

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）

稀少てんかんに関する調査研究

課題番号 H29-難治等（難）-一般-010

平成29年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 井 上 有 史

平成30（2018）年3月

目 次

I . 総括研究報告

稀少てんかんに関する調査研究	1
井上有史	
(資料1) 指定難病および候補難病個票	17
(資料2) てんかん関連疾患の難病重症度・制度未利用に関する調査結果	59
(資料3) 研究計画書および説明同意書・同意撤回書・公開情報	66
(資料4) 疾患レジストリの進捗状況	143

II . 分担研究報告

1 . 稀少てんかんに関する調査研究	149
浜野晋一郎	
2 . 稀少てんかんに関する調査研究	154
林 雅晴	
3 . 稀少てんかんに関する調査研究	156
廣瀬伸一	
4 . 稀少てんかんに関する調査研究	160
本田涼子	
5 . 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 進行性ミオクローヌステんかんと自己免疫性てんかんのレジストリー構築	163
池田昭夫	
6 . 稀少てんかんに関する調査研究	172
今井克美	
7 . てんかんの死因に関する横断調査	178
神 一敬	
8 . 稀少てんかんに関する調査研究	180
嘉田晃子	
9 . 稀少てんかんに関する調査研究	184
柿田明美	
10 . Aicardi症候群、神経細胞移動異常症、先天性核上性球麻痺に関する研究	189
加藤光広	
11 . 稀少てんかんに関する調査研究	193
川合謙介	
12 . 稀少てんかんに関する調査研究	195
小林勝弘	
13 . 筑後地区における稀少てんかんに関する研究	199

松石豊次郎	
14．稀少てんかんに関する調査研究	202
松尾 健	
15．レノックス・ガストー症候群	204
青天目 信	
16． <i>KIF1A</i> 遺伝子異常によるてんかんを伴う新規神経症候群に関する研究	207
岡本伸彦	
17．稀少難治性てんかんの重症度調査、難病制度利用、成人期移行に関する研究	212
小国弘量	
18．稀少てんかんに関する調査研究	218
奥村彰久	
19．データベース構築・登録・解析	222
齋藤明子	
20．稀少てんかんに関する調査研究	228
白石秀明	
21．稀少てんかんに関する調査研究	231
白水洋史	
22．稀少てんかんに関する調査研究	234
須貝研司	
23．稀少てんかんに関する調査研究	237
菅野秀宣	
24．Rasmussen脳炎（症候群）診療ガイドライン策定に関する研究：疫学	241
高橋幸利	
25．稀少てんかんに関する調査研究	250
山本 仁	
III．研究成果の刊行に関する一覧表	252

1. 総括研究報告

稀少てんかんに関する調査研究

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

難治に経過するてんかん（20-30%）は稀少な症候群あるいは原因疾患によるものが多く、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ことがあるため、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。稀少てんかんの指定難病はこれらの代表的疾患であり、担当研究班（先天性核上性球麻痺、アイカルディ症候群、片側巨脳症、限局性皮質異形成、神経細胞移動異常症、ドラベ症候群、海馬硬化症を伴う内側側頭葉てんかん、ミオクロニー欠神てんかん、ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん、レノックス・ガストー症候群、ウエスト症候群、大田原症候群、早期ミオクロニー脳症、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん、片側痙攣片麻痺てんかん症候群、環状20番染色体症候群、ラスムッセン脳炎、PCDH19関連症候群、徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症、ランドウ・クレフナー症候群、スタージ・ウェーバー症候群、進行性ミオクローヌステんかんを担当）として、疾患概要、診断基準、重症度分類、臨床調査個人票、指定難病の運用状況・利用状況を検証した。今後のさらなるエビデンスや知識の蓄積により診断基準や疾患概要のアップデートを行うが、現時点でもいくつかの修正が望まれた。1304人の検討では、指定難病の重症度基準にあてはまらない人が23.8%おり、併存症等を考慮した重症度基準の改善を検討する余地がある。1647人の調査では、指定難病制度の利用率は9.6%と低く、啓発だけではなく、年齢帯および疾患による不利用の理由を検証し対策を講じる必要がある。

指定難病候補として8疾患（自己免疫介在性脳炎・脳症、異形成性腫瘍、視床下部過誤腫症候群、CDKL5遺伝子関連てんかん、血管奇形に伴うてんかん、ビタミンB6依存性てんかん、欠神を伴う眼瞼ミオクローヌス、外傷によるてんかん、各種遺伝子変異を持ちてんかんを発症する先天異常症候群）をとりあげ、一部個票案を作成した。今後、学会等と協力して疾患概要・診断基準等を確立していく。なお、指定難病制度の啓発活動は積極的に行った。研究班主催の講演会も東京で開催した。

疾患レジストリでは、疾患分類を拡大（7症候群を追加して31症候群）・細分化（24の下位症候群を追加）し、また横断的疫学研究を延長した。これにより、さらに遺伝性てんかん症候群、反射てんかん症候群、新生児てんかん、乳幼児期のてんかん、素因性てんかん症候群、高齢者を含む焦点てんかん等でも細分化したデータの蓄積が期待される。なお、原因分類は変更していない。年度末時点で1776例が登録された。42症例の2年間の縦断研究では、発作の改善および全般改善度はそれぞれ52%、55%、不変は36%、38%、悪化は12%、5%であった。

難治てんかんでは突然死を含めた死亡率が一般より高いため、死因研究のレジストリをあらたに開始した。また手術標本の病理中央診断のシステムを整え、正確な臨床診断、画像診断、術前診断に貢献できるようにした。さらに、遺伝子変異データベースを開始し、ドラベ症候群等の遺伝的背景を明らかにできるようにした。AMED他班との共同研究もはじめた。

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：

浜野晋一郎 埼玉県立小児医療センター神経科部長

林 雅晴 淑徳大学看護栄養学部教授

廣瀬伸一 福岡大学医学部小児科教授

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

今井克美 静岡てんかん・神経医療センター臨床研究部長

神 一敬 東北大院医てんかん学分野准教授

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

柿田明美 新潟大学脳研究所神経病理学教授

加藤光広 昭和大学医学部小児科講師

川合謙介 自治医科大学脳神経外科教授

小林勝弘 岡山大学病院小児神経科教授

松石豊次郎 聖マリア病院小児総合研究センター長

松尾 健 東京都立神経病院脳神経外科医長

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・研究所長

小国弘量 東京女子医大小児科教授

奥村彰久 愛知医大小児科教授

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

白石秀明 北海道大学病院小児科講師

白水洋史 西新潟中央病院脳神経外科医長

須貝研司 国立精神・神経医療研究センター小児神経科主任医長

菅野秀宣 順天堂大学脳神経外科准教授

高橋幸利 静岡てんかん・神経医療センター副院長

山本 仁 聖マリアンナ医科大学小児科教授

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

てんかんの有病率は約1%であり、その20-30%は難治に経過する。主症状であるてんかん発作はその激越さ(突然の意識障害、転倒など)故に、また長期間の治療を必要とするが故に日常・社会生活への影響が大きい。難治例は早期発症の稀少な症候群あるいは原因疾患によるものが多い。希少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、発病機構の究明や有効な治療法および発病予防の開発とともに、発達や自立、家族を含む環境への配慮、医療の移行を含む地域での適切なケアのシステムが必要である。

これまでの厚労省研究班「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、多くの希少てんかん症例で発達が重度に障害されていたこと(Oguni et al, Brain Development 2013; 35: 786-92)、追跡調査では、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こと(Otsuki et al, Brain & Development, 2016)が示され、適切な診断と治療選択が極めて重要であることが認識された。予備調査では、希少てんかんは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、「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(平成26～28年度)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。横断研究にて1316例の解析を行い、多くの患者が幼小児期に発病し(中央値2歳)、複数の発作型を有し(56%)、発作頻度が多く(27%で日単位)、併存症(知的37%、身体37%、精神13%、認知発達障害26%)を有している実態が明らかになった。また、51%で原因が不明であり、50%が特定の症候群に属していなかった。縦断研究は継続中である。

さらに、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、臨床調査個人票を各学会の協力を得て作成し、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、また、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した。

本研究班は、前研究班を引き継ぎ、レジストリを継続し、また新たなデータベースを立ち上げ、指定難病データベースや他のレジストリと連携し、それらのデータを分析・参照しつつ、指定難病および類縁疾患について診断基準、重症度分類、診療ガイドラインの改訂、策定を学会等と協力して行うことによって診断や治療・ケアの質を高めるとともに、他研究事業および他研究班と連携しながら研究基盤の整備に協力し、さらに、移行医療が円滑にすすみ、地域で安心して生活し、就学・就労できる環境を医療面から長期的にサポートできるシステム作りに貢献するのが目的である。

B . 研究方法

1) 研究対象

当班が担当する指定難病は次の22疾患である(括弧内は、指定難病番号と主分担研究者)：

先天性核上性球麻痺(132、加藤)、アイカルディ症候群(135、加藤)、片側巨脳症(136、須貝)、限局性皮質異形成(137、川合)、神経細胞移動異常症(138、加藤)、ドラベ症候群(140、今井)、海馬硬化症を伴う内側側頭葉てんかん(141、研究協力者・臼井)、ミオクロニー欠神てんかん(142、研究協力者・池田浩)、ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん(143、小国)、レノックス・ガストー症候群(144、青天目)、ウエスト症候群(145、小国)、大田原症候群(146、小林)、早期ミオクロニー脳症(147、須貝)、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん(148、須貝)、片側痙攣片麻痺てんかん症候群(149、浜野)、環状20番染色体症候群(150、研究協力者・池田仁)、ラスムッセン脳炎(151、高橋)、PCDH19関連症候群(152、廣瀬)、徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症(154、井上)、ランドウ・クレフナー症候群(155、浜野)、スタージ・ウェーバー症候群(157、菅野)、進行性ミオクロニューステんかん(309、池田)。これらの疾患につき、疾患概要、診断基準、重症度分類、臨床調査個人票、指定難病の運用状況・利用状況に問題がないかを検証した。

さらに、希少性、難治性、併存症、日常・社会生活への影響を考慮し、てんかんが主要徴候の1つである他班担当の指定難病(156レット症候群、158結節性硬化症など)、および指定難病候補疾患の調査研究を行った。

レジストリでは指定難病を含めた稀少てんかん疾患を可能なかぎり網羅し、さらに原因別にも登録することを考慮している。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、皮質発達異常による奇形、代謝疾患、変性疾患、腫瘍、脳血管障害、低酸素性虚血性疾患、感染症、免疫介在性疾患、

外傷、その他の原因疾患、遺伝子異常、染色体異常を取り上げ、若干の細項目を含めている。

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て立案し、電子的データ収集(Electronic Data Capture, EDC)システムを用いている(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:神、関東:山本、甲信越:白水、中部:奥村、近畿:青木、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)、他研究班との連携(林、松石、岡本、菅野)、既存のネットワークや患者団体等との連携(林、本田、浜野、白石、山本)を活用して登録を推進することとしている。

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、縦断研究は病態、障害の程度、社会生活状況の推移の把握を目的とする。

これまでの登録状況を鑑み、あらたにレジストリに追加すべき疾患の有無、疾患登録の内容について検証した。

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) 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22疾患を担当して、疾患概要、診断基準、重症度分類、臨床調査個人票を作成している。

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、書籍「稀少てんかんの診療指標」(診断と治療社、2017年)にまとめて出版した。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ている。

てんかんを主症状とする当研究班が担当する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て制作した56頁の啓

発本「てんかんの指定難病ガイド」を全国の関連機関および患者団体等に配布した。

一方、非典型例や不全型で指定難病の診断基準を満たさず、難病制度に該当しない症例もあり、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。一方で、指定難病について情報をもたない、あるいはもっていても利用しない人もあり、制度の現状には問題点があることがわかった。

当班が担当している指定難病につき、調査研究の状況、問題点などを下に記す：

132 先天性核上性球麻痺

診断基準は以前の研究班で策定されたが、重症度分類については十分な評価が成されておらず、以前の研究班を主体とする主要施設における登録状況と診断基準および重症度分類の妥当性について調査中である（加藤）。

135 アイカルディ症候群

レジストリで8例が登録されている。本年度紹介された3症例について、診断基準に照らして臨床所見を再検討し、診断基準の妥当性を検証した。3例に共通する所見は、女兒、乳児早期にてんかん性スパズムで発症、脳梁欠損、脳室周囲異所性灰白質であった。一方、診断基準で必須項目とされる網脈絡膜裂孔は1例にしか認められなかった。先行研究でも、網脈絡膜裂孔の典型例は少なく、今後眼病変の診断基準範囲の再考が必要である（加藤）。なお、患者向けの講演会と相談会を開催した。

136 片側巨脳症

個票の診断基準で一部誤解を招く表現があるため、修正が必要である（生理学的所見：患側に焦点性突発性異常波 患側に突発性異常波）。レジストリへの登録は13例であるが、すでに抽出済みの登録予定症例が複数ある（須貝）。

137 限局性皮質異形成

日本におけるVNS薬事承認、保険適用後の3年間の全例登録データ（380例）のうち、50例が皮質異形成を原因とするものであることが判明した（川合）。レジストリでは110例登録されている。14%がWest症候群、80%は焦点てんかんである。なお、AMED研究班（加藤班）と協力し、臨床治験の対照群として、限局性皮質異形成II型のとんかん発作の前向きコホート研究の解析研究を行うこととなった。

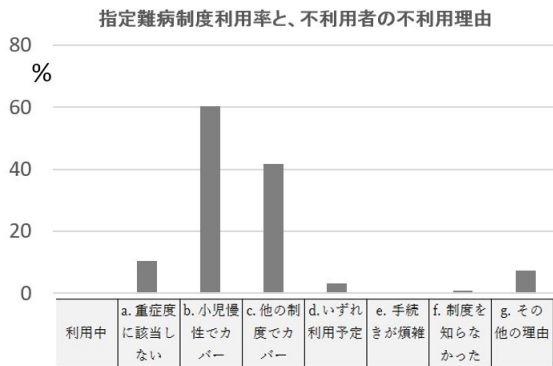
138 神経細胞移動異常症

希少疾患のためCQに対するエビデンスレベルの低い文献しかなく、文献渉猟、レジストリに登録された症例（現在46例）の検討により、診療ガイドラインを改訂予定である。なお、患者家族会の定例会に併せて講演会と個別相談会を年1回開催している（加藤）。

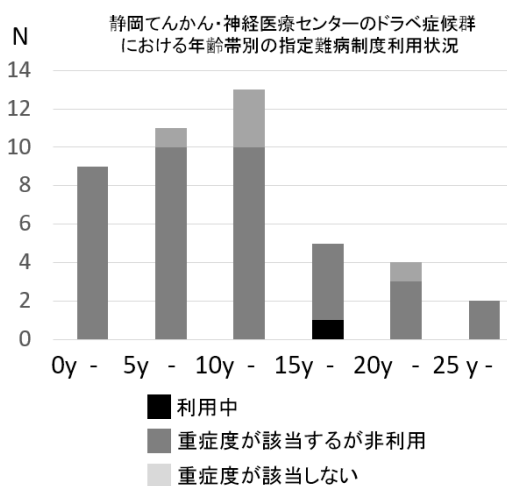
140 ドラベ症候群

てんかん障害と能力障害の重症度を当研究班所属14施設のドラベ症候群患者98名について調査した。90%以上が重症に該当し、てんかん障害1級が3分の2を占めたことから、現状では本症候群のてんかん治療が困難であることが確認でき、新たな治療法開発が急務であることが明らかとなった。

また、指定難病制度利用状況と制度不利用者における不利用の理由を当研究班所属15施設のドラベ症候群患者119名について調査した。指定難病制度はほとんど利用されていないことが明らかとなった。不利用の理由としては、小児慢性特定疾患の利用、他の制度の利用が大半を占めたが、手続きの煩雑さや不周知を理由とするものは極めて少なかった。



さらに、静岡てんかん・神経医療センターの48名について年齢帯別の検討をおこなった。15歳以上の1名を除く全例が指定難病制度を利用していなかった。利用していないもののうち、重症に該当しないものは2割に過ぎず、大半は指定難病制度を利用可能にもかかわらず利用していなかった。その理由としては、15歳未満では小児医療費助成制度、20歳未満では小児慢性特定疾患制度の利用が考えられた。20歳以上の5名では重症度が該当するにも関わらず指定難病制度が利用されていなかったが、うち4名は他の福祉制度（療育手帳など）利用を理由としていた。



患者向けの公開講座「指定難病とてんかん」にてドラベ症候群に関する解説を行った（今井）。

ドラベ症候群の正確な診断を可能にし、指定難病制度の公平な運用に役立てるため、遺伝子

型と臨床表現型を明らかにするデータベース（SCN1A 遺伝子変異データベース）を構築した（廣瀬）。

なお、レジストリでは87例登録されている。

141 海馬硬化を伴う内側側頭葉てんかん

レジストリでは159例が登録されている。

このうち40人の制度利用状況、重症度の評価を調査した。制度を利用していた人はいなかったが、今後利用予定が35%あり、また35%は制度の存在を知らなかった。指定難病の基準を満たす重症度を有する症例は35%にすぎなかったが、片側焦点の症例が多く登録されていたためと思われる。市民対象の講演と相談の会を行った（研究協力者・臼井）。

142 ミオクロニー欠神てんかん

レジストリ登録は2人とどまった。いずれも重症度の評価から指定難病には非該当であった。今後、経過への理解をさらに深め、併存症を検証し、重症度を再検討する必要がある。なお、市民対象の啓発講座を開催した（研究協力者・池田浩子）。

143 ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん

発作時脳波の特徴をまとめて日本臨床神経生理学会に報告した。また国際抗てんかん連盟の脳波診断基準作成に参画。その他、ケトン食療法の実態をまとめた（小国）。レジストリ登録は12例である。

144 レノックス・ガストー症候群

診療ガイドライン改訂版の原案を作成しつつあるが、歴史のある疾患にもかかわらず決まったガイドラインはなく、エビデンスの根拠となる症例報告も多くはないため、難渋している。なお、レノックス・ガストー症候群および関連脳症として他疾患も含めてあるが、概要の記載がレノックス・ガストー症候群に偏っており、誤解を招き、登録に支障をきたしているため、独立した記載を求めた（資料1-1）（青天目）。レジストリでは73例登録されている。一部で難

治性てんかんやレノックス・ガストー症候群を生じる先天性GPI欠損症の患者家族会で講演を行った。また公開講座「指定難病とてんかん」でも紹介した。

145 ウエスト症候群

CQ を作成中である。なお、ウエスト症候群個票修正分を厚生労働省に提出した(資料1-2)。概要の記載がウエスト症候群に特異的でなく、誤解を招き、登録に支障をきたしているためである。

レジストリにて症例集積を行い、258 例集積された。患者家族向けの一般公開講座を東京で開催した。

146 大田原症候群

登録を続行中で有り、24 例の大田原症候群の全国登録を得ている。本疾患はレノックス・ガストー症候群および関連脳症に含まれているが、概要の記載が大田原症候群に特異的でなく、誤解を招き、登録に支障をきたしているため、独立した記載を求めた(資料1-3)。

一般対象の公開講座にて本症候群に言及した(小林)。

147 早期ミオクロニー脳症

レジストリへの登録症例は現時点で2例であるが、他症例をすでに抽出しており、近く登録予定である。一般対象および医療従事者対象の教育を行った。なお、個票では本症候群はレノックス・ガストー症候群および関連脳症に含まれているが、概要の記載が本症候群に特異的でなく、誤解を招き、登録に支障をきたしているため、独立した記載を求めた。また個票にて誤解を避けるため表現の修正(脳波では正常な背景活動や睡眠活動はなく、覚醒・睡眠時ともにサプレッション・バーストパターンを示す生理学的検査: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))を求めた(資料1-4)。(須貝)。

148 遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん

現在までに12例を登録済みである。さらなる登録症例を抽出済みで、近く登録予定である。一般対象および医療従事者対象の教育を行った。なお、個票では本症候群はレノックス・ガストー症候群および関連脳症に含まれているが、概要の記載が本症候群に特異的でなく、誤解を招き、登録に支障をきたしているため、独立した記載を求めた。また個票の記述で修正(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。生理学的検査:脳波は初期にはてんかん性発作波はまれで、背景波が徐波化を示す。その後、多焦点性棘波、鋭波が出現する。)を求めた(資料1-5)。(須貝)。

149 片側痙攣・片麻痺・てんかん症候群

レジストリでは5例が登録されている。本疾患は成人へ移行するが、指定難病制度利用者は少なく、情報の周知が大切であり、一般啓発事業を行った(浜野)。

150 環状20番染色体症候群

12例がレジストリに登録されている。9人の制度利用状況、重症度の評価を調査したところ、全例が重症度基準に該当し、3人が制度を利用していた。また3人は今後利用予定であった。啓発活動が重要であるため、市民対象の公開講座および医療従事者対象の教育を行った。(研究協力者・池田仁)

151 ラスムッセン脳炎

レジストリでは12例が登録された。診療ガイドラインの策定:疫学部分のデータを完成した。幼稚園教諭、保育士を対象に講演会を行った。(高橋)

152 PCDH19関連症候群

レジストリでは現時点で7人を登録し、継続中である。遺伝子型と臨床表現型を明らかにする

データベース(ドラベ症候群 / PCDH19遺伝子変異データベース)を構築した(廣瀬)。

154 徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症

40例で調査を行い、重症度認定されたのは10人であった。制度利用は1人で、いずれ利用予定は1人、5人は制度の存在を知らなかった。今後、経過や併存症への理解をさらに深め、重症度を再検討する必要がある。

レジストリでは27例が登録された。市民公開講座で本疾患に言及した。(井上)

155 ランドウ・クレフナー症候群

レジストリは1例の登録にとどまっている。本疾患も成人へ移行するが、指定難病制度利用はなく、情報の周知が大切であり、一般啓発事業を行った(浜野)。

157 スタージ・ウェーバー症候群

平成27年に策定を行ったスタージウェーバー症候群の診断基準および重症度分類を平成29年に改訂を行い(資料1-6)、日本てんかん学会、日本小児神経学会、日本皮膚科学会、日本眼科学会、日本形成外科学会の承認を得て、改訂版を申請した。これにより、現行の診断基準では、非典型例では組織の遺伝子検査が必要であったが、診断確定のための生検などの侵襲的処置は必要なくなる。

本疾患は、小児慢性特定疾病に申請し、承認された。このため、指定難病制度が適応されるのは難治の成人例ということになる。今後は、成人例の実態が明らかになるとともに、就労支援等へ発展していくことが期待される。

現在までのレジストリ登録数は40例である。レジストリ期間の延長により症例数の増加が期待される。患者家族会総会に協力する形で公開啓発講座を開催した。参加者を対象としたアンケート調査の結果、高い満足度が得られた。その際にレジストリの進捗状況を報告するとともに登録の必要性を説明した。(菅野)

309 進行性ミオクローヌステんかん

平成29年4月より指定難病となり、解説や啓発文書の作成、市民講座などの啓発を行っている。レジストリでは29例が登録されている。

なお、上記以外に、156レット症候群、158結節性硬化症ではてんかんが主要徴候の1つであるため、疾患レジストリを行うとともに(それぞれ34例、58例登録済み)、他研究班と連携して研究をすすめている(松石、林)。

2) 指定難病候補疾患

あらたに指定難病の候補となりうる疾患を検討した:

・自己免疫介在性脳炎・脳症

診断基準案を策定した(資料1-7)。レジストリでは33例が登録されている。本疾患は小児慢性特定疾病に申請し、承認された。(池田)

・異形成性腫瘍

過去に作成した疾患概要、診断基準案の見直しを行い、より現実に即した形に改訂を行った(資料1-8)。レジストリでは21例が登録されている。本疾患ではてんかんで発症することが非常に多いため、市民公開講座を行った。(松尾)

・視床下部過誤腫症候群

疾患概要と診療指針を改訂し、各学会の承認を得て、難病申請のための個票案を作成した(資料1-9)。レジストリでは59例が登録されている。(白水)

・CDKL5遺伝子関連てんかん

CDKL5遺伝子関連てんかんの診断基準を作成し、指定難病新規申請を行った(資料1-10)。レジストリにはCDKL5遺伝子関連てんかんが8例登録されている。市民公開講座を開催した。(本田)

・血管奇形に伴うてんかん

血管奇形は、一般的な疾患であるものの、海

綿状血管奇形、脳動静脈奇形など複数の病態を含んでおり、かつ、これらに伴うてんかんの状況が把握できていない。まずはCQを完成させ、概要を把握する。まず、多発性海綿状血管奇形に由来するてんかん個票案を作成した(資料1-11)。レジストリでは15例が登録されている。(白水)

・ビタミンB6依存性てんかん

ビタミンB6依存性てんかん個票の原案を作成中である(資料1-12)。(奥村)

・欠神を伴う眼瞼ミオクローヌス

診断基準案を作成し、研究班内で重症度を策定した(欠神を伴う眼瞼ミオクローヌス個票案、資料1-13)。レジストリには組み込まれたばかりで、まだ登録例はない。(白石)

・外傷によるてんかん

レジストリに登録を行っている。現在までに28例を登録している。今後、システムティックレビューを予定している。(白水)

・各種遺伝子変異を持ちてんかんを発症する先天異常症候群

疾患登録を行い、てんかんを伴う先天異常症候群症例についててんかんの状況を把握する。新規症候群として確立されれば診療ガイドラインを作成する。現在、レジストリでは、代謝障害27人、染色体異常83人、てんかん症候群として既知の異常以外の遺伝子異常が60例に達している。(岡本)

3) 指定難病制度の利用状況

難病医療ケア体制の実態を把握するために、各班員が、それぞれの患者につき、指定難病制度の利用状況と重症度を評価した。対象は37の指定難病であり、制度利用に関しては1647人のデータ、重症度評価については1304人の結果を得た。また、年齢要因を考慮するため、レジストリに登録された809人のデータも分析した(資料2)。

1304人のうち、重症度から指定難病の基準にあてはまらない人は311人(23.8%)であった。重症非該当の患者を除くと、指定難病制度の利用率は8.5~9.6%と低かった。不利用の理由は、小児慢性特定疾患、小児医療費助成制度、各種福祉手帳などの既利用が多く、成人例では重症非該当や制度周知不足も一定数見られた。手続きが煩雑という意見はほとんどなかった。年齢帯および指定難病名によって不利用の理由が異なる場合があり、指定難病ごとに今後さらなる検討が必要である。てんかんの併存症による能力障害で生活上の困難を有するものの、G40 てんかん障害1-3級に該当しないために重症非該当となり、指定難病制度の認定を受けることのできない症例が少なからず存在することが明らかとなった。(今井)

