

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28年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 井 上 有 史

平成29（2017）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
(資料1) 当研究班の研究対象疾患	11
(資料2) 疾患レジストリの進捗状況：疾患登録	14
(資料3) 横断的疫学研究	23
(資料4) 疾患レジストリの進捗状況：縦断研究	33
(資料5) 当研究班が担当している指定難病	38
(資料6) 診断基準 / 重症度分類 / 文書作成状況	39
(資料7) 診断基準	41
(資料8) 指定難病解説文書 (医療従事者向け)	70
(資料9) 重症度分類	73
(資料10) 指定難病解説文書 (一般利用者向け)	77

### II . 分担研究報告

1 . 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	78
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 小国弘量	82
3 . 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	87
4 . 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	90
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 白石秀明	95
6 . 東北地区レジストリ統括、生理診断 中里信和	97
7 . 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	100
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 白水洋史	102
9 . 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	105
10 . Lennox-Gastaut症候群 永井利三郎	114

11. 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	117
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 本田涼子	123
13. 日本神経学会との連携と、進行性ミオクロームステんかん症候群と 自己免疫性てんかんのレジストリ構築 池田昭夫	126
14. 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 川合謙介	138
15. 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 奥村彰久	140
16. 埼玉県立小児医療センターにおける稀少難治性てんかんレジストリ登録 浜野晋一郎	144
17. Aicardi症候群、神経細胞移動異常症 加藤光広	153
18. 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 菅野秀宣	159
19. 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 松尾 健	163
20. 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 林 雅晴	165
21. レット症候群 松石豊次郎	167
22. 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 今井克美	172
23. てんかんを伴う代謝疾患 青天目 信	176
24. MECP2重複症候群の7例 岡本伸彦	178
25. データベース構築・登録・解析 齋藤明子	181
26. 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 嘉田晃子	185
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	190

# 1. 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

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。

初年度に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、現在も継続中である。2017年3月末現在の疾患登録数は1626例であった。発症年齢の中央値は2歳、その他の焦点てんかん(43.7%)、West症候群(13.7%)、海馬硬化を伴う内側側頭葉てんかん(9.8%)、Dravet症候群(5.4%)の順に多く、てんかんの原因疾患では、皮質形成異常による奇形(12.8%)、腫瘍に帰するてんかん(7.8%)、神経皮膚症候群(5.9%)の順であったが、分類にあてはまらないものや不明がもっとも多かった(53.5%)。登録例のうち11人の死亡があった。患者の病態の現状把握および罹病期間と病態の関係を検討するための横断研究登録を2015年11月末までの13ヶ月間行い、1316例の結果を解析した。登録時年齢は中央値 18 歳、罹病期間は中央値 11 年、1歳未満の発症が多く、主発作の頻度は日単位が27.3%もあり、重度の併存症(最重度の知的障害21%、身体所見37%など)を有する例が多かった。外科治療は26.8%で行われていた。さらに、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終了し、46例を追跡している。1年後の状態が観察されたのは42人であり、登録時に主発作が日単位であった35人のうち17人(48.6%)で消失し、頻度が増加したのは6人(17.1%)であった。発作経過の全体評価では、27人(28.6%)で改善し、悪化は3人(7.1%)であった。全般改善度は、改善が23人(54.8%)、悪化が2人(4.8%)であった。

厚生労働省の指定難病制度に貢献し、22の疾患の疾患概要、重症度分類、臨床調査個人票を作成した。さらに4疾患を指定難病に追加することを提案し、1疾患(進行性ミオクローヌステんかん)は認められた。診断基準は関連学会の承認を得て「診療指標」として公刊し、また、難病情報センターに掲載する医療従事者向けおよび一般利用者向けの難病解説文書の提供、ならびに当研究班が扱った22の指定難病およびてんかんのあるその他の指定難病を一般向けに平易に解説し、利用手続きや情報リソースも掲載した啓発本「てんかんの指定難病ガイド」を制作し、関連機関等に配布した。

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：

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 北海道大学病院小児科講師

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 プール学院大学教育学部教授

小林勝弘 岡山大学病院小児神経科教授

本田涼子 長崎医療センター小児科医師

池田昭夫 京都大学大学院てんかん学教授

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 昭和大学医学部小児科講師

菅野秀宣 順天堂大学脳神経外科准教授

川合謙介 自治医科大学脳神経外科教授

松尾 健 NTT 東日本関東病院脳神経外科医長

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 聖マリア病院小児総合研究センター

今井克美 静岡てんかん・神経医療センター臨床研究部長

青天目 信 大阪大学大学院小児科助教

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

嘉田晃子 名古屋医療センター臨床研究センター生物統計学研究室室長

研究協力者（主任研究者分）氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名：

池田浩子 静岡てんかん神経医療センター小児科医長

池田 仁 静岡てんかん神経医療センター神経内科医長

臼井直敬 静岡てんかん神経医療センター脳神経外科医長

#### 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317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(Otsuki et al, Brain & Development, 2016)。

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。

初年度に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、2年度は可能なかぎり登録数を増やすことに注力し、また横断研究のデータを解析した。3年度はさらに登録を継続し、縦断研究の入力を行い、前方視的研究の中間データを得た。

平成27年1月より開始された指定難病制度に適切に対応するため、指定難病に指定された22の疾患の疾患概要、重症度分類、臨床調査個人票を作成・改訂し、さらに難病情報センターに掲載する医療従事者向けおよび一般利用者向けの難病解説文書を作成・修正し、さらに新たに指定難病として検討すべき疾患について診断基準・重症度等を考慮するとともに、指定難病を医療従事者および一般向けに啓発・解説するガイド本を作成することを計画した。

## B．研究方法

### 1) 研究対象

希少性、難治性、併存症、日常・社会生活への影響を考慮し、下記の疾患を研究対象とした（資料1）（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（小黑）、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）、Re tt 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。

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。ただ、原因疾患の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、若干の細項目を含めた。

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。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し、疾患登録、横断研究、前向き観察研究の3つに分離して行い、電子的データ収集(Electronic Data Capture, EDC)システムを用いることとした（斎藤）。

なお、円滑に登録をすすめるために、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い、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：川合）、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（井上）を活用して登録を推進することとした。

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した。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。

疾患登録は継続中である。死亡の解析は2016年11月までの登録例を用いて実施する。横断研究の登録は2015年11月末に終了し、解析に付した。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）。なお二次調査を行うことも検討した。

## 2) 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し、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している。

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。文書で研究内容を説明し、同意を撤回

できる権利を保証しつつ、患者あるいは代諾者（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）から文書で同意を取得し、医療機関に診療録とともに保管している。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し、全ての入力データは送信する際に暗号化されている。

## C. 研究結果

### 1) 疾患登録

すべての希少難治てんかん症候群（対応する原因疾患を含む）につき、疾患登録を進めている。2016年3月現在、1626例が登録されている。

2016年11月30日時点での途中解析では（資料2、嘉田）、症例数1566例の性別は男52.1%であり、発症年齢の中央値は2歳（0-74歳）、もっとも多いのは1歳未満であった（36.4%）。登録住所は、静岡県、東京都、神奈川県、埼玉県、愛知県の順であった。24の症候群それぞれに登録があり、症候群別の人数は、その他の焦点てんかんが685人と最も多く（43.7%）、次にWest症候群（點頭てんかん）が214人（13.7%）、海馬硬化を伴う内側側頭葉てんかんが153人（9.8%）、Dravet症候群74人（5.4%）であった。海馬硬化を伴う内側側頭葉てんかんやその他の焦点てんかん、Lennox-Gastaut症候群では比較的年長者が多かった。てんかんの原因疾患は、皮質発達異常による奇形が200人（12.8%）、腫瘍に帰するてんかんが122人（7.8%）であったが、分類にあてはまらないものや不明が838人（53.5%）と多かった。外傷に帰するてんかんでは年長者が多かった。その他の焦点てんかん、その他の全般てんかん、Lennox-Gastaut症候群やWest症候群では原因疾患が多岐にわたっていた。登録例のうち11人の死亡があった。

### 2) 横断研究

平成26年11月から平成27年11月末までの13



ヶ月間に登録された症例での横断的疫学研究を解析した(資料3)。

症例数は1316例であった。登録時年齢は中央値18歳(範囲0~80歳)、罹病期間は中央値11年(範囲0~62年)であった。発症年齢、性別、住所や症候群診断、原因疾患は、上記の疾患登録とほぼ同じである。

登録時の主発作型は複雑部分発作が445人(33.8%)、スパズムが193人(14.7%)、強直が138人(10.5%)、強直間代発作が119人(9%)、部分運動/感覚発作が116人(8.8%)であった。発作の頻度は日単位(発作が日に1回以上)が359人(27.3%)と最も多く、月単位以上が63%であった。発作消失は249人(18.9%)であった。併存する発作型では複雑部分発作と二次性全般発作が多かった。発作の誘因では熱関連がもっとも多かった。

脳波検査では87%で異常があり、焦点性棘波がもっとも多く、遅棘徐波、ヒプスアリスミアも100人以上でみられた。神経画像検査では65.6%で異常所見がみられた。

薬物治療は1282人(97.4%)が行っており、ACTHは150人、ステロイドパルス19人、食事療法も49人で行われていた。外科治療は353人(26.8%)で行われ、もっとも多いのは病変切除あるいは脳葉切除/離断(208人)であり、ついで脳梁離断(50人)、定位脳手術(46人)で、多葉切除/離断も37人で行われていた。77人で2回以上の手術が行われていた。

併存症では、知的障害が多くみられ、最重度がもっとも多かった(21%)。自閉症スペクトラム障害は232人(17.6%)でみられ、ついで記憶障害が多かった(70人)。身体所見/神経学的所見は37%でみられ、ねたきりの患者が147人、四肢麻痺が127人、失調91人、未頸定が65人と重度の障害が少なくなかった。精神症状は12.9%でみられ、人格・行動・情緒の障害、睡眠障害が多かった。

生活状況では、生活介護が必要な人が109人、特別支援学校・級には300人が在籍し、76人が障害就労していた。72.8%が何らかの医療・福祉制度を利用していた。

### 3) 縦断研究

平成26年11月から平成27年11月末までの13ヶ月間に登録された症例のうち、新規に発症した希少難治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に登録した。解析対象者数は46人であり、West症候群が31人(67.4%)、その他の焦点てんかんが8人(17.4%)と多かった。原因疾患は、皮質形成異常による奇形が9人(19.6%)、分類にあてはまらないものや不明が20人(43.5%)であった。1年後の状態が観察されたのは42人であり、各項目の1年間の変化を確認した。主発作の頻度の変化は、登録時に日単位であった35人のうち、17人(48.6%)が消失し、6人(17.1%)において頻度が増加した。発作経過の全体評価では、改善が27人(28.6%)、不変が11人(26.2%)、悪化が3人(7.1%)であった。全般改善度は、改善が23人(54.8%)、不変が16人(38.1%)、悪化が2人(4.8%)であった(資料4)。

### 4) レジストリの問題点と展望

レジストリのアクセスはインターネットを使用していることにより利便性がよく、入力と比較的スムーズに行われ、重複などのトラブルはほとんどなく、研究班が構築した登録システムは優れていることが実証された(今井、斎藤)。

レジストリをすすめるにあたっては、同意取得にタイミングと時間を要すること、症候群によっては患者側の動機付けを得られにくい、基幹施設では受診回数が限られているため機会を逃すことがある、などの点が指摘され、登録法を工夫する必要がある(本田、高橋、浜野)。一方、専門医療機関以外で、あるいは専門医療機関が乏しい地域でレジストリがほとんど行われていないことに鑑み、医

療連携システムの構築が急がれること、遠隔テレビ会議システム等を用いた連携の取り組みを強化して、登録システムの拡大の方策を考える必要があることも指摘された（大槻、中里）。

縦断研究の登録は少なかった。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、新規に診断される患者がいないことが問題であり、これは当初より予想された問題であった（白水）。

参加施設がレジストリデータの利用を行い、解析できることで、レジストリの有用性は高まり、また、二次調査を行う基盤となる。さらに貴重なデータベースを活用して、臨床研究/治療や基礎・臨床の橋渡し研究に有効に活用することが可能である（池田）。また、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）も行われつつある。

#### 4) 指定難病

平成27年1月に改正施行された難病政策に協力し、当研究班が23疾患（資料5）を担当して、疾患概要、診断基準、重症度分類、臨床調査個人票を作成した。当研究班が対象とした指定難病及び類縁疾患のこれらに関する進捗状況は資料6の通りである。

最終の診断基準を資料7に示した。疾患概要・診断基準は、班員でとりまとめた指標を日本てんかん学会ガイドライン委員会の協力を得て検証し、また日本小児神経学会、日本神経学会、日本てんかん外科学会の承認を得て、「稀少てんかんの診療指標」という259頁の本にまとめて出版した（資料8）。なお、この診療指標には、指定難病以外の疾患およびてんかんを部分症状とする関連疾患（指定難病を含む）も含めている。

重症度分類については、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」を組み合わせることにした（資料9）。

さらに難病情報センターに掲載する医療従事者向けおよび一般利用者向けの難病解説文書を作成し提出した。また、てんかんを主症状とする当研究班が扱った22の指定難病およびてんかんのあるその他の指定難病を一般向けに平易に解説し、利用手続きや情報リソースも掲載した56頁の啓発本「てんかんの指定難病ガイド」（資料10）を制作し、全国の関連機関および患者団体等に配布した。

一方、診断基準の作成により正確性が増した反面、非典型例や不全型は指定難病の診断基準を満たさず、難病制度に該当しないことになり、軽症例も含めて、医療費の助成や研究の進展などの恩恵を受けられない症例が存在することも指摘された（加藤）。

#### 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てレジストリ/データベースを構築した。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く、アクセスのよい比較的簡便な負担の少ない入力で登録症例が蓄積した。トラブルはほとんどなく、実用性の高い登録システムである。

登録症例の数を増やし、バイアスを少なくするためには、リ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、地域連携システム・ネットワークの推進・利用などについては経験を重ね、今後の課題として検討したい。

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症例が多いことに気づく。実際、疾患登録・横断研究において、症候群に分類できないてんかん(その他のてんかん)が非常に多く(約50%)、同様に原因分類にあてはまらないものや不明のものも多い(半数以上)。新たな症候群あるいは原因群として包括できるものが多数含まれていると予想された。研究期間内にこれらの症例についての二次調査はできず、今後の課題である。

横断研究では、登録症例の発症年齢は中央値2歳と非常に早期であった。側頭葉てんかんやその他の焦点てんかんを除くともっと早いと思われる。また発作頻度が非常に多い。発作型ではスパズムや強直発作が多く、脳波異常、画像異常ともに頻度が高い。治療では薬物以外にホルモン治療や食事治療が行われており、また外科治療も多い(26.8%)。併存症では知的障害、特に重度の知的障害の多さが目立ち、自閉症スペクトラム障害や身体障害も多かった。障害の重篤さは生活状況にも影響していた。総じて重度のてんかん、重度の併存障害のある症例が多いことがわかった。

てんかん症候群では、側頭葉てんかんや焦点てんかんを除くと、West症候群、Dravet症候群、Lennox-Gastaut症候群の3症候群が多い。逆にこの3症候群以外は専門施設でも症例数が少なすぎて臨床分析も困難であり、全国規模の本レジストリの継続により今後さらに症例が蓄積して臨床分析が進むことが期待される(小国)。

指定難病については、新たに4つの候補を提案した。異形成性腫瘍、視床下部過誤腫、自己

免疫介在性脳炎・脳症、進行性ミオクローヌステんかんである(川合、白水、池田)。このうち進行性ミオクローヌステんかんについては、ラフォラ病、ウンフェルリヒト・ルンドボルグ病、良性成人型家族性ミオクローヌステんかんを包含するものとして、平成29年度より指定難病として認められることになった。なお、難病の非典型例や不全型の症例について本レジストリ登録を継続することにより集積し、病像の幅の広がりを検証することは重要な課題である(加藤)。

今後、レジストリを継続することで得られるエビデンスを踏まえ、診療・治療ガイドラインの改訂・普及(学会と連携)、ケアに関する指針を作成し、医療支援・福祉政策への提言を行うこと、さらにデータベースを活用した治験などの臨床研究の推進、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・臨床の橋渡しに協力することは可能であろう。

## 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、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。疾患登録は継続しており、13ヶ月の横断研究のデータ(1316例)を解析した。縦断研究には46例を追跡している。

今後さらに登録疾患をすすめ、縦断研究の成果を得て、本研究の目標を達成し、さらに次の研究へとつなげたい。

## 当研究班が作成に関与した書籍

・日本てんかん学会編(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班および日本てんかん学会ガイドライン作成委員会により共同作成)。稀少てんかんの診療指標。診断と治療社、東京、2017

・稀少難治性てんかんのレジストリ構築による総合的研究班。てんかんの指定難病ガイド。日興美術、静岡、2017

F . 健康危険情報  
報告なし

G . 研究発表

各分担研究者の研究業績は各分担報告内に記されている。以下には研究代表者分のみを掲載する。

論文発表

1. Yamamoto Y, Terada K, Takahashi Y, Imai K, Kagawa Y, Inoue Y. Influence of antiepileptic drugs on serum lipid levels in adult epilepsy patients. *Epilepsy Research* 2016; 127: 101-106.
2. 大谷英之、山崎悦子、芳村勝城、重松秀夫、日吉俊雄、寺田 清人、井上有史。妊娠中のラモトリギンの血中濃度の変化および発作の悪化について。てんかん研究 2016;34:3-9
3. Sato W, Kochiyama T, Uono S, Matsuda K, Usui K, Usui N, Inoue Y, Toichi M. Gamma Oscillations in the Temporal Pole in Response to Eyes. *PLoS One*. 2016 Aug 29;11(8):e0162039. doi: 10.1371/journal.pone.0162039.
4. Mori T, Takahashi Y, Araya N, Oboshi T, Watanabe H, Tsukamoto K, Yamaguchi T, Yoshitomi S, Nasu H, Ikeda H, Otani H, Imai K, Shigematsu H, Inoue Y. Antibodies against peptides of NMDA-type GluR in cerebrospinal fluid of patients with epileptic spasms. *Eur J Paediatr Neurol*. 2016 Nov;20(6):865-873.
5. Hong Z, Inoue Y, Liao W, Meng H, Wang X, Wang W, Zhou L, Zhang L, Du X, Tennigkeit F; EP0008 Study Group.. Efficacy and safety of adjunctive lacosamide for the treatment of partial-onset seizures in Chinese and Japanese adults: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Epilepsy Res*. 2016;127:267-275.
6. Sato W, Kochiyama T, Uono S, Matsuda K, Usui K, Usui N, Inoue Y, Toichi M. Rapid gamma oscillations in the inferior occipital gyrus in response to eyes. *Sci Rep*. 2016 Nov 2;6:36321. doi: 10.1038/srep36321.
7. Yamamoto Y, Takahashi Y, Imai K, Kagawa Y, Inoue Y. Effect of CYP inducers/inhibitors on topiramate concentration: Clinical value of therapeutic drug monitoring. *Ther Drug Monit*. 2017 Feb;39(1):55-61
8. Matsudaira T, Takahashi Y, Matsuda K, Ikeda H, Usui K, Obi T, Inoue Y, Cognitive dysfunction and regional cerebral blood flow changes in Japanese females following human papillomavirus vaccination, *Neurology and Clinical Neuroscience*, 2016; 4(6): 220-227.
9. Jogamoto T, Yamamoto Y, Fukuda M, Suzuki Y, Imai K, Takahashi Y, Inoue Y, Otsuka Y. Add-on stiripentol elevates serum valproate levels in patients with or without concomitant topiramate therapy. *Epilepsy Res* 2017; 130: 7-12.
10. 井上有史、越阪部徹、平野京子、清水さおり。日本人及び中国人成人てんかん患者に対する新規抗てんかん薬lacosamide併用療法の忍容性：二重盲検比較試験及び非盲検継続試験結果の二次解析。臨床精神薬理 2017;20:439-453

## 総説他

1. 中岡健太郎、井上有史。てんかんと運転免許。医学のあゆみ 2016;256(13): 1313-4.
2. 井上有史。てんかんセンター(ネットワーク)の役割。Clinician 63(649); 672-8: 2016.
3. 井上有史。新規抗てんかん薬Iacosamideへの期待。臨床精神薬理 2016;19:1197-1208

## 書籍

1. 笹征史、井上有史。日本の抗てんかん薬の歴史。日本てんかん学会50周年記念誌編集委員会(編)、日本てんかん学会の歴史。診断と治療社、東京、2016 : p.50-52.
2. 大槻泰介、井上有史。てんかんの包括医療の展開。日本てんかん学会50周年記念誌編集委員会(編)、日本てんかん学会の歴史。診断と治療社、東京、2016 : p.38-40 .
3. 井上有史。てんかんケア(リハビリテーション、包括医療)。日本てんかん学会編、てんかん白書～てんかん医療・研究のアクションプラン、南江堂、東京、2016 : p64-6
4. 井上有史。まえがきおよび指定難病の手続き。厚生省研究班「稀少難治てんかんのレジストリ構築による総合的研究」班編。てんかんの指定難病ガイド。日興美術、静岡、2017
5. 廣澤大輔、井上有史。てんかん。病気とくすり 2017。南山堂、2017: 94-100
6. てんかんと雇用に関する研究会・青柳智夫編。てんかんのある方々の雇用100事例集。日本てんかん協会神奈川県支部、2017
7. 井上有史。序文および徐波睡眠期持続性棘徐波。日本てんかん学会編(井上有史、小国弘量、須貝研司、永井利三郎編)。稀少てんかんの診療指標、診断と治療社、東京、

## 発表・講演等

1. Inoue Y. Seizure semiology - how good is it? ASEPA Pre-congress Workshop: Diagnosis: Localization of Seizures, 13th May, 2016, 11th AOEC, Hong Kong
2. Inoue Y. Dementia and cognitive impairment, Post Main Session: Epilepsy and Comorbidities, 14th May, 2016, 11th AOEC, Hong Kong
3. 井上有史。てんかんの社会的啓発をめざして～本邦における取り組み。第57回日本神経学会 教育プログラム(生涯教育)、てんかんの社会的啓発をめざして、2016.5.19、神戸
4. Inoue Y. Semiology. AOCN Workshop Epilepsy - Presurgical evaluation, 18th Aug, 2016, 15th AOCN, Kuala Lumpur
5. 井上有史。焦点てんかんとJME。シンポジウム若年ミオクロニーてんかん。第50回日本てんかん学会学術大会、静岡、2016.10.8
6. 井上有史、今井克美。稀少難治性てんかんのレジストリによる横断的研究。第50回日本てんかん学会学術大会、静岡、2016.10.8
7. 井上有史。てんかンをめぐる最近の話題。第11回沖縄てんかん研究会、2016.11.4、那覇
8. 井上有史。てんかん医療体制とその組織化～JEPICA(全国てんかんセンター協議会)のめざすもの。てんかん対策推進PT・厚生労働部会合同会議、衆議院第2議員会館、東京、2016.11.7
9. 井上有史。てんかんの包括医療をめぐる最近の話題。第12回てんかん包括医療東北研究会、仙台、2016.11.12
10. 井上有史。てんかん治療のピットフォール。第4回石川県てんかん医療研究会教

- 育セミナー、金沢、2016.11.20
11. 井上有史。てんかんの治療と連携。てんかんカンファランス in Nagano、メトロポリタン長野、長野市、2016.12.2
  12. 井上有史。てんかん治療をめぐる最近の話題。三島てんかん治療講演会、三島プラザホテル、三島市、2016.12.12
  13. 井上有史。てんかん治療をめぐる最近の話題。田園都市てんかん診療ネットワーク、メロンディアあざみ野、横浜、2016.12.15
  14. Inoue Y. Optimize the dose of Perampanel: a lesson from an Asian clinical trial study. Eisai Epilepsy Expert Summit, The Lin, Taichung, Taiwan, 2016.12.17-18
  15. Inoue Y. Perampanel in refractory focal epilepsy: what we can expect? Eisai Epilepsy Expert Summit, The Lin, Taichung, Taiwan, 2016.12.17-18
  16. 井上有史。てんかんのある人の雇用およびてんかんの教育について。てんかん対策推進PT、参議院会館、2017.2.17
  17. 井上有史。てんかん医療体制とその組織化～JEPICAの目指すもの。てんかん対策推進PT・厚生労働部会合同会議、衆議院第2議員会館、2016.11.7
  18. Inoue Y. Comprehensive epilepsy care. Taiwan Epilepsy Society Congress, Taipei, 2017.3.19
- 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

## 資料 1

### 当研究班の研究対象疾患

#### 研究対象疾患のリスト

- (1). 早期ミオクロニー脳症
- (2). 大田原症候群
- (3). 遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん
- (4). West 症候群 (點頭てんかん)
- (5). Dravet 症候群 (乳児重症ミオクロニーてんかん)
- (6). 非進行性疾患のミオクロニー脳症
- (7). ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん
- (8). ミオクロニー欠神てんかん
- (9). Lennox-Gastaut 症候群
- (10). 徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症
- (11). Landau-Kleffner 症候群
- (12). 進行性ミオクローヌステんかん
- (13). 海馬硬化症を伴う内側側頭葉てんかん
- (14). Rasmussen 症候群
- (15). 視床下部過誤腫による笑い発作
- (16). 片側痙攣片麻痺てんかん症候群
- (17). Aicardi 症候群
- (18). Angelman 症候群
- (19). Rett 症候群
- (20). PCDH19 関連症候群
- (21). 環状 20 番染色体症候群
- (22). その他の焦点てんかん
- (23). その他の全般てんかん

## 研究対象の原因疾患（研究対象疾患の原因）リスト

1. 神経皮膚症候群：結節性硬化症、Sturge-Weber 症候群、その他の神経皮膚症候群
2. 皮質発達異常による奇形：片側巨脳症、限局性皮質異形成、神経細胞移動異常症（異所性灰白質、多小脳回・傍シルビウス裂症候群・裂脳症）その他の脳奇形
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、シトルリン欠損症、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、複合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、CPT11 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
16. 変性疾患：ラフォラ病、歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症、脊髄小脳変性症、ウンフェルリヒト・ルンドボルグ病、良性成人型家族性ミオクローヌステんかん、アルツハイマー病、ハンチントン病、その他の変性疾患
17. 腫瘍：胚芽異形成性神経上皮腫瘍、神経節膠腫、海綿状血管腫、視床下部過誤腫、扁桃体腫大、そ



の他の腫瘍

18. 脳血管障害：脳動静脈奇形、もやもや病、その他の脳血管障害
19. 低酸素性虚血性疾患
20. 感染症
21. 免疫介在性疾患：急性散在性脳脊髄炎、抗 NMDAR 抗体脳炎、抗 VGKC 複合体抗体脳炎、多発性硬化症、その他（難治頻回部分発作重積型急性脳炎を追加）
22. 外傷
23. 上記に当てはまらない原因疾患

なお、交付申請書に記載した、Sturge-Weber 症候群、先天性両側性傍シルビウス症候群、片側巨脳症、限局性皮質異形成、異形成性腫瘍、結節性硬化症、GLUT1 欠損症は、原因疾患のなかに整理した。

## 資料 2

### 疾患レジストリの進捗状況

#### RES-R (疾患登録)

対象疾患 (n=1626)

2017.3.31 現在

早期ミオクロニー脳症	2
大田原症候群	22
遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん	15
West症候群 (點頭てんかん)	220
Dravet症候群 (乳児重症ミオクロニーてんかん)	86
非進行性疾患のミオクロニー脳症	
ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん	9
ミオクロニー欠神てんかん	2
Lennox-Gastaut症候群	67
徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症	24
Landau-Kleffner症候群	1
進行性ミオクローヌステんかん	28
海馬硬化症を伴う内側側頭葉てんかん	155
Rasmussen症候群	10
視床下部過誤腫による笑い発作	59
片側痙攣片麻痺てんかん症候群	5
Aicardi症候群	8
Angelman症候群	18
Rett 症候群	34
PCDH19関連症候群	7
環状20番染色体症候群	10
その他の焦点てんかん	715
その他の全般てんかん	91
その他の未決定てんかん	38
合計	1626

## RES-R (疾患登録)

原因疾患 (n=1626) 2017.3.31 現在

神経皮膚症候群	結節性硬化症	54
	Sturge-Weber 症候群	39
	その他の神経皮膚症候群	10
皮質発達異常による奇形	片側巨脳症	13
	限局性皮質異形成	100
	異所性灰白質	17
	多小脳回・傍シルヒウス裂症候群・裂脳症	21
	その他の脳奇形	38
ミトコンドリア病	MELAS	2
	MERRF	1
	KSS	
	PDHC	
	Leigh 脳症	2
	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	1
ライソゾーム病	GM1 gangliosidosis	
	GM2 gangliosidosis	1
	Gaucher病	3
	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	
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	

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	1	
	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	2	
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		
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		
	銅代謝異常症	メンケス病	1
		その他の銅代謝異常症	

脂肪酸代謝異常症	MCAD欠損症	
	VLCAD欠損症	
	TFP(LCHAD)欠損症	
	CPT I欠損症	
	CPT II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	
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	
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	8
	その他の糖代謝異常症	
神経伝達物質異常症	SSADH欠損症	1
	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	
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	
	ビオチンダーゼ欠損症	
	MTHFR欠損症	
	その他のビタミン / 補酵素依存症	
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	2

変性疾患	ラフォラ病	
	歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症	1
	脊髄小脳変性症	
	ウンフェルリヒト・ルンドボルグ病	4
	良性成人型家族性ミオクローヌステんかん	4
	アルツハイマー病	
	ハンチントン病	
	その他の変性疾患	3
腫瘍	胚芽異形成性神経上皮腫瘍	11
	神経節膠腫	9
	海綿状血管腫	14
	視床下部過誤腫	59
	扁桃体腫大	7
	その他の腫瘍	24
脳血管障害	脳動静脈奇形	10
	もやもや病	1
	その他の脳血管障害	31
低酸素性虚血性疾患		53
感染症		67
免疫介在性疾患	急性散在性脳脊髄炎	
	抗NMDAR抗体脳炎	2
	抗VGKC複合体抗体脳炎	5
	多発性硬化症	
	その他	23
外傷		26
上記に当てはまらない原因疾患		211
不明		467
原因疾患なし		49
遺伝子異常（SCN1A）		64
遺伝子異常（PCDH19）		6
遺伝子異常（CDKL）		8
遺伝子異常（KCNT1）		5
遺伝子異常（上記に該当しない）		69
染色体異常		75

## N=1566 による解析

発症年齢 平均 7.69 歳 中央値 2.00 歳 (0-74 歳)

男性 52.1% 女性 47.9%

### 疾患・症候群名

	N	%
その他の焦点てんかん	685	43.74
West症候群(點頭てんかん)	214	13.67
海馬硬化症を伴う内側側頭葉てんかん	153	9.77
Dravet症候群(乳児重症ミオクロニーてんかん)	84	5.36
その他の全般てんかん	84	5.36
Lennox-Gastaut症 候 群	62	3.96
視床下部過誤腫による笑い発作	59	3.77
Rett症候群	34	2.17
その他の未決定てんかん	33	2.11
進行性ミオクローヌステんかん	28	1.79
徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症	24	1.53
大田原症候群	22	1.40
Angelman症候群	18	1.15
遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん	12	0.77
環状20番染色体症候群	10	0.64
Rasmussen症 候 群	9	0.57
ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん	9	0.57
Aicardi症候群	8	0.51
PCDH19関連症候群	6	0.38
片側痙攣片麻痺てんかん症候群	5	0.32
非進行性疾患のミオクロニー脳症	3	0.19
ミオクロニー欠神てんかん	2	0.13
Landau-Kleffner症 候 群	1	0.06
早期ミオクロニー脳症	1	0.06

## 原因疾患

	N	%
不明	464	29.63
上記に当てはまらない原因疾患	374	23.88
皮質発達異常による奇形	200	12.77
腫瘍に帰するてんかん	122	7.79
神経皮膚症候群	101	6.45
感染症に帰するてんかん	65	4.15
原因疾患なし	58	3.70
低酸素性虚血性疾患	53	3.38
脳血管障害に帰するてんかん	40	2.55
外傷に帰するてんかん	27	1.72
免疫介在性てんかん	25	1.60
変性疾患	12	0.77
糖代謝異常症	8	0.51
ミトコンドリア病	6	0.38
ライソゾーム病	4	0.26
アミノ酸代謝異常症	3	0.19
その他の代謝障害	2	0.13
神経伝達物質異常症	1	0.06
銅代謝異常症	1	0.06

死亡 11 死亡率 0.004/人年

新患名	原因疾患	発症時年齢	死亡時年齢
West症候群(點頭てんかん)	低酸素性虚血性疾患	0	1
その他の焦点てんかん	感染症に帰するてんかん	31	40
その他の焦点てんかん	不明	12	36
その他の焦点てんかん	不明	17	34
視床下部過誤腫による笑い発作	腫瘍に帰するてんかん	0	6
Lennox-Gastaut症 候 群	皮質発達異常による奇形	8	21
その他の焦点てんかん	皮質発達異常による奇形	4	16
その他の未決定てんかん	不明	14	43
その他の焦点てんかん	腫瘍に帰するてんかん	11	18
その他の焦点てんかん	ライソゾーム病	0	5
West症候群(點頭てんかん)	皮質発達異常による奇形	0	16



遺伝子検査 未検査 77% 異常あり 11.8% 異常なし 4.3% 不明 7%

	遺伝子検査							
	異常あり		異常なし		不明		未検査	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Aicardi症候群	.	.	1	12.5	2	25.0	5	62.5
Angelman症候群	7	38.9	.	.	1	5.6	10	55.6
Dravet症候群	61	72.6	8	9.5	5	6.0	10	11.9
Landau-Kleffner症候群	.	.	.	.	.	.	1	100.0
Lennox-Gastaut症候群	.	.	4	6.5	5	8.1	53	85.5
PCDH19関連症候群	6	100	.	.	.	.	.	.
Rasmussen症候群	.	.	.	.	1	11.1	8	88.9
Rett症候群	33	97.1	.	.	.	.	1	2.9
West症候群	12	5.6	22	10.3	20	9.3	160	74.8
その他の焦点てんかん	19	2.8	14	2.0	43	6.3	609	88.9
その他の全般てんかん	10	11.9	5	6.0	10	11.9	59	70.2
その他の未決定てんかん	10	30.3	1	3.0	2	6.1	20	60.6
ミオクロニー欠神てんかん	.	.	.	.	1	50	1	50.0
ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん	1	11.1	.	.	.	.	8	88.9
海馬硬化症を伴う内側側頭葉てんかん	.	.	2	1.3	6	3.9	145	94.8
環状20番染色体症候群	.	.	.	.	.	.	10	100
視床下部過誤腫による笑い発作	3	5.1	.	.	2	3.4	54	91.5
徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症	1	4.2	4	16.7	3	12.5	16	66.7
進行性ミオクローヌステんかん	11	39.3	2	7.1	3	10.7	12	42.9
早期ミオクローニー脳症	1	100.0	.	.	.	.	.	.
大田原症候群	3	13.6	2	9.1	3	13.6	14	63.6
非進行性疾患のミオクローニー脳症	.	.	.	.	.	.	3	100
片側痙攣片麻痺てんかん症候群	1	20.0	.	.	1	20.0	3	60.0
遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん	6	50.0	2	16.7	2	16.7	2	16.7

染色体検査 未検査 79% 異常あり 5.0% 異常なし 11.2% 不明 4.5%

	未検査		異常なし		異常あり		不明	
	N	%	N	%	N	%	N	%
その他の焦点てんかん	606	88.5	38	5.5	14	2.0	27	3.9
West症候群	123	57.5	60	28.0	21	9.8	10	4.7
海馬硬化症を伴う内側側頭葉てんかん	144	94.1	4	2.6	.	.	5	3.3
その他の全般てんかん	58	69.0	8	9.5	13	15.5	5	6.0
Dravet症候群	62	73.8	17	20.2	.	.	5	6.0
Lennox-Gastaut症候群	42	67.7	11	17.7	5	8.1	4	6.5
視床下部過誤腫による笑い発作	56	94.9	.	.	.	.	3	5.1
Rett症候群	28	82.4	5	14.7	.	.	1	2.9
その他の未決定てんかん	24	72.7	4	12.1	2	6.1	3	9.1
進行性ミオクローヌステんかん	23	82.1	3	10.7	.	.	2	7.1
徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症	16	66.7	8	33.3	.	.	.	.
大田原症候群	17	77.3	3	13.6	.	.	2	9.1
Angelman症候群	6	33.3	1	5.6	11	61.1	.	.
遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん	7	58.3	4	33.3	.	.	1	8.3
環状20番染色体症候群	.	.	.	.	10	100	.	.
ミオクローニー脱力発作を伴うてんかん	7	77.8	2	22.2	.	.	.	.
Rasmussen症候群	9	100	.	.	.	.	.	.
Aicardi症候群	5	62.5	3	37.5	.	.	.	.
PCDH19関連症候群	2	33.3	3	50.0	.	.	1	16.7
片側痙攣片麻痺てんかん症候群	3	60.0	1	20.0	.	.	1	20.0
非進行性疾患のミオクローニー脳症	2	66.7	.	.	1	33.3	.	.
ミオクローニー欠神てんかん	1	50.0	1	50.0	.	.	.	.
早期ミオクローニー脳症	.	.	.	.	1	100	.	.
Landau-Kleffner症候群	1	100.0	.	.	.	.	.	.

## 稀少難治性てんかんのレジストリによる横断的疫学研究

Cross-sectional epidemiological study of rare intractable epilepsies  
by constructing registry/database

稀少てんかん症候群研究グループ(JRESG)\*

目的：稀少難治性てんかんの病態の現状把握、およびそのために構築したレジストリの有用性を検討する。

対象・方法：稀少難治性てんかん症候群 (21症候群+ $\alpha$ ) およびその原因疾患 (24) につきレジストリを構築し (WEB方式の電子的データ収集システム)、全国23施設で横断研究登録を2015年11月末までの13ヶ月間行い、1316例を蓄積、解析した。なお、疾患登録および縦断研究は継続中である (概要は図1および表1)。

結果：登録時年齢は中央値18歳 (0-80歳)、女性48%。発症年齢は中央値2歳 (0-74歳)、1歳未満の発症が多く (36%)、焦点てんかんNOS (42%)、West症候群 (13%)、海馬硬化を伴う内側側頭葉てんかん (11%)、Dravet症候群 (6%) の順に多かった (表2)。原因疾患は、不明 (29%) 以外では皮質発達異常 (12%)、腫瘍 (8%) などが多かった。Lennox-Gastaut症候群やWest症候群では原因疾患が多岐にわたっていた (表3)。主発作型は複雑部分発作 (34%)、スパズム (15%)、強直発作 (10%) と続いた (表4)。発作の頻度は月単位以上が63%であった (表5)。誘因の申告は少なかった (表6)。脳波検査では87%、神経画像検査では66%で異常所見がみられた (表7, 8)。外科治療は27%で行われていた (表9, 10)。併存症では知的障害が多くみられ (60%)、最重度がもっとも多かった。自閉症スペクトラム障害は18%でみられた。身体所見は37%でみられ、重度の障害を含んでいた (表11-14)。生活介護が必要な人は8%であった。73%が何らかの医療・福祉制度を利用していた (表15, 16)。

レジストリはアクセスがよく、入力と比較的スムーズに行われ、重複などのトラブルはほとんどなかった。ただ、同意取得にタイミングと時間を要すること、患者側の動機付けなどの点で工夫が必要であった。

結論：稀少難治性てんかんの多くは早期発症で重度の障害を併存していた。既知のてんかん症候群以外の症例や原因不明の症例が多かった。登録システムは優れており、全国規模での症例登録が可能であることが実証された。登録症例をもとに、さらなる詳細研究への展開が可能である。

本研究は、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) 稀少難治性てんかんのレジストリ構築による総合的研究 (H26-難治等(難)-一般-051) により行われた。

表1 各研究の入力項目

疾患登録	横断研究	縦断研究
担当医名	知的発達障害	生存確認
性別、生年月日*、診察券番号*、イニシャル*	他の発達・認知障害	知的発達障害
初発時住所	神経学・身体所見	他の発達・認知障害
双胎の有無*	精神症状	神経学・身体所見
てんかん症候群名	発作型（主、第2、第3）	精神症状
発症年月日	発作頻度	発作型（主、第2、第3）
原因疾患名	発作の誘因	発作頻度
遺伝子異常の有無	脳波所見	発作の誘因
染色体・アレイ CGH 異常の有無	画像所見	発作経過
経過における死亡の有無	治療歴	脳波所見
	外科治療	画像所見/変化
*二重登録チェックのため。すべてのデータは保存時および送信時に暗号化される。データセンターとの連携は、連結可能匿名化された本研究用の登録番号を用いて行われる。	社会生活状態	治療歴
	利用制度	外科治療
		社会生活状態
		利用制度
		全般改善度

表2 症候群診断

	N	%
Aicardi症候群	8	0.6
Angelman症候群	18	1.4
Dravet症候群（乳児重症ミオクロニーてんかん）	73	5.6
Landau-Kleffner症候群	1	0.1
Lennox-Gastaut症候群	54	4.1
PCDH19関連症候群	6	0.5
Rasmussen症候群	4	0.3
Rett 症候群	22	1.7
West症候群（點頭てんかん）	180	13.7
その他の焦点てんかん	562	42.7
その他の全般てんかん	64	4.9
その他の未決定てんかん	28	2.1
ミオクロニー欠神てんかん	2	0.2
ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん	7	0.5
海馬硬化症を伴う内側側頭葉てんかん	146	11.1
環状20番染色体症候群	10	0.8
視床下部過誤腫による笑い発作	47	3.6
徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症	20	1.5
進行性ミオクローヌステんかん	25	1.9
早期ミオクロニー脳症	1	0.1
大田原症候群	21	1.6
非進行性疾患のミオクロニー脳症	3	0.2
片側痙攣片麻痺てんかん症候群	4	0.3
遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん	10	0.8

表3 原因疾患

	N	%
その他の代謝障害	2	0.2
アミノ酸代謝異常症	3	0.2
ミトコンドリア病	5	0.4
ライソゾーム病	3	0.2
外傷に帰するてんかん	23	1.8
感染症に帰するてんかん	60	4.6
原因疾患なし	48	3.7
腫瘍に帰するてんかん	103	7.8
上記に当てはまらない原因疾患	328	24.9
神経伝達物質異常症	1	0.1
神経皮膚症候群	78	5.9
低酸素性虚血性疾患	47	3.6
糖代謝異常症	4	0.3
銅代謝異常症	1	0.1
脳血管障害に帰するてんかん	36	2.7
皮質発達異常による奇形	166	12.6
不明	377	28.7
変性疾患	10	0.8
免疫介在性てんかん	21	1.6

表3-2 症候群と原因疾患

Lennox-Gastaut	West症候群	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
1	.	.	.	1
.	.	3	.	.
.	.	3	.	1
.	.	1	.	.
.	1	22	.	.
1	2	48	1	.
1	10	8	5	.
1	.	54	.	.
8	31	55	17	5
.	.	.	.	1
5	14	57	2	.
.	28	15	1	1
.	.	1	1	1
.	.	1	.	.
2	2	33	.	.
4	29	104	3	3
31	62	142	34	16
.	.	1	.	.
.	1	16	1	.

表4 主発作型

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

表4-2 2番目の発作型

	N	%
あり	740	56.2
なし	552	42.0
不明	24	1.8
けいれん重積	29	3.9
その他	6	0.8
スパズム	40	5.4
ミオクローヌス	35	4.7
間代	18	2.4
強直	73	9.9
強直間代	72	9.7
欠神	26	3.5
自律神経	31	4.2
失立	17	2.3
笑い	1	0.1
精神	9	1.2
二次性全般	142	19.2
非けいれん重積	6	0.8
部分運動/感覚	67	9.1
複雑部分	168	22.7

表5 主発作の頻度

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

表5-2 2番目の発作の頻度

	N	%
月単位(発作日が月に1~3日)	122	16.49
週単位(発作日が週に1~6日)	77	10.41
日単位(発作が日に1回以上)	109	14.73
年単位(発作日が年に1~11日)	92	12.43
年単位以上(発作日が数年に1日)	100	13.51
発作消失	240	32.43

表6 主発作の誘因

	N	%
あり	123	9.4
なし	1173	89.1
不明	20	1.5
発熱や入浴	76	
光	16	
パターン等	7	
音	6	
触覚	2	
運動	7	
情動	8	
接触	2	
高次機能	2	
その他	19	

表7 脳波検査所見

	N	%
Not available	3	0.2
異常あり	1129	87.2
異常なし	163	12.6
Suppression-burst pattern	17	
Hypsarrhythmia	100	
Generalized slow spike-wave-complex	118	
Other generalized (poly)spike-wave-complex	67	
Electrical status during slow wave sleep (ESES)	7	
Focal/hemispheric spikes/sharp waves	545	
PLEDs	1	
Other paroxysmal activities	67	
Photoparoxysmal response	5	
No epileptic activities	40	
Abnormal background activities	228	
Fast rhythm	36	

表9 治療内容

	N	%
ACTH	6	0.5
その他	1	0.1
外科治療	12	0.9
食事療法	1	0.1
薬物治療	741	56.9
薬物治療, ACTH	132	10.1
薬物治療, ACTH, その他	9	0.7
薬物治療, ACTH, ステロイドパルス療法	2	0.2
薬物治療, ACTH, ステロイドパルス療法, 外科治療	1	0.1
薬物治療, ACTH, 外科治療	22	1.7
薬物治療, ACTH, 食事療法	16	1.2
薬物治療, ACTH, 食事療法, 外科治療	10	0.8
薬物治療, その他	10	0.8
薬物治療, ステロイドパルス療法	11	0.8
薬物治療, ステロイドパルス療法, その他	1	0.1
薬物治療, ステロイドパルス療法, 外科治療	3	0.2
薬物治療, ステロイドパルス療法, 食事療法	1	0.1
薬物治療, 外科治療	299	23.0
薬物治療, 外科治療, その他	3	0.2
薬物治療, 食事療法	18	1.4
薬物治療, 食事療法, 外科治療	3	0.2

表8 画像検査CT/MRI所見

	N	%
病変あり	845	65.61
病変なし	441	34.24
Not available	30	

表10 外科治療

	N
病変/脳葉切除・離断	208
多葉切除・離断	14
半球切除・離断	23
脳梁離断	50
定位脳手術	46
迷走神経刺激	44
その他	8

表10-2 外科治療

手術回数	N	%
1	273	78.0
2	58	16.6
3	13	3.7
4	3	0.9
5	3	0.9

表11 神経学・身体所見

	N	%
あり	489	37.2
なし	816	62.0
不明	11	0.8
右片麻痺	44	
左片麻痺	46	
両麻痺	18	
四肢麻痺	127	
感覚障害	9	
失調	91	
不随意運動	48	
筋障害	3	
摂食障害	58	
自律神経障害	13	
座位のみ可	41	
ねたきり	147	
呼吸器装着	8	
未予定	65	
その他	63	

表12 知的発達障害

	N	%
なし（正常）	490	37.2
軽度	201	15.3
中等度	157	11.9
重度	177	13.5
最重度	266	21.2
不明	25	1.9

表13 精神症状

	N	%
あり	170	12.9
なし	1085	82.5
不明	61	4.6
幻覚妄想状態	35	
感情障害	35	
神経症性障害	18	
人格・行動・情緒障害	49	
睡眠障害	36	
その他	10	

表14 他の認知発達障害

	N	%
あり	343	26.1
なし	878	66.7
不明	95	7.2
自閉症スペクトラム	232	
ADHD	14	
LD	4	
記憶障害	70	
失語	12	
失行・失認	7	
遂行機能障害	27	
その他	14	

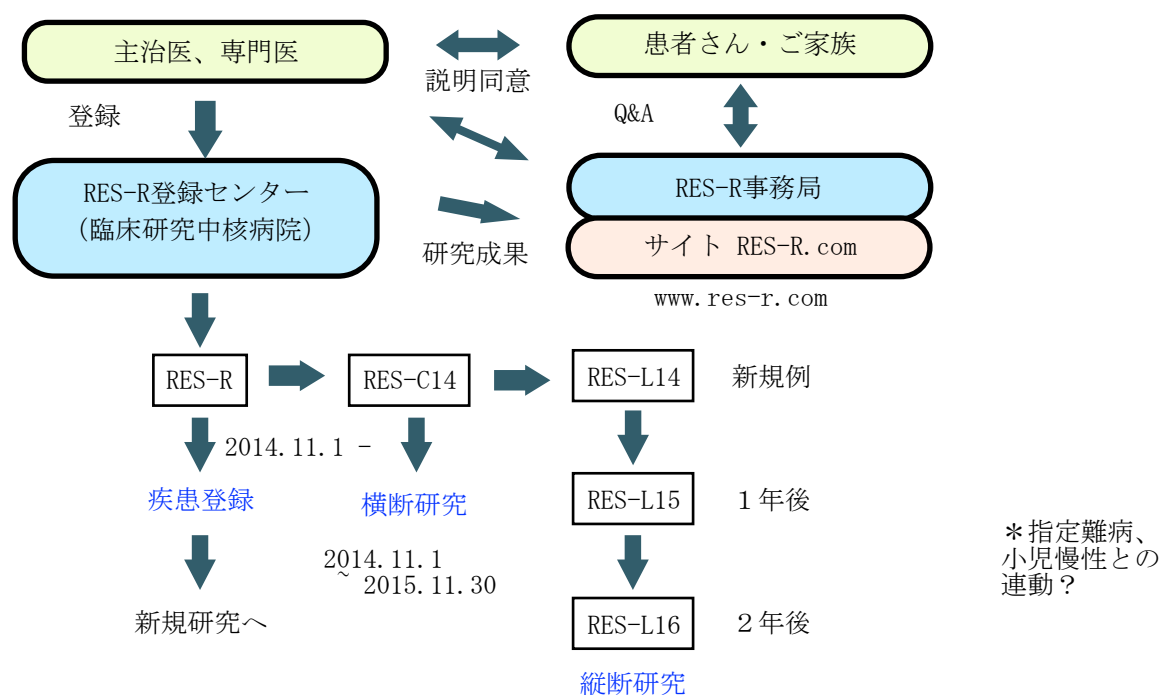
表15 社会生活状況

	N	%
その他	16	1.2
家事（専業主婦含む）	84	6.4
学生（特別支援級・校）	300	22.8
学生（普通）	114	8.7
就学前	250	19.0
就労（障害、パート・アルバイト含む）	76	5.8
就労（普通、パート・アルバイト含む）	194	14.7
就労訓練	35	2.7
生活介護が必要	109	8.3
不明	6	0.5
無職（就労訓練、生活介護と家事（専業主婦含む）以外）	132	10.0

表16 制度の利用

	N	%
制度利用あり	958	72.8
制度利用なし	310	23.6
制度利用不明	48	3.7
小児慢性特定疾患	285	
重度心身障害助成	112	
特別児童扶養手当	202	
特定疾患	13	
療育手帳	339	
精神保健福祉手帳	210	
身体障害者手帳	240	
障害年金	207	
その他	211	

図1 希少てんかんレジストリの概略



\* 希少てんかん症候群研究グループ (JRESG)

(代表者)	(施設)	(代表者)	(施設)
井上有史	NHO静岡てんかん・神経医療センター	浜野晋一郎	埼玉県立小児医療センター
須貝研司	国立精神・神経医療研究センター	加藤光広	昭和大学
小国弘量	東京女子医科大学	菅野秀宣	順天堂大学
廣瀬伸一	福岡大学	松尾 健	NTT東日本関東病院
柿田明美	新潟大学脳研究所	林 雅晴	東京都医学総合研究所
白石秀明	北海道大学	松石豊次郎	聖マリア病院
中里信和	東北大学大学院	今井克美	NHO静岡てんかん・神経医療センター
山本 仁	聖マリアンナ医科大学	青天目信	大阪大学大学院
白水洋史	NHO西新潟中央病院	岡本伸彦	大阪府立母子保健総合医療センター
高橋幸利	NHO静岡てんかん・神経医療センター	齋藤明子	NHO名古屋医療センター臨床研究センター
永井利三郎	プール学院大学	嘉田晃子	NHO名古屋医療センター臨床研究センター
小林勝弘	岡山大学大学院	川村哲朗	浅ノ川総合病院
本田涼子	NHO長崎医療センター	荒谷菜海	岩手医科大学
池田昭夫	京都大学大学院	弓削康太郎	久留米大学
川合謙介	自治医科大学	中村賢二	県立延岡病院
奥村彰久	愛知医科大学	鹿島田彩子	東京医科歯科大学



## RES-C 遺伝子異常と染色体異常

### Gene testing performed for each epilepsy syndrome

	Performed (A)	Not performed (B)	N/A (C)	Performance ratio (A/A+B)
Aicardi syndrome	1	5	2	0.17
Angelman syndrome	7	10	1	0.41
Dravet syndrome	59	10	5	0.86
Landau-Kleffner syndrome	0	0	1	0
Lennox-Gastaut syndrome	4	45	5	0.082
PCDH19 related syndrome	6	0	0	1
Rasmussen syndrome	0	3	1	0
Rett syndrome	32	1	0	0.97
West syndrome	31	131	18	0.19
Other focal epilepsy	27	500	37	0.051
Other generalized epilepsy	11	44	10	0.2
Undetermined or unclassified epilepsy	9	18	2	0.33
Myoclonic absence epilepsy	0	1	1	0
Myoclonic astatic epilepsy	1	6	0	0.14
Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis	1	141	6	0.0070
Ring chromosome 20 syndrome	0	10	0	0
Gelastic seizure associated with hypothalamic hamartoma	3	42	3	0.067
Epilepsy with continuous spike and wave during slow wave sleep	5	13	2	0.28
Progressive myoclonus epilepsy	10	12	3	0.45
Early myoclonic encephalopathy	1	0	0	1
Ohthara syndrome	4	14	3	0.22
Myoclonic encephalopathy associated with non-progressive disease	0	3	0	0
Hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome	0	3	1	0
Migrating partial seizures in infancy	8	2	0	0.8

## Abnormal results of gene testing for each epilepsy syndrome

	Performed (A)	Abnormal (B)	Normal (C)	Abnormal ratio (B/A)
Aicardi syndrome	1	0	1	0
Angelman syndrome	7	7	0	1
Dravet syndrome	59	52	7	0.88
Landau-Kleffner syndrome	0	0	0	
Lennox-Gastaut syndrome	4	0	4	0
PCDH19 related syndrome	6	6	0	1
Rasmussen syndrome	0	0	0	
Rett syndrome	32	32	0	1
West syndrome	31	10	21	0.32
Other focal epilepsy	27	17	10	0.63
Other generalized epilepsy	11	6	5	0.55
Undetermined or unclassified epilepsy	9	8	1	0.89
Myoclonic absence epilepsy	0	0	0	
Myoclonic astatic epilepsy	1	1	0	1
Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis	1	0	1	0
Ring chromosome 20 syndrome	0	0	0	
Gelastic seizure associated with hypothalamic hamartoma	3	3	0	-
Epilepsy with continuous spike and wave during slow wave sleep	5	1	4	0.2
Progressive myoclonus epilepsy	10	8	2	0.8
Early myoclonic encephalopathy	1	1	0	1
Ohthara syndrome	4	2	2	0.5
Myoclonic encephalopathy associated with non-progressive disease	0	0	0	-
Hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome	0	0	0	-
Migrating partial seizures in infancy	8	6	2	0.75

## Chromosome testing for each epilepsy syndrome

	Performed (A)	Not performed (B)	N/A (C)	Performance ratio (A/A+B)
Aicardi syndrome	3	5	0	0.38
Angelman syndrome	12	6	0	0.67
Dravet syndrome	15	55	4	0.21
Landau-Kleffner syndrome	0	1	0	0
Lennox-Gastaut syndrome	16	34	4	0.32
PCDH19 related syndrome	3	2	1	0.6
Rasmussen syndrome	0	4	0	0
Rett syndrome	5	27	1	0.16
West syndrome	69	101	10	0.41
Other focal epilepsy	40	498	26	0.074
Other generalized epilepsy	18	42	5	0.3
Undetermined or unclassified epilepsy	5	21	3	0.19
Myoclonic absence epilepsy	1	1	0	0.5
Myoclonic astatic epilepsy	2	5	0	0.29
Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis	2	142	4	0.014
Ring chromosome 20 syndrome	10	0	0	1
Gelastic seizure associated with hypothalamic hamartoma	0	44	3	0
Epilepsy with continuous spike and wave during slow wave sleep	7	13	0	0.35
Progressive myoclonus epilepsy	2	21	2	0.087
Early myoclonus encephalopathy	1	0	0	1
Ohthara syndrome	3	16	2	0.16
Myoclonic encephalopathy associated with non-progressive disease	1	2	0	0.33
Hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome	1	2	0	0.33
Migrating partial seizures in infancy	3	6	1	0.33

## Abnormal results of chromosome testing for each epilepsy syndrome

	Performed (A)	Abnormal (B)	Normal (C)	Abnormal ratio (B/A)
Aicardi syndrome	3	0	3	0
Angelman syndrome	12	11	1	0.92
Dravet syndrome	15	0	15	0
Landau-Kleffner syndrome	0	0	0	
Lennox-Gastaut syndrome	16	5	11	0.31
PCDH19 related syndrome	3	0	3	0
Rasmussen syndrome	0	0	0	
Rett syndrome	5	0	5	0
West syndrome	69	19	50	0.28
Other focal epilepsy	40	11	29	0.28
Other generalized epilepsy	18	12	6	0.67
Undetermined or unclassified epilepsy	5	1	4	0.2
Myoclonic absence epilepsy	1	0	1	0
Myoclonic astatic epilepsy	2	0	2	0
Mesial temporal lobe epilepsy with	2	0	2	0
Ring chromosome 20 syndrome	10	10	0	1
Gelastic seizure associated with hypothalamic	0	0	0	
Epilepsy with continuous spike and wave	7	0	7	0
Progressive myoclonus epilepsy	2	0	2	0
Early myoclonic encephalopathy	1	1	0	1
Ohthara syndrome	3	0	3	0
Myoclonic encephalopathy associated with non-	1	1	0	1
Hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome	1	0	1	0
Migrating partial seizures in infancy	3	0	3	0

## 資料 4

### 疾患レジストリの進捗状況

#### RES-L (縦断研究)

発症年齢 平均 3.2 歳 (0-67 歳)

登録時年齢 平均 3.5 (0-67)

男性 25 女性 21

#### 疾患・症候群名

	N	%
West症候群(點頭てんかん)	31	67.39
その他の焦点てんかん	8	17.39
Angelman症候群	1	2.17
Landau-Kleffner症候群	1	2.17
Lennox-Gastaut症候群	1	2.17
その他の未決定てんかん	1	2.17
徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症	1	2.17
大田原症候群	1	2.17
遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん	1	2.17

#### 原因疾患

	N	%
不明	11	23.91
皮質発達異常による奇形	9	19.57
片側巨脳症	1	2.17
限局性皮質異形成	3	6.52
多小脳回、傍シル	3	6.52
その他の脳奇形	2	4.35
上記に当てはまらない原因疾患	7	15.22
原因疾患なし	5	10.87
神経皮膚症候群	5	10.87
低酸素性虚血性疾患	5	10.87
外傷に帰するてんかん	1	2.17
感染症に帰するてんかん	1	2.17
腫瘍に帰するてんかん	1	2.17
免疫介在性てんかん	1	2.17

