治療法が選択できるように検討する価値があろう。

研究協力者

伊藤進 東京女子医科大学小児科助教
西川愛 同助教
大谷 松戸クリニック常勤医

「希少難治性てんかんに関する調査研究」(主任研究者：大槻泰介)にて作成した「希少難治性てんかん診療マニュアル：疾患の特徴と診断のポイント」(診断と治療社、東京、2013)を基に、27+ の希少難治性てんかん疾患(難治性てんかんを伴う希少代謝性疾患や染色体異常等を含む)のレジストリを全国規模で行い、正確な患者数の把握(予備的研究により10万人あたり4人程度と予想される)医学的および日常・社会生活上の根拠および問題点を抽出し、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うことが必

A. 研究目的

希少難治性てんかんは、その多くが乳幼児・小児期にてんかん性脳症を来し重度の発達障害と難治性てんかん発作を残すために家族や医療経済的にも大きな負担を強い。適切な診療体制の普及と有効な治療法の開発、および予防対策が喫緊の課題である。このため、平成 24～25 年度の「希少難

要である[1]。

今回我々は東京女子医科大学小児科にて加療中の希少難治てんかん患者の登録を患者家族の協力を得て行ったので報告する。本研究はヘルシンキ宣言、疫学研究および臨床研究の倫理指針に基づいて行われた。分担研究者の所属する東京女子医科大学倫理委員会の承諾の上施行され、調査対象となる患者自身もしくは代諾者には研究の趣旨を説明したうえで同意を得た（東京女子医科大学倫理委員会 承認番号：3256）。

B. 対象と方法

対象は、現在外来通院中、もしくは入院中の患者の中で希少難治てんかん症候群の定義[1]を満足する患者の患者、もしくは家族よりインフォームドコンセントを得てレジストリの登録を行った。

C. 結果

H27年2月12日までに患者もしくは患者家族より承諾が得られた対象は West 症候群 4 例、Dravet 症候群 5 例、Lennox 症候群 3 例、CDKL5、Sturge-Weber 症候群、ミオクロニー失立てんかん、Ring20 てんかん症候群、Angelman 症候群、その他の症候性全般てんかんそれぞれ 1 例ずつ合計 18 例であった。このうちミオクロニー失立発作てんかん、症候性 West 症候群、Ring20 てんかん症候群それぞれ 1 例は初診患者であった。

D. 考察

希少難治性てんかんは対象となる 27 疾患を含むが、いずれも乳幼児・小児期にてんかん性脳症を来し重度の発達障害と難治てんかん発作を主徴とする。West 症候群

のように比較的有効な薬剤、つまり ACTH 療法やバイガバトリンが存在するものもあれば現在まだ治療効果の乏しい抗てんかん薬治療以外まったくないものも存在する。いずれも West 症候群以外は、大規模な前方視的治療研究が可能なものはなく、症例報告が主体でありエビデンスの高い研究はない[2]。

以前、筆者らは厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）乳幼児破局てんかんの実態と診療指針に関する研究（大槻班）にて 6 歳以下発症の難治てんかん症候群の 314 例のてんかん症候群を分析した[3]。その結果、その多くは、特異な臨床・脳波特徴を有する特異な全般てんかん性脳症であり、中でもてんかん性スパズムを主徴とする West 症候群、さらに Lennox-Gastaut 症候群であった。これらの症例の多くは、ケトン食や ACTH にも反応せず、一部の例がてんかん外科手術でも緩和手術の対象であった。

また我々は以前、Rasmussen 症候群、最近ではグルコーストランスポーター1 欠損症候群の全国調査を行ったが、いずれも発達障害と難治てんかん発作を伴うものであった[4,5]。一施設の症例数は限られ、各施設で治療に苦慮している実態が明らかになったが、逆に全国調査で日本人症例の臨床症状や前者ではてんかん外科へのアクセスの問題、後者ではケトン食治療法についてのアクセスの問題が明らかになり多数例の検討が必要であることが痛感された。

希少難治性てんかんの将来にわたる患者・家族の物理的負担および医療経済的負担は大きく、適切で合理的な診療体制および治療の工夫が必要である。そのため全国

の主要なてんかん診療施設が連携をして全国規模で希少難治性てんかん症候群を集めて、症例分析、治療法の分析を行う、また原因の明らかでない症候群に関してはその後遺伝子診断や病理診断を試みることにより新たな診断法、治療法の開発につながる本研究は重大な意義を持つ。今回、合計18例の希少難治性てんかん症候群の登録の承諾あるいは登録を行ったが、いずれも当科で長期加療を行ってきた症例であり、治療に対する反応やその後の経過を確認できるものであった。今回の登録症例においても必ずしも発作予後がすべて不良というわけではなかったが、長期の発作予後は悪くなくとも精神遅滞や自閉症状の合併は多く、治療効果が高く副作用の少ない新たな治療法の開発が望まれる。

E. 結論

希少難治性てんかんはその多くが乳幼児・小児期にてんかん性脳症を来とし重度の発達障害と頻回のてんかん発作を残すが、症例数が少ないためエビデンスのある研究も乏しい。そのため全国の主要なてんかん診療施設が連携をして全国規模で希少難治性てんかん症候群を集めて、症例分析、治療法の分析を行う試みが重要である。我々は、当施設で加療中の合計18例の希少難治性てんかん患者もしくは患者家族の承諾を得て登録あるいは登録中である。今後、登録された多数例の症例の治療法、効果を検証して最も合理的な治療法が選択できるように検討する価値があろう。

文献

- [1] 希少難治性てんかん診療マニュアル-疾患の特徴と診断のポイント。大槻泰介、須貝研司、小国弘量、井上有史、永井利三郎編、診断と治療社 東京 2013年
- [2] Lux AL, Edwards SW, Hancock E, Johnson AL, Kennedy CR, Newton RW, O'Callaghan FJ, Verity CM, Osborne JP; United Kingdom Infantile Spasms Study. The United Kingdom Infantile Spasms Study (UKISS) comparing hormone treatment with vigabatrin on developmental and epilepsy outcomes to age 14 months: a multicentre randomised trial. *Lancet Neurol.* 2005;4:712-7.
- [3] Oguni H, Otsuki T, Kobayashi K, Inoue Y, Watanabe E, Sugai K, Takahashi A, Hirose S, Kameyama S, Yamamoto H, Hamano S, Baba K, Baba H, Hong SC, Kim HD, Kang HC, Luan G, Wong TT. Clinical analysis of catastrophic epilepsy in infancy and early childhood: Results of the Far-East Asia Catastrophic Epilepsy (FACE) study group. *Brain Dev* 2013;35 : 786-792.
- [4] Muto A, Oguni H, Takahashi Y, Shirasaka Y, Sawaishi Y, Yano T, Hoshida T, Osaka H, Nakasu S, Akasaka N, Sugai K, Miyamoto A, Takahashi S, Suzuki M, Ohmori I, Nabatame S, Osawa M. Nationwide survey (incidence, clinical course, prognosis) of Rasmussen's encephalitis. *Brain Dev.* 32:445-53,2010.
- [5] Ito Y, Takahashi S, Kagitani-Shimono K, Natsume J, Yanagihara K, Fujii T, Oguni H. Nationwide survey of glucose

transporter-1 deficiency syndrome (GLUT-1DS) in Japan
Brain Dev. 2014Dec 5.[Epub ahead of print] 2014

G. 研究発表

(1) 論文発表

[1] 塩田 睦記, 小国 弘量. 【けいれん・意識障害】ピンポイント小児医療 けいれんに関する知識 てんかん重積(けいれん重積)状態とけいれん群発. 小児内科 2014; 46: 1221-1225

[2] 伊藤 康, 小国 弘量. 【神経症候群(第2版)-その他の神経疾患を含めて-】先天代謝異常 膜輸送系の異常 グルコーストランスポーター1 欠損症症候群 日本臨床(別冊神経症候群 III) 2014: 823-826.

[3] 伊藤 進, 小国 弘量. 【てんかん-基礎・臨床研究の最新知見-】 てんかんの治療 小児てんかんの治療 日本臨床 2014; 72: 845-852

[4] 伊藤 進, 小国 弘量. 【神経症候群(第2版)-その他の神経疾患を含めて-】 自己免疫性疾患 その他の炎症性疾患 免疫介在性脳炎 Rasmussen 脳炎. 日本臨床(別冊神経症候群 II) 2014: 728-731.

[5] Hirano Y, Oguni H, Shiota M, Nishikawa A, Osawa M. Ketogenic diet therapy can improve ACTH-resistant West syndrome in Japan. Brain Dev [Epub ahead of print] 2014

[6] Ito Y, Oguni H, Hirano Y, Osawa M. Study of epileptic drop attacks in symptomatic epilepsy of early childhood - Differences from those in myoclonic-astatic epilepsy. Brain Dev

[Epub ahead of print], 2014

[7] Ito Y, Takahashi S, Kagitani-Shimono K, Natsume J, Yanagihara K, Fujii T, Oguni H. Nationwide survey of glucose transporter-1 deficiency syndrome (GLUT-1DS) in Japan. Brain Dev.[Epub ahead of print] 2014.

[8] 伊藤 康, 小国 弘量. 【神経症候群 VI (第2版) -その他の神経疾患を含めて-】 XIV てんかん症候群 その他の重要な病態 グルコーストランスポーター1 (GLUT-1) 欠損症症候群. 別冊 日本臨床 新領域別症候群シリーズ No.31. 2014: 464-467.

[9] 伊藤 康, 小国 弘量. 【神経症候群 (第2版) -その他の神経疾患を含めて- 先天代謝異常症-】別冊 日本臨床 新領域別症候群シリーズ No.28, 2014:823-826.

[10] 小国 弘量.【神経症候群 VI(第2版) -その他の神経疾患を含めて-】 XIV てんかん症候群 その他の重要な病態 ミオクロニー(失立)脱力発作てんかん. 別冊 日本臨床 新領域別症候群シリーズ No.31. 2014: 122-125.

2. 学会発表(抄録)

[1] 小国弘量. 診断、治療に苦慮する小児てんかんのマネジメント (ACTH、ケトン食). 第70回東海てんかん集談会、2014年2月1日 グランドホテル浜松 2F「飛鳥」

[2] 小国弘量. 小児てんかんの薬物治療-レベチラセタムを中心に - Living with Neurological Disorders. ホテル阪急インターナショナル 4F「月華」 平成26年6月4日

[3] 小国弘量. 小児科医から見た治療連携の必要性. 関東てんかん治療フォーラム、

会場：御茶ノ水の山の上ホテル 7月14日
(月)19時～

[4] 小国弘量. てんかん発作とその診かた。
第24回日本小児看護科学会共催セミナー。
2014年7月21日 タワーホール舟堀

[5] 小国弘量. 若年性ミオクロニーてんかん。
ラジオ NIKKEI「医学講座」, 2014年7月23日収録

[6] 小国弘量. てんかん性脳症の診断と治療を巡って。
第10回日本てんかん学会近畿地方会特別後援、2014年8月2日(土)
大阪大学中之島センター

[7] 小国弘量. てんかん症候群と臨床神経生理学の昔、今、将来。 第487回日本てんかん学会会長講演。 てんかん研究 2014 ; 32 : 123.

[8] Hirokazu Oguni. Clinical and EEG evolution of Rasmussen's encephalitis.

Preongress symposium: Update of Rasmussen syndrome. 第48回日本てんかん学会プレングレス、てんかん研究 2014 ; 32 : 133.

[9] 伊藤康, 小国弘量など. グルコーストランスポーター1欠損症症候群4例に対するTRH療法の検討. 第56回日本小児神経学会学術集会. 2014年5月29日 浜松.

[10] 伊藤康, 小国弘量. グルコーストランスポーター1欠損症46例の日常生活動作について. 第40回日本重症心身障害学会学術集会. 2014年9月27日. 京都.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 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
- 希少難治性てんかんの遺伝子解析キーステーション構築 -

研究分担者 廣瀬 伸一 福岡大学医学部小児科 教授

研究要旨

希少難治性てんかんは、その多くが乳幼児・小児期にてんかん性脳症を来し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、および予防が喫緊の深題である。このため、レジストリの遺伝子解析のキーステーションリンク構築を目指し、診断精度の向上を計るため、走行性焦点発作を伴う乳児てんかん、Dravet症候群（乳児重症ミオクロニーてんかん）、片側痙攣片麻痺てんかん症候群、PCDH19関連てんかんおよびKCNQ2関連乳児早期てんかん性脳症についての遺伝子解析を行った。いずれの希少難治性てんかんでも遺伝子異常を発見できたが、今後解析を必要とする候補遺伝子および、レジストリ登録症例の増加にそなえ、今後次世代シーケンサーによる、遺伝子解析キーステーション構築をおこなう予定である。

A．研究目的

遺伝子解析のキーステーションとして、全国からレジストリに寄せられる検体の遺伝子異常を網羅的に検索してその情報を臨床情報と一緒にレジストリに登録を行う。この遺伝子検索にはPCDH19等を始めとする、希少難治性てんかんを引き起こす遺伝子が含まれる。

B．研究方法

本年度は遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん、Dravet症候群（乳児重症ミオクロニーてんかん）、片側痙攣片麻痺てんかん症候群、PCDH19関連てんかんおよびKCNQ2関連乳児早期てんかん性脳症についての遺伝子解析を行った。本年度は遊走性焦点発作を伴う乳児てんかんでは主にKCNT1遺伝子、Dravet症候群ではSCN1A, 2A, 1B等のNa⁺チャネル遺伝子の他、GABRG2等のGABAA受容体関連の遺伝

子、片側痙攣片麻痺てんかん症候群に対しては、CACNA1A, ATP1A2, SCN1A and PRRT2, PCDH19関連てんかんではPCDH19, KCNQ2関連乳児早期てんかん性脳症については、KCNQ2のほかKCNQ3などの候補遺伝子に関して、サンガー法を用いて直接シーケンス法のほか、一部の遺伝子に対しては、MLPA法を用いて関連遺伝子を含む、染色体の微小欠失を検索した。

この他、West症候群に対してはColumbia大学のゲノム解析センターと共同で次世代シーケンサーを用いた、てんかんの候補遺伝子の網羅的解析を開始した。

（倫理面への配慮）

患者遺伝子変異解析を行うにあたり、「平成13年の文部科学省・厚生労働省・経済産業省のヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に従い、施設間の譲渡書の作成、同意書の改定、説明文書の準備および遺伝カウンセ

セラーの設置などをバンク参加施設で統一し、さらに「個人情報の保護に関する法律」(平成15年5月30日法律第57号)を受け、同意書の整備、匿名化の再評価を実施した。以上の指針・法律に基づき、患者遺伝子変異解析は福岡大学病院倫理委員会で改定認可された方法で実施した(平成21年9月24日承認済み)。今後、更なる患者遺伝子変異解析が必要な場合は「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(平成25年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号)」に基づき実施する予定である。

尚、福岡大学病院には遺伝診療部があり、必要に応じて遺伝カウンセリングを実施している。

C. 研究結果

遊走性焦点発作を伴う乳児てんかんは12例のうち3例にKCNT1遺伝子異常を見いだした。Dravet症候群は755例解析し318例にSCN1Aの遺伝子異常を17例に微小欠失を見いだしGABRG2等のGABAA受容体関連の遺伝子には変異はなかった。片側痙攣片麻痺てんかん症候群では、CACNA1Aに異常を1例に見いだした。PCDH19関連てんかんは80例収集して、内17例にPCDH19の異常を見いだした。乳児早期てんかん性脳症では、KCNQ2の遺伝子の異常は見いだせなかった。現在、West症候群の次世代シーケンサーによるてんかんの候補遺伝子の網羅的解析は進行中である。

D. 考察

稀少難治性てんかんで、候補遺伝子解析により、遺伝子異常を同定することが可能であった。その情報をもとに今後、稀少難治性てんかんの病態解明がすすみ、引いてはその情報が病

態に基づく画期的な治療開発につながると期待される。一方、今後稀少難治性てんかんで報告される遺伝子の増加と、レジストリに登録される患者数の増加が予想されるため、現在のサンガーシーケンスを用いた方法では、時間的に限界に達すると思われる。このため、今回実験的にWest症候群に対して実施して居る次世代シーケンサーによるてんかん候補遺伝子の網羅的な解析が望まれる。

以上を踏まえ、当施設ではレジストリに登録される症例の遺伝子解析キーステーションとなるべく、次世代シーケンサーを導入して、現在稼働準備中である。

E. 結論

稀少難治性てんかんに関連する多くの遺伝子が報告されるようになり、適切な診療体制の普及と有効な治療法の開発に、稀少難治性てんかんレジストリに遺伝子解析の情報が必須であり、今後さらなる遺伝子解析キーステーション構築が望まれる。

G. 研究発表

論文発表

- (1) 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 J. C, Petrou S, Heron E. S, Dibbens M, Leanne Hirose S, Okumura A. Single nucleotide variations in CLCN6 identified in patients with benign partial epilepsies in infancy and/or febrile seizures. PLoS ONE. 2015 in press.
- (2) Fukasawa T, Kubota T, Negoro T, Saitoh M, Mizuguchi M, Ihara Y, Ishii A, Hirose S. A case of recurrent

- encephalopathy with SCN2A missense mutation. *Brain Dev.* 2015 in press.
- (3) Kouga T, Shimbo H, Iai M, Yamashita S, Ishii A, Ihara Y, Hirose S, Yamakawa K, Osaka H. Effect of CYP2C19 polymorphisms on stiripentol administration in Japanese cases of Dravet syndrome. *Brain Dev.* 2015;37(2):243-9. Epub 2014/05/14.
- (4) Tomonoh Y, Deshimaru M, Araki K, Miyazaki Y, Arasaki T, Tanaka Y, Kitamura H, Mori F, Wakabayashi K, Yamashita S, Saito R, Itoh M, Uchida T, Yamada J, Migita K, Ueno S, Kitaura H, Kakita A, Lossin C, Takano Y, Hirose S. The kick-in system: a novel rapid knock-in strategy. *PLoS ONE.* 2014;9(2):e88549. Epub 2014/03/04.
- (5) Tomioka NH, Yasuda H, Miyamoto H, Hatayama M, Morimura N, Matsumoto Y, Suzuki T, Odagawa M, Odaka YS, Iwayama Y, Won Um J, Ko J, Inoue Y, Kaneko S, Hirose S, Yamada K, Yoshikawa T, Yamakawa K, Aruga J. E1fn1 recruits presynaptic mGluR7 in trans and its loss results in seizures. *Nat Commun.* 2014;5:4501. Epub 2014/07/23.
- (6) Sasaki M, Ishii A, Saito Y, Morisada N, Iijima K, Takada S, Araki A, Tanabe Y, Arai H, Yamashita S, Ohashi T, Oda Y, Ichiseki H, Hirabayashi S, Yasuhara A, Kawawaki H, Kimura S, Shimono M, Narumiya S, Suzuki M, Yoshida T, Oyazato Y, Tsuneishi S, Ozasa S, Yokochi K, Dejima S, Akiyama T, Kishi N, Kira R, Ikeda T, Oguni H, Zhang B, Tsuji S, Hirose S. Genotype-phenotype correlations in alternating hemiplegia of childhood. *Neurology* 2014;82(6):482-90.
- (7) Sasaki M, Ishii A, Saito Y, Hirose S. Intermediate form between alternating hemiplegia of childhood and rapid-onset dystonia-parkinsonism. *Mov Disord.* 2014;29(1):153-4.
- (8) Koyama S, Mori M, Kanamaru S, Sazawa T, Miyazaki A, Terai H, Hirose S. Obesity attenuates D2 autoreceptor-mediated inhibition of putative ventral tegmental area dopaminergic neurons. *Physiol Rep.* 2014;2(5):e12004.
- (9) Jingami N, Matsumoto R, Ito H, Ishii A, Ihara Y, Hirose S, Ikeda A, Takahashi R. A novel SCN1A mutation in a cytoplasmic loop in intractable juvenile myoclonic epilepsy without febrile seizures. *Epileptic Disord.* 2014;16(2):227-31.
- (10) Ishii A, Kanaumi T, Sohda M, Misumi Y, Zhang B, Kakinuma N, Haga Y, Watanabe K, Takeda S, Okada M, Ueno S, Kaneko S, Takashima S, Hirose S. Association of nonsense mutation in GABRG2 with abnormal trafficking of GABAA receptors in severe epilepsy. *Epilepsy Res.* 2014;108(3):420-32.
- (11) Hirose S. Mutant GABAA receptor subunits in genetic (idiopathic) epilepsy. *Prog Brain Res.* 2014;213:55-85.
- (12) Heinzen EL, Arzimanoglou A, Brashear A, Clapcote SJ, Gurrieri F, Goldstein DB, Johannesson SH, Mikati MA, Neville B, Nicole S, Ozelius LJ, Poulsen H, Schyns T, Sweadner KJ, van den

Maagdenberg A, Vilisen B, for the ATPAWG, (Hirose S, et al). Distinct neurological disorders with ATP1A3 mutations. Lancet Neurol. 2014;13(5):503-14.

学会発表

- (1) 1.A Neonatal Case of Malignant migrating Partial Seizures in infancy. Sato T, Watanabe Y, Watanabe K, Yamashita M, Hashimoto K, Dateki S, Shirakawa T, Nakashima Y, Ihara Y, Ishii A, Hirose S, Moriuchi H. The 16th annual meeting of the infantile seizure society (ISES 2014), Cappadocia, Turkey, 6/22-27, 2014
- (2) A recurrent KCNT1 mutation in two sporadic cases with malignant migrating partial seizures in infancy. Okumura A, Ishii A, Shioda M, Kidokoro H, Sakauchi M, Shimada S, Shimizu T, Osawa M, Hirose S, Yamamoto T, The 16th annual meeting of the infantile seizure society, Cappadocia, Turkey, 6/22-27, 2014
- (3) ノロウイルス感染による低ナトリウム(Na)血症性脳症の脳波変化 藤田貴子、倉田佐和、川谷恵理、友納優子、井原由紀子、金海武志、井手口博、廣瀬伸一、安元佐和 第44回日本臨床神経生理学会 福岡 2014.11/19-21
- (4) 脳波異常が認知行動面に影響を及ぼしていた Panayiotopoulos 症候群(PS)の2例 井原由紀子、藤田貴子、川谷恵理、友納優子、金海武志、井手口博、廣瀬伸一、安元佐和 第44回日本臨床神経生理学会 福岡 2014.11/19-21
- (5) PRRT2 遺伝子変異をみとめ乳幼児期に多彩なてんかん発作を認めた女児例 松下浩子、本田有衣子、玄茉莉、岡野創造、

石井敦士、廣瀬伸一 第48回日本てんかん学会 東京 2014.10/2-10/3

- (6) SCN1A 異常を有する3症例に対するスチリペントールの効果の検討 石原尚子、小川千香子、竹内智哉、廣瀬伸一、倉橋浩樹、夏目淳 第48回日本てんかん学会 東京 2014.10/2-10/3
- (7) Inflammatory aspects of PCDH19-related epilepsy PCDH1 関連てんかんの免疫学的側面 日暮憲道、高橋幸利、鹿島田彩子、菅原祐介、佐久間啓、保科めぐみ、大府正治、友納優子、廣瀬伸一 第48回日本てんかん学会 東京 2014.10/2-10/3
- (8) Phenotype of 20q 13.3 Microdeletion Including KCNQ2 and CHRNA4, Kurahashi H, Ishii A, Shimojima K, Yoshitomi S, Imai K, Imamura M, Seki Y, Shimizu T, Hirose S, Yamamoto T, Okumura A. 第48回日本てんかん学会 東京 2014.10/2-10/3

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

- (1) 特願 2008-031002: てんかんモデル非ヒト哺乳動物
- (2) 特願 2008-273446: 変異導入遺伝子およびそれを導入したノックイン非ヒト動物
- (3) 特願 2009-188152: 注意欠陥/多動性障害診断用モデル非ヒト動物
- (4) 特願 2010-60019: リーシークエンスDNA チップおよび最適抗てんかん薬決定方法

寄与した指針又はガイドライン等:

- (1) 廣瀬伸一. 遺伝学的診断マニュアル. 診断と治療社. 稀少難治てんかん診療マニュアル. 2013:109-13.
- (2) 日暮憲道、廣瀬伸一. 女性に発症するPCDH19関連てんかん. 診断と治療社. 稀少難治てんかん診療マニュアル. 2013:22-4.
- (3) Hirose S, Scheffer IE, Marini C, De Jonghe P, Andermann E, Goldman AM, Kauffman M, Tan NC, Lowenstein DH, Sisodiya SM, Ottman R, Berkovic SF, Genetics Commission of the International League Against E. SCN1A testing for epilepsy: application in clinical practice. *Epilepsia*. 2013;54(5):946-52. Epub 2013/04/17.

2. 実用新案登録

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

研究分担者 柿田 明美 新潟大学脳研究所 教授

研究要旨

希少難治性てんかんのレジストリ構築に向け、難治てんかん患者のてんかん原性焦点脳組織に対する病理組織学的診断を行った。その対象組織は、全国各地のてんかんセンターで行われた外科手術によって摘出されたものであり、本事業が推進するレジストリ登録症例を含むものである。新規に病理診断した 80 例には、限局性皮質異形成 16 例など本事業が対象とする疾患群が多く含まれていた。病理診断は、希少難治性てんかん患者の病態を理解する上で重要であり、その情報を含む本事業レジストリは、対象患者の診療や治療、あるいは医療行政や研究のために重要なものになると考えられた。

A. 目的

希少難治性てんかん患者の多くは乳幼児期あるいは小児期に発症し、重度の発達障害に至ることから、適切な診療体制の普及と新規治療法の開発およびその予防が重要な課題となっている。本総合的研究の目的は、全国規模の遺伝子診断と病理診断をリンクさせた症例レジストリシステムを構築し、エビデンスを得て、診療・治療・ケアガイドラインの改定と策定を行うこと、行政に反映させること、および今後の研究推進を図ることにある。

本分担研究の目的は、本邦各地のてんかんセンターから送られてくる外科手術組織に対し、正確な病理組織診断を行うこと、ならびにその情報をレジストリに登録し、本研究事業を推進することにある。

B. 対象と方法

本研究事業開始時点からこれまでの 11 か月間に病理組織診断依頼を受けた 80 例を対象とした。ホルマリン固定パラフィン包埋切片を作製し、hematoxylin-eosin 染色、Klüver-Barrera 染色、GFAP 免疫染色、Neu-N 免疫染色を全例に行い、また症例ごとに必要な追加染色を行った。

（倫理面への配慮）

本研究事業の内容を、新潟大学医学部倫理委員会に審査申請し、承認（番号 2032：平成 26 年 10 月 27 日付）の答申を得ている。組織診断の内容を本研究事業のデータベースに登録すること、複数の研究者がデータ利用することも事業内容に含んでいる。

新潟大学利益相反マネジメント委員会に臨床研究（本研究事業）に係る利益相反自己申告書を提出し、利益相反回避の必要がない旨、答申を得ている（平成 27 年 1 月 30 日付）。

C. 結果

対象症例の多くが乳幼児期あるいは小児期に発症例であった。病理組織学的に、本研究事業が対象とする疾患群：限局性皮質異形成(FCD type IIa: 10例、FCD type IIb: 6例)、結節性硬化症1例、片側巨脳症1例、視床下部過誤腫12例、異形成腫瘍(DNTなどの神経グリア混合性腫瘍)12例、海馬硬化症18例、Sturge-Weber症候群1例などと診断した。その他、分類困難な皮質形成異常を示す症例や、炎症、瘢痕性脳症、血管奇形も認められた。

当該症例の組織診断情報を、データベースに登録するための手順や条件を検討した。

D. 考察

病理学的に診断が確定した症例数は順調に増え、本研究分担者が担当した症例は総数で800例を超えた。その多くは、本研究事業が対象疾患としている多くの疾患群である。病因論的にも多彩な像を示していた。

本事業では、まず臨床情報から症例登録される。その後、当該症例が手術され、組織診断がなされた場合、それを追加情報としてデータベースに登録されることになっている。そこで、症例の取り違いや重複をきたすことなく、正確な入力を行う必要がある。次年度にはこの手順を確立し、また効率的な登録業務を行う方法を検討する。

病理診断は、希少難治性てんかん患者の病態を理解する上で重要であり、その情報を含む本事業レジストリは、対象患者の診療や治療、あるいは医療行政や研究のために重要なものになると考えられた。

E. 結論

希少難治性てんかんのレジストリ構築に向け、本研究事業開始後80例の新規手術症例を病理組織学的に診断した。それらは、限局性皮質異形成など、本研究事業が対象とする疾患群が多く認められた。

F. 研究発表

論文発表

- 1) Kimura T, Kitaura H, Masuda H, Kameyama S, Saito Y, Otsuki T, Nakazawa A, Morota N, Yamamoto T, Iida K, Takahashi H, Kakita A. Characteristic p57/Kip2 immunoreactivity of balloon cells in focal cortical dysplasia. *Neuropathology*, in press
- 2) Fukasawa T, Kubota T, Negoro T, Maruyama S, Honda R, Saito Y, Ito M, Kakita A, Sugai K, Otsuki T, Natsume J, Watanabe K. Two siblings with cortical dysplasias: focal cortical dysplasia and hemimegalencephaly: clinicoencephalographic features. *Pediatr Int*, in press.
- 3) 柿田明美．ヒトてんかん病巣におけるグリア細胞の病理組織学的所見．*臨床神経* 2014; 54(12): 1155-1157.
- 4) 柿田明美．小児てんかん原性病巣の外科病理．*脳発達* 2014; 46(6): 413-417.

学会発表

- 1) Kitaura H, Shirozu H, Shimizu H, Sonoda M, Murakami H, Masuda H, Takahashi H, Kameyama S, Kakita A. Different mechanism of epileptogenesis in subiculum and dentate gyrus in mesial temporal lobe epilepsy: an in

- vitro optical imaging study of resected human hippocampus. Society for Neuroscience, 2014年11月.
- 2) 柿田明美. てんかん焦点の病理. 第48回日本てんかん学会. 2014年10月.
 - 3) 園田真樹, 北浦弘樹, 伊藤陽祐, 白水洋史, 増田浩, 柿田明美, 亀山茂樹. 視床下部過誤腫の生検組織スライス標本を用いた生理学的・薬理学的研究. 第48回日本てんかん学会. 2014年10月.
 - 4) 伊藤陽祐, 増田浩, 白水洋史, 村上博淳, 園田真樹, 亀山茂樹, 北浦弘樹, 高橋均, 柿田明美. 視床下部過誤腫の生検組織スライス標本を用いた生理学的・薬理学的研究. 第48回日本てんかん学会. 2014年10月.
 - 5) 跡部真人, 須貝研司, 石山昭彦, 齋藤貴志, 齋藤義朗, 小牧宏文, 中川栄二, 佐々木征行, 高橋章夫, 大槻泰介, 伊藤雅之, 柿田明美. 限局性皮質形成異常によるてんかん患者の発作頻度の特徴について. 第56回日本小児神経学会. 2014年5月.
 - 6) 柿田明美. ヒトてんかん病巣におけるグリア細胞の病理組織学的所見. 第55回日本神経学会. 2014年5月.
 - 7) 北浦弘樹, 園田真樹, 清水宏, 白水洋史, 伊藤陽祐, 増田浩, 高橋均, 亀山茂樹, 柿田明美. 視床下部過誤腫におけるてんかん原性の invitro 脳スライス標本を用いた検討. 第55回日本神経病理学会. 2014年6月.
 - 8) 古川絢子, 柿田明美, 千葉陽一, 樋口善博, 高橋均, 亀山茂樹, 島田厚良. 内側側頭葉てんかん患者の海馬硬化組織特異的な酸化損傷タンパクの同定. 第55回日本神経病理学会. 2014年6月.
 - 9) 塩谷彩子, 大槻泰介, 佐々木征行, 佐藤典子, 柿田明美, 齊藤祐子. 内側側頭葉てんかんにおける臨床病理学的研究. 第55回日本神経病理学会. 2014年6月.
 - 10) 清水宏, 花岡仁一, 金村米博, 山崎麻美, 田澤立之, 高橋均, 柿田明美. *L1CAM* 遺伝子変異を伴う伴性劣性遺伝性水頭症の胎児例. 第55回日本神経病理学会. 2014年6月.
- G. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
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

研究分担者 白石 秀明 北海道大学病院小児科 助教

研究要旨

北海道地区における、希少難治性てんかんレジストリ構築を開始した。長期的探索のためのレジストリと、横断的探索のためのレジストリに関し、患者からの同意に基づき、平成26年12月末時点で、23名の登録を行った。

A．研究目的

希少難治性てんかんの成因、経過を含めた実態調査を行うための、症例登録を行うことにより、未だ克服されていないてんかん発作を駆逐するための治療法の探索、確立を行う。相当長期間にわたる探索研究を行うことにより、本疾患に付随する問題点を明確にすることにより、疾患克服のための体制作りを行うことを目的とする。

B．研究方法

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）に基づく、全国調査研究を北海道地区において開始した。

国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター倫理委員会にて許可承認された、研究計画書に基づき、北海道大学病院における研究計画書、患者への説明文書の作成を行い、同院倫理委員会への提出を行い、本年10月30日に同委員会の承認を得た。

国立病院機構名古屋医療センターにて構築された、レジストリシステムを使用し、患者登録を行った。登録内容は、病名、原因、発症時期、知能指標、発作症状、脳波所見、神経画像所見、社会生活状態、手術

所見を登録した。

（倫理面への配慮）

上記研究計画に関しては、北海道大学病院倫理委員会の承認を得ている。研究への参加においては、説明文書に基づき患者本人、あるいはその代諾者に対して説明を行い、文書にて同意を得た。

C．研究結果

23例（男11例、女12例）に対して、説明同意を得た後、登録を行った。年齢は5ヶ月から32歳で、平均16歳1ヶ月であった。

てんかん症候群の内訳は、症候性全般てんかん：3例、症候性局在関連てんかん：17例、未決定てんかん：3例であった。特発性てんかん症例はなかった。

原因は脳血管障害：3例、感染症：3例、皮質形成異常：1例、脳腫瘍：2例、視床下部過誤腫：1例、Leigh脳症：1例、Dravet症候群：3例、海馬硬化症：1例、結節性硬化症：1例、大田原症候群：1例、West症候群：2例、裂脳症：1例、Menkes病：1例、不明：2例であった。発達遅滞合併症例は17例であった。

全例が症例登録の後、横断的研究に登録され

た。

D . 考察

症例登録を行ったが、北海道大学病院は北海道の中で、特に難治てんかん症例が集積する三次病院であり、発達遅滞を合併し、寝たきりで全介助を必要とする難治症例が多く存在した。故に、てんかん発作頻度も高く、また、病因も多岐に渡った。今後、横断研究を進める意味において、様々な症例が存在することは、研究施行において、有用であることが示唆された。

E . 結論

長期的横断研究に対する準備が整いつつある。今後、症例数の蓄積を行い、情報の精度を上げる事により、新たな知見が見いだされる事が期待された。

G . 研究発表

論文発表

1. Shiraishi H, Haginoya K, Nakagawa E, Saitoh S, Kaneko Y, Nakasato N, Chan D, Otsubo H: Magnetoencephalography localizing spike sources of atypical benign partial epilepsy. *Brain Dev* (査読あり) 2014; 36: 21-27.
2. 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* (査読あり) 2014 May 10. pii: S0387-7604 (14) 00100-4. doi: 10.1016/j.braindev.2014.04.006. [Epub ahead of print]
3. Glykys J*, Dzhalala V*, Egawa K*, Balena T, Saponjian Y, Kuchibhotla KV, Bacsk

ai BJ, Kahle KT, Zeuthen T, Staley KJ. Local impermeant anions establish the neuronal chloride concentration. *Science*. (査読あり) 2014; 7; 343(6171): 670-5. (* : these authors were equally contributed)

4. Egawa K, Yamada J, Furukawa T, Yanagawa Y, Fukuda A. Cl⁻ homeodynamics in gap-junction-coupled astrocytic networks on activation of GABAergic synapses. *J. Physiol.* (査読あり) 2013; 15: 3901-3917.
5. Egawa K. and Fukuda A. Pathophysiological power of improper tonic GABA conductances in mature and immature models. *Front. Neural Circuits*. (査読あり) 2013 Oct 24; 7: 170 (1-14).
6. Sueda K, Takeuchi F, Shiraishi H, Nakane S, Sakurai K, Yagy K, Asahina N, Kohsaka S, Saitoh S. Magnetoencephalographic analysis of paroxysmal fast activity in patients with epileptic spasms. *Epilepsy Res* (査読あり) 2013; 104: 68-77.
7. 白石秀明 けいれんの機序と原因 小児内科 (査読なし) 2014; 46: 1217-20.