埼玉の研究では、指定難病対象疾患の患児、その養育者138名にアンケート調査を実施した。このうち重症度において非該当であった症例が39例で、指定難病の医療費助成対象となりえる症例は99例(72%)であった。指定難病の医療費助成制度を知らないとしたものは36例(26%)であったが、指定難病の医療費助成制度を利用しているものは138例中0例で、すでに小児慢性特定疾病医療費助成制度を利用しているものが71例(51%)で、West症候群では52例(72%)にのぼった。乳幼児医療費助成制度、肢体不自由等の身体障害者手帳、療育手帳、その他の医療費助成の制度を利用しているものが49名で、指定難病の重症度該当者はいずれかの医療費助成制度を利用していた。但し、今後指定難病の医療費助成制度を利用する予定があるとしているものが9例(7%)いた。(浜野)

NCNPでは、136例調査し、障害等級1級程度96、2級程度8、3級程度11、非該当21例であった。指定難病制度不利用の理由は、利用中4、重症

度に該当しない11、小児慢性でカバーされている46、他の制度でカバーされており（おもに乳児医療）メリットがない83、いずれ利用予定0、手続きが煩雑0、制度を知らなかった0、その他の理由2であり、自己負担率が高い点で利用されていなかった。（須貝）

4) 疾患登録

平成26年11月から疾患登録をすすめているが、平成29年12月現在での登録症例1688例のうち73例（52%）が「その他」のてんかんであり、特にその他の焦点てんかんが多かった（43.7%）。

このため、疾患分類を拡大（7つの症候群を追加）・細分化（24の下位症候群を追加）し、より適切に現状を反映するようにし、また単なる疾患登録（病名、発症年齢等）ではなく、平成27年11月末までの13ヶ月間に行われた横断的疫学研究を延長することとした。原因分類は変更していない。また、オプトアウトのための情報公開文書を作成した（資料3-1）。これまでのシステムとの連続性は保たれている。（斎藤）

現在、この新しい疾患登録システムで入力すすめているところである。1776例が登録されている（資料4）。

なお、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、入力は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ている（今井、斎藤）。

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。登録時の主発作は複雑部分発作が最も多く、55.5%が月単位以上の発作の頻度を有していた。1年後の状態が観察されたのは43人であり、

2年後の状態が観察されたのは42人であった。2年後の発作経過の全体評価では、改善が22人（52.4%）、不変が15人（35.7%）、悪化が5人（11.9%）であった。全般改善度は、改善が23人（54.8%）、不変が14人（38.1%）、悪化が5人（4.8%）であった。（嘉田）

縦断研究の登録からの変化

	登録から1年目		1年目から2年目	
	発作経過の全体評価	全般改善度	発作経過の全体評価	全般改善度
著明改善	16	9	14	4
やや改善	12	16	8	19
不変	11	15	15	14
悪化	3	2	4	4
不明	1	1	1	1
合計	43	43	42	42

5) 死因研究

てんかん、特に難治てんかんでは突然死を含めた死亡率が一般より高いため、死因・死亡状況に関するデータを集積することにより、ケアの改善に資する。てんかんの死因に関する横断調査を行うため、新たなレジストリを構築した。死亡例の全例登録を試み、てんかんにみられる予期せぬ突然死（SUDEP）の発生割合、発生時の状況を明らかにすることを目的としている。死亡例の登録であり本人からの同意は得られないため、ホームページでオプトアウトの機会を保障する。実施計画書およびオプトアウトのための情報公開文書（資料3-2）を作成した上で登録テスト画面も完成した。すでに東北大学倫理委員会の承認が得られ、2018年4月には登録が開始される見込みである。（神）

6) 病理研究

希少てんかんの病理に関する中央診断シス

テムを立ち上げ、レジストリをつくることとした。稀少難治てんかんにおいて外科治療は重要な治療オプションとなっており、てんかん病巣の臨床病理学的スペクトラムを明らかにすることにより、正確な臨床診断、画像診断、術前診断に貢献することが期待される。病理レジストリは、疾患レジストリともリンクしており、今後、対象患者の診療や治療、あるいは医療行政のためにも重要なものとなる。さらに、今後の標本活用や研究使用に提供できる資源が整備される点において貴重である。

「稀少難治性てんかんの臨床病理像に関する多施設共同観察研究」として、(1) 計画書、(2) 患者さんにご家族の方への説明文章、(3) 検体送付手順書、(4) 統計解析計画書案、を作成した(資料3-3)。研究代表者：柿田明美(新潟大学脳研究所)の所属部局に倫理審査申請を行い、承認を得た。2018年度より本稼働の予定である。(柿田)

7) 稀少難治性てんかんの遺伝子解析ケーステーション

ドラベ症候群あるいはPCDH19関連てんかンを疑われる症例での遺伝子解析を行い、診断を確定し、同時に表現型がドラベ症候群もしくはPCDH19関連てんかんと一致するものの遺伝的に多様な症例を明らかにする。また、上記以外の早発型てんかん性脳症を疑われる症例での遺伝子解析を行い、その遺伝的背景を明らかにする。同時に早発型てんかん性脳症の遺伝的多様性を明らかにする。これらの研究のためのデータベース(遺伝子変異データベース)を構築した。まず、Dravet症候群/PCDH19関連てんかん160例と早期乳児てんかん性脳症69例の遺伝子解析を行ったところ、病的変異が同定されたのは前者では20例25.6%、一方てんかん脳症の症例で病的変

異が同定されたのは41例29.0%であった。また、ミオクロニーてんかんの孤発例でGABRB2にp.T287Pのde novoヘテロ変異が発見された。(廣瀬)

8) 他研究班との共同研究

AMED加藤班と連携し、限局性皮質異形成II型のでんかん発作の前向きコホート研究をすすめている。限局性皮質異形成II型を対象とした医師主導治験(単群試験)との比較参照を可能とするため、評価項目をそろえて設定し、データベースを構築中である。(加藤、嘉田)

9) 啓発活動

指定難病制度の普及のため、医療関係者、非医療専門職(教育関係者、社会サービス提供者等)および患者・家族を含む一般対象の啓発事業を積極的に行った。

D. 考察

指定難病22疾患につき、疾患概要、診断基準、重症度分類、臨床調査個人票、指定難病の運用状況・利用状況に検証したところ、いくつかの疾患で診断基準の若干の修正(特に157スタージ・ウェーバー症候群、135アイカルディ症候群)、重症度分類の見直し(特に132先天性核上性球麻痺)、および誤解を避けるための字句の修正(136片側巨脳症、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)、疾患概要の修正(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、)が必要なことがわかった。疾患概要の修正は、登録症例が適切に選択されるためである。今後、さらに診断基準や概要についてアップデートするためのエビデンスを求めて調査研究を行う。

重症度については、1304人の検討で、重症度から指定難病の基準にあてはまらない人は311人(23.8%)であった。主要な指定難病名のうち、ウエスト症候群、ドラベ症候群、レノックスガストー症候群、結節性硬化症、環状20番染色体症候群、ラスムッセン脳炎では大多数がてんかん障害1級であった。徐波睡眠期持続性棘徐波てんかん性脳症とミオクロニー脱力発作てんかんではてんかん障害が1-3級に該当しない場合が大多数を占めていた。限局性皮質異形成、神経細胞移動異常症、グルコーストランスポーター1欠損は様々な重症度の患者が含まれていた。てんかん発作は軽くなっているために重症度基準を満たさない場合にも、てんかんの併存症状としての知的障害、運動障害、自閉スペクトラム症などによってQOLが損われたり介助や介護を要する場合が少なくなく、てんかん障害が1-3級に該当しない場合にも能力障害の程度によって重症認定できるような重症度基準の改善の検討が必要であると考えられた。

なお、指定難病制度利用状況については、重症非該当の患者を除くと、指定難病制度の利用率は9.6%と低かった。不利用の理由は、小児慢性特定疾患、小児医療費助成制度、各種福祉手帳などの利用が多く、成人例では重症非該当や制度周知不足も一定数見られた。手続きが煩雑という意見はあまりなかった。年齢帯および指定難病名によって不利用の理由が異なる場合があり、指定難病ごとに今後さらなる検討が必要である。

小児期では、疾病医療費助成制度をはじめとして他制度が充実しているため、患者、および養育者は他の助成制度の活用する必要性を感じていないことが確認された。しかし、上記の制度は小児期限定のものであり、指定難病の多くは成人期以降にも継続して医療が必要となる。埼玉の調査で、今後、指定難病の医療費助

成制度を利用する予定としたものは7%のみであり、本制度を知らないとしたものは26%にのぼったことから、今後の課題としては、自治体の乳幼児医療費助成制度が利用できなくなる成人期への診療移行の際に、シームレスに医療費助成の制度を指定難病に移行できるよう、情報の周知が大切であり、それを念頭に置いた地域難病ケアシステムの構築が必要と考えられた。

なお、教育・啓発活動は指定難病制度の定着のために必須であり、学会等の関連機関や患者団体と連携して積極的に行った。当研究班と日本てんかん学会が共同作成した「稀少てんかんの診療指標」(診断と治療社)を広報するとともに、当研究班オリジナルの冊子(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)を全国に配布した。

上記の指定難病以外に、あらたに指定難病の候補となりうる疾患を検討したところ、8つの疾患があげられた(自己免疫介在性脳炎・脳症、異形成性腫瘍、視床下部過誤腫症候群、CDKL5遺伝子関連てんかん、血管奇形に伴うてんかん、ビタミンB6依存性てんかん、欠神を伴う眼瞼ミオクローヌス、外傷によるてんかん、各種遺伝子変異を持ちてんかんを発症する先天異常症候群)。このうち、自己免疫介在性脳炎・脳症は、平成30年4月より小児慢性特定疾病に承認された。今後、レジストリ症例を積み上げ、また文献を精査しながら、学会等と協力して疾患概要・診断基準等確立して行きたい。

疾患レジストリでは、疾患分類を拡大・細分化し、また横断的疫学研究を延長することとした。これにより、幅広い疾患で、難病行政に貢献するデータが得られると思われる。特に、特に、遺伝性てんかん症候群(廣瀬)、反射てんかん症候群(白石)、新生児てんかん(奥村)、乳幼児期のてんかん(山本)、素因性てんかん

症候群（小林、井上）、高齢者を含む焦点てんかん（神、本田、菅野）等で、これまでに得られなかったデータが蓄積されるはずである。アクセスのよい比較的簡便な負担の少ない入力登録でき、オプアウト形式を採用したことが相俟って、症例数が飛躍的に増加することが期待される。

てんかんでは突然死を含めた死亡率の高さが大きな問題の一つであり、特に難治てんかんが高い。今回データベースを構築した死因研究により、今後、研究期間内に165例のデータを見積もっており、病態解明および予防に向けた研究のための疫学的エビデンスがわが国ではじめて得られるものと期待される。

同様に、病理の中央診断のデータベースも構築することができ、手術例のてんかん病巣の臨床病理学的スペクトラムが明らかになることにより、正確な臨床診断、画像診断、術前診断に貢献することが期待される。

また、稀少難治性てんかんの遺伝子解析キーステーションとして構築されたドラベ症候群遺伝子変異データベースでは、類似の症状を呈するPCDH19関連てんかんを正確に鑑別することができ、また、他の早発型てんかん性脳症を疑われる症例での遺伝子解析を行うことにより、その遺伝的背景を明らかにすることができる。すでに早発型てんかん性脳症の29%で病的変異が同定されており、新規の遺伝子変異も発見した。

病理レジストリによる正確な組織診断と遺伝子変異データベースによる分子遺伝学的研究資源が蓄積され、疾患レジストリに提供されることは、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。

他の研究班との連携は、領域別基盤研究分野として重要であり、すでにAMED加藤班と連携している。限局性皮質異形成II型を対象とした医師主導治験（単群試験）の比較参照として、当

班のレジストリを活用する予定である。さらにAMED寺田班とは、地域難病連携ケアシステムの整備や災害対応につき、連携する予定である。

E．結論

指定難病22疾患につき、疾患概要、診断基準、重症度分類、臨床調査個人票、指定難病の運用状況・利用状況を検証した。診断基準、重症度分類、疾患概要に若干の修正が必要であった。生活に支障する併存症があるにもかかわらず重症度基準からはずれる症例があることは今後の課題となり、また、指定難病制度の利用率が特に小児で低く、成人期への診療移行の際にシームレスに指定難病に移行できるよう、情報の周知および地域難病ケアシステムの構築が必要と考えられた。

指定難病の教育・啓発活動は積極的に行った。

疾患レジストリは疾患分類を拡大・細分化して継続する。死因研究、病理中央診断、遺伝子変異データベースとともに、2年目以降のデータ蓄積が期待される。さらに他研究班との連携研究も開始した。

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, 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;39(1): 55-61
2. Jogamoto T, Yamamoto Y, Fukuda M, Suzu

- ki 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.
3. 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* 2017;20:439-453
 4. Hosoyama H, Matsuda K, Mihara T, Usui N, Baba K, Inoue Y, Tottori T, Otsubo T, Kashida Y, Iida K, Hirano H, Hanaya R, Arita K.. Long-term outcomes of epilepsy surgery in 85 pediatric patients followed up for over 10 years: a retrospective survey. *J Neurosurg Pediatr.* 2017;19(5):606-615
 5. Yqmamoto Y, Usui N, Nishida T, Takahashi Y, Imai K, Kagawa Y, Inoue Y. Therapeutic Drug Monitoring for Perampanel in Japanese Epilepsy Patients: Influence of Concomitant Antiepileptic Drugs. *Ther Drug Monit* 2017;39:446- 449.
 6. Sato W, Kochiyama T, Uono S, Matsuda K, Usui K, Usui N, Inoue Y, Toichi M. Bidirectional electric communication between the inferior occipital gyrus and the amygdala during face processing. *Hum Brain Mapp.* 2017;38(9):4511-4524.
 7. Hirozawa D, Terada K, Matsuda K, Usui K, Usui N, Tottori T, Kondo A, Araki Y, Omote Y, Kashida Y, Mochizuki H, Inoue Y. Characteristics of EEG Seizure-Onset Patterns Recorded From Subdural Electrodes Over MRI-Visible Frontal Focal Cortical Dysplasia Type IIb Lesions. *J Clin Neurophysiol.* 2017;34(5):427-433
 8. Kawai K, Tanaka T, Baba H, Bunker M, Ikeda A, Inoue Y, Kameyama S, Kaneko S, Kato A, Nozawa T, Maruoka E, Osawa M, Otsuki T, Tsuji S, Watanabe E, Yamamoto T. Outcome of vagus nerve stimulation for drug-resistant epilepsy: the first three years of a prospective Japanese registry. *Epileptic Disord.* 2017; 19(3):327-338.
 9. Ikeda H, Imai K, Ikeda H, Matsuda K, Takahashi Y, Inoue Y. Ictal single photon emission computed tomography of myoclonic absence seizures. *Brain Dev.* 2017; 40(2): 126-9.
 10. 大槻泰介、久保田有一、川合謙介、島由季子、尾関宏文、井上有史。てんかんの三次診療施設への紹介によりもたらされる患者ベネフィット。 *臨床医薬* 2017;33(8): 645-54.
 11. Matsudaira T, Omote Y, Terada T, Kondo A, Obi T, Ouchi Y, Inoue Y. Reversible amygdala enlargement: a longitudinal observation of a patient with elderly onset temporal lobe epilepsy. *J Neurol.* 2017;264(12):2487-2490.
 12. Yamamoto Y, Usui N, Nishida T, Mori M, Takahashi Y, Imai K, Kagawa Y, Inoue Y. Influence of renal function on pharmacokinetics of antiepileptic drugs metabolized by CYP3A4 in a patient with renal impairment. *Ther Drug Monit.* 2018;40(1):144-147.
 13. Mihara T, Usui N, Matsuda K, Tottori T, Kondo A, Terada K, Inoue Y. A classification system for verifying the long-term efficacy of resective surgery

- y for drug-resistant seizures. *Epilepsy Research* 141 (2018) 23- 30
14. Kuki I, Matsuda K, Kubota Y, Fukuyama T, Takahashi Y, Inoue Y, Shintaku H. Functional neuroimaging in Rasmussen syndrome. *Epilepsy Res.* 2018;140:120-127.
15. 山崎洋平、西田拓司、井上有史。てんかん患者学習プログラムMOSESの有用性に関する予備的調査。てんかん研究 2018;35:702-709.
16. Nishida T, Lee SK, Inoue Y, Saeki K, Ishikawa K, Kaneko S. Adjunctive perampanel in partial-onset seizures: Asia-Pacific, randomized phase III study. *Acta Neurol Scand* 2018; 137: 392- 399.
17. Bailey JN, de Nijs L, Bai D, Suzuki T, Miyamoto H, Tanaka M, Patterson C, Lin YC, Medina MT, Alonso ME, Serratos JM, Durón RM, Nguyen VH, Wight JE, Martínez-Juárez IE, Ochoa A, Jara-Prado A, Guilhoto L, Molina Y, Yacubian EM, López-Ruiz M, Inoue Y, Kaneko S, Hirose S, Osawa M, Oguni H, Fujimoto S, Grisar TM, Stern JM, Yamakawa K, Lakaye B, Delgado-Escueta AV. Variant Intestinal-Cell Kinase in Juvenile Myoclonic Epilepsy. *N Engl J Med* 2018;378:1018-28.
18. Maizuliana H, Ikeda H, Hiyoshi T, Nishida T, Matsuda K, Inoue Y. Simple partial status epilepticus presenting with jargon aphasia and focal hyperperfusion demonstrated by ictal pulsed arterial spin labeling MRI. *Neurology Asia* 2018; 23: 77-83.
- 総説他
 松平敬史、中村成美、井上有史。社会人のてんかん治療：就労とてんかん治療。Progress in Medicine, 2017;37(4):
 井上有史。特集にあたって。改正道路交通法と医療の視点。精神医学 2017; 59(4): 291.
 井上有史。てんかん白書～てんかん医療の将来展望。Clinician 2017;64(657):539-46.
 廣澤太輔、井上有史。ペランパネルの臨床薬理。Epilepsy 2017;11 Suppl: 9-14
 井上有史。てんかんとアート。Epilepsy 2017; 11(2):72-73.
 井上有史。希少てんかんレジストリ。Epilepsy 2017;11(2):103-106.
 山本吉章、井上有史。抗てんかん薬の個別化治療の可能性。臨床精神薬理 2018; 21: 227-231.
 廣澤太輔、井上有史。てんかん。病気とくすり 2017。南山堂、2017: 94-100
- 書籍
 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
 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）。希少てんかんの診療指標、診断と治療社、東京、2017
 井上有史。てんかん。日本てんかん学会編。てんかん学用語事典改定第2版。p45-6, 診断と治療社、2017
 井上有史。ラコサミドの使い方。高橋幸利編、新規抗てんかん薬マスターブック改訂第2版、診断と治療社、2017: 103-105.
- 発表・講演等
 井上有史。Opening remarks。フィコンパを考える会、品川、2017.4.2
 井上有史。てんかンをめぐる最近の話題。神奈

川県央小児てんかんネットワーク第3回、海老名、2017.5.30

井上有史。てんかんの薬物療法。神経疾患に親しみ強くなる会(SST)第9回教育セミナー、神経疾患の薬物療法2、東京、2017.6.17

井上有史。ペランパネルの臨床：概説。フィコンパ発売1周年記念講演会 in静岡東部、沼津、2017.6.27

井上有史。Opening remarks。Epilepsy Forum：てんかん治療のパラダイムシフト。品川、2017.7.1

井上有史。Closing remarks。フィコンパ発売1周年記念講演会in静岡、静岡、2017.7.13

Inoue Y. Comprehensive epilepsy care. INF 02017, Epilepsy & sleep disorders, Ulaanbaatar, 2017.8.26-27.

井上有史。Closing remarks。Epilepsy care network meeting、静岡、2017.9.14

Inoue Y. Erinnerung am Prof Dr. Dieter Janz. 29.Praxisseminar, Gargnano, 2017.9.18-20

井上有史。てんかんの診断と治療の道すじ。てんかんの後援と個別相談の会、清水テルサ、静岡、2017.10.15

井上有史。てんかん領域における最近の話題。第2回Epilepsy Forum in Boso. 鴨川、2018.2.

16

井上有史。希少てんかんのレジストリ。ワークショップ「多施設共同大規模スタディーのために」、第51回日本てんかん学会学術集会、京都、2017.11.3

井上有史。全国てんかんセンター協議会(JEPICA)の活動。ワークショップ「本邦におけるてんかんセンターの在り方と地域医療連携の推進」、第51回日本てんかん学会学術集会、京都、2017.11.4

井上有史。てんかんをめぐるアート展の開催。シンポジウム「病院とアートの新しい関係」、第71回国立病院総合医学会、高松、2017.11.10

その他：市民公開講座「指定難病とてんかん」を企画、2018.2.25、東京

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

資料 1 指定難病および候補難病個票

資料 1-1

レノックス・ガストー症候群個票修正分

レノックス・ガストー症候群および関連脳症に含められているが、概要の記載が大田原症候群に特異的でなく、誤解を招き、登録に支障をきたしているため、独立した記載を求めた。

概要

1. 概要

レノックス・ガストー症候群(Lennox-Gastaut 症候群)は、小児期に発症する難治性てんかんを主症状とするてんかん症候群で、強直発作や非定型欠神発作、脱力発作を中心とした多彩なてんかん発作が出現、睡眠時の速律動、全般性遅棘徐波複合といった特徴的な脳波所見がある、知的障害や失調症状、睡眠障害などを合併する。

2. 原因

基礎疾患として脳形成異常や、低酸素性虚血性脳症、外傷後脳損傷、脳腫瘍、代謝異常、染色体異常、先天奇形症候群、遺伝子異常などがあるが、共通する病態は見出されていない。

3. 症状

レノックス・ガストー症候群の中心的な発作は、強直発作、非定型欠神発作、脱力発作で、それぞれ特有の発作症状と脳波所見を有する。精神発達遅滞は、90%以上に合併する。失調や睡眠障害を呈することも多い。強直発作は睡眠時に比較的多く認められ、体幹筋を中心に左右対称性に筋収縮を認める数秒から1分程度の発作で、脳波には10-20Hzの両側全般性の速波(速律動)が出現する。経過の最後まで残る中核的な発作で、頻度は多い。非定型欠神発作は意識が軽く減損する発作で、ミオクローヌスが不規則に出現したり、ごく短い強直を伴ったりすることもある。持続時間は5-30秒程度が多く、2-2.5Hz前後の全般性遅棘徐波を呈する。ほぼ連続的に数時間から数か月出現して非けいれん性てんかん重積状態になることもある。脱力発作は、重力に抗して頭部や身体を支えている筋群の緊張が一瞬失われる発作で、頭部の屈曲や突然の転倒を引き起こし、頭部や顔面に受傷することも多い危険な発作である。

4. 治療法

バルプロ酸、ベンゾジアゼピン系薬剤、ラモトリギン、トピラマート、ルフィナミドなどが使用されるが、極めて難治である。特殊な治療法として、ケトン食療法やてんかん外科手術も有効なことがある。

5. 予後

完全に発作が消失する例は少なく、慢性に経過する。長期経過中にレノックス・ガストー症候群の特徴が消え、症候性全般てんかんや部分てんかんに変容することがある。発作は減少しても、知的障害や運動症状、行動障害などが残存する。死亡率は不明だが、発作そのものよりも合併症や事故により死亡する症例が多い。

要件の判定に必要な事項

患者数

約 3,000 人

発病の機構

不明（脳内ネットワークの異常）。

効果的な治療方法

未確立（抗てんかん薬の調整、てんかん外科手術、食事療法等で一部改善する場合もあるが、寛解しない）

長期の療養

必要（精神発達遅滞を呈することが多く、ほぼ全例で自立困難。）

診断基準

あり（稀少難治性てんかんに関する調査研究（H24-難治等（難）-一般-029）班作成の稀少難治てんかん診療マニュアル、日本てんかん学会編：稀少てんかんの診療指標）

重症度分類

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

「G40 てんかん」の障害等級	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

情報提供元

難治性疾患政策研究事業 「稀少てんかんに関する調査研究」

研究代表者 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター 院長 井上有史

研究分担者 大阪大学小児科 助教 青天目 信

< 診断基準 >

Definite、Probable を対象とする。

レノックス・ガストー症候群の診断基準

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
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
2. 非定型欠神発作を有する、又は有していた
3. 転倒する発作を有する、又は有していた

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。

< 診断のカテゴリー >

Definite: 症状 A の 3 項目 + 発作症状 B の 3 項目 + 検査所見 C1 を満たすもの

Probable: 症状 A の 3 項目 + 発作症状 B のうち 2 項目 + 検査所見 C1 を満たし、鑑別診断 D の鑑別すべき疾患を除外したもの

Possible: 症状 A の 3 項目 + 発作症状 B のうち 1 項目 + 検査所見 C1 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 >

変更なし

資料 1-2

ウエスト症候群個票修正分

レノックス・ガストー症候群および関連脳症に含められているが、概要の記載がウエスト症候群に特異的でなく、誤解を招き、登録に支障をきたしているため、独立した記載を求めた。

概要

1. 概要

欧米では乳児攣縮とも呼ばれることもある。その成因は多彩であり、出生前由来の結節性硬化症から後天的な急性脳炎後遺症まで様々である。発症前の発達は、重度の遅れがある場合から正常発達までである。好発年齢は 1 歳以下で、2 歳以上は稀である。その発作は特異であり、座位や立位では頭部を一瞬垂れることから、日本では點頭てんかん発作と呼ばれている。以前はミオクロニー発作に分類されたり、強直発作に近いということで強直スパズムと呼ばれたりした時期もあったが、最近では独立した発作型概念として「てんかん性スパズム (Epileptic spasms: ES)」として分類されるようになった。発作は単独でも出現するが、多くは「シリーズ形成」と称される様に周期性 (5-10 秒毎) に出現するのが特徴である。脳波所見も特徴的で、Gibbs らにより「ヒプスアリスミア」と命名された無秩序な高振幅徐波と棘波から構成される特異な発作間欠期脳波を呈する。覚醒時、睡眠時を問わずほぼ連続して高度の全般性異常波が出現し、West 症候群が属する「てんかん性脳症」の概念の中核を成す所見である。発作予後、知的予後は不良とされ、急速な精神運動発達の停止や退行は不可逆性の場合が多い。治療法には限界があるが、バイガバトリンや ACTH 療法が本症候群治療の主