### 知的発達障害の重症度

	N	%
なし(正常)	12	36.36
軽度	3	9.09
最重度	2	6.06
重度	8	24.24
中等度	4	12.12
不明	4	12.12

### その他の発達・認知障害

	N	%
あり	2	4.35
なし	30	65.22
不明	14	30.43

### 神経学・身体所見

	N	%
あり	27	58.70
なし	16	34.78
不明	3	6.52

四肢麻痺	6
片麻痺	1
両麻痺	1
不随意運動	2
座位のみ可	2
ねたきり	12
未頷定	15

### 登録時の主発作型

	N	%
スパズム	32	69.57
強直	5	10.87
複雑部分	3	6.52
間代	2	4.35
強直間代	1	2.17
欠神	1	2.17
二次性全般	1	2.17
非けいれん重積	1	2.17

### 登録時の主発作の頻度

	N	%
日単位(発作が日に1回以上)	36	78.26
週単位(発作日が週に1~6日)	2	4.35
月単位(発作日が月に1~3日)	3	6.52
年単位(発作日が年に1~11日)	2	4.35
発作消失	3	6.52

### 登録時の CT/MRI 病変

CT/MRI病変		
	N	%
病変あり	30	65.22
病変なし	16	34.78

両側性 11

局在性 7

脳葉単位 3

## 社会的側面

### 社会生活状況

	N	%
学生(特別支援級・校)	1	2.17
学生(普通)	2	4.35
就学前	41	89.13
無職(就労訓練、生活介護と家事(専業主婦含む)以外)	2	4.35

### 利用制度有無

	N	%
あり	29	63.04
なし	16	34.78
不明	1	2.17

### 知的障害の重症度

	N	%
なし	16	34.78
軽度	7	15.22
中等度	5	10.87
重度	7	15.22
最重度	7	15.22
不明	4	8.70



## 経過による変化

### 治療歴

ACTH 21

ステロイド 1

外科治療 5 (脳梁離断 3、半球離断 1、病変切除 1)

### 発達経過

		N	%
1	著明改善	1	2.38
2	やや改善	7	16.67
3	不変	24	57.14
4	悪化	8	19.05
5	不明	2	4.76

### 発作の経過

		N	%
1	著明改善	15	35.71
2	やや改善	12	28.57
3	不変	11	26.19
4	悪化	3	7.14
5	不明	1	2.38

### 画像の変化

		N	%
1	登録時と同じ	20	47.62
2	再検なし	14	33.33
3	新たな所見あり	4	9.52
4	不明	4	9.52

### 全般改善度

		N	%
1	著明改善	9	21.43
2	やや改善	14	33.33
3	不変	16	38.10
4	悪化	2	4.76
5	不明	1	2.38

資料5

当研究班が担当している指定難病

132*	先天性核上性球麻痺
135	アイカルディ症候群
136	片側巨脳症
137	限局性皮質異形成
138	神経細胞移動異常症
140	ドラベ症候群
141	海馬硬化を伴う内側側頭葉てんかん
142	ミオクロニー欠神てんかん
143	ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん
144	レノックス・ガストー症候群
145	ウエスト症候群
146	大田原症候群
147	早期ミオクロニー脳症
148	遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん
149	片側痙攣・片麻痺・てんかん症候群
150	環状20番染色体症候群
151	ラスマッセン脳炎
152	PCDH19 関連症候群
154	徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症
155	ランドウ・クレフナー症候群
156	レット症候群
157	スタージ・ウェーバー症候群
309*	進行性ミオクローヌステんかん

\*132先天性核上性球麻痺は平成29年度より当研究班が担当。

\*309進行性ミオクローヌステんかんは平成29年度より指定難病に指定。

## 資料6

当研究班における研究対象疾患の診断基準／重症度分類の達成状況  
および指定難病書類作成／難病情報センターの文書作成状況

### 研究対象疾患

対象疾患	疾患名	指定難病番号	診断基準／重症度分類の達成状況 (2017. 3. 31)	臨床調査個人票の作成	難病情報センターへの情報提供
(1).	早期ミオクロニー脳症	147	達成済み (修正 28 年 10 月)	担当	担当
(2).	大田原症候群	146	達成済み (27 年 8 月)	担当	担当
(3).	遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん	148	達成済み (修正 28 年 10 月)	担当	担当
(4).	West 症候群	145	達成済み (27 年 8 月)	担当	担当
(5).	Dravet 症候群	140	達成済み (27 年 8 月)	担当	担当
(6).	非進行性疾患のミオクロニー脳症		未達成		
(7).	ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん	143	達成済み (修正 28 年 10 月)	担当	担当
(8).	ミオクロニー欠神てんかん	142	達成済み (27 年 8 月)	担当	担当
(9).	Lennox-Gastaut 症候群	144	達成済み (27 年 8 月)	担当	担当
(10).	徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症	154	達成済み (27 年 8 月)	担当	担当
(11).	Landau-Kleffner 症候群	155	達成済み (27 年 8 月)	担当	担当
(12).	進行性ミオクローヌステんかん	309	達成済み (修正 28 年 12 月)	担当予定	担当予定
(13).	海馬硬化症を伴う内側側頭葉てんかん	141	達成済み (27 年 8 月)	担当	担当
(14).	Rasmussen 症候群	151	達成済み (修正 28 年 10 月)	担当	担当

(15).	視床下部過誤腫による笑い発作		達成済み (28年3月)	担当	担当
(16).	片側痙攣片麻痺てんかん症候群	149	達成済み (27年8月)	担当	担当
(17).	Aicardi 症候群	135	達成済み (27年8月)	担当	担当
(18).	Angelman 症候群	201	他研究班にて達成		
(19).	Rett 症候群	156	達成済み (修正28年10月)	担当	担当
(20).	PCDH19 関連症候群	152	達成済み (修正28年10月)	担当	担当
(21).	環状20番染色体症候群	150	達成済み (修正28年10月)	担当	担当
(22).	その他の焦点てんかん		一部達成(下記) (28年9月)	一部担当	一部担当
(23).	その他の全般てんかん		未達成		

原因疾患

スタージ・ウェーバー症候群	157	達成済み (修正28年9月)	担当	担当
限局性皮質異形成	137	達成済み (修正28年10月)	担当	担当
片側巨脳症	136	達成済み (27年8月)	担当	担当
神経細胞移動異常症	138	達成済み (27年8月)	担当	担当
難治頻回部分発作重積型急性脳炎	153	達成済み (27年8月)	担当	担当
異形成性腫瘍		達成済み (28年6月)		
自己免疫介在性脳炎・脳症		達成済み (28年6月)		

## 資料7

### 対象疾患の診断基準等

当班が作成した指定難病の疾病概要は難病情報センターで公表されているため、ここでは省略し、最新の診断基準についてのみ記載する。ただし、指定難病以外の疾患については疾病概要も記載する。

#### (1) 早期ミオクローニー脳症（指定難病 147）

##### < 診断基準 >

Definite を対象とする。

##### A．症状

- 1．不規則で部分的なミオクローヌス (erratic myoclonus) が睡眠時・覚醒時ともに見られる。
- 2．微細な発作、自動症、無呼吸、顔面紅潮などを伴う多彩な部分発作がみられる。
- 3．最重度の精神運動発達遅滞を残す。

##### B．検査所見

- 1．血液・生化学・尿検査：特異的所見はないが、血液・尿のアミノ酸、尿有機酸、血液および髄液の乳酸・ピルビン酸の検査を行う。
- 2．画像検査：初期には異常なく、進行すると脳萎縮を示す。脳形成異常がみられることもある。
- 3．生理学的検査：脳波では正常な背景活動や睡眠活動はなく、サプレッション・バーストパターンを示す（睡眠時に目立ち、覚醒時には目立たないこともある）。

##### C．鑑別診断

新生児期の種々の脳症、大田原症候群を鑑別する。

##### D．遺伝学的検査

一定した遺伝子変異は知られていない。

##### E．診断のカテゴリー

Definite：生後1か月未満（まれに3か月以内）の児にA 1、2がみられ、B 3が確認されれば診断は確定する。

#### (2) 大田原症候群（指定難病 146）

##### < 診断基準 >

Definite を対象とする。

##### A．症状

生後3か月以内、とくに新生児期に発症するてんかん性スパズム。部分発作を合併することもある。

##### B．検査所見

脳波所見：発作間欠時に覚醒時と睡眠時で持続するサプレッション・バーストパターン

##### C．鑑別診断

早期ミオクローニー脳症、ウエスト症候群を鑑別する。

#### D．遺伝学的検査

*STXBP1*, *ARX* などの遺伝子の変異（ただし遺伝子変異を認めない症例は多い）

#### E．診断のカテゴリー

Definite：A + B を満たし C の鑑別すべき疾患を除外するもの

Possible：A あるいは B

### (3) 遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん（指定難病 148）

#### <診断基準>

Definite を対象とする。

#### A．症状

- 1．発作中に発作焦点部位が移動する部分発作（多くは運動発作）。
- 2．しばしば無呼吸、顔面紅潮、流涎などの自律神経症状を伴う。
- 3．発作は群発ないしシリーズをなして頻発する。
- 4．発症前の発達は正常であるが、重度の精神運動発達遅滞を残す。

#### B．検査所見

- 1．血液・生化学的検査：特異的所見なし。
- 2．画像検査：初期には異常なく、病変はない。進行すると脳萎縮を示す。
- 3．生理学的検査：初期にはてんかん性波はまれで、背景波が徐波化を示す。その後、多焦点性棘波が出現する。発作中には脳波焦点が対側または同側の離れた部分に移動し、一つの発作時発射が終わる前に次の発作時発射がはじまる。

#### C．鑑別診断

鑑別する疾患は、新生児期のけいれん、急性脳炎・脳症、ピリドキシン依存症、ピリドキシンリン酸依存症、アルパース（Alpers）病、乳児の良性部分てんかん、家族性または非家族性良性新生児けいれん、家族性良性乳児けいれん、早期ミオクロニー脳症。

#### D．遺伝学的検査

*KCNT1*, *SCN1A*, *PLCB1*, *SCN8A*, *TBC1D24*, *SLC25A22* の変異。

#### E．診断のカテゴリー

Definite：発達が正常な生後 6 か月未満の児に A 1 がみられ、B 3 が確認されれば診断は確定する。

### (4) ウエスト症候群（指定難病 145）

#### <診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

#### A．症状

- 1．発症年齢は生後 2 歳未満（多くは 3～11 か月）。

2. シリーズ形成しやすい、覚醒直後に好発するてんかん性スパズム (ES): 約 5 ~ 40 秒周期 (約 10 秒程度が多い) で出現する極短時間の四肢の筋攣縮 (座位では一瞬の頭部前屈を伴う) がある。

3. 精神運動発達の停滞ないし退行: ES の発症と前後してみられる。

#### B. 検査所見

1. 生理学的検査: 発作間欠期脳波所見でヒプスアリスミアがみられる。

#### C. 鑑別診断

乳児ミオクロニーてんかん、身震い発作、習慣性行動を鑑別する。

#### D. 診断のカテゴリー

Definite: A の 3 項目 + B を満たすもの

Probable: A の 3 項目のうち 2 項目 + B を満たし C の鑑別すべき疾患を除外したもの

Possible: A の 1、2 のみ満たすもの

### (5) ドラベ症候群 (指定難病 140)

#### < 診断基準 >

Definite (確定診断例) を対象とする。

#### A. 症状

1. 全身もしくは半身けいれん発作。
2. 焦点性発作、ミオクロニー発作、非定型欠神発作、意識混濁発作。
3. 発熱や入浴による誘発。
4. 光や図形に対する過敏性の存在。
5. けいれん重積ないしはけいれん発作の群発を起こしやすい。

#### B. 検査所見

1. 血液・生化学的検査: 特異的所見なし。
2. 病理検査: 特異的な所見なし。
3. 画像検査: 乳児期は正常だが、幼児期以後は非特異的大脳萎縮がみられる。海馬萎縮を伴うこともある。
4. 生理学的検査: 脳波では背景活動の徐波化、広汎性多棘徐波、多焦点性棘波が年齢に伴って消長する。
5. 運動・高次脳機能検査: 幼児期以後に中等度以上の知的障害を伴うことが多く、神経学的にも失調や下肢の痙性を伴う。広汎性発達障害がみられることもある。

#### C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

複雑型熱性けいれん、全般てんかん熱性発作プラス、焦点性てんかん、乳児良性ミオクロニーてんかん、レノックス・ガストー症候群、ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん、PCDH19 関連症候群。

#### D. 遺伝学的検査

SCN1A 遺伝子の検索をすすめる（ヘテロ変異を 75%に、微小欠失を数%に認める）。陰性の場合、さらに SCN1B、SCN2A、GABRG2 遺伝子も検索する。

<診断のカテゴリー>

1歳未満でA 1を発症し、A 2～5の特徴を1つ以上有する場合は本症候群を疑い、遺伝子検査をもってDefinite（確定診断）とする。ただし、1歳未満でA 1を発症し、A 2～5の特徴を2つ以上有し、かつ B 3～5のうち1つ以上を有する場合は、遺伝子検査が陰性でもDefinite（確定診断）とする。

**(7) ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん（指定難病 143）**

<診断基準>

A．症状

1. 発症までの発達が正常
2. 2～5歳発症のミオクロニー脱力発作
3. 全般性強直間代発作、非定型欠神発作の合併
4. 20～50%で経過中に強直発作を合併

B．検査所見

1. 画像検査所見：正常
2. 生理学的所見：発作間欠期脳波所見  
焦点性脳波発射は希で、全般性2～3Hz棘徐波と背景脳波に頭頂部優位単律動6～7Hz波の存在が特徴。

C．鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

乳児ミオクロニーてんかん、非定型良性小児部分てんかん、潜因性レノックス・ガストー症候群

<診断のカテゴリー>

症状A 1、2およびB 2を満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの。

**(8) ミオクロニー欠神てんかん（指定難病 142）**

<診断基準>

A．症状

両側同期性、左右対称性の律動的な3Hz棘徐波複合の脳波に伴い、近位筋優位に上肢を中心とする四肢の律動的なミオクロニー性攣縮と強直性収縮を特徴とする特異なミオクロニー欠神発作をもつ。知的障害を伴う。

B．検査所見

1. 血液・生化学的検査所見：特異的所見なし。
2. 画像検査所見：特異的所見なし。



3. 生理学的所見：脳波とポリグラフ

発作間欠期脳波：背景活動は正常だが、まれに徐波化傾向を認める。全般性棘徐波がみられることもあるが、焦点性・多焦点性棘波もあり。

発作時脳波：3Hzの両側同期対称性の棘・徐波律動が典型的。ポリグラフではミオクロニーと棘波成分は時間的に一致しており、ミオクロニーは強直性筋収縮を伴う。

4. 病理所見：異常が指摘されたことはない。

C. 鑑別診断

小児欠神てんかん、若年ミオクロニーてんかん、レノックス・ガストー症候群、環状20番染色体症候群などを鑑別する。

D. 遺伝学的検査

背景疾患を評価するためにも、染色体検査を実施する。

<診断のカテゴリー>

A. 症状から本疾病を疑い、B 3発作時の脳波所見、およびCの鑑別を行い確定する。

(9) レノックス・ガストー症候群（指定難病144）

<診断基準>

Definite、Probableを対象とする。

A. 症状

1. 発症時期は小児期（主に8歳未満で、3～5歳が最多）
2. 複数のてんかん発作型を有すること。
3. 精神発達遅滞を合併する。

B. 発作症状（全般発作であり、部分発作と混同しない）

1. 強直発作を有すること。
2. 非定型欠神発作を有すること、または有していたこと。
3. 脱力発作を有すること、または有していたこと。

C. 検査所見

1. 脳波 睡眠中の速律動（全般性・両側対称性の10～20Hzの速波律動）と、全般性遅棘徐波（2～2.5Hzの棘徐波・鋭徐波）を認める。
2. 血液・生化学的検査所見・画像検査所見・病理所見は、特異的なものはない。

D. 鑑別診断

ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん、非定型良性部分てんかん、徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症、ドラベ症候群を鑑別する。

E. 遺伝学的検査

遺伝学的検査に特異的なものはない。

F. 診断のカテゴリー

Definite：Aの3項目＋Bの3項目＋Cの1を満たすもの。

Probable : Aの3項目 + Bのうち2項目以上 + Cの1項目を満たし、Dの鑑別すべき疾患を除外した  
もの。

Possible : Aの3項目 + Bのうち1項目以上 + Cの1項目を満たし、Dの鑑別すべき疾患を除外した  
もの。

#### (10) 徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症 (指定難病 154)

<診断基準>

##### A. 症状

1. 焦点性発作
2. 片側または両側性の間代発作、強直間代発作
3. 非定型欠神発作
4. 脱力発作
5. 陰性ミオクローヌス
6. 種々の程度の運動障害 (失行、運動失調、構音障害など)、高次脳機能障害 (知的障害、言語障害、時間・空間の見当識障害、注意障害、学習障害など)、行動障害 (多動、攻撃性、衝動性など) がみられる。

##### B. 検査所見

1. 血液・生化学的検査: 特異的な所見なし
2. 画像検査: MRI にて多様な病変がみられることあり
3. 生理学的検査: 脳波で、徐波睡眠 (non-REM) 期に持続性に出現する両側広汎性の棘徐波の割合 (棘徐波の出現持続時間 / non-REM 睡眠時間) が高い (50%以上)
4. 病理検査: 特異的な所見なし
5. 運動・高次脳機能検査: 運動検査、聴覚言語機能を含む高次脳機能検査および行動評価により種々の程度の障害を認める。

##### C. 鑑別診断

中心 - 側頭部棘波を伴う良性小児てんかん (BCECT)、レノックス・ガストー症候群を鑑別する。

##### D. 遺伝学的検査

直接に本症候群との関連を明らかにした報告は現時点ではない。SRPX2、ELP4、GRIN2A が関連するとの報告がある。

##### E. 診断のカテゴリー

小児期の患者でA. 症状のうち1項目以上あれば診断を疑い、B. 検査所見3、5の双方を満たす場合に確定する。

#### (11) ランドウ・クレフナー症候群 (指定難病 155)

<診断基準>

## A．症状

- 1．発症前の発達は正常。
- 2．聴覚失認、語聾などの聴覚言語障害が思春期まで（概ね2～10歳）に発症。
- 3．言語能力の退行（感覚失語、時に全失語にいたる）、一部の症例では一過性の改善を示すこともある。
- 4．てんかん発作の合併は70～80%で、発作頻度は少ない。多くは焦点性発作を呈する。
- 5．認知障害、行動障害を伴うこともある。

## B．検査所見

- 1．脳波検査では棘波、棘徐波を、両側性、全般性に認める。焦点性異常の側性は一定せず、多焦点を呈することが多く、局在は側頭葉が高頻度である。徐波睡眠期はてんかん性発射の頻度が増し、両側性棘徐波が持続して、徐波睡眠期の85%以上を占めることもある。
- 2．頭部画像検査では視察的評価における形態的な異常を認めないが、機能検査により非対称性、側頭葉の異常が認められることがある。
- 3．神経心理検査で聴覚失認、言語障害を認める。

## C．鑑別診断

中心 - 側頭部棘波を伴う良性小児てんかん、レノックス・ガストー症候群、側頭葉てんかんを鑑別する。非てんかん性疾患としては、末梢性難聴、心理的要因、脳血管障害後遺症などによる失語症、自閉症などと鑑別する必要がある。

## D．診断のカテゴリー

発達が正常な児童にA．症状2、3を認め、B．検査所見1で確定する。

## (12) 進行性ミオクローヌステんかん（指定難病309）

### 1．概要

ウンフェルリヒト・ルンドボルグ病（Unverricht-Lundborg病：ULD）、ラフォラ病（Lafora病）および良性成人型家族性ミオクローヌステんかん（benign adult familial myoclonus epilepsy：BAFME）は、進行性ミオクローヌステんかん（progressive myoclonus epilepsy：PME）を呈し、難治に経過する。PMEは、不随意運動としてのミオクローヌス、てんかん発作としてのミオクローニー発作および全般強直間代発作、小脳症状、認知機能障害を4徴として進行性の経過を呈する遺伝性疾患群の総称であり、歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症などの脊髄小脳変性症、MELASやMERRFなどのミトコンドリア病、神経セロイドリポフスチン症などのライソゾーム病なども含むが、ここでは、小児期から思春期に発症して成人以降も罹病期間が長いPMEの中核疾患であるウンフェルリヒト・ルンドボルグ病、ラフォラ病、さらに、良性成人型家族性ミオクローヌステんかんを扱う。

良性成人型家族性ミオクローヌステんかんは、日本で多い進行性ミオクローヌステんかんで、成人以降に発症して、当初症状は軽度でかつ緩徐に進行するが、高齢となり特に症状が悪化する。前者の特徴から「良性」の名称が使用されていたが、最近の研究からは進行性で、高齢となり特に症状が悪化し日常生活動作（Activities of Daily Living：ADL）が低下することが明らかになっている。

## 2．原因

ウンフェルリヒト・ルンドボルグ病、ラフォラ病は常染色体劣性遺伝を呈し、良性成人型家族性ミオクローヌステんかんは浸透率の高い常染色体優性遺伝を呈する。後者は次世代の発症年齢の若年化も近年報告されている。ウンフェルリヒト・ルンドボルグ病は 21q に存在するシスタチン B (CSTB) の遺伝子変異 (EPM1) によるものが大多数である。ラフォラ病は、約 90% の患者で EPM2A (タンパク質は laforin) と EPM2B (タンパク質は malin) の変異が見出されるが、第 3 の原因遺伝子の存在も推定されている。良性成人型家族性ミオクローヌステんかんでは、家系内の連鎖解析で 8 番染色体長腕に異常を認めるが、原因遺伝子は不明である。

## 3．症状

発症は、ウンフェルリヒト・ルンドボルグ病は 6～15 歳、ラフォラ病は 7～18 歳頃、そして良性成人型家族性ミオクローヌステんかんは、成人以降に発症する。ウンフェルリヒト・ルンドボルグ病とラフォラ病は前述の 4 徴に加え、進行性かつ難治に経過すれば診断にそれほど難渋しない。しかし時に若年ミオクロニーてんかん (juvenile myoclonic epilepsy : JME) などとの鑑別が困難な場合がある。ミオクローヌスが悪化すると、摂食や飲水、日常動作が困難になる。一方、良性成人型家族性ミオクローヌステんかんは 不随意運動としての振戦様ミオクローヌス、 てんかん発作としてのミオクロニー発作および全般強直間代発作の 2 徴が主体で、当初症状は軽度でかつ緩徐に進行するが、高齢となり特に症状が悪化する。

## 4．治療法

原因に対する根治療法は無く、てんかん発作やミオクローヌスに対する各種抗てんかん薬 (バルプロ酸、クロナゼパム、フェノバルビタール、ゾニサミドなど) 抗ミオクローヌス薬 (ピラセタム) による対症療法が主となる。ウンフェルリヒト・ルンドボルグ病とラフォラ病ではフェニトインは小脳症状を悪化させ、特にウンフェルリヒト・ルンドボルグ病では統計的には生命予後を悪化させるという北欧の報告があるものの、痙攣発作の重積時には急性期のみ一時的に使用する場合もある。しかし長期的な使用は推奨されない。また 3 疾患ともにカルバマゼピンは時にミオクロニー発作を悪化させるという報告もある。最近、ピラセタムと同じアニラセタム系に属するレベチラセタムが皮質ミオクローヌスの抑制効果が高いことが示されている。

## 5．予後

進行の程度は様々であるが、最近、ウンフェルリヒト・ルンドボルグ病の一部は進行が比較的遅く、近年の治療法の改善により、発病後数十年生存することが指摘された。ラフォラ病は、数年で寝たきりとなる。良性成人型家族性ミオクローヌステんかんでは、振戦様ミオクローヌスもある程度薬剤でコントロールが可能だが一般に薬剤抵抗性で、特に高齢になると症状が悪化する。

### < 進行性ミオクローヌステんかんの診断基準 >

#### 1) ウンフェルリヒト・ルンドボルグ病の診断基準

Definite、Probable を対象とする。

#### A．症状

- 1．ミオクローヌス、てんかん発作で発症する。多くは 6～16 歳。

2. 常染色体劣性遺伝形式を呈する。
3. 発症数年後に小脳失調症状、認知機能障害が出現する。
4. 認知機能障害は軽度であることも多いが、経年的に悪化あるいは非進行性で経過する。

#### B. 発作症状

1. ミオクローヌスは、舌・顔面および四肢に比較的対称性に、同期性および非同期性に起こる。
2. 自発性ミオクローヌス以外に、刺激誘発性もある（感覚刺激やストレス負荷）。疲労時に増強しやすい。
3. ミオクローヌスの群発が高じて時に全般強直間代発作に移行することがある。

#### C. 検査所見

1. 脳波：基礎律動の軽度徐波化、全般性突発波、多棘波、光過敏性を認める。
2. 皮質反射性ミオクローヌスの所見：体性感覚誘発電位（somatosensory evoked potential：SEP）の早期皮質成分の巨大化（巨大SEP）、C反射、ジャークロックアベレージング（jerk-locked averaging：JLA）法で先行棘波を認める。
3. 頭部MRI：橋、中脳、小脳の萎縮と軽度大脳萎縮を認める。

#### D. 鑑別診断

その他の進行性ミオクローヌステんかんを呈する疾患、レノックス・ガストー症候群

#### E. 遺伝学的検査

*EPM1 (CSTB)* の異常

#### <診断のカテゴリー>

Definite：Aの4項目＋Bの1項目以上＋Cの3＋Cの1～2のいずれかを満たし、Eを満たすもの  
 Probable：Aの4項目＋Bの1項目以上＋Cの3＋Cの1～2のいずれかを満たし、Dの鑑別すべき疾患を除外したもの

## 2) ラフォラ病の診断基準

Definite、Probable を対象とする。

#### A. 症状

1. ミオクローヌス、てんかん発作で発症する。多くは7～18歳。
2. 常染色体劣性遺伝形式を呈する。
3. 発症数年後に小脳失調症状、認知機能障害が出現する。
4. 通常は数年で寝たきりとなる。

#### B. 発作症状

1. 幻視からなる視覚発作。次いで動作性ならびに静止時ミオクローヌスが続発する。
2. ミオクローヌスは、刺激誘発性もある（光・音刺激やストレス負荷）。疲労時に増強しやすい。
3. ミオクローヌスの群発が高じて時に全般強直間代発作に移行することがある。

#### C. 検査所見

1. 脳波：基礎律動の徐波化、全般性突発波、多棘波、光過敏性を認める。
2. 皮質反射性ミオクローヌスの所見：体性感覚誘発電位（somatosensory evoked potential：SEP）

の早期皮質成分の巨大化（巨大 SEP）、C 反射、ジャークロックアベレージング（jerk-locked averaging：JLA）法で先行棘波を認める。

3 .皮膚・神経生検材料：ラフォラ小体の同定（ポリグルコサンを主とする過ヨウ素酸シッフ（periodic acid

-Schiff）染色陽性・アミラーゼ非消化の凝集体）

4 .アリルスルファターゼAの低下：特に緩徐進行性の経過をとる患者に認めることがある。

#### D . 鑑別診断

その他の進行性ミオクローヌステんかんを呈する疾患、レノックス・ガストー症候群

#### E . 遺伝学的検査

約 90%の患者で *EPM2A*（タンパク質は laforin）と *EPM2B*（タンパク質は malin）の変異が見出されるが、第 3 の原因遺伝子の存在も推定されている。

#### < 診断のカテゴリー >

Definite：A の 4 項目 + B の 1 項目以上 + C 1 ~ 2 のいずれかを満たし、C 3 もしくは 4、もしくは E を満たすもの

Probable：A の 4 項目 + B の 1 項目以上 + C 1 ~ 2 のいずれかを満たし、D の鑑別すべき疾患を除外したもの

### 3 ) 良性成人型家族性ミオクローヌステんかんの診断基準

Definite、Probable を対象とする。

#### A . 症状

- 1 . 成人以降から中年期に発症、時に臨床的表現促進現象で 10 歳以降に発症する。
- 2 . 浸透率の高い常染色体優性遺伝を呈する。
- 3 . 認知機能低下や小脳失調は認めない。

#### B . 発作症状

- 1 . 振戦様ミオクローヌス（皮質振戦）：本態性振戦に類似したミオクローヌスを両上肢中心に認める。緩徐進行性で特に 60 歳前後の老年期に悪化する。ミオクローニー発作も認める。
- 2 . 稀発全般強直間代発作：通常年 1 回未満の頻度。光過敏性を有することもある。

#### C . 検査所見

- 1 . 脳波：全般性突発波、多棘波、光過敏性を特徴とする。基礎律動の軽度徐波化。
- 2 . 皮質反射性ミオクローヌスの所見：体性感覚誘発電位（somatosensory evoked potential：SEP）の早期皮質成分の巨大化（巨大 SEP）、C 反射、ジャークロックアベレージング（jerk-locked averaging：JLA）法で先行棘波を認める。
- 3 . 形態画像、機能画像共に明らかな異常を認めないが、中高年以降に軽度の脳萎縮を示す。

#### D . 鑑別診断

その他の進行性ミオクローヌステんかんを呈する疾患、レノックス・ガストー症候群

#### < 診断のカテゴリー >

Definite：A、B、C の全ての項目を満たし、D の鑑別すべき疾患を除外したもの

Probable : A の 3 項目 + B の 1 項目以上 + C の 2 を満たし、D の鑑別すべき疾患を除外したもの

<重症度分類>

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

### (13) 海馬硬化を伴う内側側頭葉てんかん (指定難病 141)

<診断基準>

#### A . 症状

1. 複雑型熱性けいれんなどの海馬硬化をまねく先行損傷が存在する。
2. てんかん発作の発症は6～14歳が多い。
3. 発作が上腹部不快感などの前兆で開始し(前兆がないこともある)意識減損した後に強直あるいは口や手などの自動症を生じ、発作後にもうろう状態を呈する。二次性全般化発作がみられることもある。
4. 各種抗てんかん薬に抵抗性である。

#### B . 検査所見

1. MRI で両側性に海馬の萎縮と信号強度の変化を認める。
2. 脳波で両側前側頭部に棘波もしくは鋭波を認める。
3. PET で側頭葉の低代謝を認める。
4. SPECT で側頭葉の低灌流を認める。

#### C . 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

他のてんかん、心疾患や代謝性疾患などで意識減損を伴う疾患、心因性非てんかん発作。

<診断のカテゴリー>

A の 3 と 4、かつ B の 1 と 2 が揃えば診断される。

なお、B 1 で両側性の海馬硬化が明瞭でないが、一側内側側頭葉の外科治療後に、対側に由来する発作が残存する症例も「両側海馬硬化を伴う内側側頭葉てんかん」に含まれるが、その際には A の 3 と 4 を満たし、非切除側に発作時脳波を認める場合とする。

### (14) ラスマッセン脳炎 (指定難病 151)

<診断基準>

表 . ラスマッセン脳炎の診断基準

	Part A	Part B
臨床症状	・ 焦点性発作(EPC の有無を問わない)	・ EPC or

	and • 一側半球機能障害	• 進行性一側半球機能障害
脳波	• 一側半球の徐波化（発作間欠期発射の有無は問わない） and • 一側半球のみから起始する発作	
MRI	• 一側半球局所性皮質萎縮 and • 皮質または白質：T2/FLAIR 高信号 or • 同側尾状核頭：高信号または萎縮	• 進行性一側半球局所性皮質萎縮
組織		• 活性化ミクログリア（結節を形成することが多い）と反応性アストロサイトグリオシスを示す T 細胞優位の脳の炎症 and • 多数のマクロファージ、形質細胞、または B 細胞が脳実質内に浸潤していない and • ウイルス封入体がない
診断	A の 3 項目すべて	B の 3 項目のうち 2 つ

EPC = 持続性部分てんかん (Epilepsia partialis continua)

#### 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

一側性のてんかん症候群では皮質異形成、片側巨脳症、片側痙攣・片麻痺・てんかん症候群、腫瘍などを鑑別する。代謝性疾患では糖尿病やミトコンドリア脳筋症、炎症性疾患では血管炎や傍腫瘍性脳炎などを検討する。

#### < 診断のカテゴリー >

表の Part A のうちの 3 項目すべてを満たすか、Part B の 3 項目のうちの 2 項目を満たし、鑑別診断を除外して診断する。Part B の場合で組織所見がない場合は造影 MRI と CT で一側性血管炎を除外する。

#### < 参考所見 >

##### A . 症状

1. 焦点性の発作（部分発作）：比較的頻回にあり、発作の増加とともに一側半球機能障害の症状が顕在化してくることが特徴。
2. 持続性部分てんかん(Epilepsia partialis continua : EPC) 指や 指に持続性のミオクローヌスとして見られることが多いが、顔面や舌に見られることもある。
3. 一側半球障害：片麻痺、視野狭窄、失語などが観察される。

##### B . 検査所見

1. 血液・生化学的検査所見：特異的所見なし。



2. 画像検査所見：発病から1年以内のMRIでは、FLAIR高信号病変（6/9例）を認めることが多いが、明らかなMRI病変を認めない症例（2/9例）もある。全経過で見ると萎縮性病変は80%以上に、T2強調画像やFLAIR画像での高信号病変も80%以上に出現する。高信号病変は、皮質単独 >（皮質 + 皮質下白質） > 白質単独 >（皮質 + 白質）の順に高頻度である。島回は高信号病変が出現しやすい部位である。高信号病変は病状の悪化・改善に伴って出現・消褪という機能的な変化を示すことがあり、本症候群を疑うきっかけとなる。ラスムッセン脳炎は一側性変化が有名であるが、長期に経過すると両側性の高信号病変も20%程度に認められる。
3. 生理学的所見：脳波所見では発作間歇時脳波で、初期は局在性、続いて一側半球性の徐波が見られる。
4. 病理所見：脳生検はあまり行われませんが、手術時の組織検索で活性化ミクログリアと反応性グリオシスを示すT細胞優位の脳の炎症所見があり、多数の脳実質内マクロファージ、B細胞の浸潤がないことを特徴とする。
5. 髄液検査：一般検査では細胞数は初期に増加するが、その後は正常範囲のことが多い。髄液蛋白濃度は初期には正常範囲でその後上昇する、アルブミン濃度で見るとよりその傾向が顕著となる。髄液中のGranzyme Bは有意に高く、発病初期に高値で初期診断に役立つ。そのほかには髄液IFN $\gamma$ 、IL-12も初期に高値となる。髄液TNF $\alpha$ は発病初期から慢性期まで高値の症例が多い。髄液GluR3抗体、GluN2B（ $\alpha$ 2、NR2B）抗体などの自己抗体の証明が参考となるが、必ずしも全例に認められるわけではなく、他の自己免疫関与の神経疾患症例でも認められることがあるので注意を要する。GluN2B抗体は発病からしばらくして陽性化することが多い。

#### C. 遺伝学的検査

1. CTLA4遺伝子、PDCD1遺伝子のSNPの検索

### (15) 視床下部過誤腫による笑い発作

#### 1. 概要

視床下部過誤腫は、視床下部に発生する先天的な神経組織に類似する異所性形成異常であり、先天奇形に分類されるものである。腫瘍ではなく、増大することはない。しかし、極めて薬剤難治性のてんかん発作を生じ、またその他にも知的障害、認知行動障害を呈するてんかん性脳症も併発する特異なてんかん症候群である。

#### 2. 原因

現在、完全には解明されていないが、いくつかの遺伝子異常の可能性が指摘されている。一部には、遺伝子異常が確認されている症候群（Pallister-Hall症候群など）の部分症として発症するものがある。

#### 3. 症状

##### 1) 笑い発作

笑い発作は、視床下部過誤腫によるてんかん発作として特徴的なものである。発作中の意識の有無

は様々だが、意識はあっても楽しい感覚はなく、自分で抑制できない。場にそぐわない突発する笑いを生じる事があり、患者は学校生活、社会生活で、精神的苦痛を強いられる。この発作は、視床下部過誤腫そのものに内因性のてんかん原性があり、そのてんかん性異常波が周囲に波及して生じる発作症状である。抗てんかん薬に対し極めて難治である。

#### 2) 様々なてんかん発作

笑い発作以外の他のてんかん発作型も合併し、強直発作、強直間代発作、複雑部分発作、脱力発作などを生じる。成人例では笑い発作が自然消失しても他の発作型が残存することがある。これらの発作は、視床下部過誤腫による笑い発作に関する神経ネットワーク以外の部分にてんかん性興奮が伝わることにより生じると考えられている。視床下部過誤腫の強いてんかん原性や時間経過により、これらの異常ネットワークが完成してしまうと、二次性てんかん原性を持つようになり、視床下部過誤腫から独立して発作を生じる様になり、薬剤難治性となりうる。

#### 3) 認知行動障害

てんかん発作以外に認知行動障害を合併し、衝動性、攻撃性、注意障害などの行動異常や、知的退行を示す例もあり、破局てんかんを引き起こすてんかん性脳症としての性格も併せ持つ。幼少時から発症していることも多く、患者・患児の生活・人生に大きな影響を及ぼす。

#### 4) 思春期早発症

視床下部過誤腫に伴う内分泌学的症状で、この症状のみでてんかんを伴わない例も存在する。

### 4. 治療法

視床下部過誤腫に伴うてんかん発作は、極めて薬剤難治性であり、現在有効な薬剤は認められていない。視床下部過誤腫そのものにてんかん原性があることは判明しており、視床下部過誤腫そのものに対する外科的治療が有効な治療と考えられている。通常脳神経外科的顕微鏡手術や内視鏡手術、もしくはガンマナイフなどの定位的放射線治療などが行われることが多い。しかし、視床下部過誤腫は脳の最深部に存在し、周囲に非常に重要な構造物が多く存在し、外科治療が非常に困難な場所である。しかも、視床下部過誤腫の治療においては、いかに視床下部から視床下部過誤腫を離断するかが重要であり、上記の治療法ではこの離断が不十分になる事が多く、合併症のリスクが高い割に、高い効果が望めない。近年では、定位脳手術手技を用いた MRI ガイド下での定位温熱凝固術も行われており、一定の治療効果を示している。

思春期早発症に対しては、LH-RH アナログ注射剤による治療が確立している。

### 5. 予後

従来脳神経外科的手術やガンマナイフでは、合併症の問題や、十分な治療成績が得られていないなど、有効性に問題がある。国立病院機能西新潟中央病院で主に行われている MRI ガイド下定位温熱凝固術は、従来の治療より遙かに優れた治療成績（発作予後）と安全性を示しているが、繰り返す手術を必要とする症例もある。また、治療のタイミングが遅れると笑い発作以外の発作型は残存する場合があります。決して万全な治療とは言えない。認知行動障害については、発作消失が得られた患者では改善が認められるが、知的機能に関しては、術前に高度知的障害を呈している例では改善が難しい。早期診断、治療が望まれるが、笑い発作および視床下部過誤腫に対する認識度の低さ、小さな視床下部過誤腫の見逃しなどがあること、また有効な治療法は特殊な治療法であり、施行できる施設が限られていることなど、

診断，治療が十分に浸透しているとは言い難い．また，発作残存や知的障害の残存など，長期にわたる継続した治療が必要とする症例も多い．適切な治療が行われなければ，精神発達障害屋行動異常が遷延して，社会生活から逸脱する難治な疾患と言える．

#### < 診断基準 >

##### A 症状

1. てんかん性笑い発作
2. その他のてんかん発作（強直発作，全身強直間代けいれん，複雑部分発作，脱力発作，ミオクロニー発作，てんかん性スパズムなど）
3. 精神発達遅滞，行動異常（衝動性，攻撃性，注意障害など）
4. 思春期早発症

##### B 検査所見

1. 血液・生化学的検査所見：思春期早発症に対応するホルモン異常の検索が可能なことがある。
2. 画像検査所見：MRI で視床下部過誤腫を同定する（特に，thin slice，冠状断が重要）。
3. 生理学的所見：脳波では側頭部に限局する棘波、全般性の棘徐波や多棘徐波、前頭部の棘波などがみられる。異常波のみられない例もある。

#### < 鑑別診断 >

笑い発作を伴う側頭葉てんかんや前頭葉てんかん、頭頂葉てんかん。

#### < 診断の要点 >

場にそぐわない，突然の笑いがあれば，てんかん性の笑い発作（A1）を疑い，頭部 MRI を行うことが推奨される．特に，ルーチン撮影では小さな視床下部過誤腫を見逃す可能性もあり，thin slice 撮影，冠状断を必ず行うことが推奨される．診断が困難であれば，てんかんの高次診療が行える施設への紹介をためらわない．画像検査（B2）で診断は確定する。

#### < 重症度分類 >

視床下部過誤腫そのものに対する重症度分類はないが，てんかんの重症度については，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における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いる。

### (16) 片側痙攣・片麻痺・てんかん症候群（指定難病 149）

#### < 診断基準 >

##### A．症状

周産期歴と発達歴に異常なく、発症前に神経学的異常を認めない。

急性期症状として痙攣発作（多くは片側性痙攣だが全般性痙攣であっても除外されない）で発症、その後1週間以上持続する片麻痺を呈する。痙攣発作は長時間遷延することが多いが、その間に意識障害が持続するとは限らない。

の発作後、1か月以降に焦点性発作、二次性全般化発作を発症する。多くは急性期症状後、1から4年で発症する。

## B．検査所見

血液・生化学的検査所見：特異的所見はない。

脳波所見：急性期には、片麻痺の責任病変側に優位な鋭波を混じる律動的な 1.5～3 Hz 高振幅徐波が持続する。周波数は多様で、波形も多形性に富み、間代性の筋収縮と突発性異常波は同期しない。慢性期には、局在に応じた棘波、鋭波などのてんかん性異常所見がみられる。

頭部画像所見：急性期 CT は責任病変側大脳半球の皮髄境界が不鮮明となり、低吸収を呈し、半球全体が腫大を示すこともある。MRI では T2、拡散強調画像で病変側大脳半球の高信号を認め、同部の皮質下白質優位に ADC が低下し細胞性浮腫が示唆される。脳血流 SPECT、MR angiography では、急性期に病変側大脳半球の灌流増加を認める。慢性期には病変は萎縮し、一部に層状壊死を示唆する所見が認められる。

C．鑑別診断：以下の疾患を鑑別する。

皮質異形成、片側巨脳症などの片側脳形成異常を伴う難治てんかん、ラスマッセン症候群を鑑別する。

## D．遺伝学的検査：

*SCN1A* 遺伝子、*CACNA1A* 遺伝子変異の検索

### <診断のカテゴリー>

A 症状を全て満たし、かつ B．検査所見の または のいずれかを認めた場合に診断される。急性期症状は生後 6 か月から 4 歳の発熱時に出現することが多い。

## (17) アイカルディ症候群（指定難病 135）

### <診断基準>

#### A 症状

##### 主要徴候

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

##### 支持徴候

- 9．椎骨と肋骨の異常
- 10．小眼球または他の眼異常
- 11．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）
- 12．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 検査所見

1. 画像検査所見：脳梁欠損をはじめとする中枢神経系の異常（脳回・脳室の構造異常、異所性灰白質、多小脳回、小脳低形成、全前脳胞症、孔脳症、クモ膜嚢胞、脳萎縮など）がみられる。
2. 生理学的所見：脳波では左右の非対称もしくは非同期性の所見がみられる。ヒプスアリスミア、非対称性のサブプレッション・バーストもしくは類似波形がみられる。
3. 眼所見：網脈絡膜裂孔が特徴的な所見。そのほか、視神経乳頭の部分的欠損による拡大、小眼球などがみられる。
4. 骨格の検査：肋骨の欠損や分岐肋骨、半椎、蝶形椎、脊柱側弯などがみられる。

#### C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する：

線状皮膚欠損を伴う小眼球症（MLS）、先天性ウイルス感染。

<診断のカテゴリー>

A-1、2、4を必須とし、さらにA-5、6、7、8のいずれかの所見を認めた場合に診断できる。

### (19) レット症候群（指定難病 156）

<診断基準>

Definite を対象とする。

#### A．主要症状

乳幼児期～小児期早期に以下の症状が出現する。

- 1．目的のある手の運動機能を習得した後に、その機能を部分的、あるいは完全に喪失すること。
- 2．音声言語を習得後に、その機能を部分的、あるいは完全に喪失すること。
- 3．歩行異常：歩行障害、歩行失行。
- 4．手の常同運動：手をねじる・絞る、手を叩く・鳴らす、口に入れる、手を洗ったりこすったりするような自動運動。

#### B．典型的レット症候群診断のための除外基準

- 1．明らかな原因のある脳障害（周産期・周生期・後天性の脳障害、神経代謝疾患、重度感染症など）による脳損傷。
- 2．生後6か月までに出現した精神運動発達の明らかな異常。

#### C．非典型的レット症候群診断のための支持的症状

- 1．覚醒時の呼吸異常
- 2．覚醒時の歯ぎしり
- 3．睡眠リズム障害
- 4．筋緊張異常
- 5．末梢血管運動反射異常
- 6．側弯・前弯

7. 成長障害
8. 小さく冷たい手足
9. 不適切な笑い・叫び
10. 痛覚への反応の鈍麻
11. 目によるコミュニケーション、じっと見つめるしぐさ

#### D. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

アンジェルマン症候群、ピット・ホプキンス症候群、自閉症スペクトラム症（障害）などの発達障害

#### E. 遺伝学的検査

1. *MECP2* 遺伝子変異
2. *CDKL5* 遺伝子検査
3. *FOXG1* 遺伝子検査

その他、従来から発達障害の原因遺伝子として報告されていた遺伝子異常でレット症候群類似の臨床像を呈する事が報告されている。

#### <診断のカテゴリー>

Definite：以下のいずれかを満たす場合。

典型的レット症候群の診断要件：Aのすべての項目 + Bのすべての項目を満たすこと + Dの鑑別ができること + 回復期や安定期が後続する退行期があること。

非典型的レット症候群の診断要件：Aのうち2項目以上 + Bのすべての項目を満たすこと + Cのうち5項目以上を満たすこと + Dの鑑別ができること + 回復期や安定期が後続する退行期があること。

Probable：Aのうち2項目以上。

### (20) PCDH19関連症候群（指定難病152）

#### <診断基準>

確定診断された例（Definite）を対象とする。

A. 症状（下記の特徴、特に1～5を満たす場合、本症を疑う）

1. 女兒
2. 乳児期から幼児期前半にてんかん発作を発症。
3. 繰り返す発作群発
4. しばしば発熱や感染症が発作再発の契機となる。
5. 発作型は焦点性発作、全身けいれんが主体。
6. 家族例では女性にのみ発症する特異な分布がみられ、男性は健常である。
7. 知的障害、種々の精神神経症状（自閉、多動など）

B. 検査所見

1. 血液・生化学的検査所見に特異的なものはない。

2. 頭部 CT/MRI は基本的に正常（軽微な萎縮、形成異常など非特異的な変化を伴うこともある。）
3. 生理学的所見：発作間欠期脳波ではしばしば焦点性棘・鋭波や基礎波・背景活動の徐波化を認める。

#### C．鑑別診断

*PCDH19* 遺伝子に病的異常が同定されれば診断は確実であるが、臨床的には *SCN1A* 遺伝子異常に伴うドラベ（Dravet）症候群、脳炎・脳症、良性乳児部分てんかん、軽症胃腸炎関連けいれん、など発作群発を呈する疾患が鑑別となる。

#### D．遺伝学的検査

*PCDH19* 遺伝子解析で変異を同定

#### <診断のカテゴリー>

Definite：Aの症状およびBの3から本症を疑い、Dの遺伝子異常を認めれば診断確定となる。

### (21) 環状20番染色体症候群（指定難病150）

#### <診断基準>

Definite を対象とする。

#### A．症状

1. 非痙攣性てんかん重積状態：動揺性の意識障害や認知障害を示し、口周囲などのミオクローヌスを伴うことがある。1回の持続は数分から数十分で、1時間以上続くことは少ない。発作は頻回でしばしば日に何回もみられる。
2. 小型または大型の運動発作：小児期には自動症や運動現象を伴う短い複雑部分発作や幻視や恐怖感などがみられることがある。夜間睡眠時に多い。全身痙攣発作が見られることもある。
3. 精神遅滞や衝動性・攻撃性などの行動障害を呈することもある。特徴的な奇形はなく、あっても軽微である。

#### B．検査所見

1. 血液・生化学的検査所見：特異的所見なし。
2. 画像検査所見：特異的所見なし。
3. 生理学的所見：脳波では高振幅徐波や鋭波が単発あるいは短い連続で頻回に出現し、前頭・側頭部に優位性を示したり、側方性を示すこともあるが、容易に両側化する。小児では比較的脳波異常が乏しいこともあるが、長じるにつれ顕著となる。発作時の脳波は長時間持続する両側性の高振幅徐波であり、その周波数はしばしば変動し、小棘波や棘徐波複合が混在する。
4. 病理所見：外科的切除標本で異常が指摘されたことはない。

#### C．鑑別診断

レノックス・ガストー症候群、前頭葉てんかん、非痙攣性てんかん重積状態を示す他のてんかん、非てんかん性心因性発作などを鑑別する。

D．染色体検査

20 番染色体の精査を行う。環状染色体は 0.5～100%のモザイクのため、多くの細胞を調べないとわからないことがある。

<診断のカテゴリー>

Definite： A-1、2 および B 3 から本症候群を疑い、染色体検査で確定する。

**スタージ・ウェーバー症候群（指定難病 157）（原因疾患 1）**

<診断基準>

A 基本所見

- 1 頭蓋内軟膜血管腫
- 2 顔面ポートワイン斑（毛細血管奇形）
- 3 脈絡膜血管腫または緑内障

B 症状

- 1 てんかん
- 2 精神運動発達遅滞
- 3 運動麻痺
- 4 視力・視野障害
- 5 片頭痛

C 検査所見

1 画像検査所見

MRI：ガドリニウム増強において明瞭となる軟膜血管腫、罹患部位の脳萎縮、患側脈絡叢の腫大、白質内横断静脈の拡張

CT：脳内石灰化を認める

SPECT：軟膜血管腫部位の低血流域

FDG-PET：軟膜血管腫部位の糖低代謝

2 生理学的所見

脳波：患側の低電位徐波、発作時の律動性棘波または鋭波

D 鑑別診断

その他の神経皮膚症候群

E 遺伝学的検査

*GNAQ* 遺伝子の変異：頭蓋内軟膜血管腫と顔面ポートワイン斑（毛細血管奇形）に関して

<診断のカテゴリー>

以下の場合に確定診断される。

A の 1 項目以上満たし、かつ B の 2 項目以上を有するもの



<臨床所見（該当する項目に☑を記入する）>

てんかん発作型（複数選択可）

全般発作 単純部分発作 複雑部分発作 二次性全般化発作 てんかん重積状態

頭蓋内軟膜血管腫の脳内局在

前頭葉 側頭葉 頭頂葉 後頭葉 その他 両側

てんかん外科治療

焦点切除術 脳梁離断術 多脳葉手術 半球離断術 迷走神経刺激療法

顔面ポートワイン斑（毛細血管奇形）

顔面の5%以下 顔面の5%-30% 顔面の30%以上

運動麻痺

なし あり

視力・視野障害

なし あり

片頭痛

なし あり

<重症度分類>

てんかんおよび精神運動発達遅滞<てんかん関連疾患に共通>

運動麻痺

下記のModified Rankin Scaleを用いて、中等症以上に該当する患者を対象とする。軽症：0-2

中等症：3-4

重症：5

Modified Rankin Scale

0 まったく症候がない。

1 症候があっても明らかな障害はない。日常の勤めや活動は行える。

2 軽度の障害；発症以前の活動が全て行える訳ではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える。

3 中等度の障害：何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える。

4 中等度から重度の障害：歩行や身体的要求には介助が必要である。

5 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする。

参考

0 自覚症状および他覚徴候がともない状態である。

1 自覚症状および他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である。

2 発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である。

3 買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である。

4 通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は

必要としない状態である。

5 常に誰かの介助を必要とする状態である。

#### 視力・視野障害

下記の尺度を用いて、中等症以上に該当する患者を対象とする。

軽症：1

中等症：2

重症：3

判定に当たっては、矯正視力、視野ともに良好な目の測定値を用いる。

- 1 矯正視力 0.7 以上かつ視野狭窄なし
- 2 矯正視力 0.7 以上、視野狭窄あり
- 3 矯正視力 0.2-0.74 矯正視力 0.2 未満

### 片側巨脳症（指定難病 136）（原因疾患 2）

#### < 診断基準 >

##### A. 症状

1. 難治のてんかん発作（新生児期から乳幼児期に発症）
2. 不全片麻痺
3. 精神発達遅滞

##### B. 検査所見

1. 血液・生化学的検査所見：特異的所見なし。
2. 画像検査所見：早くは新生児期またはその後の頭部 CT/MRI にて患側大脳半球が全体的あるいは部分的（二葉以上）に巨大化している。
3. 生理学的所見：脳波では、患側に焦点性突発性異常波をみることが多い。一見左右差に乏しく、全般性にみえる場合もある。
4. 病理所見：大脳皮質構造の乱れ、異型で未熟な神経細胞の多数出現、異所性神経細胞、グリオシスなどがみられ、神経細胞系およびグリア細胞系両方の分化・遊走・成熟障害と考えられる所見。

##### C. 鑑別診断

巨大化しない片側性大脳皮質形成障害、限局性皮質異形成、左右差のある多小脳回、腫瘍性病変（グリア系腫瘍）など。

#### < 診断のカテゴリー >

A 症状のいずれかおよび脳波所見（B3）にて片側巨脳症を疑うが、診断には頭部画像所見（B2）が必須で、診断の原則は患側大脳半球の二葉以上が対側より大きいことである。

## 限局性皮質異形成（指定難病 137）（原因疾患 2）

### <診断基準>

#### 【FCD の分類】

FCD タイプ 1：皮質神経細胞の配列の乱れ（皮質構築異常）。異型細胞を認めない。

FCD タイプ 1a：皮質神経細胞の縦方向(radial)の配列異常

FCD タイプ 1b：皮質神経細胞の横方向(tangential)の配列異常

FCD タイプ 1c：皮質神経細胞の縦横方向の配列異常

FCD タイプ 2：皮質構築異常に加え、異型細胞（dysmorphic neuron や balloon cell）を認める。

FCD タイプ 2a：皮質構築異常+ dysmorphic neuron のみ

FCD タイプ 2b：皮質構築異常+ dysmorphic neuron および balloon cell

FCD タイプ 3：皮質構築異常に加え、病因論的におそらく異なる他の病変を伴う。

FCD タイプ 3a：皮質構築異常+海馬硬化症

FCD タイプ 3b：皮質構築異常+腫瘍性病変

FCD タイプ 3c：皮質構築異常+血管奇形

FCD タイプ 3d：皮質構築異常+その他の病変

#### A．症状

1. 種々のてんかん発作がみられる。
2. 乳幼児～学童期に多いが、中学生以降あるいは成人でも発症する。
3. 精神発達遅滞などの他の障害を伴うこともある。

#### B．検査所見

1. 血液・生化学的検査所見：特異的所見なし。
2. 画像検査所見：MRI で病変が捉えられるのは、FCD タイプ 2b はほぼ全例、FCD タイプ 2a は 3 割程度、FCD タイプ 1 は通常捉えられない。SPECT による局所脳血流変化は診断の参考になる。
3. 生理学的所見：脳波では局在性異常波が記録される。特に反復性棘波が記録されると FCD の可能性が高い。脳磁図による双極子の集積も参考になる。
4. 病理所見：FCD タイプ 2 は、皮質神経細胞の配列が激しく乱れ、異型細胞の出現を伴う。一方、FCD タイプ 1 は、皮質神経細胞の配列に乱れを認めるものの、異型細胞を伴わない。ここでは、皮質分子層における神経細胞数の増加、皮質第 2 層における神経細胞数の増加、神経細胞の集簇像、皮質下白質における異所性神経細胞数の増加、白質内異所性灰白質結節、あるいは多小脳回にみられる脳回パターンの異常が様々な程度と組み合わせで観察される。

C．鑑別診断：種々の腫瘍、血管病変、結節性硬化症などを鑑別する。

### <診断のカテゴリー>

症状 A 1 と検査 B 3 から限局性皮質異形成を疑い、検査 B 2 にて確定する。ただし FCD タイプ 2a の一部および FCD タイプ 1 は検査 B 4 にて確定する。

## 神経細胞移動異常症（指定難病 138）（原因疾患 2）

### < 診断基準 >

神経細胞移動異常症は、大脳皮質の形成過程における神経細胞移動（後）の障害によって生じた皮質形成異常である。無脳回と厚脳回の古典型滑脳症、異所性灰白質（皮質下帯状異所性灰白質と脳室周囲結節状異所性灰白質）、多小脳回、敷石様皮質異形成、裂脳症、孔脳症を含む。

#### A. 症状

てんかん発作、知的障害、顔貌異常、内臓奇形、外性器異常、構語障害や嚥下障害などの偽性球麻痺症状、筋症状など種々である。

#### B. 検査所見

1. 血液・生化学的検査所見：特異的所見なし。
2. 画像検査所見：必須の所見で、各病型別に注)に示した特徴的な脳構造異常を認める。
3. 生理学的所見：脳波はてんかん性異常所見を呈することが多い。

#### C. 鑑別診断

画像所見上、無脳回は水頭症に伴う脳室拡大による脳溝の消失との鑑別、異所性灰白質は白質病変を主体とする変性疾患や結節性硬化症の脳室壁在結節との鑑別、多小脳回・裂脳症は出産時や以後の循環障害による萎縮性脳回の集合との鑑別、孔脳症は後天的な脳出血や外傷後の脳欠損などとの鑑別が必要である。

#### D. 遺伝学的検査

*LIS1*、*DCX*、*TUBA1A*、*LIS1* から *YMIHAE* までを含む染色体領域の微細欠失、*COL4A1* などの遺伝子変異を検索する。

#### 注) 画像所見のポイント

CT/MRI による検査を行い下記の病型別の特徴をとらえて診断する。微細な形態および信号異常の検出には MRI 検査が推奨される。

無脳回：前頭葉・後頭葉などほぼ脳葉全体にわたって脳溝が認められず、表面からみた脳回の幅が広い場合で、皮質層の厚さは 1 cm 以上である。

厚脳回：無脳回と正常の間であり、皮質層の厚さは 4 ~ 9 mm である。

異所性灰白質（ヘテロトピア）：灰白質すなわち神経細胞（核と胞体・樹状突起）の集まりが、本来神経細胞の存在しない白質または脳表・脳室に本来の灰白質と離れて存在する状態である。異所性灰白質の存在部位により、主に皮質下帯状異所性灰白質と脳室周囲結節状異所性灰白質に分けられる。

多小脳回：浅い脳溝で小さな脳回が入り組んで多数集簇する外観を示し、特に乳児早期の T2 強調画像で検出しやすい。その後、成長に伴い MRI 上は一塊の肥厚した皮質として厚脳回様の外観を呈するが、脳回の幅や皮質の厚さが不規則で脳表は細かく隆起していることが多く、古典型滑脳症の厚脳回との鑑別点となる。多小脳回の約 60% はシルビウス裂を中心に病変が広がり傍シルビウス裂多小脳回とよばれる。組織学的には大脳皮質表層の分子層が 2 層以下に細かく陥入した状態であり、特に浅い層の陥入は MRI で検出できない場合もある。