学会発表

1. 中島翠 “Magnetoencephalography relating with volume of focal cortical dysplasia.” 第56回日本小児神経学会学術総会 平成26年5月27日 (浜松市・一般口演)
2. 白石秀明 「脳磁図による非定型良性小児部分てんかんの診断・治療と病態解析」第29回日本生体磁気学会 平成26年5月26日 (吹田市・招待講演)
3. 大塚耕右「Tourette症候群に対する反復経

- 頭蓋磁気刺激療法の有用性」平成26年5月28日 第56回日本小児神経学会(浜松市・一般口演)
4. Midori Nakajima 「Spatial congruence of Magnetoencephalography spike dipoles for focal cortical dysplasia」平成26年8月7日-10日 10th Asian&Oceanian Epilepsy Congress (Singapore・一般口演)
 5. Midori Nakajima “Dynamic statistical parametric mapping (dSPM) for Focal Cortical Dysplasia (FCD) at the bottom of sulcus” 平成26年8月24日-28日 19th International Conference on Biomagnetism (Halifax, Canada・ポスター発表)
 6. Kosuke Otsuka “Diagnostic application of magnetoencephalography for detection of epileptogenic cortical lesion in MRI study” 平成26年8月24日-28日 19th International Conference on Biomagnetism (Halifax, Canada・ポスター発表)
 7. Hideaki Shiraishi (Organizer and Chair): "Impact investigation of MEG as direct diagnostic methods" 平成26年8月24日-28日 19th International Conference on Biomagnetism (Halifax, Canada・シンポジウム)
 8. Kiyoshi Egawa "Angelman Syndrome” 平成26年8月28日 19th International Conference on Biomagnetism (Halifax, Canada・シンポジスト)
 9. Midori Nakajima "Focal Cortical dysplasia" 平成26年8月28日 19th International Conference on Biomagnetism (Halifax, Canada・シンポジスト)
 10. Hideaki Shiraishi "Atypical benign partial epilepsy in childhood (ABPE)" 平成26年8月28日 19th International Conference on Biomagnetism (Halifax, Canada・シンポジスト)
 11. Kazuyori Yagyu "Schizophrenia and autism spectrum disorder" 平成26年8月28日 19th International Conference on Biomagnetism (Halifax, Canada・シンポジスト)
 12. Yuki Ueda Special Interest Group 1 「Dravet syndrome: Up-to-Date and future treatment strategy for Dravet syndrome in our institution」10月2日-3日 第48回日本てんかん学会学術集会(東京・招待講演)
 13. 白石秀明「てんかんと睡眠:睡眠中にみられるてんかん発作~発達期」10月2日-3日 第48回日本てんかん学会学術集会(東京・招待講演)
 14. 白石秀明「特異性部分てんかんのAtypical evolutionをめぐって:脳磁図から見えること」10月2日-3日 第48回日本てんかん学会学術集会(東京・招待講演)
 15. Hideaki Shiraishi “Not all but the most patients with CSWS are Atypical benign partial epilepsy in childhood” 平成26年12月5日-9日 68th Annual Meeting of American Epilepsy Society (Seattle, Washington・ポスター発表)
 16. Midori Nakajima “Volume and location of focal cortical dysplasia with Magnetoencephalography; convexity vs. bottom of sulcus” 平成26年12月5日-9日 68th Annual Meeting of American Epilepsy Society (Seattle, Washington・ポスター発表)
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

3. その他 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：
東北地区レジストリ統括、生理診断

分担研究者 中里 信和 東北大学大学院医学系研究科 教授

研究要旨

東北地区の希少難治性てんかんレジストリを行うため、連携機関病院としての東北大学病院において、てんかん科と小児科の専門医からなる登録体制を確立した。本計画の倫理審査を東北大学大学院医学系研究科倫理委員会に申請し、2015年1月26日付けでの承認を得たので、今後、実際のレジストリを開始予定である。さらに、希少難治性てんかんの生理診断精度を向上させるべく、頭皮脳波、頭蓋内脳波、脳磁図を組み合わせた電気生理診断法に関する研究を行った。その結果、てんかん性棘波や高周波振動など、てんかん性異常活動の検出率の向上、局在診断の精度向上、病態診断の特異度の向上に関連する成果を得ることができた。さらに正常脳機能の局在診断・病態診断に関する成果も得られ、将来的な外科治療を行う際の脳機能マッピングに資する成果と考えられた。

A. 研究目的

東北地区の希少難治性てんかんレジストリを行うため、連携機関病院としての東北大学病院における登録体制確立を第1の目的とした。ついで、希少難治性てんかんの生理診断精度を向上させるべく、頭皮脳波、頭蓋内脳波、脳磁図を組み合わせたてんかん異常波の電気生理診断法の改良を第2の目的とし、同じ装置を用いての正常脳機能の局在診断法の改良を第3の目的とした。

B. 研究方法

第1の目的のために、東北大学病院てんかん科および小児科の専門医5名からなる登録チームを構成し「希少難治性てんかんのレジストリによる総合的研究」と題した研究計画を東北大学医学系研究科倫理委員会に提出して倫理審査を依頼した。

第2の目的のために、てんかん患者において頭皮脳波、頭蓋内脳波、脳磁図によるてんかん性棘波の測定と解析、高周波振動の診断と解析を行った。その際、睡眠活動をモニタリングすることによって、てんかん性異常波が覚醒、NREM睡眠、REM睡眠など異なる覚醒-睡眠ステージで、どのようなふるまいを示すかに着目して解析を行った。

第3の目的のために、頭皮脳波、頭蓋内脳波、脳磁図による脳機能局在の研究を実施した。その際、機能的タスクをかけた状態での誘発反応や高周波振動のふるまいを観察した。

C. 研究結果

第1の研究計画については、東北大学大学院医学系研究科倫理委員会からの承認を、2015年1月26日付けで得ることができた。

ただし研究期間の都合により実際の本格的レジストリは次年度となる見込みである。

第2の研究においては、てんかん性棘波の信号源推定を行ったところ頭皮脳波と脳磁図に若干の違いはあるものの、両者の併用によっててんかん原生の部位診断が高い精度で実施できることが判明した。この部位において、当初はMRI所見が正常と判断された症例であっても、脳溝の深部に存在する小さい大脳皮質形成異常が検出されることがわかった。この部位の外科的切除で発作が消失した例も経験しており、頭皮脳波と脳磁図を用いた非侵襲的信号源推定の有用性が確認された。さらに薬剤抵抗性てんかんで外科治療を実施する際に頭蓋内電極を留置した症例では、高周波振動の出現頻度と部位を異なる睡眠ステージで解析した結果、REM睡眠ではNREM睡眠にくらべて高周波振動の出現頻度は低下するものの、てんかん原生領域に局限した分布を示すことが明らかになった。従来、REM睡眠期はてんかん性異常が少ないため、あまり診断には役立たないと考えられていたが、われわれの研究によって、外科治療を考慮する際の異常部位の絞り込みにおいては、かえってREM睡眠期に絞った解析が有用であると考えられた。

第3の研究においては、体性感覚誘発磁界、聴覚誘発磁界、視覚誘発磁界、言語関連磁界を測定することによって、非侵襲的に正常脳機能の局在を推定する方法をてんかんの臨床面で応用することが可能となった。

D. 考察

希少難治てんかんのレジストリ事業にお

いては、診断の精度を向上させるために、頭皮脳波、頭蓋内脳波、脳磁図を組み合わせた手法が有用と考えられる。とくに異なる睡眠ステージでのてんかん性突発波および高周波振動を解析することは、多くの異常活動の中からてんかん原生に特異的な領域を絞り込む上できわめて重要なことが判明し、将来、外科治療を考える上での有用性が示唆された。

とくに希少難治てんかんは乳幼児期・小児期に発見されることが多いため、非侵襲的診断法の確立がきわめて重要と考えられた。

E. 結論

東北地区の希少難治性てんかんレジストリを行うため、連携機関病院としての東北大学病院における登録体制を確立し、希少難治性てんかん診断精度を向上させるための、頭皮脳波、頭蓋内脳波、脳磁図を組み合わせた電気生理的手法を改良することができた。

F. 研究発表

論文発表

- 1) Kakisaka Y, Jin K, Kato K, Iwasaki M, Nakasato N: Seizure freedom after lamotrigine rash: a peculiar phenomenon in epilepsy. *Int Med* 53: 2521-2522, 2014
- 2) Kato K, Jin K, Itabashi H, Iwasaki M, Kakisaka Y, Aoki M, Nakasato N: Earlier tachycardia onset in right than left mesial temporal lobe seizures. *Neurology* 83: 1232-1236, 2014
- 3) Fujikawa M, Kishimoto Y, Kakisaka Y,

- Jin K, Kato K, Iwasaki M, Nakasato N: Obsessive-compulsive behavior induced by levetiracetam. *J Child Neurol*, 2014 [Epub ahead of print]
- 4) Usubuchi H, Kawase T, Kanno A, Yahata I, Miyazaki H, Nakasato N, Kawashima R, Katori Y: Effects of contralateral noise on the 20-Hz auditory steady state response - magnetoencephalography study. *PLoS ONE* 9(6): e99457, 2014
- 5) Itabashi H, Jin K, Iwasaki M, Okumura E, Kanno A, Kato K, Tominaga T, Kawashima R, Nakasato N: Electro- and magneto-encephalographic spike source localization of small focal cortical dysplasia in the dorsal peri-rolandic region. *Clin Neurophysiol* 125: 2358-2363, 2014
- 6) Kakisaka Y, Fujikawa M, Kaneko S, Nakasato N: Prolonged depersonalization/derealization-like symptom after migraine headache: a case report. *Neurol Sci* 35: 1483-1484, 2014
- 7) Jin K, Nakasato N: Long-cherished dreams for epileptologists and clinical neurophysiologists: Automatic seizure detection in long-term scalp EEG. *Clin Neurophysiol* 125:1289-1290, 2014
- 8) Kakisaka Y, Jin K, Kato K, Iwasaki M, Nakasato N: Temporal intermittent rhythmic delta activity and abdominal migraine. *Neurol Sci* 35: 627-628, 2014
- 9) Shiraishi H, Haginoya K, Nakagawa E, Saitoh S, Kaneko Y, Nakasato N, Chan D, Otsubo H: Magnetoencephalography localizing spike sources of atypical benign partial epilepsy. *Brain Dev* 36:21-27, 2014
- 10) Haginoya K, Uematsu M, Munakata M, Kakisaka Y, Kikuchi A, Nakayama T, Hino-Fukuyo N, Tsuburaya R, Kitamura T, Sato-Shirai I, Abe Y, Matsumoto Y, Wakusawa K, Kobayashi T, Ishitobi M, Togashi N, Iwasaki M, Nakasato N, Iinuma K: The usefulness of subtraction ictal SPECT and ictal near-infrared spectroscopic topography in patients with West syndrome. *Brain Dev* 35: 887-893, 2013
- 11) Kawase T, Kanno A, Takata Y, Nakasato N, Kawashima R, Kobayashi T: Positive auditory cortical responses in patients with absent brainstem response. *Clin Neurophysiol*. 125: 148-153, 2014
- 学会発表
- 1) Nakasato N, Itabashi H, Jin K, Iwasaki M, Tominaga T: Detection and localization of EEG and MEG spikes in cases with small cortical dysplasia often overlooked on MRI. 8th Asian Epilepsy Surgery Congress. October 4-6, 2014, Tokyo (Invited Lecture)
- 2) Nakasato N, Rampp S: Epilepsy: theory and grounding. The 19th International Conference on Biomagnetism. August 24-28, 2014, Halifax, Canada (Symposium)

3) Iwasaki M, Uematsu M, Nakayama T, Hino-Fukuyo N, Haginoya K, Osawa S, Shimoda Y, Jin K, Nakasato N, Tominaga T: Clinical factors for long-term seizure remission and developmental outcome after one-stage corpus callosotomy. American Epilepsy Society 2014 Annual Meeting, Seattle, December 6th, 2014 (Poster)

4) Sakuraba R, Iwasaki M, Okumura E, Jin K, Kakisaka Y, Kato K, Tominaga T,

Nakasato N: High-rate REM sleep high-frequency oscillations (HFOs) are specific to epileptogenicity. American Epilepsy Society 2014 Annual Meeting, Seattle, December 8th, 2014 (Poster)

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 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

研究分担者 山本 仁 聖マリアンナ医科大学小児科 教授

研究要旨

本研究において 27 疾患を含む 21 の希少難治性てんかん症候群およびそれ以外の希少難治性てんかんと 24 の原因疾患を対象にレジストリを構築した。関東地区で症例を集積し、さらに追跡調査を行って希少難治性てんかんの病態、発達・併存障害、治療反応、社会生活状態に関する疫学的な根拠を得ることを推進している。この研究により、診断基準、重症分類、診療・治療およびケアの指針を作成・改訂・普及し適切な医療支援・福祉政策に役立てることができると思われた。

A．研究目的

希少難治性てんかん（対応する原因疾患を含む）の関東地区レジストリを行い、患者数の把握、医学的および日常・社会生活上の根拠・問題点を抽出し、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って医療の向上・QOL向上・政策提言に活用しうる知見の収集を行う。これらにより、稀少てんかんに対する医療支援体制の充実、重篤な障害の減少、医療社会経済効果を得るようにする。

B．研究方法

すべての希少難治性てんかん症候群につき、疾患登録、13ヶ月間に登録された症例での横断的疫学研究、そのなかで新規に発症した希少難治性てんかんまたは新たな診断名に移行した対象者につき縦断的観察研究を行う。これらの3つの研究で得られたエビデンスに基づき、診断基準および重症度分類の策定・改訂を行い、日本てんかん学会に診断基準の承認を得る。併せて診療ガイドラインの策定・改訂を行い、日本てんかん学会に承認を得て公

表する。現在、倫理委員会の承認を得てWEB入力フォーマットの最終調整を行い症例登録を開始した。目標達成の見込みは3年間で50症例であり、今年度中には30症例以上の登録を済ませる方針である。

（倫理面への配慮）

本研究の成果は医学雑誌や学会などを通じて公表されるが、番号化するため患者や個人の名前、身元が明らかになることはなく登録者のプライバシーは保護される。

C．研究結果

現在までの登録疾患リスト

1. West 症候群（点頭てんかん）5例、
2. ミオクロニー欠神てんかん 1例
3. Lennox-Gastaut 症候群 1例
4. 進行性ミオクローヌステんかん 1例
5. 海馬硬化症を伴う内側側頭葉てんかん 1例
6. Angelman 症候群 1例
7. その他の焦点てんかん 2例
8. その他の全般てんかん 2例

9. その他の未決定てんかん 1例

D. 考察

希少難治性てんかんで全国規模で集積、追跡調査を行うことにより病態、発達・併存障害、治療反応、社会生活状態、死亡に関する疫学的な根拠を得ることができる。本研究は希少難治てんかん患者の病態の現状把握、罹病期間と病態の関係の検討、全体及び疾患分類別死亡率の推定に有用と思われた。

E. 結論

本研究により、希少難治てんかん症候群の診断基準、重症分類、診療・治療およびケアの指針を作成・改訂・普及し適切な医療支援・福祉政策に役立てることができると思われた。

G. 研究発表

論文発表

1. 山本寿子、山本 仁、宮本雄策. 神経症候群、小頭症. 日本臨牀社 2版、29巻：295-298、2014.
2. 山本 仁、宮本雄策、山本寿子. 神経症候群、新生児けいれん. 日本臨牀社 2版、31巻：72-74、2014.

学会発表

1. 山本 仁. てんかんの診断、第48回日本てんかん学会、2014年10月、東京
2. 宇田川紀子、山本 仁、村上浩史、他. 脳炎後難治てんかんの1例、第48回日本てんかん学会、2014年10月、東京

稀少難治てんかんのレジストリ構築による総合的研究：視床下部過誤腫

研究分担者 白水 洋史 国立病院機構西新潟中央病院 脳神経外科医長

研究要旨

稀少難治てんかんレジストリに登録された視床下部過誤腫症例について、疫学的背景を明らかにする。

A. 研究目的

日本における視床下部過誤腫の疫学的情報を把握する。

B. 研究方法

稀少難治てんかんレジストリに登録された症例より、視床下部過誤腫について、現存する患者の現在の病状や過去の病歴・治療歴を把握する。

（倫理面への配慮）

本研究に当たり、稀少難治てんかんレジストリにおいて採択された倫理基準を基に作成した説明書、同意書を、当院においても倫理委員会へ承認を申請し、承認が得られている。この範疇で、対象患者の登録・研究を行う。

C. 研究結果

現在のところ、レジストリに登録された視床下部過誤腫の症例は、当院で手術を行った症例、および術後の経過観察のために再来院された症例の数が中心となっている。当院からの登録は、ほぼ全例が紹介患者、および術後の患者であり、新規に診断された患者がいいため、縦断研究に登録できた症例はいない。

D. 考察

視床下部過誤腫は、笑い発作という特異な発作症状を呈するまれなてんかん症候群を呈する。この笑い発作は、極めて薬剤難治性であることが知られている。また、視床下部過誤腫は、この難治性の笑い発作の他に、二次性てんかん原性として、笑い発作以外のもてんかん発作を生じたり、てんかん性脳症として精神発達障害や行動異常などを生じたりする。薬剤難治性の笑い発作やてんかん性脳症としての行動異常などは、外科的治療により改善されることが多いが、視床下部という、脳の中心で深部にあり、周囲に重要な構造物に囲まれる場所に発生するため、外科的治療も難易度が高く、合併症を生じる危険性も高いと言われている。

当院では、定位温熱凝固術という手術法を開発し、安全性が高く、かつこれまでの治療法に比べ格段に良好な治療成績を収め、これまで多数の患者の治療を行ってきた。これまでの業績の積算から、2008年5月より視床下部過誤腫センターを開設し、さらに多くの視床下部患者が治療のために全国より患者が紹介されている。近年、視床下部過誤腫および当院の治療法が認知されてくるようになり、多数の患者をご紹介いた

だき、多くの経験を積ませていただく事となっているが、未だに治療が遅れて紹介されてくる患者も多く、多数の患者が長期にわたる難治てんかんに苦しんだり、知的障害や行動障害のために QOL が障害される事となったり、不利益を被っている場合が見受けられる。

てんかんを伴う視床下部過誤腫の疫学情報としては、スウェーデンからの報告に基づく 20 万人に 1 人という有病率が用いられる。視床下部過誤腫は、思春期早発症という内分泌症状も呈することがあり、これ単独で発症しててんかンを有しないものも存在する。これらが混在することで、日本における正確な疫学情報は知られていなかった。当院で経験した患者に加え、このレジストリによりいまだ当院へ紹介されていない患者、他施設で治療された患者など、全体の把握できる可能性がある。これにより、より正確な日本における難治てんかンを呈する視床下部過誤腫を把握できると期待できる。当院での治療成績と、レジストリに登録された当院以外での症例の比較により、どのような治療の現状にあるかの把握も可能となると期待している。

なお、視床下部過誤腫の症例は、多くが診断後に当院へ来院しているため、今のところ当院で初めて診断され、レジストリに縦断研究として登録された症例は経験していない。視床下部過誤腫の治療の特性上、診断医のもとで治療が継続され、縦断研究に登録できる症例は少ないことが予想される。本レジストリの登録方法では、視床下部過誤腫の縦断的な情報は本レジストリから得られにくい可能性があることは、問題点の一つとしてあげられるかもしれない。

E. 結論

本レジストリ構築が進展することにより、日本における視床下部過誤腫による難治てんかんのより正確な疫学情報が得られることを期待する。

G. 研究発表

学会発表

白水洋史, 村上博淳, 増田浩, 伊藤陽祐, 園田真樹, 亀山茂樹 大型巨大視床下部過誤腫に対する定位温熱凝固術 第 37 回日本てんかん外科学会(2014 年 2 月 6 日-7 日, 大阪)

白水洋史, 増田浩, 伊藤陽祐, 園田真樹, 亀山茂樹 視床下部過誤腫による難治てんかんの治療 -100 連続症例に対する定位温熱凝固術- 第 42 回小児神経外科学会 (2014 年 5 月 29 日-20 日, 仙台)

Hiroshi Shirozu, Hiroshi Masuda, Hiroatsu Murakami, Yosuke Ito, Masaki Sonoda, and Shigeki Kameyama. Stereotactic radiofrequency thermocoagulation of hypothalamic hamartoma in 100 consecutive patients. 11th European Congress on Epileptology (29th June-3rd July, 2014, Stockholm, Sweden)

白水洋史, 増田 浩, 伊藤陽祐, 園田真樹, 亀山茂樹 巨大視床下部過誤腫に対する定位温熱凝固術 第 48 回小児神経外科学会 (2014 年 10 月 2 日-3 日, 東京)

Hiroshi Shirozu, Hiroshi Masuda, Hiroatsu Murakami, Yosuke Ito, Masaki Sonoda, and Shigeki Kameyama. Stereotactic radiofrequency thermocoagulation of hypothalamic hamartoma in 100 consecutive cases. 8th Asian Epilepsy Surgery Congress (4th -6th October, 2014, Tokyo)

H. 知的財産権の出願・登録状況 なし

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^{1, 2, 3}

独立行政法人国立病院機構 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。2015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】2015年1月末までに受診した患者47例中、同意書を提出したのは21例（44.7%）で、てんかん診断別ではDravet症候群（75%）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。発作頻度の高い週単位（66.7%）、日単位（36.8%）の症例で高率であった。居住地では愛知県と岐阜県（60%）が高率で、静岡県は36%と低かった。同胞が多いほど提出率が低い傾向があり、説明同意書配布時に母のみ受診症例では提出がゼロであった。

【結論】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。

研究協力者：太田晶子¹（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年度の研究で、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検討した。

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。提出期限は定めなかった。約3か月後の2015年1月末に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。

説明同意書を配布した83例中、2015年1月末までに受診した患者は47例で、男25例、女22例、配布時年齢（平均±SD）は11.6±5.3歳、同胞の数は2.3±0.9人（患者を含む）、過去1年間の受診回数は7.6±3.4回、過去1年間の入院回数は0.6±0.8回であった。

2. 説明同意書と同意書提出

2015年1月末までに受診した患者47例中、同意書を提出したのは21例（44.7%）で、20例は自宅で同意する旨の同意書を記載し持参、1名が質問をした後同意し同意書を提出した。

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、てんかん診断、てんかんの原因、発作頻度、配布以降の受診回数、過去1年間の受診回数と同意書提出率を検討した。

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（75%）>症候性局在関連性てんかん（50%）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。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75%と高値であったが、他の脳形成異常などの原因は30-40%で大きな差はなかった。発作頻度と同意書提出率の関係を表3に示す。週単位（66.7%）>日単位（36.8%）>発作抑制（25%）の順で、月単位の患者では提出率はゼロであった。配布以降の受診回数と同意書提出率の関係を表4に示す。受診回数にかかわらず約40%であり、大きな影響はないと思われた。過去1年間の受診回数と同意書提出率の関係を表5に示す。受診頻度1-5回/年（64.7%）>6回以上（3.3%）の順で、受診頻度の低い症例で提出率が約2倍高かった。

4. 社会的要因と同意書提出

社会的要因として、居住地、同胞の数、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。

居住地（現住所）と同意書提出率の関係

を表6に示す。愛知県と岐阜県(60%)>神奈川県(50%)の順で、静岡県は36%と低かった。静岡県の未提出者16名の中にはWest症候群3例、Dravet症候群1例を含み、West症候群未提出者の60%、Dravet症候群未提出者の1/1例を占めた。同胞の数と同意書提出率の関係を表7に示す。2人(53.6%)>1人(50%)>3人(30%)>4人以上(0%)で、同胞が多いほど提出率が低い傾向があった。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8に示す。患者を同伴して受診する場合は50%程度の提出が期待できるが、母のみの受診では提出がゼロであった。母のみ受診の症例は、5例とも静岡県の症例で、日単位の発作が2例、発作抑制3例であった。

D. 考察

今回我々は、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例で検討した。

同意書を提出したのは配布開始後約3か月間で44.7%、約半数の患者が提出できていない。説明同意書の内容が理解しづらいためか?多忙や関心の低さなどの他の要因か?は不明である。患者家族のリテラシー等によるレジストリーバイアスは発生していないか?更なる検討が必要である。

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する可能性がある。特に希少難治性てんかんの中ではDravet症候群とWest症候群では50%近い違いがあり、疾患の特性により患者家族の関心が異なるためかもしれない。このバイアスがあると、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。今後さらに、同意書

提出があるか?見守っていく予定である。

てんかんの原因と提出率は、前述の提出率の高いDrvet症候群の原因であるSCN1A変異を除くと、大きな差はなく、Dravet症候群以外では原因によるレジストリーバイアスが発生する可能性は少ないと思われた。

発作頻度は、週単位が日単位や発作抑制より2倍の提出率があり、レジストリーバイアスが発生する可能性がある。発作抑制例では現状に満足し研究への関心が少なく、日単位例では現状に諦めがあり研究への関心が少なくなっている可能性がある。発作頻度によるバイアスがあると、各疾患の重症度を正確にとらえられない可能性がある。

過去1年間の受診頻度が低い症例は高い症例に比べて提出率が約2倍高く、受診頻度が多い症例では提出を先延ばしにする可能性が示唆された。提出期限がないと、発作頻度が高く通院頻度の多い症例が漏れ、レジストリーバイアスになる可能性がある。

居住地は同意書提出率に影響があり、地元の静岡県(36%)は提出を先延ばしにする可能性が示唆され、遠隔地の症例は当院に対する治療期待感が強く、積極的に研究に協力する症例が多いものと推測している。静岡県未提出者には希少難治てんかんが高率に含まれ、この傾向は静岡県の疫学データにバイアスをもたらす可能性がある。

同胞の数は同意書提出率に影響し、子供の多い家庭からは同意書の提出が少なく、母親の家事の多忙さが影響すると推定された。

説明同意書配布時に患者を同伴して受診する場合は同意書提出が期待できるが、母のみの受診では提出がゼロであった。母のみ受診の症例では、母が多忙で対応できていない可能性が推定された。

今回我々は、「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な要因が影響し、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要ると思われた。

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 論文発表

1. Yoshiaki Yamamoto, Yukitoshi Takahashi, et al., Interaction between sulthiame and clobazam: Sulthiame inhibits the metabolism of clobazam, possibly via an action on CYP2C19, *Epilepsy & Behavior*, 2014; 34: 124-126.
2. Armangue T, Takahashi Y, et al., A novel treatment-responsive encephalitis with frequent opsoclonus and teratoma. *Ann Neurol*. 2014; 75(3): 435-41. doi: 10.1002/ana.23917.
3. Kimura N, Takahashi Y. et al., Brain perfusion SPECT in limbic encephalitis associated with autoantibody against the glutamate receptor epsilon 2. *Clin Neurol Neurosurg*. 2014; 118: 44-8.
4. Yamaguchi Y, Takahashi Y, et al., Multifocal Encephalopathy and Autoimmune-mediated Limbic Encephalitis Following Tocilizumab Therapy. *Intern Med*. 2014; 53(8): 879-82.
5. Mayumi Ueta, Yukitoshi Takahashi, et al., Independent strong association of HLA-A*02:06 and HLA-B*44:03 with cold medicine-related Stevens-Johnson syndrome with severe mucosal involvement, *Scientific Reports*, 2014 Apr 30;4: 4862.
6. Koji Fujita, Yukitoshi Takahashi, et al., Neuronal Antibodies in Creutzfeldt-Jakob Disease, *JAMA Neurology*, 2014; 71(4): 514.
7. Kazuyuki Inoue, Takahashi Yukitoshi, et al., Influence of Uridine Diphosphate Glucuronosyltransferase 2B7 -161C>T Polymorphism on the Concentration of Valproic Acid in Pediatric Epilepsy Patients, *Therapeutic Drug Monitoring*, 2014; 36: 406-409.
8. Wen-Hung Chung, Yukitoshi Takahashi, et al., Genetic Variants Associated With Phenytoin-Related Severe Cutaneous Adverse Reactions, *JAMA*. 2014; 312(5): 525-534.
9. Rumiko Takayama, TYukitoshi Takahashi, et al., Long-term course of Dravet syndrome: a study from an epilepsy center in Japan, *Epilepsia*, 2014; 55 (6): 942-943.

10. Kengo Moriyama, Yukitoshi Takahashi, et al., Another case of respiratory syncytial virus-related limbic encephalitis, *Neuroradiology* 2014; 56 (5): 435-436. .
11. Kazuyuki Inoue, Yukitoshi Takahashi, et al., 4217C>A polymorphism in carbamoyl-phosphate synthase 1 gene may not associate with hyperammonemia development during valproic acid-based therapy, *Epilepsy Research*, 2014; 108(6): 1046-51.
12. Sakakibara E, Takahashi Y, et al., Chronic periodic lateralised epileptic discharges and anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibodies. *Epileptic Disord.* 2014; 16(2): 218-22.
13. Yoshiaki Yamamoto, Yukitoshi Takahashi, et al., Impact of cytochrome P450 inducers with or without inhibitors on the serum clobazam level in patients with antiepileptic polypharmacy, *European Journal of Clinical Pharmacology*, 2014; 70(10): 1203-1210.
14. Takeshi Kondo, Yukitoshi Takahashi, et al., Limbic encephalitis-associated relapsing polychondritis responded to infliximab and maintained its condition without recurrence after discontinuation -a case report and review of the literature, *Nagoya journal*, 2014; 76(3-4): 361-368.
15. Nobusuke Kimura, Yukitoshi Takahashi, et al., Developmental outcome after surgery in focal cortical dysplasia patients with early-onset epilepsy, *Epilepsy Research*, 2014; 108(10): 1845-1852.
16. Hayata Y, Takahashi Y. et al., Anti-glutamate epsilon 2 receptor antibody positive and anti-NMDA receptor antibody negative lobar encephalitis presenting as global aphasia and swallowing apraxia. *Case Rep Neurol*, 2014;6: 291-296.
17. Kazushi Miya, Yukitoshi Takahashi, Hisashi Mori, Anti-NMDAR autoimmune encephalitis, *Brain & Development*, 2014; 36(8): 645-652.
18. Hiroyuki Fujita, Y. Takahashi, et al., The serum level of HMGB1 (high mobility group box 1 protein) is preferentially high in drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, *British Journal of Dermatology*, 2014 Dec;171(6):1585-8.
19. Takahiro Furukawa, Yukitoshi Takahashi, et al., 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.
20. 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*, 2014 Aug 26 in press.
21. Masaki Yoshimura, Yukitoshi Takahashi, et al., An analysis of

- epileptic negative myoclonus by magnetoencephalography, *Epilepsy Research*, 2015 Feb;110:139-145.
22. 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.
 23. 高橋幸利、他、てんかんー基礎・臨床研究の最新知識- -10.抗てんかん薬の副作用、*日本臨床*、2014 : 72 : 908-919.
 24. 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.
 25. 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.
 26. 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.
 27. 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.
 28. 高橋幸利、他、免疫介在性神経疾患、*小児感染免疫*、2014 ; 26 (3) : 403-414.
 29. 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.
 30. 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.
 31. 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.
 32. 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.
 33. 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、No31、p41-46、2014.
 34. 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.
 35. 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(2) : 207-214.
 36. 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.
 37. 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 2 抗体と GluR 2 抗体が陽性であった1例、*運動障害*、2014 ; 24(1):1-6.
 38. 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.
 39. 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.
- 学会発表
1. 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。
2. 高橋幸利、共同研究支援委員会主催セミナー、先天性 GPI 欠損症患者に関する調査研究、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. 高橋 幸利、てんかんを知る：発作ビデオ解説・新規抗てんかん薬、福井県小児科医学会学術講演会、2013 年 7 月 11 日、福井。
 5. Yukitoshi Takahashi, Pre-congress symposium: Update of Rasmussen syndrome : Immunopathogenesis, The 48th Congress of the Japan Epilepsy Society, Oct 1st-3rd 2014, Tokyo.
 6. 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。
 7. 高橋幸利、特別企画セッション(3)てんかんの研究：いま優先すべき課題と方法、てんかんの臨床研究 小児期、第 48 回日本てんかん学会学術集会、2014 年 10 月 2-3 日、東京。
 8. 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。
 9. 高橋幸利、シンポジウム 1S5 乳幼児てんかん脳症例の遺伝子診断、疾患感受性遺伝子について：免疫調節遺伝子多型とてんかん性脳症、日本人類遺伝学会第 59 回大会、2014 年 11 月 19-22 日、東京。
 10. 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。
 11. 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。
 12. 鈴木水鳥、高橋幸利、他、父親由来の SCN1A 遺伝子変異を有する軽症 Dravet 症候群の一例、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. 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。
 14. 木村暢佑、高橋幸利、他、限局性皮質形成異常によるてんかん患者の発達・知的予後の検討 ～知能と記憶の特徴～ 第 56 回日本小児神経学会、2014 年 5 月 29-31 日、浜松。
 15. 那須裕郷、高橋幸利、他、Stiripentol の遊離血中濃度と併用薬剤や CYP2C19 変異等との関連の検討、第 56 回日本小児神経学会、2014 年 5 月 29-31 日、浜松。
 16. 吉富晋作、高橋幸利、他、14 番染色体 p11.2q32.3 に切断点を有する環状染色体例のてんかん発作型の検討、第 56 回日本小児神経学会、2014 年 5 月 29-31 日、浜松。
 17. 東本和紀、高橋幸利、他、Rufinamide が長期に奏功している Lennox-Gastaut 症候群の 3 小児例、第 56 回日本小児神経学会、2014 年 5 月 29-31 日、浜松。
 18. 池田浩子、高橋幸利、他、環状 20 番染色体てんかん症候群の小児例でみられ

- た発作症状の臨床脳波学的検討、第 56 回日本小児神経学会、2014 年 5 月 29-31 日、浜松。
19. 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。
 20. 藤田貴子、高橋幸利、他、てんかん発作及び自閉症状の改善にステロイドパルス療法が有効であった Dravet 症候群の 1 例、第 56 回日本小児神経学会、2014 年 5 月 29-31 日、浜松。
 21. 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。
 22. 藤井裕士、高橋幸利、他、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。
 23. 高橋幸利、他、乳幼児難治性部分てんかん症例での新規抗てんかん薬治療効果：TPM と LEV、第 7 回 日本てんかん学会東海・北陸地方会、2014 年 7 月 11 日、静岡。
 24. 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。
 25. 渡邊嘉章、高橋幸利、他、診断に苦慮した難治性けいれんの 5 歳女児例、第 77 回日本小児神経学会九州地方会、平成 26 年 8 月 3 日
 26. 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。
 27. 山本吉章、高橋幸利、他、小児てんかん患者を対象としたラモトリギンの相互作用解析、第 24 回日本医療薬学会年回、2014 年 9 月 27-28 日、名古屋。
 28. 内田好海、高橋幸利、他、日本人のステーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊、死症患者における重症眼粘膜障害発症に関連する医薬品の傾向、第 21 回日本免疫毒性学会、2014 年 9 月 11-12 日、徳島。
 29. 高橋 俊樹、高橋 幸利、他、バルプロ酸による高アンモニア血症発症と遺伝子多型の関連性、第 24 回 日本医療薬学会年会、2014 年 9 月 27、28 日、神戸。
 30. 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。
 31. 岡西徹、高橋幸利、他、急性期に小脳炎と辺縁系脳炎様症状を呈し、Spasm を主体とするてんかんに移行した女児例、第 48 回日本てんかん学会学術集会、2014 年 10 月 2-3 日、東京。
 32. 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。
 33. 渡邊嘉章、高橋幸利、他、診断に苦慮した難治性前頭葉てんかんの 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。
 34. 日暮憲道、高橋幸利、他、PCDH19 関連てんかんの免疫学的側面、第 48 回日本