流を成している。てんかん発作の予後として 30～40%の症例は、その後にレノックス・スガスター症候群に移行する。

2．原因

West 症候群の特徴として多種多様な成因を背景として発症する。現在、発症までの発達が正常であり、脳画像所見を含む各種検査で異常がない 潜因性と、異常の存在する 症候性に分類されている。後者の中では新生児低酸素性虚血性脳症、染色体異常症、先天奇形症候群、脳血管障害、結節性硬化症、未熟児傍側脳室白質軟化症、出血などが主な原因とされる(2)。最近、原因不明とされてきた一部症例に ARX、STK9/CDKL5、SPTAN1、STXBP1 などの遺伝子変異が発見されてきている。

3．症状

1．発症年齢：好発年齢は生後 3～11 ヶ月で 2 歳以上の発症は稀である。

2．てんかん発作型：覚醒直後に好発する ES で、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)が特徴である。ES はその体幹の動きの方向より 屈曲型(34%)、 伸展型(25%)、 混合型(42%)、 非対称型(1%<)に分類される。また四肢の動きに注目して 対称型、 非対称型/非同期型、 焦点型、 部分発作と併存型、 微細型、 短時間の脱力先行型、 非臨床型などに分類される場合もある(1)。シリーズ形成中、ES 開始当初より時間と共に徐々に ES の動きの程度が弱くなる。治療の過程や年齢で単発の ES が混在してくることがある。

3．脳波所見：ヒプスアリスミアと呼ばれる無秩序な高振幅徐波と棘波から構成される異常脳波である。

4．精神運動発達：ES の発症と前後して精神運動発達の停止とその後に退行がみられる。

4．治療法

有効率の観点より第 1 選択薬は日本ではいまだに ACTH 治療であるが、バイガバトリンが入手できる欧米諸国ではバイガバトリンが第 1 選択薬となっている。日本においても ACTH 治療は副作用も多いため、まず有効性は劣るがより副作用の少ないゾニサミド、バルプロ酸、クロナゼパムやビタミン B6 大量療法が試みられている。また頭部画像診断で限局性皮質脳異形性や片側巨脳症が存在し、切除可能な場合にはてんかん外科治療も行われている。

5．予後

発作の短期予後では ACTH 療法などにより 50～80%の症例が軽快するが、長期予後では約 50%の症例でてんかんが持続する。また 80～90%の症例で精神遅滞を呈するが、自閉症の合併も高率である。

要件の判定に必要な事項

患者数

約 4,000 人

発病の機構

不明。

効果的な治療方法

ある程度確立（ACTH 治療、ケトン食治療）

長期の療養

必要（成人に至っても自立した生活を送ることが困難な場合が多い。）

診断基準

あり（稀少難治性てんかんに関する調査研究（H24-難治等（難）-一般-029）班作成の稀少難治てんかん診療マニュアル、日本てんかん学会編：稀少てんかんの診療指標）

重症度分類

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

「G40 てんかん」の障害等級	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

情報提供元

難治性疾患政策研究事業 「稀少てんかんに関する調査研究」

研究代表者 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター 院長 井上有史

研究分担者 東京女子医大小児科 教授 小国弘量

< 診断基準 >

Definite、Probable を対象とする。

ウエスト症候群の診断基準

A 症状

1. 発症年齢は生後 2 歳未満（多くは 3～11 ヶ月）。
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。

< 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

<重症度分類>

変更なし

資料 1-3

大田原症候群個票修正分

レノックス・ガストー症候群および関連脳症に含められているが、概要の記載が大田原症候群に特異的でなく、誤解を招き、登録に支障をきたしているため、独立した記載を求めた。

概要

1. 概要

重症のてんかん性脳症。早期乳児てんかん性脳症(EIEE)とも言う。新生児～乳児期早期に発症し、てんかん性スパズムを主要発作型とする。部分発作を伴うこともある。脳波ではサプレッション・バーストパターンが覚醒時・睡眠時を問わず出現する。脳形成異常や遺伝子変異など原因は多様。発達に伴い、ウエスト症候群やレノックス・ガストー症候群へと年齢的変容を示す。

2. 原因

脳形成異常をはじめとする多様な脳障害を基礎疾患とするが、原因不明の例もあり、また遺伝子異常(*ARX*, *STXBP1*, *CASK*, *KCNQ2*など)を背景としていることもある。

3. 症状

生後3ヶ月以内、特に新生児期にてんかん性スパズムで発症する。シリーズ形成性あるいは単発で出現、覚醒時、睡眠時のいずれでも起こり、発作頻度は高い。部分発作を伴うこともある。脳波ではサプレッション・バーストパターンが覚醒時・睡眠時問わず出現する。

4. 治療法

特効的治療法はない。フェノバルビタール、ビタミンB6、バルプロ酸、ゾニサミド、ACTHなどが試みられる。片側巨脳症などの脳形成異常を基盤とする手術可能な症例は早期にこれを考慮する。

5. 予後

てんかん発作は難治であり、重度の知的障害や運動障害を伴う。

要件の判定に必要な事項

患者数

極めてまれで、日本全体でも100人未満と推測される。

発病の機構

不明（脳内ネットワークの異常と考えられるが、基礎疾患は多様である。脳形成異常や*STXBP1*などの遺伝子変異を背景とする例がある一方で原因不明の例もある。）

効果的な治療方法

未確立（抗てんかん薬の調整、てんかん外科手術、食事療法等で一部改善する場合

もあるが、寛解しない。)

長期の療養

必要 (てんかん発作は難治であり、重度の知的障害や運動障害を伴う。ほぼ全例で自立困難である。)

診断基準

あり (稀少難治性てんかんに関する調査研究 (H24-難治等(難)-一般-029)班作成の稀少難治てんかん診療マニュアル、日本てんかん学会編:稀少てんかんの診療指標重症度分類

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、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

情報提供元

難治性疾患政策研究事業 「稀少てんかんに関する調査研究」

研究代表者 国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター 院長 井上有史

分担研究者 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 小林勝弘

< 診断基準 >

Definite を対象とする。

大田原症候群の診断基準

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ともに持続するサプレッション・バーストパターン

C 遺伝学的検査

STXBP1, ARX, KCNQ2, SCN2A 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)

D 鑑別診断

早期ミオクロニー脳症、ウエスト症候群 (大田原症候群からの変容を除く)

< 診断のカテゴリー >

Definite: A + B を満たし D の鑑別すべき疾患を除外するもの

Possible: A あるいは B を満たすもの

<重症度分類>

変更なし

資料 1-4

早期ミオクロニー脳症個票修正分

レノックス・ガストー症候群および関連脳症に含められているが、概要の記載が早期ミオクロニー脳症に特異的でなく、誤解を招き、登録に支障をきたしているため、独立した記載を求めた。

概要

1. 概要

生後1ヶ月以内(まれに3ヶ月以内)に発症する重篤なてんかん性脳症で、眼瞼、顔面、四肢などの不規則で部分的な、ばらばらで同期しないミオクローヌス(erratic myoclonus)ではじまり、次いで微細な発作、自動症、無呼吸、顔面紅潮などを伴う多彩な部分運動発作が現れる。時に全身性ミオクローヌス、まれには後に強直発作、スパズムを示す。脳波はサプレッション・バーストパターンを示し、睡眠時により明瞭になる(睡眠時のみのこともある)。発作は極めて難治で、発作予後、発達予後ともに極めて不良であり、半数は1歳以内に死亡し、生存例も全て寝たきりで植物状態になる。基礎疾患として代謝異常症が多いとされるが、わが国では脳形成異常が少なくない。家族発症もあり、常染色体劣性遺伝が疑われている。

2. 原因

種々の代謝異常症(非ケトン性高グリシン血症、D-グリセリン酸血症、メチルマロン酸血症、カルバミルリン酸合成酵素による高アンモニア血症、プロピオン酸血症など)が多いとされているが、わが国では脳形成異常が少なくない。非定型的であるがピリドキシン依存性もある。家族発症もあり、常染色体劣性遺伝形式が疑われている。*SLC25A22*、*SIK1*、*ErbB4*、*AMT*、*PIGA*の遺伝子異常が8例(うち2例は同胞例)で見つかっている。

3. 症状

ほとんどが生後1ヶ月以内(特に1週間以内)にはじまり、睡眠時・覚醒時ともに見られる不規則で部分的なミオクローヌス(erratic myoclonus:眼瞼、顔面、四肢の小さなぴくつきで始まり、ある部位から他の部位に移動し、ばらばらで同期しない、一見、部分間代発作にも見える)で発症し、次いで微細な発作、自動症、無呼吸、顔面紅潮などを伴う多彩な部分発作を示す。erratic myoclonusは通常は2-3週~2-3ヶ月で消失する。時に全身性ミオクローヌス、後の3-4ヶ月頃に強直発作や反復するスパズムを示すこともあるが、まれである。脳波ではサプレッション・バーストパターン(SBP)が見られるが、睡眠時に顕著になり、睡眠時のみのこともあり、数ヶ月~数年間持続する。非典型的なヒプスアリスミアに変容することがあるがSBPに戻る。稀に初発時にSBPがなく、後に出現することがある。

4. 治療法

ビタミンB6依存症が原因である場合はビタミンB6が著効するなど、代謝異常症が基礎にある場合はその治療で改善する場合もあるが極めてまれである。臭化カリウムで発作が

減少する例が少なくない。リドカイン静注で発作の群発を抑制でき、その後カルバマゼピ
ンで発作群発を抑制できた例がある。それ以外では有効な治療方法はなく、通常の抗てん
かん薬やホルモン治療（ACTH など）、ケトン食療法は無効である。不規則ミオクローヌス
は数週間あるいは数ヶ月後に消失するが、焦点発作は持続し、治療に抵抗する。

5. 予後

erratic myoclonus は 2-3 週～2-3 ヶ月で消失するが、部分発作はきわめて難治で、抗
てんかん薬でも ACTH でも抑制できず、発作予後・発達予後共にきわめて不良であり、半数
以上は 1 歳以内に死亡し、生存例でも最重度の精神運動発達遅滞となり、全例寝たきりで
植物状態になる。特に強直発作が生じた例では半数は死亡している。

要件の判定に必要な事項

患者数

100 人未満

発病の機構

不明（基礎疾患はあっても多様、遺伝子異常も希である）

効果的な治療方法

未確立（極めて難治で、通常の抗てんかん薬は無効。）

長期の療養

必要（発作予後、発達予後ともに極めて不良で、生存例も寝たきりの重度精神運動発
達遅滞となる。）

診断基準

あり（稀少難治性てんかんに関する調査研究（H24-難治等（難）一般-029）班作成
の稀少難治てんかん診療マニュアル、日本てんかん学会編：稀少てんかんの診療指標）

重症度分類

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

「G40 てんかん」の障害等級	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

情報提供元

難治性疾患政策研究事業 「稀少てんかんに関する調査研究」

研究代表者 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター 院長 井上有史

研究分担者 国立精神・神経医療研究センター小児神経科主任医長 須貝研司

< 診断基準 >

確定診断例を対象とする。

早期ミオクローニー脳症の診断基準

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・尿検査所見：特異的所見はないが、先天代謝異常症が基礎疾患のことがあるので、血液・尿のアミノ酸、尿有機酸、血液および髄液の乳酸・ピルビン酸等の検査を行う。
2. 画像検査所見：初期には異常なく、進行すると脳萎縮を示す場合が多いが、わが国では脳形成異常などの脳病変がみられることも少なくない。
3. 生理学的所見：脳波では正常な背景活動や睡眠活動はなく、サブプレッション・バーストパターン (SBP) を示す。覚醒時には明瞭でなく、睡眠時にのみ見られることもある。

D. 鑑別診断

SBP を示す新生児期の種々の脳症、先天代謝異常症、大田原症候群を鑑別する。

E. 遺伝学的検査

一定した遺伝子変異は知られていない。

< 診断のカテゴリー >

生後 1 ヶ月未満 (まれに 3 ヶ月以内) 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。

< 重症度分類 >

変更なし

資料 1-5

遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん個票修正分

レノックス・ガストー症候群および関連脳症に含められているが、概要の記載が遊走性焦点発作を伴う乳児てんかんに特異的でなく、誤解を招き、登録に支障をきたしているため、独立した記載を求めた。

概要

1. 概要

けいれん発症までの発達が正常な生後 6 ヶ月未満の児におこるてんかん性脳症で、発作中に脳波焦点が対側または同側の離れた部分に移動してそれに相応する多様な焦点性運動発作を示し、後に多焦点性の発作がほぼ連続するようになる。発作焦点部位の移動に伴い、眼球・頭部の偏位、瞬目、上下肢や顔面・口唇・口角・眼球の間代や部分強直、咀嚼、無呼吸、顔面紅潮、流涎、あるいは二次性全般化強直間代発作など多様に变化する。初期には無呼吸、チアノーゼ、顔面紅潮などの自律神経症状が目立

つことがあるが、スパズムやミオクローヌスを示すことはほぼない。既存の抗てんかん薬やステロイド、ビタミン剤、ケトン食などは無効で、臭化カリウムが最も有効であるが、発作予後、発達予後ともに極めて不良であり、重度の精神運動発達遅滞となる。発症時の頭部 MRI には異常はない。遺伝子異常が判明しつつある。

2．原因

かつては原因不明とされたが、現在では、*KCNT1*、*SCN1A*、*PLCB1*、*SCN2A*、*SCN8A*、*TBC1D24*、*SLC25A22*、*SLC12A5*、*QARS* という 9 種類の遺伝子異常が見つかっており、最も頻度が高いのは *KCNT1* である。しかし、原因不明も多い。*KCNT1*、*SCN1A*、*SCN2A*、*PLCB1*、*SCN8A* は de novo の変異で、孤発例のみである。*TBC1D24*、*SLC25A22*、*SLC12A5*、*QARS* は同胞例で見つかっており、常染色体劣性遺伝とされている。現在のところ、同胞例はわが国の 1 家系を含めて 6 家系 12 名が報告されており、同胞例で多いのは *SLC12A5* で、3 家系 6 名で見つかっている。

3．症状

一側の部分運動発作で初発し、半数の例で二次性全般化をきたす。発作焦点部位の移動に伴い、眼球・頭部の偏位、眼瞼のぴくつきや眼球の間代、上下肢や顔面・口角の間代や強直、咀嚼、強直間代発作など多様に変化し、無呼吸、顔面紅潮、流涎などの自律神経症状を高頻度に伴い、特に無呼吸発作は初期には半数で認められ、経過中には 3/4 で認められる。発作の部位と症状は、移動する脳波焦点に相応する。スパズムやミオクローヌスはみられない。発作は次第に頻度を増し、2-5 日間群発して頻発する。ほぼ持続的なくらい頻発する発作は 1 ヶ月から 1 歳くらいまで続き、精神運動退行、小頭症、筋緊張低下が顕在化する。その後は、発作は比較的頻発しなくなる。わが国の例では群発型けいれん重積がほとんどの例で認められる。脳波では、初期には背景波の徐波化のみだが、やがて多焦点性棘波が現れ、発作中に脳波焦点が対側または同側の離れた部分に移動する。徐々に移動する場合と、突然他の部位に跳ぶ場合とがある。脳波上、連続する発作は一部重なり、一つの発作が終わる前に次の発作が始まる。

4．治療法

極めて難治で、通常の抗てんかん薬、ステロイド、ケトン食、ビタミン剤（ビタミン B6 など）は無効であり、ピガバトリン、カルバマゼピンはけいれんを悪化させることがある。レベチラセタム、トピラマート、スチリペンツール、ルフィナミド、クロナゼパムが単独または併用で有効であったという報告があるがそれぞれ 1-2 例とまれで、有効の報告がもっとも多いのは臭化カリウムである。*KCNT1* 遺伝子の異常に対し、*KCNT1* の部分的な拮抗薬である抗不整脈薬キニジンを用いた *KCNT1* の異常に対する標的療法によりけいれんが著減し、発達が改善したという報告が 1 例あり、以後、半数で有効と報告されている。

5．予後

発作予後、発達予後ともに極めて不良であり、発症前は正常発達だが、けいれんは極めて難治で、発症から数ヶ月以内に認知機能や有目的運動を失い、後天性に小頭症と筋緊張低下を示し、全員寝たきりの重度精神運動発達遅滞となる。報告時点で報告例の 25%（大部分は 1 歳未満）は死亡とされているが、わが国の報告や自験例では報

告時の死亡例は約 10%であり、諸外国よりは少ない。

要件の判定に必要な事項

患者数

100 人未満。

発病の機構

不明（遺伝子異常が見つかりつつある。）

効果的な治療方法

未確立（極めて難治で、通常の抗てんかん薬は無効。）

長期の療養

必要（発作予後、発達予後ともに極めて不良で、全員寝たきりの重度精神運動発達遅滞となる。）

診断基準

あり（稀少難治性てんかんに関する調査研究（H24-難治等（難）-一般-029）班作成の稀少難治てんかん診療マニュアル、日本てんかん学会編：稀少てんかんの診療指標

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、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

情報提供元

難治性疾患政策研究事業 「稀少てんかんに関する調査研究」

研究代表者 国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター 院長 井上有史
分担研究者 国立精神・神経医療研究センター小児神経科主任医長 須貝研司
< 診断基準 >

診断確定例を対象とする。

遊走性焦点発作を伴う乳児てんかんの診断基準

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・生化学的検査所見：特異的所見なし
2. 画像検査所見：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. 生理学的所見：脳波は初期にはてんかん発射はまれで、背景波が徐波化を示す。その後、多焦点性棘波、鋭波が出現する。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、SCN2A、SCN8A、TBC1D24、SLC25A22、SLC12A5、QARSの変異。

< 診断のカテゴリー >

Definite：発達が正常な生後6ヶ月未満の児にA1がみられ、B3が確認されれば診断は確定する。

< 重症度分類 >

変更なし

資料 1-6

スタージ・ウェーバー症候群個票修正分

診断基準の修正および重症度分類の改訂を行った。

概要

1. 概要

スタージ・ウェーバー症候群は、頭蓋内の軟膜血管腫と、顔面のポートワイン斑、眼の緑内障を有する神経皮膚症候群の一つであり、難治性てんかん、精神発達遅滞、運動麻痺などが問題となる。

2. 原因

胎生初期の原始静脈叢の退縮不全と考えられているが、その原因が不明。近年、GNAQ遺伝子の変異が報告されたために、何らかの遺伝子異常が推定されている。しかしながら、GNAQ遺伝子の変異は軟膜血管腫およびポートワイン斑(毛細血管奇形)の発生に関連するものと考えられ、スタージ・ウェーバー症候群の特徴である皮質静脈の形成不全を説明し得るものではない。

3. 症状

軟膜血管腫、ポートワイン斑(毛細血管奇形)、緑内障の三所見が重要。臨床的には難治性てんかん、精神運動発達遅滞、片麻痺の出現および緑内障が問題になる。難治性てんかんは約50%が抗てんかん薬ではコントロール不良であり、てんかん外科治療が考慮される。10~20%は内科的治療と外科治療を行っても極めて難治に経過する。精神発達遅滞は約50~80%に見られ、てんかん発作の重症度および軟膜血管腫の範囲に比例する。

軟膜血管腫下の脳皮質が虚血に陥るため運動麻痺などの局所症状を呈することもある。緑内障は静脈血のうっ滞のために眼圧が上昇すると考えられ、血管腫が前方に位置する例では失明などが問題となる。

4．治療法

難治性てんかんに対しては、抗てんかん薬による治療が行われ、約 50～60%の症例で効果が認められる。抗てんかん薬の効果が認められない患者に対しては焦点切除が行われる。広範に軟膜血管腫の存在する場合には手術治療も困難である。広範囲の軟膜血管腫による難治性てんかんに対しては多脳葉切除（離断）術や半球離断術が行われるが、その後に運動麻痺を後遺することがある。

顔面のポートワイン斑（毛細血管奇形）に対してはレーザー治療が行われており、一定の効果を認める。

緑内障には内科的および外科的治療があるが、進行性であるため、効果に乏しい。

5．予後

てんかん発作は抗てんかん薬治療と手術治療によりコントロールされる例もあるが、広範な軟膜血管腫をもつ例では、発作を完全に抑制する有効な方法がない。精神運動発達遅滞は軽度のものから重度のものまで様々であるが、てんかん発作の抑制が予後良好因子になる。緑内障は漸次進行性であり、時に失明を来す。

要件の判定に必要な事項

患者数

約 1,000 人

発病の機構

不明（遺伝子異常が推定されている。）

効果的な治療方法

未確立（根治治療はない。対症的にてんかんに対する内科的治療および外科治療が行われている。）

長期の療養

必要（てんかん治療の継続、軽度のものまでを含めると知能障害が約 80%の例で見られる。）

診断基準

あり（研究班作成の診断基準あり。）

重症度分類

(1) てんかんおよび精神運動発達遅滞

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、「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

(2) 運動麻痺

Modified Rankin Scale を用い、中等症以上を対象とする。

(3) 視力・視野障害

中等症以上を対象とする。

情報提供元

「稀少てんかんに関する調査研究」

研究代表者 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター院長 井上 有史

研究分担者 順天堂大学脳神経外科准教授 菅野 秀宣

「難治性血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患についての調査研究」

研究代表者 福岡大学医学部形成外科・創傷再生学講座教授 秋田定伯

研究分担者 聖マリアンナ医科大学 放射線医学 画像診断部門・IVR 部門 病院教授 三村 秀文

「皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究」

研究代表者 久留米大学医学部皮膚科学教室 教授 橋本 隆

研究分担者 聖マリアンナ医科大学 皮膚科准教授兼遺伝診療部副部長 川上 民裕

< 診断基準 >

ステージ・ウェーバー症候群の診断基準

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頭蓋内軟膜血管腫、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：頭蓋内石灰化を認める

SPECT：頭蓋内軟膜血管腫部位の低血流域

FDG-PET：頭蓋内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

< 重症度分類 >

(1) てんかんおよび精神運動発達遅滞

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、障害者総合支援法における障害支援区分、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
発作なし	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、ニの発作が月に 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、ニの発作が年に 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、ニの発作が年に 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
- 口 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

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。

(2) 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にない状態である。

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。

(3) 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：3-4

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 0.2-0.7
- 4 矯正視力 0.2 未満

資料 1-7

自己免疫介在性脳炎・脳症個票案

概要

1. 概要

急性か亜急性発症(通常 3 か月以内)の記憶力障害、精神症状、傾眠、人格変化、てんかん発作、意識障害等を呈し、症状は変動する。昏睡に至ることもある。炎症が遷延し、慢性にてんかん発作、認知機能障害、精神症状を呈する場合もある。経過中発熱等の感染徴候を伴わない場合、自己免疫性脳炎・脳症を疑う必要がある。自律神経症状(循環器症状、呼吸器症状、腹部症状、立毛、感覚症状等)、ジストニア、小脳症状、ミオトニアを伴うこともある。

急性期治療が奏功し予後良好な群もあるが、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あるいは長期に経過することがある。

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 (N-methyl-D-aspartate receptor)抗体、抗 LGI1(leucine-rich glioma-inactivated 1)抗体、抗 VGKC(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(Glutamic Acid Decarboxylase)抗体が病因に関与していると考えられている。加えて、その他及び未知の抗神経抗体の関与や傍腫瘍性の原因が指摘されている。

3. 症状

抗 VGKC 複合体抗体陽性脳炎では、記憶力低下、てんかん発作、性格変化が亜急性に進行し、数ヶ月から年余にわたり経過する。本脳炎の主要な病因である抗 LGI1 抗体が陽性の症例では、同側の顔面と上肢に非常に短く常同的なジストニー発作 (faciobrachial dystonic seizure : FBDS)が 頻回 (1 日 50 回に及ぶ) に出現する場合がある。

抗 NMDA 受容体脳炎では、感冒様の前駆症状に引き続き、抑うつや興奮等の感情障害、日常的な作業の遂行が障害される認知行動障害や幻覚・妄想など、急性発症の統合失調症に類似した精神症状が出現する。引き続き、カタレプシー等の緊張病類似の症状、意識障害、頻回のけいれん発作、呼吸不全、顔面・四肢のアテトーゼ・ジスキネジア様不随意運動、著明な自律神経症状(発汗異常・腸管麻痺・血圧変動・唾液分泌亢進・体温調節異常など)が出現する。

その他、関与する抗体の種類により症状に多少の差異はあるが、多くは急性期に意識障害、認知機能障害、てんかん発作（時に重積状態）などを呈し、昏睡、死亡に至る場合もある。

急性期からの回復後も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。てんかんを発症すると薬剤抵抗性にあるいは長期に経過することがある。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。

4．治療法

急性期の治療として、ステロイドパルス療法、免疫グロブリン大量静注療法(IVIg)、血漿交換療法などによる免疫修飾療法が第一選択として推奨されている。治療抵抗性の場合にはリツキシマブ、シクロホスファミド静注療法などが提唱されているが、本邦での報告は少ない。てんかん発作を伴う場合には抗てんかん薬も使用するが、治療抵抗性であることが多く、この治療抵抗性が自己免疫介在性脳炎・脳症を疑う契機にもなる。傍腫瘍性の場合には腫瘍に対する外科手術や化学療法が選択されるが、それだけでは神経症状に対して十分な効果は得られないことも多い。

急性期治療後の維持療法を行うかどうかは、一致した見解とエビデンスはない。抗てんかん薬、免疫修飾療法(ステロイド,免疫抑制剤)、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

細胞表面抗原を標的とする抗体(VGKC複合体抗体, LGI1抗体, NMDA受容体抗体等)が関与する脳炎・脳症は、免疫療法に比較的反応しやすい。一方、傍腫瘍性神経症候群としての脳炎、あるいは抗GAD抗体のように細胞内の抗原を標的とする抗体の関与が疑われる脳炎・脳症では免疫療法が奏功しにくく、難治性に経過することが多い。抗てんかん薬では十分な効果の得られないことが多く、その他の治療についてもまとまった治療成績は得られていないのが現状である。

要件の判定に必要な事項

患者数

約1000人

発病の機構

不明（複数の脳組織抗原に対する自己免疫異常と、それに伴う脳への障害が関与する。）

効果的な治療方法

未確立（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）、抗てんかん薬、補助的に外科手術、リハビリなど）

長期の療養

必要（認知機能障害、高次脳機能障害、運動機能障害、てんかんが永続する）

診断基準

あり（急性脳炎・脳症のグルタミン酸受容体自己免疫病態の解明・早期診断・治療法確立に関する臨床研究班、稀少てんかんに関する調査研究班）

重症度分類

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」、および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

情報提供元

「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」(H26-難治等(難)-一般-051)
研究代表者 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター 院長 井上有史
研究分担者 京都大学大学院医学研究科てんかん・運動異常生理学講座 教授 池田昭夫