敷石様皮質異形成：神経細胞およびグリア細胞が過剰な移動（遊走）を生じてグリア境界膜を

突き破り、くも膜下腔に突出した脳回を生じ、脳表が丸石をしきつめたような結節性の外観を示す。

裂脳症：脳軟膜から側脳室上衣細胞層にまで達する cleft(裂溝)の形成。

孔脳症：脳室との交通を有する嚢胞または空洞がみられる。

#### その他の画像所見

単純脳回：小頭に伴い脳回の数が増加する。皮質層の厚さは正常である。

脳梁欠損：脳梁の一部または全部の欠損。

脳幹・小脳の形成異常：脳幹もしくは小脳の低形成、形態異常。

#### <診断のカテゴリー>

てんかん発作や知的障害などの症状から脳構造異常を疑い、画像検査でそれぞれの病型のいずれかを確定することで診断する。

### 異形成性腫瘍（原因疾患 17）

#### 1．概要

異形成性腫瘍は、てんかんに関連して大脳半球にみられる神経細胞系および神経細胞グリア細胞混合腫瘍であり、glioneuronal tumor とも呼ばれる。代表は神経節膠腫(ganglioglioma)と胚芽異形成性神経上皮腫瘍(dysembryoplastic neuroepithelial tumor; DNT)で、若年成人までに発見されることが多い、腫瘍の増大はみられないかきわめて緩徐、側頭葉に好発、高頻度で大脳皮質形成異常を合併し、高率に薬剤抵抗性てんかんを呈する。本腫瘍に特異的なてんかん症候群やてんかん発作はない。Ganglioglioma は脳腫瘍の約 2%にすぎないが、てんかん外科で切除される腫瘍では約 60%と最も多い。画像では嚢胞と石灰化を伴う壁に結節が特徴である。DNT は約 20%を占め、多房性の嚢胞状で造影はされない。標準的な外科治療適応は、薬剤抵抗性てんかんを呈する場合か腫瘍の増大を認める場合である。可及的な摘出手術で良好な腫瘍制御と発作抑制が得られることもあるが、側頭葉に発生した場合には認知機能障害などが生涯持続するものもある。

#### 2．原因

不明である。

#### 3．症状

高率に薬剤抵抗性てんかんを呈する。まれに増大する腫瘍があり、脳内部位により周辺脳の圧迫によりさまざまな神経症状を呈する。

#### 4．治療法

開頭手術による腫瘍摘出が原則である。可能な限り全摘出を目標とするが、発生部位によっては全摘出が困難なことも多い。また、てんかん治療としての手術であり、腫瘍の全摘出とともに、てんかん原性領域の切除または遮断も必要となる。

#### 5．予後

手術例の約 80%で腫瘍制御と発作消失が得られるが、必ずしも全ての患者で手術が可能なわけではない。残りの患者では、難治性てんかんの持続やさまざまな神経機能障害が生涯持続する

## < 診断基準 >

切除標本の病理学的診断によって確定する。病理像の特徴を示す。

### 1) Ganglioglioma

分化した大型の神経節細胞と異型性のあるグリア細胞が特徴である。グリア細胞の密度が低く異型性のない場合は神経節細胞腫 (gangliocytoma) である。まれに悪性化の報告がある。

### 2) DNT

粘液を入れた微小嚢胞状の基質と乏突起膠細胞様細胞の索状配列、そして基質に浮かぶ異型性のない小型神経細胞 (floating neuron) が特徴で、specific glioneuronal element と呼ばれる。これらの所見のみのものを simple form、glial nodule など副病変を伴うものを complex form と分けることがあるが、臨床像に差異はない。

## A 症状

1. 薬剤抵抗性てんかん。本腫瘍に特異的なてんかん症候群やてんかん発作はないが、側頭葉に好発し、その場合は薬剤抵抗性側頭葉てんかんを呈する。
2. まれに増大する腫瘍があり、その場合は発生部位に応じた神経症状を呈する。

## B 検査所見

1. 血液・生化学的検査所見：特異的所見なし。
2. 画像所見

### (1) Ganglioglioma

MRI では、T1 強調画像で低信号から等信号、T2 強調画像で高信号を呈し、造影の程度は様々である。典型的所見は、嚢胞と石灰化を伴う壁在結節で、壁在結節が約 50% で造影される (図 3)。側頭葉内側に好発する。側頭葉内側から上方進展するものや巨大腫瘍を形成するものがある (図 4)。

### (2) DNT

MRI では、T1 強調画像で低信号、T2 強調画像で高信号高信号を呈し、典型的には、中隔を有する多房性の嚢胞状である (図 5)。造影はされない。側頭葉に好発し、以下、頭頂葉、尾状核、透明中隔にも認められる。新皮質に発生した場合、皮質を底辺とし白質側に突出する三角形の形状をとることが多い。

3. 生理学的所見：脳波所見では腫瘍発生部位に応じたてんかん性異常波を認める。
4. 病理学的所見：上記診断基準を参照。
5. 髄液所見：特異的所見なし。

## C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

術前の鑑別診断として、てんかんに関連するその他の脳腫瘍、すわなち、毛様細胞性星細胞腫 (pilocytic astrocytoma)、多形黄色星細胞腫 (pleomorphic xanthoastrocytoma)、血管中心性神経膠腫 (angiocentric glioma)、神経細胞性過誤腫 (neuronal hamartoma) などや限局性皮質異形成 (focal cortical dysplasia) が挙げられる。確実な除外診断には組織診断が必要である。

## D 遺伝学的検査

なし

< 診断のカテゴリー >

外科手術の摘出標本の病理所見によって確定診断となる。

外科治療後にも薬剤抵抗性てんかんが残遺するものが対象となる。

< 重症度分類 >

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

**難治頻回部分発作重積型急性脳炎（指定難病 153）（原因疾患 21）**

Definite、Probable を対象とする。

難治頻回部分発作重積型急性脳炎の診断基準

A．症状

- 1．発症時（痙攣増悪時）の発熱
- 2．顔面を中心とする焦点発作（眼球偏位・顔面間代・無呼吸など）
- 3．群発型痙攣重積（15分に1回以上）
- 4．痙攣の著しい難治性（バルビタール酸またはベンゾジアゼピン系薬剤の大量投与を必要とする。）
- 5．慢性期のてんかん（発症後6か月以降も継続するくりかえす発作）

B．検査所見

- 1．髄液細胞数上昇
- 2．髄液中ネオプテリン・インターロイキン6などの炎症マーカーの高値
- 3．発作間歇時脳波で周期性の放電
- 4．発作時脳波（長時間記録）で周期的な発作の出現パターン
- 5．脳MRIで海馬・島周囲皮質・視床・前障・大脳基底核などに信号異常
- 6．慢性期の大脳皮質の萎縮

C．鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

ウイルス性脳炎、その他のウイルス関連急性脳症（痙攣重積型脳症など）、自己免疫性脳炎（急性辺縁系脳炎、抗NMDA受容体脳炎）、代謝性疾患、脳血管炎、その他のてんかん（ドラベ症候群、PCDH19関連症候群など）

< 診断のカテゴリー >

Definite：Aのうち5項目全て＋Bのうち2項目以上を満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの

Probable：Aのうち4項目以上＋Bのうち2項目以上を満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの

Possible：Aのうち4項目以上＋Bのうち1項目以上を満たすもの

## 自己免疫介在性脳炎・脳症（原因疾患 21）

### 1．概要

急性脳炎・脳症は感染症や自己免疫異常などをきっかけに急性期に意識障害、けいれん重積などを呈し集中治療を要する事が多く、急性期からの回復後も認知機能、運動機能の障害を残し、てんかんを発症すると薬剤抵抗性に経過することが多い。

### 2．原因

急性脳炎・脳症による脳組織の障害に加えて、複数の脳組織抗原に対する自己免疫異常も関与すると考えられている。現在までに、抗 NMDAR 抗体 (anti-glutamate receptor antibody) ,抗 LGI1 抗体(anti-leucine-rich glioma-inactivated 1antibody) ,抗 VGKC (anti-voltage-gated potassium channel ) 複合体抗体などの神経細胞表面構造物に対する自己抗体および抗 GAD 抗体(anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibody)が病因に関与し、自己免疫性や傍腫瘍性などが指摘されている。

### 3．症状

てんかん発作は、焦点性発作とその二次性全般化発作、あるいは全般性発作である。脳波では広汎性の背景活動徐波化をみとめ、てんかん性発射を局在性あるいは全般性に認める。MRI では FLAIR 高信号病変や大脳萎縮を局在性あるいは広汎性に認めることが多い。脳の障害部位により、認知機能障害、高次脳機能障害、運動機能障害などを様々な程度で合併する。

### 4．治療法

抗てんかん薬、免疫修飾療法(ステロイドパルス,免疫抑制剤,血漿交換など)、てんかん外科治療(脳葉切除、半球離断術など)、リハビリテーションなどが集学的に行われる。

### 5．予後

抗てんかん薬では十分な効果の得られないことが多い。免疫修飾治療には定期的に行うステロイドパルス治療などが試みられているが、まとまった治療成績は得られていないのが現状である。

#### < 自己免疫性脳炎・脳症の診断基準 >

脳炎・脳症は、感染症や自己免疫異常などをきっかけに急性期に意識障害、けいれん重積などを呈し集中治療を要することが多く、急性期からの回復後も認知機能、運動機能の障害を残し、てんかんを発症すると薬剤抵抗性に経過することが多い。

傍感染性、傍腫瘍性、膠原病合併の脳炎・脳症があり、慢性期に難治てんかんを含む種々の後遺症を残す。

#### A 症状

1. 感冒様症状などの前駆症状が見られることが多い。
2. 急性期初期に、精神症状、記憶障害、見当識障害、感情障害などの辺縁系症状が出現することがある。
3. 急性・亜急性に意識障害を伴う脳炎症状が出現し、けいれん発作、けいれん重積、口周囲異常運動、自律神経症状などを伴う。小脳失調・四肢感覚障害・筋力低下等の他の症候を合併するタイプもある。
4. 発作症状が多様、または faciobrachial dystonic seizure , ictal piloerection を呈することがある。



5. 卵巣奇形腫、肺小細胞癌・精巣癌等に伴うタイプがある。
6. てんかん発作、精神症状、知的障害、運動障害、記憶障害などが残遺する。
7. 本人や家族に自己免疫疾患が存在することがある。

#### B 検査所見

1. 髄液で炎症性変化を認める(髄液蛋白・細胞数増加,オリゴクローナルバンド陽性,IgG indexの上昇)。
2. 血清・髄液検査で自己抗体(抗 NMDAR 抗体、抗 VGKC 抗体、抗 GAD 抗体、抗 LGI1 抗体など)の証明。
3. 脳波では広汎性の背景活動徐波化、局在性あるいは全般性のてんかん性発射を認める。
4. 頭部 MRI で、内側側頭葉または脳実質の FLAIR, T2, または拡散強調画像(DWI)高信号病変など、特徴的な画像所見が認めることがある。
5. PET で 4 の部位に一致し, hypermetabolism が存在することがある。

#### C 鑑別診断：

ウイルス性脳炎、その他の急性脳症、代謝性疾患、脳血管炎等を鑑別する。

#### D 診断のカテゴリー

Definite A 症状から本症を疑い、B 検査所見 1-4 のうち 3 つ以上を認め、C の鑑別すべき疾患を除外したもの

Probable A 症状から本症を疑い、B 検査所見 1-4 のうち 2 つ以上を認め、C の鑑別すべき疾患を除外したもの

Possible A 症状から本症を疑い、B 検査所見 1-4 のうち 1 つ以上を認め、C の鑑別すべき疾患を除外したもの

#### <重症度分類>

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

## 資料8

### 書籍「稀少てんかんの診療指標」

指定難病を中心に、稀少てんかんの診療の手引き（指標）を作成・出版した

編集：

日本てんかん学会

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」班

編集協力：

日本小児神経学会

日本神経学会

日本てんかん外科学会

出版：診断と治療社、東京、2017、259頁，ISBN978-4-7878-2309-0

## 目次

序文 はじめに

1章 稀少てんかんの原因：総論

- 1 遺伝子異常とてんかん
- 2 染色体異常とてんかん
- 3 先天性代謝異常症とてんかん
- 4 皮質形成異常とてんかん
- 5 異形成性腫瘍とてんかん
- 6 免疫とてんかん
- 7 稀少てんかんの病理

2章 疾患の特徴と診療指標

1 てんかん症候群

- 1) 早期ミオクローニー脳症
- 2) 大田原症候群
- 3) 遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん
- 4) West 症候群（點頭てんかん）
- 5) Dravet 症候群
- 6) ミオクローニー脱力発作を伴うてんかん
- 7) ミオクローニー欠神てんかん
- 8) Lennox-Gastaut 症候群
- 9) 徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症
- 10) Landau-Kleffner 症候群
- 11) 進行性ミオクローヌステんかん 小児
- 12) 進行性ミオクローヌステんかん 成人

- 13) 海馬硬化症を伴う内側側頭葉てんかん
- 14) 片側けいれん片麻痺てんかん症候群
- 15) Aicardi 症候群
- 16) Rett 症候群
- 17) PCDH19 関連症候群
- 2 神経皮膚症候群におけるてんかん
  - 1) 神経皮膚症候群とてんかん：総論
  - 2) 結節性硬化症
  - 3) Sturge-Weber 症候群
- 3 染色体機能異常によるてんかん
  - 1) Angelman 症候群
  - 2) 環状 20 番染色体症候群
- 4 代謝異常症によるてんかん
  - 1) ミトコンドリア病
  - 2) グルコーストランスポーター 1 (GLUT1)欠損症
- 5 皮質形成異常によるてんかん
  - 1) 片側巨脳症
  - 2) 限局性皮質異形成
  - 3) 神経細胞移動異常症
- 6 異形成性腫瘍によるてんかん
  - 1) 視床下部過誤腫
  - 2) その他の腫瘍
- 7 免疫介在性てんかん
  - 1) Rasmussen 脳炎（症候群）
  - 2) 自己免疫介在性脳炎・脳症
  - 3) 難治頻回部分発作重積型急性脳炎
- 3章 稀少てんかんの検査
  - 1 生理検査
  - 2 画像検査
  - 3 遺伝学的検査
  - 4 その他の検体検査
  - 5 神経心理学的検査
- 4章 稀少てんかんの治療とケア
  - 1 治療総論
    - 1) 新生児期のてんかん管理
    - 2) 高齢期のてんかん管理
    - 3) 抗てんかん薬治療 - 小児
    - 4) 抗てんかん薬治療 - 成人

- 5) てんかん食（ケトン食療法等）
- 6) その他の内科的薬物治療
- 7) 外科的治療
- 8) てんかんのリハビリテーション
- 9) 療育

## 2 ケアとサポート

- 1) てんかんと遺伝カウンセリング
- 2) 稀少てんかんと看護
- 3) てんかんケアツール
- 4) ピアサポート
- 5) 社会資源利用の支援
- 6) 小児慢性特定疾病と指定難病

## 5章 稀少てんかん Q&A

- A. 検査・遺伝に関連する Question
- B. 診断についての Question
- C. 治療についての Question
- D. 社会・福祉・助成についての Question

## 索引

## 資料9

### てんかん関連疾患の重症度分類

#### 重症度分類の概念 < てんかん関連疾病共通 >

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

「G40 てんかん」の障害等級	能力障害評価
1 級程度	1-5 すべて
2 級程度	3-5 のみ
3 級程度	4-5 のみ

#### 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

てんかん発作のタイプと頻度	等級
ハ、二の発作が月に1回以上ある場合	1 級程度
イ、口の発作が月に1回以上ある場合 ハ、二の発作が年に2回以上ある場合	2 級程度
イ、口の発作が月に1回未満の場合 ハ、二の発作が年に2回未満の場合	3 級程度

#### 「てんかん発作のタイプ」

- イ 意識障害はないが、随意運動が失われる発作
- ロ 意識を失い、行為が途絶するが、倒れない発作
- ハ 意識障害の有無を問わず、転倒する発作
- ニ 意識障害を呈し、状況にそぐわない行為を示す発作

#### 精神症状・能力障害二軸評価 (2) 能力障害評価

判定に当たっては以下のことを考慮する。

日常生活あるいは社会生活において必要な「支援」とは助言、指導、介助などをいう。

保護的な環境(例えば入院・施設入所しているような状態)でなく、例えばアパート等で単身生活を行った場合を想定して、その場合の生活能力の障害の状態を判定する。

1	<p>精神障害や知的障害を認めないか、または、精神障害、知的障害を認めるが、日常生活および社会生活は普通に出来る。</p> <p>適切な食事摂取、身の清潔保持、金銭管理や買い物、通院や服薬、適切な対人交流、身の安全保持や危機対応、社会的手続きや公共施設の利用、趣味や娯楽あるいは文化的社会的活動への参加などが自発的に出来るあるいは適切に出来る。</p> <p>精神障害を持たない人と同じように日常生活及び社会生活を送ることが出来る。</p>
2	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に一定の制限を受ける。</p> <p>「1」に記載のことが自発的あるいは概ね出来るが、一部支援を必要とする場合がある。</p> <p>例えば、一人で外出できるが、過大なストレスがかかる状況が生じた場合に対処が困難である。デイケアや就労継続支援事業などに参加するもの、あるいは保護的配慮のある事業所で、雇用契約による一般就労をしている者も含まれる。日常的な家事をこなすことは出来るが、状況や手順が変化したりすると困難が生じることがある。清潔保持は困難が少ない。対人交流は乏しくない。引きこもりがちではない。自発的な行動や、社会生活の中で発言が適切に出来ないことがある。行動のテンポはほぼ他の人に合わせることができる。普通のストレスでは症状の再燃や悪化が起きにくい。金銭管理は概ね出来る。社会生活の中で不適切な行動をとってしまうことは少ない。</p>
3	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、時に応じて支援を必要とする。</p> <p>「1」に記載のことが概ね出来るが、支援を必要とする場合が多い。</p> <p>例えば、付き添われなくても自ら外出できるものの、ストレスがかかる状況が生じた場合に対処することが困難である。医療機関等に行くなどの習慣化された外出はできる。また、デイケアや就労継続支援事業などに参加することができる。食事をバランスよく用意するなどの家事をこなすために、助言などの支援を必要とする。清潔保持が自発的かつ適切にはできない。社会的な対人交流は乏しいが引きこもりは顕著ではない。自発的な行動に困難がある。日常生活の中で発言が適切にできないことがある。行動のテンポが他の人と隔たってしまうことがある。ストレスが大きいと症</p>

	<p>状の再燃や悪化を来たしやすい。金銭管理ができない場合がある。社会生活の中でその場に適さない行動をとってしまうことがある。</p>
4	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、常時支援を要する。</p> <p>「1」に記載のことは常時支援がなければ出来ない。</p> <p>例えば、親しい人との交流も乏しく引きこもりがちである、自発性が著しく乏しい。自発的な発言が少なく発言内容が不適切であったり不明瞭であったりする。日常生活において行動のテンポが他の人のペースと大きく隔たってしまう。些細な出来事で、病状の再燃や悪化を来たしやすい。金銭管理は困難である。日常生活の中でその場に適さない行動をとってしまいがちである。</p>
5	<p>精神障害、知的障害を認め、身の回りのことはほとんど出来ない。</p> <p>「1」に記載のことは支援があってもほとんど出来ない。</p> <p>入院・入所施設等患者においては、院内・施設内等の生活に常時支援を必要とする。在宅患者においては、医療機関等への外出も自発的にできず、付き添いが必要である。家庭生活においても、適切な食事を用意したり、後片付けなどの家事や身の清潔保持も自発的には行えず、常時支援を必要とする。</p>

なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

<要約>

重症度分類に関する事項（該当する項目に☑を記入する）

精神保健福祉手帳診断基準における「G40 てんかん」の障害等級判定区分

イ. 意識障害はないが、随意運動が失われる発作	年に2回未満	該当せず
ロ. 意識を失い、行為が途絶するが倒れない発作	年に2回以上かつ月に1回未満	3級程度
	月に1回以上あり	2級程度
ハ. 意識障害の有無を問わず、転倒する発作	年に2回未満	3級程度
ニ. 意識障害を呈し、状況にそぐわない行為を示す発作	年に2回以上かつ月に1回未満	2級程度
	月に1回以上あり	1級程度

障害者総合支援法による障害支援区分

精神症状・能力障害二軸評価（2）能力障害評価

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

重症度評価：下記が該当

「G40 てんかん」の障害等級	能力障害評価
1級程度	1-5 すべて
2級程度	3-5 のみ
3級程度	4-5 のみ



## 資料 10

### 書籍「てんかんの指定難病ガイド」

てんかんが主要症状である指定難病を中心に、指定難病の説明および制度利用のガイド本を作成・出版した

編集：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」班

出版：日興美術、静岡、2017、56 頁

#### 目次

##### まえがき

1. アイカルディ症候群
2. ウエスト症候群
3. 大田原症候群
4. 海馬硬化症を伴う内側側頭葉てんかん
5. 環状 20 番染色体症候群
6. 限局性皮質異形成
7. 神経細胞移動異常症
8. 進行性ミオクローヌステんかん
9. 徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症
10. スタージ・ウェーバー症候群
11. 早期ミオクロニー脳症
12. ドラベ症候群
13. PCDH19 関連症候群
14. 片側巨脳症
15. 片側けいれん片麻痺てんかん症候群
16. ミオクロニー欠神てんかん
17. ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん
18. 遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん
19. ラスムッセン 脳炎
20. ランド-・クレフナー症候群
21. レット症候群
22. レノックス・ガストー症候群
23. てんかんのあるその他の指定難病
24. 指定難病の手続き
25. お役立ちリンク
26. 書籍

## II. 分担研究報告

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

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医長

研究要旨

これまでに登録した乳児期発症のてんかん性脳症62例（大田原症候群10、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん6、West 症候群30、Dravet 症候群6、Aicardi 症候群4、Angelman 症候群3、非進行性疾患におけるミオクロニー脳症2、環状20番染色体症候群 1例）を全例経過観察し、発作抑制12例（2例増加）、死亡1例（West症候群、呼吸不全）、手術1例（V-Pシャント入れ替え）であった。縦断調査の2例は発作が頻発持続、再発し、発達指数の大幅な低下となった。定期治療通院し、新規登録候補は4例あったが、新規登録には至らなかった。

A. 研究目的

本研究班の目的は、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であるが、希少難治性てんかんの最たる乳児期発症のてんかん性脳症の当院の症例を登録し、経過を追跡する。

B. 研究方法

1. 対象

主として乳児のてんかん性脳症である以下の9疾患の登録を目指した。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、非進行性疾患におけるミオクロニー脳症、環状20番染色体症候群。

同意の得やすさとフォローアップの正確さの点から、セカンドオピニオン、相談のみ、検査のみの例は除き、当院で著者が直接治療フォローアップしている症例に限った。

2. 方法

研究対象者およびその代諾者に対して、説明文書を用いて、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、外来で直接説明し、説明文書と同意撤回書を手渡し、文書で同意を得た。全員重度の知的障害があり、同意は全員代諾者（両親のいずれか、祖母）であった。

（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。

C. 研究結果

1. 症例登録とフォローアップ

27年度に大田原症候群 10、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん（MPSI）6、West 症候群 30、Dravet 症候群 6、Aicardi 症候群 4、Angelman 症候群 3、非進行性疾患における

ミオクロニー脳症 2、環状 20 番染色体症候群 1 例、計 62 例を登録したが、28 年度は 2 例を除き定期的に治療通院し、この 2 例を含めて経過観察でき、評価できた。当院の早期ミオクロニー脳症は 5 例が早期死亡、1 例は他の医療機関から登録、他の 2 例はこの期間には来院せず、登録例はなかった。

## 2. フォローアップ例の変化

発作消失例 12 例で( Angelaman 症候群 2、大田原症候群 4、West 症候群 6) 登録時に比し 2 例増えていた( West 症候群 2 例)。遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん 1 例は再発し、他は同様であった。

死亡が 1 例あり、West 症候群で 16 歳 3 か月で肺炎・呼吸不全のため自宅で死亡した。家族は強固な意志で気管切開を行わない、呼吸器はつけないことを選択し、自宅で看取った。

手術は West 症候群の 1 例で行われ、片側巨脳症で半球離断術後の水頭症の V-P シャント不全によるけいれん増加に対し、シャントの入れ替えが行われ、発作頻度は以前の状態に戻った。

## 3. 縦断調査例 (RES-L) の詳細

1) Aicardi 症候群：発作は spasm で、1 日数シリーズで改善せず。発達は DQ=21 (2 歳 0 か月で 5 か月相当) から 8 (2 歳 6 ヶ月で 3 ヶ月相当) へ低下。

2) 遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん：発作が再発し、上肢の強直発作または眼球偏位する発作、月に 5-10 回。発達は DQ=56 (9 か月で 5 か月相当) から 28 (1 歳 6 か月で 5 か月相当) へ低下。

## 4. 新規登録候補

乳児のてんかん性脳症は多数受診したが、カンドオピニオン、相談のみ、検査のみの例が大部分で、定期的な治療通院は 4 例に過ぎなかった：Dravet 症候群 (初診時 1 歳 10 か

月、SCN1A 異常) Angelman 症候群 (12 歳、15 番染色体メチル化テストで診断)、West 症候群 (7 ヶ月、結節性硬化症、ピガバトリン治療)、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん (3 ヶ月、KCNT1 異常)。いずれも検査やラポールの形成に時間を要し、残念ながら研究期間内に新規登録には至らなかった。

## D. 考察と結論

ほぼ全例が定期的な治療通院なので、十分な経過観察ができた。縦断調査例の経過から見ると、頻発する発作の持続や発作の再発は発達年齢さえも低下あるいは停滞をもたらし、発達指数の大幅な低下をもたらしており、発達退行につながっている。乳児期発症のてんかん性脳症では、これを防ぐために発作に対する早期の精力的な治療が重要である。

そのためには、てんかん性脳症では縦断調査例だけでなく、黄疸調査例においても治療経過と発達のフォローアップを行い、特に有効な薬剤と無効な薬剤、手術その他の有効な治療法を追跡することが必要である。

このデータベースは研究費によるものなので、研究期間が終われば継続は困難となるが、せつかくのこれだけの貴重で膨大なデータが死蔵ないし廃棄され、役に立たなくなり、非常に残念である。小児慢性特定疾患あるいは難病に組み込むなど、国の事業として行えば世界的にも類を見ないコホート研究となり、てんかん性脳症の治療と予後の改善に非常に役立ち、世界に発信できると思われるので、継続が強く望まれる。

## E. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Saito H, Watanabe M, Akita T, Ohba C, Sugai K, Ong WP, Shiraishi H, Yuasa S, Matsumoto H, Beng KT, Saitoh S, Miyatake

- S, Nakashima M, Miyake N, Kato M, Fukuda A, Matsumoto N. Impaired neuronal KCC2 function by biallelic SLC12A5 mutations in migrating focal seizures and severe developmental delay. *Sci Rep*. 2016 Jul 20;6:30072. doi: 10.1038/srep30072.
- 2) Otsuki T, Kim HD, Luan G, Inoue Y, Baba H, Oguni H, Hong SC, Kameyama S, Kobayashi K, Hirose S, Yamamoto H, Hamano S, Sugai K; FACE Study Group. Surgical versus medical treatment for children with epileptic encephalopathy in infancy and early childhood: Results of an international multicenter cohort study in Far-East Asia (the FACE study). *Brain Dev*. 2016 May;38(5):449-60.
- 3) Natsume J, Hamano SI, Iyoda K, Kanemura H, Kubota M, Mimaki M, Nijima S, Tanabe T, Yoshinaga H, Kojimahara N, Komaki H, Sugai K, Fukuda T, Maegaki Y, Sugie H. New guidelines for management of febrile seizures in Japan. *Brain Dev*. 2017 Jan;39(1):2-9.
- 4) 元木崇裕, 中川栄二, 小一原玲子, 高橋幸利, 竹下絵里, 石山昭彦, 齋藤貴志, 小牧宏文, 須貝研司, 佐々木征行. 免疫グロブリン治療が奏効したてんかん性脳症例. *脳と発達* 48(4): 277-281, 2016.
- 5) 古島わかな, 中川栄二, 小牧宏文, 須貝研司, 佐々木征行. 急性肺炎によりLance-Adams症候群類似症状を呈したダウン症候群. *日本重症心身障害学会誌*41(1): 125-130, 2016.
- 6) 高橋孝治, 中川栄二, 竹下絵里, 本橋裕子, 石山昭彦, 齋藤貴志, 小牧宏文, 須貝研司, 北洋輔, 高橋章夫, 大槻泰介, 佐々木征行. 片側巨脳症における半球離断術語の非罹患側の脳波経過と発達. *てんかん研究*34(3):619-627, 2017.
- 2.学会発表等
- 1) Sugai K, Saito T, Nakagawa E, Motohashi Y, Ishiyama A, Takeshita E, Komaki H, Sasaki M, Otsuki T. Effective antiepileptic drugs for non-idiopathic focal epilepsies are different by precise seizure symptoms. 14th International Child Neurology Congress. Amsterdam, The Netherlands, 2016.5.5.
- 2) Sugai K, Otsuki T, Nakagawa E, Saito T, Motohashi Y, Takeshita E, Ishiyama A, Komaki H, Sasaki M, Akio Takahashi. Epilepsy surgery for infants under one year of age and long-term seizure and developmental outcomes. The 70th Annual Meeting of American Epilepsy Society, Houston, USA. Dec 4, 2016
- 3) Sugai K, Saito T, Nakagawa E, Motohashi Y, Ishiyama A, Takeshita E, Komaki H, Sasaki M, Otsuki T: SSEP N20 and developmental outcome after hemispherotomy in Ohtahara syndrome with hemimegalencephaly. 第58回日本小児神経学会学術集会. 東京, 2016.6.2.
- 4) Sugai K, Saito T, Nakagawa E, Ishiyama A, Motohashi Y, Takeshita E, Komaki H, Sasaki M: Developmental changes of the efficacy of GABA receptor enhancers and AMPA receptor blocker. 第50回日本てんかん学会, 静岡, 2016.10.8.
- 5) 須貝研司, 齋藤貴志, 本橋裕子, 石山昭彦, 竹下絵里, 小牧宏文, 中川栄二, 佐々木征行. わが国における早期ミオクロニー脳症: 自験例11例と報告例24例の臨床的分析 第119回小児科学会総会. 札幌市, 2016.5.21.
- 6) 須貝研司, 大槻泰介, 高橋章夫, 開道貴

信、金子裕、池谷直樹、齋藤貴志、中川栄二、  
佐々木征行．皮質形成異常を伴う乳児期発症  
てんかん性脳症の治療と予後．第 50 回日本  
てんかん学会．静岡市，2016.10.8.

7) 須貝 研司、大槻泰介．乳幼児の外科適応  
評価と術後の中長期的予後．第 58 回日本小

児神経学会、東京、2016.6.3 .

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（難治性疾患克服研究事業）  
研究分担報告書

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症例の臨床的特徴、治療法の分析のため、当施設で加療中の希少難治性てんかん患者の家族の承諾を得て症例のレジストリ登録を行い、縦断的検討を行った。現在までに合計44例（男21例、女23例、6ヵ月～29歳で平均7歳）の当該希少難治性てんかんの登録を行い、内訳はWest症候群13例（新規5例）、Dravet症候群10例（1例）、Lennox-Gastaut症候群7例、その他の焦点てんかん5例、その他の全般てんかん3例、ミオクロニー脱力てんかん2例（1例）、Aicardi症候群、Rett症候群、Ring20てんかん症候群、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん、それぞれ1例ずつであった。今回、新規症例7例の1年後の経過を前方視的に追跡したところWest症候群5例中潜因性2例と周産期障害1例で発作とhypsar rhythmiaの完全抑制ができたが、結節性硬化症とCDKL5の2例では両者とも抑制できなかった。しかしながら、前者では最近本邦に導入されたばかりのピガバトリンで、後者ではケトンフォーミュラの導入で発作の著減とhypsar rhythmiaの著明改善が得られた。今後の二次調査としてWest症候群ではACTH不応例に対するピガバトリン治療、ケトン食治療、Doose症候群ではその寛解率、環状20番染色体症候群ではペランパネルやラコサマイド（いずれも年齢制限により適応外であった）を含めた新規抗てんかん薬の有効性の検討が必要である。また今回、小児慢性特定疾患における診断の手引や、難病情報センターホームページ「病気の解説」において希少難治性てんかんについて記載することにより、小児科医のみでなく、一般医や患者家族にもより本疾患群を広く知っていただき患者家族、一般医、専門医へと繋がるネットワーク構築の必要性が急務と考えられた。

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
大谷ゆい	同 助教

A. 研究目的

希少難治性てんかんの多くは、乳幼児・小児期に重度の精神発達障害と難治性てんかん発作を主徴とするてんかん性脳症を起こす。そのため早期診断のみでなく有効な治療法の開発や可能であれば予防対策が喫緊の課題である。いずれも症例数が少なく、全国規模の症例レジストリの構築と多施設共同研究による

症例分析と治療法の開発が必要である。

B. 対象と方法

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性てんかん患者においてレジストリ登録可能であった44例の中で新規登録症例の前方視的追跡研究を行った。また本研究の一環として小児慢性特定疾患におけるWest症候群、ミオクロニー脱力発作てんかん、Rasmussen症候群、Dravet症候群の診断の手引きの作成、さらに難病情報センターホームページ「病気の解説」においてWest症候群、ミオクロニー脱力発作てんかん、グルコーストラ

ンスポーター1欠損症 (GLUT-1DS) について修正・加筆した。

(倫理面への配慮)

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)。

### C. 研究結果

H27年12月28日までに患者もしくは患者家族より承諾が得られ登録した対象は、West症候群13例(新規5例)、Dravet症候群10例(1例)、Lennox-Gastaut症候群7例、その他の焦点てんかん5例、その他の全般てんかん3例、ミオクロニー脱力てんかん2例(1例)、Aicardi症候群、Rett症候群、Ring20てんかん症候群(新規1例)、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん、それぞれ1例ずつであった。このうち新規例は合計7例であった。

今回、新規症例7例の1年後の経過ではWest症候群5例中潜因性2例と周産期障害1例でてんかん性スパズム(ES)抑制とhypsarrhythmiaの抑制ができたが、結節性硬化症とCDKL5の2例では両者ともに発作抑制できなかった。しかしながら、前者では2016年7月に新規導入されたピガバトリンの投与によりhypsarrhythmiaの消失、ES著明改善が得られた。また後者でもケトン食の導入(ケトンフォーミュラと古典的ケトン食3:1により離乳食の作成)により発作は持続しているものの重篤なhypsarrhythmiaの改善とともに自発性や周囲に対する反応の改善が得られている。またDoose症候群1例でも著者らが以前に報告したようにVPA+ESMの併用治療にて発作抑制ができた[2]。環状20番染色体症候群1例では進行を予測し

てVPA+LTG+TPMと現在考える本症候群治療に順じて治療を行っているが徐々に発作は増加しており、今後古典的ケトン食の導入を検討している。

今後の二次調査としてWest症候群ではACTH不応例に対するケトン食治療、Doose症候群ではその寛解率、環状20番染色体症候群ではペランパネルやラコサマイド(いずれも年齢制限により適応外であった)を含めた新規抗てんかん薬の有効性の検討が必要である。

### D. 考察

今回の検討では、27疾患群のうちWest症候群、Dravet症候群、Lennox-Gastaut症候群の上位3症候群で68%を占め、稀少難治性てんかん症候群においてもその頻度の差は大きい[3]。この3症候群ではACTH療法、ピガバトリン、ステリペンツール、ケトン食治療、さらに迷走神経刺激術など比較的治療手段が増えている。しかしながら、逆にこの3症候群以外は専門施設でも症例数が少なく臨床分析が困難であり、このような希少難治症例についてこそこのレジストリが重要となる。すでに先天性代謝異常症については家族会を巻き込むレジストリが構築されており、全国規模でのその臨床分析が進んでいる。

以前、筆者らはRasmussen症候群の全国調査やグルコーストランスポーター1欠損症候群(GLUT1DS)の全国調査を行った[4,5]。前者ではすでに臨床診断後に免疫療法の開始、進行すれば半球離断術という治療の流れが確立されつつあるので、早期の診断は重要である。また後者でもケトン食治療という病気の進行を抑制できる可能性のある治療手段が確立されつつあり、現在では早期診断、早期ケトン食導入が推奨されている[6]。

今回ACTH治療抵抗性West症候群の2例でピガバトリン、ケトン食の導入で部分的ではあ



るが改善が得られた。すでに欧州ではACTH+VG B併用療法等の治験が開始され、できる限り早く寛解にもっていくことにより知的予後の改善が認められないか検討されている。これらの治療研究においても全国規模の多施設共同研究が必要であり、専門医間の全国規模のネットワークが必要である。

今回、小児慢性特定疾患における診断の手引や、難病情報センターホームページ「病気の解説」において希少難治てんかんについて記載することにより、小児科医のみでなく、一般医や患者家族にもより本疾患群を広く知っていただき専門医のみでなく患者家族、一般医、専門医へと繋がるネットワーク作り構築が必要である。

#### 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発症し、重度の精神発達障害と頻回のてんかん発作を来すが、症例数が少ないためエビデンスのある研究が乏しい。今回、新規症例7例の1年後の経過を前方視的に追跡したところWest症候群5例で潜因性2例と周産期障害1例で発作抑制とhypsarrhythmiaの抑制ができたが、結節性硬化症とCDKL5の2例では完全な発作抑制はできなかった。しかしながら、ピガバトリンの導入、ケトン食の導入等で発作は持続しているものの重篤なhypsarrhythmiaの改善が得られた。今後の二次調査としてWest症候群ではACTH不応例に対するケトン食治療、Doose症候群ではその寛解率、環状20番染色体症候群ではペランパネルやラコサマイド（いずれも年齢制限により適応外であった）を含めた新規抗てんかん薬の有効性の検討が必要である。

#### 文献

[1] 希少難治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] Oguni H, Hayashi K, Imai K, et al. Idiopathic myoclonic-astatic epilepsy of early childhood--nosology based on electrophysiologic and long-term follow-up study of patients. *Adv Neurol.* 2005;95:157-74.

[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.* 2015;37(8):780-9.

[6] Fujii T, Ito Y, Takahashi S, Shimono K, Natsume J, Yanagihara K, Oguni H. Outcome of ketogenic diets in GLUT1 deficiency syndrome in Japan: A nationwide survey. *Brain Dev.* 2016;38:628-37.

F. 健康危険情報

特に報告されていない。

## G. 研究発表

### (1) 論文発表

(1) Hirano Y, Oguni H, Nagata S. Refractory and severe status epilepticus in a patient with ring chromosome 20 syndrome. *Brain Dev.* 2016;38:746-9.

(2) Fujii T, Ito Y, Takahashi S, Shimono K, Natsume J, Yanagihara K, Oguni H. Outcome of ketogenic diets in GLUT1 deficiency syndrome in Japan: A nationwide survey. *Brain Dev.* 2016;38:628-37.

(3) Otsuki T, Kim HD, Luan G, Inoue Y, Baba H, Oguni H, Hong SC, Kameyama S, Kobayashi K, Hirose S, Yamamoto H, Hamano S, Sugai K; FACE Study Group. Surgical versus medical treatment for children with epileptic encephalopathy in infancy and early childhood: Results of an international multicenter cohort study in Far-East Asia (the FACE study). *Brain Dev.* 2016;38:449-60.

### 2) 学会発表 (抄録)

[1] 中務秀嗣, 伊藤康, 竹下暁子, 平澤恭子, 高橋悟, 小国弘量, 永田智. SLC2A1遺伝子変異をもつ母親から出生したGLUT-1欠損症の姉妹に対する早期診断. *脳と発達* 2016; 48: S352.

[2] 衛藤薫, 伊藤康, 石垣景子, 舟塚真, 小国弘量, 大澤眞木子, 永田智. 当科における代謝性神経疾患の診断と転帰について. *脳と発達* 2016; 48: S353. [3] 大谷 ゆい, 小国弘量, 西川 愛子, 衛藤薫, 伊藤進, 舟塚真, 平澤恭子, 永田 智. Angelman症候群のてんかん発作治療薬の後方視的検討. *脳と発達* 2016;48:S274.

[4] 西川愛子, 小国弘量, 大谷ゆい, 伊藤進, 舟塚真, 永田智. Atypical benign partial epilepsy of childhoodあるいは関連てんかんに対する特殊治脳と発達 2016;48:S375

[5] 小国弘量. West症候群に対するピガバトリン治療. *脳と発達* 2016;48:S209.

[6] Oguni H, Ito Y. Neurological manifestations of glucose transporter type 1 deficiency syndrome (GLUT-1 DS). J2nd Asia Pacific course: Pediatric neurometabolic and movement disorders, Taipei 10 June 2016.

[7] 大谷 ゆい, 伊藤 進, 小国 弘量, 西川 愛子, 衛藤薫, 竹下暁子, 伊藤康, 平澤恭子, 永田 智. 乳児一過性発作性ジストニアとてんかん発作の鑑別. *てんかん研究* 2016; 34: S306.

[8] 平野嘉子, 小国 弘量, 丸山博. 経過中に徐波睡眠期持続性棘徐波複合を呈したPanayiotopoulos症候群の2例. *てんかん研究* 2016; 34: S459.

## 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

研究課題の実施を通じた政策提言 (寄与した指針又はガイドライン等) :

日本神経学会 2016年度てんかん診療ガイドラインの作成

小児慢性疾患において下記疾患の診断指針の作成

- West症候群
- ミオクロニー脱力てんかん
- Rasmussen症候群
- Dravet症候群

難病情報センターホームページ「病気の解説」

- ・ West症候群
- ・ ミオクロニー脱力てんかん
- ・ グルコーストランスポーター1欠損症

表1. 縦断的症例の臨床所見 (N=7)

	N	初診時 年齢	初診時 発作	発達、知 能	試みた治療、有効な 治療	1年後発 作	発達知能
West症候群	5						
潜因性1	1	8m	ES	正常	ZNS、ACTH	なし	軽度自閉性
潜因性2	1	6m	ES	正常	ZNS、ACTH、CZP	なし	軽度自閉性
TSC	1	7m	ES	軽度	VGBを含むAEDs、KD、 ACTH	ES	軽度
CDKL5	1	8m	ES	最重度	AEDs、ACTH、KD	ES	最重度
周産期障害	1	7m	ES	重度	ACTH、ZNS、VPA	なし	重度
Doose症候群	1	3y4m	MAS	正常	VPA、STR、LTG、ESM	なし	正常
Ring20症候群	1	6y10m	CPS	正常	VPA、LTG、TPM	CPS	軽度

略 TSC=Tuberous Sclerosis Complex、ES = Epileptic Spasms、MAS=Myoclonic-Atonic Seizures

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遺伝子解析キーステーション構築

分担研究者 廣瀬伸一 福岡大学医学部小児科・教授

研究要旨

次世代シーケンサーの登場により、難治性てんかんを引き起こす遺伝子異常が最近数多く報告されるようになった。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をするためには、このような遺伝子変異を網羅的に解析する必要がある。これに先立つ基礎研究として、日本人の難治性てんかんに対し次世代シーケンサーにより遺伝子異常の解析を開始した。330例の主に難治性てんかんの症例に112個のてんかん遺伝子に対するターゲットキャプチャーシーケンス法を実施して169例に様々な遺伝子異常を見いだした。今後はこの手法と情報をもとに、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を計りたい。

A. 研究目的

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での、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をめざし、そのパイロットスタディーとして、日本人における難治性てんかん患者を対象に、すでにてんかんで異常が報告された遺伝子のパネルを用いた次世代シーケンスにより、網羅的に遺伝子異常の検索探索を行った。次世代シーケンサーの登場により、最近難治性てんかんを引き起こす遺伝子異常が数多く報告されるようになっている。

B. 研究方法

今回対象の難治性てんかんとしては330例で、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関連てんかんなどであった。次世代シーケンサーIllumina Miseqを用いて、112個のてんかん遺伝子に対するターゲットキャプチャーシーケンス法によるエクソームシーケンスを行った。得られたバリエーションは健常者60000名超のエクソームデータ

で得られたバリエーション情報と比較した。この情報で極めて稀で、予測プログラムで有害性が疑われるバリエーションが見られた場合、臨床症状と照らし病原性のあるバリエーションを絞り込んだ。その後、PCRサンガー法で、両親でのバリエーションの有無を確認し、バリエーションが新生であるまたは、臨床症状と連鎖している場合は病的変異と判定した。

臨床症状からDravet症候群とPCDH19関連てんかんを疑いながら、それぞれSCN1AとPCDH19にターゲットキャプチャーシーケンス法を用いて変異が同定されなかった場合は、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。

（倫理面への配慮）

患者遺伝子変異解析を行うにあたり、「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、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。

#### C. 研究結果

330例に病的遺伝子変異を確定した症例は169例であった。変異が認められた主だった遺伝子は、SCN1A(43例)、KCNQ2(15例)、KCN T1(8例) PCDH19(8例)、SCN2A(8例) SCN8 A(8例)であった。

#### D. 考察

次世代シーケンサーを用いたターゲットキャプチャーシーケンス法によるエクソームシーケンスはてんかん、けいれんの遺伝子変異を網羅的に同定に有用であった。

今後、小児の急性脳症・けいれん重積状態を来した患者の検体を利用して、本法を用いた網羅的遺伝子検索が可能と思われた。

#### E. 結論

次世代シーケンサーを用いたターゲットキャプチャーシーケンス法によるエクソームシーケンスはてんかん、けいれんの遺伝子変異を網羅的に同定することが可能であった。今後はこの手法と情報をもとに、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を計りたい。

健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Hanaya R, Niantiaro FH, Kashida Y, Hosoyama H, Maruyama S, Otsubo T, Tanak

a K, Ishii A, Hirose S, Arita K. Vagus nerve stimulation for genetic epilepsy with febrile seizures plus (GEFS+) accompanying seizures with impaired consciousness. *Epilepsy Behav Case Rep.* 2017;7:16-9.

2. Ishii A, Kang JQ, Schornak CC, Hernandez CC, Shen W, Watkins JC, Macdonald RL, Hirose S. A de novo missense mutation of GABRB2 causes early myoclonic encephalopathy. *J Med Genet.* 2017;54(3):202-11.

3. Shi XY, Tomonoh Y, Wang WZ, Ishii A, Higurashi N, Kurahashi H, Kaneko S, Hirose S, Epilepsy Genetic Study Group J. Efficacy of antiepileptic drugs for the treatment of Dravet syndrome with different genotypes. *Brain Dev.* 2016;38(1):40-6.

4. Meisler MH, Helman G, Hammer MF, Fureman BE, Gaillard WD, Goldin AL, Hirose S, Ishii A, Kroner BL, Lossin C, Mefford HC, Parent JM, Patel M, Schreiber J, Stewart R, Whittemore V, Wilcox K, Wagnon JL, Pearl PL, Vanderver A, Scheffer IE. SCN8A encephalopathy: Research progress and prospects. *Epilepsia.* 2016;57(7):1027-35.

5. Ju J, Hirose S, Shi XY, Ishii A, Hu LY, Zou LP. Treatment with Oral ATP decreases alternating hemiplegia of childhood with de novo ATP1A3 Mutation. *Orphanet J Rare Dis.* 2016;11(1):55.

6. Ihara Y, Tomonoh Y, Deshimaru M, Zhang B, Uchida T, Ishii A, Hirose S. Retigabine, a Kv7.2/Kv7.3-Channel Opener, Attenuates Drug-Induced Seizures in Knock-In Mice Harboring Kcnq2 Mutations. *PLoS*

ONE. 2016;11(2):e0150095.

## 2. 学会発表

1. Kcnq2変異マウスの薬剤誘発てんかん発作に対するK<sup>+</sup>チャネル開講薬の有効性Retigabine attenuated seizures in knock-in mice harboring Kcnq2 mutations 井原由紀子、友納優子、石井敦士、廣瀬伸一 第119回日本小児科学会学術集会 2016/5/13-15札幌
2. "How to interpret the results of a genetic test for epilepsy: What are the Limitations?" / Hirose S. Epilepsy Research Symposium, 韓国2016. 3/17
3. How to interpret the results of a genetic test for epilepsy, / Hirose S. 11th Asian & Oceanian epilepsy congress, Hong Kong 2016. 5/13-16
4. Genetic predisposition to acute encephalopathy with status epilepticus. / Saitoh M, Hoshino A, Ishii A, Ihara Y, Hirose S, Mizuguchi M The 18th annual meeting of infantile seizure society International Symposium on Acute Encephalopathy in Infancy and Its Related Disorders (ISAE2016) 2016.7/1-7/3 東京
5. A case of dravet syndrome affected an acute encephalopathy. / Sokoda T, Ni

shizawa Y, Matsui J, Nishikura N, Takano T, Takeuchi Y, Ishii A, Hirose S The 18th annual meeting of infantile seizure society International Symposium on Acute Encephalopathy in Infancy and Its Related Disorders(ISAE2016) 2016.7/1-7/3 東京

6. The effect of steroid pulse therapy on a case of Dravet / Fujita T, Ideguchi H, Watanabe E, Tomonoh Y, Ihara Y, Inoue T, Takahashi Y, Hirose S The 18th annual meeting of infantile seizure society International Symposium on Acute Encephalopathy in Infancy and Its Related Disorders(ISAE2016) 2016.7/1-7/3 東京
7. Characteristics of SCN1A Mutation locations in a Cohort of 285 Japanese Dravet Syndrome Patients Ishii A, Watkins J, Chen D, Hirose S, Hammer M AES Annual Meeting 2016.12/2-12/6 アメリカ

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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

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患者のレジストリ構築に向けて、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進めた。その診断対象組織は、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る。従って、本事業が推進する希少難治性てんかんレジストリ登録症例が含まれており、個々の登録症例の病理組織学的情報を提供しうるものである。本事業開始以降、新規に病理診断した219例には、限局性皮質異形成40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る。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の構築を目指し、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た臨床医に提供し、本研究事業を推進することにある。

B. 対象と方法

本研究事業開始以降、病理組織診断依頼を受けた219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-eos

in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。

分子遺伝学的研究等に使用する目的から、それが可能な場合には、摘出された脳組織の一部を凍結保存した。またその一部を使って、FCD type IIの原因遺伝子を検討した。

（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。病理組織学的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 II: 33例、FCD type I: 7例)、結節性硬化症8例、片側巨脳症1例、視床下部過誤腫21例、異形成性腫瘍(DNT: 1例、ganglioglioma: 14例などの神経グリア混合性腫瘍)28例、海馬硬化症50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。

対象症例のうち、150例から凍結脳組織を保存した。

FCD type IIBの一部が、MTOR体細胞変異であることを見出した(業績欄: Ann Neurol)。

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1000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。当該患者に手術が施行され組織診断が行われた場合、その情報を追加する形でデータベース登録を行うことになっている。その際、症例の取り違いや重複をきたすことなく正確に対象患者を特定する必要がある。本事業では、診療ID、イニシャル、性別、生年月日が登録され、重複症例候補は自動抽出されるシステムが構築されている。効率的な登録業務を行う方法を検討した。しかしながら、現実的に患者情報を保護しつつ、取り違いなく入力する方法論については、更に検討が必要であった。病理診断を依頼してくる臨床医の多くは、本事業のレジストリ登録を行っている。したがって、病理診断報告書の内容を、

登録医が追加入力するよう依頼した。

凍結脳組織を保存することにより、FCD type IIB患者脳病変がMTOR体細胞変異によることを明らかにした。この結果は、FCD患者を対象としたシロリムスの臨床研究・治験事業を展開するためのトランスレーショナル研究となった。正確な組織診断と分子遺伝学的研究資源が蓄積され、レジストリ登録されていることは、希少てんかん病態の病態解明に向けた今後の研究展開に有用であることが示された。

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。

#### 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219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

##### 1. 論文発表

- 1) Kitaura H, Sonoda M, Teramoto S, Shirozu H, Shimizu H, Kimura M, Masuda H, Ito Y, Takahashi H, Kwak S, Kameyama S, Kakita A. Ca<sup>2+</sup>-permeable AMPA receptors associated with epileptogenesis of hypothalamic hamartoma. *Epilepsia*, in press.
- 2) Kitamura Y, Komori T, Shibuya M, Ohara K, Saito Y, Hayashi S, Sasaki A, Nakagawa E, Tomio R, Kakita A, Nakatsukasa M, Yoshida K, Sasaki H. Comprehensive genetic characterization of rosette-forming glioneuronal tumors: independent com



- ponent analysis by tissue microdissection. Brain Pathology, in press.
- 3) Miyake N, Fukai R, Ooba C, Chihara T, Miura M, Shimizu H, Kakita A, Imagawa E, Shiina M, Ogata K, Okuno-Yuguchi J, Fueki N, Ogiso Y, Suzumura H, Watabe Y, Imataka G, Leong HY, Fattal-Valevski A, Miyatake S, Kato M, Okamoto N, Sato Y, Kaneko N, Nishiyama A, Tamura T, Mizuguchi T, Nakashima M, Tanaka F, Saitsu H, Matsumoto N. Biallelic TBCD mutations cause early-onset progressing multiple system neurodegeneration. Am J Hum Genet 2016; 99: 950-961.
  - 4) Kimura T, Kitaura H, Masuda H, Kamayama 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 2015; 35 (5): 401-409.
  - 5) Nakashima M, Saitsu H, Tohyama J, Kato M, Shiina M, Takei N, Kitaura H, Shiroyu H, Masuda H, Watanabe K, Ohba C, Tsurusaki Y, Miyake N, Takebayashi H, Ogata K, Kameyama S, Kakita A, Matsumoto N. Somatic mutations in MTOR cause focal cortical dysplasia. Ann Neurol 2015; 78 (3): 375-386.
  - 6) 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 2015; 57 (3): 472-475.
  - 7) Komoto D, Iida K, Higashi T, Kaichi Y, Takauchi K, Arihiro K, Kakita A, Hirokawa Y, Awai K. Diagnostic Performance of Positron Emission Tomography for Pre-surgical Evaluation of Patients with Non-lesional Intractable Partial Epilepsy: Comparison between 18F-FDG, 11C-Flumazenil and 11C-Flumazenil Binding Potential Imaging by Using Statistical Imaging Analysis. Hiroshima J Med Sci 2015; 64: 51-57.
  - 8) 柿田明美. 稀少てんかんの病理. 稀少てんかんの診療指針. 診断と治療社. 印刷中.
  - 9) 北浦弘樹, 武井延之, 中島光子, 松本直通, 柿田明美. mTORとてんかん. Epilepsy 2016; 10: 97-102.
  - 10) 柿田明美. 病理所見を理解する基礎. 特別企画シリーズ: てんかんをわかりやすく理解するための神経科学. てんかん研究 2016; 36 (1): 688-691.
  - 11) 北浦弘樹, 柿田明美. フラビン蛍光イメージングによるてんかん原性の解析. Epilepsy 2015; 9 (2): 82-84.
  - 12) 柿田明美. てんかんの病理学. 海馬硬化症. 臨床てんかん学 2015: 23-28.
  - 13) 柿田明美. てんかん外科病理: 最新の国際分類について. 最新医学 2015; 70 (6): 1031-1037.
  - 14) 清水宏, 柿田明美. 胚芽異型成性神経上皮腫瘍. Dysembryoplastic neuroepithelial tumor. 病理診断クイックリファレンス. 病理と臨床. 2015, p. 332.
  - 15) 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.
  - 16) 北浦弘樹, 柿田明美. 結節性硬化症. Epilepsy 2014; 8: 74-76.
  - 17) 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.

## 2. 学会発表

- 1) 中山遥子, 柿田明美 他 . 内側側頭葉てんかん患者における海馬硬化症と扁桃体の細胞脱落についての検討 . 第57回日本神経病理学会 . 2016年6月 .
- 2) 古川絢子, 柿田明美 他 . 内側側頭葉てんかん患者の海馬硬化における酸化損傷タンパク質の同定とタンパク質発現変動解析 . 第57回日本神経病理学会 . 2016年6月 .
- 3) 北浦弘樹, 柿田明美 他 . 海綿状血管腫におけるヘモジデリン沈着とてんかん原性の検討 . 第57回日本神経病理学会 . 2016年6月 .
- 4) 清水宏, 柿田明美 他 . Static encephalopathy of childhood with neurodegeneration in adulthood ( SENDA ) の一剖検例 . 第57回日本神経病理学会 . 2016年6月 .
- 5) Komatsubara T, Kakita A, et al. Long-term outcome after surgery in pediatric patients with focal cortical dysplasia: a single center study. 12th European Congress on Epileptology, Prague, 2016年9月 .
- 6) 中山遥子, 柿田明美 他 . 内側側頭葉てんかん患者における海馬硬化症と扁桃体の細胞脱落についての検討 . 第75回日本脳神経外科学会 . 2016年9月 .
- 7) 白水洋史, 柿田明美 他 . FCD type IIaとtype IIbの臨床所見の差異 . 第50回日本てんかん学会 . 2016年10月 .
- 8) 柿田明美 . ヒトてんかん原性脳病巣の病態を知るための病理学的アプローチ . 第50回日本てんかん学会 . 2016年10月 .
- 9) 北浦弘樹, 柿田明美 他 . 海馬硬化症におけるてんかん原性の病態生理学的解析 : ヒト脳スライス標本を用いたex vivo imaging study . 第40回日本てんかん外科学会 . 2017年1月 .
- 10) 増田浩, 柿田明美 他 . 腫瘍性病変による難治てんかんに対する手術戦略 . 第40回日本てんかん外科学会 . 2017年1月 .
- 11) 清家尚彦, 柿田明美 他 . 幼児のてんかん原性側頭葉嚢胞性病変 : 血管周囲性に未分化細胞の配列を認めた3例の臨床病理像 . 第56回日本神経病理学会 . 2015年6月 .
- 12) 北浦弘樹, 柿田明美 他 . Epileptogenesis in mesial temporal lobe epilepsy: physiological and histological features . 第56回日本神経病理学会 . 2015年6月 .
- 13) 木村正志, 柿田明美 他 . Characteristic p57/Kip2 expression in balloon cells in focal cortical dysplasia . 第56回日本神経病理学会 . 2016年6月 .
- 14) Seike N, Kakita A, et al. Clinicopathologic features of three juvenile patients with epilepsy: dysplastic temporal lobe lesions with an angiocentric arrangement of immature cells. The 17th Annual Meeting of Infantile Seizure Society. International Symposium on Benign Infantile Seizures. 2015年9月 .
- 15) 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 .
- 16) 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 .
- 17) 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 .

18) 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．

19) 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．

20) 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．

21) 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in vitro 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．

22) 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．

23) 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．

24) 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（難治性疾患等克服研究事業）  
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 講師

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28年12月末時点で、32名の登録を行なった。

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、症例登録を行い、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

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、平成26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

32例（男17例、女15例）に対して、説明同意を得た後、登録を行った。

てんかん症候群の内訳は、症候性全般てんかん：7例、症候性局在関連てんかん：22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：4例、感染症：4例、皮質形成異常：2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：3例、結節性硬化症：1例、大田原症候群：1例、West症候群：4例、裂脳症：1例、Menkes病：1例、全前脳胞症：1例、不明：2例であった。発達遅滞合併症例は23例であった。

D．考察

症例登録では、てんかん発作頻度の高い、難治症例が多くを占め、病因も多岐に渡った。横断研究への移行において、様々なてんかん症候群の症状経過に関して、追跡が可能になると考えられ、今後の知見の集積が期待された。

E．結論

長期的横断研究に移行する症例を蓄積できた。

F . 健康危険情報 : なし

G . 研究発表

1. 論文発表

Nakajima M, et al. Remote MEG dipoles in focal cortical dysplasia at bottom of sulcus. *Epilepsia* 2016; 57: 1169-78.