- てんかん学会学術集会、2014年10月2-3日、東京.
35. 荒木保清、高橋幸利、他、Arterial Spin Labeling(ASL)を用いたMRI灌流画像で検出されたてんかん患者の高灌流所見と経時的変化、第48回日本てんかん学会学術集会、2014年10月2-3日、東京.
36. 川谷恵里、高橋幸利、他、ステロイドパルス療法が臨床症状と脳波の改善に有効であった発達障害を伴うてんかんの2症例、第48回日本てんかん学会学術集会、2014年10月2-3日、東京.
37. 大星大観、高橋幸利、他、FOXG1遺伝子の変異を認めた非典型 Rett 症候群症例の発作時ビデオ脳波記録の検討、第48回日本てんかん学会学術集会、2014年10月2-3日、東京.
38. Matsuda K, Takahashi Y,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.
39. 吉富晋作、高橋幸利、他、胚芽異形成性神経上皮腫瘍(DNT)例の検討:てんかん外科治療例の発作・発達予後、第48回日本てんかん学会学術集会、2014年10月2-3日、東京.
40. 渡辺陽和、高橋幸利、他、てんかん重積に対するMDZ治療直後にASL(Arterial spin labeling)を施行した3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. 池上真理子、高橋幸利、他、プラニルカストが有効と思われた難治症候性てんかんの一例、第48回日本てんかん学会学術集会、2014年10月2-3日、東京.
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. 川谷恵里、高橋幸利、他、ステロイドパルス療法が臨床症状と脳波の改善に有効であった発達障害を伴うてんかんの2症例、第48回日本てんかん学会学術集会、2014年10月2-3日、東京.
45. 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.
46. 荒谷菜海、高橋幸利、他、全エクソーム解析によってNHLRC1変異が明らかとなったLafora病の姉妹例、第62回静岡小児神経研究会、2014年11月22日、静岡.
47. 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、つくば市.
48. 木村暢佑、高橋幸利、他、限局性皮質形成異常によるてんかん患者の成人期認知機能、第38回日本てんかん外科学会、2015年1月15-16日、東京.
49. 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.
50. 前川京子、高橋幸利、他、日本データサイエンスコンソーシアム、斎藤嘉朗、日

本人におけるカルバマゼピン誘因性薬疹発症の危険因子 HLA-A*31:01 のサロゲートマーカー多型を対象としたタイピング系の構築、日本薬学会 135 回年会、2015 年 3 月 26 日 28 日、神戸。

51. 山本吉章、高橋幸利、他、バロプロ酸による高アンモニア血症の発生率の年次推移、日本薬学会第 135 回年会、2015 年 3 月 25 ~ 28 日、神戸。

H. 知的財産権の出願・登録状況
特許取得

1. 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。

2. 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。

実用新案登録 なし

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
特発性全般てんかん	1	0	1	0.0
症候性局在関連性てんかん	30	15	15	50.0
West 症候群	7	2	5	28.6
Lennox-Gastaut 症候群	3	1	2	33.3
症候性全般てんかん	2	0	2	0.0
Dravet	4	3	1	75.0
合計	46	21	25	45.7

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	20	8	12	40.0
SCN1A 遺伝子変異	4	3	1	75.0
低酸素性脳症	6	2	4	33.3
脳炎	8	3	5	37.5
脳形成異常	5	2	3	40.0
合計	43	18	25	41.9

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	19	7	12	36.8
週単位	18	12	6	66.7
月単位	2	0	2	0.0
年単位	0	0	0	0.0
発作なし	8	2	6	25.0
合計	47	21	26	44.7

表 4. 配布以降の受診回数と同意書提出率

配布以降の受診回数	症例数	提出	未提出	提出率
1	29	12	17	41.4
2	15	8	7	53.3
3	3	1	2	33.3
合計	47	21	26	44.7

表 5. 過去 1 年間の受診回数と同意書提出率

	症例数	提出	未提出	提出率
1-5	17	11	6	64.7
6-10	21	7	14	33.3
11-	9	3	6	33.3
合計	47	21	26	44.7

表 6. 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	25	9	16	36.0
神奈川県	4	2	2	50.0
愛知県	5	3	2	60.0
東京都	3	1	2	33.3
岐阜県	5	3	2	60.0
合計	43	19	24	44.2

表以外に、三重、千葉、山梨、長野：各 1 名

表 7. 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	6	3	3	50.0
2	28	15	13	53.6
3	10	3	7	30.0
>=4	3	0	3	0.0
合計	47	21	26	44.7

表 8. 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、父、母	6	3	3	50.0
患者、母	33	16	17	48.5
母	5	0	5	0.0
父、母	1	1	0	100.0
合計	45	20	25	44.4

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

難治性てんかんをもつ子どもの生活の状況：QOLCE-Jを指標に

分担研究者 永井利三郎 大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻 教授
研究協力者 青天目信（同小児科学）、守口絵里（京都光華女子大学健康科学部）

研究要旨

てんかんのある子どもを対象とした本研究において、てんかん発作のコントロールが得られていない子ども（難治てんかんのある子ども）は、発作のコントロールされているてんかん児に比して、そのQOLが大きく低下していることがわかった。難治てんかんを伴う種々の疾患を認識し、QOLの低下に対する対策を行うことの重要性が示された。

A 研究目的

小児てんかんの有病率は約0.4～0.9%と高い頻度であり、発作の抑制のためには長期にわたる規則正しい服薬が必要である。小児てんかんの約7割は適切な薬物療法により発作が抑制されるが、残る2～3割の患者では多剤併用療法によっても発作が持続する。

小児期は乳幼児期を経て保育園や幼稚園、小学校、中学校、高等学校から社会へと生活環境が大きく変化するなかで身体的にも精神的にも大きく成長発達する時期であり、成長発達を支援するさまざまな環境を整えることが重要である。発作コントロールが難しい、「難治てんかん」の児においては、てんかん発作そのものや発作に伴う事故、抗てんかん薬の副作用、発作の不安に伴う生活の制限、学校活動への参加の困難さなど、さまざまな参加制限があり、てんかんに伴う様々な問題がある。

われわれは、てんかん児のQOLを測定するQOLCE-J指標に、難治てんかんの児の生活状況に関する検討を行ったので報告する。QOLCE（QOL in Childhood Epilepsy

Questionnaire）はSabazらによってオーストラリアで開発された、てんかんをもつ子どもの健康関連尺度であり、平成26年度の小児神経学会で報告するとともに現在投稿中である。

B. 研究方法

1) QOLCE-J

QOLCE-JはCEQ-P（Child Epilepsy Questionnaire - Parent form）におけるQOL評価部分である。表1のように、CEQ-PはPart：CSP（Child Seizure Profile）とPart：QOLCEの2部より構成されている。CSPは発作状況や抗てんかん薬の副作用症状を把握するためのプロフィール、QOLCEはてんかん児のQOL測定尺度である。

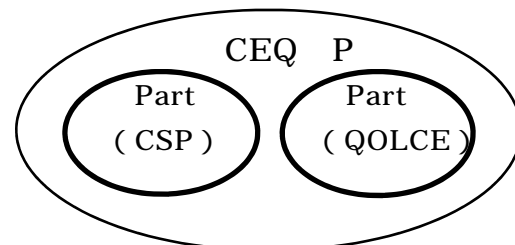


図1 CEQ - Pの構成

(1) Part : CSP

CSP は、発作に関するもの(56項目)、抗てんかん薬の副作用に関するもの(31項目)の2つのサブスケール計87項目から成る。(表1)

表1 CSP日本語版の構成

質問項目		項目数
第1部	発作頻度	1
	発作の起こったタイミング	1
	発作のタイプ	1
	発作の具体的な状況・随伴症状	13
第2部	抗てんかん薬の副作用	21

(いずれも過去4週間の状況について質問)

(2) Part : QOLCE日本語版(QOLCE-J表2)

日本語版の作成は、原著者 Bye 博士らの許諾を得た上で、小児てんかんの研究に携わる日本人3名で行い、原版の構成概念に対する正確さや日本の文化的背景を加味して検討して作成した。

表2 QOLCE - Jの構成

QOLCEの質問票は、身体的制限、活

質問項目		項目数
第3部	子どもの身体活動	11
第4部	ウェルビーイング	13
第5部	認知	23
第6部	子どもの社会活動	10
第7部	子どもの行動	20
第8部	全般的な健康状態	1
第9部	QOL	1

気/疲労、集中力/注意力、記憶、言語、対処力、うつ、不安、無力感、自己効力感、社会的相互作用、社会活動、引け目感、行動、全般的な健康、QOL、の16のサブスケールからなる。QOLCEは過去4週間における子どもの状況について保護者による代理評価形式をとり、各サブスケールの得点、及びQOLCE全体での平均点により評価する。

2) 対象者

本研究の対象は、4~15歳の外来でてんかんの薬物治療を受けている児のうち、保護者との意思疎通が可能な児とし、その保護者による代理評価を得た。

対象者は4~15歳のてんかんの患児であり、難治性の患者、およびその比較として発作がコントロールされている症例も対象とした。重度の発達の遅れがあり、意思疎通が困難に児は対象から省いた。全国の小児てんかん診療を専門的に行っている医療機関に本調査への協力を依頼し、本調査の目的や調査方法、倫理的配慮について文書で説明した。そのうち43施設より協力への同意が得られた。

3) 調査方法

上記施設の外来において主治医より患児の保護者へ本調査の趣旨を説明し、質問紙一式が手渡した。配布物は、本研究の目的や調査方法、倫理的配慮を記した説明文書と質問紙と返信用封筒を一式とした。郵送にて回収し、質問紙の記入・郵送をもって本調査への協力を同意されたとした。

計854部の質問紙を配布し、289部の回答が得られ(回収率33.8%)、うち有効回答は271部であった(有効回答率93.8%)。無効回答の内訳は、3歳以下あるいは16歳以上といった対象年齢外が17例、回答項目の少な

さが1例であった。

C. 結果

1) 患児の属性 (表3)

性別は男児146名(52.5%)、女児130名(46.8%)、無回答1名であった。年齢は4~15歳に分布し、平均は9.8歳(SD2.9)。また就学状況は、幼稚園・保育園31名(11.9%)、小学校179名(64.4%)、中学校66名(23.7%)であった。

表3

	人数	(%)
性別		
男児	146	(52.5)
女児	130	(46.8)
無回答	2	(0.7)
年齢		
4~6歳	38	(13.7)
7~9歳	93	(33.5)
10~12歳	94	(33.8)
13~15歳	53	(19.1)
就学状況		
幼稚園・保育園	33	(11.9)
小学校	179	(64.4)
中学校	66	(23.7)

2) 患児のてんかん発作状況と日常生活自立度 (表4)

てんかん発作の初発年齢は0~14歳に分布し、平均は5.18歳(±3.42SD)であった。ここ1年間の発作状況については、「ほぼ毎日」が28名(10.1%)、「週1回以上」が14名(5.0%)、「月に数回」が30名(10.8%)、「年に数回」が69名(24.8%)、「起こっていない」が137名(49.3%)であった。また、日常生活の自立度については、「(年齢

相応に)自立している」が223名(80.2%)、「一部自立している」が40名(14.4%)、「介助が必要である」が14名(5.0%)、無回答1名であった。

表4

てんかん発作の状況と日常生活自立度
(n=278)

	人数	(%)
発作初発年齢		
0~3歳	100	(36.0)
4~6歳	81	(29.1)
7~9歳	56	(20.1)
10~12歳	30	(10.8)
13~15歳	4	(1.4)
無回答	7	(2.5)
1年間の発作頻度		
ほぼ毎日	28	(10.1)
週1回以上	14	(5.0)
月に数回	30	(10.8)
年に数回	69	(24.8)
起こっていない	137	(49.3)
日常生活自立度		
自立している	223	(80.5)
一部自立している	40	(14.4)
介助が必要である	14	(5.1)
無回答	1	(0.4)

3) 発作頻度とQOLCE-J (表5)

てんかん発作頻度とQOLCE-J各サブスケールおよびトータルスコアとの関連を一元配置分散分析によりみたところ、すべての群において月数回以上発作がみられる群は1年以上発作のない群に比して有意に得点が低かった。また、「記憶」「憂鬱」「不安」以外のすべてのサブスケールにおいて、月数回以上発作

がみられる群は年数回発作がみられる群に比しても有意に得点が低かった。

年数回以上発作がみられる群と1年以上発作のない群との間では、「健康」「QOL」においてのみ有意差がみられた。

QOLCE-J トータルスコアにおいても、月数回以上発作がみられる群は年数回発作後みられる群および1年以上発作のない群に比して有意に得点が低かった。

また QOLCE-J の 16 項目のサブスケールにおいても同様の差が見られたが、記憶、憂鬱、不安においては、発作の無い児と年に数回の児では差が見られなかった。

表5 てんかん発作頻度と QOL との関連

発作頻度の群分けと人数：

A 群（月に数回以上、）72 人

B 群（年に数回）69 人、無し 137 人

		平均値	SD	p	
身体的制限	A 群	59.69	29.85]**]**
	B 群	77.82	25.95		
	なし	85.09	19.36		
活気 / 疲労	A 群	60.77	28.03]**]**
	B 群	73.00	24.57		
	なし	79.56	20.66		
注意力 / 集中力	A 群	53.52	29.77]**]**
	B 群	73.04	26.58		
	なし	78.82	27.79		
記憶	A 群	60.86	30.75]**]**
	B 群	70.46	25.78		
	なし	76.60	25.77		
言語	A 群	57.45	30.05]**]**
	B 群	73.66	25.36		
	なし	80.27	25.16		
対処力	A 群	47.79	32.44]**]**
	B 群	66.33	29.32		
	なし	71.80	30.32		
憂鬱	A 群	77.64	15.12]**]**
	B 群	82.54	14.78		
	なし	85.06	13.25		
不安	A 群	66.30	21.87]**]**
	B 群	73.84	21.05		
	なし	79.55	19.63		
支配感 / 無力感	A 群	67.84	24.18]**]**
	B 群	76.76	20.95		
	なし	82.34	19.68		
自己効力感	A 群	61.33	18.63]*	**

社会的相互作用	B 群	68.99	19.29]**]**
	なし	71.54	17.57		
	A 群	84.23	22.39		
社会活動	B 群	95.58	14.54]**]**
	なし	97.50	8.54		
	A 群	76.41	26.60		
引け目感	B 群	90.83	19.42]**]**
	なし	96.62	8.72		
	A 群	85.28	23.73		
行動	B 群	70.74	14.20]**]**
	なし	73.17	17.06		
	A 群	62.40	18.91		
健康	B 群	71.59	27.69]**]**
	なし	83.50	22.18		
	A 群	57.46	29.31		
QOL	B 群	76.38	21.00]**]**
	なし	86.57	17.51		
	A 群	64.93	25.68		
QOLCE-J	B 群	74.49	15.26]**]**
	なし	78.88	15.99		
	A 群	61.73	18.71		

P は有意確率を表す * p<0.05 ** p<0.01

***p<0.001

考察

同じてんかんの診断を受けている子どもでも、その QOL は、発作頻度に大きく影響を受けることがわかった。身体的制限については、疾患の性質上、発作頻度が高い場合にその程度が高くなるのは仕方が無いと思われるが、自己効力感や引け目感などでも、発作のコントロールされている児に比べて、有意に低下していることがわかった。

難治てんかんの子どもは、その後の生活の中でも完全コントロールを得ることが難しい。今回の研究においても、発作の状況は、QOL に影響する生活のさまざまな面で、評価を下げていることがわかった。

本研究の結果は、てんかんを持つ子どもの対応において、難治てんかんの子どもへの対応が、重要な課題であることを示している。そのためには難治てんかんをきたすさまざまな疾患を把握し、患者指導に生かすとともに、医療の現場や福祉のさまざまな分野の支援者

が、その疾患の特性を認識することが大事だと思われる。

結論

本研究において、難治てんかんのある子どもは、発作のコントロールされているてんかん児に比して、その QOL が大きく低下していることがわかった。難治てんかんをとまなう種々の疾患を認識し、QOL の低下に対する対策を行うことの重要性が示された。

F. 研究発表

論文発表

和文原著

1. 古藤雄大, 石丸友喜, 泉美香, 梶谷優貴, 宮崎千明, 田辺卓也, 伊予田邦昭, 永井利三郎、自閉症スペクトラム児における予防接種の実施状況と受けにくい理由の調査、小児保健研究 73 巻 1 号 Page65-71 (2014)
2. 鳥邊泰久, 荒井洋, 今石秀則, 宇野里砂, 柏木充, 九鬼一郎, 島川修一, 田川哲三, 田邊卓也, 温井めぐみ, 最上由紀子, 永井利三郎, 西田勝, 大阪小児科医会勤務医部会障害児問題検討委員会、在宅小児医療に取り組む(その9) 病院における障がいをもつ子どものレスパイト入院についての検討 大阪小児科医会会報 168 号 Page39-44 (2014)
3. 吉川彰二、佐藤寿哲、永井利三郎 小児から成人への移行期のてんかん診療の現状と患者ニーズに関する研究, てんかん研究, 32 巻 1 号, (2014)
4. 藤本佳子, 永井利三郎, 岡崎伸, 新平鎮博, 池宮美佐子, 川尻三枝, 上安涼子,

富和清隆 発達障害のスクリーニングにおける KIDS(Kinder Infant Development Scale)の活用に関する検討 小児保健研究 73 巻 3 号 Page421-428 (2014)

和文総説

5. 永井利三郎 学校でみられる内科的疾患・異常 観察と対応のポイント「てんかんやその類似疾患の見方と対応のポイント」健康教室 東山書房 Page44-46, (2014)
6. 藤本佳子, 永井利三郎, 岡崎伸, 新平鎮博, 池宮美佐子, 川尻三枝, 上安涼子, 富和清隆 発達障害のスクリーニングにおける KIDS (Kinder Infant Development Scale) の活用に関する検討 小児保健研究 73 巻 3 号 Page421-428 (2014)
7. 永井利三郎, 松浦雅人, 井上有史 てんかんの教育 Epilepsy 8 巻 1 号 Page7-13 (2014)
8. 永井利三郎(分担) てんかん専門医ガイドブック 「小児欠神てんかん」日本てんかん学会編 診断と治療社 2014 年 3 月
9. 永井利三郎 ペアレントトレーニングについて 小児科診療 UP-to-DATE p38-42 2014 第 8 号
10. 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医生活を支える 教育・保健マニュアル 診断と治療社 2014

英文原著

11. Fujimoto K, Nagai T, Okazaki S, Kawajiri M, Tomiwa K Development and verification of child observation sheet for 5-year-old children. Brain Brain Dev. 2014 Feb;36(2):107-15.

12. Azuma J, Nabatame S, Nakano S, Iwatani Y, Kitai Y, Tominaga K, Kagitani-Shimono K, Okinaga T, Yamamoto T, Nagai T, Ozono K. Prognostic factors for acute encephalopathy with bright tree appearance. *Brain Dev.* 2014 Apr 28. pii: S0387-7604(14)00095-3. doi: 10.1016/j.braindev.2014.04.001.

学会発表

1. 青天目信, 下野九理子, 富永康仁, 岸本加奈子, 谷河純平, 山崎早苗, 中野さやか, 岩谷祥子, 三善陽子, 永井利三郎, 大園恵一 思春期前後の Glut-1 欠損症の患者の臨床経過について 第 48 回てんかん学会 平成 26 年 10 月 3、4 日 東京 (2014)
2. 岩谷祥子, 中野さやか, 岸本加奈子, 谷河純平, 山崎早苗, 富永康仁, 青天目信, 下野九理子, 沖永剛志, 永井利三郎, 大園恵一 Late-onset epileptic spasms に対する治療効果の検討 第 48 回てんかん学会 平成 26 年 10 月 3、4 日 東京 (2014)
3. 下野九理子, 貴島晴彦, 岩谷祥子, 富永康仁, 青天目信, 押野悟, 永井利三郎, 大園恵一 WEST 症候群の診断と治療を巡って West 症候群に対する外科的治療の適応、第 48 回てんかん学会 平成 26 年 10 月 3、4 日 東京 (2014)
4. 高尾徹也, 惣田哲次, 竹澤健太郎, 木内寛, 宮川康, 辻村晃, 永井利三郎, 佐藤健二, 野々村祝夫 色素性乾皮症患者における神経因性膀胱の疫学的研究 日本泌尿器科学会総会 102 回 東京 (2014)
5. 富永康仁, 岸本加奈子, 谷河純平, 新寶理子, 山崎早苗, 中野さやか, 濱田悠介, 岩谷祥子, 青天目信, 下野九理子, 村山圭, 永井利三郎, 大園恵一 乳酸・ピルビン酸正常で筋の呼吸鎖酵素活性低下より診断したミトコンドリア呼吸鎖異常症の 2 例 第 56 回日本小児神経学会総会 浜松 (2014)
6. 山崎早苗, 青天目信, 岸本加奈子, 新寶理子, 中野さやか, 岩谷祥子, 富永康仁, 下野九理子, 難波範行, 荒井洋, 酒井則夫, 永井利三郎, 大園恵一 Allan-Herndon-Dudley Syndrome(AHDS)の神経学的特徴 第 56 回日本小児神経学会総会 浜松 (2014)
7. 岩谷祥子, 中野さやか, 岸本加奈子, 谷河純平, 山崎早苗, 富永康仁, 青天目信, 下野九理子, 沖永剛志, 永井利三郎, 大園恵一 Late-onset epileptic spasm の臨床経過と長期予後の検討 第 56 回日本小児神経学会総会 浜松 (2014)
8. 青天目信, 岸本加奈子, 谷河純平, 山崎早苗, 新寶理子, 中野さやか, 岩谷祥子, 富永康仁, 下野九理子, 沖永剛志, 酒井規夫, 永井利三郎, 大園恵一 West 症候群の病因別治療成績の後方視的検討 第 56 回日本小児神経学会総会 浜松 (2014)
9. 柏木充, 荒井洋, 今石秀則, 宇野里砂, 九鬼一郎, 島川修一, 田川哲三, 田辺卓也, 鳥邊泰久, 永井利三郎, 西田勝, 最上友紀子 成人期を迎える子どもをもつ保護者のてんかん診療についての認識 第 56 回日本小児神経学会総会 浜松 (2014)
10. 守口絵里, 永井利三郎, 伊藤美樹子 てんかんをもつ子どものための QOL 測定尺度 QOLCE 日本語版の開発 第 56 回日本小児神経学会総会 浜松 (2014)
11. 下野九理子(大阪大学 大学院連合小児発達学研究科), 岸本加奈子, 谷河純平,

- 山崎早苗, 中野さやか, 岩谷祥子, 北岡太一, 窪田拓生, 富永康仁, 青天目信, 沖永剛志, 永井利三郎, 大園恵一 結節性硬化症の Everolimus 治療の経験 第 56 回日本小児神経学会総会 浜松 (2014)
12. 永井利三郎 被災地における発達課題をもつ子どもたち 気仙沼市での取り組みから 気仙沼市における支援活動の報告 第 56 回日本小児神経学会総会 浜松 (2014)
13. 永井利三郎 被災地における発達障害支援の課題 ～支援者の支援～ 第 23 回 LD 学会 2014 年 11 月 大阪
14. 瀬戸純一、三宅明佳里、母ヶ野直美、西本詩織、柴田沙織、波田野希美、藤原彩子、永井利三郎 高立保育所における障がい児保育の現状と課題 第 61 回小児保健学会学術集会 2014 年 6 月 20-22 日 福島
15. 三宅明佳里、母ヶ野直美、西本詩織、柴田沙織、瀬戸純一、波田野希美、藤原彩子、永井利三郎 発達障がい児及び気になる児への保育対応について 第 61 回小児保健学会学術集会 2014 年 6 月 20-22 日 福島
16. 母ヶ野直美、三宅明佳里、母ヶ野直美、西本詩織、柴田沙織、瀬戸純一、波田野希美、藤原彩子、永井利三郎 予防接種場面における子どもの行動に対する保護者の困難感 第 61 回小児保健学会学術集会 2014 年 6 月 20-22 日 福島
17. 波田野希美、母ヶ野直美、三宅明佳里、母ヶ野直美、西本詩織、柴田沙織、瀬戸純一、藤原彩子、永井利三郎 小児科クリニックにおける小児の予防接種対応の現状 - インタビュー調査から - 第 61 回小児保健学会学術集会 2014 年 6 月 20-22 日 福島
18. 西本詩織、波田野希美、母ヶ野直美、三宅明佳里、母ヶ野直美、柴田沙織、瀬戸純一、藤原彩子、永井利三郎 予防接種を受ける子どもへの保護者による説明と接種後の対応 第 61 回小児保健学会学術集会 2014 年 6 月 20-22 日 福島
19. 古川恵美、永井利三郎 思春期の高機能広汎性発達障害のある子どもをもつ保護者を支える ペアレント・トレーニングの経験 第 61 回小児保健学会学術集会 2014 年 6 月 20-22 日 福島
20. 柴田沙織、西本詩織、波田野希美、母ヶ野直美、三宅明佳里、母ヶ野直美、瀬戸純一、藤原彩子、永井利三郎 農政麻痺における広汎性発達障害特性に関する調査 第 61 回小児保健学会学術集会 2014 年 6 月 20-22 日 福島
21. 瀬戸純一、西本詩織、波田野希美、母ヶ野直美、三宅明佳里、母ヶ野直美、柴田沙織、藤原彩子、永井利三郎 公立保育所における障がい児保育の現状と課題 第 61 回小児保健学会学術集会 2014 年 6 月 20-22 日 福島
- G. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得 なし
 2. 実用新案登録 なし

平成 26 年度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

分担研究者 小林 勝弘 岡山大学病院小児神経科 講師

研究要旨

希少難治性てんかんのレジストリ調査を中国・四国地区で実施するにあたり、端緒として岡山大学倫理委員会の承認を得て患者登録を開始し、17 症例を登録することができた。また早期乳児てんかん性脳症（大田原症候群と早期ミオクロニー脳症 EME）の脳波に統計学的手法による時間・周波数分析を応用することで、異常高周波活動を発作間欠時脳波の suppression-burst パターンから検出しこの病型における病態と深く関わることを示した。

A. 研究目的

希少難治性てんかんの患者数、臨床所見や経過を含む全貌を明らかにするとともに、治療法の開発に資するというレジストリの全体的目標のために準備を進めている。中国・四国地区で希少難治性てんかんの調査を実施するにあたり、端緒として岡山大学倫理委員会の承認を得て患者登録を開始したので、その登録内容をまとめる。

このレジストリと平行して、小児期の希少難治性てんかんの代表である West 症候群とその類縁病型の病態生理を探るための多面的研究を行っている。これまで各種小児てんかんの脳波分析により gamma (40 ~ 80 Hz) および ripple (80 ~ 150 Hz) 帯域速振動 fast oscillations が頭皮脳波から検出でき、これが病態と強く関係していることを示してきた。

既に ripple 帯域高周波振動 (high-frequency oscillations, HFOs) は睡眠時持続性棘徐波 (CSWS) を示すてんかんや良性小児部分てんかんにおいて棘波に

伴い検出されていたが (Kobayashi et al. Epilepsia 2010; Kobayashi et al. Epilepsia 2011)、West 症候群や早期乳児てんかん性脳症（大田原症候群と早期ミオクロニー脳症 EME）の発作間欠時脳波からは検出されていなかった。そこで脳波分析を工夫することで早期乳児てんかん性脳症の suppression-burst (SB) パターンから高周波成分を検出し、その病態の解明を試みた。

B. 研究方法

1. 希少難治性てんかんのレジストリ登録

岡山大学病院小児神経科において診療している希少難治性てんかんの患者・患児を、本人もしくは家族の同意を得て登録する。

2. 早期乳児てんかん性脳症の脳波分析

6例の早期乳児てんかん性脳症の乳児（大田原症候群 3例、EME 3例）から記録した NREM睡眠中において、suppression部分に対してburst部分で優位に増加している活動

を、false discovery rate (FDR) による調整を施した統計学的時間・周波数分析の手法 (Kobayashi et al. Clin Neurophysiol 2009) を応用して検出した。

対比のため種々の脳障害により tracé alternant (TA) を示す 9 例の新生児において、TA につき同様の分析を行った。

(倫理面への配慮)

この調査にあたっては岡山大学倫理委員会の承認を受け、患者のプライバシーに留意した。

C. 研究結果

1. 希少難治性てんかんのレジストリ登録

岡山大学倫理委員会の承認後に 17 例の登録を実施することができた。その内訳は病型としては West 症候群 10 例、Lennox-Gastaut 症候群 3 例、Dravet 症候群 1 例、Angelman 症候群 1 例、視床下部過誤腫による笑い発作 1 例、MELAS に伴う局在関連性てんかん 1 例であり、性別では男 9 例、女 8 例、登録時年齢群では乳児期 4 例、1~5 歳 7 例、6~10 歳 1 例、11~20 歳 3 例、21 歳以上 2 例であった。

2. 早期乳児てんかん性脳症の脳波分析

早期乳児てんかん性脳症の全例で周波数帯域 80~150 Hz において SB の群発に伴い有意なパワーの増強が認められた (図 1)。これは両側頭頂・後頭部において特に顕著であった。一方 TA ではこのような高周波帯域のパワー上昇は認めなかった (図 2)。

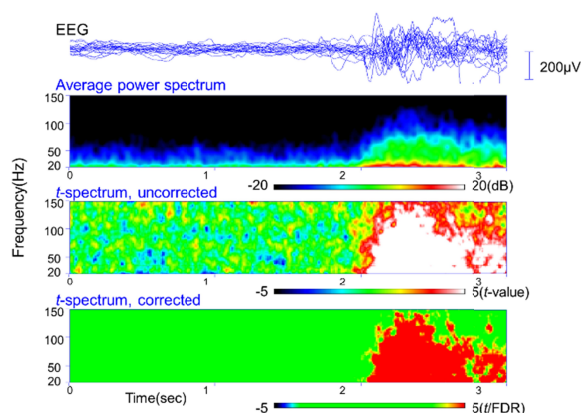


図 1. 統計学的時間・周波数分析による SB パターンにおける高周波パワー変化の検出
SB を含む脳波データ区間 (1 段目) を選び、単純な時間・周波数分析 (2 段目) やその suppression 部分との対比による t 値のノイズの多いスペクトル (3 段目) では有意な変化を示す周波数を確定できない。FDR による補正を施したスペクトル (4 段目) では 150 Hz に達する高周波帯域でのパワー増強が赤で示される。

D. 考察

希少難治性てんかんのレジストリを開始することができた。これは大きな問題の解決のための第一歩となると期待される。

また早期乳児てんかん性脳症の脳波分析で、発作間欠時の SB における 150 Hz に達する ripple 帯域高周波活動の有意な上昇は、早期乳児てんかん性脳症の病態と深い関係があることが示された。

E. 結論

希少難治性てんかんという困難な問題を解決するためには、この度開始したレジストリによる疫学的調査と、従来からの手法による病態解明の両者が共に車の両輪として必要である。

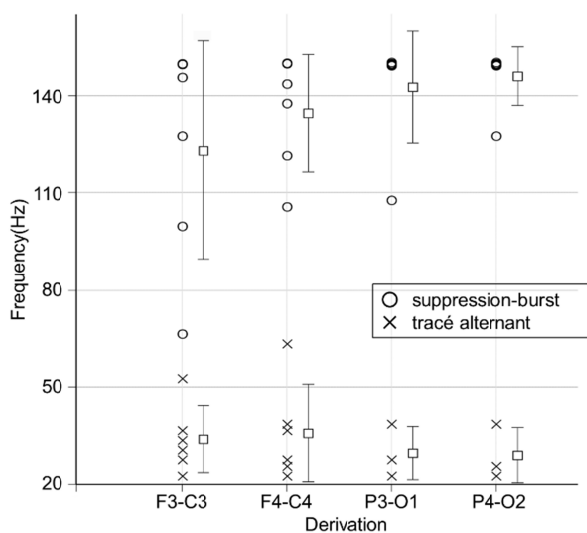


図 2. 統計学的時間・周波数分析において有意な上昇を認めた最高周波数
SB では高周波パワーの上昇が特に両側頭頂・後頭部において顕著であった。一方 TA ではパワー上場は 70 Hz 未満に局限していた。

F. 研究発表

論文発表

Toda Y, Kobayashi K, Hayashi Y, Inoue T, Oka M, Endoh F, Yoshinaga H, Ohtsuka Y. EEG high-frequencies in suppression-burst in infantile epileptic encephalopathy. Brain Dev, in press.

学会発表等

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

3. その他 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

研究分担者 馬場 啓至 国立病院機構長崎医療センター 脳神経外科部長

研究要旨

希少難治性てんかんを全国規模で集積し、疾患登録と観察研究（横断研究、縦断研究）を行う目的で、九州沖縄地区の基幹病院である当院における対象疾患の症例登録を開始した。

A．研究目的

前年度からの研究継続として、稀少難治性てんかんの全国規模のレジストリ構築に向けて準備を行い、対象患者の選択、および症例の登録を開始する。

B．研究方法

九州沖縄地区のてんかん診療における基幹病院のひとつである当院において、対象となる希少難治性てんかん症候群（対応する原疾患を含む）につき対象患者のリクルートを行い、研究班（JRESG: Japan Rare Epilepsy Syndrome Study Group）のプロトコールに従ってレジストリへの登録を開始する。

（倫理面への配慮）

JRESG の分担研究者である独立行政法人国立病院機構静岡てんかん・神経医療センターにおいて、すでに倫理委員会での厳格な審査が行われ承認されている結果をふまえ、当院における倫理委員会の審査は必要ないという院長の承認を得て研究に参加している。

C．研究結果

当院において平成 26 年 12 月末の時点で定期的にフォローアップしている対象患者数は下記の通りである。

早期ミオクロニー脳症	1
West 症候群	39
Doose 症候群	3
Dravet 症候群	2
遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん	1
Lennox-Gastaut 症候群	27
片側けいれん・片麻痺・てんかん症候群	2
Aicardi 症候群	1
Sturge-Weber 症候群	4
傍 Sylvius 裂症候群	2
片側巨脳症	5
限局性皮質異型性	17
視床下部過誤腫	2
海馬硬化症	40
結節性硬化症	13

対象とされる 24 疾患のうち 15 疾患を網羅し患者総数は 164 例であった。患者あるいは保護者に対して研究参加同意書取得を進めており、平成 27 年 1 月末の時点で 10 名から同意書を取得している。同意書が得られた患者に対して情報収集を行い、レジストリへの登録準備を進めている。

D . 考察

当院で定期的に診療を行っている対象疾患患者数は164名と多く、対象疾患も15疾患と幅広く、年齢層も乳幼児から成人までカバーできている。ただしうち約7割以上でてんかん外科手術が施行されており、治療法としてはやや偏りが多くなることが予想される。長崎県内の患者は半数程度で、他は九州あるいは西日本や関東からの症例も含まれており、地元での主治医は別に有している患者が多いのが特徴である。今後レジストリ登録を進めて行くにあたり、地元病院からの登録重複の可能性が高いため、入力の際には慎重を要する。

E . 結論

希少難治性てんかんのレジストリ構築に向け、対象疾患症例のリクルートと登録準備を開始した。当院の特徴として遠方在住の患者が多く、定期受診あるいは定期入院は年に1-2回と少ないため、患者あるいは保護者からの同意書取得に時間を要しており、まだ同意書が得られた患者は1割にも満たないが、次年度には大多数の登録が終了できるよう徐々に進めていく予定である。

F . 研究発表

論文発表

1. 馬場啓至 学会専門医の役割(てんかん医療と教育:人材育成と啓発のための提言) てんかん研究 31(3);528,2014.
2. 本田涼子. てんかん外科. 小児科診療 78:241-246,2015.