< 診断基準 >

Definite、Probable を対象とする。

自己免疫介在性脳炎・脳症の診断基準

A 主要症状

急性、あるいは亜急性（通常 3 か月以内）に進行する以下の中樞神経症状を認める

1. 意識障害
2. 認知機能・記銘力障害
3. 精神・感情障害
4. てんかん発作

B 支持症状

1. 適切な抗てんかん薬による治療に抵抗性である（てんかん発作がある場合）
2. 多彩なてんかん発作、あるいは faciobrachial dystonic seizure (FBDS) を呈する
3. 循環器症状、呼吸器症状、腹部症状、立毛、感覚症状などの自律神経症状ないし自律神経発作
4. 卵巣奇形腫などの関連腫瘍の存在、既往
5. 感冒様症状などウイルス感染症の前駆症状
6. 本人や家族に自己免疫疾患が存在

C 検査所見

1. 髄液異常（髄液蛋白 40 mg/dl 以上、髄液細胞数 5/μl 以上、オリゴクローナルバンド陽性）
2. 脳 MRI で、内側側頭葉または脳実質に T2WI/FLAIR で高信号病変を認める
3. FDG-PET で局所性に糖代謝亢進、あるいは脳血流シンチで局所性の血流増加がみられる
4. 脳波で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

D 抗体検査

血清あるいは髄液検査で抗神経抗体（抗 NMDAR 抗体、抗 VGKC 複合体抗体、抗 LGI1 抗体、

抗 GAD 抗体など) が証明される

E 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、脳腫瘍等を鑑別する。

< 診断のカテゴリー >

Definite :

A の 2 項目以上 + B の 1 項目以上 + C の 2 項目以上を満たし、D を満たすもの

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

Probable :

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

< 重症度分類 >

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」、および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、ニの発作が月に 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	2 級程度
ハ、ニの発作が年に 2 回以上ある場合	
イ、口の発作が月に 1 回未満の場合	3 級程度
ハ、ニの発作が年に 2 回未満の場合	

「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

口 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

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。

資料 1-8

異形成性腫瘍個票案

概要

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、側頭葉に好発する。高頻度に大脳皮質形成異常を合併し、80-100%の割合で薬剤抵抗性てんかンを呈する。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在結節が特徴である。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、薬剤抵抗性てんかンを呈する場合か腫瘍の増大を認める場合である。亜全摘手術により良好な腫瘍制御と約80%で発作消失が得られるが、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ンを呈する。まれに増大する腫瘍があり、周辺脳の圧迫により発生部位に応じた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(言語野、視覚野、運動野など、機能的重要な部位に腫瘍が存在した場合)。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、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。

要件の判定に必要な事項

患者数

全脳腫瘍の 2%。てんかん治療として行われる開頭手術の対象となる脳腫瘍（日本で約 300 例）の約 60%。

発病の機構

不明（腫瘍抑制遺伝子の異常の可能性がある）。

効果的な治療方法

外科治療により約 80%の患者で腫瘍制御と発作消失が得られるが、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。

長期の療養

必要（外科治療無効患者では長期の療養が必要である）

診断基準

あり（稀少難治性てんかんに関する調査研究班作成の稀少てんかんの診療指針）

重症度分類

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

「G40 てんかん」の障害等級	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

情報提供元

「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)
(研究代表者 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター 院長 井上有史)
分担研究者 東京都立神経病院 脳神経外科 松尾 健

< 診断基準 >

Definite、Probable を対象とする。

異形成性腫瘍の診断基準

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：

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。細胞間に Rosenthal fiber や eosinophilic granular body などがしばしば出現する。免疫組織学的には、神経節細胞は synaptophysin、MAP-2、NeuN、NFP などのマーカーに陽性となる。グリア細胞には GFAP、S-100 蛋白などが陽性となる。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。免疫組織学的所見としては、origodendroglia-like cell の多くが S-100 蛋白要請を示す。

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。術後には組織診断による鑑別が可能である。

D 遺伝学的検査

なし。ただし、遺伝子異常の報告はあり、30-50% の症例で *BRAF V600E* の異常が認められるとされている。また、再発例や悪性所見をもつ ganglioglioma の中には *IDH* 遺伝子変異が認められるとの報告もある。

< 診断のカテゴリー >

Definite: A の 1 あるいは 2、かつ B の 2 と 4 を満たし、C の鑑別すべき疾患を除外したものの。

Probable: A の 1 あるいは 2、かつ B の 2 を満たし、C の鑑別すべき疾患を除外したものの。

< 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。

「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
- 口 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

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。

資料 1-9

視床下部過誤腫症候群個票案

概要

1. 概要

視床下部過誤腫は、視床下部に接して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る。腫瘍ではなく、基本的に増大することはない。しかし、極めて薬剤

難治性の特異なてんかん発作（笑い発作）を生じ、またその他のてんかん発作や、認知行動障害も併発しうる。

2．原因

完全には解明されていないが、一部の症例で四肢や脳脊髄正中構造の器官形成に関与するソニックヘッジホッグ系の遺伝子異常（*GLI3*、*OFD1*）が確認されている。また、これらの遺伝子異常に基づく遺伝症候群である Pallister-Hall 症候群や Oral-facial-digital 症候群の部分症として認められる例もある。

3．症状

1）笑い発作

最も特徴的なもので、1歳未満で発症することが多く、生下時から認められる場合もある。発症初期には見逃されている場合も多い。笑いは突発的で強制的なものであり、自己抑制が困難である。通常、楽しい感情を伴わず、場にそぐわない突発的な笑いを生じることがあり、患者は学校生活・社会生活などで精神的苦痛を強いられる。意識障害を伴うこともある。抗てんかん薬に対し極めて抵抗性である。

2）その他のてんかん発作

視床下部過誤腫は、約8割にその他のてんかん発作も併発する。強直発作、強直間代発作、複雑部分発作、脱力発作、てんかん性スパズムなどを生じうる。長期罹患例では、笑い発作よりこれらの発作が主体となっていることもある。薬剤難治性となることも多い。

3）認知行動障害

約半数に、行動異常や知的退行を認める。行動異常は、攻撃性、衝動性、易刺激性、集中力低下などが特徴的である。知的退行の程度は様々で、最重度の知的発達障害を呈する症例もあり、てんかん性脳症としての性格も併せ持つ。幼少期から認めることも多く、特に小児では学習障害を呈し、重大な問題となる。

4）思春期早発症

視床下部過誤腫による内分泌学的症状で、思春期早発症のみで発症する視床下部過誤腫も存在する。

4．治療法

視床下部過誤腫によるてんかんは、極めて薬剤難治性であることが知られており、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り、これに対する直接的な治療が有効であると考えられているが、視床下部過誤腫は脳の最深部に発生し、かつ周囲を重要な構造物に囲まれているため、安全に確実な治療を行う事が困難である。開頭手術は、合併症率が高い上に効果に乏しく、より安全な神経内視鏡による手術、定位放射線治療なども行われるが、やはり効果は限定的で、様々な形状や大きさを呈しうる視床下部過誤腫に対して、単独で確立した治療法とはなり得ていない。近年では、定位脳手術手技を用いた定位温熱凝固術が行われており、比較的安全に、かつ一定の良好な効果を示している。この治療は他の治療と異なり、どのような形状・大きさの視床下部過誤腫に対しても適応となるが、施行できる施設が極めて限定されているのが現状である。

5．予後

難治性のてんかん発作に対して、薬物治療のみで完全に発作を抑制できることは稀である。開頭手術や神経内視鏡による手術、定位放射線治療では、効果は限定的（15～50%）である。定位温熱凝固術は、特に笑い発作に対し高い効果を示している（約70%）が、施行できる施設が限定されていること、再手術を要する症例があること、等の問題点がある。発作が抑制されれば、多くの例で行動異常、知的機能が改善されるが、重度な知的障害では改善に乏しい。

要件の判定に必要な事項

患者数

約500人

発病の機構

不明（過誤腫発生の一部に遺伝子異常が認められるが、てんかん発症メカニズムの解明は不十分。）

効果的な治療方法

一部確立（笑い発作に対しては、手術療法、特に定位温熱凝固術が有効。）

長期の療養

必要なことが多い（発作残存例では、抗てんかん薬の長期服薬が必要となる。また重度発達遅滞例では、長期にわたる治療・介護の介入が必要となる。）

診断基準

あり（稀少てんかんに関する調査研究（H29-難治等（難）-一般-010）班作成の暫定診断基準、日本てんかん学会編、稀少てんかんの診療指標）

重症度分類

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

「G40 てんかん」の障害等級	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

情報提供元

難治性疾患政策研究事業 「稀少てんかんに関する調査研究」

研究代表者 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター 院長 井上有史

研究分担者 国立病院機構西新潟中央病院 脳神経外科医長 白水洋史

< 診断基準 >

Definite、Probable を対象とする。

視床下部過誤腫症候群の診断基準

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、強直間代発作、複雑部分発作、脱力発作、てんかん性スパスムなど）
3. 精神発達遅滞
4. 行動異常（攻撃性、衝動性、易刺激性、集中力低下など）
5. 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（性腺刺激ホルモン）を認めることがある。Pallister-Hall 症候群では、下垂体前葉機能低下を認めることがある。
2. 画像検査所見：視床下部過誤腫を認めることが必須（MRI で、特に冠状断、thin slice での検索が重要）
3. 生理学的所見：脳波では、局在性の異常から全般性の異常まで様々な様相を呈し、特異的な所見は認めない。異常を認めないこともある。

C 鑑別診断

笑い発作を呈する側頭葉てんかん、前頭葉てんかん、頭頂葉てんかん。

D 遺伝学的検査

なし。GLI3、OFD1 遺伝子の変異を認めることがある。

< 診断のカテゴリー >

B-2 は必須。

Definite：A-1 かつ A-2～4 のうち 1 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-1 のみ、または A-2～4 のうち 2 項目以上満たし、C の鑑別すべき疾患を除外したもの。

Possible：A-2～4 のうち 1 項目以上を満たし、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。

「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、ニの発作が月に 1 回以上ある場合	1 級程度
イ、ロの発作が月に 1 回以上ある場合	2 級程度
ハ、ニの発作が年に 2 回以上ある場合	

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

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。

資料 1-10

CDKL5 遺伝子関連てんかん個票案

概要

1. 概要

CDKL5 遺伝子は早期乳児てんかん性脳症 2 (EIEE2) の原因遺伝子として知られ、本遺伝子の異常によって新生児期～乳児期早期からてんかんを発症し、難治に経過する。著明な筋緊張低下と重度の発達遅滞を認める。主に女兒に発症し、常同運動や自閉症状、睡眠障害などレット症候群とオーバーラップした症状を伴うことが多い。

2. 原因

X 染色体短腕 Xp22 領域に存在する CDKL5 遺伝子の異常。遺伝形式は X 連鎖優性で、報告されている変異は全て de novo であり、点変異・欠失変異・重複変異が報告されている。ただし、1 家系のみ 3 人の同胞発症の報告があり、生殖細胞の病的変異モザイクを有する親からの遺伝の可能性が指摘されている。

CDKL5 遺伝子はリン酸化酵素 CDKL5 をコードする。CDKL5 は神経細胞の核や樹状突起に存在しており、その機能喪失はシナプス形成障害やシナプス伝達異常、細胞内シグナル伝達機構の異常を引き起こすことが示唆されている。これまでに報告された患者の大半はヘテロ接合型の女性だが、ヘミ接合型の男性患者の報告が少数ながらあり、男児も本症を発症する点に注意が必要である。

3. 症状

てんかんの発症は多くが新生児期～乳児期早期と早く、薬剤抵抗性に難治に経過する。その臨床経過は年齢依存性に3つのステージに分けられる。発症時(ステージ1)は1～10週で、焦点性発作や全身性强直間代発作を頻回にくり返すが、間欠期脳波では異常を示さないことが多い。その後6ヶ月～3歳くらいまでにWest症候群へと変容し(ステージ2)、さらに年齢が進むと強直発作やミオクロニー発作が主体となり、間欠期脳波は多焦点性棘徐波複合を示す難治性てんかんへと進展していく(ステージ3)。

乳児期早期より著明な筋緊張低下と重度の精神運動発達遅滞を認める。言語発達は著しく遅れ、有意語を獲得できない例がほとんどである。自閉症状、手の常同運動、睡眠障害や過換気・呼吸停止のエピソードなど、レット症候群様の症状を呈することもあり、近年はレット関連疾患(Rett Related Disorders)という診断が用いられることもある。ただし明らかな退行期を認めないためにレット症候群の診断基準を満たさないことも多い。

4. 治療法

根本的治療はなく治療は対症療法となる。てんかん発作に対しては発作型に対応した抗てんかん薬が用いられるが効果は乏しい。ACTH療法やケトン食療法が行われることもある。併存する移動運動や姿勢異常、手の常同運動に対するリハビリテーション、知的障害・発達障害に対する療育なども考慮される。

5. 予後

てんかん発作は成人になるまでに約半数で消失するが、残りの半数は薬剤抵抗性に持続する。てんかんがコントロールされ歩行可能な軽症例から、難治性てんかんを伴い重度の精神運動発達遅滞を呈する患者まで、その予後は様々である。

要件の判定に必要な事項

患者数

100人未満

発病の機構

不明(CDKL5遺伝子異常によるとされるが、詳細な病態や疾患発症の機構は不明)

効果的な治療方法

未確立(対症療法のみ)

長期の療養

必要(てんかん発作はしばしば新生児期～乳児期早期より出現し、その後も知的障害・運動障害・行動異常などが成人期にいたるまで残存する)

診断基準

あり(稀少てんかんに関する調査研究(H29-難治等(難)-一般-010)班作成の診断基準)

重症度分類

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

「G40 てんかん」の障害等級 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

情報提供元

難治性疾患政策研究事業 「稀少てんかんに関する調査研究」

研究代表者 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター 院長 井上有史

研究分担者 国立病院機構 長崎医療センター 小児科 本田涼子

< 診断基準 >

確定診断された例 (Definite) を対象とする。

CDKL5 遺伝子関連てんかんの診断基準

A 症状

- 1 . 新生児期～乳児期早期に難治性てんかんを発症
- 2 . 初発時の発作は焦点性発作、または全身強直間代発作
- 3 . 乳児期早期からの筋緊張低下と精神運動発達遅滞
- 4 . のちに West 症候群へと変容する
- 5 . 女兒 (稀に男児)
- 6 . 自閉症状
- 7 . 手の常同運動

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 (間欠期脳波で発症初期に異常がないかあっても軽度、その後ヒプスアリスミアを経て多焦点性へと変容していく)

C 鑑別診断

CDKL5 遺伝子に病的な異常が同定されれば診断は確実となる。ただし臨床的には *MECP2* 遺伝子変異による古典的レット症候群やその他の遺伝子異常・代謝異常・器質的異常に起因する West 症候群などが鑑別となる。

D 遺伝学的検査

CDKL5 遺伝子の変異

< 診断のカテゴリー >

Definite：A の症状及び 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。

< 重症度分類 >

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

「G40 てんかん」の障害等級	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	2 級程度
ハ、二の発作が年に 2 回以上ある場合	
イ、口の発作が月に 1 回未満の場合	3 級程度
ハ、二の発作が年に 2 回未満の場合	

「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

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。

資料 1-11

多発性海綿状血管奇形に由来するてんかん個票案

概要

1. 概要

脳海綿状血管奇形（脳海綿状血管腫）は胎生早期に発生するといわれる先天性血管奇形であり、血管腫といわれるが腫瘍ではない。限局性の小出血と血栓化を繰り返し、多くは無症候性であるが、20～30%が症候性になるといわれる。その多くは出血に伴うてんかん発作、頭痛、局所神経症状である。大半は単発性だが、約 2 割に多発性に生じるものがある。薬剤難治性てんかんとなった場合、単発例のものは摘出術による根

治が望めるが、多発例ではてんかん焦点が同定困難で、治療に難渋することとなる。

2．原因

詳細な原因は不明である。家族性のものがあり、常染色体優性遺伝形式をとる。7q、7p、3qの3ヶ所にそれぞれCCM1、CCM2、CCM3の遺伝子が同定されたという報告があるが、血管奇形形成に関わるメカニズムはいまだ解明されていない。また、放射線治療後に発生することも知られており、小児における放射線治療後の累積発生率は、5年で2.24%、10年で3.86%、15年で4.95%、20年で6.74%という報告もある。

3．症状

1) てんかん発作

血管腫の局在に関連した焦点性発作を生じるが、多発例では局在推定が困難で、焦点不明の発作や二次性全般化発作などを生じうる。

2) 局所神経症状

血管腫の出血に伴い、その局在に関連した局所神経症状を呈する。

3) 頭痛

血管奇形の出血に伴い、頭痛を訴えることもある。

4．治療法

てんかん発作に対しては、抗てんかん薬による治療を行う。難治例では摘出術も考慮されるが、通常発作焦点の同定が困難で、適応とできない例も多い。もし発作焦点が同定することが可能であれば、焦点切除術を考慮しても良い。出血防止のため、定位的放射線治療が試みられることもあるが、てんかん発作のコントロールに関する適応は確立していない。

5．予後

多発性海綿状血管奇形に由来するてんかんの難治度・予後に関する報告は乏しい。難治例では、外科的治療も困難であり、発作抑制が困難となる。

要件の判定に必要な事項

患者数

約48,000人（海綿状血管奇形は、剖検・MRIによる検討で約0.5%、そのうち20%が多発性。海綿状血管奇形全体のうち約40%にてんかんが認められるということでの推定値。多発例でのてんかん有病率は不明。）

発病の機構

不明（一部遺伝子異常（CCMなど）が認められているが、発生のメカニズムは不明。）

効果的な治療方法

未確立（抗てんかん薬による治療が主体。もし単一の発作焦点が同定できれば外科的切除も考慮されるが、基本的には根治的治療はない。定位的放射線治療の有効性は未確定。）

長期の療養

必要（難治てんかん例では、長期にわたる治療が必要となる。）

診断基準

あり（稀少てんかんに関する調査研究（H29-難治等（難）-一般-010）班作成の暫定

診断基準)

重症度分類

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

「G40 てんかん」の障害等級	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

情報提供元

難治性疾患政策研究事業 「稀少てんかんに関する調査研究」

研究代表者 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター 院長 井上有史

研究分担者 国立病院機構西新潟中央病院 脳神経外科医長 白水洋史

< 診断基準 >

Definite、Probable を対象とする。

多発性海綿状血管奇形に由来するてんかんの診断基準

A 症状

1. 薬剤抵抗性の各種てんかん発作を呈する。焦点性発作を生じうるが、局在性が同定できるとは限らない。起源不明の発作も生じうる。
2. 局所神経症状

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
 - (1) MRI：比較的大きな病変では、T2 強調画像で、高信号・低信号の混在した病変（モザイク状）の周囲に低信号の縁（ヘモジデリンリング）を伴うことが特徴的な所見である。T1 強調画像では、出血の時期にもよるが、内部高信号のことが多い。T2* 強調画像や磁化率強調画像（SWI）はヘモジデリンを反映して著明な低信号を呈するが、特に小さな病変に対して鋭敏に診断可能となる。多発性かどうかを診断するには T2* 強調画像ないし SWI が必須である。
 - (2) CT：出血病変や石灰化を伴う場合には CT でも認めることがあるが、これらの所見を伴わない場合には CT による診断は困難である。
 - (3) 脳血管撮影や MRA では診断できない。随伴する静脈奇形を認めることはある。
3. 生理学的所見：特異的な脳波所見はない。
4. 病理所見：異常に拡張した洞様血管が限局的に密に集合したもので、各血管の間には正常神経組織を認めない。

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

陳旧性血腫、血栓化脳動静脈奇形、アミロイドアンギオパチー、悪性黒色腫、転移性脳腫瘍など

D 遺伝学的検査

家族性のもので CCM 遺伝子 (CCM1、CCM2、CCM3) の変異

< 診断のカテゴリー >

Definite: A-1 を有するもので、B-2-(1)にて多発性であることを確認し、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの

Probable: A-1、家族歴があり、B-2-(2)で疑われ、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。

「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
- 口 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

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。

資料 1-12

ビタミン B6 依存性てんかん個票案（作成中）

概要

1．概要

出生直後から乳児早期に、通常の抗てんかん薬で抑制が困難なてんかん発作で発症する。発作型は焦点性発作、全般発作、ミオクロニー発作など多彩で、一人の患者が複数の型の発作を持つ。発作症状は、患者によって大きく異なる。発作はビタミン B6 を大量に投与することで軽快し、脳波所見も改善を認める。

2．原因

ALDH7A1 遺伝子変異を一部の症例に認める。その他の原因遺伝子としては、*PNPO*、*PROSC*などが知られている。

3．症状

典型例では、持続が長い焦点性発作や半身けいれんの重積や群発が、出生直後から出現する。全般発作、ミオクロニー発作、脱力発作、スパズムなどを認めることがあり、発作型は患者によって大きく異なる。脳波モニタリングでは臨床症状を伴わない潜在発作がしばしば認められる。一人の患者が複数の発作型を持つことが一般的である。ビタミン B6 の静脈内または経口投与によって発作は著明に減少し、脳波所見が改善する。他の抗てんかん薬は無効である。

4．治療法

十分量のビタミン B6 の内服を行う。ビタミン B6 のみで発作の完全な抑制が得られない場合は、発作型に合わせて抗てんかん薬を用いる。

5．予後

上記治療によって発作の改善を認めることが多いが、発作が残存することもある。発作が十分に抑制されても知的障がいや発達障がいを認め、生涯にわたって支援が必要である。

要件の判定に必要な事項

患者数

不明であるが、100 例未満と推測される

発病の機構

一部の症例に *ALDH7A1*、*PNPO*、*PROSC* などの遺伝子異常を認めるが、難治性てんかんや各種神経合併症を生じるメカニズムは十分に解明されていない。

効果的な治療方法

未確立（ビタミン B6 大量療法がある程度有効であるが、発作消失には至らない）

長期の療養

必要（ビタミン B6 および他の抗てんかん薬の内服が必要であるとともに、知的障害を高率に合併し自立した生活を続けることは困難である）

診断基準

あり（稀少てんかんに関する調査研究（H29-難治等（難）-一般-010）班作成の暫定診断基準）

重症度分類

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

「G40 てんかん」の障害等級	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

情報提供元

難治性疾患政策研究事業 「稀少てんかんに関する調査研究」

研究代表者 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター 院長 井上有史

研究分担者 愛知医科大学医学部小児科 教授 奥村彰久

< 診断基準 >

Definite、Probable を対象とする。

ビタミン B6 依存性てんかんの暫定診断基準（稀少てんかんに関する調査研究（H29-難治等（難）-一般-010）班作成）

A 症状

1. 新生児期から乳児期に発症する
2. 焦点発作、あるいは全般発作、ミオクローニー発作、スパズムを認める
3. ビタミン B6 の静脈内あるいは経口投与で発作頻度が 90%以上減少する
4. ビタミン B6 以外の抗てんかん薬が奏功しない
5. けいれん重積または群発を起こしやすい

B 検査所見

1. 血液・生化学的検査所見：血漿または髄液中のピペコリン酸の上昇や、血漿または尿中の α -aminoadipic semialdehyde (α -AASA) の上昇を認めることがある。
2. 画像検査所見：非特異的な脳梁の菲薄化や大脳萎縮、大漕の拡大を認めることがある。
3. 生理学的所見：脳波では背景活動異常、サブレッションバースト、多焦点性棘波などの異常が高率である。
4. 病理所見：特異的な所見なし。
5. 運動・高次脳機能検査：幼児期以降に中等度以上の知的障害を伴うことが多い。自閉スペクトラム症を伴うこともある。

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

大田原症候群、早期ミオクロニー脳症、ドラベ症候群、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん、フォリン酸依存性てんかん、亜硫酸代謝異常症、脳形成異常に伴うてんかん、他の遺伝子変異・染色体異常に伴うてんかん、他の先天代謝異常症

D 遺伝学的検査

ALDH7A1、PNPO、PROSC 遺伝子の検索をすすめる。

< 診断のカテゴリー >

Definite：Aの5項目すべてを満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの

Probable：Aのうち2から5の4項目を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの

Possible：Aのうち2と3の2項目を満たし、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。

「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、ニの発作が月に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、ニの発作が年に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、ニの発作が年に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
- 口 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

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。

資料 1-13

欠神を伴う眼瞼ミオクローヌス個票案

概要

1. 概要

欠神をしばしば伴う眼瞼ミオクローヌスからなる頻回な発作が出現するてんかん症候群である。発症は通常小児期で、全ての患者で、特に小児期に著明な光感受性を示す。光感受性は、加齢と共に軽減するが、通常生涯にわたって疾病は持続する。

2. 原因

家系内発症があり、遺伝的負因が予想されているが、確定された病因は見出されていない。

3. 症状

発作は短く（3～6秒）、主に閉眼直後（0.5～2秒）に生じる。発作は眼瞼ミオクローヌスからなり、欠神を伴う場合も、伴わない場合も、発作中持続する。眼瞼ミオクローヌスを伴わずに欠神を生じることはない。眼瞼ミオクローヌスは、律動的で速い眼瞼の攣縮であり、しばしば攣縮性の眼球上転や頭部後屈を伴う。発作が長引けば、意識障害を生じる。意識障害の強さは軽度から中等度であるが、自動症は伴わない。ほぼ全ての患者で、特に小児期で著明な光感受性反応を示すが、加齢と共に軽減する。全身痙攣発作の頻度は少ないが、光による誘発、睡眠不足、疲労、アルコール過量摂取の後に起こり得る。

発作時の脳波では、3～6Hzの全般性多棘徐波を認め、これは、照明下の閉眼後に生じやすい。暗室では発作、異常脳波活動は共に抑制される。間欠的光刺激に対する光突発反応は、全ての未治療若年患者で記録される。

4. 治療法

間欠的光刺激などの誘発要因を避ける。薬物治療としては、バルプロ酸ナトリウム、クロナゼパム、エトサキシミド、レベチラセタムの使用が推奨されている。カルバマゼピン、ガバペンチン、フェニトイン、ピガバトリンの使用は、発作症状が悪化する可能性があり、避けるべきである。

5. 予後

抗てんかん薬による治療で発作が抑制されたとしても、生涯にわたって疾患は存在する。女性より男性の予後が良いとされている。年齢と共に光感受性は消失する傾向にあるが、眼瞼ミオクローヌスは持続し、薬物治療に抵抗性である。