2. 学会発表

白石秀明 : よくわかる小児てんかん重積治療  
～機序と病因からのアプローチ～ 第58回  
日本小児神経学会学術集会 (2016年6月5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

3. その他 : なし

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、東北大学病院を中心に、てんかん科、脳神経外科、小児科の専門医からなる登録体制の中で、画像診断と電気生理学的診断を発展させ、診断精度を向上させることを目的とした。発作症状と脳波所見、神経心理と心理社会的評価によって、難治性てんかんの病態が明らかになり、また遠隔テレビ会議システムを用いた多施設合同症例検討会の開催によって、診断精度が向上し、また関連各施設の多業種スタッフの教育的効果も認められた。

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、東北大学病院を中心に、てんかん科、脳神経外科、小児科の専門医からなる登録体制の中で、画像診断と電気生理学的診断を発展させ、診断精度を向上させることを目的とした。

B. 研究方法

臨床面では従来の外来ベースのてんかん診療に加えて、約2週間の期間での包括的な精査入院による診断を実施した。4日間の長時間ビデオ脳波モニタリング検査では睡眠、呼吸、自律神経系のモニタを合わせて実施し、画像検査ではMRI、FDG-PETに加えて、脳磁図検査も可能な限り実施した。さらに神経心理検査と心理社会的評価を加え、最終的には毎週実施のてんかん科症例検討会と、月1回開催している東北大学病院てんかん症例検討会において、ポリコム社のハイビジョン遠隔テレビ会議システムを用いることによって、全国20地点の施設との合同カンファレンスを行い、治療方針を決定した。

C. 研究結果

解剖学的画像診断において、MRIの通常の撮像法では海馬萎縮や海馬の信号変化が捉えられない場合であっても、T2緩和時間の定量評価によって軽微ながら明らかな異常を客観的に評価できることが示された[4]。従来の画像診断法に比べて側頭葉てんかんの精度の向上が期待できる。さらに、S状静脈洞に脳の一部が嵌頓した形で突出した場合、その部位に焦点を有する症候性局在関連てんかんになりうることを発見した[6]。

また非侵襲的な脳磁図と、FDG-PETによる糖代謝画像による検査が、頭蓋内電極を留置する指標となり、なおかつ頭蓋内電極で記録された異常部位をよく示すことを症例提示した[8]。

神経心理学的検査においては、第一に、海馬硬化を伴う内側型側頭葉てんかんにおいては、てんかん焦点が左右にあるかの区別なく言語性記名力が低下しているものの、外科治療によって記憶障害が悪化するリスクは低いことを見いだした[5]。第二に、右前頭葉てんかんの一部の症例においては、空想的作話症を呈するところを見いだした[3]。

#### D. 考察

包括的な入院精査は、医学的な観点からの発作症状の確認、発作時脳波の確認、画像診断の多角的解析を可能にただけでなく、神経心理検査と心理社会検査の組み合わせによって、患者がかかえる発作以外の問題も明らかになり、難治性てんかんの本質的な診断を可能にするものである。

遠隔会議システムを用いた症例検討会は、症例の治療方針を多職種で議論する上で最良の機会を提供するが、あわせて参加施設のスタッフの教育上もきわめて有用である。最終的には難治性てんかんの診断精度を向上するものと評価できる。

#### E. 結論

包括的入院精査と、遠隔会議システムによる他施設合同症例検討会を組み合わせることによって、難治性てんかんの診断精度をあげ、治療方針の決定に有用であることが明らかになった。今後、遠隔会議を用いたCase-basedの教育システムの有用性について、エビデンスを評価していく必要がある。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Nakamura M, Jin K, Kato K, Itabashi H, Iwasaki M, Kakisaka Y, Nakasato N: Differences in sleep architecture between left and right temporal lobe epilepsy. *Neurol Sci* 2016 [Epub ahead of print]
- 2) Iwasaki M, Jin K, Nakasato N, Tominaga T: Non-invasive Evaluation for Epilepsy Surgery. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 56: 632-640, 2016
- 3) Fujikawa M, Nishio Y, Kakisaka Y, Oga

wa N, Iwasaki M, Nakasato N: Fantastic confabulation in right frontal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav Case Rep* 6:55-57, 2016

- 4) Sato S, Iwasaki M, Suzuki H, Mugikura S, Jin K, Tominaga T, Takase K, Takahashi S, Nakasato N: T2 relaxometry improves detection of non-sclerotic epileptogenic hippocampus. *Epilepsy Res* 126: 1-9 2016

- 5) Khalil AF, Iwasaki M, Nishio Y, Jin K, Nakasato N, Tominaga T: Verbal dominant memory impairment and low risk for post-operative memory worsening in both left and right temporal lobe epilepsy associated with hippocampal sclerosis: *Neurol Med Chir (Tokyo)* [Epub ahead of print], 2016

- 6) Kakisaka Y, Sato S, Takayanagi M, Nakasato N: Epilepsy case with focal cerebral herniation into the sigmoid sinus. *Neurol Sci* 37: 487-488, 2016

- 7) Sakuraba R, Iwasaki M, Okumura E, Jin K, Kakisaka Y, Kato K, Tominaga T, Nakasato N: High frequency oscillations are less frequent but more specific to epileptogenicity during rapid eye movement sleep. *Clin Neurophysiol* 127: 179-186, 2016

- 8) Iwasaki M, Uematsu M, Hino-Fukuyo N, Osawa SI, Shimoda Y, Jin K, Nakasato N, Tominaga T: Clinical profiles for seizure remission and developmental gains after total corpus callosotomy. *Brain Dev* 38: 47-53, 2016

- 9) Sauro KM, Wiebe S, Dunkley C, Janszky J, Kumlien E, Moshe S, Nakasato N, Pedley TA, Perucca E, Senties H, Thomas SV,

Wang Y, Wilmschurst J, Jette N: The current state of epilepsy guidelines: A systematic review. *Epilepsia* 57:13-23, 2016

## 2.学会発表

1) Nakasato N: Transitioning care of patients from pediatric to adult neurology (a patient perspective). 11th Asian & Oceanian Epilepsy Congress, May 15, 2016, Hong Kong (Symposium)

2) Kanno A, Koeda S, Kakisaka Y, Nakasato N, Kawashima R, Sugiura M: Somatosensory evoked magnetic fields in patients with free flap reconstruction of the tongue. 20th International Conference on Biomagnetism (BIOMAG2016), October 6, 2016, Seoul, Korea. (Poster)

3) Kitazawa Y, Jin K, Kakisaka Y, Fujikawa M, Tanaka F, Nakasato N: Focal epileptiform abnormalities associate with drug resistance in patients with juvenile myoclonic epilepsy. 70th American Epilepsy Society Annual Meeting. December 3, 2016, Houston, Texas, USA. (Poster)

4) Taniguchi G, Kunii N, Okamura Y, Nishimura R, Fujikawa M, Jin K, Nakasato N: Clinical decision-making in candidates for epilepsy surgery with psychogenic non epileptic seizures: three case reports. 70th American Epilepsy Society Annual Meeting. December 3, 2016, Houston, Texas, USA. (Poster)

5) Ogawa M, Fujikawa M, Iwaki H, Kitazawa Y, Kakisaka Y, Jin K, Ueno T, Nakasato N: Epilepsy-related perceived stigma in relation to seizure-related and psychos

ocial factors among adults with epilepsy, 70th American Epilepsy Society Annual Meeting. December 3, 2016, Houston, Texas, USA. (Poster)

6) Iwaki H, Fujikawa M, Jin K, Kaneko S, Nakasato N: Predictors and inhibitors of weight loss during topiramate treatment for epilepsy. 70th American Epilepsy Society Annual Meeting. December 3, 2016, Houston, Texas, USA. (Poster)

7) Jin K, Kakisaka Y, Kitazawa Y, Fujikawa M, Nakasato N: Predictive factors of postictal generalized EEG suppression in patients with generalized tonic-clonic seizures. 70th American Epilepsy Society Annual Meeting. December 3, 2016, Houston, Texas, USA. (Poster)

8) Iwasaki M, Sato S, Suzuki H, Mugiura S, Jin K, Tominaga T, Takase K, Nakasato N: T2 relaxometry improves detection of non-sclerotic epileptogenic hippocampus. 70th American Epilepsy Society Annual Meeting. December 3, 2016, Houston, Texas, USA. (Poster)

## 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 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、20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。倫理委員会の承認を得てWEB入力フォ

ーマットに症例登録を継続する。目標達成の見込みは3年間で50症例とした。

（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（點頭てんかん）7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 2例
6. Angelman症候群 1例
7. その他の焦点てんかん 4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 2例

D．考察

希少難治性てんかんを全国規模で集積、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。

#### F．健康危険情報

本研究は疾患登録と観察研究から構成されるため患者への侵襲はなく、個人への不利益は極めて低いと考えられる。

#### G．研究発表

##### 1. 論文発表

山本 仁. 新生児けいれん. 今日の治療指針医学書院 2016年版 1366 - 1367, 2016.

山本 仁、宮本雄策、山本寿子. 結節性硬化症、学研、460 - 463、2015.

##### 2. 学会発表

大槻泰介、須貝研司、井上有史、山本 仁. スパズムを呈する乳幼児てんかん性脳症の治療予後、第49回日本てんかん学会、2015年10月、長崎

山本寿子、宮本雄策、山本 仁. てんかんを持つ児のQOL. 第49回日本てんかん学会、2015年10月、長崎

厚生労働科学研究費助成金（難治性疾患等政策研究事業）  
分担研究報告書

希少難治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

希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，血管奇形，外傷によるてんかんの疫学的情報を把握する。

B. 研究方法

希少難治てんかんレジストリに登録（2014年11月～2015年11月）された症例より，視床下部過誤腫，血管奇形，外傷によるてんかんについて，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，希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

C-1. 視床下部過誤腫

レジストリに登録された視床下部過誤腫によるてんかん症例は，47例となっている。このうち44例が西新潟中央病院の症例であり，日本の視床下部過誤腫症例はほぼ西新潟中央病院へ集約されていると言って良い。西新潟中央病院以外の症例も含め，全例で外科的治療が施されている。

C-2. 血管奇形，脳血管障害によるてんかん

海綿状血管腫によるてんかんが4施設より1

3例，脳動静脈奇形が3施設から10例，その他の脳血管障害によるものが7施設より26例が登録されている。海綿状血管腫は5例(38%)，脳動脈奇形は5例(50%)に手術が施行されており，一方でその他の脳血管障害によるてんかんについては1例(4%)の施行にとどまっている。

C-3. 外傷によるてんかん

4施設から23例が登録されているが，単一施設（静岡てんかんセンター）からの登録が大多数を占めている（19例）。このうち外科的治療がなされたのは2例(9%)に過ぎない。

D. 考察

D-1. 疾患頻度について

視床下部過誤腫は，もともと20万人に1人(Sweden)の発症率というデータがあり，稀少な疾患であることが知られている。また，その薬剤難治性なてんかんの性質から，特殊な外科治療（西新潟中央病院で行われている定位温熱凝固術）が有効であることも知られており，結果的に1施設に多くの症例が集まっている結果となった。このことより，同施設からの疾患概要の報告は，ほぼ国内の視床下部過誤腫の実情を示すと思われ，下記に列挙している論文は非常に有用なものであると考えられる。

D-2. 血管奇形（海綿状血管腫・脳動静脈奇

形)

視床下部過誤腫と比較するとより一般的で、どの施設でも認められる可能性があると思定される疾患としては、登録数が少ないという印象である。遼疾患合わせても4施設からのみの登録であることと、薬物療法のみで治療されている症例も多いことも有り、この結果が実情を示しているとは言いがたい。

#### D-3. その他の脳血管障害によるてんかん

上記血管奇形よりやや多い施設から登録されていることから、より一般的な有病率である可能性が考えられる。外科治療例も少ないことから、様々な程度の血管障害(脳梗塞や脳出血)が含まれ、外科治療に至るほどの難治度ではない、焦点推定が難しい、等の要因も含まれているかもしれない。

#### D-4. 外傷によるてんかん

外科治療が施行された例が少ないことと、発作消失・年単位の発作が13例(57%)含まれることから、難治度はそれほど高くない可能性がある。

#### D-5. 登録状況

これらの疾患群は、合わせても11施設からの登録にとどまっている。今回のレジストリに参加している施設が20施設あることを考慮すると、やや偏りはあるかもしれない。これらはいずれも外科治療の対象となり得る焦点性てんかんの病因で有り、脳神経外科との連携の得られる施設からの登録が多いことが特徴と言える。しかしながら、血管奇形、血管障害、外傷によるてんかんの全てを示しているとは言いがたい。

#### E. 結論

視床下部過誤腫のような特殊な疾患においては、センター化による症例集約は疫学調査や病態把握に有用であるが、血管奇形や血管障害、外傷などの、より一般的な疾患につい

ては症例の集約化は難しいものと思われる。今回の研究班に参加している施設からの登録のみでは、日本全体の疫学調査、病態把握は困難であると思われる。より一層の病態把握のために、症例登録の一般化、普及が望まれる。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Shirozu H, Masuda H, Ito Y, Sonoda M, Kameyama S. Stereotactic radiofrequency thermocoagulation for giant hypothalamic hamartoma. J Neurosurg 2016; 125: 812-821.
2. 白水洋史, 増田 浩, 伊藤陽祐, 中山遥子, 東島威史, 亀山茂樹. 小児視床下部過誤腫に対する定位温熱凝固術の有用性. 小児の脳神経 2016; 41: 303-308.
3. Kameyama S, Shirozu H, Masuda H, Ito Y, Sonoda M, Akazawa K. MRI-guided stereotactic radiofrequency thermocoagulation for 100 hypothalamic hamartomas. J Neurosurg 2016; 124: 1503-1512.
4. Saitsu H, Sonoda M, Higashijima T, Shirozu H, Masuda H, Tohyama J, Kato M, Nakashima M, Tsurusaki Y, Mizuguchi T, Miyatake S, Miyake N, Kameyama S, Matsumoto N. Somatic mutations in GLI3 and OFD1 involved in sonic hedgehog signaling cause hypothalamic hamartoma. Ann Clin Transl Neurol 2016; 3: 356-365.

##### 2. 著書

1. 白水洋史, 亀山茂樹. 視床下部過誤腫によるてんかん. 三國信啓, 森田明夫, 伊達 勲,

菊田健一郎．編集：新NS NOW No.7 脳波判  
読の基礎と手術への応用 - 脳波ギライを  
克服しよう！ pp136-146, メジカルビュー  
社，東京，2016.

### 3 . 学会発表

1. Shirozu H, Masuda H, Ito Y, Nakayama Y, Higashijima T, Fukuda M, Kameyama. Stereotactic radiofrequency thermocoagulation for hypothalamic hamartoma. 12th European Congress on Epileptology (11th-15th September, 2016, Prague, Czech Republic)
2. Shirozu H. Stereotactic radiofrequency thermocoagulation. 3rd International Symposium on Hypothalamic Hamartomas

(16th September, London, UK)

3. 白水洋史, 増田 浩, 伊藤陽祐, 中山遥子, 東島威史, 福多真史, 亀山茂樹. 視床下部過誤腫二対する定位温熱凝固術の治療成績 - 再発および再手術に關与する因子- . 日本脳神経外科学会第75回学術総会 (2016年9月29日- 10月1日, 福岡)
4. 白水洋史, 増田 浩, 伊藤陽祐, 中山遥子, 東島威史, 福多真史, 亀山茂樹. 視床下部過誤腫に対する定位温熱凝固術後の発作成績と機能予後, 合併症. 第40回日本てんかん外科学会 (2017年1月26日- 1月27日, 大阪)

H . 知的財産権の出願・登録状況  
なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）  
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  
分担研究報告書

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 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、26か月後の状況を検討した。

【方法】2014年11月の1か月間に、静岡てんかん・神経医療センターの分担研究者の外来再診を受診した83名を対象とした。保護者あるいは患者本人に説明同意文書を手渡し、自宅にて家族で同意説明書を精読し、次回受診までに同意できる場合は持参されるよう説明した。提出期限は設けなかった。2014年度（2015年1月末）調査、2015年度（2016年1月末）調査を踏まえ、2017年度の同意書提出状況を2017年1月に調査し、同意書提出状況、提出率に影響する要因を検討した。

【結果】配布開始後約2か月の2015年1月末では44.7% (21/47例)、約1年後の2016年1月末では30% (24/81例)が提出、配布1年間以降の提出はなかった。最終的には約2年で81/83例（98%）が受診し、同意書を提出したのは24/81例（30%）であった。提出者の提出までの受診回数は（平均±SD、1.6±0.8）は未提出者の最終受診までの受診回数（9.6±5.7）より有意に少なかった（Mann-Whitney test、 $P < 0.0001$ ）。てんかん診断別ではDravet症候群（80%）が高率であったが、特発性全般てんかん、症候性全般てんかんはゼロであった。発作頻度では、週単位（52.2%）>日単位（40.9%）>発作抑制（9.4%）の順で、抑制例の提出率が低かった。居住地、同胞の数の違いでは、提出率に変化がなかった。

【結論】配布後1年程度経過すると、同意書提出は期待できないことが分かった。てんかん診断、発作頻度によるレジストリバイアスについて留意する必要がある。

研究協力者

静岡てんかん・神経医療センター 太田晶子

A．研究目的

希少難治性てんかんの多くは、乳幼児・小児期にてんかん性脳症を来し重度の発達障害に至るため、適切な診療体制の普及と有効な治療法の開発が喫緊の課題である。そのために我々は、希少難治性てんかんのレジストリを全国規模で行い、正確な患者数の把握、

医学的および日常・社会生活上の困難の根拠および問題点を抽出し、我が国で初めての希少難治性てんかんのエビデンスに基づいた診断基準・治療・ケアのガイドラインの作成・改訂および普及を行い、さらに予後調査を行うことによって、医療水準の向上および患者のQOL向上や政策提言に活用しうる知見の収集を目指している。

レジストリへの登録をもれなく行い、母集団の状況を正確に反映する大規模かつ公平なデータベースを構築することは、研究の成否

にとって重要である。我々は2014～5年度の研究に引き続き、説明同意が時間的に難しい外来再診患者のレジストリ登録について、その後の同意書提出を調べた。

## B．研究方法

2014年11月の1か月間に、静岡てんかん・神経医療センターの分担研究者（高橋幸利）の外来再診を受診した89名中てんかんの診断を受けている83名を対象とした。保護者あるいは患者本人に説明同意文書を手渡し、簡単に説明した。自宅にて家族で同意説明書を精読し、次回受診までに同意できる場合は持参されるよう、疑問点があれば、次回受診時に質問していただくように説明した。じっくり検討してもらうことを優先し、提出期限は定めなかった。提出を催促することなく見守り、約26か月後の2017年1月末に、同意の有無は問わず、同意書を提出されたかどうかを調査し、同意書提出に影響する要因を検討した。

### （倫理面への配慮）

静岡てんかん・神経医療センター倫理委員会にて承認された「2014-16 希少難治性てんかんのレジストリ構築による総合的研究」の方法により同意書を配布した患者を対象とした。

## C．研究結果

### 1. 対象症例の臨床特徴

2014年11月の再診で説明同意書を配布した83例は、男49例、女34例で、配布時年齢（平均±SD）は14.2±9.0歳、同胞の数は2.2±0.9人（患者を含む）、配布前1年間の受診回数は6.1±3.2回、配布前1年間の入院回数は0.5±1.4回であった。

### 2. 外来受診者と同意書提出

説明同意書を配布した83例中、2017年1月末

までに受診した患者は81例で、男48例、女33例、配布時年齢（平均±SD）は14.2±8.9歳、同胞の数は2.2±0.9人（患者を含む）、配布前1年間の受診回数は6.2±3.2回、配布前1年間の入院回数は0.5±1.4回であった。

同意書を提出したのは2015年1月までに21例、2015年2月から2016年1月までに3例、2016年度は0例が提出していた。2015年10月からは全く同意書の提出はなかった。最終提出は配布22か月後で24/81例（30%）であった。

### 3. てんかん病態と同意書提出

てんかん病態の要因として、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（80%）>症候性局在関連性てんかん（30%）の順で、特発性全般てんかん、症候性全般てんかんでは提出率はゼロであり、てんかん診断により提出率が大きく異なった。

てんかんの原因と同意書提出率の関係を表2に示す。SCN1A変異は80%と高値であったが、他の脳形成異常などの原因は30%前後で大きな差はなかった。

発作頻度と同意書提出率の関係を表3に示す。週単位（52.2%）>日単位（40.9%）>発作抑制（9.4%）の順で、発作抑制の提出率は低かった。

2014年11月の配布以降の、提出者の提出までの受診回数（平均±SD、1.6±0.8）は、未提出者の最終受診までの受診回数（9.6±5.7）より有意に少なかった（Mann-Whitney test、 $P < 0.0001$ ）（図1）。

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

#### 4. 社会的要因と同意書提出

社会的要因として、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。

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

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

説明同意書配布時の同伴者構成と同意書提出率の関係を表7に示す。母のみの受診では提出率が10.0%と少なかった。母のみ受診の症例は、8/10例が静岡県在住で、7/10例は発作抑制例であった。

#### D. 考察

我々は、レジストリバイアスを明らかにし、より正確に母集団の状況を反映する「説明同意書-配布-回収」のプロセスを構築するため、静岡てんかん・神経医療センターの外来患者83例で同意書の提出の有無を、催促することなく見守り、検討した。

提出率は、配布開始後約2か月の2015年1月末では44.7% (21/47例)、約1年後の2016年1月末では30% (24/81例)、2016年2月から1年間の提出はなかった。最終的に、約2年で81/83例 (98%) が受診し、同意書を提出したのは24/81例 (30%) であった。未提出者は配布後9.6 ± 5.7回外来受診していて、十分提出機会があった。提出のない理由は、不明であるが、今回の研究で、てんかん診断、発作頻度が大きく影響し、社会的な要因（居住地、同胞の数）などは影響しないことが分かっている。疫学データを正確に得るためにはレジストリバイアスを少なくする必要があり、全数調査が必

要かもしれない。

#### 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、発作頻度が提出率に影響していた。これらの因子によりレジストリにバイアスが生じる可能性があり、外来再診患者のレジストリ登録法の検討を工夫する必要がある。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Yukitoshi Takahashi, Takashi Matsudaira, et al., Immunological studies of cerebrospinal fluid from patients with CNS symptoms after human papillomavirus vaccination, *Journal of Neuroimmunology*, 2016; 298: 71-78.

2. Akihiko Miyauchi, Yukitoshi Takahashi, et al., A case of anti-NMDAR encephalitis presented hypotensive shock during plasma exchange, *Brain & Development*, 2016; 38(4): 427-430. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.braindev.2015.10.009>.

3. Yoshiaki Yamamoto, Kiyohito Terada, Yukitoshi Takahashi, et al., Influence of antiepileptic drugs on serum lipid levels in adult epilepsy patients, *Epilepsy Research*, 2016; 127: 101-106.

4. Tatsuo Mori, Yukitoshi Takahashi, et al., Antibodies against peptides of NMDA-type GluR in cerebrospinal fluid of patients with epileptic spasms, *European Journal of Paediatric Neurology*, 2016; 20: 865-873.

5. Takashi Matsudaira, Yukitoshi Takahashi, et al., Cognitive dysfunction and regional cerebral blood flow changes i



- n Japanese females following human papillomavirus vaccination, *Neurology and Clinical Neuroscience*, 2016; 4(6): 220-227.
6. Kazuyuki Inoue, Yukitoshi Takahashi, et al., Keita Hirai, Daiki Tsuji, Kunihiko Itoh, Factors that influence the pharmacokinetics of lamotrigine in Japanese patients with epilepsy, *Eur J Clin Pharmacol*. 2016; 72(5): 555-562.
  7. Mori T, Imai K, Takahashi Y, et al., Usefulness of ketogenic diet in a girl with migrating partial seizures in infancy. *Brain & Development*, 2016 2016; 38(6): 601-604.
  8. Yuko Sato, Yukitoshi Takahashi, et al., Acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures: Pathological findings and a new therapeutic approach using tacrolimus, *Brain & Development*, 2016; 38(8): 772-776.
  9. Yuki Nagasako, Yukitoshi Takahashi, et al., Subacute lobar encephalitis presenting as cerebellar ataxia and generalized cognitive impairment with positive anti-glutamate receptor antibodies, *Neurology and Clinical Neuroscience*, in press.
  10. Yamaguchi Y, Takahashi Y, Kusunoki S, et al., A Nationwide Survey of Pediatric Acquired Demyelinating Syndromes in Japan, *Neurology*, in press.
  11. John C Kingswood, Yukitoshi Takahashi, et al., Tuberous Sclerosis registry to increase disease Awareness (TOSCA) - baseline data on 2093 patients, *Orphanet Journal of Rare Diseases*, in press.
  12. Ikura T, Takahashi Y, et al., Evaluation of titers of antibodies against peptides of subunits NR1 and NR2B of glutamate receptor by enzyme-linked immunosorbent assay in psychiatric patients with anti-thyroid antibodies. *Neurosci Lett*. 2016 Aug 15;628: 201-6. doi: 10.1016/j.neulet.2016.06.028. Epub 2016 Jun 16.
  13. Kimizu T, Takahashi Y, et al., A case of early onset epileptic encephalopathy with de novo mutation in SLC35A2: Clinical features and treatment for epilepsy, *Brain & Development* in press.
  14. Gon J, Takahashi Y, et al., Encephalitis With Antibodies to GluN2B During Administration of Clozapine. *Clin Neuropharmacol*. In press.
  15. Yoshiaki Yamamoto, Yukitoshi Takahashi, et al., Effect of CYP inducers/inhibitors on the topiramate concentration: Clinical value of therapeutic drug monitoring, *Therapeutic Drug Monitoring*, in press.
  16. Toshihiro Jogamoto, Yukitoshi Takahashi, et al., Add-on stiripentol elevates serum valproate levels in patients with or without concomitant topiramate therapy, *Epilepsy Research*, in press.
  17. Taku Omata, Yukitoshi Takahashi, et al., Ovarian Teratoma Development after Anti-NMDA Receptor Encephalitis Treatment, *Brain & Development*, in press.
  18. Ryuki Matsuura, Yukitoshi Takahashi, et al., Epilepsy with myoclonic atonic seizures and chronic cerebellar symptoms associated with antibodies against glutamate receptors N2B and D2 in serum and cerebrospinal fluid, *Epileptic disorders*, in press.
  19. Yukitoshi Takahashi, et al., Autoi

- immune-mediated encephalitis with antibodies to NMDA-type GluRs: Early clinical diagnosis, edited by Yamanouchi H, et al., Acute Encephalopathy and Encephalitis in Infancy and Its Related Disorders, Elsevier, Dec. 2017
20. Kiyoshi EGAWA, Yukitoshi TAKAHASHI, Epilepsy in Dentato-rubro-pallidoluysian atrophy (DRPLA), edited by SHORVON et al: The Causes of Epilepsy, Cambridge University Press,
21. 高橋幸利、診断(免疫・その他の診断)、編集:日本てんかん学会、てんかん白書、てんかん医療・研究のアクションプラン、p39-40、南江堂、2016年10月20日発行。
22. 丸栄一、岡田元宏、兼子直、柿田明美、高橋幸利、基礎研究とトランスレーショナル研究、編集:日本てんかん学会、てんかん白書、てんかん医療・研究のアクションプラン、p157-162、南江堂、2016年10月20日発行。
23. 高橋幸利、臨床研究(小児期)、編集:日本てんかん学会、てんかん白書、てんかん医療・研究のアクションプラン、p163-165、南江堂、2016年10月20日発行。
24. 高橋幸利、堀野朝子、Rasmussen脳炎(症候群)、稀少てんかん診療指標、p、診断と治療社、2016年発行、印刷中。
25. 高橋幸利、小池敬義、その他の内科的薬物治療、稀少てんかん診療指標、診断と治療社、2016年発行、印刷中。
26. 高橋幸利、大松泰生、免疫とてんかん、稀少てんかん診療指標、p、診断と治療社、2016年発行、印刷中。
27. 高橋幸利、免疫介在性てんかん/抗体介在性てんかん(てんかんの自己抗体を含む)、編集委員長、須貝研司、てんかん学用語事典、診断と治療社、2017年発行、印刷中。
28. 高橋幸利、他、非ヘルペス性急性辺縁系脳炎157例の検討:急性期治療と予後、Neuroinfection、2016;21:121-127.
29. 高橋幸利、他、自己免疫性脳炎/脳症、神経治療学、2016;33:19-26.
30. 高橋幸利、他、免疫介在性てんかん、Modern Physician、2016;36(7):785-789.
31. 村上綾、高橋幸利、他、髄膜炎症状で発症後に視神経炎を呈し、抗グルタミン酸受容体抗体が検出された急性辺縁系脳炎の一例、Brain Nerve、2016;68(3):283-8. doi:10.11477/mf.1416200391.
32. 小松稔典、高橋幸利、他、急性精神病症状で発症し、常同運動をきたした非腫瘍合併抗NMDA受容体脳炎の1例、内科、2016;118(5):999-1003.
33. 高橋幸利、先生の知りたい最新医学がここにある:「小児てんかん」、健、2017;45(10):48-50.
34. 四家達彦、高橋幸利、他、治療戦略の変更によりADLを改善し得たCDKL5異常症による難治性てんかんの女児例、脳と発達、2017;49:28-31.
35. 西口奈菜子、高橋幸利、他、非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の補助診断法としての脳血流シンチグラフィの有用性、脳と発達、2017;49:46-50.
36. 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、脳と発達、2017;49:54-56.
37. 元木崇裕、高橋幸利、他、免疫グロブリン治療が奏功したてんかん性脳症例、脳と発達、印刷中。
38. 千葉悠平、高橋幸利、他、慢性自己免疫性脳炎を疑った際の検査、治療についての取り組みの紹介、精神科治療学、印刷中。
39. 金子知香子、高橋幸利、他、NMDA型GluRサブユニット抗体陽性脳炎5症例の臨床的解析、Brain and Nerve、印刷中。

40. 束本和紀、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、脳と発達、印刷中。

41. 月田和人、高橋幸利、他、辺縁系脳炎で発症した神経梅毒の1例、臨床神経、印刷中。

42. 高橋幸利、他、非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の分子病態、Neuroinfection、印刷中。

43. 高橋幸利、松平敬史、ヒトパピローマウイルス（子宮頸がん）ワクチン後にみられる中枢神経関連症状、日本内科学会雑誌、印刷中。

## 2. 学会発表

1. Yukitoshi Takahashi, Early clinical diagnosis & evidence for treatment in immune-mediated encephalitis with antibodies to NMDA-type GluRs, The 18th Annual Meeting of Infantile Seizure Society, July 1-3, 2016, Tokyo.

2. 高橋幸利、治験時におけるペランパネルの印象、E2007 Japan Investigators Meeting、2016年4月24日、東京。

3. 高橋幸利、NMDA型GluR抗体介在脳炎分野別シンポジウム3 神経系の自己免疫疾患：Up to date、第119回日本小児科学会学術集会、2016年5月13-15日、札幌。

4. 高橋幸利、Rasmussen症候群の最新理解、シンポジウム小児神経疾患病態の最新理解、第58回日本小児神経学会学術集会、2016年6月3日-6月5日、東京。

5. 高橋幸利、ビデオで学ぶペランパネルの難治てんかん治療 モーニングセミナー2、第58回日本小児神経学会学術集会、2016年6月3-5日、東京。

6. 高橋幸利、てんかんのトピックス：研究を臨床に活かす、相模原てんかんセミナー、2016年6月10日、相模原。

7. 高橋幸利、自己免疫性脳炎の臨床と病

態及び治療について、第4回鹿児島免疫性神経疾患研究会、2016年9月2日、鹿児島。

8. 高橋幸利、ペランパネル治験の経験、プレングレスシンポジウム “国内創製ペランパネルと抗てんかん薬開発の未来” 2、第50回日本てんかん学会、2016年10月7-9日、静岡。

9. 高橋幸利、他、WDR45遺伝子変異を有するてんかん症例、企画セッション6 最近確立した遺伝子異常によるてんかんの特徴、第50回日本てんかん学会、2016年10月7-9日、静岡。

10. 高橋幸利、他、非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の急性発作・てんかん、シンポジウム2 免疫介在性疾患の急性発作・てんかんを考える、第50回日本てんかん学会、2016年10月7-9日、静岡。

11. 高橋幸利、てんかん治療のトピックス、静岡神経内科懇話会、2016年10月13日、静岡。

12. 高橋幸利、他、非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の分子病態、シンポジウム4、「非ヘルペス辺縁系脳炎の分子病態解明と治療法開発」第21回日本神経感染症学会総会・学術大会、2016年10月21日-22日、金沢。

13. 高橋幸利、脳炎後てんかんの病態治療、ペランパネル症例を含めて、秋田臨床神経懇話会、2016年10月27日、秋田。

14. 高橋幸利、小児てんかんの診断・治療-てんかん発作ビデオ解説-、函館小児科医会学術講演会 道南クリニカルカンファレンスセミナー、2016年11月4日、函館。

15. 高橋幸利、小児てんかんの治療-最新の考え方-、主題てんかんのための夕べの集い-2016、2016年11月5日、仙台。

16. 高橋幸利、小児てんかんの治療-up to date、フィコンパ錠発売記念講演会、2016年1月10日、甲府。

17. 高橋幸利、ビデオで学ぶてんかん診療

の基本、名古屋南西地区てんかん診療講演会2016、2016年11月18日、名古屋。

18. 高橋幸利、脳炎後てんかんの病態と治療、ペランパネル症例を含めて、第70回大阪小児てんかん研究会、2016年11月26日、大阪。

19. 高橋幸利、てんかん診療における最新のトピックス、西濃てんかん診療研究会、2016年12月1日、大垣。

20. Yukitoshi Takahashi, et al., West syndrome NHO-Japan 342 ACTH cases study: Developmental outcome of the initial ACTH therapy, 第58回日本小児神経学会、2016年6月2-5日、東京。

21. 高橋幸利、他、血清GPIアンカー蛋白定量による先天性GPI欠損症スクリーニング。第58回日本小児神経学会学術集会。2016年6月3-5日。東京。

22. 高橋幸利、他、ウサギ抗ヒトNMDA型G

uR抗体のマウスpassive transfer研究：GluN1抗体の作用、第28回日本神経免疫学会学術集会、2016年9月29-30日、長崎。

### 3. 書籍の刊行

該当なし。

### H. 知的財産権の出願・登録状況

#### 1. 特許取得

2016年9月26日、認知症モデル動物の製造方法及び認知症モデル動物、発明者：高橋幸利  
特願2016-186813、出願：財団法人ヒューマンサイエンス振興財団。

#### 2. 実用新案登録

なし

#### 3. その他

なし

表 1. てんかん診断と同意書提出率

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

表 2. てんかんの原因と同意書提出率

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

表 3. 発作頻度と同意書提出率

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

表 4 配布前 1 年間の受診回数と同意書提出率

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

表 5. 現住所と同意書提出率

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

表以外に、三重 1、山梨 1、福井 1、長野 2 名

表 6. 同胞の数と同意書提出率

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

表 7. 説明同意書配布時の同伴者と同意書提出率

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

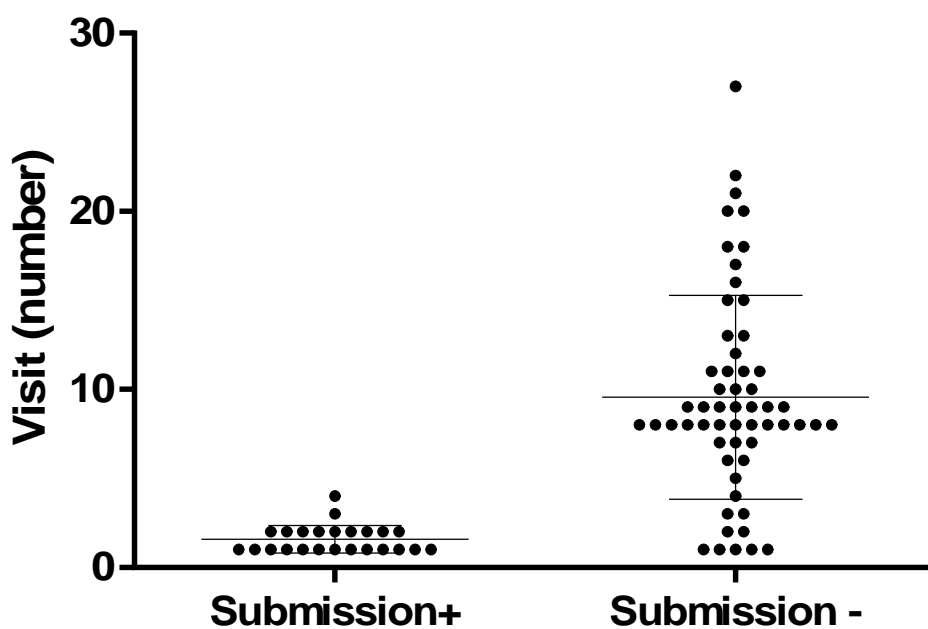


図 1. 提出者と非提出者の配布以降の受診回数

Submission+、提出者；Submission-、未提出者；各カラムの横線は平均と SD を示す。Mann Whitney test、 $P < 0.0001$ 。

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  
分担研究報告書

Lennox Gastaut症候群

研究分担者 青天目信 大阪大学大学院医学系研究科小児科学 助教  
永井利三郎 プール学院大学教育学部 教授

研究要旨

Lennox-Gastaut症候群は、代表的な難治てんかんの1つである。多彩なてんかん発作と特徴的な脳波異常で規定される疾患だが、診断が必ずしも容易でない場合もあり、国内では疫学調査も行われていない。

希少難治性てんかんのレジストリに登録された患者について、患者の年齢分布、住所地分布、登録病院の分布を調べた。

登録された患者数は36名で、年齢は、10歳未満から40歳代まで、幅広く存在した。登録病院は11病院で、関東地方、東海地方の病院からの登録者数が多く、特定の病院からの登録が多いことが伺われた。

過去の国外の疫学を考慮すると、かなり多くの患者が漏れていると考えられた。今後、倫理委員会審査が通った病院が増えるに従い、登録数も増えると考えられた。

A．研究目的

Lennox-Gastaut症候群(LGS)は、代表的な難治てんかんの1つであり、小児期に発症し、多彩なてんかん発作と特徴的な脳波所見で規定される症候群である。有名な疾患で、症状がそろった段階では診断することは可能だが、初期には、時に睡眠時の脳波が必要なこともあり、全例の正確な診断は困難である。疫学研究では、各研究での診断基準が異なることもあり、10歳以下の難治性てんかんの小児では3-10%程度、一般人口では1000人中0.23人程度の有病率と考えられているが、日本国内でのLGSの疫学調査はなされたことがなく、全体像は不明である。

本研究では、希少難治性てんかんのレジストリに登録されたLGSの登録状況についてまとめた。

B．研究方法

本研究でレジストリに登録されたLGSの患者について、情報をまとめた。

（倫理面への配慮）

本研究で情報を収集した症例を登録した各病院では、本研究に関する倫理委員会での承認を経ている。

C．研究結果

患者は36名。男性が36名、女性が19名であった。年齢は10歳未満3名、10歳代20名、20歳代13名、30歳代9名、40歳代12名である。患者の住所地は、北海道地方1名、東北地方0名、関東地方（東京都以外）11名、東京都19名、甲信越・北陸地方2名、東海地方（三重県含む）9名、近畿地方4名、中国地方4名、四国地方0名、九州地方3名、沖縄県0名であった。登録病院は11病院で、北海道1病院（患者2名）、東北地

方0病院、関東地方(東京都以外)2病院3名、東京都3病院(20名)、甲信越・北陸地方1病院(1名)、東海地方(三重県含む)1病院(19名)、近畿地方1病院(1名)、中国地方1病院(4名)、九州地方1病院(5名)であった。

#### D . 考察

LGSの登録状況は、登録をしている病院に地域差があり、まだ、患者分布については偏りがあった。LGSは代表的な難治てんかんであり、診療をしている医師はてんかん専門医などの、各種神経関連専門医のことが多いと考えられる。

今後、倫理委員会の審査が通る病院が増えることで登録される人数が増えていくことが予想される。

#### E . 結論

LGSの症例は、全国的に症例登録が途上にあると考えられた。

#### F . 健康危険情報

(総括研究報告書にまとめて記入)

#### G . 研究発表

##### 1 . 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;73(8):798-806.
2. Azuma J, Nabatame S, Nakano S, Iwatai 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* 2015;37(2):191-9.

phalopathy with bright tree appearance. *Brain Dev* 2015;37(2):191-9.

3. Tohyama J, Nakashima M, Nabatame S, Gaik-Siew C, Miyata R, Rener-Primec Z, Kato M, Matsumoto N, Saitsu H. SPTAN1 encephalopathy: distinct phenotypes and genotypes. *J Hum Genet* 2015;60(4):167-73.
4. Ohba C, Kato M, Takahashi N, Osaka H, Shiihara T, Tohyama J, Nabatame S, Azuma J, Fujii Y, Hara M, Tsurusawa R, Inoue T, Ogata R, Watanabe Y, Togashi N, Kodera H, Nakashima M, Tsurusaki Y, Miyake N, Tanaka F, Saitsu H, Matsumoto N. De novo KCNT1 mutations in early-onset epileptic encephalopathy. *Epilepsia* 2015;56(9):e121-8.
5. Azuma J, Nabatame S, Katsura T, Yamamoto K, Kaneno H, Kijima E, Mizoguchi Y, Shimotsuji T, Yamamoto T, Ozono K. Marked elevation of urinary  $\alpha$ 2-microglobulin in patients with reversible splenic lesions: A small case series. *J Neurol Sci* 2016;368:109-112.

##### 2 . 学会発表

1. 山崎早苗, 岸本加奈子, 谷河純平, 親實理子, 岩谷祥子, 富永康仁, 青天目信, 下野九理子, 酒井規夫, 永井利三郎, 大園恵一. 当院におけるLennox-Gastaut症候群に対するルフィナミド投与の発作抑制効果. 第57回日本小児神経学会学術集会: 15.05.28-30, 大阪
2. 岸本加奈子, 渡辺陽和, 谷河純平, 岩谷祥子, 富永康仁, 下野九理子, 青天目信, 永井利三郎, 大園恵一. 当院におけるLennox-Gastaut症候群の治療経験. 第68回大阪小児てんかん研究会: 15.11.28, 大阪



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（難治性疾患等克服研究事業）  
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 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 発達神経病態学 教授

研究要旨

希少難治性てんかんのレジストリ調査を中国・四国地区で進めている。登録したのは研究開始からの累計で 29例（男 15例、女 14例）であり、その内訳は West症候群 13例、皮質形成異常に伴う局在関連性てんかん 4例、Lennox-Gastaut 症候群 3例、Dravet 症候群 2例、Aicardi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、乳児期早期発症の原因不明の局在関連性てんかん 1例、徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症1例、Landau-Kleffner症候群1例である。登録時年齢群では乳児期 8例、1～5歳 9例、6～10歳 3例、11～20歳 6例、21歳以上 3例であった。観察期間中に1例が原因不明の死亡をした。

全国レジストリで大田原症候群は計 21症例が登録され、その中10例で基礎疾患として皮質形成異常を認め、遺伝子変異は2例で検出された一方で原因不明は7例にのぼった。少なくとも13例は寝たきり状態であり、手術は7例が受けている。この中に死亡例はない。

また小児てんかんの特徴を明らかにするため、岡山大学病院を受診した岡山県在住の小児てんかん患者を10年間追跡した。1999年12月31日の疫学調査に含まれ、これ以降にも同院を受診した13歳未満の小児てんかん患者は350例であり、10年後まで追跡できたのが258例、死亡が10例、追跡不能が82例であった。258例中153例(59.3%)が10年後の時点で5年以上の発作抑制を認めた。130例(50.4%)に知的障害、77例(29.8%)に運動障害、75例(29.1%)に両障害を認めた。34例(9.7%)で経過中にてんかん分類が変更された。死亡した10例中8例は重度な基礎疾患を有した。小児てんかんの臨床状態は経時的に変化するため、長期的な評価が必要である。特にてんかん分類の変化を把握することは、治療の上でも重要である。その点において、本研究は小児てんかんの実態解明の一助になったと思われる。

研究協力者

花岡義行 岡山大学病院小児神経科

また中国・四国地区で希少難治性てんかんの患者登録を推進するとともに、調査をより広く実施するために地区内の諸施設にレジストリへの参加を呼びかけた。

このレジストリと平行して、小児てんかんの特徴を明らかにするため、岡山大学病院を受診した岡山県在住の小児てんかん患者を10年間追跡する研究を行った。

(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

A. 研究目的

希少難治性てんかんの全貌を患者数・臨床所見や経過を含めて明らかにし、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研究を進めている。特に全国での大田原症候群のレジストリ登録の集計を行った。

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

岡山大学病院からのレジストリは累計で 29 例を登録しており、その内訳は病型としては West 症候群 13 例、皮質形成異常に伴う局在関連性てんかん 4 例、Lennox-Gastaut 症候群 3 例、Dravet 症候群 2 例、Aicardi 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、乳児期早期発症の原因不明の局在関連性てんかん 1 例、徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症 1 例、Landau-Kleffner 症候群 1 例である。性別では男 15 例、女 14 例であり、登録時年齢群では乳児期 8 例、1～5 歳 9 例、6～10 歳 3 例、11～20 歳 6 例、21 歳以上 3 例であった。

観察期間中に脳形成異常に伴う難治局在関連性てんかんの 1 例が死亡した。夜間睡眠中の死亡であり、原因は諸検査によっても明らかでない。

#### 2. 大田原症候群のレジストリ登録

大田原症候群は全国で計 21 症例（男性 15、女性 6）が登録された。この中 10 例で基礎疾患として皮質形成異常を有し特に片側巨脳症が 8 例と最多で、限局性皮質異形成と多小脳回・傍傍シルビウス裂症候群・裂脳症が各 1 例であった。一方で 7 例では原因疾患は明らかでなく、将来の分析が必要と思われる。遺伝子変異は 2 例で検出されている。

知的発達は少なくとも 16 例で中等度以上の障害を認め、少なくとも 13 例は寝たきり状態である。7 例は既に手術を受けており、中 4 例はその効果があって発作を抑制できている。観察期間中に死亡した例はいない。

#### 3. 小児てんかん患者における 10 年間の追跡研究：てんかん診断の経時的変化

てんかんは慢性疾患であるため経過中に寛解、悪化、変容など多様に変化を示す。また、神経画像検査や遺伝子検査の進歩により、てんかんの原因が明らかになることも少なくない。このため、てんかんの臨床的变化を正確に把握するためには長期間の観察が必要である。岡山大学病院小児神経科では、以前に 1999 年 12 月 31 日を調査日とした岡山県内の小児てんかん患者の疫学調査を行っており、これらの調査結果をもとに同科を受診した患者を 10 年間追跡した。この研究は、てんかん分類や発作状況、障害状況などを経時的に調べ、てんかんの長期診療の実態解明の手掛かりとするのが目的である。

#### [対象と方法]

岡山大学病院小児神経科において、岡らは 1999 年 12 月 31 日（調査日）での岡山県の 13 歳未満の小児てんかん患者について、罹患率やてんかん分類の内訳を報告した（Oka et al. *Epilepsia* 2006;47:626-630）。診断は発作症状と脳波検査から行い、抗てんかん薬を内服している症例や過去 5 年間に少なくとも 1 回発作を認めた症例を活動性てんかんと定義した。調査日では、岡山県内の 13 歳未満の活動性てんかん患者は 2,220 例（男児 1,254 例、女児 966 例）で、有病率は 1,000 人に 8.8 人であった。2,220 例中 510 例（男 289 例、女 221 例）は岡山大学病院小児神経科を受診したことがあり、350 例（男 194 例、女 156 例）は調査日以降も同科を受診していた。350 例中、258 例は 2009 年 12 月 31 日（調査日）まで追跡可能であったが、82 例は脱落し、10 例は経過中に死亡した。脱落例以外の 268 例について、てんかん分類や発作状況、障害状況、内服状

況など後方視的に検討した。調査日 と調査日 の発作頻度や抗てんかん薬の内服数の変化は Wilcoxon signed-rank test を使用し統計比較した。

#### [結果]

1) 2009年12月31日時点まで追跡可能であった 258例 (Group 1)

調査日 および調査日 におけるてんかん分類は、局在関連性てんかんがいずれも 163例、全般てんかんがそれぞれ 72例と 68例、未決定てんかんがそれぞれ 14例と 19例、情報不足による分類不能がそれぞれ 9例と 8例であった。てんかんの平均発症年齢は 3歳0ヵ月で、87例 (33.7%) が 1歳未満で発症した。てんかんの原因は、新生児仮死などの周産期異常が最も多く、続いて脳形成異常、神経皮膚症候群、脳血管障害などが多かった。調査日 では 168例が原因不明であったが、経過中に 9例で原因が明らかとなった。

経過中にてんかん分類が変更されたのは 26例であった。1例は特発性局在関連性てんかんが国際分類の変更により Panayiotopoulos 症候群に変更された。症候性局在関連性てんかんであった 82例中 5例が他のてんかん分類に変更された。その 5例中、2例は他のてんかん分類 (Lennox-Gastaut 症候群、徐波睡眠時に持続性棘徐波を示すてんかん) に変容し、1例は SCN1A 遺伝子異常の判明により Dravet 症候群に、1例は部分発作に加えて全般発作も出現したため未決定てんかんに、1例は中心・側頭部に棘波をもつ良性小児てんかんに診断変更された。潜因性局在関連性てんかんであった 72例中 8例が他のてんかん分類に変更された。その 8例中、5例で画像異常が新たに見つかり症候性局在関連性てんかんに、2例で SCN1A 遺伝子異常が明らかとなり Dravet 症候群に、1例で欠神発作の出現により小児欠神

てんかんと再分類された。West 症候群であった 20例中 7例が症候性局在関連性てんかんに、1例が Lennox-Gastaut 症候群に、2例が症候性全般てんかんに変容した。症候性もしくは潜因性の全般てんかんの 1例と分類不能の 1例が症候性全般てんかんと Lennox-Gastaut 症候群にそれぞれ診断変更された。

発作頻度に関しては、過去 5年間に発作を認めなかった症例が調査日 では 30例だったが、調査日 では 153例に大幅に増えた。一方、日単位や週単位で発作を認めていた症例が調査日 ではそれぞれ 38例と 13例であったが、調査日 では 28例と 10例であり、わずかに減少するのみであった。調査日 と調査日 の発作頻度の変化については有意差 ( $p < 0.001$ ) を認めた。

障害に関しては、調査日 では障害なしが 139例で、知的障害のみが 47例、運動障害のみが 1例、知的障害と運動障害の併存が 71例であった。調査日 では、障害なしが 126例に減少し、知的障害と運動障害の併存が 75例に増加した。知的障害のみが 55例、運動障害が 2例でいずれも増加した。治療に関しては、調査日 では抗てんかん薬を内服していなかったのが 37例だったが、調査日 では 120例に増加した。しかし、2剤以上内服していたのが 90例から 103例に増加した。調査日 と調査日 における内服数の変化に有意差を認めた ( $p < 0.047$ )。

2) 経過中に死亡した 10例 (Group 2)

経過中に死亡したのは男児 6例、女児 4例の計 10例であった。てんかんの平均発症年齢は 2歳 0ヵ月 (生後 1日~10歳 7ヵ月) で、7例が 1歳未満にてんかんを発症した。死亡時の年齢は 4~19歳で、平均死亡時年齢は 13歳 3ヵ月であった。8例に重度の基礎疾患があり、そのうち 7例に知的障害と運動障害が併存し

ていた。死亡時、6例で発作は抑制されておらず、3例は完全に抑制されていた。死因は5例がてんかん発作と無関係であり、4例は原因不明であった。1例は溺水でてんかん発作と関係していた可能性が考えられた。症例9は若年欠神てんかんで障害の併存はなかったが、欠神発作が週単位で持続していた。19歳時、全身けいれん後に突然死した。

### 3)脱落した 82例

脱落した 82例は 10年間の経過を把握できなかったが、6例で経過中にてんかん分類が変更されていた。2例は調査日 ではWest症候群と診断されていたが、経過中に 1例は症候性局在関連性てんかんに、もう 1例はLennox-Gastaut症候群に変容した。残りの 4例は潜因性局在関連性てんかんとされていたが、Panayiotopoulos症候群に再分類された。

#### [考察]

てんかんの原因は、調査日 の時点において 99例 (38.4%)で判明していた。残りの 159例は原因不明であったが、18例は中心・側頭部に棘波をもつ良性小児てんかんなどの特定のてんかん症候群に分類されていた。原因不明の割合は他の報告と類似するものであった。今後の画像検査や遺伝子検査の進歩により原因不明の割合は減少することが予想される。

発作頻度に関しては、5年間の発作抑制された症例が調査日 から調査日 で30例から153例(59.3%)で著増した。しかし 59.3%は他の報告に比べると低い。また、抗てんかん薬の内服数に関しても、内服を継続している症例が 138例 (53.5%)で、他の研究で報告されている 35%前後に比べて高い。これらの理由として、対象が難治てんかんを扱う施設の患者であることが考えられる。

調査日 での知的障害は 130例 (50.4%)、

運動障害は 77例 (29.8%)、知的障害と運動障害の併存が 75例 (29.1%)であり、これに関しては他の報告での知的障害合併率 (24%~39%) や運動障害合併率 (16%~46%) と類似していた。

てんかん分類の変更は 258例中 26例で、死亡の 10例中 2例で、脱落 82例中 6例で認められた。てんかんの分類の変更理由としては、新たなてんかん症候群がてんかん分類に加わることや年齢依存的にてんかんが変容すること、神経画像検査の精度向上に伴う新たな脳病変の検出、てんかんに関連する遺伝子異常の同定などであった。

死亡例に関しては、大半で重大な基礎疾患により早期にてんかんを発症しており、知的障害や運動障害を伴っていた。他の報告でも基礎疾患や早期のてんかん発症、障害の併存は死亡率の上昇に関係するとされている。

本研究の限界としては、脱落例が多かったこと、難治てんかんに対象が偏ったことなどが挙げられる。

#### [結論]

小児てんかんにおいて、10年間の経過をてんかん分類の変更も含めて明らかにすることができた。神経画像検査や遺伝子検査の進歩により、今後もてんかんの原因が明らかにされると思われる。発作予後や社会的問題、死亡率などの長期的な側面を理解するためには、より大規模で長期な調査が必要である。

#### F. 研究発表

1. 論文発表 (発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

1) Toda Y, Kobayashi K, Hayashi Y, Inoue T, Oka M, Endoh F, Yoshinaga H, Ohtsuka Y. High-frequency EEG activity in epileptic encephalopathy with suppression-bur

- st. *Brain Dev.* 2015; 37 (2): 230-236.
- 2) Kobayashi K, Akiyama T, Ohmori I, Yoshinaga H, Gotman J. Action potentials contribute to epileptic high-frequency oscillations recorded with electrodes remote from neurons. *Clin Neurophysiol.* 2015; 126 (5): 873-881.
  - 3) Kobayashi K, Yunoki K, Zensho K, Akiyama T, Oka M, Yoshinaga H. Trend figures assist with untrained emergency electroencephalogram interpretation. *Brain Dev.* 2015; 37 (5): 487-494.
  - 4) Kobayashi K, Akiyama T, Oka M, Endoh F, Yoshinaga H. A storm of fast (40-150 Hz) oscillations during hypsarrhythmia in West syndrome. *Ann Neurol.* 2015; 77 (1): 58-67.
  - 5) Akiyama T, Akiyama M, Kobayashi K, Okanishi T, Boelman CG, Nita D, Ochi A, Go CY, Snead III OC, Rutka JT, Drake JM, Chuang S, Otsubo H. Spatial relationship between fast and slow components of ictal activities and interictal epileptiform discharges in epileptic spasms. *Clin Neurophysiol.* 2015;126:1684-1691.
  - 6) Nakajiri T, Kobayashi K, Okamoto N, Oka M, Miya F, Kosaki K, Yoshinaga H. Late-onset epileptic spasms in a female patient with a CASK mutation. *Brain Dev.* 2015;37:919-923.
  - 7) Jacobs J, Vogt C, LeVan P, Zelmann R, Gotman G, Kobayashi K. The identification of distinct high-frequency oscillations during spikes delineates the SOZ better than high-frequency spectral power changes. *Clin Neurophysiol.* 2016; 127 (1): 129-142.
  - 8) Kobayashi K, Endoh F, Toda Y, Oka M, Baba H, Ohtsuka Y, Yoshinaga H. Occurrence of bilaterally independent epileptic spasms after a corpus callosotomy in West syndrome. *Brain Dev.* 2016;38(1):132-135.
  - 9) Otsuki T, Kim HD, Luan G, Inoue Y, Baba H, Oguni H, Hong SC, Kameyama S, Kobayashi K, Hirose S, Yamamoto H, Hamano H, Sugai K, FACE study group. Surgical versus medical treatment for children with epileptic encephalopathy in infancy and early childhood: results of an international multicenter cohort study in Far-East Asia (the FACE study). *Brain Dev.* 2016; 38 (5): 449-460.
  - 10) Saitoh M, Kobayashi K, Ohmori I, Tanaka Y, Tanaka K, Inoue T, Horino A, Ohmura K, Kumakura A, Takei Y, Hirabayashi S, Kajimoto M, Uchida T, Yamazaki S, Shiihara T, Kumagai T, Kasai M, Terashima H, Kubota M, Mizuguchi M. Cytokine-related and sodium channel polymorphism as candidate predisposing factors for childhood encephalopathy FIRES/AERRPS. *J Neurol Sci.* 2016; 368: 272-276.
  - 11) Shibata T, Yoshinaga H, Akiyama T, Kobayashi K. A study on spike focus-dependence of high-frequency activity in idiopathic focal epilepsy in childhood. *Epilepsia Open.* 2016;1(3-4): 121-129.
  - 12) Kobayashi K, Akiyama T, Oka M, Endoh F, Yoshinaga H. Fast (40-150 Hz) oscillations are associated with positive slow waves in the ictal EEGs of epileptic spasms in West syndrome. *Brain Dev.* 2016; 38 (10): 909-914.
  - 13) Kobayashi Y, Hanaoka Y, Akiyama T, Ohmori I, Ouchida M, Yamamoto T, Oka M, Y

oshinaga H, Kobayashi K. A case of Dravet syndrome with cortical myoclonus indicated by jerk-locked back-averaging of electroencephalogram data. Brain Dev. in press. doi: 10.1016/j.braindev.2016.07.005

14) Hanaoka Y, Yoshinaga H, Kobayashi K. A ten-year follow-up cohort study of childhood epilepsy: Changes in epilepsy diagnosis with age. Brain Dev. doi: 10.1016/j.braindev. 2016.10.011

## 2.学会発表等

1) Kobayashi K, Endoh F, Toda Y, Oka M, Baba H, Ohtsuka Y, Yoshinaga H. Occurrence of bilaterally independent epileptic spasms after a corpus callosotomy in West syndrome (脳梁離断術後に左右独立性 epileptic spasmsを認めた West症候群の1例). 第49回日本てんかん学会学術集会 (長崎) 2015. 10. 31.

2) Kobayashi K. Spike-associated high-frequency oscillations in scalp EEG in childhood epilepsy. 13th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology. Taipei, 20

15.5.14.

3) Kobayashi K, Akiyama T, Oka M, Endoh F, Yoshinaga H. A storm of fast (40-150 Hz) oscillations during hypsarrhythmia in West syndrome. Philadelphia, 2015.12.6.

4) Kobayashi K. Scalp HFOs in various childhood epilepsies. 2nd International Workshop on High Frequency Oscillations in Epilepsy-A scientific and teaching workshop. Freiburg, Germany, 2016.3.10-12.