学会発表

1. Baba H. Update pediatric surgery in Japan. Callosotomy and subsequent respective or disconnective surgery for

pediatric epilepsy. 19th Korean Epilepsy congress (2014. 6.12-14, Seoul Korea)

2. Baba H. Current Condition of Epilepsy Surgery in Japan and Preoperative Evaluation and Surgical Treatment of Intractable Epilepsy. International Epilepsy Symposium. Almaty Kazakhstan, 2014.10.14-15.
3. Baba H. Current Condition of Epilepsy Surgery in Japan and Preoperative Evaluation and Surgical Treatment of Intractable Epilepsy. Almaty Kazakhstan, 2014.10.14-15.
4. Toda K. Corpus callosotomy and subsequent resective or disconnective surgery for symptomatic generalized epilepsy in children. Plenary Session 5: Palliative Surgery - Callosotomy and VNS-. 8th Asian Epilepsy Surgery Congress. Tokyo 2014.10.4-6
5. Toda K, Baba H, Ono T, Honda R. Utility of ECD-SPECT after corpus callosotomy for children with MRI-negative refractory epilepsy. 8th Asian Epilepsy Surgery Congress. Tokyo, 2014.10.4-6.
6. Toda K, Baba H, Ono T, Honda R. Is diffusion tensor imaging useful to localize the epileptic focus in children with MRI-negative epilepsy? American Epilepsy Society 2014 68th Annual Meeting, Seattle (USA), 2014.12.5-9.
7. Ono T, Baba H, Toda K, Honda R. Central cortex-preserving multilobar surgery: an alternative option for patients with hemispheric pathology and minimal motor deficit. American Epilepsy Society 2014

- 68th Annual Meeting, Seattle (USA), 2014.12.5-9.
8. Ryoko Honda, Yuu Kaneko, Yoshiaki Saito, Eiji Nakagawa, Kenji Sugai, Masayuki Sasaki, Takanobu Kaido, Akio Takahashi, Taisuke Otsuki. Comparative analysis of spike source between high-density EEG and MEG. American Epilepsy Society 2014 68th Annual Meeting, Seattle (USA), 2014.12.5-9.
 9. 戸田啓介、馬場啓至、小野智憲、本田涼子 . 小児難治てんかん外科治療における ECD-SPECT の役割 .第 37 回日本てんかん外科学会,大阪, 2014.2.6-7.
 10. 戸田啓介. 小児てんかんの外科治療. 第 37 回日本てんかん外科学会 合同教育セミナー, 大阪, 2014.2.6-7.
 11. 戸田啓介、馬場啓至、小野智憲、本田涼子 .てんかん外科における拡散テンソル画像 (diffusion tensor imaging: DTI) の役割 . 第 22 回九州・山口脳神経外科セミナー, 福岡, 2014.8.23-24.
 12. 戸田啓介、馬場啓至、小野智憲、本田涼子、小野憲璽. 拡散テンソル画像 (diffusion tensor imaging: DTI)は小児の難治てんかんの焦点診断に有効か? 第 48 回日本てんかん学会, 東京, 2014.10.3-4.
 13. 戸田啓介. MRI-negative epilepsy におけるてんかん焦点可視化の試み. 第 48 回日本てんかん学会 シンポジウム 3 Surgically remediable epilepsy の早期診断と早期治療 . 第 48 回日本てんかん学会, 東京, 2014.10.3-4.
 14. 戸田啓介、馬場啓至、小野智憲、本田涼子、伊東正博. 当院で経験した脳室上衣下巨細胞生星細胞腫 (subependymal giant cell astrocytoma) の 4 例. 第 73 回日本脳神経外科学会総会, 東京, 2014.10.9-11.
 15. 小野智憲、馬場啓至、戸田啓介、本田涼子. 乳幼児期に切除外科治療を受けたてんかん患児の発達予後. 第 37 回日本てんかん外科学会,大阪, 2014.2.6-7.
 16. 小野智憲、馬場啓至、戸田啓介、本田涼子. 片側後頭葉がウエスト症候群や脱力発作の責任病巣であったと考えられた 1 例. 第 37 回日本てんかん外科学会, 大阪, 2014.2.6-7.
 17. Ono T, Baba H, Toda K, Honda R. Central cortex-preserving multilobar surgery: an alternative option for patients with hemispheric pathology and minimal motor deficit. 第 48 回日本てんかん学会, 東京, 2014.10.2-3. (English Presentation Award)
 18. Ono T, Baba H, Toda K, Honda R. Development of the corpus callosum: a quantitative study with MRI and intraoperative evoked potentials in patients with epilepsy. 第 44 回日本臨床神経生理学会学術大会, 福岡, 2014.11.19-21.
 19. 本田涼子、斎藤義朗、齋藤貴志、中川栄二、須貝研司、佐々木征行、奥村彰久. 症候と発作時脳波に基づくてんかん性スパズムの病態考察. 第 56 回日本小児神経学会, 浜松, 2014.5.29-31.
 20. 本田涼子、小野智憲、戸田啓介、馬場啓至. 慢性硬膜下電極脳波にても焦点の同定が困難であった前頭葉てんかんの一例. 第 9 回日本てんかん学会九州地方会, 福岡, 2014.7.12.
 21. 本田涼子、金子裕、齋藤義朗、中川栄二、須貝研司、佐々木征行、開道貴信、高橋章夫、大槻泰介. 高密度脳波と MEG

における電流源の比較解析． 第 48 回日本
てんかん学会，東京，2014.10.2-3.

22. 馬場啓至 広範囲にてんかん性異常
を認める難治てんかんの外科 脳梁離断
術を base とした外科治療戦略 . 第 50
回奈良エPILEプシークラブ，橿原市，
2014.5.23.

G . 知的財産権の出願・登録状況（予定を含
む。）

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

厚生労働科学研究委託費（障害者対策等政策研究事業）
分担研究報告書

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

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

研究協力者 人見健文 同臨床病態検査学 助教

松本理器 同てんかん・運動異常生理学 准教授

下竹昭寛、小林勝哉、井上岳司 臨床神経学講座

研究要旨

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

A. 研究目的

希少難治性てんかん（難治のてんかんを伴う希少代謝性疾患や染色体異常等を含む）を全国規模で集積し、さらに追跡調査を行って、病態、発達・併存障害、治療反応、社会生活状態、死亡に関する疫学的な根拠を得る。本研究は疾患登録と観察研究（横断研究、縦断研究）から構成される。疾患登録の目的は、全体及び疾患分類別の患者数の把握と死亡率の推定である。横断研究の目的は、本邦における希少難治てんかん患者の病態の現状把握、罹病期間と病態の関係の検討である。縦断研究の目的は、2年間の病態、障害の程度、社会生活状況の推移の把握である。特にてんかん症候群のなかで、て

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

B. 研究方法

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

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

C. 研究結果

当院からは主に自己免疫性てんかん、進行性ミオクローヌステんかんの患者の登録を開始した。本研究では、27 疾患を含む 21 の希少難治性てんかん症候群およびそれ以外の希少難治性てんかんと 24 の原因疾患を対象にレジストリを構築し、全国規模で症例を集積し、さらに追跡調査を行って、我が国における希少難治性てんかんの病態、発達・併存障害、治療反応、社会生活状態に関する疫学的な根拠を得ることができると予想される。

D. 考察

この研究により、診断基準、重症分類、診療・治療およびケアの指針を作成・改訂・普及し、適切な医療支援・福祉政策に役立てることが期待される。さらにこの貴重なデータベースを活用して、臨床研究/治験や基礎・臨床の橋渡し研究に有効に活用することもでき、その基盤整備も行う予定である。

E. 結論

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

トリー構築を実践することによって、病態、治療反応、社会生活状態、死亡に関する疫学的な根拠を得ることが可能となった。

F. 研究発表

発表：国内学会（一般、日本語）

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

平成26年11月19日～21日.

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

発表: 国内学会 (一般、英語)

1. Borgil B, Matsuhashi M, Nakano N, Iida K, Shimotake A, Matsumoto R, et al. Slow cortical potential shift as a candidate marker for the efficacy of vagus nerve stimulation for seizure suppression. Neuroscience 2014. 横浜; 平成26年9月11日.
2. Borgil B, Matsumoto R, Nakano N, Matsuhashi M, Shimotake A, Fumuro T,

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

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

発表: 国際学会 (一般)

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

国際学会 (招請講演・シンポジウム)

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

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

2. 下竹昭寛、松本理器、池田昭夫： てんかん治療の進歩. 神経内科 2014、80、210-7.
 3. 武山博文、松本理器、三枝隆博、池田昭夫： 側頭葉てんかんの認知機能と扁桃体. Clinical Neuroscience 2014、32、680-2.
- 【書籍翻訳 Translated chapters】
1. 井上岳司、小林勝哉、下竹明寛、池田昭夫： 第 50 章 てんかん発作とてんかん(パート VII 無意識下および意識下の神経情報処理). カンデル神経学(日本語翻訳版). 東京、メディカル・サイエンス・インターナショナル、2014.
 4. Fumuro T, Matsumoto R, Shimotake A, Matsuhashi M, Inouchi M, Urayama S, Sawamoto N, Fukuyama H, Takahashi R, Ikeda A: Network hyperexcitability in a patient with partial reading epilepsy: Converging evidence from magnetoencephalography, diffusion tractography, and functional magnetic resonance imaging. Clin Neurophysiol 2014, (in press).
 5. Kanazawa K, Matsumoto R, Imamura H, Matsuhashi M, Kikuchi T, Kunieda T, Mikuni N, Miyamoto S, Takahashi R, Ikeda A: Intracranially-recorded ictal direct current shifts may precede high frequency oscillations in human epilepsy. Clin Neurophysiol 2014, (in press).

雑誌

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

- Shibata S, Kikuchi T, Sawamoto N, Mikuni N, Ikeda A, Fukuyama H, Miyamoto S: Intraoperative dorsal language network mapping by using single-pulse electrical stimulation. *Human Brain Mapping* 35:4345-4361 (2014).
9. Fumoto N, Mashimo T, Masui A, Ishida S, Mizuguchi Y, Minamimoto S, Ikeda A, Takahashi R, Serikawa T, Ohno Y: Evaluation of seizure foci and genes in the Lgi1L385R/+ mutant rat. *Neuroscience Research* 2014, 80: 69-75.
10. Jingami N, Matsumoto R, Ito H, Ishii A, Ihara Y, Hirose S, Ikeda A, Takahashi R: A novel SCN1A mutation in a cytoplasmic loop in intractable juvenile myoclonic epilepsy without febrile seizures. *Epileptic Disord* 2014, 16: 227-31.
11. Takaya S, Ikeda A, Mitsueda-Ono T, Matsumoto R, Inouchi M, Namiki C, Oishi N, Mikuni N, Ishizu K, Takahashi R, Fukuyama H: Temporal Lobe Epilepsy with Amygdala Enlargement: A Morphologic and Functional Study. *J Neuroimaging* 2014, 24: 54-62.
12. Wang B, Wang X, Ikeda A, Nagamine T, Shibasaki H, Nakamura M: Automatic reference selection for quantitative EEG interpretation: Identification of diffuse/localised activity and the active earlobe reference, iterative detection of the distribution of EEG rhythms. *Med Eng Phys* 2014, 36: 88-95.
13. 戸島麻耶, 人見健文, 陣上直人, 谷岡洗介, 山門穂高, 松本理器, 高橋幸利, 池田昭夫, 高橋良輔: 急性無菌性髄膜脳炎の経過中に局所性皮質反射性ミオクローヌスを呈し抗グルタミン酸受容体抗体が検出された2例. *臨床神経学* 2014, 54: 543-9.
14. Matsumoto R, Mikuni N, Nanaka K, Usami K, Fukao K, Kunieda T, Takahashi Y, Miyamoto S, Fukuyama H, Takahashi R, Ikeda A: Did parietal tumor produce triple seizure foci by anti-NMDAR antibody? *Epil Disord*, (in press), 2015
- G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし

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

研究分担者 渡辺 英寿 自治医科大学 教授

研究要旨

難治性てんかんの自験例につき症例を逐次登録する事業に参加する。倫理委員会の承認を得るのに時間を費やしたため、登録事業はようやく準備ができた段階であり、今後の登録を期待している。

A．研究目的

難治性てんかんの自験例につき症例を逐次登録する事業に参加する。

B．研究方法

最初のステップとして本学内の倫理審査委員会から臨床研究としての承認を得る。対象患者は過去3年から本研究を開始後の難治性の側頭葉てんかんで海馬摘出術を施行した症例とする。

（倫理面への配慮）

症例登録のために倫理委員会の審査を得た後、患者からの書面での承諾を得てから登録を行う。

C．研究結果

本年は倫理委員会の承認を得るために多くの時間を費やし、去る2月に承認を得たところである。過去の症例に関しては、順次外来で承諾を得つつ登録を開始している。

D．考察

全国的な症例登録に関しては外科系の全例登録研究が先行している。平成23年より、日本外科学会、日本消化器外科学会などの各種臨床

学会が中心となって、『一般社団法人National Clinical Database』（以下、NCD）を設立し、全国の手術症例を登録するもので平成23年に発足している。目的は、医療の現状を把握することによって、医療の質の改善に向けた検討を行うことでてんかんにおける本研究と目的を同一としている。私の所属する脳神経外科学会でも平成26年から登録に参加している。

さててんかんの本研究に関しては、過去3年で当施設では10例の側頭葉てんかんの切除手術を行っている。今後は例年とペースであれば年間に3-4例の症例が登録可能と考えている。

E．結論

登録事業はようやく準備ができた段階であり、今後の登録を期待している。

G．研究発表

論文発表

1. 小黒恵司,横田英典,檀一平太,渡辺英寿:倍密度光トポグラフィーへの挑戦.認知神経科学14(1):27-34,2012.
2. 渡辺英寿:NIRS検査によるてんかん焦点の診断.シリーズアクトリアル脳神経疾患の

臨床てんかんテキストNew

Version:149-157,2012.

3. 小黒恵司, 横田英典, 伊沢彩乃, 檀一平太, 渡辺英寿, 光トポグラフィーの基礎と応用
倍密度光トポグラフィーへの挑戦, 認知神経科学, 13巻2号 Page169, 2011

学会発表

1. 小黒恵司, 横田英典, 水谷勉, 佐野俊文, リゼキエドミ エディソン, 檀一平太, 渡辺英寿:
光トポグラフィーのてんかん焦点診断への

応用(シンポジウム). 第15回日本ヒト脳機能マッピング学会, 東京, 2013年7月5日.

2. 小黒恵司, 横田英典, 水谷勉, 渡辺英寿: 栃木県内てんかん診療の実際とネットワーク構築-エピネット栃木. 紹介患者動向. 1, 2次診察施設アンケート-. 第47回日本てんかん学会学術集会, 北九州, 2013年10月11日.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 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

研究分担者 奥村 彰久 愛知医科大学小児科 教授

研究要旨

我が国における希少難治性てんかんの診療内容を全国規模で集計したデータはいまだ存在しない。この研究の目的は、希少難治性てんかんのレジストリを構築しその全体像を明らかにすること、また、そのデータを用いて、治療や疾患経過についての研究を大規模かつ円滑に行えるようにすることである。そのため我々は、診療中の難治性てんかんのレジストリへの登録を行った。登録した症例はウエスト症候群5例、進行性ミオクローヌステんかん1例で、これらの症例の病因、治療経過は多様であった。登録した症例は今後も縦断的研究を行い、また、症例のレジストリ登録も継続する。症例を蓄積することにより、我が国の希少難治性てんかんの全体像が明らかになるだけでなく、そのデータは治療や疾患経過についての今後の研究にも有用である。

A．研究目的

希少難治性てんかんの診療は数多くの施設で行われているが、我が国におけるその頻度、内訳、治療方法、経過などを全国的な協力体制の下で集計した研究は未だ存在しない。この研究の目的は、希少難治性てんかんのレジストリを構築することによって、我が国における希少難治性てんかんの全体像を明らかにし、そのデータを今後の研究に活かせるよう整備することである。我々は、当施設で診療を行っているウエスト症候群をはじめとする難治性てんかんの登録を行い、レジストリの補完に努めることとした。

B．研究方法

愛知医科大学病院では約200例のてんかん症例の定期的診療を行っている。このなかから、対象となる21疾患およびその他の難治性てんかん症例の登録を行った。登録を行った各症例について、てんかんの発症時期、遺伝

学的背景その他のてんかんを惹起したと考えられる原因

因、知的障害の有無とその程度、画像異常の有無、治療内容などについての情報を提供した。そのデータを用いて、各疾患の年間発生数などの横断的研究、および、年次経過ごとの変化についての縦断的研究を行う。

（倫理面への配慮）

本研究においては臨床情報の登録を行うのみで、採血などの侵襲を伴う行為は行なわなかった。レジストリに登録する個人情報は、生年月日および各施設におけるIDのみとし、当施設以外ではレジストリから個人の特定を行うことができないように配慮した。本研究についての情報を当施設のホームページに掲載し、本研究についての問い合わせ、および参加の是非についての患者の希望を今後も表明できるようにする。

C．研究結果

当施設からは、ウエスト症候群5例、進行

性ミオクローヌステんかん (PME) 1 例の登録を行った。

ウエスト症候群症例の原因疾患は、21 トリソミー (RESR-375)、周産期脳障害 (低酸素性虚血性脳障害) (RESR-380、RESR-383)、LIS1 領域の欠失による滑脳症 (RESR-381)、結節性硬化症 (RESR-382) と多様であった。発症月齢は 5 か月から 8 か月で、月齢が若いことから知的障害の程度の判断は難しいものの、多くの症例で軽度以上の障害があると考えられた。治療については、RESR-380 はゾニサミドが有効であったため ACTH 治療に至らなかったが、その他の症例では ACTH 治療を行った。ACTH 治療に対する反応は、RESR-382 を除いたほとんどの症例で良好であった。RESR-375 は ACTH 治療中にノロウイルス腸炎を発症したため ACTH 治療を中断したが、同時期に発作は消失し、それ以降も再発を認めていない。RESR-382 は ACTH 治療で脳波所見は著明に改善したがスパズム発作は消失しなかった。ACTH は連日投与を 3 週間、確実投与を 1 週間行った。その後トピラメートの投与で発作消失したが食欲不振の副作用に悩まされている。

PME の 1 例 (RESR-498) は 11 歳発症で、日常生活でのミオクローヌス、全身痙攣、音過敏を認めた。体性感覚誘発電位にて巨大波を認め、PME と診断した。クロナゼパムを内服することにより、症状が抑制された。病因未特定であるが、病歴からはウンフェルリヒト・ルンドボルグ病が疑われている。

登録を行った症例については縦断的研究 (RESR-L14) を通じて臨床症状の経年的変化の登録を行う。現在までに登録を行った症例に加えて、当施設からは今後も年間 10 例前後の症例登録が見込める。これらの症例を登録したレジストリを用いることにより、我が国における希少難治性てんかんの年間発生数、

臨床症状、治療内容、予後などの全体像が明らかになることが期待できる。

D . 考察

我が国においては難治てんかんの診療は盛んに行なわれているものの、全国レベルでの統一されたデータベースは存在しなかった。そのため、その頻度や治療内容については、各施設からの比較的小規模な報告を参考にせざるを得ず、その全体像を把握することは困難であった。しかし今回の研究で、全国的なレジストリ登録を行うことによって、その全体像が明らかになると考えられる。

レジストリ登録の際には、アクセスの簡便さおよび登録のしやすさが重要である。アクセスについてはインターネットを使用することにより利便性が向上している。登録のしやすさについては、誤った数値を登録しても自動チェックが行われないなど、改善の余地があると考えられる。生年月日以前の日付を発症年月日に指定できないようにするなどの配慮があった方が、ヒューマンエラーを減少し労力の軽減につながると考えられる。

データの活用方法については、参加施設が自由にデータの利用を行い、解析を行うことができることが望ましい。登録症例のデータを簡単な操作によって表形式で抽出し入手できるようになれば、レジストリの有用性はさらに高まると考えられる。

E . 結論

希少難治性てんかんのレジストリ登録を行った。当施設からはウエスト症候群 5 例、進行性ミオクローヌステんかん 1 例の登録を行った。今後も症例を登録・蓄積することにより、その全体像が明らかになるだけでなく、そのデータは経過・治療についての研究にも

有用となる。

F . 研究発表

論文発表

1. Okumura A, Abe S, Nakazawa M, Shimizu T.
2. Is attitude toward epilepsy and driving affected by media coverage? *Pediatr Int.* 2014; 56(5): 759-762.
3. Okumura A, Yamamoto T, Miyajima M, Shimojima K, Kondo S, Abe S, Ikeno M, Shimizu T. 3p Interstitial Deletion Including PRICKLE2 in Identical Twins With Autistic Features. *Pediatr Neurol.* 2014; 51(5):730-733.
4. Takanashi J, Taneichi H, Misaki T, Yahata Y, Okumura A, Ishida Y, Miyawaki T, Okabe N, Sata T, Mizuguchi M. Clinical and radiologic features of encephalopathy during 2011 E coli O111 outbreak in Japan. *Neurology.* 2014 Feb 18; 82(7): 564-572.
5. Kato T, Tsuji T, Hayakawa F, Kubota T, Kidokoro H, Natsume J, Watanabe K, Okumura A. A new electroencephalogram classification with reduced recording time in asphyxiated term infants. *Brain Dev.* 2014; 36: 372-379.
6. Kamiya K, Tanaka F, Ikeno M, Okumura A, Aoki S. DTI tractography of lissencephaly caused by TUBA1A mutation. *Neurol Sci.* 2014; 35(5): 801-803.
7. Niizuma T, Okumura A, Kinoshita K, Shimizu T. Acute encephalopathy associated with human metapneumovirus infection. *Jpn J Infect Dis* 2014; 67(3): 213-215.
8. Tsuji T, Okumura A, Kidokoro H, Hayakawa F, Kubota T, Maruyama K, Kato T, Oshiro M, Hayakawa M, Watanabe K. Differences between periventricular hemorrhagic infarction and periventricular leukomalacia. *Brain Dev.* 2014; 36(7):555-562.
9. Ando N, Okumura A, Kobayashi S, Negishi Y, Hattori A, Okanishi T, Abe S, Ikeno M, Igarashi A, Saitoh S, Shimizu T. Fulminant encephalopathy with marked brain edema and bilateral thalamic lesions. *Neuropediatrics* 2014; 45(4): 256-260.
10. Natsume J, Maeda N, Itomi K, Kidokoro H, Ishihara N, Takada H, Okumura A, Kubota T, Miura K, Aso K, Morikawa T, Kato K, Negoro T, Watanabe K. PET in Infancy Predicts Long-Term Outcome during Adolescence in Cryptogenic West Syndrome. *Am J Neuroradiol* 2014; 35(8):1580-1585.
11. Tanuma N, Miyata R, Nakajima K, Okumura A, Kubota M, Hamano S, Hayashi M. Changes in Cerebrospinal Fluid Biomarkers in Human Herpesvirus-6-Associated Acute Encephalopathy/Febrile Seizures. [e-journal, open access] *Mediators Inflamm.* 2014;2014:564091.
12. Fukasawa T, Suzuki M, Kato T, Hayakawa F, Miura K, Kidokoro H, Kubota T, Okumura A, Maruyama K, Hishikawa Y, Itomi K, Negoro T, Watanabe K, Natsume J. Characteristics of epilepsy occurring in the first four months. *Brain Dev.* 2014; 36(9): 752-757.

13. Ohkuma Y, Hayashi T, Yoshimine S, Tsuneoka H, Terao Y, Akiyama M, Ida H, Ohashi T, Okumura A, Ebihara N, Murakami A, Shimozawa N. Retinal Ganglion Cell Loss in X-linked Adrenoleukodystrophy with an ABCD1 Mutation (Gly266Arg). *Neuro-Ophthalmology*, 2014; 38(6): 331-335.
14. Igarashi A, Okumura A, Komatsu M, Tomita O, Abe S, Ikeno M, Saito M, Nakazawa T, Shimizu T. Amplitude-integrated EEG revealed nonconvulsive status epilepticus in children with non-accidental head injury. *Eur J Paediatr Neurol*. 2014; 18(6): 806-810.
15. Kurahashi N, Tsuji T, Kato T, Ogaya S, Umemura A, Yamada K, Kurahashi H, Maruyama K, Takeuchi T, Kubota T, Saitoh S, Natsume J, Okumura A. Thalamic lesions in acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion. *Pediatr Neurol*. 2014; 51(5): 701-705.
16. Ohkawa N, Okumura A, Miyata R, Tanuma N, Hayashi M, Sato H, Shimizu T. Cerebrospinal fluid oxidative stress marker levels and cytokine concentrations in a neonate with incontinentia pigmenti. *Pediatr Neurol*. 2014; 51(5): 737-740.
1. 学会発表
1. Akihisa Okumura, Atsushi Ishii, Mutsuki Shioda, Hiroyuki Kidokoro, Masako Sakauchi, Shino Shimada, Toshiaki Shimizu, Makiko Osawa, Shinichi Hirose, Toshiyuki Yamamoto. English session: A Recurrent KCNT1 Mutation in Two Sporadic Cases with Malignant Migrating Partial Seizures in Infancy. 第56回小児神経学会総会、浜松、2014.5.29.
2. Akihisa Okumura, Atsushi Ishii, Mutsuki Shioda, Hiroyuki Kidokoro, Masako Sakauchi, Shino Shimada, Toshiaki Shimizu, Makiko Osawa, Shinichi Hirose, Toshiyuki Yamamoto. A Recurrent KCNT1 Mutation in Two Sporadic Cases with Migrating Partial Seizures. The joint congress of the 16th annual meeting of Infantile Seizure Society and the 16th annual congress of the Turkish Child Neurology Association, Cappadocia, Turkey, 2014.6.24.
3. Akihisa Okumura. Invited lecture: Neonatal seizures: New perspectives The 42th Annual Symposium Korean Child Neurology Society, Buyeo, 2014.5.16.
4. 奥村彰久. プレコングレスセミナー: 早産児の脳波・aEEG: 正常と異常. 第56回小児神経学会総会、浜松、2014.5.28.
5. 奥村彰久. 招待講演: 小児の脳炎・脳症: 最近の話題. 第311回日本小児科学会北陸地方会・第9回日本小児科学会福井地方会、福井、2014.6.8.
6. 奥村彰久. ランチョンセミナー 小児難治てんかんにどう対処するか: 薬物療法. 第48回日本てんかん学会学術集会、東京、2014.10.3.
7. 奥村彰久. 目で見るとんかん. 第34回日本看護科学学会学術集会、名古屋、2014.11.29.

8 . 奥村彰久. シンポジウム West 症候群の診断と治療を巡って: スパズムの発作時脳波. 第 48 回日本てんかん学会学術集会、東京、2014.10.2.

G . 知的財産権の出願・登録状況

1 . 特許取得
なし
2 . 実用新案登録
なし
3 . その他
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：
West 症候群における静注免疫グロブリン療法の有効性と血清・髄液サイトカインの変化

研究分担者 浜野晋一郎 埼玉県立小児医療センター 神経科部長

研究要旨

希少難治性てんかんの一つである West 症候群に対する静注免疫グロブリン (IVIg) 療法の作用機序と West 症候群の病態の解明のため、IVIg 投与前後のサイトカインの検討を行った。ACTH 療法が未施行の West 症候群 11 例に対して、IVIg 療法を行い IVIg 投与前後に血清と髄液のサイトカイン (IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, IFN- γ , GM-CSF, IL-18, TNF- α) を計測し、治療前後の変化、ならびに IVIg の有効性による差を検討した。発作が消失した有効群 (5 例)、発作が残存した無効群 (6 例) の 2 群間で比較すると IVIg 療法前において、血清 IL-18 が無効群では 456.6 ± 174.9 pg/ml、有効群では 231.0 ± 72.5 pg/ml と有意差を認めた ($p < 0.05$)。IVIg 投与前後の変化では、血清 IL-18 が無効群では全例で低下したが、有効群では 5 例中 3 例で上昇した。また髄液 IL-8 は無効群では IVIg 後に全例で上昇を認めしたが、有効群では 5 例中 3 例で低下した。IL-18 は発作重積で増加し神経保護的作用が報告され、髄液 IL-8 はスパズム、ヒプスアリスミアの持続との関連が示唆されており、血清 IL-18 と髄液 IL-8 は West 症候群の病態や IVIg の作用機序の解明にも重要な因子であることが考えられた。

A. 研究目的

希少難治性てんかんの一つである West 症候群は、特徴的な臨床発作であるてんかん性スパズムと特異な脳波所見であるヒプスアリスミアを呈する。他のてんかん症候群から West 症候群が際だっているもう一つの特徴は、通常の抗てんかん薬治療が無効なことが多く、免疫修飾療法と言える ACTH 療法の有効性が高く、静注免疫グロブリン (IVIg) 療法が有効な症例も報告されていることである。今回、免疫修飾療法の一つである IVIg 療法の、West 症候群に対

する有効性の機序とその病態を解明するために IVIg 療法前後の血清・髄液サイトカインの変化を検討したので報告する。

B. 研究方法

対象はてんかん性スパズム、ヒプスアリスミアを認めて当センター神経科に入院し、Vitamin B6 (20-50mg/kg/day) が無効で、ACTH 療法前に IVIg 療法 (200-500mg/kg/日) を施行した West 症候群患者 11 例である。IVIg を 3 日間連続投与 (初期導入 IVIg) し、2 週間以内にスパズムが消失した場合、その後 2 週間おきに 1 回、IVIg (同量) を最大 7 クール施行 (維持 IVIg) した。初期

導入 IVIG 前と初期導入 IVIG 後 2 週間以内に血液および髄液を採取し、血清と髄液のサイトカインを計測した。初期導入 IVIG の有効性に関し、投与 2 週以内に発作が 1 週間以上消失した有効群と、発作が残存した無効群に分類し、2 群間で各種サイトカイン値を比較検討した。サイトカインの計測は IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, IFN, GM-CSF をビーズアッセイ法で、IL-18, TNF を ELISA 法で行った。試薬はそれぞれ Human Custom Luminex Kit (IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, IFN, GM-CSF) (Life Technologies), Human IL-18 ELISA Kit (IL-18) (Medical & Biological Laboratories Co), TNF (TNF) (SIEMENS) を使用した。統計学的検定は、統計ソフト SPSS statistics version 19 (IBM) を用い、項目に応じて Fisher's exact 検定, Mann-Whitney の U 検定を行った。

(倫理面への配慮)

なお、本研究のサイトカイン計測は、埼玉県立小児医療センター倫理委員会の承認(2009年10月22日)を得て、書面で患児保護者の同意を取得して行った。

C. 研究結果

初期導入 IVIG 後に発作が消失した有効群は 5 例(潜因性 1 例, 男 4 例), 無効群は 6 例(潜因性 1 例, 男 2 例)だった。有効群, 無効群それぞれの初期導入 IVIG 投与量は 229-347mg/kg/日(中央値 298mg/kg/日), 202-463mg/kg/日(中央値 309mg/kg/日), 発症月齢は 3 - 8 か月(中央値 5.0 か月), 3 - 15 か月(中央値 5 か月), 発症から治療

開始までの treatment lag は 21 - 125 日(中央値 59 日), 14 - 125 日(中央値 54 日)と 2 群間で有意差はなかった。なお、症候性 West 症候群の病因は有効群では結節性硬化症 2 例, 新生児仮死 1 例, 知的障害 1 例, 無効群では Down 症候群 2 例, 脳室周囲白質軟化症 1 例, Miller Dieker 症候群 1 例, 原因不明の知的障害が 1 例だった。

IVIG 療法前の血清, 髄液サイトカイン示す(表 1)。

表 1 IVIG 療法前の血清, 髄液のサイトカイン

	血清 (n = 11)	髄液 (n = 11)
	mean ± SD	mean ± SD
(pg/ml)		
IL-1	11.8 ± 18.1*	0.0 ± 0.0*
IL-2	4.2 ± 7.2	0.0 ± 0.0
IL-4	5.2 ± 10.9	4.9 ± 10.3
IL-5	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
IL-6	7.9 ± 17.7	1.6 ± 6.5
IL-8	80.0 ± 144.4*	124.7 ± 101.0*
IL-10	28.1 ± 66.4*	1.2 ± 5.6*
IL-17	5.8 ± 24.2	2.5 ± 8.3
IL-18	351.6 ± 181.0*	1.0 ± 2.8*
GM-CSF	9.6 ± 22.8	0.0 ± 0.0
IFN	0.7 ± 2.3	0.0 ± 0.0
TNF	19.7 ± 7.5*	6.2 ± 3.5*

(* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$)

IVIG 療法前では, IL-1, IL-10, IL-18, TNF が髄液より血清で有意に高値であり, IL-8 は血清より髄液で有意に高値であった。

有効群と無効群の 2 群間で血清, 髄液サイトカイン値を比較すると IVIG 療法前において, 有効群では血清 IL-18 が 231.0

±72.5 pg/ml, 無効群では 456.6 ± 174.9 pg/ml と有意に低値 ($p < 0.05$) であったが, 初期導入 IVIG 後には 2 群間に有意差を認めなかった. 初期導入 IVIG 前後の変化では, 血清 IL-18 が有効群では 5 例中 3 例で上昇を認め, 無効群では全例で低下した. また髄液 IL-8 は有効群の 5 例中 3 例で低下, 無効群では全例で上昇を認めた.

D. 考察

これまでも, てんかんの病態において免疫学的機序の関与は報告されており, 特に IL-1 は催けいれん性物質として多数の報告がある¹⁾. West 症候群に関しては, 各種の治療前のサイトカインに関しては複数の報告がなされているが, 治療前後の変化に関する報告は少なく, IVIG 療法による治療反応性とサイトカインの変化に関する報告はない.

血清 IL-18 は, 視床下部・下垂体・副腎系の活性により増加し, ストレスによる反応, IFN- γ , IL-6 を介した生体防御反応や免疫系の過度の活性による臓器障害に関与する可能性が報告されている²⁾. てんかんに関しては, ラットの痙攣重積後に海馬内歯状細胞, 錐体細胞, アストロサイト, ミクログリアで IL-18 が上昇したこと, IL-18 の脳室内注入によりてんかん重積状態による神経障害の軽減が報告されている³⁾. 以上から IL-18 はてんかん重積状態による神経障害を軽減する神経保護作用が考えられている. West 症候群発症の仮説として, corticotropine releasing hormone (CRH) 仮説, すなわち催けいれん性のある CRH が胎生期のストレスにより持続的に高値である病態が提唱されている⁴⁾. 母胎の慢性的

なストレスで胎盤から分泌される CRH は胎児の海馬に作用すること⁵⁾, ストレスにより扁桃体と海馬で CRH が合成されること⁶⁾, 増加した CRH が海馬のてんかん発症の閾値を下げること⁷⁾, CRH が IL-18 を誘導することが報告されている⁸⁾. 本検討では, 治療前血清 IL-18 は全例において正常上限基準値より高値で, 髄液と比較して有意に血清値が高値であった. 以上の点から, 末梢血中での IL-18 産生亢進がスパズムの発症と関与している可能性が考えられた.

IL-18 の治療による変化に関しては, ラットにおいて ACTH 療法後の IL-18 mRNA と pro-IL-18 peptide の上昇⁹⁾, ヒトにおいても ACTH 療法後の血清 IL-18 上昇が報告されている¹⁰⁾. 本検討でも有効群においては IVIG 後に 5 例中 3 例で血清 IL-18 が上昇し, 無効例では全例低下した. ストレスとともに視床下部・下垂体・副腎系の活性により IL-18 は増加するため ACTH 療法後の IL-18 増加は当然であろう. IVIG 療法に関してもストレス, IL-6 増加などに伴い, 同様に血清 IL-18 の更なる上昇が推定される. これに対し, IVIG 無効例においては全例で血清 IL-18 が低下したことは, IL-18 に関する feedback 機構の異常が推定できる. 慢性的な CRH 高値が存在し, 視床下部・下垂体・副腎系の機能異常が West 症候群の発症に関与するという Baram らの CRH 仮説⁴⁾は, CRH による tachyphylaxis で ACTH 療法による脳血管の反応異常¹¹⁾がもたらされることと同様に, この病態の解釈に支持的と思われる.