要件の判定に必要な事項

患者数

約 33,500 人。

発病の機構

不明であるが、家系内発症があり、遺伝的負因が予想されている。

効果的な治療方法

未確立（抗てんかん薬で一部の発作症状が減じるが、治癒はしない。）

長期の療養

必要（生涯にわたって必要）

診断基準

あり（日本てんかん学会編てんかん専門医ガイドブック、稀少てんかんに関する調査研究（H29-難治等（難）-一般-010）班作成の診断基準）

重症度分類

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

「G40 てんかん」の障害等級	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

情報提供元

難治性疾患政策研究事業 「稀少てんかんに関する調査研究」

研究代表者 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター 院長 井上有史

研究分担者 北海道大学病院小児科・てんかんセンター 講師 白石秀明

< 診断基準 >

Definite、Probable を対象とする。

欠神を伴う眼瞼ミオクローヌスの診断基準

A 症状

1. 欠神を伴う眼瞼ミオクローヌス
2. 頭部後屈を伴う眼瞼ミオクローヌス
3. 閉眼で誘発される発作で、この発作は暗室で抑制される。
4. 自動症を伴わない
5. 光感受性
6. 小児期発症

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（正常背景活動、発作時：閉眼で誘発される3～6Hzの全般性多棘徐波、発作間欠時：全般性多棘徐波）

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

チック、視覚誘発てんかん（光感受性後頭葉てんかん、若年性ミオクロニーてんかん、覚醒時大発作てんかん、Dravet 症候群）

< 診断のカテゴリー >

Definite：Aの1あるいは2に加え、Aの3 - 6の全て、かつBの全てを満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの

Probable：Aの1あるいは2に加え、Aの3、かつBの全てを満たし、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。

「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

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。

資料 2

てんかん関連疾患の難病重症度・制度未利用に関する調査結果

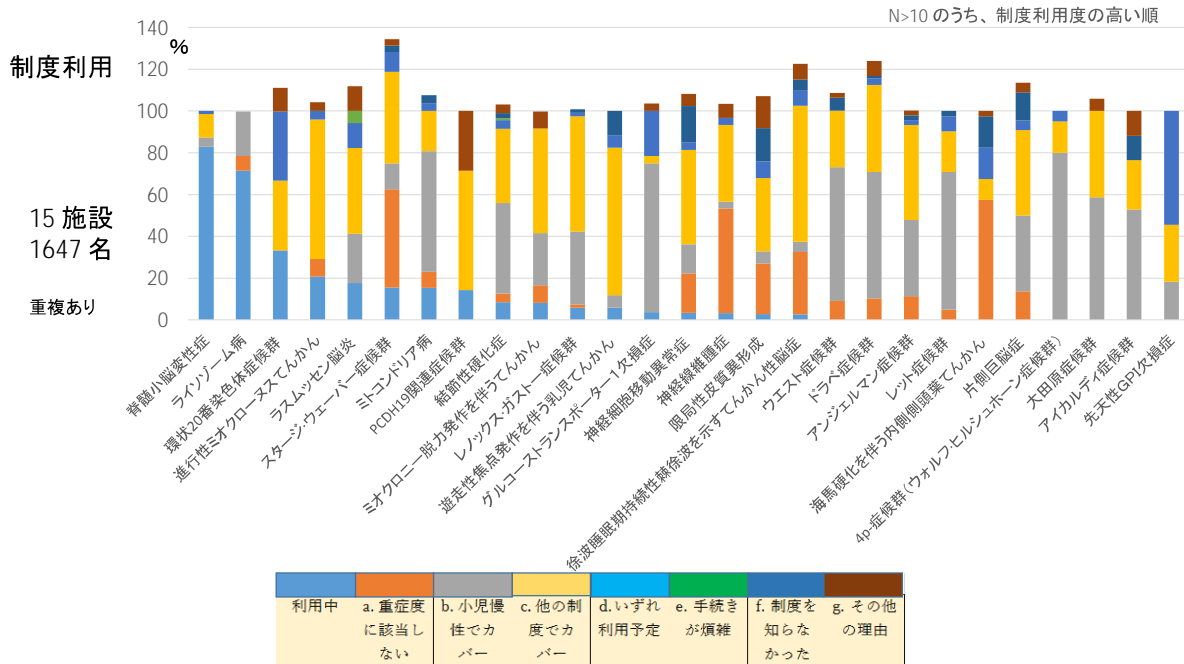
指定難病制度の利用状況と利用されない場合の理由を調査することにより、てんかんに関連する指定難病制度の問題点を明らかにし、制度の利用度改善につなげることを目的とした。

調査は 15 施設で行われ、対象は 1～24 の疾患を含む 37 の指定難病であり、制度利用に関しては 1647 人のデータ、重症度評価については 1304 人の結果を得た。

1. 指定難病制度の利用

1647 人のうち制度を利用しているのは 125 人(7.6%)であった。重症度が基準に達せず利用できない人は 185 人(11.2%)あり、これを除いても 8.5%であった。基準に達しているが利用していない理由は、小児慢性でカバーされている 625 人(37.9%)、他の制度でカバーされている 597 人(36.2%)であり、制度を知らなかった人が 89 人(5.4%)、その他の理由が 68 人(4.1%)で、手続きが煩雑とするものはほとんどいなかった。いずれ利用予定は 68 人(4.1%)であった。疾患別のデータは下図の通りである。

15施設	n	重症度に該当しない		小児慢性でカバー	他の制度でカバー		いずれも利用予定	手続きが煩雑	制度を知らなかった	その他の理由
		n	%		n	%				
容體小脳変性症	70	82.9	0	4.3	11.4	1.4	0	0	0	0
ライソゾーム病	14	71.4	7.1	21.4	0	0	0	0	0	0
環状20番染色体症候群	9	33.3	0	0	33.3	33.3	0	0	0	11.1
進行性ミオクロノスてんかん	24	20.8	8.3	0	66.7	4.2	0	0	0	4.2
ラスムッセン脳炎	17	17.6	0	23.5	41.2	11.8	5.9	0	0	11.8
スタージ・ウェーバー症候群	32	15.6	46.9	12.5	43.8	9.4	0	3.1	0	3.1
ミトコンドリア病	26	15.4	7.7	57.7	19.2	3.8	0	3.8	0	0
PCDH19関連症候群	7	14.3	0	0	57.1	0	0	0	0	28.6
結節性硬化症	118	8.5	4.2	43.2	35.6	4.2	0.8	2.5	4.2	0
ミオクローニー脱力発作を伴うてんかん	12	8.3	8.3	25	50	0	0	0	0	8.3
レノックス・ガストー症候群	235	6	1.3	34.9	55.3	1.7	0	1.7	0	0
遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん	17	5.9	0	5.9	70.6	5.9	0	11.8	0	0
グルコーストランスポーター1欠損症	28	3.6	0	71.4	3.6	21.4	0	0	0	3.6
神経細胞移動異常症	86	3.5	18.6	14	45.3	3.5	0	17.4	0	5.8
神経線維症	30	3.3	50	3.3	36.7	3.3	0	0	0	6.7
限局性皮質異常形成	137	2.9	24.1	5.8	35	8	0	16.1	0	15.3
徐波睡眠持続性棘徐波を示すてんかん性脳症	40	2.5	30	5	65	7.5	0	5	0	7.5
ウエスト症候群	387	0	9	64.1	26.9	0.3	0	5.9	2.3	0
ドラベ症候群	96	0	10.4	60.4	41.7	3.1	0	1	0	7.3
アンジェルマン症候群	44	0	11.4	36.4	45.5	2.3	0	2.3	0	2.3
レット症候群	41	0	4.9	65.9	19.5	7.3	0	2.4	0	0
海馬硬化を伴う内側側頭葉てんかん	40	0	57.5	0	10	15	0	15	0	2.5
片側巨脳症	22	0	13.6	36.4	40.9	4.5	0	13.6	0	4.5
4p-症候群(ウォルフ・ヒルシュホーン症候群)	20	0	0	80	15	5	0	0	0	0
大田原症候群	17	0	0	58.8	41.2	0	0	0	0	5.9
アイカルディ症候群	17	0	0	52.9	23.5	0	0	11.8	0	11.8
先天性GPI欠損症	11	0	0	18.2	27.3	54.5	0	0	0	0
1p36欠失症候群	8	0	0	100	0	0	0	0	0	0
けいれん重積型(2相性)急性脳炎	7	0	0	28.6	71.4	0	0	0	0	0
早期ミオクローニー脳症	6	0	0	0	83.3	0	0	16.7	0	0
先天異常症候群	6	0	0	50	50	0	0	0	0	0
片側巨脳片側てんかん症候群	5	0	0	0	40	0	20	20	0	20
ランドウ・ウレフナー症候群	5	0	0	40	40	20	0	0	0	0
ミオクローニー欠損てんかん	2	0	100	0	100	0	0	0	0	0
難治局部分発作重積型急性脳炎	4	0	0	50	50	0	0	0	0	0
ペルオキシソーム病	4	0	0	100	0	0	0	0	0	0
中間脳神経形成異常症/ドモルシア症候群	2	0	0	0	100	0	0	0	0	0
低フォスファターゼ症を伴うてんかん	1	0	0	100	0	0	0	0	0	0
計	1647	125(7.6%)	185(11.2%)	625(37.9%)	597(36.2%)	68(4.1%)	3(0.2%)	89(5.4%)	68(4.1%)	



2. 重症度評価

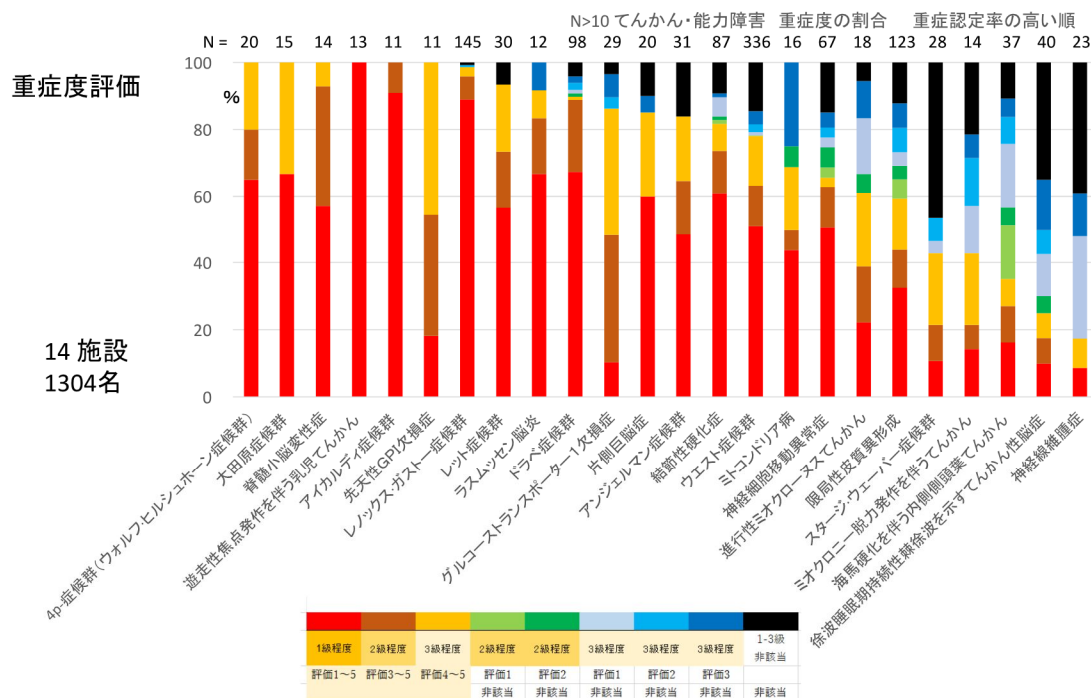
1304 人のうち、重症度から指定難病の基準にあてはまらない人は 311 人 (23.8%) であった。

重症度評価

14 施設

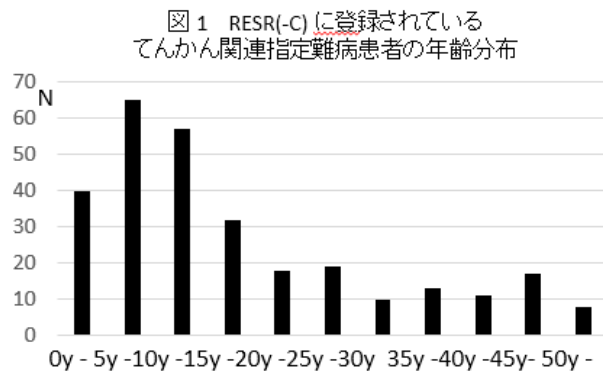
1304名

G40 てんかん障害等級 能力障害	n	重症度による非該当			2級程度			3級程度			非該当	重症認定率 %
		1級程度 評価1~5	2級程度 評価3~5	3級程度 評価4~5	2級程度 評価1 非該当	2級程度 評価2 非該当	3級程度 評価1 非該当	3級程度 評価2 非該当	3級程度 評価3 非該当			
脊髄小脳変性症	14	8	5	1	0	0	0	0	0	0	0	100.0
ライソソーム病	9	2	0	0	0	1	0	0	6	0	0	22.2
ミトコンドリア病	15	7	1	3	0	1	0	0	4	0	0	68.8
神経線維腫症	23	2	0	2	0	0	7	0	3	9	17.4	
けいれん重積型(2相性)急性脳炎	6	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	100.0
アikalデイ症候群	11	10	1	0	0	0	0	0	0	0	0	100.0
片側巨脳症	20	12	0	5	0	0	0	0	1	2	85.0	
限局性皮質異常形成	123	40	14	19	7	5	5	9	9	15	59.3	
神経細胞移動異常症	67	34	8	2	2	4	2	2	3	10	65.7	
ドラベ症候群	98	66	21	1	0	1	1	2	2	4	89.8	
海馬硬化に伴う内側頭葉てんかん	37	6	4	3	6	2	7	3	2	4	35.1	
ミオクローニク発作を伴うてんかん	2	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0.0	
ミオクローニク発作を伴うてんかん	14	2	1	3	0	0	2	2	1	3	42.9	
レノックス-ガスト-症候群	145	129	10	4	0	0	0	1	0	1	98.6	
ウエスト症候群	336	172	40	50	1	0	3	8	13	49	78.0	
次田原症候群	15	10	0	5	0	0	0	0	0	0	100.0	
早期ミオクローニク-脳症	5	3	1	1	0	0	0	0	0	0	100.0	
遊走性無発作を伴う乳児てんかん	13	13	0	0	0	0	0	0	0	0	100.0	
片側慢性的片麻痺てんかん症候群	7	5	2	0	0	0	0	0	0	0	100.0	
環状20番染色体症候群	9	9	0	0	0	0	0	0	0	0	100.0	
ラスムッセン脳炎	12	8	2	1	0	0	0	0	1	0	91.7	
PCDH19関連症候群	7	2	1	1	0	0	1	0	2	0	57.1	
難治頭部分発作重積型急性脳炎	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	100.0	
徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症	40	4	3	3	0	2	5	3	6	14	25.0	
ランドウウレフナー症候群	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	100.0	
レット症候群	30	17	5	6	0	0	0	0	0	2	93.3	
スタージウェーバー症候群	28	3	3	6	0	0	1	2	0	13	42.9	
結節性硬化症	87	53	11	7	1	1	5	0	1	8	81.6	
1p36欠失症候群	8	7	1	0	0	0	0	0	0	0	100.0	
4p-症候群(ウォルフヒルシュホーン症候群)	20	13	3	4	0	0	0	0	0	0	100.0	
アンジェルマン症候群	31	15	5	6	0	0	0	0	0	5	83.9	
低フォスファターゼ症に伴うてんかん	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	100.0	
ベルキシソーム病	3	3	0	0	0	0	0	0	0	0	100.0	
グルコーストランスポーター1欠損症	29	3	11	11	0	0	0	1	2	1	86.2	
進行性ミオクローニクてんかん	18	4	3	4	0	1	3	0	2	1	61.1	
先天性異常症候群	6	3	1	2	0	0	0	0	0	0	100.0	
先天性GP1欠損症	11	2	4	5	0	0	0	0	0	0	100.0	
計	1304	676	162	155	17	18	42	33	58	143	(311) 76.2	
		(%)	51.8	12.4	11.9	1.3	1.4	3.2	2.5	4.4	11.0	



3. 年齢を考慮した評価

上記に年齢を考慮するために、稀少てんかんレジストりに登録された 809 名を対象とした。このうち、指定難病に該当するものは 286 名 (35.4%) である。年齢帯別の分布は、15 歳以下が 56.6% を占め、成人例が少ないという偏りが見られた (図 1)。



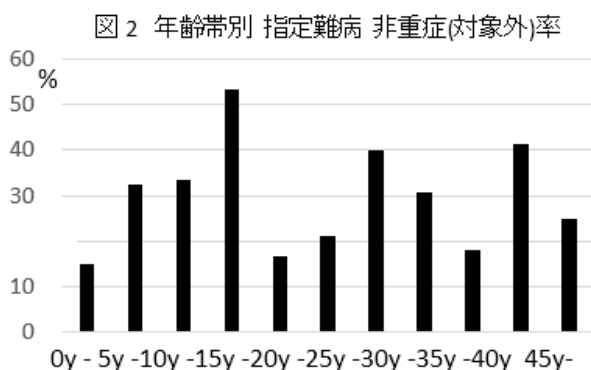
16 名の患者では複数の指定難病名を有しており (表 1)、すべて稀少てんかん症候群と稀少原因疾患の組み合わせであった。

表1 指定難病重複例

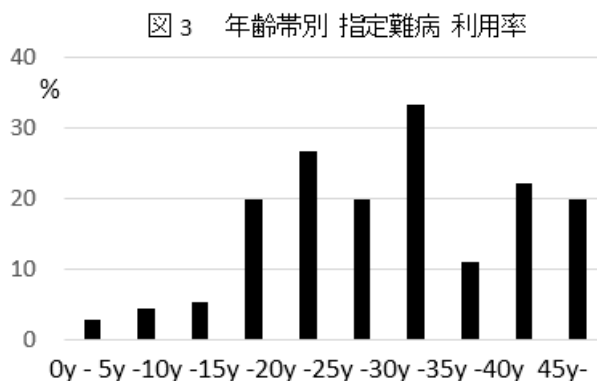
	大田原 症候群	ウエスト 症候群	徐波睡眠期 持続性棘徐波
限局性皮質異形成	1	4	1
神経細胞移動異常症	2	2	3
結節性硬化症		3	

指定難病を利用中であることが確認できたのは指定難病名を有する 286 名中の 22 名（7.7%）であった。指定難病名を有していても、てんかんあるいは併存症の重症度が基準を満たさない場合（重症非該当）には指定難病の指定を受けることはできないので、重症非該当 89 名を除く 197 名の指定難病利用率は 9.6%であった。

指定難病名を有する患者において重症非該当が占める割合は、年齢帯別の偏りは明らかでなかった（図 2）。

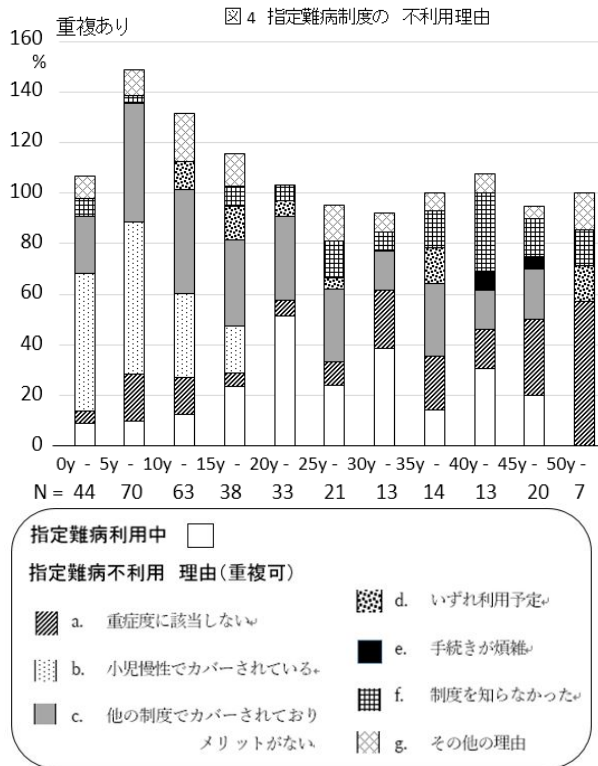


重症非該当の症例を除外した、指定難病の指定を受けることができると考えられる患者における、年齢帯別の指定難病利用率は、15 歳以下の利用が極めて低く、16 歳以上では年齢帯別の違いには一定の傾向はなかった（図 3）。



指定難病制度不利用の理由を、年齢帯別に解析すると（図 4）、15 歳以下では、小児慢性特定疾患によるカバーを理由とするものが多く、他の制度でカバーされていてメリットがないはほぼ全年齢帯にわたり、小児医療費助成、各種福祉手帳などが利用されていた。重症度が該当しない、制度を知らないなどの理由とするものは成人に多くみられた。その他の理由としては、家族

の判断、希望・依頼なし、手術などによるてんかん発作消失、治療の主体が当院とは異なる、などがあった。



指定難病別の指定難病制度利用率は、ウエスト症候群、限局性皮質異形成、ドラベ症候群、結節性硬化症、徐波睡眠期持続性棘徐波で利用率が低く、進行性ミオクロームステんかん、環状20番染色体で高かった(表2)。

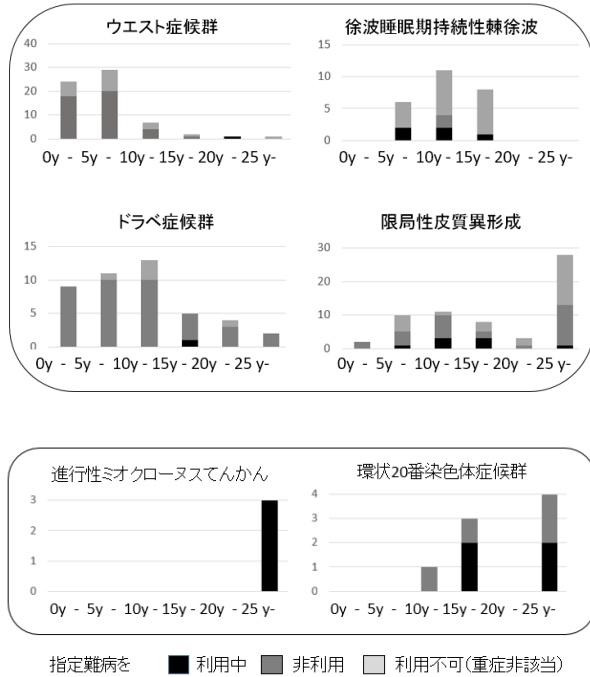
表2 指定難病別の指定難病制度利用率

Code	指定難病名	RESR	指難 (-C)	利用	Code	指定難病名	RESR	指難 (-C)	利用
145	ウエスト症候群	63	1	1	146	大田原症候群	3	0	0
137	限局性皮質異形成	59	3	3	148	遊走性焦点発作てんかん	3	1	1
140	ドラベ症候群	48	1	1	19	ライゾーム病	3	2	2
144	レノクスガスト-症候群	23	3	3	149	片側痙攣片麻痺てんかん	3	0	0
158	結節性硬化症	22	1	1	142	ミオロー欠神てんかん	2	1	1
154	徐波睡眠期持続性棘徐波	21	1	1	201	アジウム症候群	2	0	0
138	神経細胞移動異常症	19	2	2	157	スターグウェーバー症候群	2	0	0
151	ラスマッセン脳炎	7	1	1	141	(両)海馬硬化	0	0	0
150	環状20番染色体	7	3	3	156	レット症候群	1	0	0
248	グルコーストラスポーター1欠損	5	1	1	135	アイルディ症候群	1	0	0
143	ミオロー-脱力発作てんかん	4	0	0	155	ランドルフナー症候群	0	0	0
152	PCDH19関連症候群	4	1	1					
309	進行性ミオクロームステんかん	4	3	3					

これらの疾患について年齢帯域別に指定難病制度不利用の理由を検討した(図5)。ウエスト症候群とドラベ症候群は小児例が大半を占めており、小児慢性特定疾患の利用者が多いために利用率が低いと考えられる。徐波睡眠期持続性棘徐波てんかんは併存症で困ることが多いにも関わらず、てんかん発作の頻度が少ないために重症非該当が多くなっている。限局性皮質異形成は手

術による発作改善などによる重症非該当が多く、疾患により指定難病制度不利用の理由が異なっていた。進行性ミオクローヌスてんかんと環状 20 番染色体では重症に該当する成人例の多いことが利用率の上昇につながっていると考えられた。

図 5 指定難病制度利用率の高い疾患と低い疾患における年齢帯域別の制度利用状況

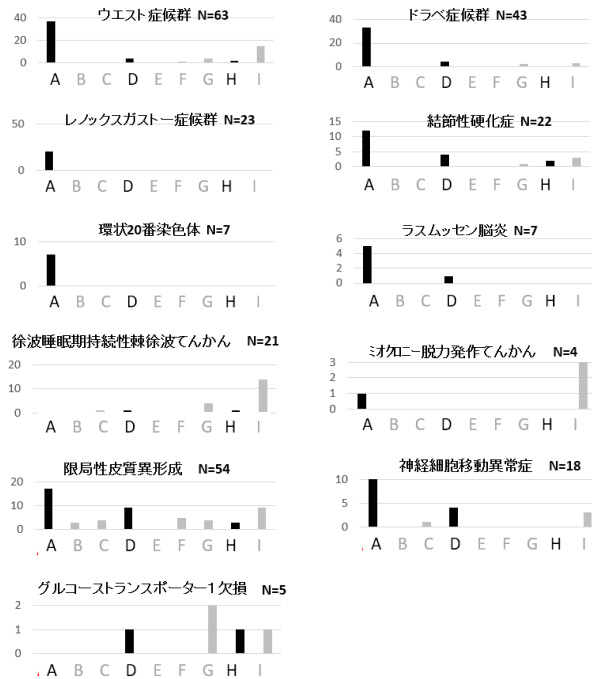


最後に、RESR(-C)登録で指定難病名を有する 286 名に、稀少てんかんレジストリには登録されていないが医事課において指定難病制度を利用していることが確認できた 46 名を追加した 332 名について、てんかん障害と能力障害の程度を調査した(図 6)。主要な指定難病名のうち、ウエスト症候群、ドラベ症候群、レノックスガストー症候群、結節性硬化症、環状 20 番染色体症候群、ラスムッセン脳炎では大多数がてんかん障害 1 級であった。徐波睡眠期持続性棘徐波てんかん性脳症とミオクローヌス脱力発作てんかんではてんかん障害が 1-3 級に該当しない場合が大多数を占めていた。限局性皮質異形成、神経細胞移動異常症、グルコーストランスポーター 1 欠損は様々な重症度の患者が含まれていた。

図 6
てんかん障害と
能力障害の評価。
登録数の多い主要な
指定難病名について

てんかん障害 能力障害評価	1級 1-5	2級 1 2 3-5	3級 1 2 3 4-5	1-3級に 非該当
	A	BC D	EFG H	I

(■ 重症該当重症 □ 同非該当)