## 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 本田 涼子 国立病院機構 長崎医療センター小児科

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行う

A．研究目的

平成26年度からの研究継続として、希少難治性てんかんの全国規模のレジストリ構築のために、九州沖縄地区のコーディネーターとして登録を進める。

B．研究方法

平成28年1月から12月までに当院てんかんセンターを受診した患者のうち、保護者からの同意が得られた35名について、研究班（JRESG: Japan Rare Epilepsy Syndrome Study Group）のプロトコルに従ってレジストリへの登録を行った。

（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

平成28年度の長崎医療センターにおける新規登録症例数は26例（全登録期間で累計60例）を登録できた。平均登録時年齢は6歳5ヶ月（中央値6歳3ヶ月）で、0歳児が3例、1～3歳が7例、4～6歳が4例、7歳～12歳が11例、13歳以上が1例だった。男女比は男12例、女14例であ

った。

てんかん症候群の内訳は大田原症候群1例、West症候群4例、Lennox-Gastaut症候群5例、Rasmussen脳炎1例、Rett症候群1例、その他の焦点てんかん15例であった。

原因となる疾患としては神経皮膚症候群3例（結節性硬化症2例、神経線維腫症1型1例）、皮質発達異常による奇形12例（片側巨脳症2例、限局性皮質形成異常10例）、ミトコンドリア病1例、腫瘍2例（Ganglioglioma1例、海綿状血管腫1例）、低酸素性虚血性脳症1例、感染症1例（先天性CMV感染症）、遺伝子異常2例（STCBP1遺伝子異常1例、CDKL5遺伝子異常1例）、不明5例であった。

治療に関しては、ACTH療法の既往がある症例が13例（大田原症候群1例、West症候群4例、Lennox-Gastaut症候群4例、Rett症候群1例、その他の焦点てんかん4例）であった。27例中25例で外科治療が行われており、内訳は初回手術で病変/脳葉切除が9例、多葉離断/切除が1例、半球離断術が2例、脳梁離断術が13例であった。複数回の手術を施行された患者が8例あり、うち脳梁離断術後に二期的に切除外科を施行した症例が7例（病変/脳葉切除が3例、多葉離断術が3例、半球離断術が1例）含まれていた。当院では小児に対する硬膜下電極留置例も多く、25例中10例で硬膜下電極留置の既往を認めた。



#### D. 考察と結論

小児例、外科症例が多いのが当院の特徴であるが、今後予後追跡調査を行うことで稀少難治性てんかんの治療方針の構築に役立つようなデータが提供できる可能性があると考えられる。

#### E. 研究発表

##### 論文発表

- Standards for data acquisition and software-based analysis of in vivo electroencephalography recordings from animals: report from the ILAE-AES joint translational task force of the ILAE. Moyer J T, Gnatkovsky V, Ono T, Otahal J, Wagenaar J, Stacey WC, Noebels J, Ikeda A, Staley K, de Curtis M, Litt B, Galanopoulou AS *Epilepsia* (in press).
- West症候群に対する脳梁離断術と切除外科手術を用いた多段階外科治療：発作と発達に対する効果．小野智恵、馬場啓至、戸田啓介、本田涼子．*小児の脳神経* 2016; 40 (5):392-383.
- てんかん外科治療の現状と展望．難病と在宅ケア．本田涼子．2016; 22 (7); 51-55.
- 小児難治性てんかんの治療とマネジメントについて．本田涼子．*日本小児科学会雑誌* 2017;1221(1):41-50.

##### 学会発表

- AES/ILAE Translational Task Force Task 3 Preclinical CDEs for Epilepsy Research: Rodent EEG CDEs/CRF. Ono T. American Epilepsy Society 69th Annual Meeting, Houston, TX, USA, 2016/12/3-6.
- 長崎医療センターにおける脳梁離断術

の長期予後．戸田啓介、馬場啓至、小野智恵、本田涼子．第39回日本てんかん外科学会．江陽グランドホテル（仙台市）．2016年1月22日

- 正確で安全な脳梁離断術: keep on the midline track. 小野智恵、馬場啓至、戸田啓介．第39回日本てんかん外科学会、仙台、2016年1月21-22日
- てんかん外科とdeveloping brain.小野智恵．第32回奈良小児てんかん研究会．2016年2月25日．
- 脳梁離断術後に残存したsubtle partial seizuresと一側後方皮質の持続性てんかん放電．小野智恵、本田涼子、小出憲呼、馬場啓至、戸田啓介．第23回九州山口てんかん外科研究会，2016年3月5日．
- Subway map of Epileptogenicity. 小野智恵．第23回九州山口てんかん外科研究会，2016年3月5日．
- 生後より嘔吐発作を繰り返したLhermitte-Duclos diseaseの一例．柚川知香、小野智恵、本田涼子、馬場啓至、福田雄高、日宇健、牛島隆二郎、戸田啓介、堤圭介．第100回日本脳神経外科学会九州支部会、福岡，2016年3月12日．
- 脳梁離断術後に短い強直発作が群発したLennox-Gastaut症候群3例の臨床的特徴．本田涼子、小野智恵、戸田啓介、小出憲呼、安忠輝、田中茂樹、馬場啓至．第58回日本小児神経学会学術集会．東京．2016年6月3-5日．
- 小児の側頭葉てんかんと海馬硬化、熱性けいれんに関する検討．小出憲呼、本田涼子、安忠輝、田中茂樹、小野智恵、戸田啓介、馬場啓至．第58回日本小児神経学会学術集会．東京．2016年6月3-5日．
- 生後より嘔吐発作を繰り返したLhermitte-Duclos diseaseの1例．柚川知香、本田涼子、小野智恵、戸田啓介、小出憲呼、安忠輝、

田中茂樹、馬場啓至．第58回日本小児神経学会学術集会．東京．2016年6月3-5日．

11． 小児の難治性てんかんの治療の実際．  
本田涼子．第58回日本小児神経学会学術集会  
ランチョンセミナー．東京．2016年6月3-5  
日．

12． 一側後方皮質の異常によるてんかん性  
脳症．小野智恵、本田涼子、戸田啓介、馬場  
啓至．第11回てんかん学会九州地方会、福岡、  
2016年7月9日．

13． 長崎医療センターにおける迷走神経刺  
激療法の適応と予後．戸田啓介、小野智恵、  
本田涼子、馬場啓至．第24回九州・山口機能  
神経外科セミナー（柳川市）．2016年8月20  
日

14． 部分切除で寛解を維持しているラスム  
ッセン脳炎の1例．小出憲呼、本田涼子、小野  
智恵、戸田啓介、馬場啓至．第50回てんかん  
学会学術集会．静岡．2016年10月7-9日．

15． Lennox-Gastaut症候群の脳梁離断術後  
の脳波の変化に関する検討．本田涼子、小野  
智恵、戸田啓介、小出憲呼、安忠輝、田中茂  
樹、馬場啓至．第50回てんかん学会学術集会．  
グランシップ（静岡市）．2016年10月7-9日．

16． 内側側頭葉腫瘍の手術．小野智恵、戸  
田啓介、佐藤慧、日宇健、牛島隆二郎、堤圭  
介．第31回長崎脳神経疾患治療研究会、長崎、  
2016年10月31日．

17． 脳疾患急性期における抗てんかん治療．

小野智恵．第2回長崎脳神経外科フォーラム、  
長崎、2016年11月1日．

18． ムコ多糖症の女性症例に対する酵素補  
充療法の長期経過．本田涼子．第2回女性医  
師による九州先天代謝異常症ネットワークミ  
ーティング．福岡．2016年11月12日．

19． 早期から外科治療を検討した方がよか  
った症例．本田涼子．Pediatric Epilepsy T  
reatment Seminar．福岡．2016年11月19日．

20． 先天性脳梁欠損に局在関連てんかんを  
合併した症例．尾曲久美、本田涼子、小野智  
恵、戸田啓介、安忠輝、田中茂樹、馬場啓至．  
第37回長崎てんかん研究会．長崎．2016年1  
1月24日．

21． 側頭葉てんかんの一手術例より発作時  
言語症状を考察する．戸田啓介、小野智恵、  
本田涼子、馬場啓至、伊東正博、黒濱大和．  
第37回長崎てんかん研究会．長崎．2016年11  
月24日

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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等研究事業）

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

研究要旨

日本神経学会との連携、および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主な対象として、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作成とレジストリー構築をおこなった。

研究協力者

人見健文：同 臨床病態検査学 助教  
小林勝哉：同 臨床神経学 特定病院助教  
藤井大樹、本多正幸：同 臨床神経学 医員  
小林勝哉：同 臨床神経学 特定病院助教  
松本理器：同 臨床神経学 准教授  
下竹昭寛：同 てんかん・運動異常生理学 特定助教

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。自己免疫性てんかんについては、近年疾患概念が確立されてきた疾患であり、当院では積極的に自己抗体含めた各種の検査を行い、本疾患を示唆する所見が得られた場合に登録した。

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

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

### 1. レジストリ登録の継続と更新

当院からは主に(1)自己免疫性てんかん、(2)進行性ミオクローヌステんかん(Unverricht-Lundborg病(ULD)など)、(3)およびその類縁疾患であるFamilial adult myoclonus epilepsy (FAME)(良性成人型家族性ミオクローヌステんかんBenign adult onset familial myoclonus epilepsy (BAFME)と同一疾患)(以下BAFME/FAMEと記載)の患者を主たる対象疾患として登録を継続し、また現状について最新の情報への更新を行った。当院が中心となった登録内訳は、(1)自己免疫性てんかんが21例、(2)進行性ミオクローヌステんかんが25例であった。

### 2. 診断基準作成

(1)自己免疫性てんかんに関しては、疑い症例を含む自験例の111例を対象にして、診断アルゴリズムをoperational definitionとして提唱した(坂本ら、日本神経学会年次学術集会、2016; 日本てんかん学会年次集会、2016)。

今年度は24疾病が第3次指定難病として追加登録され、その中に、(2)進行性ミオクローヌステんかんであるULDとLafora病、また(3)その類縁疾患であるBAFME/FAMEが認められた。BAFMEに関しては、平成20年度厚労省班会議(渡辺班)での全国調査の100例の臨床特徴の再集計を行い、本邦症例の詳細な臨床像に関して報告準備中である。

### 3. 進行性ミオクローヌステんかん等へのペランパネルの有効性：前向き臨床研究グループの発足

(2)進行性ミオクローヌステんかんや無酸素脳漿で認める皮質ミオクローヌスに対して、ペランパネルが著効を示しADLを著しく改善することが諸外国から症例蓄積研究として報告されてきている(Goldsmith et al., 2016)。ILAE(国際抗てんかん連盟)のアジアオセアニアchapter(CAOA)での国際共同臨床研究として、前向き臨床研究グループを本年度(2016年9月)に発足して現在準備中である。本邦での臨床研究を本レジストリでの共同協力体制を基軸に図る予定である。

### 4. 進行性ミオクローヌステんかんおよびその類縁疾患に関する書籍作成

本邦の臨床医へ向けて、(2)進行性ミオクローヌステんかん、(3)BAFME/FAMEに関して、疾患病態の理解などを目的とした包括的な内容の総説および書籍の作成に貢献した。

## D. 考察

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。

さらに、本研究により、以下の様に、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。

1) レジストリの展開・2次調査等について  
(1)自己免疫性てんかん、(2)進行性ミオクロー

ーヌステんかんの中でも特に ULD、(3)およびその類縁疾患である BAFME/FAMEを対象として検討した。(1)に関しては、自己免疫性てんかんの臨床的スペクトラムを明らかにする必要があり、今年度は診断と亜型分類のアルゴリズムを作成した。今後さらに過去例および登録例の推移を検討していく。(2)に関しては、病態の程度の層別解析と、薬剤による治療効果を含めてその前方視的推移を検討していく。(3)に関しては、抽出例の先導的調査から得られた、母系優位のclinical anticipation、高齢群の加速度的進行、大発作症状未発症群の早期抽出の方法論の検索、を今後検討していく予定である。(2)と(3)の症例は、遠方在住からの紹介例が多く、近医へ逆紹介または受診間隔があくため登録の同意が得られていない症例もあり、今後の課題である。

## 2) ガイドライン作成について

ガイドライン作成の情報は、今後のレジストリの展開の規模に影響される。そのために、一般論として、

a) (1)から(3)の疾患に関して、1)の検討結果を加味する、b) ガイドラインに資する統計学的あるいは高い特異度の情報が得られない場合は、clinical practice parameterレベルの新規情報をまとめる、c) あるいはoperational definitionを策定して今後前方視的な情報の収集と解析によりその適否を検討すると、段階的に対応する方策を前年度から引き続き検討した。その結果、本年度指定難病となったULD、Lafora病、BAFME/FAMEの厚労省による政策医療としての診断基準は、上記の全てを加味した形となった。

## 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主な対象として、レジストリ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。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

#### 英文

1. Usami K, Matsumoto R, Sawamoto N, Murakami H, Inouchi M, Fumuro T, Shimotake A, Kato T, Mima T, Shirozu H, Masuda H, Fukuyama H, Takahashi R, Kameyama S, Ikeda A. Epileptic network of hypothalamic hamartoma: An EEG-fMRI study. *Epilepsy Res.* 2016, 125:1-9.
2. Chen Y, Shimotake A, Matsumoto R, Kunieda T, Kikuchi T, Miyamoto S, Fukuyama H, Takahashi R, Ikeda A, Lambon-Ralph M. The 'when' and 'where' of semantic coding in the anterior temporal lobe: temporal representational similarity analysis of electrocorticogram data. *Cortex.* 2016, 79:1-13.
3. Imamura H, Matsumoto R, Takaya S, Nakagawa T, Shimotake A, Kikuchi T, Sawamoto N, Kunieda T, Mikuni N, Miyamoto S, Fukuyama H, Takahashi R, Ikeda A. Network specific change in white matter integrity in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 2016, 120:65-72.
4. Ito S, Yano I, Hashi S, Tsuda M, Sugimoto M, Yonezawa A, Ikeda A, Matsubara K. Population Pharmacokinetic Modeling of Levetiracetam in Pediatric and Adult Patients With Epilepsy by Using Routinely Monitored Data. *Ther Drug Monit.* 2016, 38:371-378.
5. Hitomi T, Kobayashi K, Sakurai T, Ued

- a S, Jingami N, Kanazawa K, Matsumoto R, Takahashi R, Ikeda A. Benign adult familial myoclonus epilepsy is a progressive disorder: no longer idiopathic generalized epilepsy. *Epileptic Disord* 2016, 18: 67-72.
6. Neshige S, Kobayashi K, Shimotake A, Iemura T, Matsumoto R, Nishinaka K, Matsumoto M, Takahashi R, Ikeda A. An elderly woman with exaggerated startle reflex and unconscious drop attack. *Neurology and Clinical Neuroscience* 2016 in press. DOI : 10.1111/ncn3.12055.
7. Fukuma K, Ihara M, Miyashita K, Motoyama R, Tanaka T, Kajimoto K, Ikeda A, Nagatsuka K: Right parietal source in Mahjong-induced seizure: a system epilepsy of focal origin, *Clinical Case Report*. 2016 Aug 23;4(10):948-951. eCollection 2016.
8. Fumoto N, Matsumoto R, Kawamata J, Kobayashi S, Kondo T, Shimotake A, Kitamura K, Koshiba Y, Kinoshita M, Kawasaki J, Yamashita H, Takahashi R, Ikeda A: A novel LGI1 mutation in a Japanese ADLTE family, *Neurol Clin Neurosci* (in press)
9. Yamao Y, Suzuki K, Kunieda T, Matsumoto R, Arakawa Y, Nakae T, Nishida S, Inano R, Shibata S, Shimotake A, Kikuchi T, Sawamoto N, Mikuni N, Ikeda A, Fukuyama H, Miyamoto S. Clinical impact of intraoperative CCEP monitoring in evaluating the dorsal language white matter pathway. *Human Brain Mapping*, (in press)
10. Fujiwara Y, Matsumoto R, Nakae T, Usami K, Matsushashi M, Kikuchi T, Yoshida K, Kunieda T, Miyamoto S, Mima T, Ikeda A, Osu R: Neural pattern similarity between contra- and ipsilateral movements in high-frequency band of human electrocorticograms. *Human Brain Mapping* (in press).
11. Shibata S, Matsushashi M, Kunieda T, Yamao Y, Inano R, Kikuchi T, Imamura H, Takaya S, Matsumoto R, Ikeda A, Takahashi R, Mima T, Fukuyama H, Mikuni N, Miyamoto S: Magnetoencephalography with temporal spread imaging to visualize propagation of epileptic activity. *Clin Neurophysiol* (in press)
12. Kinoshita H, Maki T, Hata M, Nakayama Y, Yamashita H, Sawamoto N, Ikeda A, Takahashi R: Convergence paralysis caused by a localized cerebral infarction affecting the white matter underlying the right frontal eye field, *J Neurology* (in press)
13. Yamamoto T, Kubota Y, Murayama H, Ozeki H, Numachi Y, Ikeda A, the Lamictal 200776 Study Group: Appropriate conversion from valproate monotherapy to lamotrigine monotherapy in Japanese women with epilepsy, *Epilepsy and Seizure* (in press).
14. Iha HA, Kunisawa N, Shimizu S, Tokudome K, Mukai T, Kinboshi M, Ikeda A, Ito H, Serikawa T, Ohno Y: Nicotine elicits convulsive seizures by activating amygdala neurons via  $\alpha 7$  nicotinic acetylcholine receptors. *Front Pharmacol*. 2017 Feb 9;8:57. doi: 10.3389/fphar.2017.00057. eCollection 2017.
- 和文
15. 中谷光良、月野光博、高橋良輔、池田昭夫：バラシクロピルによる一過性の周期性同

期性放電を伴う薬剤性脳症をきたした高齢者例, 臨床神経学 2016;56:504-507.

16. 月田和人、下竹昭寛、中谷光良、高橋幸利、池田昭夫、高橋良輔：辺縁系脳炎で発症した神経梅毒の1例、臨床神経学（印刷中）

17. 谷岡洸介、人見健文、松本理器、高橋良輔、飛松省三、犬塚貴、吉良潤一、楠進、池田昭夫：日本神経学会における脳波判読セミナー受講者のアンケート調査：脳波教育の過去5年間の実態、ニーズおよびその変遷、臨床神経学（印刷中）

18. 高橋愛由子、津田真弘、矢野育子、端幸代、都築徹教、杉本充弘、米澤淳、池田昭夫、松原和夫：新規抗てんかん薬の血中濃度モニタリングデータの解析（印刷中）

#### 書籍 Book chapters

##### 英文

1. Ikeda A: Subdural EEG in frontal lobe epilepsy. Invasive Studies of the Human Epileptic Brain: Principles and Practice of Invasive Brain Recordings and Stimulation in Epilepsy., Oxford University Press, London, 2016, in press.

##### 和文

2. 塚田剛史、井上岳司、池田昭夫：てんかん、神経疾患、内科診療実践マニュアル第2版、日本臨床内科医会編、日本医学出版、東京、2016、538-547.

3. 藤井大樹、池田昭夫：失神、痙攣、症候編、内科診療実践マニュアル第2版、日本臨床内科医会編、日本医学出版、東京、2016、26-29.

4. 吉村元、池田昭夫：てんかん、JMEDI治療法便覧2016～私の治療～、猿田享男、北村総一郎総監修、水澤英洋神経分野編、日本医事新報社、東京、2016(印刷中)

5. 池田昭夫、田中達也：国際関係、てんかん

医療の世界的動向と、国際組織の中の日本てんかん学会、てんかん白書、日本てんかん学会てんかん白書編集委員会編、南江堂(東京)、2016 119-121

6. 池田昭夫：専門職（医師と医学生）、てんかん白書、日本てんかん学会てんかん白書編集委員会編、南江堂（東京）、2016、（印刷中）

7. 田中達也、池田昭夫：世界のてんかんの潮流、日本てんかん学会50周年記念誌、50周年記念誌編集委員会編、診断と治療社（東京）、2016、33-34

8. 加藤元博、池田昭夫：生理的検査と画像の歴史、日本てんかん学会50周年記念誌、50周年記念誌編集委員会編、診断と治療社（東京）、2016、43-44

9. 村井智彦、人見健文、池田昭夫：進行性ミオクローヌステんかん—成人、稀少てんかんの診療指標、井上有史他編、診断と治療社（東京）、2016（印刷中）

10. 坂本光弘、松本理器、池田昭夫：自己免疫介在性脳炎・脳症、稀少てんかんの診療指標、井上有史他編、診断と治療社（東京）、2016（印刷中）

11. 下竹昭寛、池田昭夫、第1章・脳波・6. てんかん・a. 総論, in: 飛松省三 (Ed.), ここが知りたい! 臨床神経生理, 中外医学社, 東京, 2016, 34-36 (225).

12. 井上岳司、池田昭夫、第1章・脳波・14. 脳波レポート(作成・判読所見), in: 飛松省三 (Ed.), ここが知りたい! 臨床神経生理, 中外医学社, 東京, 2016, 75-78 (225).

13. 井上岳司、池田昭夫、てんかん外来, 外来診察の基本的な流れ, 鑑別診断, in: 辻貞俊 (Ed.), 神経内科外来シリーズ4, メジカルビュー社, 東京, 2016, 46-52 (232).

14. 人見健文、寺田清人、池田昭夫：第9章・ミオクローヌス・第1部・不随意運動, 不随意

運動の診断と治療 改訂第2版, 診断と治療社, 東京, 2016, 158-182.

15. 小林勝哉, 人見健文, 松本理器, 池田昭夫: てんかんにおけるBorderzone, Annual Review 神経 2016 中外医学社, 東京, 2016, 260-270.

16. 村井智彦, 井上岳司, 池田昭夫: 第7章 てんかん 1 包括的な治療指針, EBMに基づく脳神経疾患の基本治療指針 第4版, メジカルビュー社, 東京, 2016, 370-384 (807).

17. 金星匡人、大野行弘、池田昭夫: 分子標的治療、てんかんを中心に、中山書店(東京)、(印刷中)

18. 人見健文、池田昭夫: Benign adult familial myoclonus epilepsy (BAFME): 良性成人型家族性ミオクローヌステんかん、てんかん用語辞典、日本てんかん学会(東京)、(印刷中)

19. 池田昭夫: 中山人間科学振興財団25周年記念に寄せて、中山人間科学振興財団(東京)、2016. 150-151.

20. 池田昭夫: てんかんフロンティア、未来へのnew trend, 鶴紀子、田中達也、池田昭夫(編)、新興医学、東京、2017, (印刷中)

## 総説 Review papers

### 英文

1. Kinoshita M, Ikeda A: Phantom of oscillation: Operational definition bound to improve. editorial. Clin Neurophysiol, 2016, 127(1):8-9.

2. Moyer JT, Gnatkovsky V, Ono T, Otáhal J, Wagenaar J, William C. Stacey W, Noebels J, Akio Ikeda A, Staley K, de Curtis M, Litt B, Galanopoulou AS: Standards for data acquisition and software-based analysis of in vivo electroencephalography recordings from animals: report from the ILAE-AES joint translational task force, Epilepsia (in press)

3. Zijlmans M, Worrell G, Duempelmann M, Stieglitz T, Barborica A, Heers M, Ikeda A, Usui N, Le Van Quyen M: How to record high frequency oscillations in epilepsy: a practical guideline, Epilepsia (in press)

4. Shilpa K, D'Ambrosio R, Duveau V, Corinne R, Garcia-Cairasco N, Ikeda A, de Curtis M, Galanopoulou A, Kelly K: Methodological standards and interpretation of video-EEG in adult control rodents. A TASK1-WG1 report of the AES/ILAE Translational Task Force of the ILAE, Epilepsia (in press)

5. Raimondo JV, Heinemann U, de Curtis M, Goodkin HP, Dulla CG, Janigro D, Ikeda A, Lin CCK, Jiruska P, Galanopoulou AS, Bernard C, TASK1-WG4 group of the AES/ILAE Translational Task Force of the Neurobiology Commission of the ILAE: Methodological standards for in vitro models of epilepsy and epileptic seizures, Epilepsia (in press)

6. 音成秀一郎, 池田昭夫: てんかんの診断、実践! 神経救急(neurocritical care), 診断と治療 特集 2016 (印刷中)

### 和文

7. 太田真紀子、人見健文、池田昭夫: 特発性全般てんかん、神経疾患治療ノート, Clinical Neuroscience, 2016 34巻11号1274-1276.

8. 池田昭夫: てんかんの診断と病型分類、てんかん: 内科医が知っておくべき診療ポイントと治療の最前線, 日内会誌105; 2016. 1348-1357.



9. 音成秀一郎, 池田昭夫: 本邦における高齢者てんかんの臨床的特徴, 新薬と臨牀. 65巻 6号, 2016, 840-845.
10. 井内盛遠, 池田昭夫: wide-band EEGの時間周波数解析, 目で見るてんかん, Epilepsy 2016, 10: 4-7.
11. 十川純平, 松本理器, 池田昭夫: てんかん病態下の脳内ネットワーク, Clinical Neuroscience. 2016, 34(6): 713-716.
12. 池田昭夫: てんかん発作の発現機構: red slowはあるか? 脳神経外科ジャーナル. 2016, 128-136.
13. 池田昭夫: てんかん診療を考える, 正しい診断と治療のために, クレデンシャル. 2016, 5-12.
14. 池田昭夫: AES2015印象記, 第69回米国てんかん学会記録集, 2016.
15. 池田昭夫: 編集後記, 臨床神経学, 56; 307, 2016.
16. 藤井大樹, 池田昭夫: 特集「これからのてんかん医療～ペランパネルへの期待～」AMPA受容体とてんかん原性(病態), クリニシアン, エーザイ, 東京, 2016, 63(5-6):29-35.
17. 武山博文, 松本理器, 池田昭夫: くすぶり型辺縁系脳炎と自律神経, 神経内科. 2016, 84(1): 58-61.
18. 池田昭夫: てんかん問題解説、神経内科専門医試験問題解答と解説、日本神経学会編、南江堂(東京)、(印刷中)
19. 藤井大樹、池田昭夫: フィコンパ®(ペランパネル)、連載企画「注目の新薬」、診断と治療(印刷中)
20. 矢野育子、池田昭夫: 抗てんかん薬、新薬展望2017、第III部 治療における最近の新薬の位置付け(薬効別)～新薬の広場～、医薬ジャーナル(印刷中)
21. 田中智貴、松本理器、池田昭夫: 脳卒中後てんかん、脳血管障害に伴う慢性期症状の管理、日本医師会雑誌、特別号1、生涯教育シリーズ、(印刷中)
22. 人見健文、松本理器、池田昭夫: デジタル脳波の記録・判読指針、特集I 脳波～過去・現在・未来、神経内科、85: 402-409, 2016.

## 2. 学会発表

### 招請講演・シンポジウムなど

#### 国際学会

1. Ikeda A: Advanced techniques in HFO analysis. (symposium) Workshop HFOs and the Epileptogenic Zone, 11th Asian & Oceanian Epilepsy Congress(AOEC) (2016/05/13-16, Hongkong, China)
2. Ikeda A: Exploring the mysteries of EEG: Can infraslow and DC shift improve epilepsy treatment? (招待講演) The Masakazu Seino Memorial Lecture, 11th Asian & Oceanian Epilepsy Congress(AOEC) (2016/05/13-16, Hong Kong, China)
3. Ikeda A: HFO synchronization and epilepsy network, Parallel session Stereo-EEG and Brain Networks (symposium), 11th Asian & Oceanian Epilepsy Congress(AOEC) (2016/05/13-16, Hong Kong, China)
4. Hitomi T, Kobayashi K, Takahashi R, Ikeda A: Updates of Neurophysiological Biomarkers in the Genetic Generalized Epilepsy (symposium), The 9th KES-JES Joint Symposium, 21st Korean Epilepsy Congress, 2016/6/17-18, Seoul, South Korea
5. Ikeda A: Glia, DC shifts/red slow, and epilepsy (招待講演), 2016 Annual Meeting of Korean Neurological Association (4th to 5th of November 2016 I, Seoul, Korea)
6. Ikeda A, Matsumoto R, Kunieda T, Yamano Y, Kikuchi T: Intraoperative, higher co

rtical function monitoring (symposium), Intraoperative neuromonitoring (IONM) Satellite Symposium, 016 Annual Meeting of Korean Neurological Association (Nov 4, 2016, Seoul)

7. Ikeda A: EEG biomarker of epilepsy (symposium), CAO A-AOEC Joint Symposium at the 10th AESC, 10th Asian Epilepsy Surgery Congress (AESC) (Nov 5, 2016, Songdo, Korea)

8. Ikeda A: Interictal slow shifts by macroinvasive electrodes, Consensus for recording and analysis of wide-band EEG in clinical epilepsy (symposium), Annual meeting of American Clinical Neurophysiology Society, (Feb 11, 2017, Phoenix, AZ, USA)

9. Ikeda A, et al: Cortico-cortical Evoked Potentials -a practical review, (symposium), Annual meeting of American Clinical Neurophysiology Society, (Feb 11, 2017, Phoenix, AZ, USA)

#### 国内学会

10. 池田昭夫：てんかん原性の臨床生理学的biomarker：red slowはあるか？，第12回日本てんかん学会近畿地方会，大阪，2016/7/23

11. 池田昭夫：Hands-on 3「脳波」，日本神経学会学術大会 第13回生涯教育セミナー，神戸，2016/5/21.

12. 池田昭夫：Uncommon, but important causes of epilepsy and seizure, 第57回日本神経学会学術大会 International Educational Session 03 How to Manage Seizures, 神戸，2016/5/18~21

13. 池田昭夫：オシロロジーからみた神経疾患の病態と治療，第57回日本神経学会学術大会(シンポジウム 成人てんかんとオシロロ

ジー)，神戸市，2016/5/18~21.

14. 吉村元、松本理器、池田昭夫、幸原伸夫：高齢者てんかん重積状態の臨床的特徴と治療（シンポジウム 治るてんかん：高齢者てんかんの診断と治療）、第57回日本神経学会学術大会，神戸，2016/5/20.

15. 池田昭夫：臨床てんかん学におけるwide-band EEGの概要と有用性（イブニングセミナー）、第50回日本てんかん学会(2016/10/7、静岡)

16. 池田昭夫：JESスカラーシップ、Sponsored awardの意義、企画セッション10、てんかん学研修システムを考える、第50回日本てんかん学会(2016/10/7、静岡)

17. 池田昭夫：頭痛診療医に必要なてんかんの知識と鑑別診断：症例を通じて（てんかんと片頭痛の興奮性の違いは？）、第44回日本頭痛学会総会ランチョンセミナー3(2016/10/21、静岡)

18. 池田昭夫：てんかん原性の臨床生理学的biomarker：red slowはあるか？第42回日本臨床神経生理学会 教育講演11(2016/10/27、郡山)

19. 池田昭夫：前頭葉てんかんの発作症候・特徴と脳波、第4回石川県てんかん医療研究会教育セミナー(2016/11/20、金沢)

20. 池田昭夫：脳機能マッピング、第3回ふじさん・てんかん脳波ハンズオンセミナー(2016/11/27、神奈川)

21. 池田昭夫：臨床てんかん病態におけるグリア機能の臨床的意義、第40回日本てんかん外科学会、シンポジウム2 てんかん焦点診断の進歩、(2017/1/26、大阪)

22. 池田昭夫：頭痛診療医に必要なてんかんの知識と鑑別診断：てんかんと片頭痛の興奮性の違いは？頭痛フォーラム2017、(2017/2/26、東京)

一般発表 Oral and poster presentations

<国際学会>

1. Daifu M, Matsumoto R, Ikeda A. et al : The ventral part of the anterior temporal lobe actively engages in Kanji word processing: a direct cortical stimulation study. 70th American Epilepsy Society Annual Meeting. Houston/USA, 2016/12/2-6
2. Kobayashi K, Hitomi T, Matsumoto R, Ikeda A, et al : Clinical core symptoms are rather homogeneous in nationwide survey of benign adult familial myoclonus epilepsy in Japan. 70th American Epilepsy Society Annual Meeting. Houston/USA, 2016/12/2-6

国内学会 Domestic presentations

英語発表

3. Nakatani M, Matsumoto R, Kobayashi K, Hitomi T, Inouchi M, Matsuhashi M, Kinoshita M, Kunieda T, Miyamoto S, Hattori N, Takahashi R, Ikeda A. : Repeated, cortical stimulation inhibits epileptic excitability in human epileptic focus, 第57回日本神経学会学術大会, 神戸, 2016/5/18-5/21.
4. Takeyama H, Matsumoto M, Usami K, Shimotake A, Kunieda T, Miyamoto S, Takahashi R, Ikeda A. : Which areas inhibit motor responses? Direct evidence from subdural recordings., 第57回日本神経学会学術大会, 神戸、神戸国際会議場, 2016/5/18-21.
5. Togawa J, Inouchi M, Matsumoto R, Matsuhashi M, Kobayashi K, Usami K, Hitomi T, Kunieda T, Miyamoto S, Takahashi R, Ikeda A. : Enhancement of coupling between slow waves and high gamma activities during slow wave sleep in human, 第57回日本

神経学会学術大会, 2016/5/18-21.

6. Daifu M, Inouchi M, Kanazawa K, Matsuhashi M, Inoue T, Kobayashi K, Shimotake A, Hitomi T, Matsumoto R, Kunieda T, Miyamoto S, Takahashi R, Ikeda A. : Surrogate marker of intracranially recorded ictal DC shifts and HFOs in human focal epilepsy. 第57回日本神経学会学術大会. 神戸、神戸国際会議場, 2016/5/18-21.
7. Neshige S, Sakurai T, Kobayashi K, Shimotake A, Matsuhashi M, Matsumoto R, Hitomi T, Matsumoto M, Takahashi R, Ikeda A. : Wide-band Electroencephalographic (ECoG) data analysis in primary sensorimotor (SI-MI) area. 第57回日本神経学会学術大会. 神戸国際会議場. 2016/5/18-21.
8. Shimotake A, Matsumoto R, Togo M, Kunieda T, Ikeda A. : Functional mapping of praxis network: Electrical cortical stimulation study. (ポスター) The 1st International Symposium on Embodied-Brain Systems Science(EMBOSS2016), 2016/5/8-9, Tokyo
9. Sakamoto M, Matsumoto R, Shimotake A, Nakae T, Kunieda T, Ikeda A. : Role of left ventral precentral gyrus in apraxia of speech: documents with electrical cortical stimulation and focal resection. (ポスター) The 1st International Symposium on Embodied-Brain Systems Science(EMBOSS 2016), 2016/5/8-9, Tokyo
10. Togo M, Matsumoto R, Shimotake A, Inouchi M, Kunieda T, Ikeda A. : Functional connectivity from human superior parietal lobule and medial parietal lobe: a cortico-cortical evoked potential(CCEP) study. (ポスター) The 1st International Symposium on Embodied-Brain Systems Sci

- ence(EMBOSS2016), 2016/5/8-9, Tokyo
11. Daifu M, Matsumoto R, Shimotake A, Sakamoto M, Ota M, Kunieda T, Miyamoto S, Takahashi R, Ralph MAL, Ikeda A.: Ventral part of the anterior temporal lobe actively engages in Kanji reading: Evidence from direct cortical stimulation of the basal temporal language area. 第39回日本神経科学大会, 横浜、パシフィコ横浜, 2016/7/20-22.
  12. Shimotake A, Matsumoto R, Kobayash K, Kunieda T, Mikuni N, Miyamoto S, Takahashi R, Ikeda A. : Functional mapping of praxis: Electrical cortical stimulation study. 第39回神経科学大会. パシフィコ横浜., 2016/7/20-22.
  13. Takeyama H, Matsumoto R, Usami K, Shimotake A, Kunieda T, Miyamoto S, Takahashi R, Ikeda A.: Human motor inhibition network as revealed by epicortical ERP, CCEP and high frequency cortical stimulation. 第39回日本神経科学大会, 横浜、パシフィコ横浜, 2016/7/22.
  14. Nakae T, Matsumoto R, Kunieda T, Arakawa Y, Kobayashi T, Inada T, Takahashi Y, Nishida S, Inano R, Kobayashi K, Shimotake A, Matsuhashi M, Kikuchi T, Takahashi R, Ikeda A, Miyamoto S.: Antero-posterior gradients exist in functional connections between human inferior frontal gyrus and middle&posterior temporal gyri. An intraoperative cortico-cortical evoked potential study, The 39th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, 横浜, 2016/7/22..
  15. Togo M, Matsumoto R, Takeyama H, Kobayashi K, Shimotake A, Usami K, Inouchi M, Nakae T, Kunieda T, Miyamoto S, Takahashi R, Ikeda A.: Functional connectivity from medial parietal cortex and superior parietal lobule: a cortico-cortical evoked potential study. 第39回日本神経科学学会. 横浜 パシフィコ横浜. 2016/7/20-22
  16. Ota M, Shimotake A, Matsumoto R, Sakamoto M, Daifu M, Nakae T, Kunieda T, Miyamoto S, Takahashi R, M.Lambon-Ralph, Ikeda A. : Compensatory mechanisms of semantic- and kanji / kana word processing after resection of the anterior temporal lobe (in epilepsy surgery). 第39回日本神経科学学会. 横浜 パシフィコ横浜. 2016/07/20-22.
  17. Kinboshi M, Mukai T, Tokudome K, Kuniyama N, Higor A, Iha HA, Shimizu S, Serikawa T, Ito H, Ikeda A, Ohno Y.: Expressional analysis of astrocytic Kir4.1 channels in audiogenic seizure-susceptible Lgi1L385R/+ mutant rats, 第39回日本神経科学学会. 横浜 パシフィコ横浜. 2016/07/20-22.
  18. Yoshinaga K, Matsuhashi M, Hanakawa T, Ikeda A.: Phase angle has information on temporal relationship of signals in functional connectivity study in human brain magnetoencephalography analysis, 第39回日本神経科学学会. 横浜 パシフィコ横浜. 2016/07/20-22.
  19. Murai T, Matsuhashi M, Hitomi T, Ikeda A, et al. : Invasive 3D source localization by wide-band EEG finding. 第50回日本てんかん学会学術集会. 静岡, グランシップ, 2016/10-7-9
  20. Nakatani, M, Matsumoto R, Ikeda A, et al. : Repeated, cortical stimulation inhibits cortical

epileptic excitability in human epileptic focus. 第50回てんかん学会学術集会. 静岡, グランシップ, 2016/10/7-9.

21. Takeyama H, Matsumoto R, Ikeda A, et al.: The clinical features of elderly onset, temporal lobe epilepsy. 第50回日本てんかん学会学術集会. 静岡, グランシップ, 2016/10/7-9.

22. Sultana S, Hitomi T, Ikeda A, et al.: Comparison in after!slow activity of epileptiform discharges and sharp transients among different time constant. 第50回日本てんかん学会学術集会. 静岡, グランシップ, 2016/10/7-9.

23. Nakatani M, Ikeda A, et al.: Repeated, cortical stimulation inhibits cortical epileptic excitability in human epileptic focus. 第46回日本臨床神経生理学会学術大会. 郡山, ホテル八マツ, 2016/10/27-29.

24. Neshige S, Sakurai T, Ikeda A, et al.: Functional brain mapping of primary sensorimotor cortex by means of MRCP and ERS/ERD comparing with CSM. 第46回日本臨床神経生理学会学術大会. 郡山, ホテル八マツ, 2016/10/27-29.

#### 日本語発表

25. 佐藤啓, 人見健文, 葛谷聡, 武地一, 木下彩栄, 池田昭夫, 高橋良輔: 認知症鑑別診断への脳波利用の試み, 第113回日本内科学会総会, 東京, 2016/4/15-17.

26. 坂本光弘, 松本理器, 十川純平, 武山博文, 端祐一郎, 小林勝哉, 下竹昭寛, 近藤誉之, 高橋良輔, 池田昭夫: 自己免疫機序が関与するてんかん症候群の診断アルゴリズム構築の試み, 第57回日本神経学会学術大会, 神戸, 2016/5/18-21

27. 村井智彦, 人見健文, 小林勝哉, 下竹昭

寛, 岡田知久, 松本理器, 富樫かおり, 澤本伸克, 高橋良輔, 池田昭夫: BAFMEにおけるPET画像上の特徴, 第57回日本神経学会学術大会, 神戸, 2016/5/18~21.

28. 谷岡洸介, 人見健文, 松本理器, 飛松省三, 犬塚貴, 吉良潤一, 楠進, 高橋良輔, 池田昭夫: 脳波判読セミナーのアンケート調査からの脳波教育の現状解析; 過去5年間の実態とニーズ, 第57回日本神経学会学術大会, 神戸, 2016/5/18-21

29. 人見 健文, 小林 勝哉, 井内 盛遠, 櫻井 健世, Shamima Sultana, 佐藤 啓, 井上 岳司, 下竹 昭寛, 松本 理器, 陳 和夫, 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におけるてんかん性放電の睡眠による変容, 第57回日本神経学会学術大会, 神戸, 2016/5/18-21

30. 十河正弥, 人見健文, 村井智彦, 松橋眞生, 松本理器, 幸原伸夫, 高橋良輔, 池田昭夫: 低酸素脳症の頭皮上脳波における脳波所見と超低周波活動 (infraslow activity) の検討. 第57回日本神経学会学術大会. 神戸国際会議場. 2016/5/18-21.

31. 端祐一郎, 坂本光弘, 十川純平, 岡田洋一郎, 藤井ちひろ, 越智博文, 中川正法, 水野敏樹, 下竹昭寛, 松本理器, 漆谷真, 池田昭夫, 高橋良輔, 近藤誉之: 自己免疫性てんかんにおける末梢血リンパ球の表面抗原解析, 第57回日本神経学会学術大会. 神戸国際会議場. 2016/5/18-21.

32. 三橋賢大, 北村彰浩, 小林勝哉, 上村紀仁, 葛谷聡, 山下博文, 澤本伸克, 近藤誉之, 漆谷真, 池田昭夫, 高橋良輔: 脊髄サルコイドーシスの治療に関する臨床的検討, 第57回日本神経学会学術大会. 神戸国際会議場. 2016/5/18-21.

33. 岡田信久, 和田隆史, 樽野陽亮, 眞木崇州, 吉藤元, 丹治正大, 三橋賢大, 山門穂高,

上田紗希帆、前川嵩太、引網亮太、木下久徳、綾木孝、山下博文、澤本伸克、漆谷真、池田昭夫、高橋良輔：再発性多発軟骨炎に伴う脳炎2症例の検討、第57回日本神経学会学術大会、神戸国際会議場、2016/5/18-21。

34. 本多正幸, 下竹昭寛, 坂戸勇介, 引網亮太, 藤井大樹, 小林勝哉, 松本理器, 池田昭夫, 高橋良輔. 食事中の大きな笑いにより強直発作様の意識消失を呈した73歳男性例. 第12回 日本てんかん学会近畿地方会. 大阪., 2016/7/23

35. 坂本光弘, 松本理器, 池田昭夫ら: 左中心前回中・下部に限局した腫瘍切除後にanarthriaを呈した1例. 第40回日本神経心理学会学術集会. 熊本, 2016/9/15-16

36. 下竹昭寛, 松本理器, 池田昭夫ら: 呼称課題を用いた低刺激強度皮質電気刺激の言語機能マッピングの有用性. 第50回日本てんかん学会学術集会. 静岡, 2016/10/7-9

37. 坂本光弘, 松本理器, 池田昭夫ら: 自己免疫性てんかんの診断における, 診療症状・検査所見の有用性の検討. 第50回日本てんかん学会学術集会. 静岡, グランシップ, 2016/10/7-9

38. 大封昌子, 井内盛遠, 松橋眞生, 池田昭夫ら: 発作間欠期皮質脳波における徐波と高周波律動の共起: 自動検出のための解析方法についての検討. 第50回日本てんかん学会学術集会. 静岡, グランシップ, 2016/10/7-9.

39. 太田真紀子, 松本理器, 池田昭夫ら: 側頭葉底面前方領域切除による意味記憶の変容と機能可塑性の解明: The impact of resection of the anterior basal temporal area o

n semantic memory: a pre- and post-operative neuropsychological study. 第50回日本てんかん学会学術集会. 静岡, 2016/10/7-9.

40. 小林勝哉, 人見健文, 松本理器, 池田昭夫ら: ミオクロームスを有するてんかん症候群とJME. 第50回日本てんかん学会学術集会. 静岡, グランシップ, 2016/10/7-9.

41. 谷岡洸介, 佐藤和明, 池田昭夫ら: てんかん病診連携システムを介して大学病院を受診した患者のサンプル調査. 第50回 日本てんかん学会学術集会. 静岡, グランシップ, 2016/10/7-9.

42. 谷岡洸介, 渡辺雅子, 池田昭夫ら: 日本てんかん学会の教育研究事業としての助成金の成果の検討. 第50回日本てんかん学会学術集会. 静岡, グランシップ, 2016/10/7-9.

43. 音成秀一郎, 松本理器, 池田昭夫ら: 意識が保持され, 全身けいれん発作が群発するMRI陰性症例. 第50回日本てんかん学会学術集会. 静岡, グランシップ, 2016/10/7-9.

44. 藤井大樹, 池田昭夫ら: アセタゾラミドが著効する難治性てんかん患者の臨床的特徴の検討. 第50回日本てんかん学会学術集会. 静岡, グランシップ, 2016/10/7-9.

45. 大封昌子, 松本理器, 池田昭夫ら: 日本語読みにおける側頭葉底面の前後方向の機能の相違: 高頻度皮質刺激による研究. 第46回日本臨床神経生理学会学術大会. 郡山, ホテルハマツ, 2016/10/7-9

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 川合謙介 自治医科大学脳神経外科教授

研究要旨

異形成性腫瘍に伴う難治性てんかんについて、引き続きレジストリ登録データに対して外科的治療に注目して解析を加える調査項目を検討した。切除のプランニング、術式洗濯、緩和的治療の位置付けについて、検討が必要である。

A．研究目的

本分担研究は、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、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として神経節膠腫(GG)と胚芽異形成性神経上皮腫瘍(DNT)に注目し、レジストリ登録症例から登録データを抽出し、画像所見、脳波所見、治療内容、転帰について検討を加えた。

（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

RES-R登録1527例中、原因が「腫瘍」のものが71例で、GGが8例、DNT10例であった。RES-C登録1316例中、原因が「腫瘍」のものが66例で、GGが8例、DNTが9例であった。16例（GGの8例、DNTの8例）でRES-C14登録時データシートからデータ抽出できた。診断時年齢は0～36歳（中間値9歳）、主たる発作型は複雑部分発作11例、二次性全般化発作2例、部分運動/感覚発作2例、自律神経発作1例、主たる発作の

頻度は11例で治療により消失していたが、月単位で2例、年単位以上・週単位・日単位各々1例で続いていた。IQ50未満の知的障害は3例に認められた。脳波所見は、不明の2例以外ですべて異常があり、Focal/hemispheric spike s/sharp wavesが8例であった。腫瘍の部位は、側頭葉が12例、前頭葉が2例、頭頂葉が1例であった。全例で薬物治療歴があり、さらに13例で外科治療歴があった。外科治療の内容は、全例で病変/脳葉切除・離断であった。

D．考察

本レジストリ登録症例における異形成性腫瘍の臨床所見は、ほぼ前年度の文献的考察において得られたものと同様であった。一方、外科的切除の計画、術式の選択、緩和的治療の位置付けなどについては、文献上ハイグレードエビデンスが欠如しており、標準化されていないことが明らかとなったが、登録データからこれらの情報を得ることはできなかった。各症例に遡った詳細な検討が必要と考えられた。

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外科的治療について解析を加える調査項目を検討した。

F . 健康危険情報

なし。

G . 研究発表

1. 論文発表

1. Usami K, Kawai K, et al. Long-term outcome and neuroraiologic changes after muptiple hippocampal transection combined with muptiple subpial transection or lesionectomy for temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 57 (6): 931-940,2016.
2. Kamiya K, Kawai K, et al. Machine learning of DTI structural brain connectomes for lateralization of temporal lobe epilepsy. *Magn Reson Med Sci* 2016;15: 121-129
3. 川合謙介。脱力発作。辻貞俊編、神経内科外来シリーズ4 . てんかん外来、メジカルビュー社、2016 : 186-191
4. 川合謙介。てんかん手術の合併症。實金清

博、森田明夫編、脳神経外科 M&M カンファ  
ランス、メジカルビュー社、2016 : 431-43  
5

5. 川合謙介。緩和的治療の対象となるてんかん。三國信啓、森田明夫、伊達勲、菊田健一郎編、新NS NOW No.7. 脳波判読の基礎と手術への応用、メジカルビュー社、2016 : 148-159
6. 川合謙介。てんかんの外科的治療の適応と治療成績。田村晃、松谷雅生、清水輝夫編、EBMに基づく脳神経疾患の基本的治療指針、メジカルビュー社、2016 : 385-389

2. 学会発表

川合謙介。発達・機能温存を目指した小児てんかん外科。第75回日本脳神経外科学会学術総会。2016.9.29. 福岡。

ほか

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 奥村彰久 愛知医科大学小児科・教授

研究要旨

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い、横断的および縦断的に症例の経過を追跡した。当該年度までに登録した症例は點頭てんかん9例、進行性ミオクローヌステんかん1例、その他の未決定てんかん2例で、病因、治療経過は多様であった。異なる疾患への移行は認めなかった。今後も症例の追跡を継続し、新規症例のレジストリ登録を行う。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有用である。

A．研究目的

我が国では過去に存在しなかった、希少難治性てんかんを包括したレジストリを構築することを目的とした。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が明らかにされ、そのデータが今後の研究に活かされることが期待できる。そのため我々は、当施設で診療を行っている點頭てんかん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た。

B．研究方法

愛知医科大学病院で診療している、対象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、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（RESR-C14）、および、年次経過ごとの変化についての縦断的研究（RESR-L14）を行った。

本研究については、愛知医科大学医学部倫理委員会の承認を得た。本研究では臨床情報の登録を行うのみで、採血その他の患者に侵襲を与える行為は行なわなかった。レジストリに登録する個人情報、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表明できるようにした。

C．研究結果

当施設は平成25年以前から継続して診療している難治性てんかんが少なく、登録症例のほとんどが新規発症症例であった。點頭てんかん9例、進行性ミオクローヌステんかん（PME）

1例、その他の未決定てんかん2例の登録を行った。點頭てんかん症例の原因疾患は、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、383）、LIS1遺伝子異常による滑脳症（RESR-381）、結節性硬化症（RESR-382）、不明（RESR-1079、RESR-1350、1355、1356）と多様であった。発症月齢は3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、RESR-1356はバルプロ酸（VPA）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、RESR-1350では2回のACTH治療を要したものの、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1回目のACTH治療ではスパズムは消失せず、終了直後からトピラマート（TPM）を投与し早期に発作が消失した。10か月後に再発したが、2回目のACTH治療終了後早期に発作が消失した。結節性硬化症を基礎疾患とし、2歳時に発語は単語まで、と軽度の遅れを呈している。RESR-1079は4か月にスパズムが出現したがスパズムを主訴とする受診は7か月時であった。ACTH治療によりスパズムは一旦消失したものの数日で再燃した。TPM、VPAは無効で、ラモトリギン追加後に発作が消失した。RESR-1350は4か月発症の潜因性ウエスト症候群で、ACTH治療で速やかにスパズムは消失したものの、ACTH終了後早期に再発し、脳波も再増悪した。VPA、TPMでは発作消失に至らず、3か月に2回目のACTH治療を行い発作が消失した。発作消失後の発達は改善傾向で、1歳6か月時に独歩を獲得した。RESR-1355は3か月発症であったが異常と

認識されず、受診は9か月時であった。スパズムは4-5か月頃をピークに減少しているが、重度の発達の遅れを認めた。ACTH治療後、週単位のスパズムは消失し、笑顔が見られるようになった。発語はないものの、2歳を過ぎてから周囲への興味が増し、反応がよくなっている。

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SEPを認め、PMEと診断した。CSTB遺伝子に変異を認め、Unverricht-Lundborg病と診断した。動作時ミオクローヌスに対してピラセタムが一時的に有効であったものの症状は進行性であった。レベチラセタム、VPA、クロナゼパムの投与を行ったが症状は変動した。15歳時に迷走神経刺激を導入し、経過を追跡中である。

その他の未決定てんかん2例（RESR-784、RESR-1080）はどちらも乳児期早期に発症し、焦点発作とスパズムを呈した。RESR-784は日齢45発症で、早期発症てんかん性脳症と診断した。ACTH、ケトン食は無効で、VPAその他の抗てんかん薬投与後も日に数十回の単発のスパズムが残存した。1歳5か月時に脳梁離断術を施行し、スパズムは左上下肢へ限局した。発達は最重度の遅れがあり、2歳時点でも明らかな追視を認めない。明かに症候性てんかんの経過を辿っているが、既知遺伝子対象のエクソーム解析では原因遺伝子は同定されず、未だに病因は不明である。RESR-1080は2か月時に焦点発作が、3か月時にスパズムが出現した。初診時の発作間欠期脳波では特に所見を認めなかったが、3か月時の脳波では右後頭部に形状の一定しない棘徐波、多棘徐波を認めた。カルバマゼピンで焦点発作は軽減、TPMにて消失した。スパズムはその後も残存し、1歳4か月時にACTH治療を行った。スパズムは消失したが直後から以前とは異なる焦点発作が出現し、

治療調整中である。エクソーム解析にて、CDK L5遺伝子変異が同定された。

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った。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

本研究は、過去に存在しなかった、我が国における全国レベルでの統一されたデータベースを作成するという点で大きな意義がある。以前は、このようなデータベースが存在しなかったため、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。本研究で、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っていくと考えられる。特に、発症後6か月を無治療で自然経過した点頭てんかん（RESR-1355）などは現在のわが国では希少であり、経験の共有が望ましいと考える。

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、“発達の程度”と“発達の変化”など、内容が一部重複し、解釈が分かれる項目が一部にあり、改善の余地があると考えられた。ただし、自由記載にて細かい判断は可能であり、今後のデータ解析への支障は少ないと考えられる。

#### E．結論

RESR-C14へ、点頭てんかん9例、進行性ミオクローヌステんかん1例、その他の未決定てん

かん2例の登録を行った。また、RESR-L14を通じて経時的変化の登録を行った。今後も症例の経過を追跡することにより、その全体像が明らかになるだけでなく、本研究のデータは経過・治療についての研究にも有用となる。

#### G．研究発表

##### 1．論文発表

1. Okumura A, Nakahara E, Ikeno M, Abe S, Igarashi A, Nakazawa M, Takasu M, Shimizu T. Efficacy and tolerability of high-dose phenobarbital in children with focal seizures. *Brain Dev* 2016; 38(4): 414-8.
2. Okumura A, Abe S, Kurahashi H, Takasu M, Ikeno M, Nakazawa M, Igarashi A, Shimizu T. Worsening of attitudes toward epilepsy following less influential media coverage of epilepsy-related car accidents: An infodemiological approach. *Epilepsy Behav* 2016; 64: 206-11.
3. Ikeno M, Okumura A, Abe S, Igarashi A, Hisata K, Shoji H, Shimizu T. Clinically silent seizures in a neonate with tuberous sclerosis. *Pediatr Int* 2016; 58(1): 58-61.
4. Igarashi A, Okumura A, Shimojima K, Abe S, Ikeno M, Shimizu T, Yamamoto T. Focal seizures and epileptic spasms in a child with Down syndrome from a family with a PRRT2 mutation. *Brain Dev* 2016; 38(6): 597-600.
5. Abe Y, Sakai T, Okumura A, Akaboshi S, Fukuda M, Haginoya K, Hamano S, Hirano K, Kikuchi K, Kubota M, Lee S, Maegaki Y, Sanefuji M, Shimozato S, Suzuki M, Suzuki Y, Takahashi M, Watanabe K, Mizuguchi M, Yamanouchi H. Manifestati

- ons and characteristics of congenital adrenal hyperplasia-associated encephalopathy. *Brain Dev* 2016; 38(7): 638-47.
6. Takeuchi T, Natsume J, Kidokoro H, Ishihara N, Yamamoto H, Azuma Y, Ito Y, Kurahashi N, Tsuji T, Suzuki M, Itomi K, Yamada K, Kurahashi H, Abe S, Okumura A, Maruyama K, Negoro T, Watanabe K, Kojima S. The effects of co-medication on lamotrigine clearance in Japanese children with epilepsy. *Brain Dev* 2016; 38(8): 723-30.
2. 学会発表
1. 奥村彰久 . 急性脳症 Up to Date . 第624回日本小児科学会東京都地方会講話会、東京、2016.1.9.
  2. 奥村彰久 .日本人におけるPRRT2変異によるてんかんの包括的研究 . 第27回てんかん治療研究振興財団研究報告会、大阪、2016.3.4.
  3. 奥村彰久 .小児の脳炎・脳症：現在と未来 . 第90回日本感染症学会総会、仙台、2016.4.15.
  4. Akihisa Okumura. Neonatal Monitoring. The 12th International Child Neurology Congress, Amsterdam, the Netherlands, 2016.5.2.
  5. 奥村彰久 . 急性脳症における脳波 . 第58回日本小児神経学会学術集会、東京、2016.6.3.
  6. Akihisa Okumura. Electroencephalography in Children with Acute Encephalopathy. The 18th Annual Meeting of Infantile Seizure Society, Tokyo, Japan, 2016.7.2.
  7. 奥村彰久 . 急性脳炎・脳症：最近の話題 . 第27回日本小児神経学会中国・四国地方会、岡山、2016.7.16.
  8. Akihisa Okumura, Shinpei Abe, Mitsuru Ikeno, Hirokazu Kurahashi, Michihiko Takasu, Toshiaki Shimizu. Changes in attitude toward epilepsy after media coverage of car accidents related to persons with epilepsy in Japan. 第50回日本てんかん学会学術集会、静岡、2016.10.7.
  9. 奥村彰久、池野充、安部信平、倉橋宏和、高須倫彦、清水俊明 . ステロイド投与後に胃穿孔と重症疾患ニューロパチーを来した可逆性膨大部病変を伴う軽症脳症の1例 . 第21回日本神経感染症学会学術大会、金沢、2016.10.22.
- 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

埼玉県立小児医療センターにおける希少難治性てんかんレジストリ登録

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症例データを全国規模で集積し、疾患登録と縦断、ならびに横断的観察研究をする目的で埼玉県の小児てんかん診療基幹病院の一つである埼玉県立小児医療センターにおける対象疾患の症例登録を行った。平成26年11月から登録開始し、平成28年10月までの2年間に82例を登録した。このうち18例は新規に希少難治性てんかんと診断された症例であり、縦断的観察研究（RES-L14）にも登録した。登録症例のてんかん症候群の内訳では、West症候群が51例と半数以上を占めた。原因疾患としてはSCN1A変異6例（全例Dravet症候群）、その他の遺伝子変異6例、結節性硬化症3例、代謝性疾患4例（アルギノコハク酸尿症は同胞例）が登録された。また、縦断的研究のRES-L14に登録できた新規診断例18例は全例West症候群であった。横断的観察研究、縦断的観察研究ともにWest症候群の登録が際だって多いことは小児専門病院である当センターの特徴とともに、同意取得の容易さ等も反映していると思われる。

A．研究目的

希少難治性てんかんの症例データを全国規模で集積し、疾患登録と縦断、ならびに横断的観察研究をする事を目的に、埼玉県の小児てんかん診療基幹病院の一つである埼玉県立小児医療センター（当センター）における対象疾患の症例登録を行ない、登録を継続し、拡大するための課題を明らかにする。同時に希少難治性てんかんの診断、治療等に関する情報の周知に努める。