血清 IL-8 は好中球と T 細胞の遊走や接着分子としての機能を有し, 抗ウイルス性サイトカインである IFN- γ の産生を促進する

こと等が判明している一方、てんかんに関する報告は少なく、てんかんと関連性は不明である。Billauらは難治性てんかんに対するIVIG療法で、IVIG療法後に髄液IL-8上昇を認めたが、髄液IL-8と発作抑制の関連性は見いだせなかったと報告した¹²⁾。本検討では、有効群の60%の症例においてIVIG投与後に髄液IL-8の減少、無効群では全例で上昇を認めた。Billauらの報告では、50%以上の発作抑制を有効群として比較し、発作の完全抑制例は0例だったため、発作抑制との関連性を見いだせなかったのかもしれない。その上で、Billauらはヒプスアリスミアの持続は髄液IL-8高値と関連すると指摘している。本検討においてもIVIG療法前の髄液IL-8高値、ならびに無効例における髄液IL-8高値の持続を確認できた。さらに、IVIG療法前の髄液IL-8は血清IL-8より有意に高値であった。髄液IL-8高値は、スパスムス、もしくはヒプスアリスミアと関連している可能性が高く、繰り返すスパスムス、ヒプスアリスミアの持続が髄液IL-8高値をもたらす可能性が推測された。

E. 結論

West症候群の一部にIVIG療法が有効な症例が存在した。さらに、IVIG療法による血清IL-18と髄液IL-8の変化はIVIG療法の有効性と関連し、West症候群におけるIVIG療法ではサイトカインの変動を介した免疫修飾作用が関連していると推測された。特に髄液IL-8は繰り返すスパスムス、持続するヒプスアリスミアと関連している可能性が高い。IVIGの作用機序の解明のみならず、West症候群の病態の解明において免疫

学的な要素は重要な因子と考えられた。

【参考文献】

- 1) Vezzari A, Conti M, De Kuigi A, et al. Interleukin-1beta immunoreactivity and microglia are enhanced in the rat hippocampus by focal kainite application: functional evidence for enhancement of electrographic seizures. *J Neurosci* 1999;19:5054-5065.
- 2) Sugama S, Conti B. Interleukin-18 and stress. *Brain Res Rev* 2008;58:85-95.
- 3) Ryu HJ, Kim JE, Kim MJ, et al. The protective effects of interleukin-18 and interferon- on neuronal damages in the rat hippocampus following status epilepticus. *Neuroscience* 2010;170:711-721.
- 4) Baram TZ. Pathophysiology of massive infantile spasms: perspective on the putative role of the brain adrenal axis. *Ann Neurol* 1993;33:231-236.
- 5) Avishai-Eliner S, Brunson KL, Sandman CA, Baram TZ. Stressed-out, or in (utero)? *Trends Neurosci* 2002;25:518-524.
- 6) Hatafski CG, Guirguis C, Baram TZ. Corticotropin releasing factor mRNA expression in the hypothalamic paraventricular nucleus and the central nucleus of the amygdala is modulated by repeated acute stress in the immature rat. *J Neuroendocrinol* 1998;10:663-669.
- 7) Hollrigel GS, Chen K, Baram TZ,

- Soltesz I. The pro-convulsant actions of corticotropin-releasing hormone in the hippocampus of infant rats. *Neuroscience* 1998;84:71-79.
- 8) Yang Y, Hahm E, Kim Y, et al. Regulation of IL-18 expression by CRH in mouse microglial cells. *Immunol Lett.* 2005;98:291-296.
- 9) Conti B, Sugama S, Kim Y, et al. Modulation of IL-18 production in the adrenal cortex following acute ACTH or chronic corticosterone treatment. *Neuroimmunomodulation* 2000;8:1-7.
- 10) 小一原玲子, 浜野晋一郎, 山本英明, 山口明, 大石勉. ウエスト症候群の血漿・髄液中サイトカインおよび血漿 ACTH 濃度の検討. *てんかん研究* 2012;30:27-34.
- 11) Hamano S, Yoshinari S, Higurashi N, Tanaka M, Minamitani M, Eto Y. Regional Cerebral Blood Flow and Developmental Outcome in Cryptogenic West Syndrome. *Epilepsia* 2007;48:114-119
- 12) Billiau AD, Witters P, Ceulemans B, Kasran A, Wouters C, Lagae L. Intravenous immunoglobulins in refractory childhood-onset epilepsy: effects on seizure frequency, EEG activity, and cerebrospinal fluid cytokine profile. *Epilepsia* 2007;48:1739-1749.
- G . 研究発表
論文発表
- 1) 菊池健二郎, 浜野晋一郎, 松浦隆樹, 大場温子, 田中学, 南谷幹之, 井田博幸: 小児てんかん重積状態および発作頻発に対する fosphenytoin の有用性, *てんかん研究*. 2014 ; 31 : 491-497
- 2) 平田佑子, 浜野晋一郎, 加藤光広, 井田博幸: ARX ポリアラニン伸長変異による X連鎖性 West 症候群とその自然寛解が疑われる同胞例. *小児科臨床* 2014;67:1143-1147
- 3) Yamada Y, Nomura N, Yamada K, Matsuo M, Suzuki Y, Sameshima K, Kimura R, Yamamoto Y, Fukushi D, Fukuhara Y, Ishihara N, Nishi E, Imataka G, Suzumura H, Hamano S, Shimizu K, Iwakoshi M, Ohama K, Ohta A, Wakamoto H, Kajita M, Miura K, Yokochi K, Kosaki K, Kuroda T, Kosaki R, Hiraki Y, Saito K, Mizuno S, Kurosawa K, Okamoto N, Wakamatsu N.: The Spectrum of ZEB2 Mutations Causing the Mowat-Wilson Syndrome in Japanese Populations, *American Journal of Medical Genetics Part A.* 2014 ; 164A: 1899-1908
- 4) Kato M, Saitsu H, Murakami Y, Kikuchi K, Watanabe S, Iai M, Miya K, Matsuura R, Takayama R, Ohba C, Nakashima M, Tsurusaki Y, Miyake N, Hamano S, Osaka H, Hayasaka K, Kinoshita T, Matsumoto N.: PIGA mutations cause early-onset epileptic encephalopathies and distinctive features. *Neurology.* 2014;82:1587-96
- 5) Tanuma N, Miyata R, Nakajima K, Okumura A, Kubota M, Hamano S, Hayashi M. Changes in Cerebrospinal Fluid Biomarkers in Human

- Herpesvirus-6-Associated Acute Encephalopathy/Febrile Seizures. Mediators of Inflammation 2014; Article ID 564091, 8 pages, <http://dx.doi.org/10.1155/2014/564091>
- 6) Japanese Society of Nuclear Medicine; Optimization Committee for Pediatric Nuclear Medicine Studies, Koizumi K, Masaki H, Matsuda H, Uchiyama M, Okuno M, Oguma E, Onuma H, Kanegawa K, Kanaya S, Kamiyama H, Karasawa K, Kitamura M, Kida T, Kono T, Kondo C, Sasaki M, Terada H, Nakanishi A, Hashimoto T, Hataya H, Hamano S, Hirono K, Fujita Y, Hoshino K, Yano M, Watanabe S.: Japanese consensus guideline for pediatric nuclear medicine: Part1: Pediatric radiopharmaceutical administered doses (JSNM pediatric dosage card). Part2: Technical considerations for pediatric nuclear medicine imaging procedures, Annals of Nuclear Medicine. 2014;28:498-503
- 7) Inoue T, Shimizu M, Hamano S, Murakami N, Nagai T, Sakuta R. Epilepsy and West syndrome in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. Pediatr Int. 2014;56:369-72
- 治療成績についての検討, 第48回日本てんかん学会総会. 東京. 2014.10.3
- 2) Kenjiro Kikuchi, Shin-ichiro Hamano, Ryuki Matsuura, Kotoko Suzuki, Yuko Hirata, Atsuko Oba, Yuji Kumagai, Manabu Tanaka, Motoyuki Minamitani, Hiroyuki Ida: Predictive factors of epilepsy after acute encephalitis/encephalopathy during childhood; a hospital study in 152 patients. 7th IGAKUKEN International Symposium on "Fever, Inflammation, and Epilepsy". Tokyo, 2014.2.21
- 3) 菊池健二郎, 浜野晋一郎, 樋渡えりか, 平田佑子, 大場温子, 熊谷勇治, 田中学, 南谷幹之, 中村譲: 小児専門病院におけるけいれん性疾患の救急医療の現状. 第51回埼玉県医学会総会. さいたま市. 2014.2.23
- 4) 菊池健二郎, 浜野晋一郎, 樋渡えりか, 平田佑子, 大場温子, 熊谷勇治, 田中学, 南谷幹之, 井田博幸: 小児てんかん重積状態の病因と転帰, 第56回日本小児神経学会. 浜松市. 2014.5.31
- 5) Kenjiro Kikuchi, Yuko Hirata, Atsuko Oba, Yuji Kumagai, Reiko Koichihara, Manabu Tanaka, Motoyuki Minamitani, Hiroyuki Ida, Shin-ichiro Hamano: Can benign infantile seizures be diagnosed in the acute phase? 第48回日本てんかん学会. 東京. 2014.10.2
- 6) 平田佑子, 浜野晋一郎, 大場温子, 熊谷勇治, 菊池健二郎, 田中学, 南谷幹之, 井田博幸: Levetiracetam 投与初期に発作増悪し増量により著効した多剤薬剤有害事象をもつ一症例, 第117回日本小

学会発表

- 1) 南谷幹之, 浜野晋一郎, 田中学, 菊池健二郎, 小一原玲子, 平田佑子, 大場温子, 熊谷勇治: てんかん性スパズムを呈したてんかん症例におけるラモトリギンの

- 児科学会学術集会 2014.4.11 名古屋市
- 7) 平田佑子, 浜野晋一郎, 松浦隆樹, 菊池健二郎, 南谷幹之, 田中学, 大場温子, 熊谷勇治: 小児期発症てんかんにおける Levetiracetam の有効性と副作用: 併用薬剤との関係, 第 56 回日本小児神経学会. 浜松市. 2014.5.30
- 8) 平田佑子, 浜野晋一郎, 大場温子, 熊谷勇治, 菊池健二郎, 田中学, 南谷幹之, 内山眞幸, 小熊栄二: 抗 NMDA 受容体脳炎における 123I-IMP-SPECT と 123I-IMZ-SPECT の変化, 第 50 回日本小児放射線学会学術集会. 神戸市. 2014.6.28
- 9) 平田佑子, 浜野晋一郎, 菊池健二郎, 松浦隆樹, 南谷幹之, 田中学, 大場温子, 熊谷勇治: 小児期発症てんかん患者におけるレベチラセタム長期投与による血液学的変化, 第 48 回日本てんかん学会学術集会 2014.10.3 東京
- 10) Hiwatari E, kikuchi K, Hirata Y, Oba A, kumagai Y, Koichihara R, Tanaka M, Minamitani M, Hamano S. The changes of regional accumulation of 123I-iodoamphetamine scintigraphy in subcortical band heterotopia. 第 48 回日本てんかん学会学術集会. 東京. 2014.10.2
- 11) 大場温子, 浜野晋一郎, 熊谷勇治, 平田佑子, 菊池健二郎, 田中学, 南谷幹之: West 症候群発症を契機に診断できた結節性硬化症の家族例, 第 128 回埼玉小児科医会, 第 155 回日本小児科学会埼玉地方会. さいたま市. 2014.2.15
- 12) 大場温子, 菊池健二郎, 平田佑子, 熊谷勇治, 小一原玲子, 田中学, 南谷幹之, 浜野晋一郎: 化膿性髄膜炎後てんかんに対する抗てんかん薬の使用状況. 第 48 回日本てんかん学会学術集会. 東京. 2014.10.2
- 13) 熊谷勇治, 小一原玲子, 菊池健二郎, 平田佑子, 大場温子, 田中学, 南谷幹之, 浜野晋一郎: デキストロメトルファンが部分発作に有効であった早期ミオクロニー脳症の 1 例, 第 8 回日本てんかん学会関東甲信越地方会. 東京. 2014.6.14
- 14) 松浦隆樹, 浜野晋一郎, 菊池健二郎, 田中学, 南谷幹之, 高橋幸利, 井田博幸: 小脳失調と同様に自己免疫学的機序が発症に関与したと考えられたミオクロニー失立発作を持つてんかんの 1 例. 第 5 回愛宕小児神経精神研究会. 東京. 2014.3.12
- 15) 松浦隆樹, 浜野晋一郎, 平田佑子, 熊谷勇治, 大場温子, 菊池健二郎, 田中学, 南谷幹之, 井田博幸: West 症候群に対する グロブリン療法前後の血清・髄液サイトカイン変化. 第 55 回日本小児神経学会総会. 浜松市. 2014.5.29
- 16) 松浦隆樹, 浜野晋一郎, 平田佑子, 熊谷勇治, 大場温子, 小一原玲子, 菊池健二郎, 田中学, 南谷幹之: West 症候群に対する グロブリン療法前後の Q-albumin, TIMP, MMP9 変化. 第 48 回日本てんかん学会学術集会. 東京. 2014.10.2
- 17) 鈴木ことこ, 浜野晋一郎, 田原真由, 菊池健二郎: 難治頻回部分発作重積型急性脳炎(AERRPS)の12歳男児のIMZ-SPECT画像所見の変化, 第 56 回日本小児神経学会, 浜松市. 2014.5.30
- 18) 樋渡えりか, 菊池健二郎, 平田佑子,

- 大場温子,熊谷勇治,田中学,南谷幹之,浜野晋一郎: 大脳皮質病変を呈した Leigh 脳症の 4 歳女児例,第 56 回日本小児神経学会. 浜松市. 2014.5.29
- 19) 成田有里,浜野晋一郎,南谷幹之,田中学,菊池健二郎,黒田舞,平田佑子,大場温子,熊谷勇治: てんかんに関する心理職の意識調査,第 56 回日本小児神経学会. 浜松市. 2014.5.31
- 20) 久保田淳,松浦隆樹,浜野晋一郎,井田博幸: N-desmethyloclobazam 濃度高値により日常生活に支障をきたす眠気を呈した 1 例,第 56 回日本小児神経学会. 浜松市. 2014.5.29
- 21) 池本智,浜野晋一郎,平田佑子,鈴木ことこ,大場温子,松浦隆樹,菊池健二郎,井田博幸: West 症候群の ACTH 療法前後における ^{123}I -iomazenil SPECT の変化について,第 56 回日本小児神経学会. 浜松市. 2014.5.29
- 22) 池本智,菊池健二郎,松浦隆樹,加藤光広,村上良子,才津浩智,松本直通,浜野晋一郎: 多発奇形,特徴的な画像所見,ミオクロニー発作を認め PIGA 変異から先天性 GPI アンカー欠損症と診断した一例,第 48 回日本てんかん学会. 東京. 2014.10.3
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
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

研究分担者 加藤 光広 山形大学医学部附属病院 病院教授

研究要旨

脳梁欠損、點頭てんかん、網脈絡膜症を特徴とする Aicardi 症候群の診断妥当性を検証するために、Aicardi の提唱する診断基準案を用いて、国内で臨床診断された 5 症例の症状と画像所見を検討した。診断基準案の 3 つの主要徴候（網脈絡膜裂孔、皮質形成異常、異所性灰白質）を満たす症例はなかった。5 例に共通する特徴は、女児でスパズム発作を呈し、何らかの眼底異常と何らかの脳梁異常を認めることであった。Aicardi 症候群の診断基準案に基づいた症例が少なく、皮質形成異常と異所性灰白質の強調が必要である。

A．研究目的

Aicardi 症候群は 1965 年に Aicardi らにより初めて報告された脳梁欠損、點頭てんかん、網脈絡膜症を特徴とする先天性奇形症候群である。これらの特徴以外にも様々な脳形成異常、難知性のてんかん発作、重度の知的障害を呈する。患者の大部分が女児であることから、X 染色体優性遺伝、もしくは常染色体上の限性発現遺伝子の異常が想定されているが、原因遺伝子の同定には至っていない。2010 年の国内調査では 60 例が確認された（加藤光広：Aicardi 症候群の全国疫学調査，平成 22 年度厚生科学研究費（難治性疾患克服研究事業）Aicardi 症候群の遺伝的要因の実態に関する研究，分担研究報告書）。Aicardi 症候群はまれな疾患だが、Aicardi 医師が高名なこともあり、病名自体は国内でもよく知られている。

Aicardi 症候群の診断には Aicardi による診断基準案（Aicardi J, 2005. Brain & Development）が用いられている（表）。診断基準案では主要徴候と支持徴候に分類され、主要徴候のなかでも網脈絡膜裂孔、皮質形成異常、

異所性灰白質は全例に存在すると考えられている。平成 22 年度から Aicardi 症候群の調査を開始し、全国から原因究明を目的とした Aicardi 症候群としての症例相談を受けている。Aicardi による診断基準案を用いて、国内における臨床診断の妥当性を検証する。

表 アイカルディ症候群の診断基準案

主要徴候

スパズム発作^a
網脈絡膜裂孔 (lacunae)^b
視神経乳頭（と視神経）の coloboma、しばしば一側性
脳梁欠損（完全 / 部分）
皮質形成異常（大部分は多小脳回）^b
脳室周囲（と皮質下）異所性灰白質^b
頭蓋内嚢胞（たぶん上衣性）半球間もしくは第三脳室周囲

脈絡叢乳頭腫

支持徴候

椎骨と肋骨の異常
小眼球または他の眼異常

左右非同期性'split brain'脳波（解離性サプレッション・バースト波形）
全体的に形態が非対称な大脳半球

- a 他の発作型（通常は焦点性）でも代替可能
- b 全例に存在（もしくはおそらく存在）

B．研究方法

2015年の1年間に、国内の医師からAicardi症候群として紹介された5症例について、病歴と頭部MRIを入手し、Aicardiによる診断基準案の項目に合致するかどうか検討した。

症例は全例女児で、症例1は17か月、症例2は15歳、症例3は9か月、症例4は6か月、症例5は2歳である。

項目として1)臨床症状(スパズム発作とその他のてんかん発作の発作型と発症時期、脳波所見、眼所見、骨格異常の有無)、2)画像所見(脳梁欠損、大脳皮質形成異常、異所性灰白質、嚢胞形成、脈絡叢乳頭腫、小脳・脳幹の異常)を調査し、3)症例ごとにアイカルディ症候群の診断基準案と照合した。

(倫理面への配慮)

本研究は山形大学医学部倫理審査委員会の承認を得て行った。「脳形成障害の原因解明と治療法開発平成24年8月6日第71号」

C．研究結果

1)臨床症状

全例にスパズム発作が認められ、発症時期は生後2週から23か月(平均6か月)であった。その他の発作は、偏視を伴う半身間代けいれんと向反発作を各1例に認めた。脳波はサブプレッション・バーストを2例、焦点性突発波を2例に認めた。サブプレッション・バーストの2例は非対称性だが、非同期性は認められなかった。1例の脳波は得られず不明だった。全例に眼底異常を認めたが、明確な網脈絡膜

裂孔との記載は1例のみで、その他、網膜変性と一側小眼球、網脈絡膜萎縮、網膜萎縮、網膜脱色素班を各1例に認めた。骨格異常は認められなかった。

2)画像所見

脳梁欠損は完全欠損が1例、吻部膝部欠損が2例、吻部欠損が1例、欠損はなく脳梁菲薄化が1例であった。大脳皮質形成異常は2例に局所的な多小脳回を認めたが、3例では皮質形成異常は認められなかった。異所性灰白質は、皮質形成異常を認めた2例で側脳室周囲に結節状異所性灰白質を認めた。嚢胞は全例に認められ、その部位は左半球間裂、視床上部、右四丘体槽、左後小脳槽、左脈絡叢であった。脈絡叢乳頭腫を1例に認めた。小脳・脳幹の異常は認められなかった。

3)全例に存在すると考えられる3つの主要徴候(脈絡膜裂孔、皮質形成異常、脳室周囲異所性灰白質)がすべて認められた症例はなかった。何らかの眼底異常と皮質形成異常、脳室周囲異所性灰白質は、2例に認められた。他の3例は皮質形成異常と脳室周囲異所性灰白質を認めず、脳梁欠損も前方部分欠損もしくは脳梁菲薄化のみであった。

D．考察

1年間で5例のAicardi症候群が全国から紹介されたが、診断基準案の3つの主要徴候を満たす症例はなかった。脳梁欠損が認められない症例もあり、皮質形成異常と異所性灰白質は全例に存在すると考えられるにもかかわらず3例に認められなかった。全例に共通する特徴は、女児でスパズム発作(點頭てんかん)を呈し、何らかの眼底異常と何らかの脳梁異常を認めることであった。このことは国内でのAicardi症候群の理解の一端を示し、診断基準案が普及していないことを示唆する。A

icardi症候群の原因は未だ不明だが、神経症状の原因は脳形成異常、特に皮質形成異常である。Aicardi自信が指摘するように、スパズム発作（点頭てんかん）は先天性の脳形成異常に併発しやすい一つの症状であり、スパズム発作（点頭てんかん）自体が必須の症状ではない。これまではスパズム発作が三主徴の一つとして述べられており、誤解が生じやすかった可能性がある。国内ではMRIが普及しており、皮質形成異常と異所性灰白質は所見として把握しやすい。ただしAicardi症候群の皮質形成異常として報告が多い多小脳回は生後12か月前後には皮髄境界が不明瞭になり診断が困難になることを知っておく必要がある。診断基準案が普及し、正しく適用されることによってAicardi症候群の診断精度の向上が見込まれる。それまでは、皮質形成異常と異所性灰白質が診断において重要であることを強調し啓蒙する必要がある。

E . 結論

国内ではAicardi症候群の診断基準案に基づいて正しく診断されている症例が少ない。スパズム発作（点頭てんかん）に代わって皮質形成異常と異所性灰白質の重要性を訴える必要がある。

G . 研究発表

1. 論文発表

- 1) Leventer RJ, Jansen FE, Mandelstam SA, Ho A, Mohamed I, Sarnat HB, Kato M, Fukasawa T, Saitsu H, Matsumoto N, Itoh M, Kalnins RM, Chow CW, Harvey AS, Jackson GD, Crino PB, Berkovic SF, Scheffer IE: Is focal cortical dysplasia sporadic? Family evidence for genetic susceptibility. *Epilepsia*

55:e22-6,2014.

2. 学会発表

- 1) Mitsuhiro Kato: Interneuronopathies and genetics of the epileptic encephalopathies. 10th Asian & Oceanian Epilepsy Congress: Singapore ; 2014 年 8 月 (invited lecture)
- 2) Nobuhiko Okamoto, Fuyuki Miya, Tatsuhiko Tsunoda, Mitsuhiro Kato, Shinji Saitoh, Mami Yamasaki, Yonehiro Kanemura, Kenjiro Kosaki: Next-generation sequencing in the diagnosis of neurodevelopmental disorders. European Society of Human Genetics 2014: Milan, Italy May 31 - June 3, 2014
- 3) Naoko Ishihara, Setsuri Yokoi, Hiroyuki Yamamoto, Jun Natsume, Makiko Tsutsumi, Tamae Ohye, Mitsuhiro Kato, Shinji Saito, Hiroki Kurahashi: Two cases of lissencephaly with marked hydrocephalus caused by *TUBA1A* mutation. 64th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics: San Diego ; 2014 年 10 月
- 4) Yutaka Negishi, Ayako Hattori, Ikumi Hori, Naoki Ando, Fuyuki Miya, Tatsuhiko Tsunoda, Nobuhiko Okamoto, Mitsuhiro Kato, Mami Yamasaki, Yonehiro Kanemura, Kenjiro Kosaki, Shinji Saitoh: Truncating mutation of *NF1A* causes a brain malformation and urinary tract defect. 64th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics: San Diego ; 2014 年 10

- 月
- 5) 加藤光広：次世代シーケンス技術を用いた小児神経稀少難病研究の現状と今後．第 117 回日本小児科学会学術集会，名古屋；2014 年 4 月（シンポジウム）
- 6) 加藤光広：脳形成異常の分子病態と臨床．第 56 回日本小児神経学会学術集会，浜松；2014 年 5 月（教育講演）
- 7) 加藤光広：West 症候群および関連症候群．日本てんかん学会第 9 回てんかん学研修セミナー，東京；2014 年 10 月
- 8) 加藤光広：乳幼児てんかん性脳症の例の遺伝子診断－臨床症状から解析法の選択について．日本人類遺伝学会第 59 回大会・日本遺伝子診療学会第 21 回大会
- 合同大会，東京；2014 年 11 月（シンポジウム）
- 9) 加藤光広：てんかんと皮質形成異常の診療に必要な最近の遺伝知識．第 55 回日本小児神経学会近畿地方会 教育講演，大阪；2014 年 3 月（特別講演）
- H．知的財産権の出願・登録状況
（予定を含む。）
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし

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：スタージ・ウェーバー症候群

研究分担者 菅野 秀宣 順天堂大学脳神経外科 准教授

研究要旨

希少難治性てんかんのレジストリ構築を行うにあたり、対象疾患の中のスタージ・ウェーバー症候群に対して病態、精神運動発達障害、併存障害、治療反応性、社会生活状態について検討を行った。当施設で診療を行った患者は首都圏のみでなく全国各地に居住しており、本レジストリ登録症例を含むものになる。2014年時点で当院において継続して治療および経過観察をしている患児は56例になり、その中で手術治療を行った患児は44例である。2014年に手術治療を行ったのは4例であり、今後も年間3～5例の手術対象症例とほぼ同数の内科治療対象症例が期待される。予測される年間発生件数は本邦で10-20例であるが、正確な発症数と病態を把握するためには、本事業レジストリによる実態把握が必要と思われた。

A. 研究目的

スタージ・ウェーバー症候群は、頭蓋内軟膜血管腫と顔面血管腫、緑内障を有する神経皮膚症候群の一つであるが、不全型もあることより必ずしも確定診断がなされている訳ではない。50,000～100,000出生に1例の発生とされており、推定では本邦に年間10～20例の発生があることになる。しかしながら、今までに正確な疫学調査はされておらず、本邦における患者数が把握できていない。よって、疾患予後の把握も困難なものになっている。本総合的研究の目的は、全国規模で本疾患の発生数、および病態、精神運動発達障害、併存障害、治療反応性、社会生活状態を把握することである。さらに、現在行われている診断と治療の有効性ならびに予後を検証し、それらの改善を図るとともに、福祉行政に反映させることとなる。

B. 対象と方法

本レジストリ研究は疾患登録と観察研究から構成される。疾患登録は現在診療中の患者において、発症からの罹患期間と病態の関係を検討するものである。患者または患者家族の同意が得られ次第、登録を行う事になる。観察研究は本研究機関内で新たに診断されたスタージ・ウェーバー症候群に対して縦断的検討を行うものである。本研究においても患者または患者家族の同意を得て登録を行うことになる。

過去に当施設で診断、加療を行ったスタージ・ウェーバー患者数は100例を超えるが、現時点で継続して経過をみているものは56例である。それらの例においては同意が得られた時点で順次疾患登録を行う。新たに発生する症例については、診断がつき次第順次観察登録を行うことにする。正確な発生数の把握のために、全国のてんかん診療施設、小児科、皮膚科、形成外科、眼科に呼びかけを行う。

(倫理面への配慮)

本研究事業の内容を、順天堂大学医学部倫理委員会に審査申請し、承認(番号 2014131:平成 27 年 1 月 13 日付)の答申を得ている。

以降、患者または患者家族に説明文書を用い、研究の主旨を説明し、同意を取得した。

C. 結果

当施設においては、倫理委員会での承認後、6 例の疾患登録を行った。さらには、定期的に受診をする患者に対して説明を行っている。しかしながら、その場での同意は得られにくく、家族で相談をした後に回答をする例が多く、現在回答待機中の例が多々ある。本期間中に新たに診断をした観察研究の対象となる例はなかった。

D. 考察

本レジストリの目的を患者家族が受け入れるのに時間を要すると思われた。最終的には、熟考の後に同意に至っている。対象が小児であるため、意思決定は患者ではなく親が行う事になるが、外来および病棟での説明では片親のみのことが多く、自宅で再度検討を行っている様である。本研究の主旨説明数は増えているため、今後その回答が得られることと期待する。また、両親が揃う家族会などでの説明も有効と思われた。現在も当施設に通院を行っている患者数は 56 例あり、それらは順次疾患登録を行うことになると思われる。初発例についても年間 3~5 例が予測されるため、順次登録を行う。

本施設の現在までの症例数では、推定される発生数を網羅しているとは言えない。難治性てんかんや重度発達遅滞を呈していない例は小児科で治療を受けていると思われ、また神経症状を呈していない者は、皮膚科、形成外科、眼科が診療をしていることも考えられる。今後はそれら診療科との連携を深め、疾

患登録、観察登録数を上げていくこと目標にする。

今後の登録を待ち、さらに研究期間内での病態、治療効果を解析する。

E. 結論

希少難治てんかんのレジストリ構築に向け、本研究事業開始後 6 例の疾患登録を行った。期間中に新たに発生した例は無かった。今後、順次同意数が増えることが予測された。他施設との連携を深め、新規登録数を増加させる必要性があると思われた。

G. 研究発表

論文発表

- 1) Sugano H1, Nakanishi H, Nakajima M, Higo T, Iimura Y, Tanaka K, Hosozawa M, Niiijima S, Arai H. Posterior quadrant disconnection surgery for Sturge-Weber syndrome. *Epilepsia*. 2014 55(5):683-9.
- 2) Nakajima M1, Sugano H, Iimura Y, Higo T, Nakanishi H, Shimoji K, Karagiozov K, Miyajima M, Arai H. Sturge-Weber syndrome with spontaneous intracerebral hemorrhage in childhood. *J Neurosurg Pediatr*. 2014 13(1):90-3.
- 3) Nakashima M, Miyajima M, Sugano H, Iimura Y, Kato M, Tsurusaki Y, Miyake N, Saito H, Arai H, Matsumoto N. The somatic GNAQ mutation c.548G>A (p.R183Q) is consistently found in Sturge-Weber syndrome. *J Hum Genet*. 2014 Dec;59(12):691-3
- 4) 菅野秀宣: Sturge-Weber 症候群、神経症候群(第 2 版) IV, VIII 先天異常/ 先天奇形 神経皮膚症候群(母斑症)、別冊 日本臨床 新領域別症候群シリーズ No29, 762-765, 2014, 日本臨床社、大坂

学会発表

- 1) 菅野秀宣：緩和的てんかん外科手術（脳梁離断術、迷走神経刺激術）、第37回日本てんかん外科学会、大坂、Feb. 2014
- 2) 菅野秀宣：ネットワークを基盤とした合理的てんかん治療、静岡東部てんかんフォーラム、三島、Feb. 2014
- 3) 菅野秀宣、中島円、肥後拓磨、飯村康司、新井一：経シルビウス裂到達法選択的扁桃体海馬摘出術による合併症、第37回日本てんかん外科学会、大坂、Feb. 2014
- 4) 菅野秀宣：てんかん原性 基礎と臨床、EKeppra 学術講演会、東京、June 2014
- 5) 菅野秀宣：てんかん外科治療のストラテジー、EKeppra 学術講演会、三島、July. 2014
- 6) 菅野秀宣：てんかんと道路交通法、第3回多摩てんかん地域診療ネットワーク懇話会、東京、July, 2014
- 7) 菅野秀宣：順天堂てんかん外科における側頭葉てんかんの治療成績、JKW forum、東京、Aug, 2014
- 8) Sugano H: Posterior quadrant disconnection surgery for Sturge-Weber syndrome、10th Asian Oceania epilepsy congress、Singapore、Aug. 2014
- 9) 菅野秀宣：Surgical strategy for intractable epilepsy. ニセコカンファレンス、札幌、Aug. 2014
- 10) 菅野秀宣：てんかん治療における最新の話、城東脳神経フォーラム、東京、Sep. 2014
- 11) 菅野秀宣：てんかん外科治療のストラテジー、第16回江東神経懇話会、東京、Sep, 2014
- 12) Sugano H: Surgical techniques in corpus callosotomy、8th Asian epilepsy surgery congress、Tokyo、Oct. 2014
- 13) Sugano H: epilepsy surgery in patients with tuberous sclerosis、8th Asian epilepsy surgery congress、Tokyo、Oct. 2014
- 14) 菅野秀宣：難治性てんかんと迷走神経刺激療法、外科療法、てんかん協会（東京）、東京、Oct. 2014
- 15) Sugano H: palliative surgery. ISPN educational course in Pediatric Neurosurgery. Tokyo. Oct. 2014
- 16) 菅野秀宣：MRI 陰性難治性てんかんに対する迷走神経刺激療法。第73回日本脳神経外科総会、東京、Oct, 2014
- 17) 菅野秀宣、中島円、肥後拓磨、奥村彰久、安部信平：難治性てんかんを呈する結節性硬化症に対するてんかん手術例の検討、第48回日本てんかん学会、東京、Oct, 2014
- 18) 菅野秀宣：てんかん外科治療のストラテジー、八千代エリア第2回神経疾患を考える会、八千代、Oct, 2014
- 19) Sugano H, Nakajima M, Iimura Y, Higo T, Arai H: Posterior quadrant disconnection surgery for Sturge-Weber syndrome、68th Annual meeting of American Epilepsy society、Seattle、Dec. 2014

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
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

研究分担者 川合 謙介 東京医療保健大学医療保健学部 教授

研究要旨

異形成性腫瘍に伴う難治性てんかんについて、レジストリ登録データに対して解析を加える調査項目を検討した。レジストリ基本項目以外に悪性化率、薬剤による発作消失率、手術治療の内容と転帰についての検討が必要である。

A．研究目的

本分担研究は、希少難治性てんかんのうち、異形成性腫瘍に伴う難治性てんかんについて、全国規模で症例を集積し、さらに追跡調査を行って、病態、発達・併存障害、治療反応、社会生活状態、死亡に関する疫学的な根拠を得ることを目的とする。

B．研究方法

てんかんに関連する異形成性腫瘍の代表として神経節膠腫と胚芽異形成性神経上皮腫瘍に注目する。

本年度は、文献的資料等に基づいて、異形成性腫瘍に伴う難治性てんかんに関する調査項目の抽出を行う。

本年度の後半から開始された登録症例データに対して、来年度からこれらの調査項目に関する解析を行う。

（倫理面への配慮）

症例登録に関する倫理的配慮は全体研究に従う。本分担研究に関する特別な配慮は不要である。

C．研究結果

以下の項目を抽出した。

1. てんかんの発症年齢。2. 発生部位。3. 手術治療の有無。4. てんかん発作の状態。これらはレジストリデータから直接抽出できる。

さらに、本病態について、わが国におけるデータまたは科学的根拠の高いデータが欠如している項目は、5. 悪性腫瘍(WHO 分類に従う)および悪性化の割合。6. 抗てんかん薬による発作消失率。7. 手術治療の内容と転帰、である。

D．考察

これらの腫瘍の悪性度や悪性化率はきわめて低く、また随伴する薬剤抵抗性てんかん発作は、その周囲のてんかん原性を有する脳組織を含めた全摘出により高率に消失せしめ得るとされているが、切除範囲の決定など未知の点も多く、今後明らかにする必要がある。

E．結論

異形成性腫瘍に伴う難治性てんかんについて、レジストリ登録データに対して解析を加える調査項目を検討した。

G．研究発表

論文発表

- 1) 川合謙介． てんかんの外科治療-最近の話題-． 脳神経外科ジャーナル 23:627-634, 2014.
- 2) 川合謙介． 難治性てんかんのパラダイムシフト-緩和的治療の存在意義と迷走神経刺激療法-． 脳神経外科 42:807-816, 2014.