以上より、稀少てんかんにおいて指定難病制度の利用率が低いが、その理由は年齢帯によって異なっていた。てんかん発作は軽くなっているために重症度基準を満たさない場合にも、てんかんの併存症状としての知的障害、運動障害、自閉スペクトラム症などによってQOLが損われたり介助や介護を要する場合が少なくなく、てんかん障害が1-3級に該当しない場合にも能力障害の程度によって重症認定できるような重症度基準の改善の検討が必要であると考えられた。

結論:稀少てんかんレジストりに登録された809名について、指定難病制度利用状況を調査した。重症非該当の患者を除くと、指定難病制度の利用率は9.6%と低かった。不利用の理由は、小児慢性特定疾患、小児医療費助成制度、各種福祉手帳などの利用が多く、成人例では重症非該当や制度周知不足も一定数見られたが、手続きが煩雑という意見はあまりなかった。年齢帯および指定難病名によって不利用の理由が異なる場合があり、指定難病ごとに今後さらなる検討が必要である。てんかんの併存症による能力障害で生活上の困難を有するものの、てんかん障害1-3級に該当しないために重症非該当となり、指定難病制度の認定を受けることのできない症例が少なからず存在することが明らかとなった。

平成29年度厚生労働科学研究費補助金
(難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業))

課題名

希少てんかんに関する調査研究

(H29-難治等(難)一般-010)

研究代表者所属：国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター

研究代表者名：井上 有史

第1版 平成26年9月16日

第2版 平成29年7月24日

第3版 平成29年10月18日

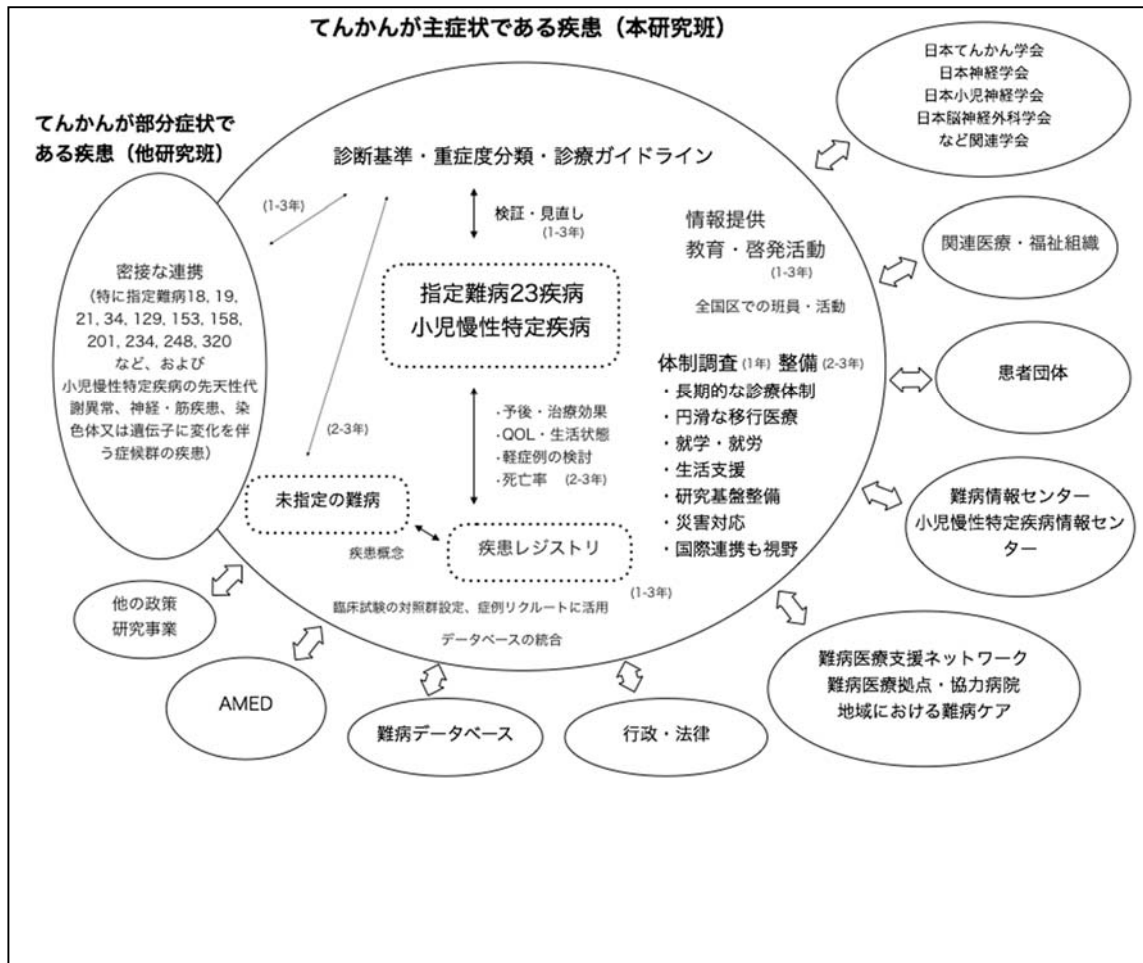
第4版 平成29年12月19日

本文書中の情報は、本臨床研究の直接関係者（実施医療機関の長、実施医療機関事務局、研究代表者、研究責任者、臨床研究協力者及び倫理審査委員会等）に限定して提供しています。

したがって、臨床研究に参加する被験者から同意を取得する場合を除き、研究代表者の事前の同意なしに、本臨床研究と関係のない第三者に情報を開示することはできません。

0. 概要

1) シェーマ (研究概要図)



2) 目的

◇ 本研究は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 (H26-難治等 (難) 一般-051) を引き継ぎ、希少てんかん (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、疫学的な根拠を得ることを目的とする。

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。縦断研究の目的は、2年間の病態、障害の程度、社会生活状況の推移の把握である。

3) 主な適格基準

疾患登録、縦断研究共通

➤ 選択基準

◇ 以下に該当するてんかん

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. ミオクロニー欠伸てんかん
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. 特発性全般てんかん症候群
23. 家族性てんかん症候群
24. 自然終息性（良性）小児てんかん
25. 反射てんかん症候群
26. Jeavons 症候群
27. 新生児てんかん
28. 高齢（初発）てんかん
29. その他の焦点てんかん
30. その他の全般てんかん
31. その他の未決定てんかん

➤ 除外基準

- ◇ 担当医が本試験の参加について適切でないと判断した場合
- ◇ てんかん発症年（発症時年齢）が不明の場合

縦断研究

上記のうち、新規に発症した希少てんかん、または新たな診断名に移行した対象者

4) 目標登録症例数

- 疾患登録の登録者数として3000症例以上

5) 試験期間

- 疾患登録

患者登録期間：倫理審査委員会承認後から6年5ヶ月間

(予定期間：2014年11月～2021年3月まで)

観察（追跡）期間：

(予定期間：2014年11月～2021年3月まで)

➤ 縦断研究

患者登録期間：倫理審査委員会承認後から1年1ヶ月間

(予定期間：2014年11月～2015年11月まで)

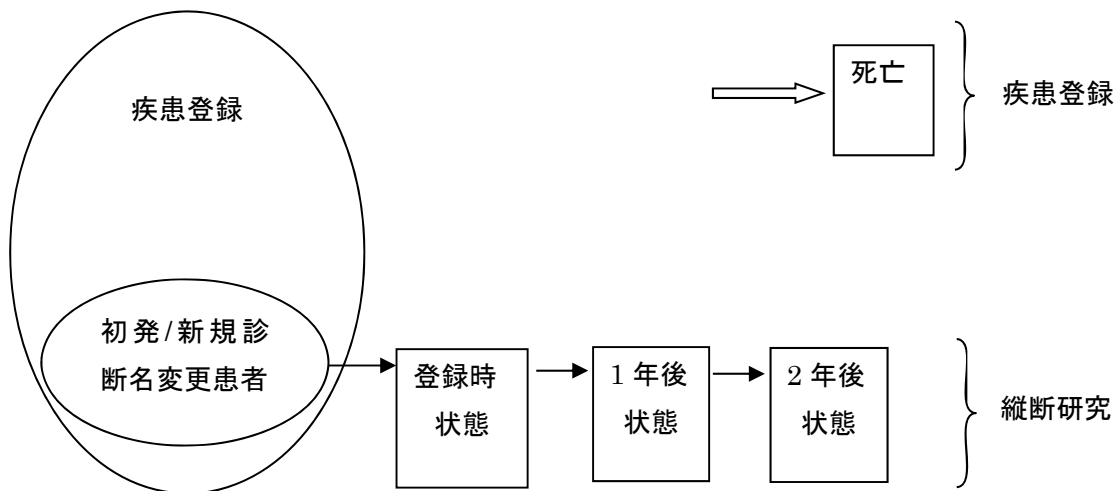
観察（追跡）期間：登録後2年

(予定期間：2014年11月～2017年11月まで)

6) 試験デザイン

本研究は疾患登録と観察研究（縦断研究）から構成される。

- 疾患登録（発症時診断+死亡）：全体及び疾患分類別の患者数と死亡率の推定、及び希少てんかん患者の病態の把握
- 縦断研究：新規に希少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について、2年間の病態、障害の程度、社会生活状況の推移の把握



7) 研究代表者連絡先

- 国立病院機構静岡てんかん神経医療センター 井上有史
住所：静岡県静岡市葵区漆山886
TEL：054-245-5446

目 次

0.	概要	1
1.	目的	5
2.	背景と根拠	5
3.	薬物情報/機器情報	6
4.	診断基準	6
5.	適格基準	6
6.	説明と同意	7
7.	症例登録・割付	8
8.	治療計画	8
9.	有害事象の評価・報告	8
10.	観察・検査・報告項目とスケジュール	8
11.	目標登録症例数と試験期間	10
12.	評価項目の定義	10
13.	統計学的考察	11
14.	症例報告書の記入と提出	12
15.	試験管理	13
16.	各種委員会	13
17.	倫理的事項	13
18.	試験の費用負担	14
19.	研究計画書の改訂および研究責任者の変更	14
20.	試験の早期中止	15
21.	試料等の保存	15
22.	試験の公表と成果の帰属	15
23.	試験組織	15
24.	文献	16

1. 目的

☆ 本研究は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（H26-難治等（難）一般-051）を引き継ぎ、希少てんかん（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、疫学的な根拠を得ることを目的とする。

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。縦断研究の目的は、2年間の病態、障害の程度、社会生活状況の推移の把握である。

2. 背景と根拠

希少難治性てんかんはその多くが乳幼児・小児期にてんかん性脳症を来し重篤な発達障害をきたすといわれ、患者・家族の負担および医療経済的負担は大きく、適切な診療体制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（文献1）。しかし国内外における詳細な実態は明らかでない。

平成 21～23 年度の厚生労働省「乳幼児破局てんかんの実態と診療指針に関する研究」班（主任研究者：大槻泰介）では、東アジアの 14 施設で薬物治療にもかかわらず週単位以上の発作が反復する 6 歳以下の 314 人の難治小児てんかん例（破局てんかん）を集積し、ほとんどが 1 歳以下の発症、発作型はスパズムと強直発作が多く、West 症候群、新皮質てんかん、Lennox-Gastaut 症候群、Dravet 症候群、Rasmussen 症候群などが多いこと、病因は皮質形成異常と染色体異常などが多いこと、発達は半数以上の症例で重度に障害されていたことなどを明らかにした（文献 2, 3）。現在、前方視的な追跡データ（発達予後と治療予後）を解析中である。これらの症例は希少難治性てんかんの一部である。

平成 24～25 年度の厚生労働省「希少難治性てんかんに関する調査研究」班（主任研究者：大槻泰介）では、希少難治性てんかんの疾患概念と診断基準及び診療マニュアルを、30 名の研究者の協力を得て作成した（文献 4）。対象とされたのは 27 疾患であり、これらの疾患の患者予備調査を北海道、中部などの地域で行なった結果、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（文献 5）。

これらの研究を受け、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（H26-難治等（難）一般-051）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を目的とした。本研究はこれを引き継ぎ、さらに対象を 31 症候群に広げ、難治性てんかんに限らず希少てんかんを網羅することとした。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。

さらにこの貴重なデータベースを活用して、臨床研究／治験や基礎・臨床の橋渡し研究に有効に活用することもでき、その基盤整備も行う予定である。

- 1) <本研究のエビデンスを踏まえた今後の目的>診断基準、重症分類、診療・治療のガイドラインを作成・改訂・普及し、医療水準の向上に貢献する。

- 2) QOL 向上のためのケアに関する指針を作成・改善し、医療支援・福祉政策の提言を行う。
- 3) データベースを活用して、臨床研究／治験の推進に役立つ。
- 4) 遺伝子解析のキーステーション、手術標本の病理診断レジストリとリンクすることにより、診断精度の向上、基礎から臨床への橋渡しに協力する。

3. 薬物情報/機器情報

該当なし。

4. 診断基準

対象とする症候群／疾患は、てんかんの国際分類（国際抗てんかん連盟：文献 6）に含まれており、症候群／疾患概念や診断基準は下記の文献に詳述されている。

- ・てんかん症候群：乳幼児・小児・青年期のてんかん学第 5 版。井上有史監訳、中山書店、2014 (Bureau M et al eds., Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence, John Libbey Eurotext, 2012) (文献 1)
- ・大槻、井上、須貝、小国、永井編：稀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、診断と治療社、東京、2013 (文献 4)
- ・日本てんかん学会編：希少てんかんの診療指標、診断と治療社、東京、2017 (文献 7)

5. 適格基準

疾患登録、縦断研究共通

1) 選択基準

- 以下に該当するてんかん
 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. ミオクロニー欠伸てんかん
 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. 特発性全般てんかん症候群
23. 家族性てんかん症候群
24. 自然終息性（良性）小児てんかん
25. 反射てんかん症候群
26. Jeavons 症候群
27. 新生児てんかん
28. 高齢（初発）てんかん
29. その他の焦点てんかん
30. その他の全般てんかん
31. その他の未決定てんかん

2) 除外基準

- 担当医が本試験の参加について適切でないと判断した場合
- てんかん発症年（発症時年齢）が不明の場合

縦断研究

上記のうち、新規に発症した希少てんかん、または新たな診断名に移行した対象者

6. 説明と同意

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。希少てんかんを有する患者のデータを集積することが医療・ケア・福祉の進展に役立ち、さらに治験の推進や治療法の開発にも有効であることを説明し、登録内容や登録方法、登録にあたっての危険性や不利益、費用、情報の使用法、保存、報告、同意しないことによる不利益がないこと、同意を撤回できる権利の保証について説明し、説明文書（添付）を用いて同意書（添付）への署名を求める。知的障害等により同意能力がないと客観的に判断される場合、15 歳未満の場合には代諾者（当該被験者の法定代理人等、被験者の意思及び利益を代弁できると考えられる者）から同意を取得し、筆記が困難な場合には代筆者により署名を得る。同意撤回書にも同様の署名を得る。同意書は医療機関に診療録とともに保管する。説明文書改訂にあたっては倫理委員会の承認を得る。

本試験開始以降、平成 29 年 12 月以前は、前述の通り被験者又は代諾者より文書による同意を得て実施されたが、本研究は、新たに試料・情報を取得することではなく、既存情報のみを用いて実施する学術研究であるため再考され、研究に関する情報を公開（RESR 及び研究代表者施設のホームページへの掲載）し、研究が実施されることに対する拒否機会を保障して行うオ

プトアウト形式を採用する。当試験の参加について被験者又は代諾者からの辞退の申し出には適切に対応する。

なお、公開する情報は、以下の内容を含むものとする。

- 1) 試料・情報の利用目的及び利用方法
- 2) 利用する試料・情報の項目
- 3) 利用する者の範囲
- 4) 試料・情報の管理について責任を有する者の氏名又は名称
- 5) 研究対象者の求めに応じて、研究対象者が識別される試料・情報の利用を停止すること及びその求めを受け付ける方法
- 6) 研究計画書及び研究の方法に関する資料を入手又は閲覧できる旨(他の研究対象者の個人情報及び知的財産の保護等に支障がない範囲内に限られる旨を含む。)並びにその入手・閲覧の方法

7. 症例登録・割付

1) 症例登録

症例登録は EDC システムの WEB 方式で行う。被験者は実施医療機関で匿名化され、データセンターでは RES-R 疾患登録番号で管理される。症例報告書の詳細については「14. 症例報告書の記入と提出」に記載する。

2) 割付手順・方法と割付調整因子

該当なし。

8. 治療計画

該当なし。

9. 有害事象の評価・報告

該当なし。

10. 観察・検査・報告項目とスケジュール

1) 試験期間

➤ 疾患登録

患者登録期間：倫理審査委員会承認後から 6 年 5 ヶ月間

(予定期間：2014 年 1 月～2021 年 3 月まで)

観察（追跡）期間：

(予定期間：2014 年 1 月～2021 年 3 月まで)

➤ 縦断研究

患者登録期間：倫理審査委員会承認後から1年1ヶ月間

(予定期間：2014年11月～2015年11月まで)

観察（追跡）期間：登録後2年

(予定期間：2014年11月～2017年11月まで)

2) 観察項目

発症時、登録時および追跡時の観察項目は以下の通りである。

発症時

➤ 被験者背景

居住地域（都道府県）、性別、生年月日、診察券番号、イニシャル、双胎の有無

➤ てんかん症候群および原因疾患

てんかん症候群名、原因疾患名、遺伝子異常の有無、染色体・アレイ CGH 異常の有無
(いずれも病因遺伝子として一般診療の中で収集された遺伝子異常について、PCR/FISH/染色体分析が行われたものを調査対象とし、シーケンスは行わない)

登録時

➤ 身体・精神状態

知的発達状態、その他の発達・認知状態、神経学・身体所見、精神症状、その他の併存症の有無

➤ てんかん発作の状態

発症年齢、発作型、発作頻度、誘因

➤ 検査所見

脳波所見、画像所見、病理標本の有無

➤ 治療歴

これまでに行われた治療、手術の有無

➤ 社会生活状態

社会生活の現状、医療・福祉制度の利用の有無

追跡時

➤ イベントの有無

死亡の有無とその詳細

➤ てんかん症候群および原因疾患（診断名が変更した場合は新規に疾患登録）

てんかん症候群名および変容の有無、原因疾患名

➤ 身体・精神状態

知的発達状態、その他の発達・認知状態、神経学・身体所見、精神症状、その他の併存症の有無と変容

➤ てんかん発作の状態

発作型、発作頻度とその変容

➤ 検査所見

- 脳波所見、画像所見、遺伝子異常の有無、染色体異常の有無、病理標本の有無
- 治療歴
登録時以降に行われた治療、手術の有無
- 社会生活状態
社会生活の現状、医療・福祉制度の利用の有無

なお、より詳細な情報が必要な場合には、二次調査が行われることがある。その場合には新たな研究計画書が提出される。

3) 検査項目

当研究のための新たな検査は行わない。

4) 観察スケジュール

疾患登録においては、発症時、登録時および死亡発生時の情報を収集する。
縦断研究においては、発症時（＝登録時）、1年後、2年後に観察を行う。

11. 目標登録症例数と試験期間

1) 目標登録症例数

疾患登録の登録者数として3000症例以上

2) 試験期間

➤ 疾患登録

患者登録期間：倫理審査委員会承認後から6年5ヶ月間

(予定期間：2014年11月～2021年3月まで)

観察（追跡）期間：

(予定期間：2014年11月～2021年3月まで)

➤ 縦断研究

患者登録期間：倫理審査委員会承認後から1年1ヶ月間

(予定期間：2014年11月～2015年11月まで)

観察（追跡）期間：登録後2年

(予定期間：2014年11月～2017年11月まで)

12. 評価項目の定義

➤ 疾患登録の評価項目

- ・てんかんの診断と原因
- ・死亡率

イベントの定義はあらゆる原因による死亡とする。

発病日から死亡日、または追跡調査日までを観察期間とする。

死亡率はイベント数／観察期間（人年）により推定する。

・登録時の患者情報（知的発達障害、神経・精神所見、併存障害、発作、脳波・画像所見、治療歴、社会生活状況）

➤ 縦断研究の評価項目

- ・患者情報の経時的な推移（知的発達障害、神経・精神所見、併存障害、発作、脳波・画像所見、治療歴、社会生活状況）
- ・発症または診断名変更時から2年後の改善度（知的発達障害、発作型、全体の改善度）

13. 統計学的考察

1) 目標登録症例数の設定根拠

希少難治性てんかんは、予備的調査では10万人あたり4人程度と予想され、我が国には4,000人相当の患者の存在が想定される。ほぼすべての患者が医療機関を受診していると考えられるが、本研究が医療機関すべてをカバーするのは困難である。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2016年度末で1,500例を超えているため、さらに4年の実施期間の延長および対象の拡大により3,000例を目標とする。

発症率にほぼ地域的偏りはないと仮定し、症例登録の進捗状況の監視から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レジストリ・コーディネータにより登録推進の啓発を重点的に行う予定である。

本研究では、不適格症例及び解析除外症例はわずかしか予想されない。それらは、発症時年齢が不明の場合、てんかん発作を有さずかつててんかん性脳症に属さない症例であるが、それらが数多く登録されることは予想されない。

2) 解析対象集団

全体の解析対象集団：

登録された症例のうち解析対象集団は下記の通りである。

- 現在あるいはかつて希少難治性てんかん症候群の診断がされた症例
- その他の希少難治性てんかんとして登録された症例のうち、発作の存在か脳波異常の存在かのどちらかもしくは両者がある症例

疾患登録の解析対象集団：

全体の解析対象集団のうち、疾患登録の時期で限定した症例

縦断研究の解析対象集団：

全体の解析対象集団のうち2014年11月から2015年11月末日までに新規に希少難治性てんかんを発症した症例、または新たに診断名が変更された症例

3) 解析項目・方法

疾患登録

- ・登録患者数、診断が変わった患者数を示す。

- ・ 診断分類別、および原因疾患分類について頻度集計を行う。発病年別にも算出する。
- ・ 全体、および診断分類別の死亡率を人年法により算出する。
- ・ 登録時情報（発達・認知障害、神経・精神所見、併存障害、発作、脳波所見、CT/MRI）について、要約統計量、または頻度集計を行う。
- ・ 発症からの罹病期間と症状等の関係を、散布図、頻度分布表などで示す。

縦断研究

- ・ 登録患者数、診断が変わった患者数を示す。
- ・ 発病時年齢、性別、初発時住所、てんかんの診断、原因について、頻度集計、または要約統計量を算出する。
- ・ 発達・認知障害、神経・精神所見、併存障害、発作、脳波所見、CT/MRI、治療歴、社会生活状態について、経時的な推移や改善度を記述統計量、または推移図で表す。初発例と診断が変わった患者別にサブグループ解析を行う。

4) 中間解析と解析時期

疾患登録の解析は、毎年 11 月までの登録例を用いて実施する。目的は、登録実態の把握、登録推進の啓発のための資料入手、およびその時点での患者情報を分析して研究班、厚生労働省および患者家族を含めた一般人に成果を公開するためである。疾患登録の死亡の解析は、2020 年 11 月までの登録例を用いて実施する。縦断研究の最終解析は登録例の 2 年後の観察終了しデータ固定を行った後に実施する。

14. 症例報告書の記入と提出

1) 様式と提出期限

症例報告書（CRF）は単票型であり、WEB 入力にて行う。可能なかぎり多数の登録および追跡を行う。

2) 記入方法

症例報告書の WEB 入力は医師（あるいは医療事務補助者）が行い、画面上の指示に従い、必須設定されたすべての項目およびオプション項目に入力する。

3) 送付方法

該当なし

4) 症例報告書内容の確認と問い合わせ

症例報告書の WEB 入力に不備があればデータセンターより確認のメールが届けられる。研究方法一般の問い合わせは RES-R 事務局にて、症例報告書 WEB 入力の問い合わせはデータセンターで受け付けられる。

15. 試験管理

1) 進捗管理

当該試験の進捗状況は、研究代表者および研究分担者が監視し、各地域に配するレジストリ・コーディネータおよび各学会担当者（てんかん学会、小児神経学会、神経学会、脳神経外科学会）、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を活用して周知し、登録を推進する。

2) 試験の品質管理

データセンターに収集される症例登録票および追跡票にもとづく中央モニタリングを実施している。二重登録がないかどうかをチェックする方法については、17. 倫理的事項に記載した。登録項目の不記載については、電子的に収集された症例登録票および追跡票の内容について中央モニタリングにて確認、管理する。

16. 各種委員会

必要に応じて委員会を立ち上げることもありうるが、研究開始時点であらかじめ想定しているものはない。

17. 倫理的事項

1) 遵守すべき諸規則

- 世界医師会ヘルシンキ宣言
- 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針

2) 説明文書・同意書（様式）の作成と改訂

- 説明文書・同意書および同意撤回書の様式（第1～第3版まで使用）
 - ◇ 別紙様式参照
- 情報公開文書の様式（第4版以降使用）
 - ◇ 別紙様式参照
- 承認・改訂の手続き
 - ◇ 説明文書、同意書、情報公開文書および同意撤回書については研究代表者が主体となって作成し、承認・改訂については倫理審査委員会の承認を得るものとする。
- 代諾者について
 - ◇ 知的障害等により同意能力がないと客観的に判断される場合、15歳未満の場合には代諾者（当該被験者の法定代理人等、被験者の意思及び利益を代弁できると考えられる者）から同意を取得する。

3) 実施医療機関における実施許可の取得

- 当該試験の実施にあたっては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必要とする。

4) 個人情報の保護

- 被験者の個人情報については連結可能匿名化し、漏洩することのないよう厳重に管理をする。
- 個人情報を含め、全ての入力データは送信する際に暗号化されてデータサーバーに送られる（SSL 通信）。
- 以下の管理を行う為に個人情報を利用する。
 - ◇ 全施設において(同一・異施設間も含む)、同一患者に同じ疾患名が複数回入力される状態を二重登録というが、本研究では、同一施設内での二重登録を管理するために診察券番号を利用する。又、異なる施設間での二重登録を管理するために、イニシャル、性別、生年月日を利用する。
 - ◇ オンライン疾患登録画面上で、同一患者における同一疾患の二重登録の可能性が疑われた場合、データセンター宛に患者確認のメールが送信される。これについて該当施設担当医に重複患者でないことが確認された場合のみ登録が可能となる。
 - ◇ 診察券番号は、二重登録のチェックに限り利用される。それ以外の全ての用途において、本疾患登録システム上で付与された連結可能匿名化された RES-R 疾患登録番号を利用する。
 - ◇ 「研究班としての個人情報保護に関する考え方」については別添2を参照