B．研究方法

（1）埼玉県内の施設において登録されているてんかん学会専門医は2016年10月1日時点で15名であり、このうち8名が小児科を標榜している。この小児科標榜のてんかん学会専門医の半数が当センター常勤医であり、当センターは埼玉県内の小児てんかん診療において基幹病院の一つであり、難治性てんかんに関しても多数例の診療を行っている。希少難治

性てんかんの対象患者のリクルートを行い、本研究班（Japan Rare Epilepsy Syndrome Study Group: JRESG）のプロトコールに従いレジストリへの登録を進めた。また、今後の登録の継続と拡大を見据え、現在の登録における課題を明らかにするため、登録実施医師、ならびに近隣の小児神経専門医、てんかん学会専門医にアンケート調査した。倫理委員会申請書類作成、同意取得、症例詳細の入力、症例情報のアップデート等の難易度、登録による患者・家族の利益、登録医師の利益による影響をリッカート尺度（5段階）で評価するアンケートを作成し、メールにより配信し回答を得た。

（2）希少難治性てんかん、なかでも研究班内での分担テーマである、片側痙攣・片麻痺・てんかん症候群、およびランドウ・クレフナー症候群を中心として、医療従事者、一般市民に希少難治性てんかんの理解を促すよう、内容をアップデートしウェブサイト、医療情報

誌により周知活動を行う。

(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倫理委員会の審査行われ、承認を得ている。さらに、当センター倫理委員会においても、厳格な審査が行われ、承認(2014年9月11日)を得ている。その承認に基づき、患児・保護者に研究の説明を行い、参加同意を書面により取得して行った。

5-point Likert scale(5段階リッカート尺度:1 全く同意できない, 2 同意できない, 3 どちらともいえない, 4 同意できる, 5 非常に同意できる)

### C. 研究結果

(1) 埼玉県立小児医療センターでは、希少難治性てんかんレジストリに平成26年11月から登録開始し、平成28年10月までの2年間に82例を登録した。このうち18例は新規に希少難治性てんかんと診断された症例であり、縦断的観察研究(RES-L14)にも登録した。登録症例のてんかん症候群の内訳では表1に示すように、West症候群が半数以上を占め、縦断的研究のRES-L14に登録できた新規診断例18例は全例West症候群であった。

表1 登録症例のてんかん症候群

てんかん症候群名	症例数
早期ミオクロニー脳症	1
West 症候群	51
Dravet 症候群	8
Lennox-Gastaut 症候群	2
HHE 症候群	2
Aicardi 症候群	1
Angelman 症候群	5
Rett 症候群	3

その他の焦点てんかん	7
その他の未決定てんかん	2
合計	82

原因疾患としてはSCN1A変異6例(全例Dravet症候群)、その他の遺伝子変異6例、結節性硬化症3例、代謝性疾患4例(アルギノコハク酸尿症は同胞例)が登録された(表2)。

表2 登録症例の原因疾患

原因疾患		
結節性硬化症		3
遺伝子変異	SCN1A 変異	6
	ARX 変異	1
	CDKL5 変異	1
	DCX 変異	1
	LIS1 欠失	2
	SPTAN1 変異	1
ミトコンドリア病	Leigh 脳症	1
アミノ酸代謝異常	シスチン尿症	1
尿素サイクル異常症	アルギノコハク酸尿症	2
合計		18

症例登録レジストリの課題を知るために、本レジストリ登録を行った医師、ならびに近隣の小児神経専門医、てんかん学会専門医の合計19名にメールにより行ったアンケート調査では、下記の通り17名の回答を得た。

まず、本レジストリ登録を実際に行った医師のみを対象として、自由記述で行った本レジストリ登録の困難点は、外来では診療時間内での患者数が多く、同意取得のための負担が大きい、遺伝子検査等での同意取得に比し、保護者への動機付けが弱く、説明者としても対象疾患が多すぎて個別の症例で同意をとる動機が弱まる、担当医の異動により、症例により説明・同意取得が完了しているか

否かの確認が負担，症例の詳細情報の入力  
が負担，との意見があがった。登録実施医師，  
ならびに近隣の小児神経専門医，てんかん学  
会専門医に行った，リッカート尺度（5段階）  
で評価する，レジストリ登録における課題を  
明らかにするためのアンケート結果は表3の  
通りである。倫理審査の申請書類の作成が面  
倒，診療情報の入力に困難・面倒，症例のID，  
生年月日，診断名等の入力情報が大幅に軽減  
されるのであれば対応が可能とする意見が，  
強く同意・少し同意を含め過半数にのぼった。  
また，患者が入力した臨床情報を医師が確認  
する，登録情報のアップデートはともに，面  
倒・困難とする意見が過半数であった。ただ  
し，半数以上で，患者・家族のメリット，な  
らびにレジストリ登録医師へのメリットがあ  
れば登録に積極的になる，との意見であった。  
自由記述で述べられた具体策としては，患  
者・家族へのメリットとして，治験参加，患  
者会構築・疾患情報提供，登録による公益性  
の広報，途中経過・結果のフィードバック，  
謝礼等，登録をした医師へのメリットとして  
登録による公益性の広報，途中経過・結果の  
フィードバック，謝礼，専門医資格ポイント，  
治療指針の提供等が提案された。

表3 登録症例のてんかん症候群

	強 く 同 意	少 し 同 意	わ か ら な い	同 意 で き な い	全 く 同 意 で き な い
倫理審査依頼が困難	3	2	1	5	6
倫理審査の申請書類作成が面倒	4	11	2		
倫理委員会の審査が不要ならば協力	3	6	7	1	0
多数の臨床研究があり，新規参加は困難・面倒	1	3	4	5	4
書面の同意取得が困難・面倒	0	5	1	8	3
同意取得をとらなくて良いなら	0	10	4	2	1

ば研究参加は容易					
特定疾患の診断書と同等の診療 情報入力は困難・面倒	2	11	1	3	0
症例のID,生年月日,診断名の 入力のみならば対応できる	7	7	2		1
医師は研究参加の同意取得のみ ならば容易である	2	6	2	3	4
患者が入力した臨床情報を医師 が確認する場合は困難	5	4	3	3	2
登録後の臨床情報のアップデー トは困難・面倒	3	9	3	2	0
患者・家族にメリットがあれば 積極的にする	4	9	3	0	1
登録医師にメリットあれば積極 的にする	3	6	6	0	2

その他の登録症例数を増やすための意見と  
しては，症例詳細情報の簡素化，本レジ  
ストリ登録により同時に遺伝子検査へ連携で  
きる，または原発性免疫不全症候群の厚生労  
働省研究班のサイトのよう症例相談が可能  
となる，といった意見もあがった。

(2) 研究班内での分担テーマである，片側  
痙攣・片麻痺・てんかん症候群，およびラン  
ドウ・クレフナ-症候群の診断基準，調査票，  
難病情報センターホームページの解説（下記  
研究発表の項目G-4-1),2)を参照)，さら  
に医学書籍における総説等（項目G-1-9),1  
0)を参照)を執筆した。また，てんかん患児  
の養育，教育に関わる保護者，養育者，教師，  
一般市民を対象として希少難治性てんかんを  
中心にてんかんに関する講座・セミナー・講  
演会を企画・開催，または講師として参加し，  
てんかんに関する正しい知識の普及に努めた  
（項目G-3-1),2)を参照)。

#### D. 考察

当センター神経科では，埼玉県の小児てん  
かん診療において基幹病院の一つてんかん患  
者約1000例を継続的に診療している1)。一般  
に，約30%が難治性てんかんとされており，  
登録数82名は当センター経過観察中の難治性

てんかんの4分の1～3分の1が登録できたに過ぎない。これに対し、平成26年度から平成28年10月末までの2年6か月間にWest症候群の初診は26名で、このうち18例、70%がRES-L14に登録できた。West症候群では初期に入院加療を要するため、外来診療のみの症例に比し登録が円滑に、もれなくできた。現在の登録状況は、である小児専門病院という当センターの特徴とともに、外来診療における症例登録の困難さを示していると思われる。すなわち、患者・その家族にとって直接的な利益や関心を伴わない研究の説明を行い、同意を取得するという行為が、日常の外来診療においては困難な面があるためと思われる。アンケート調査からは、倫理委員会申請のための書類作成の困難さとともに、診療情報の入力、アップデートがレジストリ登録の困難さの要因としてあげられ、同意取得が不要、入力情報が簡素化される、ならびに患者・家族、登録医師に対するメリットがあればレジストリ登録が進展する可能性が示された。さらに、施設特有の問題かもしれないが、説明を未施行の症例、説明後に同意の回答待ちの症例、既に不同意と回答済みの症例であるか否かが分かりにくい、等の電子カルテの不備による問題もあるようだ。希少難治性てんかんの様々な実態を知るためには、地域特性も重要な情報であり、専門医療機関が乏しい国内の様々な地域においても希少難治性てんかんの登録ができることが望ましい。このためには、今後本研究がてんかん専門医療機関のみの登録システムから、てんかん専門医の所属する医療機関を中心として広く裾野が拡大された登録システムに拡大成長を遂げてゆく必要がある。小児慢性特定疾患治療研究事業とともに難治性疾患克服研究事業の指定難病でも、その調査票データが研究事業として活用できる体制、システム構築が期待される。

## E. 結論

埼玉県立小児医療センターにおける希少難治性てんかん症例のレジストリ登録を行った。登録症例は合計82例で、うち新規診断例を対象とする縦断的観察研究、RES-L14に12例を登録できた。登録症例のてんかん症候群の内訳では、West症候群が51例と半数以上を占め、小児の難治性てんかんにおけるWest症候群の重要性が際立った。さらに、希少難治性てんかんの診断基準、調査票、難病情報センターホームページの解説、さらに医学書籍における総説等を執筆し、てんかん患児の保護者、一般市民を対象とする講座・セミナー、講演会を開催、または講師として参加し、てんかんに関する正しい知識の普及に努めた。

## 引用文献

1) 浜野晋一郎, 菊池健二郎, 田中学, 南谷幹之, 菅谷ことこ, 松浦隆樹, 中島絵梨花. 新規抗てんかん薬によるてんかん治療の変化. 小児科臨床 2012; 65: 81-87.

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表, 総説・書籍

1) Ryuki Matsuura, Shin-ichiro Hamano, Yuko Hirata, Atsuko Oba, Kotoko Suzuki, Kenjiro Kikuchi: Intravenous immunoglobulin therapy is rarely effective as the initial treatment in West syndrome: a retrospective study of 70 patients, Journal of Neurological Sciences 2016; 368:140-4

2) Abe Y, Sakai T, Okumura A, Akaboshi S, Fukuda M, Haginoya K, Hamano S, Hir



- ano K, Kikuchi K, Kubota M, Lee S, Maegaki Y, Sanefuji M, Shimosato S, Suzuki M, Suzuki Y, Takahashi M, Watanabe K, Mizuguchi M, Yamanouchi H: Manifestations and characteristics of congenital adrenal hyperplasia-associated encephalopathy. *Brain and Development* 2016;38:638-647
- 3) Oguri M, Saito Y, Fukuda C, Kishi K, Yokoyama A, Lee S, Torisu H, Toyoshima M, Sejima H, Kaji S, Hamano S, Okanishi T, Tomita Y, Maegaki Y. Distinguishing Acute Encephalopathy with Biphasic Seizures and Late Reduced Diffusion from Prolonged Febrile Seizures by Acute Phase EEG Spectrum Analysis. *Yonago Acta Medica* 2016;59:1-14.
- 4) Otsuki T, Kim HD, Luan G, Inoue Y, Baba H, Oguni H, Hong SC, Kameyama S, Kobayashi K, Hirose S, Yamamoto H, Hamano S, Sugai K; FACE study group. Surgical versus medical treatment for children with epileptic encephalopathy in infancy and early childhood: Results of an international multicenter cohort study in Far-East Asia (the FACE study). *Brain Dev.* 2016;38:449-60.
- 5) Natsume J, Hamano S, Iyoda K, Kanemura H, Kubota M, Mimaki M, Niijima S, Tanabe T, Yoshinaga H, Kojimahara N, Komaki H, Sugai K, Fukuda T, Maegaki Y, Sugie H. New guidelines for management of febrile seizures in Japan. *Brain Dev.* 2016 Sep 6. pii: S0387-7604(16)30065-1. doi: 10.1016/j.braindev.2016.06.003
- 6) 松浦隆樹, 浜野晋一郎, 平田佑子, 大場温子, 熊谷勇治, 鈴木ことこ, 小一原玲子, 菊池健二郎, 田中学, 南谷幹之: West症候群に対する静注免疫グロブリン療法前後の血清・髄液サイトカイン変化. *脳と発達* 2016; 48:247-251
- 7) 池本智, 菊池健二郎, 平田佑子, 松浦隆樹, 和田靖之, 久保政勝, 浜野晋一郎. 小児てんかん重積状態の治療に関する検討—静注用抗てんかん薬の選択と有効性について—. *小児科診療* 2016;79:997-1000
- 8) 成田有里, 浜野晋一郎, 黒田舞, 菊池健二郎. 心因性非てんかん発作と考えられる症例についての検討: てんかん合併性との比較. *脳と発達* 2016;48:425-429
- 9) 大島早希子, 落合幸勝, 有賀賢典, 早川美佳, 菅野雅美, 竹内千仙, 三枝英人, 今井祐之, 浜野晋一郎: 重症心身障害児(者)の誤嚥に対する声門閉鎖術の安全性と効果の検討—喉頭気管分離術との比較から—. *脳と発達* 2016;48:20-24
- 10) 浜野晋一郎: アレルギー性疾患, 20 Hopkins症候群(急性喘息後萎縮症), 別冊 日本臨床 新領域別症候群シリーズ 35 免疫症候群(第2版) - その他の免疫疾患を含めて—, 日本臨床社. 2016: 447-450 浜野晋一郎: Angelman症候群. *小児科診療(増刊号:小児の症候群)* 2016;79:84
- 11) 浜野晋一郎: Guillain-Barré症候群. *小児科診療(増刊号:小児の症候群)* 2016;79:100
- 12) 浜野晋一郎: Guillain-Barré症候群と類縁疾患. *こどもの神経疾患の診かた*. 編集 新島新一, 山本仁, 山内秀雄, 医学書院, 東京, pp202-205, 2016
- 13) 浜野晋一郎: 熱性けいれんとは. *小児看護* 2016;39:650-654
- 14) 浜野晋一郎: てんかんってなに. *なみ* 2016;40:3-12
- 15) 浜野晋一郎: 熱性けいれんをおこした小児の再発とてんかん発症. *日本医事新報* 2016; 4813: 29-34

16) 浜野晋一郎：てんかんの医療， 予防小児期．てんかん白書 編集 日本てんかん学会：白書編集委員会（赤松直樹，井上有史，柿田明美，白石秀明，高橋幸利，田所裕二，西田拓司，松本理器，三國信啓，渡辺雅子），南江堂，東京，pp43-45，2016

17) 浜野晋一郎：熱性けいれん診療ガイドライン2015をどう活かすか．小児科臨床 2016;69:1593-1604

18) 松浦隆樹，浜野晋一郎：熱性けいれんにおける薬剤（熱性けいれん重積の初期治療，熱性けいれんで注意すべき薬剤，解熱剤の意義）．小児看護 2016;39:663-667

19) 平田佑子，浜野晋一郎：熱性けいれんの予防．小児看護 2016;39:668-672

20) 小児急性脳症診療ガイドライン策定委員会，水口雅，市山高志，今高城治，奥村彰久，後藤知英，佐久間啓，高梨潤一，村山圭，山形崇倫，山内秀雄，小島原典子，秋山倫之，浜野晋一郎，前垣義弘．小児急性脳症診療ガイドライン2016，診断と治療社 東京，2016

## 2．学会発表，シンポジウム・講演

1) 浜野晋一郎：教育講演 小児けいれん性疾患：熱性けいれんと“非難治性”てんかんの最近の話題，第58回日本小児神経学会学術集会．東京．2016.6.5

2) 浜野晋一郎：モーニングセミナー 熱性けいれん診療ガイドライン2015をどう活かすか，第58回日本小児神経学会学術集会．東京．2016.6.4

3) 浜野晋一郎：脳波判読の基礎～小児における発達と多様性を踏まえた判読～第3部：突発性異常波，第6回さいたま神経生理てんかん研究会．大宮ソニックシティ，さいたま市．2016.6.17

4) 浜野晋一郎：よく遭遇するてんかん症候群の診断と治療，日本小児神経学会 第1

回小児神経学サテライトセミナー．佐賀大学医学部臨床大講堂，佐賀市．2016.6.26

5) 浜野晋一郎：熱性けいれん診療ガイドライン2015をどう活かすか，第2回小児疾患のQOLを考える会．大宮ソニックシティ，さいたま市．2016.8.3

6) 浜野晋一郎：新規抗てんかん薬がもたらすパラダイムシフト～レベチラセタム単剤での使用経験を踏まえて～，第2回小児疾患のQOLを考える会．大宮ソニックシティ，さいたま市．2016.8.3

7) 浜野晋一郎：キャリアオーバーを考えて小児科医がなすべきこと，神奈川県の小児てんかんを考える．ホテルPLUMM，横浜．2016.9.9

8) 浜野晋一郎．シンポジウム 今年発売された抗てんかん薬を学ぶ：ピガバトリンを学ぶ．第50回日本てんかん学会学術集会．静岡市．2016.10.7

9) 浜野晋一郎．教育講演 West症候群の治療 update．第50回日本てんかん学会学術集会．静岡市．2016.10.7

10) 浜野晋一郎．モーニングセミナー West症候群の治療におけるピガバトリンの位置づけ．第50回日本てんかん学会学術集会．静岡市．2016.10.9

11) 浜野晋一郎：小児てんかん治療のパラダイムシフト～成人期以降を踏まえた対応～，Epilepsy expert meeting．トラストシティカンファレンス・丸の内，東京．2016.11.19

12) 南谷幹之，浜野晋一郎，田中学，松浦隆樹，平田佑子，池本智，樋渡えりか，小一原玲子：発達障害が疑われる未就学児の睡眠紡錘波についての検討．第58回日本小児神経学会学術集会．東京．2016.6.4

13) 南谷幹之，浜野晋一郎，横田進，池本智，樋渡えりか，松浦隆樹，小一原玲子，田中学．小児欠神てんかん児における睡眠紡錘

- 波の振幅および周波数の検討．第50回日本てんかん学会学術集会．静岡市．2016.10.9
- 14) 菊池健二郎，浜野晋一郎，南谷幹之，小一原玲子，田中学，井田博幸：小児専門病院における小児期発症てんかん患者の成人期トランジションの現状と課題．第119回日本小児科学会．札幌市．2016.5.14
- 15) 松浦隆樹，浜野晋一郎，樋渡えりか，池本智，平田佑子，小一原玲子，田中学，南谷幹之，岩中督：Hopkins症候群の急性期における脳血管関門の透過性変化，髄液サイトカイン変化の検討，第53回埼玉県医学総会．さいたま市．2016.2.28
- 16) 松浦隆樹，浜野晋一郎，樋渡えりか，池本智，平田佑子，田中学，南谷幹之，高橋幸利：慢性小脳炎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の1例，第10回Saitama Neurological Seminar(SNS)．さいたま市．2016.3.2
- 17) 松浦隆樹，浜野晋一郎，樋渡えりか，池本智，平田佑子，鈴木ことこ，菊池健二郎，田中学，南谷幹之：脊髄前角・前根障害の急性弛緩性単麻痺9例のMRI所見と髄液所見の検討，第58回日本小児神経学会総会．東京都．2016.6.4
- 18) 松浦隆樹，浜野晋一郎，樋渡えりか，池本智，小一原玲子，田中学，南谷幹之：West症候群に対するACTH療法前後のQ-albumin，MMP-9，TIMP-1変化，第50回日本てんかん学会学術集会．静岡市．2016.10.7
- 19) 平田佑子，浜野晋一郎，松浦隆樹，池本智，樋渡えりか，小一原玲子，田中学，南谷幹之，井田博幸：Down症候群に合併したWest症候群症候群の治療前状況の年代変化と発作予後．第119回日本小児科学会．札幌市．2016.5.15
- 20) 平田佑子，浜野晋一郎，池本智，熊谷勇治，小一原玲子，松浦隆樹，樋渡えりか，南谷幹之，田中学，清水健司．RALGAP1 遺伝子変異による早期ミオクロニー脳症の頭部画像所見の変化．第50回日本てんかん学会学術集会．静岡市．2016.10.8
- 21) 大場温子，小竹 沙織，安藤達也，南波広行，高畠典子，和田靖之，久保政勝，浜野晋一郎，井田博幸：当院における有熱時けいれん，非けいれん性発作259例の検討．第119回日本小児科学会．札幌市．2016.5.15
- 22) 大場温子，浜野晋一郎，和田靖之：レベチラセタム単剤治療の有効性についての検討．第58回日本小児神経学会学術集会．東京．2016.6.4
- 23) 大場温子，浜野晋一郎．レベチラセタム単剤治療中に精神行動面の副作用を呈しピリドキシンが著効した2例．第50回日本てんかん学会学術集会．静岡市．2016.10.8
- 24) 池本智，樋渡えりか，平田佑子，松浦隆樹，小一原玲子，田中学，南谷幹之，浜野晋一郎，佐久間啓：マイコプラズマ肺炎を契機に強迫症状で発症した基底核脳炎の1例．第64回日本小児神経学会関東地方会．東京．2016.3.5
- 25) Ikemoto S, Hamano S, Hiwatari E, Hirata Y, Matsuura R, Kikuchi K, Koichiha R, Tanaka M, Minamitani M. : Maturation al change of GABAergic system measured with 123I-iomazenil SPECT．第58回日本小児神経学会総会．東京．2016.6.3
- 26) 池本智，浜野晋一郎，横田進，樋渡えりか，松浦隆樹，小一原玲子，田中学，南谷幹之．多小脳回に徐波睡眠時に持続性棘徐波を示すてんかんを呈した1例の臨床経過・脳波・SPECT所見の検討．第10回日本てんかん学会関東甲信越地方会．東京 2016.7.9
- 27) 池本智，浜野晋一郎，樋渡えりか，松浦隆樹，小一原玲子，田中学，南谷幹之．免疫グロブリンで維持療法を行った小児慢性脱髄

性多発神経炎3例の検討．第46回日本臨床神経生理学会学術大会．福島．2016.10.29

28) 田中学,南谷幹之,成田有里,黒田舞,松浦隆樹,平田佑子,小一原玲子,池本智,樋渡えりか,浜野晋一郎:就学前のADHD診断とその後の経過．第58回日本小児神経学会学術集会．東京．2016.6.3

29) 森下むつみ,松浦隆樹,樋渡えりか,池本智,平田佑子,田中学,南谷幹之,浜野晋一郎:急性脳症に合併したnonthyroidal illnessの視床下部-下垂体機能評価のためにTRH・インスリン・LHRH負荷試験を行った3例．第58回日本小児神経学会学術集会．東京．2016.6.4

30) 木下美沙子,菊池健二郎,日暮憲道,浜野晋一郎:結節性硬化症に合併する小児てんかん発作に対して,短期的治療効果から考える有効な抗てんかん薬は?．第58回日本小児神経学会学術集会．東京．2016.6.3

31) 久保田淳,松浦隆樹,大場温子,浜野晋一郎:胸腺摘除術後クリーゼに対し単回の免疫グロブリン大量静注療法で寛解を得た重症全身型重症筋無力症の1例．第58回日本小児神経学会学術集会．東京．2016.6.3

32) 田原麻由,日暮憲道,飯島正紀,平野大志,菊池健二郎,後藤雄一,石山昭彦,浜野晋一郎:腎機能障害出現後に多彩な神経症状を呈したm.13513G>Aに起因するミトコンドリア病の一例．第58回日本小児神経学会学術集会．東京．2016.6.3

33) 横田進,樋渡えりか,浜野晋一郎:デジタル脳波記録を用いた心電図 R-R 間隔取り出しと R-R 間隔トレンド表示ソフトの有用性．第50回日本てんかん学会学術集会．静岡市．2016.10.8

34) Erika Hiwatari, Shin-ichiro Hamano, Susumu Yokota, Satoru Ikemoto, Ryuki Matsura, Reiko Koichihara, Manabu Tanaka,

Motoyuki Minamitani. Heart rate variability in patients with West syndrome received ACTH therapy．第50回日本てんかん学会学術集会．静岡市．2016.10.8

35) 小一原玲子,浜野晋一郎,池本智,樋渡えりか,松浦隆樹,田中学,南谷幹之:潜在性ウエスト症候群の知能長期予後．第50回日本てんかん学会学術集会．静岡市．2016.10.9

36) 平田佑子,浜野晋一郎,池本智,熊谷勇治,小一原玲子,松浦隆樹,樋渡えりか,南谷幹之,田中学,清水健司:RARGAP1遺伝子変異による早期ミオクロニー脳症の頭部画像所見の変化．第50回日本てんかん学会．静岡市．2016.10.8

### 3. 市民向けの講座等の開催

1) 埼玉県立小児医療センター・埼玉県男女共同参画推進センター共催・県民セミナー『てんかんをもっと身近に考える』．

日時 2016年6月11日13:00～16:30

会場 埼玉県男女共同参画推進センターwith youさいたまセミナー室．さいたま市,

参加人数 209名

セミナー企画:各講演タイトル

浜野晋一郎,てんかんの基礎知識:疾患の理解に基づいたケアのために

滝口美和子,てんかん発作時の対応と観察

平田佑子,てんかんの薬物治療:お薬について知ろう

松浦隆樹,難治てんかんの課題と家族全体での看護

成田有里,てんかんの子どもたちのこころと発達

菊池健二郎,てんかんの子どもの思春期から成人期の課題:自動車運転免許と妊娠,出産に備えた対応

2) 埼玉県立小児医療センターてんかん教

室

日時 2016年11月12日10:00～12:00

会場 埼玉県立小児医療センター保健発達棟

2階研修室，さいたま市，参加人数 83名

内容 動画で見る様々なてんかん発作型とその初期対応， てんかんを持つ子どもたちの生活上の注意点

4．研究課題の実施を通じた政策提言（寄与した指針又はガイドライン等）

1) 片側痙攣・片麻痺・てんかん症候群(指定難病149)の疾患概要，診断・治療指針，診断基準，解説，および調査票の改訂

2) ランドウ・クレフナー症候群(指定難病155)の疾患概要，診断・治療指針，診断基準，解説，および調査票の改訂

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

Aicardi症候群、神経細胞移動異常症

研究分担者 加藤 光広 昭和大学医学部 講師

研究要旨

Aicardi症候群は大脳皮質形成異常と脳梁欠損、網脈絡膜裂孔を主徴とする先天異常であり、てんかん性スパズムを主体とする難治性のてんかん発作をきたす。また、神経細胞移動異常症は大脳発生の神経細胞移動期に主要な病態を有し、滑脳症などの様々な皮質形成異常を示す。本研究班のレジストリ登録データを利用し、両者の臨床像（神経症状、発作、治療、福祉受給状況など）を調査した。Aicardi症候群8例、皮質発達異常による奇形77例が登録されていた。Aicardi症候群は0-3か月にてんかん発作で診断され発作は消失せず、6例が最重度、2例が重度知的障害を伴ない、比較的均質な表現型を示した。皮質発達異常による奇形は、診断年齢、発作型、発作頻度、神経所見、福祉受給状況に広い幅がみられた。Aicardi症候群、神経細胞移動異常症について既存のレジストリ登録があるが、登録項目に違いがある。皮質発達異常による奇形については細分類をし、レジストリ間で症例を対比することでレジストリの有用性が増すと考えられる。

A．研究目的

Aicardi症候群は1965年にAicardiらにより脳梁欠損、點頭てんかん、網脈絡膜裂孔、女児発症を特徴とする先天性奇形症候群として初めて報告された。そのほか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。

我々は2004年から国内のAicardi症候群の臨床像と遺伝的要因解明の共同研究を行っている。まだ原因遺伝子は同定されていないが、

男児例の存在や脳形成障害や予後が多様であることなどを明らかにしてきた。2005年にAicardiは大脳皮質形成異常と網脈絡膜裂孔を重視した診断基準を提唱しており（Aicardi J, 2005. Brain & Development）、国内の指定難病の診断基準もそれに倣っている（表）。本研究において2014年には5例、2015年には2例のAicardi症候群の臨床診断例が紹介され、現在の診断基準に基づいて検討した結果、指定難病の指定前後で診断精度が変化したことを明らかにした。厚生労働省のホームページにおける疾患の概要と診断基準の公表の成果と考えられる。本年度は、Aicardi y 症候群と、本研究班におけるもう一つの担当疾患である神経細胞移動異常症について、皮質発達異常による奇形のレジストリ登録データを利用し、両者の臨床像を明らかにする。

表 アイカルディ症候群の診断基準

## A症状

### 主要徴候

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

### 支持徴候

9. 椎骨と肋骨の異常
10. 小眼球または他の眼異常
11. 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)
12. 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

本研究班が始まり、症例登録が開始された2014年11月1日から2015年11月30日までに登録された合計1316症例のうち、診断名が「Aicardi症候群」もしくはてんかんの原因疾患が「皮質発達異常による奇形」として登録された症例を抽出した。対象はAicardi症候群が8例、皮質発達異常による奇形が77例である。

レジストリ登録項目のうち、診断日 (年齢に換算)、性、皮質発達異常による奇形についてはその細分類、知的発達障害の重症度、神経学・身体所見、発作の発症時期 (年齢に換算)、発作型 (主発作)、発作型 (主発作) の頻度、その他の発作の有無、脳波所見、治療の内容、社会生活状態、利用している制度の有無について調査した。

(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 (平成24年度第71号) と昭和大学医学部ヒトゲノム・遺伝子解析倫理審査 (申請番号 第220号) および昭和大学医学部における人を対象とする研究等に関する倫理委員会 (承認番号1971号) の承認を得て行った。

## C . 研究結果

Aicardi症候群8例中、診断時の年齢は0~3か月で、全員女性であった。知的発達障害は最重度6例、重度2例で、神経学・身体所見はねたきり6例、四肢麻痺1例、片麻痺1例、摂食障害1例であった。発作の発症は0~3か月で診断日と一致し、全例てんかん発作で発症していた。主発作の発作型は全例てんかん性スパズムで、日単位で認められ、4例が他の発作 (強直発作) を併発していた。脳波所見は4例がヒプスアリスミアを示し、他の4例は異常な背景活動単独もしくは多焦点性棘波、広汎性棘徐波複合を示した。治療の内容は、全例薬物治療とACTH療法を併用し、食事療法を2例、外科治療 (半球切除・離断、脳梁離断、迷走神経刺激) を1例で行っていた。社会生活状態は就学前が4例、学生 (特別支援級・校) が4例であった。7例が何らかの社会福祉制度を利用していた。

皮質発達異常による奇形77例中、診断時の年齢は平均4歳10か月 (0か月~40歳) で、女性42例、男性35例であった。知的発達障害は最重度27例、重度11例、中等度12例、軽度13例、境界2例、正常10例、不明2例で、神経学・身体所見はねたきり20例、未頸定9例、四肢麻痺13例、片麻痺11例、不随意運動1例、摂食障害8例であった。発作の発症は平均4歳11か月 (0か月~47歳) で、主発作の発作型はてんかん性スパズム23例、複雑部分発作20例、強直発作11例、部分運動 / 感覚発作7例、強直間代発作5例、二次性全般化発作5例、欠神発作4例、

間代発作1例であった。発作の頻度は日単位34例、週単位18例、月単位8例、年単位7例、年単位異常2例、発作消失8例であった。45例が他の発作を併発していた。脳波所見はサプレッションバースト1例、ヒプスアリスミア16例、広汎性遅棘徐波複合8例、広汎性棘徐波複合4例、焦点性/半球性棘波/鋭波21例、多焦点性棘波13例、異常な背景活動15例、速波律動1例であった。治療の内容は、薬物治療73例、ACTH療法単独1例併用22例で、薬物治療に加えて食事療法を4例、外科治療を11例で行っていた。社会生活状態は就学前17例、学生（普通）7例、学生（特別支援級・校）29例、就労（普通、パート・アルバイト含む）4例、就労（障害、パート・アルバイト含む）2例、無職（就労訓練、生活介護と家事（専業主婦含む）以外）7例であった。61例が何らかの社会福祉制度を利用していた。

#### D．考察

Aicardi症候群も皮質発達異常による奇形もまれな疾患だが、登録期間が1年間に限らず、Aicardi症候群8例、皮質発達異常による奇形77例の登録があり、レジストリに積極的に登録されていると考えられる。Aicardi症候群についてはまだ登録された症例数が少なく、病像把握には限界があるが、既報告と比較し重症例が多い印象である。その一因として、本研究班の登録症例は発作難治例が多いことがバイアスとして関与している可能性があり、解釈に留意が必要である。

本研究班の性質上、レジストリ項目はてんかん関連の発作や脳波、神経合併症、てんかんの治療内容、福祉受給状況に重点が置かれている。しかしながら、Aicardi症候群は眼や骨の異常を併発し、脳形成異常の内容や程度も様々である。また皮質発達異常による奇形については、てんかんの原因疾患としての登

録であり、選択肢は片側巨脳症、限局性皮質異形成、異所性灰白質、多小脳回・傍シルビウス裂症候群・裂脳症であり、それ以外はその他の脳奇形に分類される。滑脳症、小頭症、巨脳症、全前脳胞症、中核視神経形成異常症、脳梁欠損、小脳形成異常、などは全てその他の脳奇形に分類される。異所性灰白質は大きく皮質下帯状異所性灰白質と脳室周囲結節状異所性灰白質に分類され、両者の臨床像は異なるが現状では区分されない。分担者が本研究班発足前から続けているレジストリでは、Aicardi症候群および脳形成異常に特化した登録項目を作成しており、個別の疾患毎の臨床像を把握することが可能である。しかしながら、てんかん発作の詳細については、発作の初発時期、現在の発作頻度、発作型、脳波所見（背景活動・てんかん性異常波）以外は自由記載に任せており、本研究班の方がより詳細に把握可能である。匿名化のために現状では両者のレジストリに登録された症例を対応させることができないが、両者のレジストリを相互補完的に対応させることでより詳細な病像の把握が可能になるため、今後は何らかの方法で登録症例の同一性を確認する必要がある。

#### E．結論

登録症例の増加によりAicardi症候群のてんかんおよび神経障害については本研究班のレジストリ登録が有用となる。皮質発達異常による奇形については細分類が必要であり、既存レジストリとの対応が必要がある。

#### G．研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Bamba Y, Shofuda T, Kato M, Pooh R K, Tateishi Y, Takanashi J, Utsunomiya H, Sumida M, Kanematsu D, Suemizu H, Higuc



- hi Y, Akamatsu W, Gallagher D, Miller FD, Yamasaki M, Kanemura Y, Okano H: In vitro characterization of neurite extension using induced pluripotent stem cells derived from lissencephaly patients with TUBA1A missense mutations. *Mol Brain* 9:70, 2016
- 2) Fukumura S, Kato M, Kawamura K, Tsuzuki A, Tsutsumi H: A Mutation in the Tubulin-Encoding TUBB3 Gene Causes Complex Cortical Malformations and Unilateral Hypohidrosis. *Child Neurology Open* 3:2016
- 3) Kobayashi Y, Magara S, Okazaki K, Komatsubara T, Saitsu H, Matsumoto N, Kato M, Tohyama J: Megalencephaly, polymicrogyria and ribbon-like band heterotopia: A new cortical malformation. *Brain Dev* 38:950-953, 2016
- 4) Makrythanasis P\*, Kato M\*, Zaki MS, Saitsu H, Nakamura K, Santoni FA, Miyatake S, Nakashima M, Issa MY, Guipponi M, Letourneau A, Logan CV, Roberts N, Parrly DA, Johnson CA, Matsumoto N, Hamamy H, Sheridan E, Kinoshita T, Antonarakis SE, Murakami Y: Pathogenic Variants in PIGG Cause Intellectual Disability with Seizures and Hypotonia. *Am J Hum Genet* 98:615-626, 2016 (\*co-first author)
- 5) Saitsu H, Sonoda M, Higashijima T, Shirozu H, Masuda H, Tohyama J, Kato M, Nakashima M, Tsurusaki Y, Mizuguchi T, Miyatake S, Miyake N, Kameyama S, Matsumoto N: Somatic mutations in GLI3 and OFD1 involved in sonic hedgehog signaling cause hypothalamic hamartoma. *Ann Clin Transl Neurol* 3:356-365, 2016
- 6) Tsutsumi M, Yokoi S, Miya F, Miyata M, Kato M, Okamoto N, Tsunoda T, Yamasaki M, Kanemura Y, Kosaki K, Saitoh S, Kurahashi H: Novel compound heterozygous variants in PLK4 identified in a patient with autosomal recessive microcephaly and chorioretinopathy. *Eur J Hum Genet* 24:1702-1706, 2016
- 7) 本井宏尚, 清水博之, 藤原祐, 渡辺好宏, 加藤光広, 武下草生子: エタノールロック療法により安定した栄養管理が可能となった脳梁欠損と外性器異常を伴うX連鎖性滑脳症の1例. *脳と発達* 48:347-350, 2016
- 8) 加藤光広: 滑脳症, 異所性灰白質. 小児疾患診療のための病態生理 3 改訂第 5 版. 東京: 東京医学社:242-246, 2016
- 9) 加藤光広: てんかん症候群の原因遺伝子. *BRAIN and NERVE: 神経研究の進歩* 68:159-164, 2016
- 10) 加藤光広: 【胎児脳形成障害の診断における最新の知見】 脳形成障害の分子診断. *京都府立医科大学雑誌* 125:253-260, 2016
- 11) 加藤光広: 脳形成異常. (監修) 福嶋義光, (編集) 櫻井晃洋, 遺伝カウンセリングマニュアル改訂第 3 版: 南江堂:96-97, 2016
2. 学会発表
- 1) Mitsuhiro Kato: SPTAN1 and Inherited GPI deficiency: PIG-A to PIG-Y. Clinical and genetic overview and innovative treatment options. The genetic epileptic encephalopathies (Teaching conference and workshop) September 8-10, 2016, Florence, Italy (invited lecture)
- 2) Takao Komatsubara, Shinichi Magara, Yu Kobayashi, Kenichi Okazaki, Mitsuhiro Kato, Hiroshi Shirozu, Hiroshi Masuda, Mitsuko Nakashima, Hirotomo Saitsu, Naomichi Matsumoto, Akiyoshi Kakita, Masafu

- mi Fukuda, Jun Tohyama: Differences in long-term outcomes in patients with focal cortical dysplasia type IIb with and without somatic MTOR mutations. The 12th European Congress on Epileptology September 11-15, 2016, Prague, Czech
- 3) Yu Kobayashi, Jun Tohyama, Shinichi Magara, Kenichi Okazaki, Takao Komatsubara, Hiroto Saito, Naomichi Matsumoto, Mitsuhiro Kato: Megalencephaly with polymicrogyria and periventricular laminar heterotopia: newly recognized migration disorder. The 14th International Child Neurology Congress, May 1-6, 2016, Amsterdam, the Netherlands
- 4) Fuyuki Miya, Mitsuhiro Kato, Tadahiko Shiohama, Nobuhiko Okamoto, Shinji Saitoh, Mami Yamasaki, Daichi Shigemizu, Tetsuo Abe, Takashi Morizono, Keith A. Boroevich, Kenjiro Kosaki, Yonehiro Kanemura, Tatsuhiko Tsunoda: A combination of targeted enrichment methodologies for whole-exome sequencing reveals novel pathogenic mutations. The 13th International Congress of Human Genetics April 3-7, 2016, Kyoto, Japan
- 5) Yutaka Negishi, Fuyuki Miya, Ayako Hattori, Naoki Ando, Ikumi Hori, Takao Togawa, Kohei Aoyama, Kei Ohashi, Shinobu Fukumura, Seiji Mizuno, Ayako Uemura, Yoko Kishimoto, Nobuhiko Okamoto, Mitsuhiro Kato, Tatsuhiko Tsunoda, Mami Yamasaki, Yonehiro Kanemura, Kenjiro Kosaki, Shinji Saitoh: Combination of genetic and biochemical analyses for the diagnosis of PI3K-AKT-mTOR pathway associated megalencephaly syndromes. The 13th International Congress of Human Genetics April 3-7, 2016, Kyoto, Japan
- 6) 加藤光広: 最近確立された遺伝子異常によるてんかんの特徴 企画セッション5 イントロダクション. 第50回日本てんかん学会学術集会: 静岡 2016年10月7-9日 (招待講演)
- 7) 加藤光広: mTOR病: シグナル伝達異常と分子標的治療. 第58回日本小児神経学会学術集会 (シンポジウム11「小児神経疾患病態の最新理解」): 新宿 2016年6月2-5日 (招待講演)
- 8) 加藤光広: 乳幼児てんかん脳症の遺伝的背景の解明. 第119回日本小児科学会学術集会 (シンポジウム): 札幌 2016年5月13-15日 (招待講演)
- 9) Keiko Nagahara, Masaki Takagi, Takahiro Fujii, Gen Nishimura, Mitsuhiro Kato, Kazushige Dobashi, Kazuo Itabashi, Satoshi Narumi, and Tomonobu Hasegawa: A Novel de novo Germline Mutation Glu40Lys in AKT3 causes Megalencephaly with Growth Hormone Deficiency. 第50回日本小児内分泌学会学術集会 / 第9回アジア太平洋小児内分泌学会東京 2016年11月17-20日
- 10) 福岡正隆、川脇壽、金聖泰、井上岳司、温井めぐみ、九鬼一郎、岡崎伸、宇田武弘、加藤光広: 皮質下帯状異所性灰白質に合併するてんかんの検討. 第50回日本てんかん学会学術集会: 静岡 2016年10月7-9日
- 11) 加藤光広: 遺伝性てんかんの分子標的治療戦略. 第105回京滋神経セミナー: 京都 2016年9月30日 (招待講演)
- 12) 加藤光広: 大脳形成異常の基礎と臨床の最先端: 診断から治療へ. 第50回新潟小児神経学研究会: 新潟 2016年2月13日 (招待講演)
- 13) 加藤光広: mTOR経路の遺伝子変異による小児神経疾患. 第57回神奈川小児神経懇話

会：横浜 2016年2月6日（招待講演）

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況  
（予定を含む。）

2. 実用新案登録

なし

3. その他

1. 特許取得

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 菅野秀宣 順天堂大学脳神経外科 准教授

研究要旨

平成27年より行っている希少難治性てんかんレジストリ構築の一疾患としてステージウェーバー症候群の症例登録を行った。登録に対して同意が得られた患者を対象として、てんかん発作発症年齢、発作型、精神運動発達、神経症状、治療方法について検討した。RES-C14に登録のあったステージウェーバー症候群は5施設から31例であった。てんかん発作発症年齢は中央値で4.5ヶ月、診断時発達指数は63であり、約35%に片麻痺などの運動障害を合併していた。発作型は複雑部分発作が最も多く64.5%、次に部分運動/感覚発作が38.7%と続き、二次性全般化発作は29%であった。経過中にてんかん重積発作にいたったものは29.0%であった。病変は両側、一側大脳半球、多脳葉、一脳葉、微小病変が各々3.2%、41.9%、35.5%、6.5%、3.2%の割合である。治療として、96.8%に薬物療法が、74.2%に外科治療が施されている。今回の検討は発症率から勘案して十分例ということではない。また、手術を必要とするような重症例に偏っており、レジストリの更なる集積が必要になると思われた。

A. 目的

ステージウェーバー症候群は、頭蓋内軟膜血管腫と顔面ポートワイン斑、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は把握できていない。本研究の目的は、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を目標とする。

B. 研究方法

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テ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。

平成27年より登録が開始され、登録患者データよりてんかん発作発症年齢、発作型、精神運動発達、神経症状、治療方法、社会福祉制度の受給について検討を行った。

（倫理面への配慮）

本レジストリに際して、各々の参加施設において倫理委員会の承認を受けての登録となっている。順天堂大学においては、順天堂大学医学部倫理委員会より承認を受けている

(番号2014131：平成27年1月13日付)。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

調査期間中にRES-C14へ登録のあったスタージウェーバー症候群は5施設から31例であった。

てんかん発作発症年齢の中央値は4.5ヶ月(0.6ヶ月~28歳)であった。発達指数を検査できた例での平均は63であり、多くが中等度から重度の精神発達遅滞を呈していた。精神発達遅滞の他に約35%の症例で片麻痺などの運動障害を合併していた。病巣は両側、一側大脳半球、多脳葉、一脳葉、微小病変の各々が3.2%、41.9%、35.5%、6.5%、3.2%であった。

発作型は複雑部分発作が最も多く64.5%、次いで部分運動/感覚発作が38.7%、二次性全般化発作は29%であった。経過中にてんかん重積発作にいたったものは29.0%である。抗てんかん薬を用いた薬物療法は96.8%で行われ、74.2%に外科治療が施されている。外科治療の内訳では、半球離断術(34.8%)、多脳葉離断術(34.8%)、脳梁離断術(17.4%)、病巣切除術(4.3%)、迷走神経刺激療法(4.3%)となる。

社会福祉制度の利用は運動麻痺がある患者において、身体障害者手帳を取得している事が多かった。

今回の登録数は、スタージウェーバー症候群の発症率より考えると、十分というわけではない。多脳葉病変以上が80.6%であり、74.2%に外科治療が必要であった事を勘案すると比較的重度の症例に偏っているとみえる。

重症例では生後4ヶ月半よりてんかん発作を発症し、てんかん発作のコントロールは抗てんかん薬投与のみでは十分とは言えないことが分かる。またてんかん発作以外にも中等度から重度の精神発達遅滞や運動麻痺を呈し

ており、早期の積極的な治療とともに、社会福祉制度の適切な活用が望まれる事が読み取れた。

今回のレジストリに入らなかったと思われる軽症例での検討は必要であるとともに、顔面ポートワイン斑、緑内障、偏頭痛といった他症候での重症度判定も考慮に入れなくてはならない。さらなるレジストリの必要性が示唆される結果であったと思われる。

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

- 1) Higo T, Sugano H, Nakajima M, Karagiozov K, Imura Y, Suzuki M, Sato K, Arai H. The predictive value of FDG-PET with 3D-SSP for surgical outcomes in patients with temporal lobe epilepsy. *Seizure*. 2016, 41:127-33.
- 2) Arakawa J, Nagai T, Takasaki H, Sugano H, Hamabe A, Tahara M, Mori H, Takase Y, Gatate Y, Togashi N, Takiguchi S, Nakaya K, Ishigami N, Tabata H, Fukushima K, Katsushika S. Cardiac Asystole Triggered by Temporal Lobe Epilepsy with Amygdala Enlargement. *Intern Med*. 2016;55:1463-5.
- 3) Imura Y, Sugano H, Nakajima M, Higo T, Suzuki H, Nakanishi H, Arai H. Analysis of Epileptic Discharges from Implanted Subdural Electrodes in Patients with Sturge-Weber Syndrome. *PLoS One*. 2016, 11:e0152992.
- 4) Andica C, Hagiwara A, Nakazawa M, Tsuruta K, Takano N, Hori M, Suzuki H, Sugano H, Arai H, Aoki S. The Advantage o

f Synthetic MRI for the Visualization of Early White Matter Change in an Infant with Sturge-Weber Syndrome. Magn Reson Med Sci. 2016,15:347-348.

5) Hagiwara A, Nakazawa M, Andica C, Tsuruta K, Takano N, Horii M, Suzuki H, Sugano H, Arai H, Aoki S. Dural Enhancement in a Patient with Sturge-Weber Syndrome Revealed by Double Inversion Recovery Contrast Using Synthetic MRI. Magn Reson Med Sci. 2016, 15:151-2.

6) 菅野秀宣、部分てんかん脳波の読み方：脳波判読の基礎と手術への応用 脳波ギライを克服しよう 新NS now No 7 medical view ,32-41, 2016

## 2. 学会発表

1) 中島 円、菅野 秀宣、飯村 康司、肥後 拓磨、鈴木 皓晴、新井 一：難治性てんかんを有するスタージ・ウェバー症候群の病理組織解析。第39回日本てんかん外科学会，仙台，Jan. 2016

2) 菅野 秀宣、中島 円、飯村 康司、肥後 拓磨、鈴木 皓晴、新井 一：Safety and Complete multi-lobar disconnection surgery. 第39回日本てんかん外科学会，仙台，Jan. 2016

3) 菅野 秀宣、：教育講演 小児てんかん外科。第39回日本てんかん外科学会，仙台，Jan. 2016

4) 鈴木 皓晴、菅野 秀宣、中島 円、飯村 康司、肥後 拓磨、新井 一：迷走神経刺激装置植え込み術の術中所見からみる解剖学的variation. 第39回日本てんかん外科学会，仙台，Jan. 2016

5) 中島 円、菅野秀宣、安部信平、池野充、五十嵐鮎子、中澤美賀、新島新一、山下進太郎：スタージ・ウェバー症候群96例における

血管腫の範囲と各分類別治療成績。第58回日本小児神経学会学術集会 東京，June. 2016

6) 菅野秀宣：結節性硬化症に対するてんかん外科治療。第58回日本小児神経学会学術集会 東京，June. 2016

7) 中島 円、菅野秀宣、鈴木皓晴、肥後拓磨、原 毅、下地一彰、宮嶋雅一、新井 一：irritative zone を加味したglioneuronal tumorの手術治療成績。第44回日本小児神経外科学会，つくば，June. 2016

8) 中島 円、菅野秀宣、鈴木皓晴、飯村康司、肥後拓磨、新井 一：扁桃体腫大を伴う側頭葉てんかん患者の症例検討。第10回日本てんかん学会関東甲信越地方会，東京，July. 2016

9) Nakajima M, Sugano H, Suzuki H, Mitsushashi T, Arai H: Ischemia and inflammation are involved in the onset of epilepsy in Sturge-Weber syndrome. The 12th European Congress on Epileptology, Prague, Sep. 2016

10) Suzuki H, Sugano H, Nakajima M, Higo T, Arai H: Classification and therapeutic outcome in 96 cases with Sturge-Weber syndrome. The 12th European Congress on Epileptology, Prague, Sep. 2016

11) Sugano H, Nakajima M, Higo T, Suzuki H, Arai H: Trans-Sylvian disconnection surgeries for medically intractable epilepsy. The 12th European Congress on Epileptology, Prague, Sep. 2016

12) 鈴木皓晴、菅野秀宣、中島円、肥後拓磨、飯村康司、三橋匠、新井一：扁桃体腫大を伴う側頭葉てんかん患者における発作と神経心理検査の検討。日本脳神経外科学会第75回総会，福岡，Sep. 2016

13) 菅野秀宣、中島円、肥後拓磨、飯村康司、鈴木皓晴、三橋匠、新井一：希少難治性

疾患である結節性硬化症に対する院内センター設立と地域連携アプローチ. 日本脳神経外科学会第75回総会, 福岡, Sep. 2016

14) 三橋匠、菅野秀宣、中島円、肥後拓磨、飯村康司、鈴木皓晴、新井一、浅野恵子: Functional MRIを用いた言語習得領域の検討. 日本脳神経外科学会第75回総会, 福岡, Sep. 2016

15) 菅野秀宣、中島円、鈴木皓晴、三橋匠、新井一: 扁桃体腫大による難治性側頭葉てんかんの手術成績. 第50回 日本てんかん学会学術集会、静岡、Oct 2016

16) 三橋匠、菅野秀宣、中島円、鈴木皓晴、新井一: Functional MRIを用いた言語修得領域の評価と検討. 第50回 日本てんかん学会学術集会、静岡、Oct 2016

17) 菅野秀宣: 結節性硬化症に対するチーム医療の現状と将来像. 第50回 日本てんかん学会学術集会、静岡、Oct 2016

18) 鈴木皓晴、菅野秀宣、中島円、三橋匠、新井一: 扁桃体腫大を伴う側頭葉てんかん患者における記憶機能の検討. 第50回 日本てんかん学会学術集会、静岡、Oct 2016

19) Sugano H.: Posterior quadrant disconnection. 10th Asian epilepsy surgery congress, Incheon, Korea, Nov.2016

20) Nakajima M, Sugano H, Suzuki H, Iimura Y, Higo T, Mitsunashi T, Arai H: Ischemia and Inflammation are Involved in

the Onset of Epilepsy in Sturge-Weber Syndrome. America Epilepsy Society. 70th annual meeting, Houston, Texas, Dec. 2016

21) Sugano H, Nakajima M, Suzuki H, Iimura Y, Higo T, Mitsunashi T, Arai H: The therapeutic outcome of 101 patients with Sturge-Weber syndrome and effective diagnostic modalities for identifying seizure severity and epileptic zone. America Epilepsy Society. 70th annual meeting, Houston, Texas, Dec. 2016

22) Mitsunashi T, Nakajima M, Sugano H, Suzuki H, Iimura Y, Higo T, Arai H: Assessment of language acquisition area using functional MRI. America Epilepsy Society. 70th annual meeting, Houston, Texas, Dec. 2016

#### 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 松尾 健 NTT東日本関東病院脳神経外科医長

研究要旨

希少難治性てんかんにおいて、レジストリに登録されたてんかん原性となりうる異形成性腫瘍につき、患者群の分布と今後加えるべき調査項目につき検討を行った。脳神経外科医の立場から、手術対象となりうる患者群、薬物治療などの内科的治療を行うべき患者群の分類につき今後も継続的検討が必要である。

A. 研究目的

本分担研究は、異形成性腫瘍に伴う希少難治性てんかんの症例を全国規模で集積、追跡調査を行い、発症年齢や病態、治療反応性、死亡に関する情報を収集することを目的とする。

B. 研究方法

本分担研究では、希少難治性てんかんのうち、異形成性腫瘍に伴うものを対象とし、疾患登録と観察研究(横断研究、縦断研究)を行った。疾患登録からは疾患分類別の患者数と死亡率の推定を行った。観察研究のうち横断研究では患者の病態および罹病期間を把握し、縦断研究では疾患登録後2年間にわたり病態の追跡を行った。

C. 研究結果

希少難治性てんかんのなかでも、異形成性腫瘍に伴うてんかんは比較的良好な外科治療転帰が望める。過去の報告からも、病変の完全切除により良好な発作転帰が得られることが示されている。しかし、なかには術後に発作が残存する症例もあり、術前に発作転帰を予測することが重要であると再認識した。

D. 考察

異形成性腫瘍は神経節膠腫と胚芽異形成性神経上皮腫瘍が大半を占めるが、それでも絶対数が少なく、発作転帰を術前に予測するにはより多くの症例の蓄積が必要である。今回のレジストリに登録された患者に、後方視的な検討を加えることができれば症例数も増加し、新たな知見が得られるかもしれない。

E. 結論

異形成性腫瘍に起因する希少難治性てんかん症例につき、レジストリ登録症例に対して、特に外科治療の発作転帰予測因子につき検討を行った。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. medicina 53巻 2号 (2016年02月号)  
P.332-334 脳卒中に伴うてんかんの病態と治療
2. Usami, K. Kubota, M. Kawai, K. Kunii, N. Matsuo, T. Ibayashi, K. Takahashi, M. Kamada, K. Momose, T. Aoki, S. Saito, N. Long-term outcome and neuroradi



ologic changes after multiple hippocampal transection combined with multiple subpial transection or lesionectomy for temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 57: 931-40, 2016.

## 2. 学会発表

1. Vagus nerve stimulation activates inhibitory neuronal network in human cerebral cortex

北米神経科学大会 2016.11.14

2. 迷走神経刺激療法により賦活される大脳皮質の抑制性神経活動

てんかん学会 2016.10.7

3. てんかんセンター新設後2年間の実績  
脳神経外科学会総会 2016.10.1

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（難治性疾患政策研究事業））  
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 客員研究員

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進めた。同時に研究班内で「結節性硬化症（TSC）」データの取りまとめに関与した。また、関連学会と連携し「ウンフェルリヒト・ルンドボルグ病および関連遺伝疾患」を三次指定難病の認定に関与した。

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さらなる指定難病認定を目指す。

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森山剣光先生と馬場信平先生に研究協力者として参画してもらい、登録作業を進めた。さらに研究班内で「結節性硬化症（TSC）」の総括に関与した。

（2）日本小児科学会と日本小児神経学会の小慢委員会、成育医療研究センター、京都大学神経内科の先生、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。

C．研究結果

（1-1）2014年12月倫理審査委員会からの承認を受け、東京医歯大小児科において2015年1月から患者登録が開始された。A. 2016年末までの登録者は登録済みの31症例：Dravet

症候群 2例、進行性ミオクローヌステんかん 1例、Angelman症候群 5例、Lennox-Gastaut症候群 3例、West症候群 3例、PCDH19遺伝子変異に伴うてんかん 2例、海馬硬化を伴う内側側頭葉てんかん 1例、その他の全般性てんかん 1例、その他の焦点性てんかん 9例、その他の未決定てんかん 4例。B. 近日中に登録予定の5症例：海馬硬化を伴う内側側頭葉てんかん 1例、CSWS 1例、FCD 1例、Lennox-Gastaut 1例、結節性硬化症 1例。

（1-2）RES-C14「神経皮膚症候群」登録の概要は以下のごとくだった。結節性硬化症（TSC）42例（男20例・女22例）/その他の神経皮膚症候群5例（男2例・女3例）。遺伝子解析は前者では3例（異常あり2例）、後者では1例（異常あり）で施行され、他は未検査または不明だった。診断名：結節性硬化症でWest症候群11例+Lennox-Gastaut症候群5例+その他の焦点てんかん26例/その他の神経皮膚症候群でWest症候群3例+その他の焦点てんかん2例。発作型（主発作）：結節性硬化症でスパズム12例+強直発作8例+部分運動・複雑部分18例+強直間代・間代3例+笑い1例/その他の神経皮膚症候群でスパズム3例

+ 間代と二次性全般が1例ずつ。主発作の頻度「消失」： 結節性硬化症7例/その他の神経皮膚症候群2例。 自閉スペクトラム症の合併： 結節性硬化症19例/その他の神経皮膚症候群1例。

(2) 指定難病三次分申請「進行性ミオクローヌステんかん(ウンフェルリヒト・ルンボルグ病および関連遺伝疾患)」の書式作成に関して日本小児神経学会を代表して意見を述べた。

#### D. 考察

東京医歯大小児科での希少難治てんかんレジストリの登録を進めた。今後も、原因疾患の指定難病・小慢におけるさらなる認定を目指した活動を進める。

#### E. 結論

東京医歯大小児科で希少てんかん症候群患者を登録した。「ウンフェルリヒト・ルンボルグ病および関連遺伝疾患」の三次指定難病認定に尽力した。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Fujita Y, Takanashi J, Takei H, Yamashita M, Wakui A, Minamitani K, Ota S, Fujii K, Shimojo N, Sakuma H, Hayashi M. Activated microglia in acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion. *J Neurol Sci* 2016;366:91-93. doi.org/10.1016/j.jns.2016.04.0

50

Sato Y, Numata-Uematsu Y, \*Uematsu M, Kikuchi A, Nakayama T, Kakisaka Y, Kobayashi T, Hino-Fukuyo N, Suzuki H, Takahashi Y, Saito Y, Tanuma N, Hayashi M, Iwasaki M, Haginoya K, Kure S. Acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures: Pathological findings and a new therapeutic approach using tacrolimus. *Brain Dev* 2016;38(8):772-776 doi: 10.1016/j.braindev.2016.02.006.