学会発表

- 1) 川合謙介． てんかん外科・その進歩と今後の展開． 第73回日本脳神経外科学会学術総会． 2014.10.11． 東京．
- 2) 川合謙介ほか． 海馬切除の pros and cons: Cut it, leave it or shred it? 第48回日本てんかん学会学術集会.2014.10.3. 東京

H．知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

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

研究分担者 林 雅晴

公益財団法人東京都医学総合研究所 脳発達・神経再生研究分野 分野長

研究要旨

希少難治性てんかんのレジストリ構築に貢献するため、東京医科歯科大学大学小児科の協力を得て希少てんかん症候群患者の登録を開始した。また、関連学会と連携して、希少難治性てんかんの原因疾患に関して、指定難病、新小児慢性特定疾病における認定を目指す活動に関与した。同時に結節性硬化症などの個別原因疾患の周知を図った。

A．研究目的

希少難治性てんかんのレジストリ構築に貢献するため、東京医科歯科大学大学院発生発達病態学分野（東京医歯大小児科）で希少てんかん症候群患者の登録を進める。同時に希少難治性てんかんの原因疾患に関して、新難病制度での指定難病や新小児慢性特定疾病（小慢）での認定を目指す。

B．研究方法

（１）希少てんかん症候群患者の登録に関して、東京医歯大小児科の鹿島田彩子先生に研究協力者として参画してもらい、作業を進めた。

（２）日本小児科学会小慢委員、日本小児神経学会担当理事として、成育医療研究センター、厚生労働省と連携しながら、希少難治性てんかんの原因疾患の指定難病・新小慢への認定に関与した。

（３）研究班内での分担テーマである結節性硬化症に関する総説を執筆した。

（倫理面への配慮）

希少てんかん症候群の患者登録に関して、研究協力者が所属する東京医歯大の倫理審査委員会の承認を受けた。

C．研究結果

（１）2014年12月東京医歯大倫理審査委員会からの承認書を、名古屋医療センターのデータセンターに送付し、2015年1月患者登録に着手した。

（２）研究代表者ならびに研究班の活動により、West 症候群、Lennox-Gastaut 症候群、乳児重症ミオクロニーてんかん、Rett 症候群、神経細胞移動障害、Rasmussen 脳炎、難治頻回部分発作重積型急性脳炎が、指定難病と新小慢に同時認定された。さらにその他の原因疾患のいくつかが指定難病、または新小慢のどちらかに認定された。

（３）結節性硬化症に関する総説を論文発表した（下記G．研究発表 1．論文発表の）。

D．考察

希少難治てんかんのレジストリ構築に貢献するため、今後も、患者登録と指定難病・新小慢での認定を目指す活動を進める。その一環として、2015年5月第57回日本小児神経学会(大阪)において、医療関係者・患者への難病・小慢新制度の周知を目指したワークショップを開催する。

E . 結論

東京医歯大小児科の協力を得て希少てんかん症候群患者の登録に着手した。同時に希少難治てんかん原因疾患に関して、公的扶助の認定を求める活動を進めた。

G . 研究発表

論文発表

- 1) Tanuma N, Miyata R, Nakajima K, Okumura A, Kubota M, Hamano S, Hayashi M. Cerebrospinal fluid oxidative stress markers and tau protein in human herpesvirus-6 associated acute encephalopathy/febrile seizures. Mediators Inflamm Volume 2014,

Article ID 564091.

- 2) 林雅晴. XIV てんかん症候群. 結節性硬化症. 別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ No.31 神経症候群(第2版)IV. 日本臨床社, 2014, pp157-161.
- 3) 林雅晴. 良性家族性新生児けいれん・良性特発性新生児けいれん. 小児内科 2014; 55(7): 1139-1143.

学会発表

- 1) 林雅晴. モーニングセミナー 小児期発症のミオクローヌステんかんの病態解析. 第48回日本てんかん学会. 2014.10.3, 東京.

H . 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
無し
2. 実用新案登録
無し
3. その他
無し

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：レット症候群

分担研究者 松石豊次郎 久留米大学医学部小児科学講座 主任教授
研究協力者 弓削康太郎 久留米大学医学部小児科学講座 助手
七種 朋子 久留米大学医学部小児科学講座 助手
大矢 崇 久留米大学医学部小児科学講座 助手
平田留美子 久留米大学医学部小児科学講座 助手
山下裕史朗 久留米大学医学部小児科学講座 教授
永光信一郎 久留米大学医学部小児科学講座 准教授

研究要旨

レット症候群は本邦での20歳までの有病率調査で、約1020人の女兒・女性の患者さんが把握されている。レット症候群では、てんかんの発症が高く、海外の報告では67%から81%であり、約30%が抗けいれん薬抵抗性の難治性てんかんと考えられている。また、MECP2遺伝子変異のある典型例の患者ではT158M、R106C変異を持つ患者で、てんかん発症の頻度が高く、R255X、R306Cでは、てんかんの頻度が低く genotype-phenotype 相関がある事が報告されている。しかし、わが国では実態が不明であり、将来の臨床研究のためのデータベース作成、レジストリ構築の早急な開発が望まれる。われわれは、レット症候群の難治性疾患への登録の為、レット症候群の概念、病因を紹介し、本症のレジストリ登録の為の基盤作成をおこない、今後の研究基盤構築に役立つ事を試みた。

A. 研究目的

本研究は、希少難治てんかんの一つであるレット研究の概念、病因、てんかんの発作型、諸外国でおこなわれているてんかんの薬物治療の現状を紹介し、レジストリ作成の基盤を構築する。

B. 研究方法

レット症候群の概念、近年作成され、感度、特異度の高い診断基準の紹介、および重症度の評価などを作成した。

C. 結果と考察

・概念

1966年ウィーンの小児神経科医のAndreas Rett博士により初めて報告された疾患である。本症は神経系を主体とした特異な発達障害である。初発症状は乳児期早期に外界への反応の欠如、筋緊張低下であるが、それらの症状が軽微なため異常に気付かないことが多い。乳児期後半以後、手の常同運動を主体とする特徴的な症状が年齢依存性に出現する。ほとんど女性に発症する。MECP2の基礎的研究が進められているが、レット症候群の病態解明までには至っていない

・原因

本症の原因遺伝子としてXq28に連鎖するMethyl-CpG-binding protein2 遺伝子

(MECP2)がみつかった。その後、臨床的典型例において、レット症候群の80-90%にMECP2遺伝子の変異がみられることが分かった。一方、レット症候群の数%を占める非典型例ではCDKL5、FOXG1遺伝子の変異がみついている。

・症状

本症の発症は、典型例では乳児期早期より、筋緊張の異常、姿勢運動の異常があり、ジストニア、側彎、情動異常、知的障害、てんかんなどの症状が年齢依存性に出現することが特徴である。運動発達は寝返り、座位、四つ這いの獲得から遅れることが多く、独歩も遅れ、生涯不能の例もある。乳児期後半にそれまで獲得した手の機能の消失と特徴的な手の常同運動が出現する。乳幼児期は自閉症との類似性があり、知的障害が前面に出現し、最重度の知的障害を呈する。また、頭囲の拡大は乳児期後半より停滞し、幼児期には後天的な小頭を呈することが多い。てんかん発作の頻度は高く、海外の報告では67%から81%で、約30%が抗けいれん薬抵抗性の難治性てんかんと考えられている。特異な過呼吸-無呼吸の頻度も高い。また、小児期から思春期にかけて、突然死の発生が一般女性と比べて高い事も知られている。

・診断と鑑別診断

現在まで、世界で統一した診断基準は確立されていない。近年、Nuel JF,等は819例の検討で、下記基準を提唱している。¹⁾

診断は主要症状、除外診断で確定し、補助診断項目は参考にされる。

典型例女兒の診断基準、以下の全てを満たす事が重要。

1. 部分的、または完全な手の機能の喪失
2. 部分的、または完全な話し言葉の喪失
3. 歩行の異常または歩行不能
4. 特有な手の常同行動を認める。

除外基準；頭部外傷、代謝性疾患、重症感染

症、周産期異常や生後6か月以内の著明な発達異常

補助項目：覚醒時の呼吸異常、覚醒時の歯ぎしり、睡眠リズム障害、筋緊張異常、末梢血管運動反射異常、側弯・前弯、成長障害、小さく冷たい手足、不適切な笑い・叫び、痛覚への反応の鈍麻、目によるコミュニケーション、じっと見つめるしぐさなどが挙げられている。

一時退行後の精神運動機能の回復、安定はRTTと矛盾しない。

・発症年齢

典型例のRTTでは、一見正常に見える時期を過ぎた8か月～1歳前からの発症に気づく事が多い。2010年に行われた本邦の全国調査では、乳児期からの筋緊張低下、生後10か月～1歳6か月頃迄に、四つ這いの遅れ、独歩の遅れ等のロコモーションの異常に気付いている事が多かった。また1～4歳の合目的な手の運動機能の喪失が強調されている。非典型例とされている、早期からけいれんがあり最初から発達が遅れている群のCDKL5、FOXG1遺伝子異常群では発症が早く、発語があり歩行できる軽症のPreserved speech variant (PSV)では発症は遅い。

・鑑別診断（除外診断）

自閉症（折れ線型）、Angelman症候群、Pitt-Hopkins症候群、FMR1関連脆弱X症候群、重度精神遅滞、Lennox Gastaut症候群、Joubert症候群、乳幼児セロイドリポフスチン症(Haltia-Santavuori症候群)、脳性麻痺、周産期脳傷害で常同運動のあるもの、その他。

・治療法

根本的治療法がないため、治療は対症療法である。本症の重要な病態である移動運動や姿勢の異常に対する理学療法、手の常同運動に対して病態に沿った適切な上肢機能の指導なども必要である。情緒面の問題、知的障害

に対す種々の工夫、療育等も重要である。常同運動、異常呼吸に対して薬剤療法も試みられてきているが、有効なものはない。

側彎の予防にプレーリーくんなどのコルセットが用いられ、進行した場合、側彎矯正の手術が行われることがある。

・予後

精神・神経系を中心とした全身性の進行性疾患である。生命予後は、感染症や誤嚥性肺炎、不整脈による突然死などによる。

(倫理面への配慮等)

本研究では、静岡てんかんセンターと連携し、久留米大学の倫理委員会で審査後、実施の承認を既に受けている。

F. 研究発表

論文発表

1. Hara M, --Matsumoto N., Matsuishi T. *De novo SHANK3 mutation causes Rett syndrome -like phenotype in a female patient.* *Am J Med Genet Part A* 2015 in press.
2. Hara M, Nishi Y, Yamashita Y, Hirata R, Takahashi S, Nagamitsu SI, Hosoda H, Kangawa K, Kojima M, Matsuishi T. Relation between circulating levels of GH, IGF-1, ghrelin and somatic growth in Rett syndrome. *Brain Dev.* 2013 Dec 27. pii: S0387-7604(13)00310-0. doi: 10.1016/j.braindev.2013.11.007. [Epub ahead of print]
3. Matsuoka M, Nagamitsu S, Iwasaki M, Iemura A, Yamashita Y, Maeda M, Kitani S, Kakuma T. Uchimura N, Matsuishi T: High incidence of sleep problems in children with developmental disorders:

Results of a questionnaire survey in a Japanese elementary school. *Brain Dev* 2014 ; 36: 35-44,

4. Ohya T, Morita K, Yamashita Y, Egami C, Ishii Y, Nagamitsu S, Matsuishi T: Impaired exploratory eye movements in children with Asperger 's syndrome. *Brain Dev* 2014 ; 36: 241-247,

総説

1. 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。 別冊日本臨床 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- VI XIV てんかん症候群 その他の重要な病態。2014、頁 454 459 .

学会発表

特別講演

1. 松石豊次郎。発達障害を科学する - バイオマーカー、睡眠からのアプローチ - 第261回筑豊小児科医会勉強会。平成27年2月10日。のがみプレジデントホテル
2. 松石豊次郎。神経疾患研究・治療の進歩 バイオマーカー、睡眠、モデル動物からのアプローチと今後の展望 .第9回福岡小児科セミナー 平成27年2月20日 ソラリア西鉄ホテル

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

特許取得 無し

実用新案登録： 特記なし

その他： 特記なし

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

分担研究者 今井 克美 静岡てんかん神経医療センター 臨床研究部長

研究要旨

稀少てんかん症候群、てんかんの稀少な原因疾患を有する患者の各種臨床データの登録を開始し、静岡てんかん・神経医療センターからは、横断的研究では約3ヵ月半に313名の登録を行った。登録に当たって特に問題となることなく順調に進んでおり、来年度も登録を継続する。今のところ登録のない縦断的研究への登録を増やしていくことが今後の課題である。

A. 研究目的

研究目的は、稀少てんかん症候群もしくは、てんかんの原因疾患が稀少とされる患者の臨床情報を集積することにより、稀少てんかんの実態を把握し、診断基準の改良と新しい治療法の開発につなげることを目指すことである。将来的には二次調査による詳細な検討や、介入研究へと発展させることも念頭に置いている。そのためには該当症例を着実に登録していくことが必要であり、当院における登録状況を調査し、研究遂行上の問題点の有無を検討した。

B. 研究方法

21の稀少てんかん症候群を含む24のてんかん症候群と、てんかんの原因となる23疾患について、患者から十分なインフォームドコンセントを書面で得て、様々な臨床情報を国立病院機構名古屋医療センター内の臨床研究センターに設置されたデータベースにデータ入力した。

インフォームドコンセントを得るにあたっては、小児、知的障がい、記名不可能などの

場合には保護者による代諾を得た。研究の内容については院内倫理委員会の承認を得た。

2014年11月1日から2015年3月12日までの間に当院から入力された各臨床データを集計した。

（倫理面への配慮）

世界医師会ヘルシンキ宣言および疫学研究に関する倫理指針に基づく。研究対象者およびその代諾者に対して、研究の目的（希少難治性てんかんを有する患者のデータを集積することが医療・ケア・福祉の進展に役立ち、治験の推進や治療法の開発にも有効であること）を説明し、登録内容や登録方法（匿名化しweb登録）、登録にあたっての危険性や不利益、費用、情報の使用法、保存、報告、同意しないことによる不利益がないこと、同意を撤回できる権利の保証について説明し、説明文書を用いて同意書を得た。

C. 研究結果

2014年11月1日から2015年3月12日までの間に当院から313名の稀少てんかんが横断的研究として登録された。登録されたてん

かん症候群とその原因疾患は表1のとおりである。縦断的研究に関してはまだ登録はない。

D. 考察と結論

横断的研究に関しては順調に登録が進んでおり、21のてんかん症候群のうち未登録は9症候群となっている。登録にあたって特に問題は生じておらず、引き続き横断的研究の登録を継続するとともに、縦断的研究の登録に努めていく。

E. 研究発表

論文発表

1. Shimada S, Shimojima K, Okamoto N, Sangu N, Hirasawa K, Matsuo M, Ikeuchi M, Shimakawa S, Shimizu K, Mizuno S, Kubota M, Adachi M, Saito Y, Tomiwa K, Haginoya K, Numabe H, Kako Y, Hayashi A, Sakamoto H, Hiraki Y, Minami K, Takemoto K, Watanabe K, Miura K, Chiyonobu T, Kumada T, Imai K, Maegaki Y, Nagata S, Kosaki K, Izumi T, Nagai T, Yamamoto T. Microarray analysis of 50 patients reveals the critical chromosomal regions responsible for 1p36 deletion syndrome-related complications. *Brain Dev* Epub ahead of print 2014
2. Yoshimura M, Zhang S, Ueda Y, Matsuda K, Imai K, Takahashi Y, Inoue Y. An analysis of epileptic negative myoclonus by magnetoencephalography. *Epilepsy Res* 110; 139-45, 2015
3. Kimura N, Takahashi Y, Shigematsu H, Imai K, Ikeda H, Ootani H, Takayama R, Mogami Y, Kimura N, Baba K, Matsuda K, Tottori T, Usui N, Inoue Y. Developmental outcome after surgery in focal cortical dysplasia patients with early-onset epilepsy. *Epilepsy Res* 108; 1845-52, 2014
4. Takayama R, Fujiwara T, Shigematsu H, Imai K, Takahashi Y, Yamakawa K, Inoue Y. In response to terminology and prognosis of Dravet syndrome. *Epilepsia* 55; 943, 2014
5. Takayama R, Fujiwara T, Shigematsu H, Imai K, Takahashi Y, Yamakawa K, Inoue Y. Long-term course of Dravet syndrome: a study from an epilepsy center in Japan. *Epilepsia* 55; 528-38, 2014
6. 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* Epub ahead of print, Aug 26, 2014
7. Yamamoto Y, Takahashi Y, Imai K, Takahashi M, Nakai M, Inoue Y, Kagawa Y. Impact of cytochrome P450 inducers with or without inhibitors on the serum clobazam level in patients with antiepileptic polypharmacy. *Eur J Clin Pharmacol* 70; 1203-10, 2014
8. Inoue K, Suzuki E, Takahashi T, Yamamoto Y, Yazawa R, Takahashi Y, Imai K, Miyakawa K, Inoue Y, Tsuji D, Hayashi H, Itoh K. 4217C>A polymorphism in carbamoyl-phosphate synthase 1 gene may not associate with hyperammonemia development during valproic acid-based therapy. *Epilepsy Res* 108; 1046-51, 2014
9. Yamamoto Y, Takahashi Y, Imai K, Mogami Y, Matsuda K, Nakai M, Kagawa Y, Inoue Y. Interaction between sulthiame and

clobazam: sulthiame inhibits the metabolism of clobazam, possibly via an action on CYP2C19. *Epilepsy Behav* 34; 124-6, 2014

concentration of valproic acid in pediatric epilepsy patients. *Ther Drug Monit* 36; 406-9, 2014

10. Inoue K, Suzuki E, Yazawa R, Yamamoto Y, Takahashi T, Takahashi Y, Imai K, Koyama S, Inoue Y, Tsuji D, Hayashi H, Itoh K. Influence of uridine diphosphate glucuronosyltransferase 2B7 -161C>T polymorphism on the

F. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

- 1. 特許取得 なし
- 2. 実用新案登録 なし
- 3. その他 なし

表1 静岡てんかん・神経医療センターから登録された横断的研究 313名の概要

てんかん症候群別	N	てんかんの原因疾患別	N	細分類	N
早期ミオクローニー脳症	0	神経皮膚症候群	8	結節性硬化症	7
大田原症候群	0			その他	1
遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん	0	皮質形成異常	36	限局性皮質異形成	21
West症候群	13			異所性灰白質	3
Dravet症候群	14			多小脳回・傍シルビウス裂・裂頭症	3
非進行性疾患のミオクローニー脳症	0			片側巨脳症	1
ミオクローニー脱力発作を伴うてんかん	0	糖代謝異常	2	その他	8
ミオクローニー欠伸てんかん	1			Glut-1欠損症	2
Lennox-Gastaut症候群	9	変性疾患	4	BAFME	2
徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症	5			その他	2
Landu-Kleffner症候群	0	腫瘍	23	扁桃体腫大	5
進行性ミオクローヌスてんかん	4			胚芽異型性神経上皮腫瘍	3
海馬硬化症を伴う内側側頭葉てんかん	69			神経節腫	1
Rasmussen症候群	2			海綿状血管腫	6
視床下部過誤腫による笑い発作	0			その他	8
片側痙攣片麻痺てんかん症候群	1	脳血管障害	16	脳動静脈奇形	7
Aicardi症候群	0			その他	9
Angelman症候群	1	低酸素性虚血性	8		
Rett症候群	0	感染症	12		
PCDH19関連てんかん	1	免疫介在性	4		
環状20番染色体症候群	6	外傷	11		
その他の焦点てんかん	165	上記に当てはまらない	116	SCN1A 遺伝子異常	12
その他の全般てんかん	19			PCDH19 遺伝子異常	1
その他の未決定てんかん	3			CDKL5 遺伝子異常	1
				その他	5
		不明・なし	73		

先天性代謝疾患による希少難治性てんかんのレジストリに関する総合的研究

分担研究者 酒井 規夫 大阪大学大学院医学系研究科小児科学 准教授

研究要旨

先天代謝異常疾患を背景として発症する難治性てんかんは多く知られているが、発症初期に原疾患を診断することにより原疾患の治療がてんかんの治療としても本質的であり、その診断、治療は意義が大きい。しかしながら先天性代謝疾患はその種類も多く、診断も通常の臨床検査ではできないものも多いため、わが国におけるレジストリ構築の一部として含まれることにより、その自然歴の把握、治療の有効性などがわかりその意義は大きいと考えられる。本研究ではそのレジストリ構築の準備を行い、登録開始の準備を行った。

A．研究目的

先天代謝異常疾患を背景として発症する難治性てんかんはその種類も多く、その診断、治療の基準を作成することは意義が大きい。また、そういう希少疾患の自然歴、治療効果に関するデータも今まではなかったため、このレジストリ構築により希少疾患の貴重な情報が一元的に収集し、よりよい治療法の基準作成をめざす。

記載する。

代謝障害

1) ミトコンドリア病

MELAS

MERRF

KSS

PDHC

Leigh 脳症

呼吸鎖酵素欠損症

mtDNA 枯渇症候群

その他のミトコンドリア病

B．研究方法

先天性代謝疾患でてんかんを合併する疾患の大分類、小分類を行い、患者登録を行う。

代謝疾患の詳細な分類としては下記のようなものがあるが、登録の実際には簡便な分類を用いるのが実用的と考えられる。

（倫理面への配慮）

本年度は、患者情報や解析は行わなかったため、倫理面での問題はないと判断した。

C．研究結果

以下に、一般的な先天代謝異常疾患の分類を

2) ライソゾーム病

GM1 gangliosidosis

GM2 gangliosidosis

Gaucher 病

Niemann-Pick 病 C 型

Sialidosis

Galactosialidosis

Neuronal ceroid lipofuscinosis

Krabbe disease (globoid-cell

leukodystrophy)

Metachromatic leukodystrophy

- その他のライソゾーム病
- 3) ペルオキシソーム病
Zellweger 症候群
新生児型副腎白質ジストロフィー
DBP 欠損症
乳児型 Refsum 病
RCDP
その他
- 4) グルコーストランスポーター 1 (GLUT1)
欠損症
- 5) アミノ酸代謝異常症
メーブルシロップ尿症
非ケトーシス高グリシン血症
フェニルケトン尿症
高チロシン血症Ⅰ型
ホモシスチン尿症
その他のアミノ酸血症
- 6) 尿素サイクル異常症
OTC 欠損症
CPSⅠ 欠損症
シトルリン血症Ⅰ型
アルギノコハク酸血症
アルギニン血症
シトルリン欠損症
その他の尿素サイクル異常症
- 7) 有機酸代謝異常症
メチルマロン酸血症
プロピオン酸血症
グルタル酸血症Ⅰ型
マルチプルカルボキシラーゼ欠損症
ピルビン酸カルボキシラーゼ欠損症
 ケトチオラーゼ欠損症
イソ吉草酸血症
メチルクロトニルグリシン尿症
L-2-ヒドロキシグルタル酸血症
4-ヒドロキシ酪酸尿症
その他
- 8) 銅代謝異常症
- メンケス病
その他
- 9) 脂肪酸代謝異常症
MCAD 欠損症
VLCAD 欠損症
TFP(LCHAD)欠損症
CPTⅠ 欠損症
CPTⅡ 欠損症
TRANS 欠損症
全身性カルニチン欠損症
グルタル酸血症Ⅱ型
その他
- 10) クレアチン代謝異常症
GAMT 欠損症
AGAT 欠損症
その他
- 11) 糖代謝異常症
ガラクトース血症Ⅰ型
フルクトース-1,6-ビスフォスファターゼ欠損症
糖原病Ⅰ型
その他
- 12) 神経伝達物質異常症
SSADH 欠損症
GABAT 欠損症
異型高フェニルアラニン血症
その他
- 13) ビタミン / 補酵素依存症
ピリドキシン依存性てんかん
PNPO てんかん
フォリン酸反応性てんかん
ビオチニダーゼ欠損症
MTHFR 欠損症
その他
- 14) その他の代謝障害
Lesch-Nyhan 症候群
アデニロサクシナーゼ欠損症
DRPLA

Unverricht-Lundborg 病

その他

実際にはてんかん分類ではなく、原因分類の中に下記のように分類として採用された。

3. ミトコンドリア病: MELAS, MERRF, KSS, PDHC, Leigh 脳症、呼吸鎖酵素欠損症、mtDNA枯渇症候群、その他のミトコンドリア病
4. ライソゾーム病: GM1 gangliosidosis, GM2 gangliosidosis, Gaucher病, Niemann-Pick病C型, Sialidosis, Galactosialidosis, Neuronal ceroid lipofuscinosis, Krabbe disease (globoid-cell leukodystrophy), Metachromatic leukodystrophy (Arylsulfatase A deficiency), その他のライソゾーム病
5. ペルオキシソーム病: Zellweger症候群、新生児型副腎白質ジストロフィー、DBP欠損症、乳児型Refsum病、RCDP、その他のペルオキシソーム病
6. アミノ酸代謝異常症: メープルシロップ尿症、非ケトーシス高グリシン血症、フェニルケトン尿症、高チロシン血症I型、ホモシスチン尿症、その他のアミノ酸血症
7. 尿素サイクル異常症: OTC欠損症、CPS1欠損症、シトルリン血症I型、アルギニノコハク酸血症、アルギニン血症、シトリン欠損症、その他の尿素サイクル異常症
8. 有機酸代謝異常症: メチルマロン酸血症、プロピオン酸血症、グルタル酸血症I型、マルチプルカルボキシラーゼ欠損症、ピルビン酸カルボキシラーゼ欠損症、ケトチオラーゼ欠損症、イソ吉草酸血症、メチルクロトニルグリシン尿症、L-2-ヒドロキシグルタル酸尿症、4-ヒドロキシ酪酸尿症、その他の有機酸代謝異常症

9. 銅代謝異常症: メンケス病、その他の銅代謝異常症

10. 脂肪酸代謝異常症: MCAD欠損症、VLCAD欠損症、TFP(LCHAD)欠損症、CPT1欠損症、CPTII欠損症、TRANS欠損症、全身性カルニチン欠損症、グルタル酸血症II型、その他の脂肪酸代謝異常症

11. クレアチン代謝異常症: GAMT欠損症、AGAT欠損症、その他のクレアチン代謝異常症

12. 糖代謝異常症: ガラクトース血症I型、フルクトース-1,6-ビスフォスファターゼ欠損症、糖原病I型、グルコーストランスポーター1 (GLUT1) 欠損症、その他の糖代謝異常症

13. 神経伝達物質異常症: SSADH欠損症、GABAT欠損症、異型高フェニルアラニン血症、その他の神経伝達物質異常症

14. ビタミン/補酵素依存症: ピリドキシン依存性てんかん、PNPOてんかん、フォリン酸反応性てんかん、ピオチニダーゼ欠損症、MTHFR欠損症、その他のビタミン/補酵素依存症

15. その他の代謝障害: Lesch-Nyhan症候群、アデニロサクシナーゼ欠損症 (アデニロコハク酸リアーゼ欠損症)、その他の代謝障害

D. 考察

本研究が継続し、難治性てんかんの中の基礎疾患としての先天性代謝疾患の頻度、構成疾患、自然歴、治療法などについての情報がわかれば、今後の診断、治療のための貴重な情報源となり得ると考えられる。

E. 結論

希少難治性てんかんにおける原因疾患として、先天性代謝疾患の分類項目を作成し、今後の症例蓄積におけるデータベースの基本情報とした。

F . 研究発表

論文発表

1. Hossain MA, Otomo T, Saito S, Ohno K, Sakuraba H, Hamada Y, Ozono K, Sakai N., Late-onset Krabbe disease is predominant in Japan and its mutant precursor protein undergoes more effective processing than the infantile-onset form., *Gene*. 534(2):144-54, 2014
2. Kimura Y, Mihara M, Kawarai T, Kishima H, Sakai N, Takahashi M and Mochizuki H, Efficacy of deep brain stimulation in an adolescent patient with DYT11 myoclonus-dystonia, *Neurology and Clinical Neuroscience*, 2:57-59, 2014
3. Narita A, Shirai K, Kubota N, Takayama N, Takahashi Y, Onuki T, Numakura C, Kato, M, Hamada Y, Sakai N, Ohno A, Asami M, Matsushita S, Hayashi A, Kumada T, Fujii T, Horino A, Inoue T, Kuki I, Asakawa K, Ishikawa H, Ohno K, Nishimura Y, Tamasaki A, Maegaki Y and Ohno K, Abnormal pupillary light reflex with chromatic pupillometry in Gaucher disease, *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 1(2): 135-140, 2014

学会発表

- 1) Norio Sakai, Risk benefit analysis for newborn screening for Krabbe disease in Japan, The 2nd Asian Congress for Lysosomal Storage Disease Screening, 6.9.2014
- 2) Norio Sakai. Molecular analysis and treatment for lysosomal diseases., III Scientific and practical conference

with international participation, 6.10-11, 2014

- 3) 濱田悠介、和田芳朗、近藤秀仁、山崎早苗、中野さやか、苛原 香、富永康仁、青天目信、下野九里子、酒井規夫、住田裕、大園恵一、異なる臨床経過を辿っているプロピオン酸血症兄弟例の検討、第十回 近畿先天代謝異常症研究会、7.13.2014
- 4) 尾形侑香、村西加奈子、近藤秀仁、山崎早苗、中野さやか、濱田悠介、苛原 香、富永康仁、青天目信、下野九里子、酒井規夫、大園恵一、当科における小児型ポンペ病4症例への酵素補充療法の経過、第十回 近畿先天代謝異常症研究会、7.13.2014
- 5) M A Hossain, K Higaki, M Shinpo, E Nanba, Y Suzuki, M Alfadhel, K Ozono, N Sakai, Chemical chaperone treatment for galactosialidosis: chaperone effect of NOE Von -galactosidase activities in galactosialidosis fibroblasts, SSIEM2014, 9.3.2014
- 6) 苛原香、ゴーシェ病2型、第2回ゴーシェ病フォーラム、9.20.2014
- 7) 酒井規夫、異染性白質ジストロフィーの診断と治療戦略、米子セミナー、10.12.2014
- 8) 近藤秀仁、新寶理子、濱田悠介、苛原香、酒井規夫、大園恵一、異なる臨床経過を呈したゴーシェ病の兄弟例、第19回日本ライソゾーム病研究会、10.3.2014
- 9) 衛藤義勝、岩本武雄、藤崎美和、高村歩美、梅田稔子、辻嘉代子、大橋十也、井田博幸、衛藤薫、濱田悠介、新寶理子、近藤秀仁、苛原香、酒井規夫、Niemann Pick C(NPC)患者での血清オキシステロール測定 of 診断への有用性に関して、第56回日本先天代謝異常学会、11.13-15.2014
- 10) 田中あけみ、濱崎考史、門野千穂、工藤聡志、奥山虎之、酒井規夫、小須賀基道、

- 加藤剛二、小林良二、加藤俊一、ムコ多糖症II型重症型の造血幹細胞移植の脳に対する効果とIDS遺伝子変異について、第56回日本先天代謝異常学会、11.13-15.2014
- 11) Hideto Kondo, Michiko Shimpō, Yusuke Hamada, Kaori Irahara, Koji Tominaga, Shin Nabatame, Norio Sakai, Keiichi Ozono, The investing of pyruvate therapy for patients with mitochondrial disorders, 第56回日本先天代謝異常学会、11.13-15.2014
- 12) Kaori Irahara, Yusuke Hamada, Sanae Yamazaki, Sayaka Nakano, Hideto Kondo, Michiko Shimpō, Norio Sakai, Keiichi Ozono, The study of developmental profile in patients with mucopolysaccharidosis type 2, 第56回日本先天代謝異常学会、11.13-15.2014
- 13) Yoichi Wada, Norio Sakai, Kunihiro Aya, Shinsuke Ninomiya, Kenji Waki, Yoshio Arakaki, The late infantile form of metachromatic leukodystrophy with intrathecal enzyme replacement therapy, 第56回日本先天代謝異常学会、11.13-15.2014
- 14) Michiko Shimpō, Hideto Kondo, Yusuke Hamada, Kaori Irahara, Norio Sakai, Keiichi Ozono, Six cases of metachromatic leukodystrophy, 第56回日本先天代謝異常学会、11.13-15.2014
- 15) 酒井規夫、ホセイン モハマッド・A、クラッペ病に対するケミカルシャペロン、シンポジウム遺伝疾患に対する低分子シャペロン療法、第59回日本人類遺伝学会、11.19-22.2014、舟掘
- 16) 田中あけみ、濱崎考史、門野千穂、工藤聡志、奥山虎之、酒井規夫、小須賀基道、新實理子、加藤剛二、小林良二、澤田智、鈴木康之、石毛美香、麦島秀雄、矢部晋正、加藤俊一、ムコ多糖症II型重症型の造血幹細胞移植の脳に対する効果とIDS遺伝子変異について、第59回日本人類遺伝学会、11.19-22.2014、舟掘
- 17) Norio Sakai, Lysosomal diseases; Basic pathology and treatment strategy、リエゾンラボ研究会、12.17.2014、熊本
- 18) 酒井規夫、先天型、古典型筋強直性ジストロフィーの小児期における診療のポイント 第6回遺伝カウンセリングアドバンスセミナー、1.10.2015、大阪

G . 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

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）
研究分担報告書

EEF1A2 遺伝子変異による新規てんかん症候群の臨床像

分担研究者 岡本 伸彦 大阪府立母子保健総合医療センター 遺伝診療科主任部長

研究要旨

分子生物学の進歩により、てんかんの遺伝子診断が一般臨床に応用されている。イオンチャンネル異常や神経伝達物質の受容体遺伝子変異などがてんかんの遺伝子レベルの原因として注目されている。マイクロアレイ染色体検査や次世代シーケンサーの臨床応用の結果、新しいてんかん症候群が次々に同定されている。てんかんの新しい原因同定は今後のてんかん診療に重要な意義を持つと考えられる。最近報告されたEEF1A2遺伝子異常症例の臨床像をまとめた。

共同研究者：松田圭子、山本悠斗、吉井啓示、三島祐子（大阪府立母子保健総合医療センター遺伝診療科）

A. 研究目的

分子生物学の進歩により、てんかんの遺伝子診断が一般臨床に応用されている。イオンチャンネル異常や神経伝達物質の受容体遺伝子変異などがてんかんの遺伝子レベルの原因として注目されている。一方、マイクロアレイ染色体検査や次世代シーケンサーの臨床応用により、新しいてんかん責任遺伝子が次々に同定されている。てんかん以外の特徴的な症状を併せ持つ、症候群として認識される例もある。次世代シーケンサーを用いた多数のてんかん症例の解析の結果、Eukaryotic elongation factor 1, alpha-2 (EEF1A2)変異例が国外で報告された。興味あることに、同じ変異(c. 208G > A, p.Gly70Ser)が2症例で別々に報告された。

国内でも Nakajima らが EEF1A2 遺伝子変異によるてんかん症例を2例報告した。国内の2例は新規遺伝子変異であった。
(c. 754G > C, p. Asp252His and c. 364G > A, p. Glu122Lys)

Eukaryotic elongation factor 1, alpha-2 (eEF1A2) は elongation factor-1 複合体のアルファサブユニットをコードする遺伝子である。aminoacyl tRNAs をリボゾームに搬送する役割を持つ。alpha 2は、脳、心臓、骨格筋に発現し、alpha 1は脳、胎盤、肺、肝臓、腎臓、膵臓などに発現する。Eef1a2 ノックアウトマウスは神経系の変性を生じることが知られている。

既報4例に共通する症状は新生児期の筋緊張低下、精神運動発達遅滞、重度知的障害、自閉症状、てんかん、小頭症などである。国内例では特異顔貌、行動異常も特徴であることが報告された。EEF1A2変異は新しいてんかん症候群として今後報告例が増

加する可能性がある。国内例 2 例のうち自験例の 1 例について、さらに臨床像を詳細にまとめた。

B. 研究方法

Nakajima らの既報 2 例中の 1 例について大阪府立母子保健総合医療センター遺伝診療科において成長発達の評価やてんかん治療を行った経過をまとめた。

EEF1A2 変異例に関する文献的考察も行った。

C. 研究結果

症例は 9 歳女児。満期産正出生体重児である。家族歴、周産期に特記事項なし。乳児期より筋緊張低下、精神運動発達遅滞を認めた。発達遅滞の原因精査を行った。一般血液検査、代謝異常スクリーニング、染色体検査に異常を認めず。マイクロアレイ染色体検査でも有意なコピー数変化はなかった。行動異常があったため、Angelman syndrome、Pitt-Hopkins syndrome、Rett syndrome などを鑑別として念頭においた。遺伝子解析やメチル化解析を行ったが、異常は認めなかった。これら 3 疾患はいずれも否定的と考えた。

9 歳でも未歩行、有意語はみられず、最重度精神運動発達遅滞である。簡単な指示には従うことができた。

手を振る、指を吸う、歯ぎしりなどの常同行動が頻回にみられた。特に誘因なく、自分の頭部を叩く、床に頭部を打ち付ける、他者の頭髪をつかむなどの行為が見られた。睡眠障害のために投薬をうけた。

8 歳で全身性強直間代けいれんを発症し、バルプロ酸を投与した。その後発作は軽減

した。

8 歳時身長は 111cm (-2.5SD)、体重 19.9 kg (-1.2SD)、頭囲 48.2cm (-2.5SD) と低身長で小頭であった。特異顔貌 (deep set eyes, epicanthal folds, flat nasal bridge, bilateral low set ears, down slanting palpebral fissures, tented upper lip, averted lower lip, high arched palate, down turned mouth, full cheek) を認めた。視聴覚に問題はなかった。

脳波では多焦点性棘波徐波を認めた。MRI では脳室、脳溝拡大を認めた。

横浜市立大学における次世代シーケンサー解析で、*EEF1A2* 遺伝子変異を同定した (Nakajima et al.)。

D. 考察

自験例ではてんかん、睡眠障害に加え、自傷行為が問題であった。自分の頭部を叩く、床に頭部を打ち付ける、他者の頭髪をつかむなどの異常行動が頻回に見られた。

過去の *EEF1A2* 遺伝子変異報告例の特徴を整理した。

(1) 22 歳女性 (文献 1) 女児で周産期に問題なし。新生児期より筋緊張低下を認めた。生後 4 ヶ月でてんかんを発症した。ミオクローニー発作、欠神発作、大発作を認めた。重度の精神運動発達遅滞を認め、座位保持は 1 歳、歩行獲得は 6-7 歳までかかった。

有意語はなかったが、若干の言語理解は可能であった。自閉症症状を認め、攻撃的な行動を認めた。22 歳で頭囲を含めた体格に問題なかった。

(2) 14歳男性(文献2)

生後8ヶ月で点頭てんかんを発症した。ピリドキシンが有効であった。3歳でミオクロニー発作が出現した。4歳でミオクロニーと強直発作、後日、脱力発作、全般性強直間代発作が出現した。難治性に経過している。

脳波検査では多焦点性鋭波や全般性棘波、hypersarrhythmia、Lennox-Gastaut症候群のパターン(多焦点性棘波、遅棘波の連続、全般性棘波)を認めた。

小頭症、重度精神運動発達遅滞で有意語なく、理解力も乏しい状態である。筋緊張低下と足関節緊張亢進、歩行は不安定である。PET scanで左側頭葉、頭頂葉の代謝低下を認めた。

(3) 12歳女兒(文献3)

1歳から睡眠障害の投薬治療を受けた。生後4ヶ月から点頭発作を認め、脳波異常(多棘波、不規則な棘波徐波)を認めた。3歳時のMRIで軽度脳萎縮を認めた。運動発達は遅延し、6歳で歩行開始したが、失調性歩行であった。有意語はなかった。

体格はこがらで小頭であった。特異顔貌(deep set eyes, epicanthus, depressed nasal bridge, tented upper lip, everted lower lip and downturned corners of the mouth)を認めた。抜毛、壁に頭部をぶつける、自分の耳をたたくななどの自傷行為、自閉症状がみられた。

12歳段階で発作は抗てんかん薬でコントロールされていた。

E. 結論

これらの4例に共通する症状は新生児期

の筋緊張低下、精神運動発達遅滞、重度知的障害、自閉症状、てんかん、小頭症などである。国外の2例の臨床像の詳細は不明であるが、国内2例では特異顔貌を認めた。国内の2症例は自傷行為など行動異常が顕著であった。

こうした特徴を満たすてんかん症例においてはEEF1A2異常症を念頭に置く必要がある。未診断例は他にも存在する可能性がある。

EEF1A2異常症は新しいてんかん症候群を構成する可能性が示唆された。

希少難治性てんかんのレジストリ構築の中で、本症をさらに同定できる可能性がある。さらなる症例を蓄積し、EEF1A2異常症の概念をさらに確立することはてんかん診療の充実に有用と考えられる。

参考文献

1) de Ligt J, Willemsen MH, van Bon BW et al. Diagnostic exome sequencing in persons with severe intellectual disability. N Engl J Med 2012; 367: 1921-1929.