18. 試験の費用負担

1) 資金源及び財政上の関係

本研究の資金源は「厚生労働科学研究費補助金」であり、起こりうる利害の衝突はない。

2) 臨床試験に関する費用

本研究はすべて保険診療の範囲内で行われ、医療費の自己負担分が発生する場合には被験者が負担をする。

3) 健康被害に対する補償

本研究は侵襲性を有しない観察研究であるため補償保険には加入していないが、本研究の実施により被験者に対して健康被害が生じた場合は、各実施医療機関において責任を持って治療を行い、医療費又は医療手当を用いた補償措置を講じる。

19. 研究計画書の改訂および研究責任者の変更

研究計画書の改訂および研究責任者の改訂にあたっては、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必要とする。

20. 試験の早期中止

本試験の目的を早期に達成した場合、本試験を継続する意義がもはや存在しなくなった場合、研究資金が枯渇した場合には中止もありうる。

21. 試料等の保存

研究代表者は、本試験にかかわるすべてのデータを、当該研究の終了について報告された日から5年を経過した日、又は当該研究の結果の最終の公表について報告された日から3年を経過した日のいずれか遅い日まで保存する。

22. 試験の公表と成果の帰属

1) 臨床試験登録

UMIN 臨床試験登録 ID : UMIN000015074

2) 成果の帰属

- 本研究の成果は、本研究の研究代表者及び研究分担者・協力者等、所属する研究機関に帰属する。
- 各施設が有するデータの活用と本研究に登録したデータの全体活用は、お互いの使用の自由度を制限し合うものではない。
- 公表論文の著者決定については、研究代表者及び研究分担者で話し合うものとする。
- 二次調査で得られた成果の発表は、二次調査を主導した研究者が行うものとする。ただし、本レジストリの枠内で行われた研究であることを明記し（情報の二次利用）、協力を得た研究者を共著者もしくは謝辞に含める。

23. 試験組織

研究代表者：井上有史

連絡先：静岡市葵区漆山886 静岡てんかん神経医療センター TEL:054-245-5446

試験事務局：希少てんかん症候群登録システム RES-R 事務局 井上有史

連絡先：静岡市葵区漆山886 静岡てんかん神経医療センター TEL:054-245-5446

統計解析責任者：嘉田晃子（名古屋医療センター）

データマネジメント責任者：齋藤明子（名古屋医療センター）

イベント評価委員：今井克美（静岡てんかん神経医療センター）

画像評価担当：白石秀明（北海道大学）

病理組織担当：柿田明美（新潟大学脳研究所）

症例登録センター：名古屋医療センター臨床研究センター

連絡先：愛知県名古屋市中区三の丸4-1-1

24. 文献

1. Bureau M, Genton P, Dravet C, Delgado-Escueta AV, Tassinari CA, Thomas P et al eds., Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence, 5th edition. Montrouge, John Libbey Eurotext, 2012 (井上有史監訳：てんかん症候群：乳幼児・小児・青年期のてんかん学第5版、中山書店、2014)
2. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「乳幼児破局てんかんの実態と診療指針に関する研究（大槻班）」平成23年度総括分担研究報告書、2012
3. Oguni H, Otsuki T, Kobayashi K, Inoue Y, Watanabe E, Sugai K et al. Clinical analysis of catastrophic epilepsy in infancy and early childhood: Results of the Far-East Asia Catastrophic Epilepsy (FACE) study group. Brain Development 2013;35:786-92.
4. 大槻泰介、井上有史、須貝研司、小国弘量、永井利三郎編：稀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、診断と治療社、東京、2013.
5. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業「稀少難治てんかんに関する調査研究（大槻班）」平成24-25年度総合研究報告書、2014.3
6. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Helen Cross J, van Emde Boas W et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009Epilepsia, 2010;51(4):676-685.
7. 日本てんかん学会編：稀少てんかんの診療指標、診断と治療社、東京、2017

別添書類

- ・てんかんの原因疾患一覧
- ・研究班としての個人情報収集に関する考え方
- ・予定実施医療機関

別添1：てんかんの原因疾患一覧

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、異所性灰白質、多小脳回・傍シルヒウス裂症候群・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、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、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、 β 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、CPTI 欠損症、CPTII 欠損症、TRANS 欠損症、全身性カルニチン欠損症、グルタル酸血症 II 型、その他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
22. 外傷
23. 上記に当てはまらない原因疾患

別添2: 研究班としての個人情報収集に対する考え方

厚生労働省からの医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン（平成16年12月24日通知、平成18年4月21日改正）に「個人情報」は以下の様に記載されている：

法令上「個人情報」とは、生存する個人に関する情報であり、個人情報取扱事業者の義務等の対象となるのは、生存する個人に関する情報に限定されている。本ガイドラインは、医療・介護関係事業者が保有する生存する個人に関する情報のうち、医療・介護関係の情報を対象とするものであり、また、診療録等の形態に整理されていない場合でも個人情報に該当する。また「個人情報が研究に活用される場合の取扱い」としては特に以下のように記載されている。近年の科学技術の高度化に伴い、研究において個人の診療情報等や要介護認定情報等を利用する場合が増加しているほか、患者・利用者への診療や介護と平行して研究が進められる場合もある。又、法第50条第1項においては、憲法上の基本的人権である「学問の自由」の保障への配慮から、大学その他の学術研究を目的とする機関等が、学術研究の用に供する目的をその全部又は一部として個人情報を取り扱う場合については、法による義務等の規定は適用しないこととされている。

従って、この場合には法の運用指針としての前述のガイドラインは適用されるものではないが、これらの場合においても、法第50条第3項により、当該機関等は、自主的に個人情報の適正な取扱いを確保するための措置を講ずることが求められており、これにあたっては、医学研究分野の関連指針（臨床研究に関する倫理指針や疫学研究に関する倫理指針など）と共に個人情報取扱いに関する配慮が必要であると解釈できる。

診療ID、生年月日、イニシャルなどは個人情報であり、医療機関外へのデータ提出の可否については、各医療機関により、考え方や対応が異なり、例えば生年月日や患者診療IDについて医療機関外に提出してはいけないという施設が実在する可能性がある。しかし仮に、生年月日の日付までのデータが取得できない場合、（経験上、担当医から報告される患者年齢は必ずしも正確であると言えないことが実情であることから）以下の問題が発生し得る。

- ✓ てんかん疾患は、年齢が予後を規定する重要な因子とされているものが多く存在し、治療方針を決定する際の重要な情報として用いられているため、臨床試験の患者選択基準の評価に含めることが多いが、この正確性の判定が出来なくなる。本来、適格ではない年齢層の患者を登録させることで被験者に不要なリスクを生じる原因になる。
- ✓ てんかん疾患に対する抗てんかん剤を用いた治療は、長期(数年～一生)に渡り継続的に行われる。試験治療薬剤投与量は、身長、体重などの身体的特性のみならず、年齢に即した調整がなされる場合が存在するが、これが適用できないという危険性に被験者を晒してしまうことに繋がる（ヘルシンキ宣言の原則に反する）。また、試験薬剤投与に伴う有害事象評価において用いる臨床検査基準値についても年齢に応じた変化を考慮して行われている現状であるが、この評価が困難になることがあり、毒性に関する正確な情報を収集することが出来なくなり、研究グループや被験者へ不正確な情報が配信されることに繋がる（被験者の不要なリスクを高めてしまう）。
- ✓ 重要な予後因子である年齢別治療成績を評価する際に、正しい年齢情報が必要であるが、これが把握できない為、将来的に研究成果を国内外に発信する際に不正確性を伴うデータを報告する非科学的なものにしてしまう可能性がある（これもヘルシンキ宣言の原則に反

する)。また、診療ID、イニシャル、生年月日等の個人情報が得られない場合も下記のような問題を抱えることになる。

- ✓ てんかん疾患の治療成績向上が期待できるようになってきた為、身体的・心理的・社会的併存症などの長期的なモニタリングが重要な評価項目となってきている。長期間にわたり患者を追跡する為には、患者を取り違えたり誤って登録されることなく“適切に”登録され(重複登録などの除外、存在しない患者の除外など)、かつ登録された患者を長期取り違えたり、見失ったりすることなく、追跡できるように状況を整備することが必要不可欠である。尚、診療IDは当該施設における連結可能匿名化番号に相当し、実名との対応表が同時に提出されなければ、倫理的な問題は最小限に抑えられる旨が示されている(「臨床研究に関する倫理指針質疑応答集(Q&A)の改正について」(医政研発第0612001号、平成21年6月12日)。日本臨床試験研究会第3回学術集会総会(於福岡)の分科会:「臨床試験と個人情報」においても、診療IDや生年月日等の情報を用いずに施設内で定めた2nd IDを外部のデータセンターに送付する方法などが提案されることがあるものの、対応表の管理や引き継ぎが適切に行われなかったことによるトラブルの発生もあり、特に長期的な追跡を要する臨床試験においては避けるべきであるという見解での議論が行われた。JCOGなどのデータセンターにおいては、このような問題を回避するため、診療ID、生年月日、イニシャル等の個人特定の為の情報を取得する方針が示されている

<http://www.jcog.jp/basic/policy/A_020_0010_31.pdf>。尚、本研究グループにおいては、患者氏名、住所、電話番号等の強固な個人情報は、患者同定の為に用いない方針である。

以上のように被験者の安全性を確保するため、及び可能な限り完全な臨床試験結果を得て国内外へ情報発信するためという多側面から、これらの個人情報は極めて重要な役割を有する。尚、参加医療機関側に各研究用の個人情報管理者が存在すればこれらの問題は回避できる可能性があるが、てんかん患者の研究など追跡期間が長期間に及ぶ場合、これは非現実的である。更に、本研究に関連する情報の開示、訂正などの請求に対応する際もこのような事情が不利益を生じさせる可能性があり、その都度各医療機関に問合せをするのではなく、中央データセンター内での体制を整備する方が効率的である。

ヘルシンキ宣言の第30条には、「結果の完全性と正確性に関する説明責任を負う」との内容が記載されている。臨床試験を遂行する上で、個人情報を本人の同意する目的の範囲内で利用し、目的外使用や不正流出の防止に注意する限り、その使用は「個人情報の保護に関する法律」にも呼応したものであり、研究への個人情報利用については許容される範囲内であると考えられる。

別添 3: 希少難治性てんかんのレジストリ構築による総合的研究

予定実施医療機関・責任医師：

静岡てんかん・神経医療センター	井上有史
東京女子医大病院	小国弘量
福岡大学病院	廣瀬伸一
新潟大学脳研究所	柿田明美
北海道大学病院	白石秀明
東北大病院	神 一敬
聖マリアンナ医科大学病院	山本 仁
西新潟中央病院	白水洋史
国立精神・神経医療研究センター	須貝研司
大阪大学病院	青天目信
岡山大学病院	小林勝弘
長崎医療センター	本田涼子
京都大学病院	池田昭夫
自治医科大学病院	川合謙介
愛知医大病院	奥村彰久
埼玉県立小児医療センター	浜野晋一郎
順天堂大学病院	菅野秀宣
久留米大学病院	弓削 康太郎
大阪府立母子保健総合医療センター	岡本伸彦
NTT 東日本関東病院	松尾 健
東京都立神経病院	松尾 健
県立延岡病院	中村賢二
東京医科歯科大学医学部附属病院	水野朋子（林 雅晴）
昭和大学病院	加藤光広
医療法人社団浅ノ川 浅ノ川総合病院	中川裕康
岩手医科大学附属病院	荒谷菜海
聖マリア病院	松石豊次郎

希少てんかんに関する調査研究

(臨床研究に関する公開情報)

当院では、下記の臨床研究を実施しております。この研究の計画、研究の方法についてお知りになりたい場合、この研究にカルテ情報を利用することをご了解できない場合など、お問い合わせがありましたら、以下の「問い合わせ先」へご照会ください。なお、この研究に参加している他の方の個人情報や、研究の知的財産等は、お答えできない内容もありますのでご了承ください。

[研究課題名] 希少てんかんに関する調査研究

[研究責任者] ○○○○病院

△△△△

[研究の目的]

近年、てんかんの研究は非常に進んでいます。特に脳波や画像診断(MRI など)の進歩、遺伝子の発見やその応用は、今後の診断・治療法の開発に大きく貢献することが期待されています。

しかしてんかんという病気は一樣ではありません。原因がさまざまで、それによって治療の方法や見通しが少しずつ異なってきます。稀な原因による患者数の少ない(希少な)タイプでは、病気の全体を把握することが難しく、適切な治療法の導入も遅れてしまいがちです。このような場合には、原因や症状が同じ患者さんからできるだけ多くの情報を集め、いろいろな角度から検討することで、病気の理解や治療法の開発を進めていくことが必要になります。

もし新しい治療法が見つかった場合、医療現場で現実に提供できるようになるには、その治療法が本当に患者さんに有効で安全性に問題がないことを証明する作業が必要です。このように新しい治療法を患者さんに試みることを臨床研究といい、その中で新しいお薬や医療機器を国に承認してもらうことを目的としている臨床研究を治験とよびます。新しい治療法が早く医療現場で使えるようにするためには、一定の数の患者さんにご協力をいただいて、臨床研究/治験を円滑に実施することが必要です。高血圧や糖尿病など患者数が多い疾患では、臨床研究/治験に参加いただく患者さんを集めることは容易ですが、患者数が少ない病気ではここでも困難が予想されます。数の確保ができないために、せっかく開発された有効な治療法がいつまでも使えないとすると大きな問題です。

このような問題を克服するため、希少な病気についての世界的な患者登録システムが構築されてきています。これにより、世界規模で患者さんの情報を登録し、多くの情報から病気の理解をすすめる、原因あるいは治療法を見つけ出し、臨床研究/治験の対象となる患者さんを速やかに把握し、実施することができます。私たちは、このような情勢を踏まえて、日本でも希少てんかん症候群(疾患)患者登録システム(RES-R)を構築することとしました。

この登録システムは、患者さんの種々の情報を集約することにより、病気の全体像とその影響を明らかにし、病気の原因の究明や新しい治療法の開発に役立てるとともに、患者さんやご家族がどのような医療・福祉ケアを必要としているのかを分析して政策提言につなげることを目的として

います。また患者さんには臨床研究/治験の情報をお知らせし、広く公平にそして効率的に臨床研究/治験に参加できる機会をご提供したいと考えています。

[研究の方法]

●対象となる患者さん

31 項目のてんかん症候群及び 23 項目の原因疾患(および原因不明)に該当する患者さんに登録をお願いしています。

希少てんかん症候群

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. 特発性全般てんかん症候群
23. 家族性てんかん症候群
24. 自然終息性(良性)小児てんかん
25. 反射てんかん症候群
26. Jeavons 症候群
27. 新生児てんかん
28. 高齢(初発)てんかん
29. その他の焦点てんかん
30. その他の全般てんかん
31. その他の未決定てんかん

希少てんかんの原因疾患

1. 神経皮膚症候群
2. 皮質発達異常による奇形
3. ミトコンドリア病
4. ライソゾーム病
5. ペルオキシソーム病
6. アミノ酸代謝異常症
7. 尿素サイクル異常症
8. 有機酸代謝異常症
9. 銅代謝異常症
10. 脂肪酸代謝異常症
11. クレアチン代謝異常症
12. 糖代謝異常症
13. 神経伝達物質異常症
14. ビタミン／補酵素依存症
15. その他の代謝障害
16. 変性疾患
17. 腫瘍
18. 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
22. 外傷
23. 上記に当てはまらない原因疾患
24. 不明

●研究期間:2014年11月1日から2021年3月31日

●利用するカルテなどの情報

入力日、病院カルテ番号、患者さんのイニシャル、生年月日、性別、双胎の有無、居住都道府県、発病日、診断名、原因疾患、遺伝子検査の有無とその所見、染色体・アレイ CGH 検査の有無とその所見、担当医師所属施設、担当医師、診察の所見、発達検査の所見、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、誘因、脳波所見、画像所見、薬物治療や外科治療の有無と内容、その他の治療、現在の社会生活状況、利用制度。(新たな情報があればその都度更新します)

●情報の管理

患者さんの診療情報は、インターネットを介して提出され、研究期間中は、名古屋医療センター臨床研究事業部データセンターにて管理、集計、保管されます。当該研究終了後は研究代表者の

下で、研究の終了について報告された日から5年を経過した日又は当該研究の結果について最終公表が行われた日から3年を経過した日のいずれか遅い日までの期間以上、適切に保管・管理されます。原資料については参加施設にて上記と同等期間、適切に保管されます。

[研究組織]

この研究は、多施設との共同研究で行われます。研究で得られた情報は、共同研究機関内で利用されることがあります。

●研究代表者(研究の全体の責任者):

国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター 井上有史

●その他の参加予定医療機関・責任者:

東京女子医大病院	小国弘量
福岡大学病院	廣瀬伸一
新潟大学脳研究所	柿田明美
北海道大学病院	白石秀明
東北大病院	神 一敬
聖マリアンナ医科大学病院	山本 仁
西新潟中央病院	白水洋史
国立精神・神経医療研究センター	須貝研司
大阪大学病院	青天目信
岡山大学病院	小林勝弘
長崎医療センター	本田涼子
京都大学病院	池田昭夫
自治医科大学病院	川合謙介
愛知医大病院	奥村彰久
埼玉県立小児医療センター	浜野晋一郎
順天堂大学病院	菅野秀宣
久留米大学病院	弓削 康太郎
大阪府立母子保健総合医療センター	岡本伸彦
NTT 東日本関東病院	松尾 健
東京都立神経病院	松尾 健
県立延岡病院	中村賢二
東京医科歯科大学医学部附属病院	水野朋子(林 雅晴)
昭和大学病院	加藤光広
医療法人社団浅ノ川 浅ノ川総合病院	中川裕康
岩手医科大学附属病院	荒谷菜海
聖マリア病院	松石豊次郎

[個人情報の取扱い]

研究に利用する情報には個人情報が含まれますが、院外に提出する場合には、お名前、住所など、個人を直ちに判別できる情報は削除し、研究用の番号を付けます。また、研究用の番号とあなたの名前を結びつける対応表を当院の研究責任者が作成し、研究参加への同意の取り消し、診療情報との照合などの目的に使用します。対応表は、研究責任者が責任をもって適切に管理いたします。

情報は、当院の研究責任者及び情報の提供先である研究代表者が責任をもって適切に管理いたします。研究成果は学会や学術雑誌で発表されますが、その際も個人を直ちに判別できるような情報は利用しません。

この研究に関することについて、わからないことや、聞きたいこと、また何か心配なことがありましたら、いつでも遠慮なく担当医におたずねください。

[問い合わせ先]

井上有史

静岡てんかん神経医療センター内

希少てんかん症候群患者登録システム (RES-R) 事務局

〒420-8688 静岡市葵区漆山 886

Tel: 054-245-5446

ホームページ: www.res-r.com

RES-R 実施計画書改訂一覧

2017年12月19日
RES-R 研究代表者
静岡てんかん神経医療センター
井上 有史

1. 改訂申請内容

※下線部に修正

【実施計画書】			
改訂箇所	改訂前	改訂後	修正・変更理由
6. 説明と同意	記載なし	<p>本試験開始以降、平成29年12月以前は、前述の通り被験者又は代諾者より文書による同意を得て実施されたが、本研究は、新たに試料・情報を取得することではなく、既存情報のみを用いて実施する学術研究であるため再考され、研究に関する情報を公開（RESR 及び研究代表者施設のホームページへの掲載）し、研究が実施されることに対する拒否機会を保障して行うオプトアウト形式を採用する。当試験の参加について被験者又は代諾者からの辞退の申し出には適切に対応する。</p> <p>なお、公開する情報は、以下の内容を含むものとする。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 試料・情報の利用目的及び利用方法 2) 利用する試料・情報の項目 3) 利用する者の範囲 4) 試料・情報の管理について責任を有する者の氏名又は名称 5) 研究対象者の求めに応じて、研究対象者が識別される試料・情報の利用を停止すること及びその求めを受け付ける方法 6) 研究計画書及び研究の方法に関する資料を入手又は閲覧できる旨 	オプトアウトへの変更

【実施計画書】			
改訂箇所	改訂前	改訂後	修正・変更理由
		(他の研究対象者の個人情報及び知的財産の保護等に支障がない範囲内に限られる旨を含む。) 並びにその入手・閲覧の方法	
17. 倫理的事項 2) 説明文書・同意書(様式)の作成と改訂	<ul style="list-style-type: none"> ▶ 説明文書・同意書および同意撤回書の様式 ◇ 別紙様式参照 ▶ 承認・改訂の手続き ◇ 説明文書、同意書および同意撤回書については研究代表者が主体となって作成し、承認・改訂については倫理審査委員会の承認を得るものとする。 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ 説明文書・同意書および同意撤回書の様式(第1～第3版まで使用) ◇ 別紙様式参照 ▶ <u>情報公開文書(第4版以降使用)</u> ◇ <u>別紙様式参照</u> ▶ 承認・改訂の手続き ◇ 説明文書、同意書、<u>情報公開文書</u>および同意撤回書については研究代表者が主体となって作成し、承認・改訂については倫理審査委員会の承認を得るものとする。 	オプトアウトへの変更

下記につきましては、エンドポイントに影響を及ぼす事項でもないこと、被験者の安全性を最大限に確保することが主目的の記載箇所等の変更になることから、修正・補足として対応させて頂きたいと考えます。詳細は下記に示します。

宜しくご了解いただけますようお願い申し上げます。今後ともどうぞ宜しくお願い申し上げます。

修正箇所	修正前	修正後
<p>17.倫理的事項 4) 個人情報の保護</p>	<p>全施設において(同一・異施設間も含む)、同一患者に同じ疾患名が複数回入力される状態を二重登録というが、本研究では、同一施設内での二重登録を管理するために施設診療 ID を利用する。 (以下省略) 施設診療 ID は、二重登録のチェックに限り利用される。</p>	<p>全施設において(同一・異施設間も含む)、同一患者に同じ疾患名が複数回入力される状態を二重登録というが、本研究では、同一施設内での二重登録を管理するために<u>診察券番号</u>を利用する。 (以下省略) <u>診察券番号</u>は、二重登録のチェックに限り利用される。</p>

てんかんの死因に関する横断調査

実施計画書

研究計画書番号：JRESG-COD

研究代表者

東北大学大学院 てんかん学分野/東北大学病院 てんかん科

神 一敬

Ver. 1 2017年10月31日

Ver. 1.1 2017年12月6日

Ver. 1.2 2017年12月25日

Ver. 1.3 2018年1月15日

機密情報に関する注意

本研究計画書は、機密情報であり、本研究に参加する研究実施機関、研究責任者、研究分担者、CRC、研究審査委員会、臨床研究審査委員会、中央判定委員会、データセンター、モニター、監査責任者・担当者、検査実施機関、開発業務受託機関等の研究関係者に対して提供されるものです。

本研究計画書は、研究対象者に対して本研究の内容を説明する場合を除き、研究責任者の文書による同意なしに、いかなる第三者にも開示又は本研究の目的以外に利用することはできません。

目次

1. 研究の目的	5
2. 研究の背景及び意義	5
3. 研究対象者及び適格性の基準	5
3.1. 研究対象患者	5
3.2. 選択基準	5
3.3. 除外基準	6
4. 研究の方法	6
4.1. 研究の種類・デザイン	6
4.2. 研究・調査項目	6
4.3. 二重登録への対応	6
5. 評価項目	6
6. 統計的事項	7
6.1. 目標症例数	7
6.2. 統計解析の方法	7
7. スケジュールあるいは研究期間	7
8. 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益	7
8.1. 負担並びに予測されるリスク	7
8.2. 予測される利益	7
9. 研究の変更、中止・中断、終了	8
9.1. 研究の変更	8
9.2. 試験の中止	8
9.3. 研究の中止、中断	8
9.4. 研究の終了	8
10. 研究の科学的合理性の根拠	8
11. 研究対象者からインフォームド・コンセントを受ける手続き	8
12. 個人情報等の取扱い	9
13. 情報の保管及び廃棄の方法	9
14. 研究機関の長への報告内容及び方法	10
15. 研究対象者の費用負担、謝礼	10
16. 研究結果の公表	10
17. 研究資金及び利益相反	10
18. 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応	11
19. 研究業務の委託	11

20. 研究の実施体制.....	11
20.1. 研究代表者.....	11
20.2. データ管理.....	12
20.3. 研究参加予定施設 研究責任者.....	12
21. 参考資料・文献リスト.....	13

1. 研究の目的

わが国におけるてんかん患者の死因を調査し、sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP)の発生割合を明らかにする。SUDEPに至った患者の臨床的特徴および死亡状況を明らかにする。

2. 研究の背景及び意義

てんかん患者における突然死のリスクは一般健常人の約27倍であると報告されている¹。てんかん患者の突然死の原因として、外傷、溺水、自殺などがよく知られているが、一方、原因不明の突然死の存在が古くから知られており、sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP)と呼ばれる。SUDEPは、「良好な状況にあるてんかん患者に起きる、突然の、予期せぬ、外傷や溺水が原因ではない死」と定義され²、てんかん患者の死因の10%を上回るとされている。

SUDEPの年間1,000人当たりの発生率は海外の地域ベースの疫学研究で0.09～2.3件、てんかん専門施設における研究で1.1～9.3件と報告されているが³、わが国における疫学調査は行われていない。

SUDEPの危険因子として、①高い発作頻度、②強直間代発作の存在、③抗てんかん薬の多剤併用、④頻回の薬剤変更、⑤怠薬や急な服薬中断、⑥夜間監視の欠如、⑦長い罹病期間、⑧若年成人、⑨男性などが挙げられているが⁴、わが国での現状は把握されていない。

3. 研究対象者及び適格性の基準

3.1. 研究対象患者のうち、3.2. 選択基準をすべて満たし、かつ3.3. 除外基準のいずれにも該当しない患者を対象とする。

3.1. 研究対象患者

2018年1月（倫理委員会承認後）から2021年3月31日までに研究グループにおいて、てんかんと診断された症例のうち、死亡が確認された症例を対象とする。

3.2. 選択基準

- (1) てんかんの診断を受けた患者
- (2) 登録時に死亡が確認された患者

3.3. 除外基準

(1)代諾者又は法定代理人などより研究協力に対する辞退の申し出がある患者

4. 研究の方法

4.1. 研究の種類・デザイン

横断研究

4.2. 研究・調査項目

研究対象者について、診療録より下記の臨床情報を取得する。いずれの項目も研究対象者の生前時、通常診療の中で確認されることが多い項目であるが、*で示した項目は、必ずしも聴取されていない可能性が有り、その場合は、研究対象者の死後に、遺族、同居人などに電話連絡し、追加情報を聴取する。