林雅晴. Vici症候群, mucopolysaccharidosis type IV, 難治てんかんとオートファジー. *脳と発達*2016; 48(3): 184-187, 5月

林雅晴. 医療と福祉をめぐる制度. *日本てんかん学会編集, てんかん白書*. 南江堂, 2016, pp109-111. 10月

##### 2. 学会発表

林雅晴. 企画セッション11 SUDEPを探る 病理学の立場より: 他の小児神経疾患で見られる突然死. 第50回日本てんかん学会学術集会. 2016, 10.9, 静岡 [てんかん研究, 33(2)(2015)208]

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

#### 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

## 分担研究報告書

### レット症候群

分担研究者 松石豊次郎 聖マリア病院小児総合研究センター・センター長  
レット症候群研究センター・センター長

#### 研究要旨

レット症候群(RTT)は、本邦での有病率調査で、20歳までの女児10,000人あたり、0.9人でほぼ欧米の有病率と同じであり、20歳まででは1020人の女児・女性の患者さんが把握されている。RTT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、わが国の実態は不明で、将来の臨床研究のためのデータベース作成、レジストリ構築をおこなった。RTT患者の難治性疾患への登録の為、疾患概念、病因を紹介し、本症のレジストリ登録を進めてきたので報告する。平成29年1月末の時点で合計33例のRTT患者が登録された。登録患者の97%に遺伝子変異が確認された。45%が、一時期、自閉スペクトラム症の診断を受けていた。45%は登録時点でてんかん発作が持続していた。発作消失は7例(21%)に認められた。今後の更なるレジストリの推進・啓蒙活動が必要である。

#### 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		
平田留美子	久留米大学医学部	小児科学
講座・助手		
永光信一郎	久留米大学医学部	小児科学
講座・准教授		
山下裕史朗	久留米大学医学部	小児科学
講座・主任教授		

#### B. 研究方法

##### 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、筋緊張低下であり、自閉スペクトラム症と診断を受けることも多い。また、それらの症状が軽微なため異常に気付かないこともある。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 (MECP

#### A. 研究目的

稀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把握し、日本独自のレジストリ作成の基盤を構築する。

2)が発見され、臨床的典型例RTTの85-90%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遺伝子等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、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。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、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。

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。

典型例女児の診断基準、以下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）

折れ線型自閉症、Angelman症候群、Pitt-Hopkins症候群、FMR1関連脆弱X症候群、乳幼児セロイドリポフスチン症、脳性麻痺、周産期脳傷害で常同運動のあるもの、その他。

## 結果

レット症候群のデータベース調査では、全国で100例程度集積することができた。そのうち希少てんかん症候群患者登録システム（RES-R）にレット症候群33名が登録された。

## 考察

レジストリ、データベースを集積することで患者数、病態や併存障害、治療、重症度などを把握することが可能となる。集積されたレット症候群の統計・解析を行い、今後はMECP2遺伝子変異によるてんかんの特徴を把握し、genotype-phenotype相関を明らかにする。さらに登録症例の追跡調査を行って、障害の程度、社会生活状況の推移を把握し、適切な医療支援・福祉対策、新規治療法開発に役立てることを目標とする。

## 治療法

根本的治療法がないため、治療は対症療法である。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。小児神経、側彎の予防の整形外科、歯科的介入、理学療法、作業療法、栄養面の介入などの包括的ケアが必要である。本邦からの新規治療法開発が望まれる。

## 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。

## 研究業績

### 論文

1. 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* 36: 35-44, 2014

2. 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* 36: 241-247, 2014

3. Hara M, Nishi Y, Yamashita Y, Hirata R, Takahashi S, Nagamitsu S, Hosoda H, Kangawa K, Kojima M, Matsuishi T: Relation between circulating GH, IGF-1, ghrelin and somatic growth in Rett syndrome. *Brain Dev* 36: 794-800, 2014

4. Hara M, Ohba C, Yamashita Y, Saitou H, Matsumoto N, Matsuishi T: De novo SHANK3 mutation causes Rett syndrome-like phenotype in a female patient. *Am J Med Genet A*. 2015 Jul;167(7):1593-6. doi: 10.1002/ajmg.a.36775. Epub 2015 Apr 30.

5. Hara M, Takahashi T, Mitsumasa C, Igata S, Takano M, Minami T, Yasukawa H, Okayama S, Nakamura K, Okabe Y, Tanaka E, Takemura G, Kosai K, Yamashita Y, Matsuishi T. Disturbance of cardiac gene expression and cardiomyocyte structure predisposes Mecp2-null mice to arrhythmias. *Scientific Reports* 2015 | 5:11204 | DOI:10.1038/strep11024.

6. Tsuchiya Y, Minami Y, Umemura Y, Watanabe H, Ono D, Nakamura W, Takahashi T, Honma S, Kondoh G, Matsuihisi T, Yagita K. Disruption of MeCP2 attenuates circadian rhythm in CRISPR/Cas9-based Rett syndrome model mouse. *Genes to Cells* 2015 DOI:10.1111/gtc.12305.

7. Egami C, Yamashita Y, Tada Y, Anai C,

Mukasa A, Yuge K, Nagamitsu S, Matsuishi T. Developmental trajectories for attention and working memory in healthy Japanese school-aged children. *Brain Dev* 2015;37:840-848.

8. Iemura A, Iwasaki M, Yamakawa N, Tomiwa K, Anji Y, Sakakihara Y, Kakuma T, Nagamitsu S, Matsuishi T. Influence of sleep-onset time on the development of 18-months-old infants: Japan Children's cohort study. *Brain Dev* 2016;38:364-372.

#### 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.3 1 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.

2. 松石豊次郎. 特集 慢性疾患児の一生を診る. 神経疾患 Rett症候群. 小児内科, 2016 Vol 48 No.10. 1517-1519.

#### 著書

1. 松石豊次郎. 小児脳神経外科学、12章 脳神経外科医が知っておくべき各領域の知識. 小児神経内科領域、1. 知的障害、2015年、頁959-960、改訂第2版、山崎麻美、坂本博昭偏、金芳堂

2. 松石豊次郎. 自閉症スペクトラム症(障害)、小児脳神経外科学、12章 脳神経外科医が知っておくべき各領域の知識. 小児神経内科領域、2. 自閉症スペクトラム症(障害)、2015年、頁960-967、改訂第2版、山崎麻美、坂本博昭偏、金芳堂。

3. 松石豊次郎. 注意欠如/多動症(障害)、小児脳神経外科学、12章 脳神経外科医が知っておくべき各領域の知識. 小児神経内科

領域、3. 注意欠如/多動症(障害)、2015年、頁967-969、改訂第2版、山崎麻美、坂本博昭偏、金芳堂

4. 松石豊次郎. 注意欠如/多動症(障害)、小児脳神経外科学、12章 脳神経外科医が知っておくべき各領域の知識. 小児神経内科領域、4. 発達性協調運動障害、2015年、頁969、改訂第2版、山崎麻美、坂本博昭偏、金芳堂。

5. 松石豊次郎. レット症候群の概要 -1 レット症候群の歴史 レット症候群 診療ガイドブック. 2015年、頁9-13、青天目 信、伊藤雅之編、大阪大学出版会

6. 松石豊次郎. よくある症状の解説と対処法. 16. 思春期・第二次性徴、内分泌 レット症候群 診療ガイドブック. 2015年、頁189-193、青天目 信、伊藤雅之編、大阪大学出版会

#### 特別講演・シンポジウムなど

1. 松石豊次郎. 神経科学からみた発達障害. 第18回「子どもの心」研修科医 2016.5.8(福岡市)

公益社団法人日本小児科医会主催

2. Orimoto K, Matsuishi T, Yuge K. Development of the therapeutic strategies for Rett syndrome. 第39回日本分子生物学会総会 シンポジウム(生育疾患 その多様性と普遍性を探る)、2016年、11月30日(横浜)。

#### 学会発表

1. 弓削康太郎、七種朋子、平田留美子、中村祐樹、岡村尚昌、原宗嗣、大矢崇志、永光信一郎、山下裕史朗、児島将康、伊藤雅之、松石豊次郎. グレリンはレット症候群の症状を改善するか? レット症候群に対する新規治療開発の検討. 第57回日本小児神経学会

学術集会 2015.5.29 (大阪)

2. 千葉比呂美、松岡美智子、永光信一郎、山下裕史朗、松石豊次郎、櫻井利恵子、角間辰之。

子どもの食行動異常評価尺度 Children's version of Eating Attitudes Test (ChEAT-26)

～日本語版作成と信頼性妥当性の検討～ 第485回日本小児科学会福岡地方会例会。平成27年6月13日。福岡市

3. 島さほ、寺澤藍子、下村豪、弓削康太郎、永光信一郎、山下裕史朗、松石豊次郎。多臓器に症状を呈し、発達遅滞、てんかんのある4か月男児。第79回日本小児神経学会九州地方会。2015.8.2 (北九州)

4. Itoh M, Nabatame S, Tachimori H, Matsuishi T. Study of Rett syndrome epidemiology and database in Japan. 4th European Congress on Rett Syndrome. 2015.10.30-11.1 Roma, Italy

5. Itoh M, Saikusa T, Ikenaga T, Hirayama S, Nabatame S, Matsuishi T. Japanese Rett

Syndrome Database Consortium. RTT 50.1 The 50th Anniversary of the First Publication on Rett Syndrome. Austria September 15-17, 2016.

知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)  
特許取得

発明の名称：グレリンを有効成分として含有するレット症候群(RTT)の予防・治療剤

出願人：学校法人 久留米大学

発明者：松石豊次郎、児島将康、弓削康太郎、原宗嗣、山下裕史朗

出願日：平成27年10月14日

出願番号：特許2015-202751

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 国立病院機構 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継続し、国立病院機構静岡てんかん・神経医療センターからは、横断的研究では2015年11月30日までの12か月に654名の登録を行い、うち38名はドラベ症候群であった。共同研究施設からの登録を含むドラベ症候群73例を検討した。登録に当たって特に問題となることなく、引き続き来年度以降も症例登録を継続するとともに二次調査に繋げる。

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。各稀少てんかん症候群の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。横断研究の登録が締め切られた2015年12月1日以降も該当患者の疾患登録を継続した。

（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

2015年12月1日から2016年12月23日までの間に当院から165名の稀少てんかん患者が登録された。登録されたてんかん症候群は表1のとおりである。

ドラベ症候群について、2015年11月30日までで横断研究で当院及び共同研究施設から登録された73名を検討した男性35名、女性38名で、観察期間中の死亡例はなかった。遺伝子異常を有する者は52名（71%）で、全員SCN1A遺伝子の異常であった。遺伝子異常不明は5名、未検査は9名であった。

てんかん発作の誘因は、発熱や入浴が57名

(78%)、図形凝視が6名(8.2%)、情動が1名であった。

調査時の知的障がいは、最重度13名、重度22名(18%)、中等度10名(14%)、軽度3名(4.1%)、正常4名(5.5%)、不明1名、記載なし20名であった(図1)。

表1 2015年12月1日以降に静岡てんかん神経医療センターで登録された稀少てんかんの内訳

FE-NOS	90
West	19
GE-NOS	18
Dravet	10
MTLE with HS	5
CSWS	4
LGS	4
UE-NOS	4
PME	3
Rasmussen	3
Doose	2
EIMFS	2
HHE	1
合計	165

図1 年齢別の知的障がい

FE-NOS	90
West	19
GE-NOS	18
Dravet	10
MTLE with HS	5
CSWS	4
LGS	4
UE-NOS	4
PME	3
Rasmussen	3
Doose	2
EIMFS	2
HHE	1
合計	165

知的障がいなし・軽度は15才の1名を除き全

例5歳未満で、中等度以上の知的障がいは全例5歳以上であった。

自閉スペクトラム症は36名(49%)に認められた。運動機能は、失調ありが35名(48%)と多く、四肢麻痺4名、両麻痺と片麻痺が各1名、不明あるいは記載なしが32名であった。

治療は73名全員が抗てんかん薬を使用し、ACTH療法1名、てんかん食8名(11%)

であったが、迷走神経刺激や脳梁離断を含めた手術を受けたものはいなかった。

社会的状況は、就学前23名(32%)、支援校(級)33名(45%)に対して普通校3名(4.1%)、保護生活12名(16%)、無職1名に対して就労は1名のみで、6歳以降はほぼ全例が生活支援を必要としていた。

#### D. 考察

登録患者数は昨年度にまとめた横断研究は全国1316名中、当院からは654名をしめ、今年度の疾患登録は全国約200名中、当院からは165名と過半数を占めていた。横断研究と疾患登録を合わせると全国で超1516名、うち当院からは819名となっている。

難治性てんかんの代表ともいえるドラベ症候群は当院だけからでも48名の登録があり、横断研究に各共同研究施設から登録された73例の概要を調査した。来年度以降の各症候群毎の二次調査に有用と考えられる。ドラベ症候群の二次調査の内容としては、早期診断の難しさ、成人例診断の難しさ、合併する発達症の特性と加齢に伴う変化、成人期に現れる歩行障害、脳症や突然死の疫学調査と危険因子の前方視的検討、海馬硬化や大脳皮質形成異常の合併、既存の抗てんかん薬のけいれん以外の発作型への有効性、てんかん食や迷走神経刺激療法などの特殊治療の治療効果の検討などに加え、将来的には患者会とも協力して頬粘膜ミダゾラムなど海外承認済薬の治験

計画・実施に向けて役立てるとともに、カンナビジオール、フェンフルラミンなど海外で治験中の薬の治験の可能性も検討していきたい。

#### E. 結論

当院において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継続し、横断的研究では2015年11月30日までの12か月に654名の登録を行い、2015年12月1日以降は2016年12月23日までに165名の疾患登録を行い、合計819名が登録された。全国から登録されたドラベ症候群73名の概要を検討した。登録に当たり特に問題となるところはなく、引き続き来年度以降も症例登録を継続するとともに二次調査に繋がっていく。

#### G. 研究発表

##### 論文発表

1. Yamamoto Y, Takahashi Y, Imai K, Kagawa Y, Inoue Y. Effect of CYP inducers /inhibitors on topiramate concentration: Clinical value of therapeutic drug monitoring. *Ther Drug Monit.* 2016; 39: 55-61.
2. Yamamoto Y, Terada K, Takahashi Y, Imai K, Kagawa Y, Inoue Y. Influence of antiepileptic drugs on serum lipid levels in adult epilepsy patients. *Epilepsy Res.* 2016; 127: 101-106.
3. Kimizu T, Takahashi Y, Oboshi T, Horino A, Koike T, Yoshitomi S, Mori T, Yamaguchi T, Ikeda H, Okamoto N, Nakashima M, Saito H, Kato M, Matsumoto N, Imai K. A case of early onset epileptic encephalopathy with de novo mutation in SLC35A2: Clinical features and treatment for

- epilepsy. *Brain Dev.* 2017; 39: 256-260.
4. Mori T, Takahashi Y, Araya N, Oboshi T, Watanabe H, Tsukamoto K, Yamaguchi T, Yoshitomi S, Nasu H, Ikeda H, Otani H, Imai K, Shigematsu H, Inoue Y. Antibodies against peptides of NMDA-type GluR in cerebrospinal fluid of patients with epileptic spasms. *Eur J Paediatr Neurol.* 2016; 20: 865-873.
  5. Inoue K, Yamamoto Y, Suzuki E, Takahashi T, Umemura A, Takahashi Y, Imai K, Inoue Y, Hirai K, Tsuji D, Itoh K. Factors that influence the pharmacokinetics of lamotrigine in Japanese patients with epilepsy. *Eur J Clin Pharmacol.* 2016; 72: 555-62.
  6. Ikeda H, Imai K, Ikeda H, Shigematsu H, Takahashi Y, Inoue Y, Higurashi N, Hirose S. Characteristic phasic evolution of convulsive seizure in PCDH19-related epilepsy. *Epileptic Disord.* 2016; 18: 26-33.
  7. Mori T, Imai K, Oboshi T, Fujiwara Y, Takeshita S, Saito H, Matsumoto N, Takahashi Y, Inoue Y. Usefulness of ketogenic diet in a girl with migrating partial seizures in infancy. *Brain Dev.* 2016; 38: 601-4.
  8. Yamamoto T, Shimojima K, Ondo Y, Imai K, Chong PF, Kira R, Amemiya M, Saito A, Okamoto N. Challenges in detecting genomic copy number aberrations using next-generation sequencing data and the exome Hidden Markov Model: a clinical exome-first diagnostic approach. *Hum Genome Var.* 2016; 3: 16025.
  9. Jogamoto T, Yamamoto Y, Fukuda M, Suzuki Y, Imai K, Takahashi Y, Inoue

Y, Ohtsuka Y.

Add-on stiripentol elevates serum valproate levels in patients with or without concomitant topiramate therapy. *Epilepsy Res.* 2016; 26:130:7-12.

10. Yamamoto T, Shimojima K, Yano T, Ueda Y, Takayama R, Ikeda H, Imai K. Loss-of-function mutations of STXBP1 in patients with epileptic encephalopathy. *Brain Dev.* 2016; 38: 280-4.

11. Akiyama M, Akiyama T, Kanamaru K, Kuribayashi M, Tada H, Shiokawa T, Toda S, Imai K, Kobayashi Y, Tohyama J, Sakak

ibara T, Yoshinaga H, Kobayashi K. Determination of CSF 5-methyltetrahydrofolate in children and its application for defects of folate transport and metabolism. *Clin Chim Acta.* 2016; 460: 120-5.

#### 学会発表

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（難治性疾患政策研究事業））  
分担研究報告書

てんかんを伴う代謝疾患

研究分担者 青天目信 大阪大学大学院医学系研究科小児科学 助教

研究要旨

先天代謝異常では、種々の神経症状、てんかんを発症する疾患が少なくない。しかし、先天代謝異常は、種類は多いが、個々の疾患での患者数は少ない上、てんかんを主に診療する医師が、必ずしも先天代謝異常を診療する機会が多いとは限らない。

先天代謝異常の中でも最多と言われるミトコンドリア病について、診断するために必要な情報、合併するてんかんの特徴についてまとめた。原因が様々で、遺伝形式もふくざつであること、診断のための検査も、容易ではないことから、多臓器罹患、罹患しやすい臓器、進行性の経過、家族性などから疑いをつけ、代表的な病型に関する知識が重要であると考えられた。

A．研究目的

先天代謝異常は、非常に種類が多いが、各疾患の患者数は少なく、稀な疾患である。神経細胞機能に影響を及ぼすことが多いため、てんかんを呈することも多いが、各疾患の特徴、治療法については、まだ十分には解明されていない。

てんかんを診療する医師は、小児科医、精神科医、神経内科医、脳外科医であることが多いが、必ずしも先天代謝異常全般に通じているとはいえず、先天代謝異常を専門とする医師も、てんかん診療を主とするものは多くはない。このため、先天代謝異常でも、人数の多い疾患について、疾患の症状・検査・診断・治療について概要をまとめて、てんかん専門医の診療に役立つ資料を作成することが必要と考えられた。

まず、最も人数の多い先天代謝異常である、ミトコンドリア病について、検討を行った。

B．研究方法

過去の総説論文をもとに、概要をまとめた。  
(倫理面への配慮)

過去に発表された論文から、疾患の特徴をまとめた研究であるため、倫理面への配慮は、必要とはならなかった。

C．研究結果

1) ミトコンドリア病の特徴

ミトコンドリアの代表的な機能は、糖質や脂肪、アミノ酸を代謝して、TCA回路と呼吸鎖複合体においてATPを産生することだが、他にも細胞内Ca<sup>2+</sup>イオンの恒常性の維持、活性酸素種の産生、重要な生体高分子の合成、細胞死(アポトーシス)の制御、神経細胞における神経伝達物質の合成などの重要な役割を担う。ミトコンドリアの機能蛋白は、核DNA(nDNA)とミトコンドリア遺伝子(mtDNA)にコードされ、特にmtDNAにコードされる蛋白の異常により発症する疾患は、遺伝形式が複雑で、ホモプラスミー/ヘテロプラスミー、閾値効果、母系遺伝といった、特異な現象が知られ、ミトコンドリア病の臨床像を、いっそう複雑にしている。このため、正確な診断も容易ではない。疫学調査も少ないが、およそ4,300人に1人と報告されている。

## 2) ミトコンドリア病の診断

ミトコンドリアの診断基準は、臨床症状、病理組織、酵素活性、機能解析、遺伝子検査を組み合わせて行う。しかし、筋生検や皮膚生検など検体採取の敷居が高いものや検査機関が少ないこともあり、診断することは難しい。日常臨床では、多臓器罹患・進行性経過・家族歴から疑うこと、罹患しやすい臓器や代表的な病型を知っておくことが重要と考えられた。

## 3) ミトコンドリア病のてんかん

ミトコンドリア病におけるてんかんの合併率は35-60%とされている。発作症状は、焦点発作、全般発作、スパズムなど、様々な発作が起こりうる。脳波の異常も多彩である。てんかんを来しやすい病型は、Leigh症候群、MELAS、MERRF、ピルビン酸脱水素酵素欠損症、一部の呼吸差複合体欠損症、mtDNA枯渇症候群のAlpers-Huttenlocher症候群(AHS)などである。一方、致死性乳児ミトコンドリア病、Pearson症候群、Kearns-Sayre症候群、MNGIEなどでは、てんかんの合併は極めてまれか報告がない。

各病型でてんかんの特徴も異なる。MELASでは、梗塞様エピソードを発症した当初は、エピソード時の急性けいれんは多いが、エピソードと独立した時にてんかん発作を生じるのは、思春期以降が多い。MERRFは、進行性ミオクローヌステんかんを呈することが多く、部分発作は抑制されやすいが、ミオクローヌスは難治である。AHSは難治てんかんを生じて重度障害を呈し、バルプロ酸投与で重篤もしくは致死的な肝障害を呈することがある、ピルビン酸脱水素酵素欠損症は、男児例では焦点発作・全般発作が多く、女児例ではWest症候群が多いなどである。

## 4) ミトコンドリア病の治療

ミトコンドリア病の生化学的異常を補正するためにさまざまなビタミン剤が提唱されているが、エビデンスはない。抗てんかん薬を投与するが、先述のようにバルプロ酸は避けたほうが良い。ケトン食療法が有効とされる疾患もあり、試すべきである。

## D．考察

てんかんを生じるミトコンドリア病の種類は多いが、確定診断には生化学的・遺伝学的手法が必要で、一般病院では容易ではない。ミトコンドリア病の診断も複雑で、疑うための知識の普及も重要であると考えられた。

## E．結論

ミトコンドリア病の知識を広めて、診断をつけられる機関・施設がどこにあるのかを周知する必要があると考えられた。

## F．健康危険情報

(総括研究報告書にまとめて記入)

## G．研究発表

### 1．論文発表

なし

### 2．学会発表

なし

## 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

MECP2重複症候群の7例

研究分担者 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

MECP2 (Methyl-CpG-binding protein2) 重複症候群は、筋緊張低下、反復する呼吸器感染症、知的障害、てんかんを呈する症候群である。X連鎖性知的障害の約2%にみられるといわれる。MECP2は女兒にみられるレット症候群責任遺伝子であるが、この遺伝子が重複すると男児の知的障害、てんかんの原因となる。母親が保因者で男児同胞が罹患する可能性もある。稀に女性発症例もある。てんかんの合併率が非常に高く、原因不明の知的障害、てんかん症例では念頭に置く必要がある。

7症例について検討した。

A．研究目的

大阪府立母子保健総合医療センターでは主に小児神経科において多数のてんかん患者の診療を行っている。てんかんの原因には染色体異常や遺伝子変異が原因の症例も多数存在する。遺伝診療科では小児神経科からの院内コンサルトだけでなく、院外からの紹介も受けている。最近の遺伝子解析状況を報告する。

B．研究方法

遺伝子解析には末梢血リンパ球からDNAを抽出し、マイクロアレイ染色体検査、MLPA解析を行った。

マイクロアレイ染色体検査、は東京女子医科大学山本俊至先生や各研究機関に依頼した。  
(倫理面への配慮)

遺伝学的検査実施にあたっては時間をかけて説明を行い、書面での意思確認を得た。全例に遺伝カウンセリングを実施した。

C．研究結果

【症例1】16歳男児。早産、低出生体重児であった。2歳時に発達の遅れの精査目的で受

診した。G分染法では46,XYであった。幼児期は感染症を反復した。10歳よりミオクローニー発作あり頻発するようになり、難治に経過している。現在、有意語なく、日常生活は全面介助である。

MRIでは小脳萎縮、大脳萎縮、側脳室拡大、脳溝拡大認められた。前額突出、厚い口唇など特異顔貌を認められた。頭囲は+3.8SDと大頭であった。

【症例2】19歳男性 生後10ヶ月で発達遅滞について精査となる。独歩3歳と遅れる。幼児期より呼吸器感染反復する。18歳で複雑部分発作を発症した。MRIで大脳萎縮を認められた。

【症例3】17歳男性。症例2の弟。3歳よりGTC繰り返す。呼吸器感染を反復した。独歩3歳6ヶ月で現在有意語なく、最重度遅滞である。

【症例4】8歳男性 41週2700gで出生、乳児期より精神運動発達遅滞あり。独歩2歳と遅れる。幼児期より呼吸器感染反復する。体格はほぼ標準である。現在までてんかん発作なし。

【症例5】5歳男性。2歳よりGTC繰り返す。難治性に経過している。5歳で未歩行、有意語

なく、最重度遅滞である。

【症例6】10歳男性。症例5のいとこ（母親が姉妹）。2歳よりてんかん発作を繰り返す。難治性に経過している。5歳で歩行、有意語なく、最重度遅滞である。

【症例7】6歳女児。周産期に問題なし。乳児期より感染症の反復が見られた。2歳で歩行開始、単語が獲得できているが、重度精神運動発達遅滞である。マイクロアレイ染色体検査でXq28の重複を認めた。母親も同じ重複を認めたが、X染色体の偏った不活化を認めており、発症していないと考えられた。

全員、マイクロアレイ染色体検査あるいはMLPA検査でXq28のMECP2遺伝子を含む領域の重複を認めた。母親が保因者の場合が多かった。

#### D . 考察

MECP2重複症候群はX連鎖性知的障害の中は頻度が高く、重要な疾患である。通常のG分染法では診断は困難である。マイクロアレイ染色体検査ないしXq28領域をターゲットにしたMLPA法が有用である。母親が保因者であれば、同胞罹患の可能性もある。MECP2 重複症候群は、筋緊張低下、運動発達遅滞、重度の知的障害、特異顔貌、乳幼児期に顕著な反復性呼吸器感染および感染症の治癒遷延、てんかんが特徴的である。特異顔貌があり、診断を疑う根拠となる場合がある。

発作は全身性强直性間代性けいれんが最も多くミオクローニー発作や欠神発作も認める。歩行を獲得できない例もあり、歩行できても痙性が進んで、独歩困難になる例もある。てんかん診療において本症候群は的確な診断が重要である。

#### E . 結論

MECP2重複症候群は比較的多い疾患である。原因不明の知的障害、てんかん症例では念頭に置く必要がある。

#### F . 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Shimojima K, Okamoto N, Yamamoto T. A novel TUBB3 mutation in a sporadic patient with asymmetric cortical dysplasia. *Am J Med Genet A*. 170(A), 1076-9, 2016
2. Hamada N, Negishi Y, Mizuno M, Miya F, Hattori A, Okamoto N, Kato M, Tsunoda T, Yamasaki M, Kanemura Y, Kosaki K, Tabata H, Saitoh S, Nagata KI. Role of a heterotrimeric G-protein, Gi2, in the corticogenesis: Possible involvement in periventricular nodular heterotopia and intellectual disability. *J Neurochem*. doi: 10.1111/jnc.13878., 2016
3. Miyake N, Fukai R, Ohba C, Chihara T, Miura M, Shimizu H, Kakita A, Imagawa E, Shiina M, Ogata K, Okuno-Yuguchi J, Fueki N, Ogiso Y, Suzumura H, Watabe Y, Imataka G, Leong HY, Fattal-Valevski A, Kramer U, Miyatake S, Kato M, Okamoto N, Sato Y, Mitsuhashi S, Nishino I, Kaneko N, Nishiyama A, Tamura T, Mizuguchi T, Nakashima M, Tanaka F, Saito H, Matsumoto N. Biallelic TBCD Mutations Cause Early-Onset Neurodegenerative Encephalopathy. *Am J Hum Genet*. 99, 950-961, 2016
4. Matsuo M, Yamauchi A, Ito Y, Sakauchi M, Yamamoto T, Okamoto N, Tsurusaki Y, Miyake N, Matsumoto N, Saito K. Mandibulofacial dysostosis with microcephaly: A case presenting with seizures. *Br*



- Brain Dev. In press
5. Tsutsumi M, Yokoi S, Miya F, Miyata M, Kato M, Okamoto N, Tsunoda T, Yamasaki M, Kanemura Y, Kosaki K, Saitoh S, Kurahashi H. Novel compound heterozygous variants in PLK4 identified in a patient with autosomal recessive microcephaly and chorioretinopathy. *Eur J Hum Genet.* 24, 1702-1706, 2016
  6. Kimizu T, Takahashi Y, Oboshi T, Horino A, Koike T, Yoshitomi S, Mori T, Yamaguchi T, Ikeda H, Okamoto N, Nakashima M, Saito H, Kato M, Matsumoto N, Imai K. A case of early onset epileptic encephalopathy with de novo mutation in SLC35A2: Clinical features and treatment for epilepsy. *Brain Dev.* In press
  7. Fukai R, Saito H, Tsurusaki Y, Sakai Y, Haginoya K, Takahashi K, Hubshman M, Okamoto N, Nakashima M, Tanaka F, Miyake N, Matsumoto N. De novo KCNH1 mutations in four patients with syndromic developmental delay, hypotonia and seizures. *J Hum Genet* 61:381-387, 2016
  8. Hori I, Miya F, Ohashi K, Negishi Y, Hattori A, Ando N, Okamoto N, Kato M, Tsunoda T, Yamasaki M, Kanemura Y, Kosaki K, Saitoh S. Novel splicing mutation in the ASXL3 gene causing Bainbridge-Ropers syndrome. *Am J Med Genet A.* 170(A): 1863-7, 2016
- 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

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、予め対策を講じることで、労力と品質の最適化を試みた。プロトコル作成時に論文完成時の予想図表を元に研究者、生物統計家、データマネージャー、システムエンジニアが一同に介して議論を重ねる手法をとり、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)システムを導入し効率的に実施した。結果的に本研究は、疾患レジストリと前向き観察研究、横断研究の3研究から構成されるデザインとし、これを実現するためのシステム構築、データマネジメント計画を立て、同時にスタートした。取得項目を解析に必要な必要最小限に抑えた結果、順調に症例集積とデータ回収に繋がられた。必要最小限のデータ収集後、不整合確認とクエリ発行によるデータクリーニングを行い、データ固定した。解析担当者に渡す前に行うデータセット整形の工程はデータ項目が制限されていたため、大幅に削減でき、結果としてデータは質を高く維持したまま迅速に解析担当者に渡すことができ、横断研究及び縦断研究の追跡1年間の解析結果確認を行った。データマネジメント計画に沿い業務を実施し、最終解析用の固定データを提出出来た。最終解析結果のレビューを行う予定である。

A. 研究目的

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

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

## B. 研究方法

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

2. 試験デザインを実現するためのシステム構築と、当該システムを利用して質の高い臨床研究結果を得るためのデータマネジメント計画をたて、データマネジメント計画に添った運用を行い、科学的データの取得に関する有効性を評価する。

### (倫理面への配慮)

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

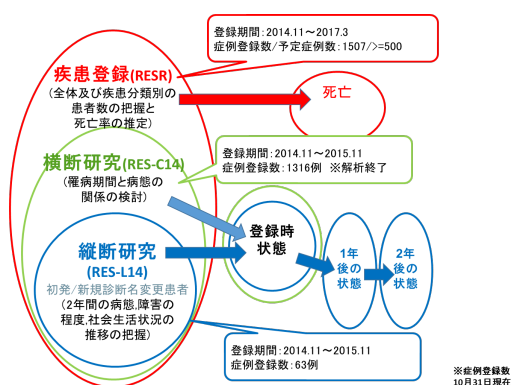
本研究では、通常診療で行われる検査に加え、定期的にてんかん発作の状況や日常生活の満足度に関するアンケートや聞き取り調査、及び発達と行動の評価を行う。被験者への身体的危険、心理的に有害な影響はなく、被験者や家族のプライバシーには十分配慮し、個人情報や調査結果の漏洩等、調査に伴う不利益が生じないように配慮する。

## C. 研究結果

### 1. 適切な試験デザインの選択とシステム構築

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

(図1. 目的と研究デザイン)

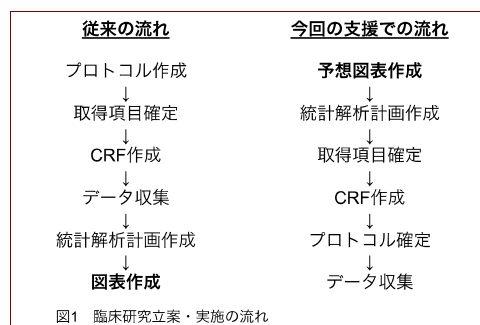


### 2. システム構築とデータマネジメント計画立案

データ取得、データマネジメントについて、労力と品質の最適化をはかるため、プロトコル作成時に論文完成時の予想図表を作成し、これを基に、研究者、生物統計家、データマネージャー、システムエンジニアが一同に介して議論を重ねる手法をとった。データ解析時に得られるであろう予想図表(Mockups)を研究者と共に作成し、これを実現するための統計解析計画(Statistical Analysis Plan, SAP)を作成した。SAPにより研究代表者の研究目的をより明確化し、そこから疾患レジストリ/データベースの構造決定、横断的臨床研究、縦断的臨床研究を分離、取得するデータ項目の確定を行った後、症例報告書(Case Report Form, CRF)作成、最後にプロトコルを確

定した(図1)。

(図1. 臨床研究立案・実施の流れ)



データ取得ならびにデータマネジメントには疾患登録と臨床研究を連動して運用できるEDCシステムとして当院データセンターで運用実績のあるPtoshを採用した。疾患レジストリ、複数の臨床研究において発番機能を利用可能であるEDC-Ptoshを利用することにより、3つの研究をリンクさせて同時にスタートさせる仕様を決定した。個人情報になり得る項目は疾患レジストリでのみ取得され、残る2つの臨床研究はレジストリで発番された登録番号にて全て管理可能とした。

### 3. データマネジメント計画の運用を通じた有効性検討

2014年5月頃より試験開始準備に取り組んだ後、2014年11月より登録を開始した。試験開始後は、下記の通り予定を上回る速度で疾患登録・症例登録が進み(表1)、データマネジメント計画に併せた実務遂行が出来た。具体的には、EDCに内蔵させたシステムを利用し、必要な調査票未提出症例に関する督促メール送信、不整合箇所を確認するためのクエリ発行、施設からの修正依頼への対応としてのデータクリーニングを行った。

CRFでの取得項目は、一般的に臨床研究の収集項目と中央モニタリング用項目に大別出来る。本研究では、前者に力点を置き、後者を

徹底的に排除するCRF設計を採用していた。つまり解析用収集項目に注力した設計としたため、参加施設の負担は軽減され、データ収集が速やかに遂行出来た。更に、収集されたデータは、データマネージャーにより解析用データセットに整形する作業工程を計画に含めているが、収集項目が解析項目に極力限定されていたことから、データセット整形にかかる工程数を通常より少なくすることができ、解析担当者への速やかなデータ提出に繋げることが可能であった。

表1. 試験進捗

試験名	IRB 承認施設数	症例数
疾患登録(RESR)	31	1605 (予定>=500)
横断研究(RES-C14)	29	1316 <sup>*1</sup>
縦断研究(RES-L14)	29	63 <sup>*2</sup>

\*1. 期間外登録4例を削除。

\*2. 誤登録2例を削除。

疾患登録(RESR)の第1回解析用データ及び横断研究(RES-C14)の最終解析用データはいずれも、2015年11月30日までの登録例を対象としており、2016年2月までにデータクリーニングを行い統計解析責任者へデータ提出した。RESRに関しては、第2回解析用データ(2016年11月30日までの登録例)について、データクリーニングを行い、2017年1月に統計解析責任者にデータを提出した。

縦断研究(RES-L14)に関しては、追跡調査を行った後、第1回中間解析用データを2016年9月に、第2回中間解析用データを2017年1月にそれぞれ統計解析責任者にデータ提出した。統計解析責任者より提出された解析結果について、症例数、イベント数などをそれぞれ確認した。

### D. 考察

難治希少てんかんレジストリ構築支援経験を通して、疾患登録レジストリ/データベース構築を行いたいという研究者の要望には、

- ・全体像把握を目的とした、継続的な疫学的研究「疾患登録レジストリ(RESR)」
- ・特定コホートの経時的変化の観察を目的とした「前向き観察研究(RES-L14)」
- ・現時点での疾患の全体像把握を目的とした「横断研究(RES-C14)」

の3点が含まれていることが分かった。

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

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

## E. 結論

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

## F. 健康危険情報

該当なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

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

(2) 伊藤典子、鳥居薫、西岡絵美子、齋藤明子、堀部敬三. データマネジメント効率化を目的としたプログラミング言語Rの研修プログラムの構築. Jpn Pharmacol Ther 2016: 44 suppl 2: s155-60

### 2. 学会発表

(1) Akiko M. Saito. Pharmacovigilance and SAE reporting in JPLSG clinical trials. 27th Annual Meeting of the International BFM Study Group. Athens, Greece, April 23, 2016.

(2) 齋藤明子. エビデンス創出を目的とした臨床試験基盤整備. 日本臨床試験学会第7回学術集会総会, 名古屋, 2016年3月11日.

(3) 齋藤明子. 臨床研究と規制: 臨床試験における品質保証及び品質管理について. 第14回日本臨床腫瘍学会学術集会, 神戸, 2016年7月29日.

## H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし

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）  
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 嘉田 晃子 名古屋医療センター臨床研究センター生物統計研究室長

研究要旨

本研究は疾患登録と観察研究（横断研究、縦断研究）から構成される。疾患登録では、全体及び疾患分類別の患者数の把握と死亡率の推定を行う。横断研究では、本邦における希少難治性てんかん患者の病態の現状把握、罹病期間と病態の関係の検討を行う。縦断研究では2年間の病態、障害の程度、社会生活状況の推移の把握を行う。疾患登録に2016年11月30日までに登録された対象者数は1566人であり、症候群別の人数は、その他の焦点てんかんが685人と最も多く（43.7%）、West症候群、海馬硬化症を伴う内側側頭葉てんかんが次に多かった。横断研究の解析対象者数は1316人であり、発作型、発作頻度などてんかん患者の病態の現状を把握した。縦断研究の解析対象者数は46人であり、1年間の変化を確認した。

A．研究目的

本研究は疾患登録と観察研究（横断研究、縦断研究）から構成される。疾患登録では、全体及び疾患分類別の患者数の把握と死亡率の推定を行う。横断研究では、本邦における希少難治性てんかん患者の病態の現状把握、罹病期間と病態の関係の検討を行う。縦断研究では、2年間の病態、障害の程度、社会生活状況の推移の把握を行う。

B．研究方法

1) 統計解析計画書に基づき解析を実施する。疾患登録では、発病時年齢、性別、初発時住所、てんかんの診断分類、てんかんの原因疾患の頻度分布を算出する。

横断研究では、発病時年齢、性別、初発時住所、てんかんの診断、てんかんの原因疾患、発達・認知障害、神経・精神所見、依存障害、発作、脳波所見、CT/MRI、治療歴、社会生活状況の要約統計量、または頻度集計を行う。診断からの罹病期間と症状等の関係を表示する。

縦断研究では、発達・認知障害、神経・精神所見、依存障害、発作、脳波所見、CT/MRI、治療歴、社会生活状況の変化や全般改善度の頻度分布を算出する。

2016年11月30日までに登録された疾患登録のデータ、2015年11月30日で登録を終了した横断研究のデータ、2016年12月31日までの縦断研究のデータを用いて、解析を実施する。

（倫理面への配慮）

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

C．研究結果

解析対象者数は疾患登録1566人、横断研究1316人であった。疾患登録において、発症時年齢は中央値2歳（範囲：0～74歳）であり、1歳未満が570人（36.4%）であった。男性が816人（52.1%）であった。24の症候群それぞれに登録があり、症候群別の人数は、その他の焦点てんかんが685人と最も多く（43.7%）、次

にWest症候群(點頭てんかん)が214人(13.7%)、海馬硬化症を伴う内側側頭葉てんかんが153人(9.8%)、Dravet症候群(乳児重症ミオクロニーてんかん)84人(5.4%)であった(表1)。てんかんの原因疾患は、皮質発達異常による奇形が200人(12.8%)であったが、分類にあてはまらないものや不明が838人(53.5%)と多かった(表2)。登録例のうち11人の死亡があった。

横断研究において、登録時年齢は中央値18歳(範囲0~80歳)、罹病期間は中央値11年(範囲0~62年)であった。登録時の主発作型は複雑部分が445人(33.8%)であり、スパズムが193人(14.7%)、強直が138人(10.5%)であった(表3)。主s発作の頻度は日単位(発作が日に1回以上)が359人(27.3%)と最も多かった(表4)。発作消失は249人(18.9%)であった。薬物治療は1282人(97.4%)が行っており、外科治療は353人(27.1%)が行っていた。

新規に希少難治てんかんと診断された対象者、または新たに診断名が変更された対象者が登録される縦断研究の解析対象者数は46人であり、West症候群が31人(67.4%)、その他の焦点てんかんが8人(17.4%)と多かった。原因疾患は、皮質発達異常による奇形が9人(19.6%)、分類にあてはまらないものや不明が20人(43.5%)であった。1年後の状態が観察されたのは42人であり、各項目の1年間の変化を確認した。主発作の頻度の変化は、登録時に日単位であった35人のうち、17人(48.6%)が消失し、6人(17.1%)において頻度が増加した。発作経過の全体評価では、改善が27人(28.6%)、不変が11人(26.2%)、悪化が3人(7.1%)であった。全般改善度は、改善が23人(54.8%)、不変が16人(38.1%)、悪化が2人(4.8%)であった(表5)。

## D. 考察

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

新規の診断例が登録された縦断研究では、経過観察期間が1年間であるため各項目における変化は少ないものの、発作頻度や全般改善度において変化の様子が認められた。疾患登録は来年度も登録を継続していく予定である。治療法開発が進みにくい希少疾患ではレジストリを効率的に活用することが望まれる。現在、今回のレジストリに含まれている疾患である限局性皮質異形成II型の患者において、てんかん発作に対する薬剤開発のための臨床試験を計画中である。

今後、この疾患登録を利用して、病理診断と疾患状況の関連を明らかにするコホート研究や、特定の疾患群における治療法開発への積極的な活用を検討していきたい。

## E. 結論

2016年11月30日までに疾患登録には希少難治性てんかんの24の症候群から1566人が登録された。横断研究および縦断研究の解析対象者数は、それぞれ1316人、および46人であった。疾患分類別人数、原因疾患、てんかん患者の病態の現状や、1年間の病態等の変化を把握した。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. 齋藤俊樹、嘉田晃子、伊藤典子、齋藤明子、井上有史、堀部敬三．最適化した疾患登録レジストリ・疾患データベース構築の取り組み．Jpn Pharmacol Ther (薬理と治療) 2015 ; 43 suppl 1 : s58 - 65.
  2. 嘉田晃子．希少疾患レジストリーを用いた臨床研究デザイン．Jpn Pharmacol Ther (薬理と治療) 2016;44 suppl 2: s102-s108.
2. 学会発表
1. Akiko Kada, Akiko M. Saito. Evaluation of the effect of selection pattern of

internal cohort study from a disease registry. East Asia Regional Biometric Conference 2015. Fukuoka, Japan, 21 Dec 2015.

2. 嘉田晃子．希少疾患レジストリーを用いた臨床研究デザイン．臨床試験学会第7回学術集会総会，名古屋，2016年3月11日．

G．知的所有権の取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

表1 疾患登録の症候群

症候群	N	%
その他の焦点てんかん	685	43.7
West 症候群 (点頭てんかん)	214	13.7
海馬硬化症を伴う内側側頭葉てんかん	153	9.8
Dravet 症候群 (乳児重症ミオクロニーてんかん)	84	5.4
その他の全般てんかん	84	5.4
Lennox-Gastaut 症候群	62	4.0
視床下部過誤腫による笑い発作	59	3.8
Rett 症候群	34	2.2
その他の未決定てんかん	33	2.1
進行性ミオクローヌステんかん	28	1.8
徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症	24	1.5
大田原症候群	22	1.4
Angelman 症候群	18	1.2
遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん	12	0.8
環状 20 番染色体症候群	10	0.6
Rasmussen 症候群	9	0.6
ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん	9	0.6
Aicardi 症候群	8	0.5
PCDH19 関連症候群	6	0.4
片側痙攣片麻痺てんかん症候群	5	0.3
非進行性疾患のミオクロニー脳症	3	0.2
ミオクロニー欠神てんかん	2	0.1
Landau-Kleffner 症候群	1	0.1
早期ミオクロニー脳症	1	0.1
合計	1566	100.0



表2 疾患登録のてんかんの原因疾患

原因疾患	N	%
皮質発達異常による奇形	200	12.8
腫瘍に帰するてんかん	122	7.8
神経皮膚症候群	101	6.5
感染症に帰するてんかん	65	4.2
原因疾患なし	58	3.7
低酸素性虚血性疾患	53	3.4
脳血管障害に帰するてんかん	40	2.6
外傷に帰するてんかん	27	1.7
免疫介在性てんかん	25	1.6
変性疾患	12	0.8
糖代謝異常症	8	0.5
ミトコンドリア病	6	0.4
ライソゾーム病	4	0.3
アミノ酸代謝異常症	3	0.2
その他の代謝障害	2	0.1
神経伝達物質異常症	1	0.1
銅代謝異常症	1	0.1
上記に当てはまらない原因疾	374	23.9
不明	464	29.6
合計	1566	100.0

表3 横断研究の登録時の発作型

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

表 4 横断研究の登録時主発作の頻度

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

表 5 縦断研究の1年間の変化

	著明改善	やや改善	不変	悪化	不明	合計
発作経過	1	7	24	8	2	42
発作経過の全体評価	15	12	11	3	1	42
全般改善度	9	14	16	2	1	42

### III. 研究成果の刊行に関する一覧表

## 研究成果の刊行に関する一覧表

### 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
須貝研司	分類	日本てんかん学 会（編）	てんかん白書 - てんかん医療・ 研究のアクション プラン	南江堂	東京	2016	26-28
藤原建樹、須貝研 司	てんかん学会ガイド ライン	50周年記念誌編 集委員会（編）	日本てんかん学 会の歴史	診断と治 療社	東京	2016	41-42
須貝研司	小児てんかん治療の 留意点	橋本信夫（監）、 清水宏明（編）	脳神経外科診療 プラクテス8脳 神経外科医が知 っておきたい薬 物治療の考え方 と実際	文光堂	東京	2016	30-34
小国弘量	薬物治療：小児科期	日本てんかん学 会	てんかん白書	南江堂	東京	2016	48-49
柿田明美	稀少てんかんの病理	日本てんかん学 会	稀少てんかんの 診療指針	診断と治 療社	東京	印刷中	
柿田明美	てんかんの病理学・ 海馬硬化症	兼本浩祐、丸栄 一、池田昭夫、 川合謙介	臨床てんかん学	医学書院	東京	2015	23-28
清水宏、 柿田明美	胚芽異型成性神経上 皮腫瘍・ Dysembryoplastic neuroepithelial tumor	深山正久、猪狩 享、大橋健一、 金井弥栄、羽賀 博典	病理診断クイッ クリファレン ス・ 病理と臨床	文光堂	東京	2015	332
白石秀明	Lennox-Gastaut症候 群	荒木信夫	神経内科外来シ リーズ・てんか ん外来	MEDICAL VIEW	東京	2016	PP. 176-181
白石秀明	小児の二次性頭痛の 原因		小児内科・頭痛 の診かたQ&A	東京医学 社	東京	2016	PP. 1181-11 83

白石秀明	入院患者のけいれん		小児科診療 特集 ベテラン小児科医が伝授する入院管理・診療のコツ	診断と治療社	東京	2016	PP. 1195-1201
山本仁	てんかん	新島新一、山本仁、山内秀雄	こどもの神経疾患の診かた1版	医学書院	東京	2016	100-107
山本仁	海馬委縮と内側側頭葉てんかん	新島新一、山本仁、山内秀雄	こどもの神経疾患の診かた1版	医学書院	東京	2016	108
白水洋史, 亀山茂樹	視床下部過誤腫によるてんかん	三國信啓, 森田明夫, 伊達 勲, 菊田健一郎	新NS NOW No.7 脳波判読の基礎と手術への応用 - 脳波ギライを克服しよう!	メジカルビュー社	東京	2016	pp136-146
Yuki toshi Takahashi et al.,	Autoimmune-mediated encephalitis with antibodies to NMDA-type GluRs: Early clinical diagnosis.	Yamanouchi H, et al.,	Acute Encephalopathy and Encephalitis in Infancy and Its Related Disorders.	Elsevier		2017	in press
Kiyoshi Egawa, Yuki toshi Takahashi	Epilepsy in Dentato-rubro-pallido-luysian atrophy (DRPLA).	Shorvon et al.,	The Causes of Epilepsy.	Cambridge University Press			in press
高橋幸利	診断(免疫・その他の診断)	日本てんかん学会	てんかん白書～てんかん医療・研究のアクションプラン	南江堂	東京	2016年10/20	39-40
丸栄一、岡田元宏、兼子直、柿田明美、高橋幸利	基礎研究とトランスレーショナル研究	日本てんかん学会	てんかん白書～てんかん医療・研究のアクションプラン	南江堂	東京	2016年10/20	157-162

高橋幸利	臨床研究(小児期)	日本てんかん学会	てんかん白書～てんかん医療・研究のアクションプラン	南江堂	東京	2016年10/20	163-165
高橋幸利、堀野朝子	Rasmussen脳炎(症候群)		稀少てんかん診療指標	診断と治療社	東京	印刷中	
高橋幸利、小池敬義	その他の内科的薬物治療		稀少てんかん診療指標	診断と治療社	東京	印刷中	
高橋幸利、大松泰生	免疫とてんかん		稀少てんかん診療指標	診断と治療社	東京	印刷中	
高橋幸利	免疫介在性てんかん/抗体介在性てんかん(てんかんの自己抗体を含む)	須貝研司	てんかん学用語事典	診断と治療社	東京	印刷中	
小林勝弘	大田原症候群	兼本浩祐、丸栄一、小国弘量、池田昭夫、川合謙介	臨床てんかん学	医学書院	東京	2015	364-365
小林勝弘	広帯域脳波、双極子分析など	兼本浩祐、丸栄一、小国弘量、池田昭夫、川合謙介	臨床てんかん学	医学書院	東京	2015	275-280
小林勝弘	CSWS症候群	兼本浩祐、丸栄一、小国弘量、池田昭夫、川合謙介	臨床てんかん学	医学書院	東京	2015	354-355
Ikeda A	Subdural EEG in frontal lobe epilepsy. Invasive Studies of the Human Epileptic Brain		Principles and Practice of Invasive Brain Recordings and Stimulation in Epilepsy.	Oxford University Press	London	2016	In press
塚田剛史、井上岳司、池田昭夫	てんかん、神経疾患	日本臨床内科医学会編	内科診療実践マニュアル第2版	日本医学出版	東京	2016	538-547
藤井大樹、池田昭夫	失神、痙攣、症候編	日本臨床内科医学会編	内科診療実践マニュアル第2版	日本医学出版	東京	2016	26-29.