2) Veeramah KR, Johnstone L, Karafet TM et al. Exome sequencing reveals new causal mutations in children with epileptic encephalopathies. Epilepsia 2013; 54: 1270-1281.

3) Nakajima J, Okamoto N, Tohyama J, Kato M, Arai H, Funahashi O, Tsurusaki Y, Nakashima M, Kawashima H, Saitsu H, Matsumoto N, Miyake N. De novo EEF1A2 mutations in patients with characteristic facial features, intellectual disability, autistic

behaviors and epilepsy. Clin Genet
2014[Epub ahead of print]

F . 研究発表

論文発表

1. Okamoto N, Ikeda T, Hasegawa T, Yamamoto Y, Kawato K, Komoto T, Imoto I. Early manifestations of BPAN in a pediatric patient. Am J Med Genet A 164A;3095-3099:2014
2. Okamoto N, Miya F, Tsunoda T, Yanagihara K, Kato M, Saitoh S, Yamasaki M, Kanemura Y, Kosaki K. KIF1A mutation in a patient with progressive neurodegeneration. J Hum Genet 59;639-641:2014
3. Okamoto N, Miya F, Tsunoda T, Kato M, Saitoh S, Yamasaki M, Shimizu A, Torii C, Kanemura Y, Kosaki K. Targeted next-generation sequencing in the diagnosis of neurodevelopmental disorders. Clin Genet Epub ahead of print
4. Ohtsuka Y, Higashimoto K, Sasaki K, Jozaki K, Yoshinaga H, Okamoto N, Takama Y, Kubota A, Nakayama M, Yatsuki H, Nishioka K, Joh K, Mukai T, Yoshiura KI, Soejima H. Autosomal recessive cystinuria caused by genome-wide paternal uniparental isodisomy in a patient with Beckwith-Wiedemann syndrome. Clin Genet Epub ahead of print
5. Shimada S, Shimojima K, Okamoto N, Sangu N, Hirasawa K, Matsuo M, Ikeuchi M, Shimakawa S, Shimizu K, Mizuno S, Kubota M, Adachi M, Saito Y, Tomiwa K, Haginoya K, Numabe H, Kako Y, Hayashi A, Sakamoto H, Hiraki Y, Minami K, Takemoto K, Watanabe K, Miura K, Chiyonobu T, Kumada T, Imai K, Maegaki Y, Nagata S, Kosaki K, Izumi T, Nagai T, Yamamoto T. Microarray analysis of 50 patients reveals the critical chromosomal regions responsible for 1p36 deletion syndrome-related complications. Brain Dev Epub ahead of print
6. Kosho T, Okamoto N; Coffin-Siris Syndrome International Collaborators. Genotype-phenotype correlation of Coffin-Siris syndrome caused by mutations in SMARCB1, SMARCA4, SMARCE1, and ARID1A. Am J Med Genet C Semin Med Genet 166C;262-275:2014
7. Yasuda Y, Hashimoto R, Fukai R, Okamoto N, Hiraki Y, Yamamori H, Fujimoto M, Ohi K, Taniike M, Mohri I, Nakashima M, Tsurusaki Y, Saito H, Matsumoto N, Miyake N, Takeda M. Duplication of the NPHP1 gene in patients with autism spectrum disorder and normal intellectual ability: a case series. Ann Gen Psychiatry 2014
8. Maeda T, Higashimoto K, Jozaki K, Yatsuki H, Nakabayashi K, Makita Y, Tonoki H, Okamoto N, Takada F, Ohashi H, Migita M, Kosaki R, Matsubara K, Ogata T, Matsuo M, Hamasaki Y,

- Ohtsuka Y, Nishioka K, Joh K, Mukai T, Hata K, Soejima H. Comprehensive and quantitative multilocus methylation analysis reveals the susceptibility of specific imprinted differentially methylated regions to aberrant methylation in Beckwith-Wiedemann syndrome with epimutations. *Genet Med* Epub ahead of print 2014
9. Yamamoto T, Togawa M, Shimada S, Sangu N, Shimojima K, Okamoto N. Narrowing of the responsible region for severe developmental delay and autistic behaviors in WAGR syndrome down to 1.6 Mb including PAX6, WT1, and PRRG4. *Am J Med Genet A*. 164A;634-638:2014
 10. Yamada Y, Nomura N, Yamada K, Matsuo M, Suzuki Y, Sameshima K, Kimura R, Yamamoto Y, Fukushi D, Fukuhara Y, Ishihara N, Nishi E, Imataka G, Suzumura H, Hamano SI, Shimizu K, Iwakoshi M, Ohama K, Ohta A, Wakamoto H, Kajita M, Miura K, Yokochi K, Kosaki K, Kuroda T, Kosaki R, Hiraki Y, Saito K, Mizuno S, Kurosawa K, Okamoto N, Wakamatsu N. The spectrum of ZEB2 mutations causing the Mowat-Wilson syndrome in Japanese populations. *Am J Med Genet A* 164A;1899-1908:2014
 11. Nakajima J, Okamoto N, Tohyama J, Kato M, Arai H, Funahashi O, Tsurusaki Y, Nakashima M, Kawashima H, Saitsu H, Matsumoto N, Miyake N. De novo EEF1A2 mutations in patients with characteristic facial features, intellectual disability, autistic behaviors and epilepsy. *Clin Genet* Epub ahead of print 2014
 12. Hiraki Y, Miyatake S, Hayashidani M, Nishimura Y, Matsuura H, Kamada M, Kawagoe T, Yunoki K, Okamoto N, Yofune H, Nakashima M, Tsurusaki Y, Saito H, Murakami A, Miyake N, Nishimura G, Matsumoto N. Aortic aneurysm and craniosynostosis in a family with Cantu syndrome *Am J Med Genet A* 164A;231-236:2014
 13. Shoji Y, Ida S, Etani Y, Yamada H, Kayatani F, Suzuki Y, Kosaki K, Okamoto N. Endocrinological Characteristics of 25 Japanese Patients with CHARGE Syndrome. *Clin Pediatr Endocrinol* 23;45-51:2014
 14. Okamoto N, Fujii T, Tanaka J, Saito K, Matsui T, Harada N A clinical study of patients with pericentromeric deletion and duplication within 16p12.2-p11.2. *Am J Med Genet A* 164A;213-219:2014
 15. Shimizu K, Wakui K, Kosho T, Okamoto N, Mizuno S, Itomi K, Hattori S, Nishio K, Samura O, Kobayashi Y, Kako Y, Arai T, Tsutomu OI, Kawame H, Narumi Y, Ohashi H, Fukushima Y. Microarray and FISH-based genotype-phenotype analysis of 22 Japanese patients with

- Wolf-Hirschhorn syndrome. *Am J Med Genet A* 164A;597-609:2014
16. Ohba C, Okamoto N, Murakami Y, Suzuki Y, Tsurusaki Y, Nakashima M, Miyake N, Tanaka F, Kinoshita T, Matsumoto N, Saitsu H. PIGN mutations cause congenital anomalies, developmental delay, hypotonia, epilepsy, and progressive cerebellar atrophy. *Neurogenetics* 15;85-92:2014
17. Tsurusaki Y, Okamoto N, Ohashi H, Mizuno S, Matsumoto N, Makita Y, Fukuda M, Isidor B, Perrier J, Aggarwal S, Dalal A, Al-Kindy A, Liebelt J, Mowat D, Nakashima M, Saitsu H, Miyake N, Matsumoto N. Coffin-Siris syndrome is a SWI/SNF complex disorder. *Clin Genet* 85;548-554:2014
18. Tsurusaki Y, Koshimizu E, Ohashi H, Phadke S, Kou I, Shiina M, Suzuki T, Okamoto N, Imamura S, Yamashita M, Watanabe S, Yoshiura K, Kodera H, Miyatake S, Nakashima M, Saitsu H, Ogata K, Ikegawa S, Miyake N, Matsumoto N. De novo SOX11 mutations cause Coffin-Siris syndrome. *Nat Commun.* Jun 2;5:4011. doi: 10.1038/ncomms5011. 2014

G .知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし

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：
データベース構築・登録・解析

研究分担者 齋藤 明子 独立行政法人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、構築する段階で予め対策をとることにより、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とり、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)システムを導入した。その結果、単一のレジストリ/データベースを作成する計画は変更され、最終的に疾患レジストリ、前向き観察研究、横断研究の3つに分離後、同時にスタートしたところ、順調な症例集積がなされた。

A. 研究目的

希少難治性てんかんの疾患レジストリ構築を遂行するにあたり、研究代表者とのミーティングを重ねることで、疾患レジストリ/データベース最適化と電子的データ収集(Electronic Data Capture, EDC)システム導入によるデータ取得・データマネジメントの最適化を目的とした。

B. 研究方法

疾患レジストリ/データベースを構築する際に、研究代表者ら、生物統計家、データマネージャー、IT担当(システムエンジニア)が一同に介して議論を重ねた。当該レジストリ/データベースより得られるデータを解析した際に得られるであろう予想図表(Mockups)

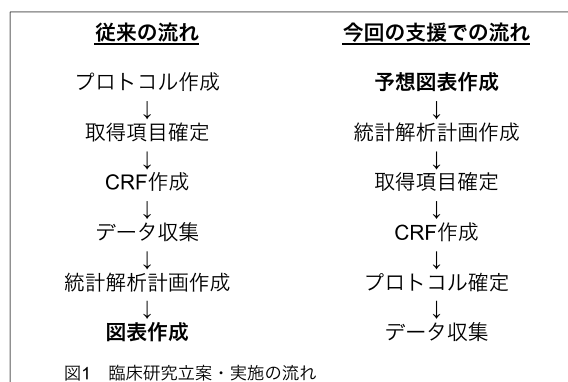
を研究者と共に作成しながら、その予想図表がえら

れるよう統計解析計画(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、臨床研究の分離を必要に応じて行った。その後、取得データ項目を確定し、症例報告書(Case Report Form, CRF)を作成し、最後にプロトコルを確定するという一般的な流れと逆向きのアプローチを採用した

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。

(倫理面への配慮)

【倫理的事項】本研究はヘルシンキ宣言、疫学研究およびヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に基づいて行われる。



【プライバシーの保護】調査データは匿名化された上で集積・解析が行なわれる。結果を公表する際には、個人の名前等プライバシーに関わることは除かれることを確実に守る。

【危険性・不利益】同意説明文書を用いて、以下の点について説明する。

・本研究は、治療の効果を判定するために通常診療で行われる検査に加え、定期的に発達等の評価を行うが、被験者に身体的危険はなく、心理的にも有害な影響もない。

・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が、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。

【代諾者】同意能力を欠くものにあたっては、代諾者（保護者）の同意を得る。

【この研究への参加を承諾しない場合の不利益】この研究への参加を承諾しなくても、また、同意を撤回しても、患者は治療上いかなる不利益も受けない。

【倫理審査委員会・IRB】臨床研究を行う際、当該施設の規定で倫理審査委員会あるいはIRBの審査を申請し許可を受ける。

C. 研究結果

疾患登録レジストリ/データベース運用においてよくある問題点

希少難治てんかんの疾患レジストリ構築支援に先立ち疾患登録レジストリあるいは疾患データベースの運用にて我々が直面し解決してきた問題点であり、かつ頻回にコンサルトを受ける内容をまとめ、これらの問題点を回避できるような構築を目標とした（表1）。

- 登録項目が多いため疾患登録が進まない
- 登録項目が途中で追加・変更されるために症例の登録時期によってデータの有無がバラバラ
- 入力されているデータが穴だらけで品質が心配
- データ提出・解析依頼が任意のタイミングで来るのでその度にクリーニングが必要
- データのクリーニングがいつまでたっても終わらない

表1 疾患登録レジストリ/データベースの問題点

前向き観察研究の疾患レジストリからの独立

先ずプロトコル作成支援を行うにあたり、最終的に論文化する際にどのような図表が欲しいかをダミーデータを入れた形でのラフな予想図表の形で記載していただいた。その際、既存の論文の図表のコピー＆ペーストする形でも、手書きのラフな図表でも良いこととした。研究代表者より頂いた予想図表には症状の推移など特定の症例（コホート）より経時的にデータを取得しなければ解析不能なデータが存在した。疾患レジストリは通常、症例登録期間を定めず、運用資金が続く限り症例登録が継続され、疫学的集計を目的としているため集計対象コホートは毎年異なる集団となり、毎年登録データが解析されるのが一般的である（図1）。それゆえ、あるコホート集団に対する経時的变化を追うような解析には

不向きである。また、研究代表者との打合せの中で、経時的変化を見たい症例はレジストリ登録症例全体ではなく新規診断症例のみであることが分かった。そこで、疾患登録とは別に前向き観察研究（縦断研究）を新たに構築し、その中で症例登録期間を1年、新規診断症例のみを登録対象とし、2年間の観察期間を定めた。また毎年解析するレジストリデータ解析とは別に前向き観察研究のために、中間解析、最終解析の計2回の解析のタイミングを定めた。レジストリ登録後にレジストリ登録番号にて前向き観察研究に参加する仕組みを用いたため、レジストリにて取得するデータについては前向き観察研究では取得不要とすることができた。また前向き観察研究については、定められた症例登録期間後の症例登録はできなくなるが、レジストリは独立させているために、継続して登録可能な枠組みを用意することができた。




	取得データの変化	データ取得タイミング	1時点でのデータ量	解析タイミング
レジストリ 	比較的強い	無限回	少	毎年
横断研究 	-	1回	多	1回
観察研究 (前向き、縦断研究) 	極めて弱い	複数回(有限)	-	1(~2)回

図1 疾患レジストリ/データベースの内容
 「■」「●」「◆」「▲」はコホート（症例の集合）を示す。レジストリでは毎年異なったコホートが一般的に解析される。前向き観察研究では同一のコホートについて複数のタイミングでデータが取得される。*最終解析に加えて、中間解析（一次解析）をプロトコル内で定めた場合。

横断研究の疾患レジストリからの独立
 研究代表者より提出された予想図表より前向き観察研究で得られる部分を除いてもなお、多くの図表作成の意向があり、この図表を構成するために必要なデータを疾患レジストリ

で全て取得すると1症例あたりの取得データ量が大量となり過ぎて、疾患登録が進まない可能性が危惧された（図1）。また話合いの中で、この図表は毎年作成する必要はなく日本の現状が分からないため、一度精査（実態把握）したいということが研究代表者の意向であることが分かった。また先の前向き観察研究の登録症例とは異なり、新規診断症例だけではなく過去の診断症例も含めた全容把握もため、全症例を対象とする希望があることが分かった。そこで横断研究として独立させ、詳細なデータはその中でのみ取得することとした。実際には多くの図表については疾患レジストリデータには不要であり、横断研究の中でのみ取得することとなった。

問題点の解決

疾患レジストリより前向き観察研究と横断研究を独立させること、また紙とFaxを用いたデータ収集ではなくEDCシステムを採用することにより表1に挙げた問題点の解決を行った（表2）。

- 登録項目が多いため疾患登録が進まない
 多い登録項目は横断研究で1回のみ取得、毎年は取らない
 疾患登録は最低限のデータのため疾患登録が進む
- 登録項目が途中で追加・変更されるために症例によってデータの存在の有無がバラバラ
 疾患登録では毎年コホートが異なるため項目が変更されても変更前の取得項目についての整理が不要
 観察研究では項目の追加・変更は研究終了まで行わず、次期観察研究（新規プロトコル）に反映させる
- 入力されているデータが穴だらけで品質が心配
 紙ベースではなくEDCを使い、取得項目は原則入力必須とすることによりデータの穴は存在しなくなる
- データ提出・解析依頼が任意のタイミングで来るのでその度にクリーニングが必要
- データのクリーニングがいつまでたっても終わらない
 レジストリであれば年に1度クリーニングを少ない取得項目に対して行う
 観察研究は中間解析・最終解析時のみデータクリーニングを行う（それ以外のタイミングでは解析・発表をしない）

表2 問題点の解決

疾患レジストリあるいは臨床研究グループでの発番機能が利用可能な Ptosh という特殊

な EDC を使うことにより、3 本の研究をリンクさせながら同時にスタートさせることができた。個人情報になりう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される。また今後もレジストリとリンクした形で新たな臨床研究を構築することもできる。本研究における希少難治てんかんレジストリ構築では初期の予想図表を改変・追加し、それをもとに SAP、CRF、プロトコルを作成し、試験が開始された。現在極めて順調に疾患登録が進んでいる。

D. 考察

当院データセンターでサポートしてきた日本の小児血液腫瘍性疾患でのレジストリ・臨床研究における経験と今回の難治希少てんかんレジストリ構築支援の経験より、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希望には、疾患レジストリだけではなく、実際には

- ・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多いことが分かった。

構築時にそれらを意識して臨床研究を構築・分割することによりデータ入力、データマネジメント、解析コストの最適化が図られ、また症例集積が順調に行われることが分かった。これは臨床試験の取得データの多くは使われておらず、取得データを絞り込むことによって実施効率をあげることができるという過去報告と一致している。

また構築時の最適化には研究代表者を始めとするプロトコル立案に関わる医師と生物統計家、データマネージャー、システムエンジニアが予想図表を中心に TV 会議等による話し合いを持ったことが効率的であった。

企業治験ではプロトコル作成時に予想図表を mockups として必ず作成すると聞くと、医師主導臨床研究ではこのような作業を行っていることは稀である。当データセンターのデータマネージャーにも予想図表を前もって作成することは大変好評であり、その理由は以下の通りであった。

当データセンターでは研究代表者から渡されたプロトコルに基づき、収集項目をデータマネージャーが抽出するが、プロトコルに書かれている専門用語だけからだと収集項目のイメージが湧かないことが多い。予想図表を見ることにより収集項目が明確化し、取り漏らしが無くなる。また固定データ提出の際に当 DC ではデータマネージャーは CRF の入力値よりモニタリング用データを削除し、解析用の収集項目のみ残したデータセットの形にデータを整形して生物統計家に渡すが、予想図表を参照することにより提出するデータの過不足が無くなる。

以上より今後疾患レジストリ/データベースならびに医師主導臨床研究においてプロトコル作成時に予想図表を作成することが一般化することが望ましいと考えられる。

E. 結論

疾患登録レジストリ/データベースの作成支援を論文完成時の予想図表を元に研究代表者ら、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ことにより、疾患レジストリ、横断研究、前向き観察研究（縦断研究）の 3 つに分離さ

れ、EDC 上で連動する形でスタートすることにより効率的な試験遂行が可能となった。

G．研究発表 該当なし

H．知的財産権の出願・登録状況 該当なし

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
小出康道		井上有史	”てんかんが苦手”な医師のための問診・治療ガイドブック	医薬ジャーナル	大阪	2014	
松平敬史、井上有史	診断、検査	池田昭夫	戦略的てんかん診断・治療	南山堂	東京	2014	10-22
臼井桂子、寺田清人、臼井直敬、井上有史	失神とてんかん発作の鑑別は	池田昭夫	戦略的てんかん診断・治療	南山堂	東京	2014	48-55
寺田清人、臼井直敬、井上有史	脳波と病歴のどちらが重要か	池田昭夫	戦略的てんかん診断・治療	南山堂	東京	2014	68-76
井上有史他		井上有史監訳	てんかん症候群：乳幼児・小児・青年期のてんかん学第5版	中山書店	東京	2014	
臼井桂子、井上有史	特異な発作誘発様態をもつてんかん		神経症候群（第2版）ⅤⅠ、ⅩⅣ てんかん症候群、別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズNo.3	日本臨床社	大阪	2014	47-51
樫田祐美、井上有史	てんかんの疫学		神経症候群（第2版）ⅤⅠ、ⅩⅣ てんかん症候群、別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズNo.3	日本臨床社	大阪	2014	13-17
中神由香子、井上有史	特異な発作誘発様態をもつてんかん		神経症候群（第2版）ⅤⅠ、ⅩⅣ てんかん症候群、別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズNo.3	日本臨床社	大阪	2014	106-110
池田浩子、井上有史	徐波睡眠時に持続性棘徐波を示すてんかん		神経症候群（第2版）ⅤⅠ、ⅩⅣ てんかん症候群、別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズNo.3	日本臨床社	大阪	2014	252-255

荒木保清、池田仁、井上有史	環状20番染色体てんかん症候群		神経症候群（第2版）V I, XIV てんかん症候群、別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズNo.3	日本臨床社	大阪	2014	445-449
井上有史	てんかんのケア他3編の執筆	日本てんかん学会	てんかん専門医ガイドブック	診断と治療社	東京	2014	
須貝研司	早期ミオクロニー脳症		別冊日本臨床No.31神経症候群（第2版）その他の神経疾患を含めて	大阪市	2014	2014	130-135
須貝研司	遊走性焦点発作を伴う小児てんかん		別冊日本臨床No.31神経症候群（第2版）その他の神経疾患を含めて	大阪	2014	2014	395-399
伊藤康、小国弘量	グルコーストランスporter-1欠損症後群		神経症候群（第2版）-その他の神経疾患を含めて-先天代謝異常症別冊新領域別症候群シリーズ No.28	日本臨床社	大阪	2014	823-826
伊藤康、小国弘量	グルコーストランスporter-1(Glut-1)欠損症症候群.		神経症候群 VI（第2版）-その他の神経疾患を含めて-てんかん症候群別冊 新領域別症候群シリーズ No.31	日本臨床社	大阪	2014	464-467
小国弘量	ミオクロニー（失立）脱力発作てんかん		神経症候群 VI（第2版）-その他の神経疾患を含めて-てんかん症候群別冊 新領域別症候群シリーズ No.31	日本臨床社	大阪	2014	122-125
Hirose S.	Mutant GABAA receptor subunits in genetic (idiopathic) epilepsy.		Progress in Brain Research.	Elsevier		2014	55-85
井上貴仁 廣瀬伸一	新生児マス・スクリーニングを契機に発見された古典型ファブリー病の1家系	衛藤義勝	ファブリー病症例集	メディカルレビュー	東京	2014	46-50

日暮憲道 井原由紀子 廣瀬伸一	遺伝子診断が臨 床上役立つケー スは	池田昭夫	症例から学ぶ:戦略的て んかん診断・治療	南山堂	東京	2014	221-22 3
廣瀬伸一	小児の先進医療	五十嵐隆	小児科研修ノート 第2 版	診断と治 療社	東京	2014	96-98
柿田明美	てんかん原性の 病理	日本てんか ん学会	てんかん専門医ガイド ブック	診断と治 療社	東京	2014	27-30
白石秀明他	Angelman症候群	水澤英洋	日本臨床	日本臨床 社	東京	2014	436-44 0
山本寿子、山 本仁、宮本雄 策	小頭症		別冊日本臨床、新領域別 症候群シリーズNo.29、 神経症候群第2版	日本臨牀 社	大阪	2014	295-29 8
山本仁、宮本 雄策、橋本修 二、山本寿子	良性家族性新生 児けいれん		別冊日本臨床、新領域別 症候群シリーズNo.31、 神経症候群第2版	日本臨牀 社	大阪	2014	72-74
高橋幸利、大 星大観、東本 和紀、渡辺陽 和、吉富晋作	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No.31、 神経症候群第2版	日本臨牀 社	大阪	2014	41-46
永井利三郎	学校でみられる 内科的疾患・異常 ：観察と対応のポ イント		てんかんやその類似疾 患の見方と対応のポイ ント	東山書房	大阪	2014	44-46
永井利三郎	小児欠神てんか ん	日本てんか ん学会	てんかん専門医ガイド ブック	診断と治 療社	東京	2014	
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・保健マニユア ル	診断と治 療社	東京	2014	
池田昭夫	総編集	池田昭夫	症例から学ぶ:戦略的て んかん診断・治療	南山堂	東京	2014	
池田昭夫	副編集	亀山茂樹、 馬場啓治、 池田昭夫	日本てんかん学会:てん かん専門医ガイドブッ ク	診断と治 療社	東京	2014	

宇佐美清英、 松本理器、池 田昭夫	睡眠と前頭葉て んかん	千葉茂	睡眠とてんかん	ライフ・サイ エンス	東京	2014	
小林勝哉、池 田昭夫	てんかんの診断 と治療	門脇孝、小 室一成、宮 地良樹	診療ガイドラインup to date 2013-2014	メディカ ルレビュー ー社	東京	2014	477-89
池田昭夫	私はこう治療し ている		今日の治療指針2014年 版	医学書院	東京	2014	879-82
井上岳司、小 林勝哉、下竹 明寛、池田昭 夫	50章 てんかん 発作とてんかん(パートVII無意識 下および意識下 の神経情報処理)		カンデル神経学(日本語 翻訳版)	メディカ ル・サイエ ンス・イン ターナシ ヨナル	東京	2014	
奥村彰久	新生児発作	山口徹、北 原光男監 修、福井次 矢、高木誠、 小室一成	今日の治療指針 第56 版	医学書院	東京	2014	1215-1 216
奥村彰久、山 本仁	てんかんの診断 新生児	日本てんか ん学会	てんかん専門医ガイド ブック	診断と治 療社	東京	2014	38-40
奥村彰久	良性家族性・非家 族性新生児てん かん	日本てんか ん学会	てんかん専門医ガイド ブック	診断と治 療社	東京	2014	214-21 5
奥村彰久	症候性新生児発 作	日本てんか ん学会	てんかん専門医ガイド ブック	診断と治 療社	東京	2014	216-21 7
奥村彰久	新生児発作	新生児医療 連絡会	NICUマニュアル 第5版	金原出版 株式会社	東京	2014	85-89
奥村彰久	フロッピーイン ファント	新生児医療 連絡会	NICUマニュアル 第5版	金原出版 株式会社	東京	2014	89-93
奥村彰久	色素失調症(Bloc h-Sulzberger症 候群)	水澤英洋	別冊日本臨床新領域別 症候群シリーズ29 神 経症候群 第2版IV	日本臨床 社	東京	2014	777-78 0
奥村彰久	表皮母斑症候群	水澤英洋	別冊日本臨床新領域別 症候群シリーズ29 神 経症候群 第2版IV	日本臨床 社	東京	2014	808-81 1

奥村彰久	けいれん重積の 治療ガイドライ ン	小児内科編 集部	小児内科46巻9号	東京医学 社	東京	2014	1248-1 251
奥村彰久	良性乳児部分て んかん	五十嵐隆、 岡明	小児科臨床ピクシス3 小児てんかんの最新医 療 改訂第2版	中山書店	東京	2014	142-14 5
奥村彰久	解熱薬は熱性け いれんを誘発す るので使用しな い？	小児内科編 集部	小児内科46巻11号	東京医学 社	東京	2014	1696-1 698
奥村彰久	良性乳児てんか ん	水澤英洋	別冊日本臨床 新領域 別症候群シリーズ31 神経症候群 第2版VI	日本臨床 社	東京	2014	37-40
浜野晋一郎	HHE症候群（片側 痙攣片麻痺てん かん症候群）		別冊 日本臨床 新領域 別症候群シリーズ 31 神経症候群（第2版）	日本臨床 社	大阪	2014	426-42 9
浜野晋一郎	West症候群		別冊 日本臨床 新領域 別症候群シリーズ 31 神経症候群（第2版）	日本臨床 社	大阪	2014	111-11 5
浜野晋一郎	神経セロイドリ ポフスチン症 （Betten病）		別冊 日本臨床 新領域 別症候群シリーズ 28神 経症候群（第2版）	日本臨床 社	大阪	2014	808-81 1
浜野晋一郎	West症候群	日本てんか ん学会	てんかん専門医ガイド ブック	診断と治 療社	東京	2014	208-21 0
菅野秀宣	Sturge-Weber症 候群		別冊日本臨床、新領域別 症候群シリーズNo.29、 神経症候群第2版	日本臨床 社	大阪	2014	762-76 5
林雅晴.	XIVてんかん症候 群. 結節性硬化 症.		別冊日本臨床 新領域別 症候群シリーズNo.31神 経症候群（第2版）IV	日本臨床 社	大阪	2014	157-16 1
松石豊次郎	C)PCD（一次性 全身性 カルニチ ン欠損症）	杉江 秀夫	代謝性ミオパチー	診断と治 療社	東京	2014	101-10 4

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	頁	出版年
Inoue Y, Ohtsuka Y and STP-1 study group	Effectiveness of add-on stiripentol to clobazam and valproate in Japanese patients with Dravet syndrome: additional supportive evidence	Epilepsy Res	108	725-31	2014
Sato W, Kochiyama T, Uono S, Matsuda K, Usui K, Inoue Y, Toichi M	Rapid, high-frequency, and theta-coupled gamma oscillations in the inferior occipital gyrus during face processing	Cortex	60	52-68	2014
Cao D, Terada K, Baba K, Araki K, Sakuray Y, Usui N, et al	Characteristics of very high frequency oscillations of somatosensory evoked potentials in humans with epilepsy	Neurology Asia	19(2)	137-148	2014
Nikaido K, Matsuda K, Nakamura F, Inoue Y, Fujiwara T, Tsutsumi H	Statistical image analysis of medial temporal lobe epilepsy using 123I-Iomazenil SPECT	Epilepsy & Seizure	7(1)	45-54	2014
Araki K, Terada K, Usui K, Usui N, Araki Y, Baba K, et al	Bidirectional neural connectivity between basal temporal and posterior language areas in humans	Clin Neurophysiol		in press	2014
Tomioka NH, Yasuda H, Miyamoto H, Hatayama M, Morimura N, Matsumoto Y, et al	Elfn1 recruits presynaptic mGluR7 in trans and its loss results in seizures	Nat Commun.	5	4501	2014
Suriadi MM, Usui K, Tottori T, Terada K, Fujitani S, Umeoka S, et al	Preservation of absolute pitch after right amygdalohippocampectomy for a pianist with TLE	Epilepsy & Behavior	42	14-17	2014
Du XP, Usui N, Terada K, Baba K, Matsuda K, Tottori T, et al	Semiological and electroencephalographic features of epilepsy with amygdalar lesion	Epilepsy Res	111	45-53	2015
荒木邦彦、松平敬史、池田仁、臼井桂子、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
中野仁、井上有史	てんかんの疫学と病因	日本臨床	72(5)	785-9	2014

松平敬史、池田仁、井上有史	てんかん	内科	113 (6)	1418-20	2014
表芳夫、井上有史	ホスフェニトイン	薬局	65(11)	77-9	2014
井上有史、鈴木淳、吉田克美、山本克美	日本人成人部分てんかん患者におけるLevetiracetam点滴静注製剤の安全性の検討	臨床精神薬理	17(3)	413-422	2014
井上有史	大人のてんかん治療	NHK 今日の健康	10	86-89	2014
Sukigara S, Dai H, Nabatame S, Otsuki T, Hanai S, Honda R, et al	Expression of astrocyte-related receptors in cortical dysplasia with intractable epilepsy	J Neuropathol Exp Neurol	73(8)	798-806	2014
Otsuki T	Epilepsy care network	Nihon Rinsho	72(5)	947-51	2014
Endo Y, Saito Y, Otsuki T, Takahashi A, Nakata Y, Okada K, et al	Persistent verbal and behavioral deficits after resection of the left supplementary motor area in epilepsy surgery	Brain Dev	36	74-9	2014
Hirano Y, Oguni H, Shiota M, Nishikawa A, Osawa M.	Ketogenic diet therapy can improve ACTH-resistant West syndrome in Japan.	Brain Dev		in press	2014
Ito Y, Oguni H, Hirano Y, Osawa M.	Study of epileptic drop attacks in symptomatic epilepsy of early childhood - Differences from those in myoclonic-astatic epilepsy.	Brain Dev		in press	2014
Ito Y, Takahashi S, Kagitani-Shimono K, Natsume J, Yanagihara K, Fujii T, et al	Nationwide survey of glucose transporter-1 deficiency syndrome (GLUT-1DS) in Japan	Brain Dev		in press	2014
伊藤進、小国弘量	小児てんかんの治療	日本臨牀	72(5)	845-52	2014
伊藤進、小国弘量	てんかんの薬物治療	小児科	55(12)	1851-57	2014
Yamamoto T, Shimojima K, Sangu N, Komoike Y, Ishii A, Abe S, et al	Single nucleotide variations in CLCN6 identified in patients with benign partial epilepsies in infancy and/or febrile seizures.	PLoS ONE		in press	2015