吉村元 池田昭夫	てんかん	猿田享男、北村総一郎総監修、水澤英洋神経分野編	JMEDJ治療法便覧2016 ～私の治療～	日本医事新報社	東京	2016	印刷中
池田昭夫、田中達也	国際関係、てんかん医療の世界的動向と、国際組織の中の日本てんかん学会	日本てんかん学会てんかん白書編集委員会編	てんかん白書	南江堂	東京	2016	119-121
池田昭夫	専門職（医師と医学生）	日本てんかん学会てんかん白書編集委員会編	てんかん白書	南江堂	東京	2016	印刷中
田中達也、池田昭夫	世界のてんかんの潮流	50周年記念誌編集委員会編	日本てんかん学会50周年記念誌	診断と治療社	東京	2016	33-34.
加藤元博、池田昭夫	生理的検査と画像の歴史	50周年記念誌編集委員会編	日本てんかん学会50周年記念誌	診断と治療社	東京	2016	43-44.
村井智彦、人見健文、池田昭夫	進行性ミオクローヌステんかんー成人	井上有史他編	稀少てんかんの診療指標	診断と治療社	東京	2016	印刷中
坂本光弘、松本理器、池田昭夫	自己免疫介在性脳炎・脳症	井上有史他編	稀少てんかんの診療指標	診断と治療社	東京	2016	印刷中
下竹昭寛、池田昭夫	第1章・脳波・6. てんかん . a. 総論	飛松省三	ここが知りたい！臨床神経生理	中外医学社	東京	2016	34-36.
井上岳司、池田昭夫	第1章・脳波・14. 脳波レポート(作成・判読所見)	飛松省三	ここが知りたい！臨床神経生理	中外医学社	東京	2016	75-78.
井上岳司、池田昭夫	てんかん外来，外来診察の基本的な流れ，鑑別診断	辻貞俊	神経内科外来シリーズ4	メジカルビュー社	東京	2016	46-52.
人見健文、寺田清人、池田昭夫	第9章・ミオクローヌス . 第1部 . 不随意運動	梶龍児	不随意運動の診断と治療 改訂第2版	診断と治療社	東京	2016	158-182
小林勝哉、人見健文、松本理器、池田昭夫	てんかんにおけるBorderzone		Annual Review 神経 2016	中外医学社	東京	2016	260-270
村井智彦、井上岳司、池田昭夫	第7章 てんかん1 包括的な治療指針		EBMに基づく脳神経疾患の基本治療指針 第4版	メジカルビュー社	東京	2016	370-384

金星匡人、大野行弘、池田昭夫	分子標的治療、てんかんを中心に			中山書店	東京	2016	印刷中
人見健文、池田昭夫	Benign adult familial myoclonus epilepsy (BAFME): 良性成人型家族性ミオクローヌステんかん	日本てんかん学会	てんかん用語辞典	日本てんかん学会	東京	2016	印刷中
池田昭夫	中山人間科学振興財団25周年記念に寄せて			中山人間科学振興財団	東京	2016	150-151
池田昭夫	てんかんフロンティア、未来へのnew trend	鶴紀子、田中達也、池田昭夫		新興医学	東京	2017	印刷中
川合謙介	脱力発作	辻貞俊	神経内科外来シリーズ4. てんかん外来	メジカルビュー社	東京	2016	186-191
川合謙介	てんかん手術の合併症	寶金清博、森田明夫	脳神経外科 M&Mカンファランス	メジカルビュー社	東京	2016	431-435
川合謙介	緩和的治療の対象となるてんかん	三國信啓、森田明夫、伊達勲、菊田健一郎	新NS NOW No.7. 脳波判読の基礎と手術への応用	メジカルビュー社	東京	2016	148-159
川合謙介	てんかんの外科的治療の適応と治療成績	田村晃、松谷雅生、清水輝夫	EBMに基づく脳神経疾患の基本的治療指針	メジカルビュー社	東京	2016	385-389
浜野晋一郎	てんかんの医療、予防 小児期. 編集	日本てんかん学会: 白書編集委員会	てんかん白書	南江堂	東京	2016	43-45
浜野晋一郎	Guillain-Barré症候群と類縁疾患. 編集	新島新一、山本仁、山内秀雄	こどもの神経疾患の診かた	医学書院	東京	2016	202-205
加藤光広	脳形成異常	櫻井晃洋	遺伝カウンセリングマニュアル 改訂第3版	南江堂	東京	2016	96-97
加藤光広	滑脳症, 異所性灰白質		小児疾患診療のための病態生理 3改訂第5版	東京医学社	東京	2016	242-246



菅野秀宣	部分てんかん脳波の読み方：脳波判読の基礎と手術への応用 脳波ギライを克服しよう	三國 伸啓	新NS now No7	medical view	東京	2016	32-41
林雅晴	医療と福祉をめぐる制度	日本てんかん学会編集	てんかん白書	南江堂	東京	2016	109-111
松石豊次郎、弓削康太郎、七種朋子、山下裕史朗	Rett症候群とてんかん		新領域別症候群シリーズ No.31 神経症候群(第2版) V	日本臨床	東京	2014	2043 - 2053
松石豊次郎	小児神経内科領域 1. 知的障害	山崎麻美、坂本博昭偏	小児脳神経外科学	金芳堂	東京	2015	959 - 960
松石豊次郎	小児神経内科領域 2. 自閉症スペクトラム症(障害)	山崎麻美、坂本博昭偏	小児脳神経外科学	金芳堂	東京	2015	960 - 967
松石豊次郎	小児神経内科領域 3. 注意力欠如/多動症(障害)	山崎麻美、坂本博昭偏	小児脳神経外科学	金芳堂	東京	2015	967 - 969
松石豊次郎	小児神経内科領域 4. 発達性協調運動障害	山崎麻美、坂本博昭偏	小児脳神経外科学	金芳堂	東京	2015	969
松石豊次郎	1 レット症候群の概要 1-1 レット症候群の歴史	青天目 信、伊藤雅之編	レット症候群診療ガイドブック	大阪大学出版会	大阪	2015	9 - 13
松石豊次郎	16. 思春期・第二次性徴 内分泌	青天目 信、伊藤雅之編	レット症候群診療ガイドブック	大阪大学出版会	大阪	2015	189 - 193
青天目信	錐体外路症候(錐体外路障害)	遠藤文夫、井田博幸、山口清次、高柳正樹、深尾敏幸	引いて調べる先天代謝異常	診断と治療社	東京	2014	74-75
青天目信	錐体路症候(錐体路障害)	遠藤文夫、井田博幸、山口清次、高柳正樹、深尾敏幸	引いて調べる先天代謝異常	診断と治療社	東京	2014	75-76
青天目信	統合失調様症状	遠藤文夫、井田博幸、山口清次、高柳正樹、深尾敏幸	引いて調べる先天代謝異常	診断と治療社	東京	2014	80-81

青天目信	発達退行	遠藤文夫,井田博幸,山口清次,高柳正樹,深尾敏幸	引いて調べる先天代謝異常	診断と治療社	東京	2014	85
青天目信		青天目信,伊藤雅之	レット症候群診療ガイドブック	大阪大学出版会	大阪	2015	
青天目信	レット症候群の診断基準	青天目信,伊藤雅之	レット症候群診療ガイドブック	大阪大学出版会	大阪	2015	15-24
青天目信	手の合目的運動の消失	青天目信,伊藤雅之	レット症候群診療ガイドブック	大阪大学出版会	大阪	2015	57-63
青天目信	手の常同運動	青天目信,伊藤雅之	レット症候群診療ガイドブック	大阪大学出版会	大阪	2015	65-73
青天目信	言語コミュニケーションの消失	青天目信,伊藤雅之	レット症候群診療ガイドブック	大阪大学出版会	大阪	2015	75-85
青天目信	歩行障害	青天目信,伊藤雅之	レット症候群診療ガイドブック	大阪大学出版会	大阪	2015	87-93
青天目信	てんかん	青天目信,伊藤雅之	レット症候群診療ガイドブック	大阪大学出版会	大阪	2015	107-119
青天目信	筋緊張異常、不随意運動	青天目信,伊藤雅之	レット症候群診療ガイドブック	大阪大学出版会	大阪	2015	129-136
青天目信	痛覚鈍麻と自傷行為	青天目信,伊藤雅之	レット症候群診療ガイドブック	大阪大学出版会	大阪	2015	145-156
青天目信	社会福祉資源	青天目信,伊藤雅之	レット症候群診療ガイドブック	大阪大学出版会	大阪	2015	229-240
青天目信	皮質形成異常	兼本浩祐,丸栄一,小国弘量,池田昭夫,川合謙介	臨床てんかん学	医学書院	東京	2015	200-203
笹征史、井上有史	日本の抗てんかんの歴史	日本てんかん学会50周年記念誌編集委員会	日本てんかん学会の歴史	診断と治療社	東京	2016	50-52
大槻泰介、井上有史	てんかんの包括医療の展開	日本てんかん学会50周年記念誌編集委員会	日本てんかん学会の歴史	診断と治療社	東京	2016	38-40
井上有史	てんかんケア(リハビリテーション、包括医療)	日本てんかん学会	てんかん白書～てんかん医療・研究のアクションプラン	南江堂	東京	2016	64-66

廣澤大輔、井上有史	てんかん		病気とくすり 2017	南山堂	東京	2017	94-100
		厚労省研究班 「稀少難治てん かんのレジスト リ構築による総 合的研究」班	てんかんの指定 難病ガイド	日興美術	静岡	2017	
		日本てんかん学 会・厚労省研究 班「稀少難治て んかんのレジス トリ構築による 総合的研究」班	稀少てんかんの 診療指標	診断と治 療社	東京	2017	

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Saito H, Watanabe M, Akita T, Ohba C, Sugai K, Ong WP, Shiraishi H, Yuasa S, Matsumoto H, Beng KT, Saitoh S, Miyatake S, Nakashima M, Miyake N, Kato M, Fukuda A, Matsumoto N.	Impaired neuronal KCC2 function by biallelic SLC12A5 mutations in migrating focal seizures and severe developmental delay.	Sci Rep	20;6	30072. doi:10.1038/srep30072	2016
Otsuki T, Kim HD, Luan G, Inoue Y, Baba H, Oguni H, Hong SC, Kameyama S, Kobayashi K, Hirose S, Yamamoto H, Hamano S, Sugai K; FACE Study Group.	Surgical versus medical treatment for children with epileptic encephalopathy in infancy and early childhood: Results of an international multicenter cohort study in Far-East Asia (the FACE study)	Brain Dev	38;5	449-460	2016
Natsume J, Hamano SI, Iyoda K, Kanemura H, Kubota M, Mimaki M, Niijima S, Tanabe T, Yoshinaga H, Kojimahara N, Komaki H, Sugai K, Fukuda T, Maegaki Y, Sugie H.	New guidelines for management of febrile seizures in Japan.	Brain Dev	39;1	2-9	2016
元木崇裕, 中川栄二, 小一原玲子, 高橋幸利, 竹下絵里, 石山昭彦, 齋藤貴志, 小牧宏文, 須貝研司, 佐々木征行	免疫グロブリン治療が奏効したてんかん性脳症例	脳と発達	48;4	277-281	2016
古島わかな, 中川栄二, 小牧宏文, 須貝研司, 佐々木征行	急性肺炎によりLance-Adams症候群類似症状を呈したダウン症候群	日本重症心身障害学会誌	41;1	125-130	2016
高橋孝治, 中川栄二, 竹下絵里, 本橋裕子, 石山昭彦, 齋藤貴志, 小牧宏文, 須貝研司, 北 洋輔, 高橋章夫, 大槻泰介, 佐々木征行	片側巨脳症における半球離断術語の非罹患側の脳波経過と発達	てんかん研究	34;3	619-627	2017
小国弘量	ケトン食によるてんかんの治療(総説)	小児科	57;	1033-103885	2016
小国弘量	小児の薬物治療	クリニシア ン	63	605-610	2016
小国弘量	小児難治性てんかんにおける成人期移行の問題	小児科臨床	69	729-733	2016

吉永 治美, 小国 弘量	小児神経疾患における活性型ビタミンB6の意義	脳と発達	48	114-116	2016
Takaori T, Kumakura A, Ishii A, Hirose S, Hata D.	Two mild cases of Dravet syndrome with truncating mutation of SCN1A.	Brain Dev.	39	72-4	2017
Hanaya R, Niantiaro FH, Kashida Y, Hosoyama H, Maruyama S, Otsubo T, Tanaka K, Ishii A, Hirose S, Arita K.	Vagus nerve stimulation for genetic epilepsy with febrile seizures plus (GEFS+) accompanying complex partial seizures.	Epilepsy & Behavior Case Reports.	7	16-9	
Ishii A, Kang JQ, Schornak CC, Hernandez CC, Shen W, Watkins JC, Macdonald RL, Hirose S.	A de novo missense mutation of GABRB2 causes early myoclonic encephalopathy.	J Med Genet.	54(3)	202-11	2017
Shi XY, Tomonoh Y, Wang WZ, Ishii A, Higurashi N, Kurahashi H, Kaneko S, Hirose S,	Epilepsy Genetic Study Group J. Efficacy of antiepileptic drugs for the treatment of Dravet syndrome with different genotypes.	Brain Dev.	38(1)	140-6	2016
Meisler MH, Helman G, Hammer MF, Fureman BE, Gaillard WD, Goldin AL, Hirose S, Ishii A, et al.	SCN8A encephalopathy: Research progress and prospects.	Epilepsia.	57(7)	1027-35	2016
Kitaura H, Sonoda M, Teramoto S, Shirozu H, Shimizu H, Kimura M, Masuda H, Ito Y, Takahashi H, Kwak S, Kameyama S, Kakita A.	Ca <sup>2+</sup> -permeable AMPA receptors associated with epileptogenesis of hypothalamic hamartoma	Epilepsia	in press		
Kitamura Y, Komori T, Shibuya M, Ohara K, Saito Y, Hayashi S, Sasaki A, Nakagawa E, Tomio R, Kakita A, Nakatsukasa M, Yoshida K, Sasaki H	Comprehensive genetic characterization of rosette-forming glioneuronal tumors: independent component analysis by tissue microdissection.	Brain Pathology	in press		
Miyake N, Fukai R, Ooba C, Chihara T, Miura M, Shimizu H, Kakita A, Imagawa E, Shiina M, Ogata K, Okuno-Yuguchi J, Fueki N, Ogiso Y, Suzumura H, Watabe Y, Imataka G, Leong HY, Fattal-Valevski A, Miyatake S, Kato M, Okamoto N, Sato Y, Kaneko N, Nishiyama A, Tamura T, Mizuguchi T, Nakashima M, Tanaka F, Saito H, Matsumoto N	Biallelic TBCD mutations cause early-onset progressing multiple system neurodegeneration	Am J Hum Genet	99	950-961	2016

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	35 (5)	401-409	2015
Nakashima M, Saito H, Tohyama J, Kato M, Shiina M, Takei N, Kitaura H, Shirozu H, Masuda H, Watanabe K, Ohba C, Tsurusaki Y, Miyake N, Takebayashi H, Ogata K, Kameyama S, Kakita A, Matsumoto N	Somatic mutations in MTOR cause focal cortical dysplasia	Ann Neurol	78 (3)	375-386	2015
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	57 (3)	472-475	2015
Komoto D, Iida K, Higashi T, Kaichi Y, Takauchi K, Arihiro K, Kakita A, Hirokawa Y, Awai K	Diagnostic Performance of Positron Emission Tomography for Presurgical Evaluation of Patients with Non-lesional Intractable Partial Epilepsy: Comparison between <sup>18</sup> F-FDG, <sup>11</sup> C-Flumazenil and <sup>11</sup> C-Flumazenil Binding Potential Imaging by Using Statistical Imaging Analysis	Hiroshima J Med Sci	64	51-57	2015
北浦弘樹, 武井延之, 中島光子, 松本直通, 柿田明美	mTORとてんかん	Epilepsy	10	97-102	2016
柿田明美	病理所見を理解する基礎 特別企画シリーズ: てんかんをわかり易く理解するための神経科学	てんかん研究	36 (1)	688-691	2016
北浦弘樹, 柿田明美	フラビン蛍光イメージングによるてんかん原性の解析	Epilepsy	9 (2)	82-84	2015
柿田明美	てんかん外科病理: 最新の国際分類について	最新医学	70 (6)	1031-1037	2015
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)	1155-1157	2014
北浦弘樹, 柿田明美	結節性硬化症	Epilepsy	8	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)	413-417	2014
Toyoshima T, et al.	Load effect on background rhythms during motor execution: A magnetoencephalographic study.	Neurosci Res.	112	26-36	2016
Maezawa H, et al.	Modulation of stimulus-induced 20-Hz activity for the tongue and hard palate during tongue movement in humans.	Clin Neurophysiol.	127	698-705	2016

Nakajima M, et al.	Remote MEG dipoles in focal cortical dysplasia at bottom of sulcus.	Epilepsia	57	1169-78	2016
Nakamura M, Jin K, Kato K, Itabashi H, Iwasaki M, Kakisaka Y, Nakasato N	Differences in sleep architecture between left and right temporal lobe epilepsy.	Neurol Sci	In press		2017
Iwasaki M, Jin K, Nakasato N, Tominaga T	Non-invasive Evaluation for Epilepsy Surgery.	Neurol Med Chir (Tokyo)	56	632-640	2016
Fujikawa M, Nishio Y, Kakisaka Y, Ogawa N, Iwasaki M, Nakasato N	Fantastic confabulation in right frontal lobe epilepsy.	Epilepsy Behav Case Rep	6	55-57	2016
Sato S, Iwasaki M, Suzuki H, Mugikura S, Jin K, Tominaga T, Takase K, Takahashi S, Nakasato N	T2 relaxometry improves detection of non-sclerotic epileptogenic hippocampus.	Epilepsy Res	126	1-9	2016
Khalil AF, Iwasaki M, Nishio Y, Jin K, Nakasato N, Tominaga T	Verbal dominant memory impairment and low risk for post-operative memory worsening in both left and right temporal lobe epilepsy associated with hippocampal sclerosis	Neurol Med Chir	In press		2017
Kakisaka Y, Sato S, Takayanagi M, Nakasato N	Epilepsy case with focal cerebral herniation into the sigmoid sinus.	Neurol Sci	37	487-488	2016
Sakuraba R, Iwasaki M, Okumura E, Jin K, Kakisaka Y, Kato K, Tominaga T, Nakasato N	High frequency oscillations are less frequent but more specific to epileptogenicity during rapid eye movement sleep.	Clin Neurophysiol	127	179-186	2016
Iwasaki M, Uematsu M, Hino-Fukuyo N, Osawa SI, Shimoda Y, Jin K, Nakasato N, Tominaga T	Clinical profiles for seizure remission and developmental gains after total corpus callosotomy.	Brain Dev	38	47-53	2016
Sauro KM, Wiebe S, Dunkley C, Janszky J, Kumlien E, Moshe S, Nakasato N, Pedley TA, Perucca E, Senties H, Thomas SV, Wang Y, Wilmschurst J, Jette N	The current state of epilepsy guidelines: A systematic review.	Epilepsia	57	13-23	2016

Shirozu H, Masuda H, Ito Y, Sonoda M, Kameyama S	Stereotactic radiofrequency thermocoagulation for giant hypothalamic hamartoma	J Neurosurg	125	812-821	2016
白水洋史, 増田 浩, 伊藤陽祐, 中山遥子, 東島威史, 亀山茂樹	小児視床下部過誤腫に対する定位温熱凝固術の有用性	小児の脳神経	41	303-308	2016
Kameyama S, Shirozu H, Masuda H, Ito Y, Sonoda M, Akazawa K	MRI-guided stereotactic radiofrequency thermocoagulation for 100 hypothalamic hamartomas	J Neurosurg	124	1503-1512	2016
Saitsu H, Sonoda M, Higashijima T, Shirozu H, Masuda H, Tohyama J, Kato M, Nakashima M, Tsurusaki Y, Mizuguchi T, Miyatake S, Miyake N, Kameyama S, Matsumoto N	Somatic mutations in <i>GLI3</i> and <i>OFD1</i> involved in sonic hedgehog signaling cause hypothalamic hamartoma	Ann Clin Transl Neurol	3	356-365	2016
Yukitoshi Takahashi et al.,	Immunological studies of cerebrospinal fluid from patients with CNS symptoms after human papillomavirus vaccination.	Journal of Neuroimmunology	298	71-78	2016
Akihiko Miyauchi, Yukitoshi Takahashi et al.,	A case of anti-NMDAR encephalitis presented hypotensive shock during plasma exchange.	Brain & Development	38(4)	427-430	2016
Yoshiaki Yamamoto, Yukitoshi Takahashi et al.,	Influence of antiepileptic drugs on serum lipid levels in adult epilepsy patients.	Epilepsy Research	127	101-106	2016
Tatsuo Mori, Yukitoshi Takahashi et al.,	Antibodies against peptides of NMDA-type GluR in cerebrospinal fluid of patients with epileptic spasms.	European Journal of Pediatric Neurology.	20	865-873	2016
Takashi Matsudaira, Yukitoshi Takahashi et al.,	Cognitive dysfunction and regional cerebral blood flow changes in Japanese females following human papillomavirus vaccination.	Neurology and Clinical Neuroscience	4(6)	220-227	2016



Kazuyuki Inoue, Yukitoshi Takahashi et al.,	Factors that influence the pharmacokinetics of lamotrigine in Japanese patients with epilepsy.	Eur J Clin Pharmacol.	72(5)	555-562	2016
Mori T, Takahashi Y et al.,	Usefulness of ketogenic diet in a girl with migrating partial seizures in infancy.	Brain & Development.	38(6)	601-604	2016
Yuko Sato, Yukitoshi Takahashi et al.,	Acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures: Pathological findings and a new therapeutic approach using tacrolimus.	Brain & Development.	38(8)	772-776	2016
Yuki Nagasako, Yukitoshi Takahashi et al.,	Subacute lobar encephalitis presenting as cerebellar ataxia and generalized cognitive impairment with positive anti-glutamate receptor antibodies.	Neurology and Clinical Neuroscience	4(6)	239-242	2016
Yamaguchi Y, Takahashi Y et al.,	A Nationwide Survey of Pediatric Acquired Demyelinating Syndromes in Japan.	Neurology	87(19)	2006-2015	2016
Ikura T, Takahashi Y et al.,	Evaluation of titers of antibodies against peptides of subunits NR1 and NR2B of glutamate receptor by enzyme-linked immunosorbent assay in psychiatric patients with anti-thyroid antibodies.	Neurosci Lett.	628	201-206	2016
Gon J, Takahashi Y et al.,	Encephalitis With Antibodies to GluN2B During Administration of Clozapine.	Clin Neuropharmacol.	39(6)	320-321	2016
John C Kingswood, Yukitoshi Takahashi et al.,	Tuberous Sclerosis registry to increase disease Awareness (TOSCA) - baseline data on 2093 patients.	Orphanet Journal of Rare Diseases	12(1)		2017

Yoshiaki Yamamoto, <u>Yukitoshi Takahashi</u> et al.,	Effect of CYP inducers/inhibitors on the topiramate concentration: Clinical value of therapeutic drug monitoring.	Therapeutic Drug Monitoring	39(1)		2017
Toshihiro Jogamoto, <u>Yukitoshi Takahashi</u> et al.,	Add-on stiripentol elevates serum valproate levels in patients with or without concomitant topiramate therapy.	Epilepsy Research	130	7-12	2017
Kimizu T, <u>Takahashi Y</u> et al.,	A case of early onset epileptic encephalopathy with de novo mutation in <i>SLC35A2</i> : Clinical features and treatment for epilepsy.	Brain & Development			in press
Taku Omata, <u>Yukitoshi Takahashi</u> et al.,	Ovarian Teratoma Development after Anti-NMDA Receptor Encephalitis Treatment.	Brain & Development			in press
Ryuki Matsuura, <u>Yukitoshi Takahashi</u> et al.,	Epilepsy with myoclonic atonic seizures and chronic cerebellar symptoms associated with antibodies against glutamate receptors N2B and D2 in serum and cerebrospinal fluid.	Epileptic disorders			in press
高橋幸利、西村成子、高尾恵美子、笠井理沙、榎田かおる、窪田美佐子	非ヘルペス性急性辺縁系脳炎 157 例の検討：急性期治療と予後.	Neuroinfection	21	121-127	2016
高橋幸利、木水友一、小池敬義、堀野朝子	自己免疫性脳炎/脳症.	神経治療学	33	19-26	2016
高橋幸利、木水友一、小池敬義、堀野朝子、山口解冬、吉富晋作	免疫介在性てんかん.	Modern Physician	36(7)	785-789	2016
村上綾、中村正孝、金子鋭、 <u>高橋幸利</u> 、日下博文	髄膜炎症状で発症後に視神経炎を呈し、抗グルタミン酸受容体抗体が検出された急性辺縁系脳炎の一例.	Brain and Nerve	68(3)	283-288	2016
小松稔典、渡部理恵、佐藤俊一、 <u>高橋幸利</u> 、矢彦沢裕之	急性精神病症状で発症し、常同運動をきたした非腫瘍合併抗 NMDA 受容体脳炎の 1 例.	内科	118(5)	999-1003	2016

金子知香子、高橋幸利、他	NMDA型GluRサブユニット抗体陽性脳炎5症例の臨床的解析.	Brain and Nerve	68(9)	1099-1107	2016
元木崇裕、中川栄二、 小一原玲子、高橋幸利、竹下絵里、石山昭彦、齋藤貴志、小牧宏文、須貝研司、佐々木征行	免疫グロブリン治療が奏功したてんかん性脳症例.	脳と発達	48	277-281	2016
高橋幸利	先生の知りたい最新医学がここにある： 「小児てんかん」	健	45(10)	48-50	2017
四家達彦、高橋幸利、木村暢佑、今井克美、山下行雄、山本俊至、高橋孝雄	治療戦略の変更によりADLを改善し得たCDKL5異常症による難治性てんかんの女児例.	脳と発達	49	28-31	2017
西口奈菜子、里龍晴、原口康平、井上大嗣、渡邊聖子、渡邊嘉章、高橋幸利、森内浩幸	非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の補助診断法としての脳血流シンチグラフィの有用性.	脳と発達	49	46-50	2017
束本和紀、高橋幸利、高山留美子	Rufinamideが長期に奏功しているLennox-Gastaut症候群の3小児例.	脳と発達	49	54-56	2017
月田和人、下竹昭寛、中谷光良、高橋幸利、池田昭夫、高橋良輔	辺縁系脳炎で発症した神経梅毒の1例.	臨床神経学	57	37-40	2017
千葉悠平、勝瀬大海、斎藤知之、須田顕、鎌田鮎子、伊倉崇浩、阿部紀絵、戸代原奈央、山口博行、佐藤由佳、高橋幸利、平安良雄	慢性自己免疫性脳炎を疑った際の検査、治療についての取り組みの紹介.	精神科治療学			印刷中
高橋幸利、西村成子、高尾恵美子、笠井理沙、榎田かおる	非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の分子病態.	Neuroinfection			印刷中
高橋幸利、松平敬史	ヒトパピローマウイルス(子宮頸がん)ワクチン後にみられる中枢神経関連症状.	日本内科学会雑誌			印刷中
Toda Y, Kobayashi K, Hayashi Y, Inoue T, Oka M, Endoh F, Yoshinaga H, Ohtsuka Y.	High-frequency EEG activity in epileptic encephalopathy with suppression-burst.	Brain Dev	37(2)	230-236	2015
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
Nakajiri T, Kobayashi K, Okamoto N, Oka M, Miya F, Kosaki K, Yoshinaga H.	Late-onset epileptic spasms in a female patient with a CASK mutation.	Brain Dev	37(9)	919-923	2015

Kobayashi K, Akiyama T, Ohmori I, Yoshinaga H, Gotman J.	Action potentials contribute to epileptic high-frequency oscillations recorded with electrodes remote from neurons.	Clin Neurophysiol	126 (5)	873-881	2015
Kobayashi K, Yunoki K, Zensho K, Akiyama T, Oka M, Yoshinaga H.	Trend figures assist with untrained emergency electroencephalogram interpretation.	Brain Dev	37 (5)	487-494.	2015
Akiyama T, Akiyama M, Kobayashi K, Okanishi T, Boelman CG, Nita D, Ochi A, Go CY, Snead III OC, Rutka JT, Drake JM, Chuang S, Otsubo H.	Spatial relationship between fast and slow components of ictal activities and interictal epileptiform discharges in epileptic spasms.	Clin Neurophysiol	126	1684-1691	2015
Kobayashi K, Endoh F, Toda Y, Oka M, Baba H, Ohtsuka Y, Yoshinaga H.	Occurrence of bilaterally independent epileptic spasms after a corpus callosotomy in West syndrome	Brain Dev	38 (1)	132-135	2016
Jacobs J, Vogt C, LeVan P, Zelmann R, Gotman G, Kobayashi K.	The identification of distinct high-frequency oscillations during spikes delineates the SOZ better than high-frequency spectral power changes.	Clin Neurophysiol	127 (1)	129-142	2016
Otsuki T, Kim HD, Luan G, Inoue Y, Baba H, Oguni H, Hong SC, Kameyama S, Kobayashi K, Hirose S, Yamamoto H, Hamano H, Sugai K, FACE study group.	Surgical versus medical treatment for children with epileptic encephalopathy in infancy and early childhood: results of an international multicenter cohort study in Far-East Asia (the FACE study).	Brain Dev	38 (5)	449-460	2016
Kobayashi K, Akiyama T, Oka M, Endoh F, Yoshinaga H.	Fast (40-150 Hz) oscillations are associated with positive slow waves in the ictal EEGs of epileptic spasms in West syndrome.	Brain Dev	38 (10)	909-914	2016
Saitoh M, Kobayashi K, Ohmori I, Tanaka Y, Tanaka K, Inoue T, Horino A, Ohmura K, Kumakura A, Takei Y, Hirabayashi S, Kajimoto M, Uchida T, Yamazaki S, Shiihara T, Kumagai T, Kasai M, Terashima H, Kubota M, Mizuguchi M.	Cytokine-related and sodium channel polymorphism as candidate predisposing factors for childhood encephalopathy FIRES/AERRPS	J Neurol Sci	368	272-276	2016
Shibata T, Yoshinaga H, Akiyama T, Kobayashi K.	A study on spike focus-dependence of high-frequency activity in idiopathic focal epilepsy in childhood.	Epilepsia Open	1 (3-4)	121-129	2016
Kobayashi Y, Hanaoka Y, Akiyama T, Ohmori I, Ouchida M, Yamamoto T, Oka M, Yoshinaga H, Kobayashi K.	A case of Dravet syndrome with cortical myoclonus indicated by jerk-locked back-averaging of electroencephalogram data.	Brain Dev	in press		

Hanaoka Y, Yoshinaga H, Kobayashi K.	A ten-year follow-up cohort study of childhood epilepsy: Changes in epilepsy diagnosis with age	Brain Dev	in press		
Ono T	Standards for data acquisition and software-based analysis of in vivo electroencephalography recordings from animals: report from the ILAE-AES joint translational task force of the ILAE.	Epilepsia	In press		
小野智憲	West症候群に対する脳梁離断術と切除外科手術を用いた多段階外科治療	小児の脳神経	40(5)	392-38	2016
本田涼子	てんかん外科治療の現状と展望.	難病と在宅ケア	22(7)	51-55	2016
本田涼子	小児難治性てんかんの治療とマネージメントについて	日本小児科学会雑誌	121(1)	41-50	2017
Usami K, Matsumoto R, Sawamoto N, Murakami H, Inouchi M, Fumuro T, Shimotake A, Kato T, Mima T, Shirozu H, Masuda H, Fukuyama H, Takahashi R, Kameyama S, Ikeda A.	Epileptic network of hypothalamic hamartoma: An EEG-fMRI study.	Epilepsy Res	125	1-9.	2016
Chen Y, Shimotake A, Matsumoto R, Kunieda T, Kikuchi T, Miyamoto S, Fukuyama H, Takahashi R, Ikeda A.	The 'when' and 'where' of semantic coding in the anterior temporal lobe: temporal representational similarity analysis of electrocorticogram data.	Cortex	79	1-13.	2016
Imamura H, Matsumoto R, Takaya S, Nakagawa T, Shimotake A, Kikuchi T, Sawamoto N, Kunieda T, Mikuni N, Miyamoto S, Fukuyama H, Takahashi R, Ikeda A.	Network specific change in white matter integrity in mesial temporal lobe epilepsy.	Epilepsy Res	120	65-72.	2016
Ito S, Yano I, Hashi S, Tsuda M, Sugimoto M, Yonezawa A, Ikeda A, Matsubara K,	Population Pharmacokinetic Modeling of Levetiracetam in Pediatric and Adult Patients With Epilepsy by Using Routinely Monitored Data.	Ther Drug Monit	38	371-378.	2016

Hitomi T, Kobayashi K, Sakurai T, Ueda S, Jingami N, Kanazawa K, Matsumoto R, Takahashi R, Ikeda A.	Benign adult familial myoclonus epilepsy is a progressive disorder: no longer idiopathic generalized epilepsy.	Epileptic Disord	18	67-72.	2016
Neshige S, Kobayashi K, Shimotake A, Iemura T, Matsumoto R, Nishinaka K, Matsumoto M, Takahashi R, Ikeda A.	An elderly woman with exaggerated startle reflex and unconscious drop attack.	Neurology and Clinical Neuroscience			In press
Fukuma K, Ihara M, Miyashita K, Motoyama R, Tanaka T, Kajimoto K, Ikeda A, Nagatsuka K	Right parietal source in Mahjong-induced seizure: a system epilepsy of focal origin.	Clinical Case Report	4	948-951.	2016
Fumoto N, Matsumoto R, Kawamata J, Koyasu S, Kondo T, Shimotake A, Kitamura K, Koshiba Y, Kinoshita M, Kawasaki J, Yamashita H, Takahashi R, Ikeda A.	A novel LGI1 mutation in a Japanese ADLTE Family.	Neurol Clin Neurosci			In press
Yamao Y, Suzuki K, Kunieda T, Matsumoto R, Arakawa Y, Nakae T, Nishida S, Inano R, Shibata S, Shimotake A, Kikuchi T, Sawamoto N, Mikuni N, Ikeda A, Fukuyama H, Miyamoto S.	Clinical impact of intraoperative CCEP monitoring in evaluating the dorsal language white matter pathway.	Human Brain Mapping			In press
Fujiwara Y, Matsumoto R, Nakae T, Usami K, Matsuhashi M, Kikuchi T, Yoshida K, Kunieda T, Miyamoto S, Mima T, Ikeda A, Osu R	Neural pattern similarity between contra- and ipsilateral movements in high-frequency band of human electrocorticograms.	Human Brain Mapping			In press
Shibata S, Matsuhashi M, Kunieda T, Yamao Y, Inano R, Kikuchi T, Imamura H, Takaya S, Matsumoto R, Ikeda A, Takahashi R, Mima T, Fukuyama H, Mikuni N, Miyamoto S	Magnetoencephalography with temporal spread imaging to visualize propagation of epileptic activity.	Clin Neurophysiol			In press
Kinoshita H, Maki T, Hata M, Nakayama Y, Yamashita H, Sawamoto N, Ikeda A, Takahashi R.	Convergence paralysis caused by a localized cerebral infarction affecting the white matter underlying the right frontal eye field.	J Neurology			In press

Yamamoto T, Kubota Y, Murayama H, Ozeki H, Numachi Y, Ikeda A, the Lamictal 200776 Study Group.	Appropriate conversion from valproate monotherapy to lamotrigine monotherapy in Japanese women with epilepsy	Epilepsy and Seizure			In press
Iha HA, Kunisawa N, Shimizu S, Tokudome K, Mukai T, Kinboshi M, Ikeda A, Ito H, Serikawa T, Ohno Y.	Nicotine elicits convulsive seizures by activating amygdala neurons via 7 nicotinic acetylcholine receptors.	Front Pharmacol	8	57.	2017
中谷光良、月野光博、高橋良輔、池田昭夫	バラシクロビルによる一過性の周期性同期性放電を伴う薬剤性脳症をきたした高齢者例.	臨床神経学	56	504-507.	2016
月田和人、下竹昭寛、中谷光良、高橋幸利、池田昭夫、高橋良輔	辺縁系脳炎で発症した神経梅毒の1例.	臨床神経学			印刷中
谷岡洸介、人見健文、松本理器、高橋良輔、飛松省三、犬塚貴、吉良潤一、楠進、池田昭夫	日本神経学会における脳波判読セミナー受講者のアンケート調査: 脳波教育の過去5年間の実態、ニーズおよびその変遷.	臨床神経学			印刷中
高橋愛由子、津田真弘、矢野育子、端幸代、都築徹教、杉本充弘、米澤淳、池田昭夫、松原和夫	新規抗てんかん薬の血中濃度モニタリングデータの解析				印刷中
Kinoshita M, Ikeda A	Phantom of oscillation: Operational definition bound to improve.	Clin Neurophysiol	127	(8-9. 1)	2016
Moyer JT, Gnatkovsky V, Ono T, Otáhal J, Wagenaar J, William C. Stacey W, Noebels J, Ikeda A, Staley K, de Curtis M, Litt B, Galanopoulou AS	Standards for data acquisition and software-based analysis of in vivo electroencephalography recordings from animals: report from the ILAE-AES joint translational task force,	Epilepsia			in press
Zijlmans M, Worrell G, Duempelmann M, Stieglitz T, Barborica A, Heers M, Ikeda A, Usui N, Le Van Quyen M.	How to record high frequency oscillations in epilepsy: a practical guideline.	Epilepsia			in press

Shilpa K, D'Ambrosio R, Duveau V, Corinne R, Garcia-Cairasco N, Ikeda A, de Curtis M, Galanopoulou A, Kelly K	Methodological standards and interpretation of video-EEG in adult control rodents. A TASK1-WG1 report of the AES/ILAE Translational Task Force of the ILAE.	Epilepsia			in press
Raimondo JV, Heinemann U, de Curtis M, Goodkin HP, Dulla CG, Janigro D, Ikeda A, Lin CCK, Jiruska P, Galanopoulou AS, Bernard C	TASK1-WG4 group of the AES/ILAE Translational Task Force of the Neurobiology Commission of the ILAE: Methodological standards for in vitro models of epilepsy and epileptic seizures.	Epilepsia			in press
音成秀一郎, 池田昭夫	てんかんの診断、実践！神経救急 (neurocritical care)	診断と治療特集			2016
太田真紀子、人見健文、池田昭夫	特発性全般てんかん、神経疾患治療ノート	Clinical Neuroscience	34(11)	1274-1276.	2016
池田昭夫	てんかんの診断と病型分類、てんかん：内科医が知っておくべき診療ポイントと治療の最前線	日内会誌	105	1348-1357.	2016
音成秀一郎, 池田昭夫	本邦における高齢者てんかんの臨床的特徴	新薬と臨床	65(6)	840-845.	2016
井内盛遠、池田昭夫	wide-band EEGの時間周波数解析、目で見るてんかん	Epilepsy	10	4-7.	2016
十川純平, 松本理器, 池田昭夫	てんかん病態下の脳内ネットワーク	Clinical Neuroscience	34(6)	713-716.	2016
池田昭夫	てんかん発作の発現機構：red slowはあるか？	脳神経外科ジャーナル		128-136.	2016
池田昭夫	てんかん診療を考える、正しい診断と治療のために	クレデンシャル		5-12.	2016
池田昭夫	AES2015印象記	第69回米国てんかん学会記録集			2016
池田昭夫	編集後記	臨床神経学	56	307.	2016



藤井大樹, 池田昭夫	特集「これからのてんかん医療〜ペ ランパネルへの期待〜」 AMPA受容 体とてんかん原性(病態)	クリニシア ン	63(5 -6)	29-35.	2016
武山博文, 松本理器, 池田昭夫	くすぶり型辺縁系脳炎と自律神経	神経内科	84(1 )	58-61.	2016
池田昭夫	てんかん問題解説 神経内科専門医試験問題解答と解 説	日本神経学 会編			印刷中
藤井大樹, 池田昭夫	フィコンパ® (ペランパネル)、連 載企画「注目の新薬」	診断と治療			印刷中
矢野育子, 池田昭夫	抗てんかん薬、新薬展望2017、 第III部 治療における最近の新薬 の位置付け 薬効別) ~新薬の広場 ~	医薬ジャー ナル			印刷中
田中智貴, 松本理器, 池田昭夫	脳卒中後てんかん、脳血管障害に伴 う慢性期症状の管理	日本医師会 雑誌、特別号 1、生涯教育 シリーズ			印刷中
人見健文, 松本理器, 池田昭夫	デジタル脳波の記録・判読指針、特 集I 脳波~過去・現在・未来	神経内科	85	402-40 9	2016.
Usami K, Kubota M, Kawai K, et al.	Long-term outcome and neuroradiological changes after multiple hippocampal transection combined with multiple subpial transection or lesionectomy for temporal lobe epilepsy	Epilepsia	57(6 )	931-94 0	2016
Kamiya K, Kawai K, et al.	Machine learning of DTI structural brain connectomes for lateralization of temporal lobe epilepsy	Magn Reson Med Sci	15(1 )	121-12 9	2016
Okumura A, Nakahara E, Ikeno M, Abe S, Igarashi A, Nakazawa M, Takasu M, Shimizu T.	Efficacy and tolerability of high-dose phenobarbital in children with focal seizures.	Brain Dev	38(4 )	414-8	2016

Okumura A, Abe S, Kurahashi H, Takasu M, Ikeno M, Nakazawa M, Igarashi A, Shimizu T.	Worsening of attitudes toward epilepsy following less influential media coverage of epilepsy-related car accidents: An infodemiological approach.	Epilepsy Behav	64	206-11	2016
Ikeno M, Okumura A, Abe S, Igarashi A, Hisata K, Shoji H, Shimizu T.	Clinically silent seizures in a neonate with tuberous sclerosis.	Pediatr Int	58(1)	58-61	2016
Igarashi A, Okumura A, Shimojima K, Abe S, Ikeno M, Shimizu T, Yamamoto T.	Focal seizures and epileptic spasms in a child with Down syndrome from a family with a PRRT2 mutation.	Brain Dev	38(6)	597-600	2016
Abe Y, Sakai T, Okumura A, Akaboshi S, Fukuda M, Haginoya K, Hamano S, Hirano K, Kikuchi K, Kubota M, Lee S, Maegaki Y, Sanefuji M, Shimozato S, Suzuki M, Suzuki Y, Takahashi M, Watanabe K, Mizuguchi M, Yamanouchi H.	Manifestations and characteristics of congenital adrenal hyperplasia-associated encephalopathy.	Brain Dev	38(7)	638-47	2016
Takeuchi T, Natsume J, Kidokoro H, Ishihara N, Yamamoto H, Azuma Y, Ito Y, Kurahashi N, Tsuji T, Suzuki M, Itomi K, Yamada K, Kurahashi H, Abe S, Okumura A, Maruyama K, Negoro T, Watanabe K, Kojima S.	The effects of co-medications on lamotrigine clearance in Japanese children with epilepsy.	Brain Dev	38(8)	723-30	2016
Ryuki Matsuura, Shin-ichiro Hamano, Yuko Hirata, Atsuko Oba, Kotoko Suzuki, Kenjiro Kikuchi	Intravenous immunoglobulin therapy is rarely effective as the initial treatment in West syndrome: a retrospective study of 70 patients	Journal of Neurological Sciences	368	140-144	2016
Abe Y, Sakai T, Okumura A, Akaboshi S, Fukuda M, Haginoya K, Hamano S, Hirano K, Kikuchi K, Kubota M, Lee S, Maegaki Y, Sanefuji M, Shimozato S, Suzuki M, Suzuki Y, Takahashi M, Watanabe K, Mizuguchi M, Yamanouchi H	Manifestations and characteristics of congenital adrenal hyperplasia-associated encephalopathy	Brain and Development	38 (7)	638-647	2016

Oguri M, Saito Y, Fukuda C, Kishi K, Yokoyama A, Lee S, Torisu H, Toyoshima M, Sejima H, Kaji S, Hamano S, Okanishi T, Tomita Y, Maegaki Y	Distinguishing Acute Encephalopathy with Biphasic Seizures and Late Reduced Diffusion from Prolonged Febrile Seizures by Acute Phase EEG Spectrum Analysis	Yonago Acta Medica	59 ( 1 )	1-14	2016
Otsuki T, Kim HD, Luan G, Inoue Y, Baba H, Oguni H, Hong SC, Kameyama S, Kobayashi K, Hirose S, Yamamoto H, Hamano S, Sugai K, FACE study group.	Surgical versus medical treatment for children with epileptic encephalopathy in infancy and early childhood: Results of an international multicenter cohort study in Far-East Asia (the FACE study)	Brain and Development	38 ( 5 )	638-647	2016
Natsume J, Hamano S, Iyoda K, Kanemura H, Kubota M, Mimaki M, Niijima S, Tanabe T, Yoshinaga H, Kojimahara N, Komaki H, Sugai K, Fukuda T, Maegaki Y, Sugie H	New guidelines for management of febrile seizures in Japan	Brain and Development	39 ( 1 )	638-647	2017
浜野 晋一郎, 夏目淳	熱性けいれん診療ガイドライン2015をどう活かすか	小児科臨床	69 ( 9 )	1593-1604	2016
浜野晋一郎	熱性けいれんをおこした小児の再発とてんかん発症	日本医事新報	4813	29-34	2016
浜野晋一郎	熱性けいれんとは	小児看護	39 ( 6 )	650-654	2016
浜野晋一郎	Angelman症候群	小児科診療 (増刊号:小児の症候群)	79	84	2016
浜野晋一郎	Guillain-Barré症候群	小児科診療 (増刊号:小児の症候群)	79	100	2016
浜野晋一郎	Hopkins症候群	小児科診療 (増刊号:小児の症候群)	79	328	2016
浜野晋一郎	てんかんってなに	なみ	40	3-12	2016

松浦隆樹, 浜野晋一郎	熱性けいれんにおける薬剤(熱性けいれん重積の初期治療, 熱性けいれんで注意すべき薬剤, 解熱剤の意義)	小児看護	39 (6)	663-667	2016
平田佑子, 浜野晋一郎	熱性けいれんの予防	小児看護	39 (6)	668-672	2016
浜野 晋一郎, 堀野 朝子, 川脇 壽	乳児期より発達の遅れを認め、けいれん重積に伴い著明な退行を認めた1男児例	小児神経学の進歩	45	21-33)	2016
松浦隆樹, 浜野晋一郎, 平田佑子, 大場温子, 熊谷勇治, 鈴木ことこ, 小原玲子, 菊池健二郎, 田中学, 南谷幹之	West症候群に対する静注免疫グロブリン療法前後の血清・髄液サイトカイン変化	脳と発達	48 (4)	247-251	2016
池本智, 菊池健二郎, 平田佑子, 松浦隆樹, 和田靖之, 久保政勝, 浜野晋一郎	小児てんかん重積状態の治療に関する検討ー静注用抗てんかん薬の選択と有効性についてー	小児科診療	79 (7)	997-1000	2016
成田有里, 浜野晋一郎, 黒田舞, 菊池健二郎	心因性非てんかん発作と考えられる症例についての検討: てんかん合併性との比較	脳と発達	48 (6)	425-429	2016
大島早希子, 落合幸勝, 有賀賢典, 早川美佳, 菅野雅美, 竹内千仙, 三枝英人, 今井祐之, 浜野晋一郎	重症心身障害児(者)の誤嚥に対する声門閉鎖術の安全性と効果の検討-喉頭気管分離術との比較から	脳と発達	48 (1)	20-24	2016
浜野晋一郎	Hopkins症候群(急性喘息後萎縮症)	日本臨床, 別刷免疫症候群		447-450	2016
鈴木ことこ, 菊池健二郎, 松浦隆樹, 田中学, 南谷幹之, 井田博幸, 岸本宏志, 浜野晋一郎	脳性麻痺を疑われた限局性強皮症の女児例	埼玉小児医療センター医学誌	32 (1)	36-41	2016
Bamba Y, Shofuda T, Kato M, Pooh RK, Tateishi Y, Takanashi J, Utsunomiya H, Sumida M, Kanematsu D, Suemizu H, Higuchi Y, Akamatsu W, Gallagher D, Miller FD, Yamasaki M, Kanemura Y, Okano H	In vitro characterization of neurite extension using induced pluripotent stem cells derived from lissencephaly patients with <i>TUBA1A</i> missense mutations.	<i>Mol Brain</i>	9	70	2016

Fukumura S, <u>Kato M</u> , Kawamura K, Tsuzuki A, Tsutsumi H	A Mutation in the Tubulin-Encoding <i>TUBB3</i> Gene Causes Complex Cortical Malformations and Unilateral Hypohidrosis.	<i>Child Neurology Open</i>	3	e1-3	2016
Kobayashi Y, Magara S, Okazaki K, Komatsubara T, Saitu H, Matsumoto N, <u>Kato M</u> , Tohyama J	Megalencephaly, polymicrogyria and ribbon-like band heterotopia: A new cortical malformation.	<i>Brain Dev</i>	38	950-953	2016
Makrythanasis P*, <u>Kato M*</u> , Zaki MS, Saitu H, Nakamura K, Santoni FA, Miyatake S, Nakashima M, Issa MY, Guipponi M, Letourneau A, Logan CV, Roberts N, Parry DA, Johnson CA, Matsumoto N, Hamamy H, Sheridan E, Kinoshita T, Antonarakis SE, Murakami Y. (*co-first author)	Pathogenic Variants in PIGG Cause Intellectual Disability with Seizures and Hypotonia.	<i>Am J Hum Genet</i>	98	615-626	2016
Saitu H, Sonoda M, Higashijima T, Shirozu H, Masuda H, Tohyama J, <u>Kato M</u> , Nakashima M, Tsurusaki Y, Mizuguchi T, Miyatake S, Miyake N, Kameyama S, Matsumoto N	Somatic mutations in <i>GLI3</i> and <i>OFD1</i> involved in sonic hedgehog signaling cause hypothalamic hamartoma.	<i>Ann Clin Transl Neurol</i>	3	356-365	2016
Tsutsumi M, Yokoi S, Miya F, Miyata M, <u>Kato M</u> , Okamoto N, Tsunoda T, Yamasaki M, Kanemura Y, Kosaki K, Saitoh S, Kurahashi H	Novel compound heterozygous variants in <i>PLK4</i> identified in a patient with autosomal recessive microcephaly and chorioretinopathy.	<i>Eur J Hum Genet</i>	24	1702-1706	2016
本井宏尚, 清水博之, 藤原祐, 渡辺好宏, <u>加藤光広</u> , 武下草生子	エタノールロック療法により安定した栄養管理が可能となった脳梁欠損と外性器異常を伴うX連鎖性滑脳症の1例.	脳と発達	48	347-350	2016
加藤光広	滑脳症, 異所性灰白質	小児疾患診療のための病態生理3改訂第5版	48	242-246	2016

加藤光広	てんかん症候群の原因遺伝子.	<i>BRAIN and NERVE: 神経研究の進歩</i>	68	159-164	2016
加藤光広	【胎児脳形成障害の診断における最新の知見】 脳形成障害の分子診断.	京都府立医科大学雑誌	125	253-260	2016
Higo T, Sugano H, Nakajima M, Karagiozov K, Iimura Y, Suzuki M, Sato K, Arai H.	The predictive value of FDG-PET with 3D-SSP for surgical outcomes in patients with temporal lobe epilepsy.	Seizure	41	127-33	2016
Arakawa J, Nagai T, Takasaki H, Sugano H, Hamabe A, Tahara M, Mori H, Takase Y, Gatate Y, Togashi N, Takiguchi S, Nakaya K, Ishigami N, Tabata H, Fukushima K, Katsushika S.	Cardiac Asystole Triggered by Temporal Lobe Epilepsy with Amygdala Enlargement.	Intern Med.	55	1463-5	2016
Iimura Y, Sugano H, Nakajima M, Higo T, Suzuki H, Nakanishi H, Arai H.	Analysis of Epileptic Discharges from Implanted Subdural Electrodes in Patients with Sturge-Weber Syndrome.	PLoS One.	11	e0152992	2016
Andica C, Hagiwara A, Nakazawa M, Tsuruta K, Takano N, Hori M, Suzuki H, Sugano H, Arai H, Aoki S.	The Advantage of Synthetic MRI for the Visualization of Early White Matter Change in an Infant with Sturge-Weber Syndrome.	Magn Reson Med Sci.	15	347-8	2016
Hagiwara A, Nakazawa M, Andica C, Tsuruta K, Takano N, Hori M, Suzuki H, Sugano H, Arai H, Aoki S.	Dural Enhancement in a Patient with Sturge-Weber Syndrome Revealed by Double Inversion Recovery Contrast Using Synthetic MRI.	Magn Reson Med Sci.	15	151-2.	2016
松尾 健	脳卒中に伴うてんかんの病態と治療	medicina	53	332-334	2016
Fujita Y, Takanashi J, Takei H, Yamashita M, Wakui A, Minamitani K, Ota S, Fujii K, Shimojo N, Sakuma H, Hayashi M	Activated microglia in acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion.	J Neurol Sci	366	91-93	2016

Sato Y, Numata-Uematsu Y, *Uematsu M, Kikuchi A, Nakayama T, Kakisaka Y, Kobayashi T, Hino-Fukuyo N, Suzuki H, Takahashi Y, Saito Y, Tanuma N, <u>Hayashi M</u> , Iwasaki M, Haginoya K, Kure S.	Acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures: Pathological findings and a new therapeutic approach using tacrolimus.	Brain Dev	38(8)	772-776	2016
<u>林雅晴</u>	Vici症候群, mucopolipidosis type IV, 難治てんかんとオートファジー.	脳と発達	48(3)	184-187	2016
Matsuoka M, Nagamitsu S, Iwasaki M, Iemura A, Yamashita Y, Maeda M, Kitani S, <u>Kakuma T</u> , 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	36	35-44	2014
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	36	241-247	2014
Hara M, Nishi Y, Yamashita Y, Hirata R, Takahashi S, Nagamitsu S, Hosoda H, Kangawa K, Kojima M, Matsuishi T	Relation between circulating GH, IGF-1, ghrelin and somatic growth in Rett syndrome	Brain Dev	36	794-800	2014
Hara M, Ohba C, Yamashita Y, Saito H, Matsumoto N, Matsuishi T	De novo SHANK3 mutation causes Rett syndrome-like phenotype in a female patient	Am J Med Genet Part A	167(7)	1593-1596	2015
Hara M, Takahashi T, Mitsumasu C, Igata S, Takano M, Minami T, Yasukawa H, Okayama S, Nakamura K, Okabe Y, Tanaka E, Takemura G, Kosai K, Yamashita Y, Matsuishi T	Disturbance of cardiac gene expression and cardiomyocyte structure predisposes <i>Mecp2</i> -null mice to arrhythmias	Scientific Reports	5	11204	2015
Tsuchiya Y, Minami Y, Umemura Y, Watanabe H, Ono D, Nakamura W, Takahashi T, Honma S, Kondoh G, Matsuishi T, Yagita K	Disruption of MeCP2 attenuates circadian rhythm in CRISPR/Cas9-based Rett syndrome model mouse	Genes to Cells	DOI: 10.1111/gtc		2015
Egami C, Yamashita Y, Tada Y, Anai C, Mukasa A, Yuge K, Nagamitsu S, Matsuishi T	Developmental trajectories for attention and working memory in healthy Japanese school-aged children	Brain Dev	37	840-848	2015

Iemura A, Iwasaki M, Yamakawa N, Tomiwa K, Anji Y, Sakakihara Y, Kakuma T, Nagamitsu S, Matsuishi T	Influence of sleep-onset time on the development of 18-months-old infants: Japan Children's cohort stud	Brain Dev	38	364-372	2015
松石豊次郎	特集 慢性疾患児の一生を診る. . 神経疾患 Rett症候群	小児内科	48号	1517-1519	2016
Yamamoto Y, Takahashi Y, Imai K, Kagawa Y, Inoue Y.	Effect of CYP inducers/inhibitors on topiramate concentration: Clinical value of therapeutic drug monitoring.	Ther Drug Monit	39	55-61	2016
Yamamoto Y, Terada K, Takahashi Y, Imai K, Kagawa Y, Inoue Y.	Influence of antiepileptic drugs on serum lipid levels in adult epilepsy patients.	Epilepsy Res	127	101-106	2016
Kimizu T, Takahashi Y, Oboshi T, Horino A, Koike T, Yoshitomi S, Mori T, Yamaguchi T, Ikeda H, Okamoto N, Nakashima M, Saito H, Kato M, Matsumoto N, Imai K.	A case of early onset epileptic encephalopathy with de novo mutation in SLC35A2: Clinical features and treatment for epilepsy.	Brain Dev	39	256-260	2017
Mori T, Takahashi Y, Araya N, Oboshi T, Watanabe H, Tsukamoto K, Yamaguchi T, Yoshitomi S, Nasu H, Ikeda H, Otani H, Imai K, Shigematsu H, Inoue Y.	Antibodies against peptides of NMDA-type GluR in cerebrospinal fluid of patients with epileptic spasms.	Eur J Clin Paediatr Neurol	20	865-873	2016
Inoue K, Yamamoto Y, Suzuki E, Takahashi T, Uemura A, Takahashi Y, Imai K, Inoue Y, Hirai K, Tsujid, Itoh K.	Factors that influence the pharmacokinetics of lamotrigine in Japanese patients with epilepsy.	Eur J Clin Pharmacol	72	555-62	2016
Ikeda H, Imai K, Ikeda H, Shigematsu H, Takahashi Y, Inoue Y, Higurashi N, Hirose S.	Characteristic phasic evolution of convulsive seizure in PCDH19-related epilepsy.	Epileptic Disord	18	26-33	2016
Mori T, Imai K, Oboshi T, Fujiwara Y, Takeshita S, Saito H, Matsumoto N, Takahashi Y, Inoue Y.	Usefulness of ketogenic diet in a girl with migrating partial seizures in infancy.	Brain Dev	38	601-4	2016



Yamamoto T, Shimojima K, Ondo Y, Imai K, Chong PF, Kira R, Amemiya M, Saito A, Okamoto N.	Challenges in detecting genomic copy number aberrations using next-generation sequencing data and the eXome Hidden Markov Model: a clinical exome-first diagnostic approach.	Hum Genome Var	3	16025	2016
Jogamoto T, Yamamoto Y, Fukuda M, Suzuki Y, Imai K, Takahashi Y, Inoue Y, Ohtsuka Y.	Add-on stiripentol elevates serum valproate levels in patients with or without concomitant topiramate therapy.	Epilepsy Res	130	7-12	2016
Yamamoto T, Shimojima K, Yano T, Ueda Y, Takayama R, Ikeda H, Imai K.	Loss-of-function mutations of STXBP1 in patients with epileptic encephalopathy.	Brain Dev	38	280-4	2016
Akiyama M, Akiyama T, Kanamaru K, Kuribayashi M, Tada H, Shiokawa T, Toda S, Imai K, Kobayashi Y, Tohyama J, Sakakibara T, Yoshinaga H, Kobayashi K.	Determination of CSF 5-methyltetrahydrofolate in children and its application for defects of folate transport and metabolism.	Clin Chim Acta.	460	120-5	2016
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	73(8)	798-806	2014
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	37(2)	191-9	2015
Tohyama J, Nakashima M, Nabatame S, Gaik-Siew C, Miyata R, Rener-Primec Z, Kato M, Matsumoto N, Saito H.	SPTAN1 encephalopathy: distinct phenotypes and genotypes.	J Hum Genet	60(4)	167-73	2015
Ohba C, Kato M, Takahashi N, Osaka H, Shiihara T, Tohyama J, Nabatame S, Azuma J, Fujii Y, Hara M, Tsurusawa R, Inoue T, Ogata R, Watanabe Y, Togashi N, Kodera H, Nakashima M, Tsurusaki Y, Miyake N, Tanaka F, Saito H, Matsumoto N.	De novo KCNT1 mutations in early-onset epileptic encephalopathy.	Epilepsia	56(9)	e121-8	2015

青天目信, 水島昇	序論	脳と発達	48(3)	174-6	2016
Hirata Y, Inoue M, Nabatame S, Okumura M, Ozono K.	Multidisciplinary treatment for prepubertal juvenile myasthenia gravis with crisis	Pediatr Int	58(8)	772-4	2016
Junji Azuma, Shin Nabatame, Toshiya Katsura, Kyoko Yamamoto, Hiroshi Kaneno, Eri Kijima, Yoshimi Mizoguchi, Tunesuke Shimotsuji, Takehisa Yamamoto, Keiichi Ozono.	Marked elevation of urinary 2-microglobulin in patients with reversible splenic lesions: A small case series.	J Neurol Sci	368	109-112	2016
Shimojima K, <b>Okamoto</b> N, Yamamoto T.	A novel TUBB3 mutation in a sporadic patient with asymmetric cortical dysplasia.	Am J Med Genet A.	170(A)	1076-9	2016
Hamada N, Negishi Y, Mizuno M, Miyama F, Hattori A, <b>Okamoto</b> N, Kato M, Tsunoda T, Yamasaki M, Kanemura Y, Kosaki K, Tabata H, Saitoh S, Nagata KI.	Role of a heterotrimeric G-protein, Gi2, in the corticogenesis: Possible involvement in periventricular nodular heterotopia and intellectual disability.	J Neurochem.		doi: 10.1111/jnc.13878.	2016
Miyake N, Fukai R, Ohba C, Chihara T, Miura M, Shimizu H, Kakita A, Imagawa E, Shiina M, Ogata K, Okuno-Yuguchi J, Fueki N, Ogiso Y, Suzumura H, Watabe Y, Imataka G, Leong HY, Fattal-Valevski A, Kramer U, Miyatake S, Kato M, <b>Okamoto</b> N, Sato Y, Mitsuhashi S, Nishino I, Kaneko N, Nishiyama A, Tamura T, Mizuguchi T, Nakashima M, Tanaka F, Saito H, Matsumoto N.	Biallelic TBCD Mutations Cause Early-Onset Neurodegenerative Encephalopathy.	Am J Hum Genet.	99	950-961	2016
Matsuo M, Yamauchi A, Ito Y, Sakauchi M, Yamamoto T, <b>Okamoto</b> N, Tsurusaki Y, Miyake N, Matsumoto N, Saito K.	Mandibulofacial dysostosis with microcephaly: A case presenting with seizures.	Brain Dev.			In press

Tsutsumi M, Yokoi S, Miya F, Miyata M, Kato M, Okamoto N, Tsunoda T, Yamasaki M, Kanemura Y, Kosaki K, Saitoh S, Kurahashi H.	Novel compound heterozygous variants in PLK4 identified in a patient with autosomal recessive microcephaly and chorioretinopathy.	Eur J Hum Genet.	24	1702-1706	2016
Kimizu T, Takahashi Y, Oboshi T, Horino A, Koike T, Yoshitomi S, Mori T, Yamaguchi T, Ikeda H, Okamoto N, Nakashima M, Saito H, Kato M, Matsumoto N, Imai K.	A case of early onset epileptic encephalopathy with de novo mutation in SLC35A2: Clinical features and treatment for epilepsy.	Brain Dev			In press
Fukai R, Saito H, Tsurusaki Y, Sakai Y, Haginoya K, Takahashi K, Hubshman MW, Okamoto N, Nakashima M, Tanaka F, Miyake N, Matsumoto N.	De novo KCNH1 mutations in four patients with syndromic developmental delay, hypotonia and seizures.	J Hum Genet	61	381-387	2016
Hori I, Miya F, Ohashi K, Negishi Y, Hattori A, Ando N, Okamoto N, Kato M, Tsunoda T, Yamasaki M, Kanemura Y, Kosaki K, Saitoh S.	Novel splicing mutation in the ASXL3 gene causing Bainbridge-Ropers syndrome.	Am J Med Genet A.	170(A)	(1863-7)	2016
齋藤俊樹、嘉田晃子、伊藤典子、齋藤明子、井上有史、堀部敬三	最適化した疾患登録レジストリ・疾患データベース構築の取り組み	Jpn Pharmacol Ther (薬理と治療)	43	s58 - 65	2015
伊藤典子、鳥居薫、西岡絵美子、齋藤明子、堀部敬三	データマネジメント効率化を目的としたプログラミング言語Rの研修プログラムの構築	Jpn Pharmacol Ther (薬理と治療)	44	s155-60	2016
齋藤俊樹、嘉田晃子、伊藤典子、齋藤明子、井上有史、堀部敬三	最適化した疾患登録レジストリ・疾患データベース構築の取り組み	Jpn Pharmacol Ther (薬理と治療)	43	s58 - 65	2015
嘉田晃子	希少疾患レジストリーを用いた臨床研究デザイン	Jpn Pharmacol Ther (薬理と治療)	44	s102-s108	2016

Yamamoto Y, Terada K, Takahashi Y, Imai K, Kagawa Y, Inoue Y	Influence of antiepileptic drugs on serum lipid levels in adult epilepsy patients	Epilepsy Research	127	101-103	2016
大谷英之、山崎悦子、芳村勝城、重松秀夫、日吉俊雄、寺田 清人、井上有史	妊娠中のラモトリギンの血中濃度の変化および発作の悪化について	てんかん研究	127	3-9	2016
Sato W, Kochiyama T, Uono S, Matsuda K, Usui K, Usui N, Inoue Y, Toichi M	Gamma Oscillations in the Temporal Pole in Response to Eyes	PLoS One	11(8)	e0162039	2016
Mori T, Takahashi Y, Araya N, Oboshi T, Watanabe H, Tsukamoto K, Yamaguchi T, Yoshitomi S, Nasu H, Ikeda H, Otani H, Imai K, Shigematsu H, Inoue Y	Antibodies against peptides of NMDA-type GluR in cerebrospinal fluid of patients with epileptic spasms	Eur J Paediatr Neurol	20	865-873	2016
H Hong Z, Inoue Y, Liao W, Meng H, Wang X, Wang W, Zhou L, Zhang L, Dul X, Tennigkeit F; EP0008 Study Group.	Efficacy and safety of adjunctive dulacosamide for the treatment of partial-onset seizures in Chinese and Japanese adults: A randomized, double-blind, placebo-controlled study	Epilepsy Res.	127	267-275	2016
Sato W, Kochiyama T, Uono S, Matsuda K, Usui K, Usui N, Inoue Y, Toichi M	Rapid gamma oscillations in the inferior occipital gyrus in response to eyes	Sci Rep	6	36321	2016
Yamamoto Y, Takahashi Y, Imai K, Kagawa Y, Inoue Y	Effect of CYP inducers/inhibitors on topiramate concentration: Clinical value of therapeutic drug monitoring	Ther Drug Monit	39	55-61	2017
Matsudaira T, Takahashi Y, Matsuda K, Ikeda H, Usui K, Obi T, Inoue Y	Cognitive dysfunction and regional cerebral blood flow changes in Japanese females following human papillomavirus vaccination	Neurology and Clinical Neuroscience	4	220-227	2016
Jogamoto T, Yamamoto Y, Fukuda M, Suzuki Y, Imai K, Takahashi Y, Inoue Y, Otsuka Y	Add-on stiripentol elevates serum valproate levels in patients with or without concomitant topiramate therapy	Epilepsy Res	130	7-12	2017

井上有史、越阪部徹、平野京子、清水さおり	日本人及び中国人成人てんかん患者に対する新規抗てんかん薬 Iacosamide併用療法の忍容性：二重盲検比較試験及び非盲検継続試験結果の二次解析	臨床精神薬理	20	439-453	2017
中岡健太郎、井上有史	てんかんと運転免許	医学のあゆみ	256	1313-1314	2016
井上有史	てんかんセンター（ネットワーク）の役割	Clinician	63	672-678	2013
井上有史	新規抗てんかん薬 Iacosamide への期待	臨床精神薬理	19	1197-1208	2016