Fukasawa T, Kubota T, Negoro T, Saitoh M, Mizuguchi M, Ihara Y, et al	A case of recurrent encephalopathy with SCN2A missense mutation.	Brain Dev.		in press	2015
Kouga T, Shimbo H, Imai M, Yamashita S, Ishii A, Ihara Y, Hirose S, et al	Effect of CYP2C19 polymorphisms on stiripentol administration in Japanese cases of Dravet syndrome.	Brain Dev.	37(2)	243-9	2015
Tomonoh Y, Deshimaru M, Araki K, Miyazaki Y, Arasaki T, Tanaka Y, et al	The kick-in system: a novel rapid knock-in strategy.	PLoS ONE	9(2)	e88549	2014
Tomioka NH, Yasuda H, Miyamoto H, Hatayama M, Morimura N, Matsumoto Y, et al	Elfn1 recruits presynaptic mGluR7 in trans and its loss results in seizures.	Nat Commun.	5	4501	2014
Sasaki M, Ishii A, Saito Y, Morisada N, Iijima K, Takada S, et al	Genotype-phenotype correlations in alternating hemiplegia of childhood.	Neurology	82(6)	482-90	2014
Sasaki M, Ishii A, Saito Y, Hirose S.	Intermediate form between alternating hemiplegia of childhood and rapid-onset dystonia-parkinsonism.	Mov Disord	29(1)	153-4	2014
Koyama S, Mori M, Kanamaru S, Sazawa T, Miyazaki A, Terai H, Hirose S.	Obesity attenuates D2 autoreceptor-mediated inhibition of putative ventral tegmental area dopaminergic neurons.	Physiol Rep	2(5)	e12004	2014
Jingami N, Matsumoto R, Ito H, Ishii A, Ihara Y, Hirose S, Ikeda A, Takahashi R.	A novel SCN1A mutation in a cytoplasmic loop in intractable juvenile myoclonic epilepsy without febrile seizures.	Epileptic Disord.	16(2)	227-31	2014
Ishii A, Kanaumi T, Sohda M, Misumi Y, Zhang B, Kakinuma N, Haga Y, W et al	Association of nonsense mutation in GABRG2 with abnormal trafficking of GABA _A receptors in severe epilepsy.	Epilepsy Res	108(3)	420-32	2014
Heinzen EL, Arzimanoglou A, Brashear A,	Distinct neurological disorders with ATP1A3 mutations.	Lancet Neurol	13(5)	503-14	2014

Clapcote SJ, Gurrier i F, Goldstein DB, e t al					
Kimura T, Kitaura H, Masuda H, Kameyama S, Saito Y, Otsuki T, et al	Characteristic p57/Kip2 immunoreactivi ty of balloon cells in focal cortical dysplasia.	Neuropat hology		in pr ess	2014
Fukasawa T, Kubota T, Negoro T, Maruyam a S, Honda R, Saito Y, et al	Two siblings with cortical dysplasias: focal cortical dysplasia and hemimega lencephaly: clinicoencephalographic fe atures.	Pediatr Int		in pr ess	2014
柿田明美	ヒトてんかん病巣におけるグリア細胞の病 理組織学的所見 .	臨床神経	54 (12)	1136- 1138	2014
北浦弘樹、柿田明美	結節性硬化症 .	Epilepsy	8 (2)	74-76	2014
柿田明美	小児てんかん原性病巣の外科病理 .	脳発達	46(6)	413-4 17	2014
Shiraishi H, Haginoy a K, Nakagawa E, Sait oh S, Kaneko Y, Naka sato N, et al	Magnetoencephalography localizing spik e sources of atypical benign partial e pilepsy.	Brain Dev	36	21-2 7.	2014
Ito T, Otsubo H, Shi raishi H, Yagyu K, T akahashi Y, Ueda Y, et al	Advantageous information provided by m agnetoencephalography for patients wit h neocortical epilepsy.	Brain Dev		in pr ess	2014
Glykys J, Dzhalal V, Egawa K, Balena T, S aponjian Y, Kuchibho tla KV, et al	Local impermeant anions establish the neuronal chloride concentration.	Science.	7; 34 3(617 1)	670-5	2014
Egawa K, Yamada J, F urukawa T, Yanagawa Y, Fukuda A.	Cl ⁻ homeodynamics in gap-junction-coup led astrocytic networks on activation of GABAergic synapses.	J. Physiol.	15	3901- 3917	2013
Egawa K. and Fukuda A.	Pathophysiological power of improper t onic GABA conductances in mature and immature models.	Front. N eural Ci rcuits.	24	170 (1-1 4)	2013
Sueda K, Takeuchi F, Shiraishi H, Nakane S, Sakurai K, Yagyu	Magnetoencephalo graphic analysis of p aroxysmal fast activity in patients wi th epileptic spasms.	Epilepsy Res	104	68-77	2013

K, et al.					
白石秀明	けいれんの機序と原因	小児内科	46	1217-20	2014
Kakisaka Y, Jin K, Kato K, Iwasaki M, Nakasato N	Seizure freedom after lamotrigine rash: a peculiar phenomenon in epilepsy	Int Med	53	2521-2522	2014
Kato K, Jin K, Itabashi H, Iwasaki M, Kakisaka Y, Aoki M, Nakasato N	Earlier tachycardia onset in right than left mesial temporal lobe seizures	Neurology	83	1232-1236	2014
Fujikawa M, Kishimoto Y, Kakisaka Y, Jin K, Kato K, Iwasaki M, Nakasato N	Obsessive-compulsive behavior induced by levetiracetam	J Child Neurol			in press
Usubuchi H, Kawase T, Kanno A, Yahata I, Miyazaki H, Nakasato N, et al	Effects of contralateral noise on the 20-Hz auditory steady state response - magnetoencephalography study	PLoS ONE	9(6)	e99457	2014
Itabashi H, Jin K, Iwasaki M, Okumura E, Kanno A, Kato K, et al	Electro- and magneto-encephalographic spike source localization of small focal cortical dysplasia in the dorsal peri-rolandic region	Clin Neurophysiol	125	2358-2363	2014
Kakisaka Y, Fujikawa M, Kaneko S, Nakasato N	Prolonged depersonalization/derealization-like symptom after migraine headache: a case report	Neurol Sci	35	1483-1484	2014
Jin K, Nakasato N	Long-cherished dreams for epileptologists and clinical neurophysiologists: Automatic seizure detection in long-term scalp EEG	Clin Neurophysiol	125	1289-1290	2014
Kakisaka Y, Jin K, Kato K, Iwasaki M, Nakasato N	Temporal intermittent rhythmic delta activity and abdominal migraine.	Neurol Sci	35	627-628	2014
Shiraishi H, Haginoya K, Nakagawa E, Saitoh S, Kaneko Y, Nakasato N, et al	Magnetoencephalography localizing spike sources of atypical benign partial epilepsy	Brain Dev	36	21-27	2014
Kawase T, Kanno A, T	Positive auditory cortical responses i	Clin	125	148-1	2014

akata Y, Nakasato N, Kawashima R, Kobayashi T	n patients with absent brainstem response	Neurophysiol		53	
Yamamoto Y, Takahashi Y, Imai K, Mogami M, Matsuda K, Nakai M, Kagawa Y, Inoue Y	Interaction between sulthiame and clobazam: Sulthiame inhibits the metabolism of clobazam, possibly via an action on CYP2C19.	Epilepsy & Behavior	34	124-126	2014
Armangue T, Titulaer MJ, Sabater L, Pardo-Moreno J, Gresa-Arribas N, Barbero-Bordallo N, K et al	A novel treatment-responsive encephalitis with frequent opsoclonus and teratoma.	Ann Neurol.	75(3)	435-441	2014
Kimura N, Kumamoto T, Takahashi Y.	Brain perfusion SPECT in limbic encephalitis associated with autoantibody against the glutamate receptor epsilon 2.	Clinical Neurol Neurosurg	118	44-48	2014
Yamaguchi Y, Furukawa K, Yamamoto T, Takahashi Y, Tanaka K, Takahashi M.	Multifocal Encephalopathy and Autoimmune-mediated Limbic Encephalitis Following Tocilizumab Therapy.	Intern Med.	53(8)	879-882	2014
Mayumi Ueta, Nahoko Kaniwa, Chie Sotozono, Katsushi Tokunaga, Yoshiro Saito, Hiromi Sawai, et al	Independent strong association of HLA-A*02:06 and HLA-B*44:03 with cold medicine-related Stevens-Johnson syndrome with severe mucosal involvement.	Scientific Reports	30(4)	4862	2014
Koji Fujita, Keiko Tanaka, Yukitoshi Takahashi	Neuronal Antibodies in Creutzfeldt-Jakob Disease.	JAMA Neurology	71(4)	514	2014
Inoue K, Suzuki Eri BS, Yazawa R, Yamamoto Y, Takahashi T, Takahashi Y, et al	Influence of Uridine Diphosphate Glucuronosyltransferase 2B7 -161C>T Polymorphism on the Concentration of Valproic Acid in Pediatric Epilepsy Patients.	Therapeutic Drug Monitoring	36	406-409	2014
Wen-Hung Chung, Wan-Chun Chang, Yun-Shien Lee, Ying-Ying Wu, Chih-Hsun Yang, Hsin-Chun Ho, Ming-Jing	For the Taiwan Severe Cutaneous Adverse Reaction Consortium and the Japan Pharmacogenomics Data Science Consortium, Genetic Variants Associated With Phenytoin-Related Severe Cutaneous Advers	JAMA.	312(5)	525-534	2014

Chen, et al	e Reactions				
Takayama R, Fujiwara T, Shigematsu H, Imai K, Takahashi T, Yamakawa K, Inoue Y	Long-term course of Dravet syndrome: a study from an epilepsy center in Japan.	Epilepsia	55(6)	942-943	2014
Kengo Moriyama, Yuki toshi Takahashi, Takashi Shiihara	Another case of respiratory syncytial virus-related limbic encephalitis.	Neuro-radiology	56(5)	435-436	2014
Inoue K, Suzuki E, Takahashi T, Yamamoto Y, Yazawa R, Takahashi Y, et al	4217C>A polymorphism in carbamoyl-phosphate synthase 1 genemay not associate with hyperammonemia development during valproic acid-based therapy.	Epilepsy Res	108(6)	1046-1051	2014
Sakakibara E, Takahashi Y, Murata Y, Taniguchi G, Sone D, Watanabe M.	Chronic periodic lateralised epileptic discharges and anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibodies.	Epileptic Disorders	16(2)	218-222	2014
Yamamoto Y, Takahashi Y, Imai K, Takahashi M, Nakai M, Inoue Y, Kagawa Y	Impact of cytochrome P450 inducers with or without inhibitors on the serum clobazam level in patients with antiepileptic polypharmacy.	Eur J Clin Pharmacology	70(10)	1203-1210	2014
Takeshi Kondo, Mamiko Fukata, Ayumu Takemoto, Yuichiro Takami, Motoki Sato, Noriyuki Takahashi, et al	Limbic encephalitis-associated relapsing polychondritis responded to infliximab and maintained its condition without recurrence after discontinuation -a case report and review of the literature.	Nagoya journal	76(3-4)	361-368	2014.
Kimura N, Takahashi T, Shigematsu H, Imai K, Ikeda H, Ootani H et al	Developmental outcome after surgery in focal cortical dysplasia patients with early-onset epilepsy.	Epilepsy Res	108(10)	1845-1852	2014
Hayata Y, Hamada K, Sakurai Y, Sugimoto I, Mannen T, Takahashi Y.	Anti-glutamate epsilon 2 receptor antibody positive and anti-NMDA receptor antibody negative lobar encephalitis presenting as global aphasia and swallowing apraxia.	Case Rep Neurol	171(6)	2941-296	2014
Kazushi Miya, Yukitoshi Takahashi,	Anti-NMDAR autoimmune encephalitis	Brain Dev	36(8)	645-652	2014

Hisashi Mori					
Fujita H, Matsukura S, Watanabe T, Komitsu N, Watanabe Y, Takahashi Y, et al	The serum level of HMGB1 (high mobility group box 1 protein) is preferentially high in drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms.	British J Dermatology	171 (6)	1585-1588	2014
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
高橋幸利、渡辺陽和、吉富晋作、束本和紀、山口解冬	てんかん 基礎・臨床研究の最新知識- 10. 抗てんかん薬の副作用.	日本臨床	72	908-919	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NMDA型グルタミン酸受容体抗体陽性脳炎の一例.	県立南部医療・こども医療センター雑誌	7	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、池田昭夫他	急性無菌性髄膜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
高橋幸利、大星大観、束本和紀、渡辺陽和、吉富晋作、山口解冬	抗てんかん薬の薬物動態・薬剤相互作用.	小児内科	46	1238-1241	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	67(9)	1481-1486	2014
高橋幸利、森達夫、大星大観、束本和紀、渡辺陽和、吉富晋作、他	免疫介在性神経疾患.	小児感染症免疫	26(3)	403-414	2014
関谷芳明、近藤司、高橋幸利、山崎裕一郎、山田均、宜保恵里、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	21	659-660	2014
許全利、西田圭一郎、三井浩、北浦祐一、嶽北佳輝、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	25(10)	1153-1159	2014
真野ちひろ、平野恵子、奥村良法、渡邊誠司、	subclinical seizureが観察された非ヘルペス性急性性辺縁系脳炎の1症例.	小児科臨床	67	2153-2158	2014

愛波秀男、高橋幸利他					
長濱明日香、岩松浩子、大野拓郎、井上敏郎、高橋幸利、米田誠	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	67(11)	2145-2151	2014
高橋幸利、森達夫、大星大観、東本和紀、渡辺陽和、吉富晋作、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	118(12)	1695-1707	2014
朱膳寺圭子、石川元直、西村芳子、柴田興一、大塚邦明、佐倉宏、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	84(s1)	197-203	2014
保坂孝史、儘田直美、中馬越清隆、石井一弘、高橋幸利、玉岡晃	先行感染後にopsoclonus-myoelonus syndromeを認め、髄液中の抗GluR 2抗体とGluR 2抗体が陽性であった1例.	運動障害	24(1)	1-6	2014
出口健太郎、柚木太淳、表芳夫、角田慶一郎、菱川望、山下徹、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	38(9)	648-651	2014
高橋幸利、長尾雅悦、遠山潤、渡邊宏雄、夫敬憲、井上美智子他	新しい抗てんかん薬の適応と使い方.	小児科診療	78(2)	207-214	2015
宮城哲哉、近土善行、佐野輝典、岡本智子、西山毅彦、渡辺雅子他	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	32	556-563	2015
古藤雄大、石丸友喜、泉美香、梶谷優貴、宮崎千明、田辺卓也他	自閉症スペクトラム児における予防接種の実施状況と受けにくい理由の調査	小児保健研究	73	65-71	2014
鳥邊泰久、荒井洋、今石秀則、宇野里砂、柏木充、九鬼一郎、他	病院における障がいをもつ子どものレスパイト入院についての検討	大阪小児科医会会報	168	39-44	2014
吉川彰二、佐藤寿哲、永井利三郎	小児から成人への移行期のてんかん診療の現状と患者ニーズに関する研究	てんかん研究	32		2014
藤本佳子、永井利三郎、岡崎伸、新平鎮博、池宮美佐子、川尻三枝他	発達障害のスクリーニングにおけるKIDS(Kinder Infant Development Scale)の活用に関する検討	小児保健研究	73	421-428	2014
永井利三郎、松浦雅人、井上有史	てんかんの教育	Epilepsy	8	7-13	2014
永井利三郎	ペアレントトレーニングについて	小児科診療UP-to-	8	38-42	2014

		DATE			
Fujimoto K, Nagai T, Okazaki S, Kawajiri M, Tomiwa K	Development and verification of child observation sheet for 5-year-old children	Brain Dev	36(2)	107-115	2014
Azuma J, Nabatame S, Nakano S, Iwatani Y, Kitai Y, Tominaga K, et al	Prognostic factors for acute encephalopathy with bright tree appearance	Brain Dev		in press	2014
Kobayashi K, Akiyama T, Oka M, Endoh F, Yoshinaga H.	A storm of fast (40-150Hz) oscillations during hypsarrhythmia in West syndrome.	Ann Neurol	77(1)	58-67	2015
Toda Y, Kobayashi K, Hayashi Y, Inoue T, Oka M, Endoh F et al	EEG high-frequencies in suppression-burst in infantile epileptic encephalopathy	Brain Dev			in press
Akiyama M, Kobayashi K, Inoue T, Akiyama T, Yoshinaga H	Five pediatric cases of ictal fear with variable outcomes	Brain Dev	36(9)	758-763	2014
馬場啓至	学会専門医の役割（てんかん医療と教育：人材育成と啓発のための提言）	てんかん研究	31	528	2014
本田涼子	てんかん外科	小児科診療	78	241-246	2015
井上岳司、松本理器、池田昭夫	思春期・成人発症のてんかんの治療.	日本臨床	172	2014-5	2014
下竹昭寛、松本理器、池田昭夫	てんかん治療の進歩	神経内科	80	210-7	2014
武山博文、松本理器、三枝隆博、池田昭夫	側頭葉てんかんの認知機能と扁桃体	Clin Neurosci	32	680-2	2014
Hashi S, Yano I, Shibata M, Masuda S, Kinoshita M, Matsumoto R, et al	Effect of CYP2C19 polymorphisms on the clinical outcome of low-dose clobazam therapy in Japanese patients with epilepsy	Eur J Clin Pharmacol		in press	2014
Yamao Y, Matsumoto R, Kunieda T, Shibata S, Shimotaka A, Kikuchi T, et al	Neural correlates of mirth and laughter: a direct electrical cortical stimulation study	Cortex		in press	2014
Fumuro T, Matsuhashi M, Miyazaki T, Inou	Alpha-band desynchronization in human parietal area during reach planning	Clin Neurophys		in press	2014

chi M, Hitomi T, Matsumoto R, et al		siol			
Fumuro T, Matsumoto R, Shimotake A, Matsuhashi M, Inouchi M, Urayama S, et al	Network hyperexcitability in a patient with partial reading epilepsy: Converging evidence from magnetoencephalography, diffusion tractography, and functional magnetic resonance imaging	Clin Neurophysiol		in press	2014
Kanazawa K, Matsumoto R, Imamura H, Matsuhashi M, Kikuchi T, Kunieda T, et al	Intracranially-recorded ictal direct current shifts may precede high frequency oscillations in human epilepsy	Clin Neurophysiol		in press	2014
Kanazawa K, Matsumoto R, Shimotake A, Kinoshita M, Otsuka A, Watanabe O, et al	Persistent frequent subclinical seizures and memory impairment after clinical remission in smoldering limbic encephalitis	Epileptic Disord	16(3)	312-7	2014
Kobayashi K, Hitomi T, Matsumoto R, Kondou T, Kawamata J, Matsuhashi M, et al	Long-term follow-up of cortical hyperexcitability in Japanese Unverricht-Lundborg disease	Seizure	23(9)	746-50	2014
Yamao Y, Matsumoto R, Kunieda T, Arakawa Y, Kobayashi K, Usami K, et al	Intraoperative dorsal language network mapping by using single-pulse electrical stimulation	Human Brain Mapping	35	4345-4361	2014
Fumoto N, Mashimo T, Masui A, Ishida S, Mizuguchi Y, Minamoto S, et al	Evaluation of seizure foci and genes in the Lgi1L385R/+ mutant rat	Neurosci Res	80	69-75	2014
Jingami N, Matsumoto R, Ito H, Ishii A, Ihara Y, Hirose S, Ikeda A, Takahashi R	A novel SCN1A mutation in a cytoplasmic loop in intractable juvenile myoclonic epilepsy without febrile seizures	Epileptic Disord	16	227-31	2014
Takaya S, Ikeda A, Mitsueda-Ono T, Matsumoto R, Inouchi M, Namiki C, et al	Temporal Lobe Epilepsy with Amygdala Enlargement: A Morphologic and Functional Study	J Neuroimaging	24	54-62	2014
Wang B, Wang X, Ikeda A, Nagamine T, Shi	Automatic reference selection for quantitative EEG interpretation: Identific	Med Eng	36	88-95	2014

basaki H, Nakamura M	ation of diffuse/localised activity and the active earlobe reference, iterative detection of the distribution of EEG rhythms	Phys			
戸島麻耶, 人見健文, 陣上直人, 谷岡洗介, 山門穂高, 松本理器他	急性無菌性髄膜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	543-9	2014
Matsumoto R, Mikuni N, Nanaka K, Usami K, Fukao K, Kunieda T, et al	Did parietal tumor produce triple seizure foci by anti-NMDAR antibody?	Epileptic Disord		in press	2015
Okumura A, Abe S, Nakazawa M, Shimizu T.	Is attitude toward epilepsy and driving affected by media coverage?	Pediatr Int	56(5)	759-762	2014
Okumura A, Yamamoto T, Miyajima M, Shimajima K, Kondo S, Abe S, et al	3p Interstitial Deletion Including PRICKLE2 in Identical Twins With Autistic Features.	Pediatr Neurol	51(5)	730-733	2014
Takanashi J, Taneichi H, Misaki T, Yahata Y, Okumura A, Ishida Y, et al	Clinical and radiologic features of encephalopathy during 2011 E coli O111 outbreak in Japan.	Neurology	82(7)	564-572	2014
Kato T, Tsuji T, Hayakawa F, Kubota T, Kidokoro H, Natsume J, et al	A new electroencephalogram classification with reduced recording time in asphyxiated term infants.	Brain Dev	36(5)	372-379	2014
Kamiya K, Tanaka F, Ikeno M, Okumura A, Aoki S.	DTI tractography of lissencephaly caused by TUBA1A mutation.	Neurol Sci	35(5)	801-803	2014
Niizuma T, Okumura A, Kinoshita K, Shimizu T.	Acute encephalopathy associated with human metapneumovirus infection.	Jpn J Infect Dis	67(3)	213-215	2014
Tsuji T, Okumura A, Kidokoro H, Hayakawa F, Kubota T, Maruyama K, et al	Differences between periventricular hemorrhagic infarction and periventricular leukomalacia.	Brain Dev	36(7)	555-562	2014
Ando N, Okumura A, Kobayashi S, Negishi	Fulminant encephalopathy with marked brain edema and bilateral thalamic lesions	Neuropediatrics	45(4)	256-260	2014

Y, Hattori A, Okanishi T, et al	ons.				
Natsume J, Maeda N, Itomi K, Kidokoro H, Ishihara N, Takada H, Okumura A, et al	PET in Infancy Predicts Long-Term Outcome during Adolescence in Cryptogenic West Syndrome.	Am J Neuroradiol	35(8)	1580-1585	2014
Tanuma N, Miyata R, Nakajima K, Okumura A, Kubota M, Hamano S, Hayashi M.	Changes in Cerebrospinal Fluid Biomarkers in Human Herpesvirus-6-Associated Acute Encephalopathy/Febrile Seizures. [e-journal, open access]	Mediators Inflamm	2014	564091	2014
Fukasawa T, Suzuki M, Kato T, Hayakawa F, Miura K, Kidokoro H, et al	Characteristics of epilepsy occurring in the first four months.	Brain Dev	36(9)	752-757	2014
Ohkuma Y, Hayashi T, Yoshimine S, Tsuneoka H, Terao Y, Akiyama M, et al	Retinal Ganglion Cell Loss in X-linked Adrenoleukodystrophy with an ABCD1 Mutation (Gly266Arg).	Neuro-Ophthalmology	38(6)	331-335	2014
Igarashi A, Okumura A, Komatsu M, Tomita O, Abe S, Ikeno M, et al	Amplitude-integrated EEG revealed nonconvulsive status epilepticus in children with non-accidental head injury.	Eur J Paediatr Neurol	18(6)	806-810	2014
Kurahashi N, Tsuji T, Kato T, Ogaya S, Umemura A, Yamada K, et al	Thalamic lesions in acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion.	Pediatr Neurol	51(5)	701-705	2014
Ohkawa N, Okumura A, Miyata R, Tanuma N, Hayashi M, Sato H, Shimizu T.	Cerebrospinal fluid oxidative stress marker levels and cytokine concentrations in a neonate with incontinentia pigmenti.	Pediatr Neurol	51(5)	737-740	2014
浜野晋一郎	意識障害・失神	小児科診療	77増刊	39-43	2014
菊池健二郎, 浜野晋一郎	フェニトイン, ホスフェニトインの使い方と注意点	小児内科	46, 9	1172-1176	2014
菊池健二郎, 浜野晋一郎, 松浦隆樹, 大場温子, 田中学, 南谷幹之,	小児てんかん重積状態および発作頻発に対する fosphenytoin の有用性	てんかん研究	31, 2	491-497	2014

井田博幸					
平田佑子, 浜野晋一郎, 加藤光広, 井田博幸	ARXポリアラニン伸長変異によるX連鎖性West症候群とその自然寛解が疑われる同胞例	小児科臨床	67, 7	1143-1147	2014
Kato M, Saitsu H, Murakami Y, Kikuchi K, Watanabe S, Iai M, et al	PIGA mutations cause early-onset epileptic encephalopathies and distinctive features.	Neurology	82, 18	1587-1596	2014
Inoue T, Shimizu M, Hamano S, Murakami N, Nagai T, Sakuta R	Epilepsy and West syndrome in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy.	Pediatrics International	56, 3	369-372	2014
Tanuma N, Miyata R, Nakajima K, Okumura A, Kubota M, Hamano S, Hayashi M.	Changes in Cerebrospinal Fluid Biomarkers in Human Herpesvirus-6-Associated Acute Encephalopathy/Febrile Seizures.	Mediators of Inflammation	Article ID 564091	in press	2014
Yamada Y, Nomura N, Yamada K, Matsuo M, Suzuki Y, Sameshima K, et al	The Spectrum of ZEB2 Mutations Causing the Mowat-Wilson Syndrome in Japanese Populations	Amer J Medical Genet Part A.	164A, 8	1899-1908	2014
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
Nakashima M, Miyajima M, Sugano H, Iimura Y, Kato M, Tsurusaki Y, et al	The somatic GNAQ mutation c.548G>A (p. R183Q) is consistently found in Sturge-Weber syndrome	J Hum Genet	59	691-3	2014
Sugano H, Nakanishi H, Nakajima M, Higo T, Iimura Y, Tanaka K, et al	Posterior quadrant disconnection surgery for Sturge-Weber syndrome	Epilepsia	55	683-9	2014
Nakajima M, Sugano H, Iimura Y, Higo T, Nakanishi H, Shimoji K, et al	Sturge-Weber syndrome with spontaneous intracerebral hemorrhage in childhood	J Neurosurg Pediatr	13	90-93	2014
川合謙介	てんかんの外科治療-最近の話題-	脳神経外科ジャーナル	23	627-634	2014

川合謙介	難治性てんかんのパラダイムシフト-緩和的治療の存在意義と迷走神経刺激療法-	脳神経外科	42	807-816	2014
Tanuma N, Miyata R, Nakajima K, Okumura A, Kubota M, Hamano S, Hayashi M.	Cerebrospinal fluid oxidative stress markers and tau protein in human herpes virus-6 associated acute encephalopathy/febrile seizures.	Mediator s Inflamm	2014, ID:564091	8 pages	2014
林雅晴.	良性家族性新生児けいれん・良性特発性新生児けいれん	小児内科	55(7)	1139-1143	2014
Shimada S, Shimojima K, Okamoto N, Sangu N, Hirasawa K, Matsuo M, et al	Microarray analysis of 50 patients reveals the critical chromosomal regions responsible for 1p36 deletion syndrome-related complications.	Brain Dev		in press	2014
Kimura N, Takahashi Y, Shigematsu H, Imai K, Ikeda H, Otani H, et al	Developmental outcome after surgery in focal cortical dysplasia patients with early-onset epilepsy.	Epilepsy Res	108	1845-52	2014
Takayama R, Fujiwara T, Shigematsu H, Imai K, Takahashi Y, Yamakawa K, Inoue Y.	Long-term course of Dravet syndrome: a study from an epilepsy center in Japan.	Epilepsia	55	528-38	2014
Takayama R, Fujiwara T, Shigematsu H, Imai K, Takahashi Y, Yamakawa K, Inoue Y.	In response to terminology and prognosis of Dravet syndrome.	Epilepsia	55	943	2014
Yamamoto Y, Takahashi Y, Imai K, Takahashi M, Nakai M, Inoue Y, Kagawa Y.	Impact of cytochrome P450 inducers with or without inhibitors on the serum clobazam level in patients with antiepileptic polypharmacy.	Eur J Clin Pharm	70	1203-10	2014
Inoue K, Suzuki E, Takahashi T, Yamamoto Y, Yazawa R, Takahashi Y, et al	4217C>A polymorphism in carbamoyl-phosphate synthase 1 gene may not associate with hyperammonemia development during valproic acid-based therapy.	Epilepsy Res	108	1046-51	2014
Yamamoto Y, Takahashi Y, Imai K, Mogami Y, Matsuda K, Nakai M, et al	Interaction between sulthiame and clobazam: sulthiame inhibits the metabolism of clobazam, possibly via an action on CYP2C19.	Epilepsy Behav	34	124-6	2014
Inoue K, Suzuki E, Y	Influence of uridine diphosphate gluco	Ther Dru	36	406-9	2014

azawa R, Yamamoto Y, Takahashi T, Takahashi et al	ronosyltransferase 2B7 -161C>T polymorphism on the concentration of valproic acid in pediatric epilepsy patients.	g Monit			
Yoshimura M, Zhang S, Ueda Y, Matsuda K, Imai K, Takahashi Y, Inoue Y.	An analysis of epileptic negative myoclonus by magnetoencephalography.	Epilepsy Res	110	139-45	2015
Yamamoto Y, Takahashi Y, Imai K, Miyakawa K, Ikeda H, Ueda Y, et al	Individualized phenytoin therapy for pediatric Japanese epilepsy patients based on CYP2C9 and CYP2C19 genotypes.	Ther Drug Monit	37	229-235	2014
ossain MA, Otomo T, Saito S, Ohno K, Sakuraba H, Hamada Y, Ozono K, Sakai N.	Late-onset Krabbe disease is predominant in Japan and its mutant precursor protein undergoes more effective processing than the infantile-onset form.	Gene	534 (2):	144-54	2015
Kimura Y, Mihara M, Kawarai T, Kishima H, Sakai N, Takahashi M and Mochizuki H,	Efficacy of deep brain stimulation in an adolescent patient with DYT11 myoclonus-dystonia	Neurol Clin Neurosci	2:	57-59	2014
Narita A, Shirai K, Kubota N, Takayama N, Takahashi Y, Onuki T, et al	Abnormal pupillary light reflex with chromatic pupillometry in Gaucher disease	Ann Clin Transl Neurology	1(2)	135-140,	2014
Okamoto N, Ikeda T, Hasegawa T, Yamamoto Y, Kawato K, Komoto T, et al	Early manifestations of BPAN in a pediatric patient	Am J Med Genet A	164A	3095-3099	2014
Okamoto N, Miya F, Tsunoda T, Yanagihara K, Kato M, Saitoh S, et al	KIF1A mutation in a patient with progressive neurodegeneration	J Hum Genet	59	639-641	2014
Okamoto N, Miya F, Tsunoda T, Kato M, Saitoh S, Yamasaki M, et al	Targeted next-generation sequencing in the diagnosis of neurodevelopmental disorders	Clin Genet		in press	2014
Ohtsuka Y, Higashimoto K, Sasaki K, Joza	Autosomal recessive cystinuria caused by genome-wide paternal uniparental is	Clin Genet		in press	2014

ki K, Yoshinaga H, Okamoto N, et al	trisomy in a patient with Beckwith-Wiedemann syndrome				
Shimada S, Shimojima K, Okamoto N, Sangun N, Hirasawa K, Matsuuo M, et al	Microarray analysis of 50 patients reveals the critical chromosomal regions responsible for 1p36 deletion syndrome-related complications	Brain Dev		in press	2014
Kosho T, Okamoto N; Coffin-Siris Syndrome International Collaborators.	Genotype-phenotype correlation of Coffin-Siris syndrome caused by mutations in SMARCB1, SMARCA4, SMARCE1, and ARID1A	Am J Med Genet C Semin Med Genet	166C	262-275	2014
Yasuda Y, Hashimoto R, Fukai R, Okamoto N, Hiraki Y, Yamamori H, et al	Duplication of the NPHP1 gene in patients with autism spectrum disorder and normal intellectual ability: a case series	Ann Gen Psychiatry			2014
Maeda T, Higashimoto K, Jozaki K, Yatsuki H, Nakabayashi K, Makita Y, et al	Comprehensive and quantitative multilocus methylation analysis reveals the susceptibility of specific imprinted differentially methylated regions to aberrant methylation in Beckwith-Wiedemann syndrome with epimutations	Genet Med			2014
Yamamoto T, Togawa M, Shimada S, Sangun N, Shimojima K, Okamoto N	Narrowing of the responsible region for severe developmental delay and autistic behaviors in WAGR syndrome down to 1.6 Mb including PAX6, WT1, and PRRG4	Am J Med Genet A.	164A	634-638	2014
Yamada Y, Nomura N, Yamada K, Matsuo M, Suzuki Y, Sameshima K, et al	The spectrum of ZEB2 mutations causing the Mowat-Wilson syndrome in Japanese populations	Am J Med Genet A	164A	1899-1908	2014
Nakajima J, Okamoto N, Tohyama J, Kato M, Arai H, Funahashi O, et al	De novo EEF1A2 mutations in patients with characteristic facial features, intellectual disability, autistic behaviors and epilepsy	Clin Genet			2014
Hiraki Y, Miyatake S, Hayashidani M, Nishimura Y, Matsuura H, Kamada M, et al	Aortic aneurysm and craniosynostosis in a family with Cantu syndrome	Am J Med Genet A	164A	231-236	2014
Shoji Y, Ida S, Etan	Endocrinological Characteristics of 25	Clin Ped	23	45-51	2014

i Y, Yamada H, Kayatani F, Suzuki Y,etal	Japanese Patients with CHARGE Syndrome	iatr Endocrinol			
Okamoto N, Fujii T, Tanaka J, Saito K, Matsui T, Harada N	A clinical study of patients with pericentromeric deletion and duplication within 16p12.2-p11.2	Am J Med Genet A	164A	213-219	2014
Shimizu K, Wakui K, Kosho T, Okamoto N, Mizuno S, Itomi K, et al	Microarray and FISH-based genotype-phenotype analysis of 22 Japanese patients with Wolf-Hirschhorn syndrome	Am J Med Genet A	164A	597-609	2014
Ohba C, Okamoto N, Murakami Y, Suzuki Y, Tsurusaki Y, Nakashima M, et al	PIGN mutations cause congenital anomalies, developmental delay, hypotonia, epilepsy, and progressive cerebellar atrophy	Neurogenetics	15	85-92	2014
Tsurusaki Y, Okamoto N, Ohashi H, Mizuno S, Matsumoto N, Makita Y, et al	Coffin-Siris syndrome is a SWI/SNF complex disorder	Clin Genet	85	548-554	2014
Tsurusaki Y, Koshimizu E, Ohashi H, Phadke S, Kou I, Shiina M, et al	De novo SOX11 mutations cause Coffin-Siris syndrome.	Nat Commun.		in press	2014