- ・死因
- ・突然死の状況・場所・死亡時の姿勢*、死亡の季節
- ・背景情報：

死亡時年齢、性別、発症年齢、てんかん分類、発達遅滞、主な発作型、全発作頻度、強直間代発作（二次性全般化発作を含む）の頻度、てんかん重積の既往、最終発作からの期間*、服用抗てんかん薬数*、抗精神病薬、ベンゾジアゼピン系薬剤、同居人の有無*、ベッドパートナーの有無*、剖検の有無、入浴頻度*、入浴中の同伴者有無*

4.3 二重登録への対応

同一患者が複数回登録される状態（二重登録）を避けるため、施設患者番号、イニシャル、性別、生年月日、住所市区町村郡のJISコードを利用する。二重登録の可能性が疑われた場合、施設担当医師に確認の上、重複患者でない場合のみ登録が可能となる。

5. 評価項目

死因、突然死（SUDEP）死亡時の状況、剖検の有無およびその種類

6. 統計的事項

6.1. 目標症例数

165例

設定根拠:

研究期間内に登録される症例数とする。参加予定33施設において1施設あたり約5例登録される見積もりで、165例の登録が予想される。

6.2. 統計解析の方法

死因別の頻度集計を行う。

死因別に患者背景、死亡時の状況について要約統計量または頻度集計を行う。

7. スケジュールあるいは研究期間

2018年1月（倫理委員会承認後）～西暦2021年3月31日

8. 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益

8.1. 負担並びに予測されるリスク

本研究は観察研究であり、本研究に参加することによる研究対象者に生じる負担並びにリスクはない。なお、本研究の調査項目の一部（突然死の状況・場所・死亡時の姿勢、最終発作からの期間、服用抗てんかん薬数、同居人の有無、ベッドパートナーの有無）については、研究対象者の生前時に聴取出来ていない場合、死後に遺族や代諾者より聴取することで情報収集するため、質問に伴う心理的負担が発生する可能性が有る。なお、当該リスクに関しては、十分な説明を行い自由意思による同意を得て調査を実施することで遺族・代諾者への心理的負担のリスクを最小限に抑える。

8.2. 予測される利益

本研究に参加することによる研究対象者個人への直接的な利益は生じない。研究の成果は、将来のてんかんを罹患し、死亡された方の死亡の特性を把握し、その死因に関連する予後調査により、突然死発症リスクの低減に繋がる有益な知見が得られる可能性がある。

9. 研究の変更、中止・中断、終了

9.1. 研究の変更

研究実施計画書の変更または改訂を行う場合は、あらかじめ倫理委員会の承認を必要とする。

9.2. 試験の中止

以下のいずれかに該当する場合は、研究対象者の試験を中止する

- ・ 研究対象者の遺族、同居人から拒否の申し出があった場合
- ・ 試験全体が中止された場合
- ・ 登録後不適格症例であることが判明した場合
- ・ その他の理由により、研究責任者、研究分担者が試験を中止することが適当と判断した場合

9.3. 研究の中止、中断

研究責任者は、倫理委員会により中止の勧告あるいは指示があった場合は、研究を中止する。また、研究の中止または中断を決定した時は、速やかに研究機関の長にその理由とともに文書で報告する。

9.4. 研究の終了

研究の終了時には、研究責任者は速やかに研究終了報告書を研究機関の長に提出する。

10. 研究の科学的合理性の根拠

本研究の目的について検討した研究は少ないため、横断研究で情報を収集する。

目標症例数の設定根拠及び統計解析の方法は、6. 統計的事項に示す。

11. 研究対象者からインフォームド・コンセントを受ける手続き

本研究は、新たに試料・情報を取得することではなく、既存情報のみを用いて実施する学術研究であり、また死亡例を対象としているため、研究対象者から文書または口頭による同意が得られない。突然死（SUDEP）の状況等について研究対象者の遺族、同居人などより情報を収集するため、遺族、同居人などからの辞退の申し出に対応出来るよう計画した。研究に関する情報を公開（希少てんかん症候群患者登録システム（RES-R）、及び東北大学大学院医学系研究科・医学部のホームページへの掲載）し、研究が実施されることに対する拒否機会を保障する。なお、遺族、同居人などより新たな情報を得る必要がある場合は、情報公開文書を使用して口頭で説明し、同意を得た旨を診療記録に残してから調査を行うこととする。

なお、公開する情報は、以下の内容を含むものとする。

- 1) 試料・情報の利用目的及び利用方法
- 2) 利用する試料・情報の項目
- 3) 利用する者の範囲
- 4) 試料・情報の管理について責任を有する者の氏名又は名称
- 5) 研究対象者の求めに応じて、研究対象者が識別される試料・情報の利用を停止すること及びその求めを受け付ける方法
- 6) 研究計画書及び研究の方法に関する資料を入手又は閲覧できる旨（他の研究対象者の個人情報及び知的財産の保護等に支障がない範囲内に限られる旨を含む。）並びにその入手・閲覧の方法

12. 個人情報等の取扱い

研究に携わる者は、個人情報の取扱いに関して、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守する。調査により得られた情報を取扱う際は、研究対象者の秘密保護に十分配慮する。特定の個人を直ちに判別できる情報（氏名、住所、診療録番号等）は利用せず、研究対象者に符号もしくは番号を付与し、対応表を作成する。対応表は研究責任者が適切に保管し、自施設外に個人を直ちに判別できる情報の持ち出しは行わない。

本研究結果が公表される場合にも、研究対象者個人を直ちに判別できる情報を含まないこととする。また、本研究の目的以外に、本研究で得られた情報を利用しない。

13. 情報の保管及び廃棄の方法

研究責任者は、研究等の実施に関わる文書（申請書類の控え、通知文書、研究対象者識別コードリスト、症例報告書、その他データの信頼性を保証するのに必要な書類または記録など）を適切に保管する。

本研究は、研究代表者が分担研究者となっている平成29年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））「希少てんかんに関する調査研究（H29-難治等（難）-一般-010）、代表：井上 有史（国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター）」班（井上班）が主体となっていく。井上班は全国30施設以上から成る多施設共同研究を実施する研究班であり、これまで3研究以上の臨床研究を実施してきた。データ管理はいずれも名古屋医療センターデータセンターが担当しており、本研究においても同じ電子データ収集システム（electronic data capture, EDC）, "Ptosh" を用いて、電子的症例報告書（electronic case report form, eCRF）を構築した。eCRFを介して入手した被験者臨床情報等に関しては、研究実施中は研究代表者の指示の下、データセンターにて管理し、研究終了後は研究代表者にて、研究の終了について報告された日から5年を経過した日又は当該研究の結果について最終公表が行われた日から3年を経過した日のいずれか遅い日まで、適切に保管・管理される。原資料については参加施設にて

上記と同等期間、適切に保管される。

14. 研究機関の長への報告内容及び方法

以下の場合に文書にて研究機関の長に報告する。

- 1) 研究の倫理的妥当性若しくは科学的合理性を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報であって研究の継続に影響を与えられ考えられるものを得た場合
- 2) 研究の実施の適正性若しくは研究結果の信頼を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報を得た場合
- 3) 研究を終了（中止）した場合
- 4) 研究の進捗状況（年に1回）

15. 研究対象者の費用負担、謝礼

研究へ参加することによる研究対象者の費用負担は発生しない。また、謝礼も発生しない。

16. 研究結果の公表

本研究の結果は学会発表あるいは論文掲載で研究終了後2年以内に公表する予定である。本研究中に収集されたデータは希少てんかんに関する調査研究班に帰属し、あらゆる出版物、論文抄録による研究結果の公表ならびに発表は、研究班の代表者施設（井上有史班長）の事前承諾が必要である。

17. 研究資金及び利益相反

本研究は、研究代表者が分担研究者となっている平成29年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））「希少てんかんに関する調査研究（H29-難治等（難）一般-010）、代表：井上 有史（国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター）」の研究資金で実施する。また、本研究の研究者の個人的な利益相反の管理については、各施設の規定に従う。

18. 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応

研究対象者やその関係者からの相談窓口は、「20.3. 研究参加予定施設 研究責任者」に記した各施設の研究責任者とし、各施設の研究責任者は研究代表者に必要に応じて問合せし対応する。以下に示す研究代表者の連絡先を情報公開文書に記載する。

研究代表者およびその連絡先は以下の通りである。

神 一敬

東北大学大学院 てんかん学分野

東北大学病院 てんかん科

〒980-8575 宮城県仙台市青葉区星陵町2-1

Tel: 022-717-7343, Fax: 022-717-7346

19. 研究業務の委託

研究に関する業務の委託はない。

20. 研究の実施体制

本研究は、研究代表者が分担研究者となっている平成29年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））「希少てんかんに関する調査研究（H29-難治等（難）一般-010）、代表：井上 有史（国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター）」班（井上班）が主体となって行う。井上班は全国30施設以上から成る多施設共同研究を実施する研究班であり、これまで3研究以上の臨床研究を実施してきた。データ管理はいずれも名古屋医療センターデータセンターが担当しており、本研究における症例登録、データ管理、中央モニタリングも同センターが担当する。

20.1. 研究代表者

神 一敬

東北大学大学院 てんかん学分野

東北大学病院 てんかん科

〒980-8575 宮城県仙台市青葉区星陵町2-1

Tel: 022-717-7343, Fax: 022-717-7346

E-mail: jink@med.tohoku.ac.jp

業務：研究計画書の最終承認を行い、研究運営委員会を通じて研究全体を統括する。

20.2. データ管理

名古屋医療センター 臨床研究センター 臨床研究事業部

データ管理室

齋藤 明子

業務：本研究における症例登録、データ管理、中央モニタリングを行う。

20.3. 研究参加予定施設 研究責任者

東北大学大学院 てんかん学分野/東北大学病院	神 一敬
静岡てんかん・神経医療センター	井上有史
東京女子医科大学病院	小国弘量
福岡大学病院	廣瀬伸一
新潟大学脳研究所	柿田明美
北海道大学病院	白石秀明
聖マリアンナ医科大学病院	山本 仁
西新潟中央病院	白水洋史
国立精神・神経医療研究センター	須貝研司
大阪大学病院	青天目信
岡山大学病院	小林勝弘
長崎医療センター	本田涼子
京都大学病院	池田昭夫
自治医科大学病院	川合謙介
愛知医科大学病院	奥村彰久
埼玉県立小児医療センター	浜野晋一郎
順天堂大学病院	菅野秀宣
久留米大学病院	弓削康太郎
大阪府立母子保健総合医療センター	岡本伸彦
NTT東日本関東病院	松尾 健
東京都立神経病院	松尾 健
県立延岡病院	中村賢二
東京医科歯科大学医学部附属病院	水野朋子 (林 雅晴)
昭和大学病院	加藤光広
医療法人社団浅ノ川 浅ノ川総合病院	中川裕康
岩手医科大学附属病院	荒谷菜海
聖マリア病院	松石豊次郎
原クリニック	原 恵子

川崎医院	川崎 淳
小出内科神経科	小出泰道
むさしの国分寺クリニック	加藤昌明
新宿神経クリニック	渡辺雅子
てんかん病院ベーター	大槻泰介

21. 参考資料・文献リスト

1. Holst, A. G. *et al.* Epilepsy and risk of death and sudden unexpected death in the young: A nationwide study. *Epilepsia* **54**, 1613-1620 (2013).
2. Nashef, L., So, E. L., Ryvlin, P. & Tomson, T. Unifying the definitions of sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsia* **53**, 227-233 (2012).
3. Bermeo-Ovalle, A. C., Kennedy, J. D. & Schuele, S. U. Cardiac and autonomic mechanisms contributing to SUDEP. *J. Clin. Neurophysiol.* **32**, 21-29 (2015).
4. Hesdorffer, D. C. *et al.* Combined analysis of risk factors for SUDEP. *Epilepsia* **52**, 1150-1159 (2011).

てんかんの死因に関する横断調査

(臨床研究に関する公開情報)

当院では、下記の臨床研究を実施しております。

臨床研究のうち、患者さんへの侵襲や介入がなく診療情報等の情報のみを用いるような研究については、国が定めた人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（第5章 第12）に基づき「対象となる患者さんのお一人ずつから直接同意を得る必要はありません」が、研究の目的を含めて、研究の実施についての情報を公開し、さらに拒否の機会を保障することが必要とされております。このような手法を「オプトアウト」といいます。このオプトアウトを用いて下記の臨床研究を実施しております。

本研究に関するご質問等がありましたら下記の「問い合わせ先」までお問い合わせ下さい。ご希望があれば、他の研究対象者の個人情報及び知的財産の保護に支障がない範囲内で、研究計画書及び関連資料を閲覧することが出来ますのでお申出下さい。また、カルテ情報が当該研究に用いられることについてご了承いただけない場合には研究対象としないので、下記の「問い合わせ先」までお申出ください。

[研究課題名] てんかんの死因に関する横断調査

[研究責任者] 東北大学大学院 てんかん学分野/東北大学病院 てんかん科

神 一敬

[研究の背景]

てんかん患者における突然死のリスクは一般健常人の方より高い（27倍）ことが知られています。てんかん患者の突然死の原因として、外傷、溺水、自殺などがよく知られていますが、一方で原因不明の突然死の存在が古くから知られており、sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) と呼ばれています。SUDEPは、「良好な状況にあるてんかん患者に起きる、突然の、予期せぬ、外傷や溺水が原因ではない死」と定義され、てんかん患者の死因の10%を上回るとされています。年間1,000人のてんかん患者に対するSUDEPの発生率は海外の地域ベースの疫学研究で0.09～2.3件、てんかん専門施設における研究で1.1～9.3件と報告されていますが、わが国における疫学調査は行われていません。SUDEPの危険因子として、①高い発作頻度、②強直間代発作の存在、③抗てんかん薬の多剤併用、④頻回の薬剤変更、⑤怠薬や急な服薬中断、⑥夜間監視の欠如、⑦長い罹病期間、⑧若年成

人、⑨男性などが挙げられています。わが国での現状は把握されていません。

[研究の目的]

わが国におけるてんかん患者さんの死因を調査し、SUDEPの発生割合を明らかにし、SUDEPに至った患者さんの臨床的特徴および死亡状況を明らかにすることを目的としています。

[研究の方法]

●対象となる患者さん

てんかんの患者さんで、2018年1月（倫理委員会承認後）から2021年3月31日までの間に死亡が確認された方

●研究期間：2018年1月（倫理委員会承認後）から2021年3月31日

●利用するカルテなどの情報

- ・死因
- ・突然死の状況・場所・死亡時の姿勢、死亡の季節
- ・剖検の有無・種類
- ・背景情報（死亡時年齢、性別、発症年齢、てんかん分類、発達遅滞、主な発作型、全発作頻度、強直間代発作の頻度、てんかん重積の既往、最終発作からの期間、服用抗てんかん薬数、抗精神病薬、ベンゾジアゼピン系薬剤、同居人の有無、ベッドパートナーの有無、入浴頻度、入浴中の同伴者有無）

●情報の管理

患者さんの診療情報は、インターネットを介して提出され、研究期間中は、名古屋医療センター臨床研究事業部データセンターにて管理、集計、保管されます。当該研究終了後は研究代表者の下で、研究の終了について報告された日から5年を経過した日又は当該研究の結果について最終公表が行われた日から3年を経過した日のいずれか遅い日まで、適切に保管・管理されます。原資料については参加施設にて上記と同等期間、適切に保管されます。

[研究組織]

この研究は、多施設との共同研究で行われます。研究で得られた情報は、本研究の目的に限り、共同研究機関内で利用されることがあります。

●研究代表者（研究の全体の責任者）：

東北大学大学院 てんかん学分野/東北大学病院 てんかん科 神 一敬

●参加予定医療機関・責任者：

東北大学大学院 てんかん学分野/東北大学病院 神 一敬

静岡てんかん・神経医療センター
東京女子医科大学病院
福岡大学病院
新潟大学脳研究所
北海道大学病院
聖マリアンナ医科大学病院
西新潟中央病院
国立精神・神経医療研究センター
大阪大学病院
岡山大学病院
長崎医療センター
京都大学病院
自治医科大学病院
愛知医科大学病院
埼玉県立小児医療センター
順天堂大学病院
久留米大学病院
大阪府立母子保健総合医療センター
NTT東日本関東病院
東京都立神経病院
県立延岡病院
東京医科歯科大学医学部附属病院
昭和大学病院
医療法人社団浅ノ川 浅ノ川総合病院
岩手医科大学附属病院
聖マリア病院
原クリニック
川崎医院
小出内科神経科
むさしの国分寺クリニック
新宿神経クリニック
てんかん病院ベーテル

井上有史
小国弘量
廣瀬伸一
柿田明美
白石秀明
山本 仁
白水洋史
須貝研司
青天目信
小林勝弘
本田涼子
池田昭夫
川合謙介
奥村彰久
浜野晋一郎
菅野秀宣
弓削康太郎
岡本伸彦
松尾 健
松尾 健
中村賢二
水野朋子（林 雅晴）
加藤光広
中川裕康
荒谷菜海
松石豊次郎
原 恵子
川崎 淳
小出泰道
加藤昌明
渡辺雅子
大槻泰介

[個人情報取扱い]

研究に利用する情報には個人情報が含まれますが、院外に提出する場合には、お名前、住所など、個人を直ちに判別できる情報は削除し、研究用の番号を付けます。また、研究用の番号とあなたの名前を結びつける対応表を当院の研究責任者が作成し、研究参加への同意の取り消し、診療情報との照合などの目的に使用します。対

応表は、研究責任者が責任をもって適切に管理いたします。

情報は、当院の研究責任者及び情報の提供先である研究代表者が責任をもって適切に管理いたします。研究成果は学会や学術雑誌で発表されますが、その際も個人を直ちに判別できるような情報は利用しません。

この研究の関することについて、わからないことや、聞きたいこと、また何か心配なことがありましたら、いつでも遠慮なく担当医におたずねください。

[問い合わせ先]

研究代表者：神 一敬

東北大学大学院 てんかん学分野

東北大学病院 てんかん科

〒980-8575 宮城県仙台市青葉区星陵町2-1

Tel: 022-717-7343, Fax: 022-717-7346

E-mail: jink@med.tohoku.ac.jp

受付番号：

課題名：てんかんの死因に関する横断調査

1. 研究の対象

てんかんの患者さんで当院に通院中または入院中、2018年1月（倫理委員会承認後）から2021年3月までの間に死亡が確認された方

2. 研究期間

2018年1月（倫理委員会承認後）から2021年3月

3. 研究目的

わが国におけるてんかん患者さんの死因を調査し、sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP、原因不明の突然死)の発生割合を明らかにし、SUDEPに至った患者さんの臨床的特徴および死亡状況を明らかにすることを目的としています。

4. 研究方法

研究対象者について、診療録より下記の臨床情報を取得します。また、遺族、同居人などに電話連絡し、下記の追加情報を聴取します。

これらの情報をもとに、死因別の頻度集計を行います。

また、死因別に患者背景、死亡時の状況についても統計解析を行います。

5. 研究に用いる試料・情報の種類

カルテなどの情報

- ・ 死因
- ・ 突然死の状況・場所・死亡時の姿勢、死亡の季節
- ・ 剖検の有無・種類
- ・ 背景情報（死亡時年齢、性別、発症年齢、てんかん分類、発達遅滞、主な発作型、全発作頻度、強直間代発作の頻度、てんかん重積の既往、最終発作からの期間、服用抗てんかん薬数、抗精神病薬、ベンゾジアゼピン系薬剤、同居人の有無、ベッドパートナーの有無、入浴頻度、入浴中の同伴者有無）

6. 外部への試料・情報の提供

患者さんの診療情報は、インターネットを介して提出され、研究期間中は、名古屋医療センター臨床研究事業部データセンターにて管理、集計、保管されます。当該研究終了後は研究代表者の下で、研究の終了について報告された日から5年を経過した日又は当該研究の結果について最終公表が行われた日から3年を経過した日のいずれか遅い日まで、適切に保管・管理されます。原資料については参加施設にて上記と同等期間、適切に保管されます。

7. 研究組織

東北大学病院てんかん科	神 一敬
静岡てんかん・神経医療センター	井上有史
東京女子医科大学病院	小国弘量
福岡大学病院	廣瀬伸一
新潟大学脳研究所	柿田明美
北海道大学病院	白石秀明
聖マリアンナ医科大学病院	山本 仁
西新潟中央病院	白水洋史
国立精神・神経医療研究センター	須貝研司
大阪大学病院	青天目信
岡山大学病院	小林勝弘
長崎医療センター	本田涼子
京都大学病院	池田昭夫
自治医科大学病院	川合謙介
愛知医科大学病院	奥村彰久
埼玉県立小児医療センター	浜野晋一郎
順天堂大学病院	菅野秀宣
久留米大学病院	弓削康太郎
大阪府立母子保健総合医療センター	岡本伸彦
NTT 東日本関東病院	松尾 健
東京都立神経病院	松尾 健
県立延岡病院	中村賢二
東京医科歯科大学医学部附属病院	水野朋子 (林 雅晴)
昭和大学病院	加藤光広
医療法人社団浅ノ川 浅ノ川総合病院	中川裕康
岩手医科大学附属病院	荒谷菜海
聖マリア病院	松石豊次郎
原クリニック	原 恵子

川崎医院
小出内科神経科
むさしの国分寺クリニック
新宿神経クリニック
てんかん病院ベーター

川崎 淳
小出泰道
加藤昌明
渡辺雅子
大槻泰介

8. お問い合わせ先

本研究に関するご質問等がありましたら下記の連絡先までお問い合わせ下さい。
ご希望があれば、他の研究対象者の個人情報及び知的財産の保護に支障がない範囲内で、
研究計画書及び関連資料を閲覧することが出来ますのでお申出下さい。

また、試料・情報が当該研究に用いられることについて患者さんの代理人の方にご了承い
ただけない場合には研究対象としますので、下記の連絡先までお申出ください。

照会先および研究への利用を拒否する場合の連絡先：

研究責任者：神 一敬

東北大学大学院 てんかん学分野

東北大学病院 てんかん科

〒980-8575 宮城県仙台市青葉区星陵町 2-1

Tel: 022-717-7343, Fax: 022-717-7346

研究代表者：神 一敬

東北大学大学院 てんかん学分野

東北大学病院 てんかん科

◆個人情報の利用目的の通知に関する問い合わせ先

保有個人情報の利用目的の通知に関する問い合わせ先：「8. お問い合わせ先」

※注意事項

以下に該当する場合にはお応えできないことがあります。

<人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 第6章第16の1(3)>

- ①利用目的を容易に知り得る状態に置くこと又は請求者に対して通知することにより、研究対象者等又は第三者の生命、身体、財産その他の権利利益を害するおそれがある場合
- ②利用目的を容易に知り得る状態に置くこと又は請求者に対して通知することにより、当該研究機関の権利又は正当な利益を害するおそれがある場合

◆個人情報の開示等に関する手続

本学が保有する個人情報のうち、本人の情報について、開示、訂正及び利用停止を請求

することができます。

保有個人情報とは、本学の役員又は職員が職務上作成し、又は取得した個人情報です。

1) 診療情報に関する保有個人情報については、東北大学病院事務部医事課が相談窓口となります。詳しくは、下記ホームページ「配布物 患者さまの個人情報に関するお知らせ」をご覧ください。（※手数料が必要です。）

【東北大学病院個人情報保護方針】

<http://www.hosp.tohoku.ac.jp/privacy.html>

2) 1)以外の保有する個人情報については、所定の請求用紙に必要事項を記入し情報公開室受付窓口に提出するか又は郵送願います。詳しくは請求手続きのホームページをご覧ください。（※手数料が必要です。）

【東北大学情報公開室】

<http://www.bureau.tohoku.ac.jp/kokai/disclosure/index.html>

※注意事項

以下に該当する場合には全部若しくは一部についてお応えできないことがあります。

<人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 第6章第16の2(1)>

- ①研究対象者等又は第三者の生命、身体、財産その他の権利利益を害するおそれがある場合
- ②研究機関の研究業務の適正な実施に著しい支障を及ぼすおそれがある場合
- ③法令に違反することとなる場合

希少難治性てんかんの臨床病理像に関する 多施設共同観察研究

研究代表者所属：新潟大学脳研究所

研究代表者名：柿田明美

Version 0.1 2017年9月2日

本文書中の情報は、本臨床研究の直接関係者（実施医療機関の長、実施医療機関事務局、研究代表者、研究責任者、臨床研究協力者及び倫理審査委員会等）に限定して提供しています。したがって、臨床研究に参加する被験者から同意を取得する場合を除き、研究代表者の事前の同意なしに、本臨床研究と関係のない第三者に情報を開示することはできません。

改訂履歴

Version 0.1 2016年9月2日 倫理審査委員会 初回提出

目次

1. 概要	4
2. 緒言	6
2.1. 目的	6
2.2. 背景	6
2.2.1. 対象に関する背景	6
2.2.2. 先行研究	6
2.3. 本研究の意義	7
3. 評価項目	7
4. 研究デザイン	8
4.1. デザイン概要	8
4.2. 目標登録症例数	8
4.3. 研究予定期間	8
4.4. デザインの科学的根拠	8
5. 対象	8
5.1. 選択基準	8
5.2. 除外基準	8
6. 中止基準	9
6.1. 研究の中止	9
6.2. 追跡不能	9
7. 評価	9
7.1. 主要評価	9
7.2. 副次評価	10
7.4. バイオマーカー	10
8. 統計	10
8.1. 症例数設計	10
8.2. 解析対象集団	10
8.3. 統計解析	10
8.3.1. 主要解析	11
8.3.2. 副次解析	11
9. 試験管理	11

9.1. 規制要件と倫理	11
9.2. 資金および利益相反	11
9.3. 説明と同意	12
9.4. 研究対象者データの保護	12
9.5. 公表に関する取決め	12
9.6. 試験データの提供	13
9.7. データの品質保証	13
9.7.1. データ管理	13
9.7.2. モニタリング	13
9.7.3. 監査	13
9.7.4. 記録の保存	13
9.8. 試験の早期中止	13
9.9. 研究対象者に対する補償	14
9.9.1. 健康被害に対する補償	14
9.9.2. 研究対象者の負担	14
9.9.3. 相談窓口	14
9.10. ゲノム研究	14
9.11. 実施体制	14
9.11.1. 研究代表者	14
9.11.2. 研究運営委員会	14
9.11.3. 統計解析	14
9.11.4. データセンター	15
9.11.5. 中央検査機関	15
9.11.6. 予定実施医療機関および研究責任者	15
10. 文献	15
11. 付録	16
11.1. 略語・用語	16

1. 概要

1.1. 目的

希少難治性てんかん病巣の臨床病理学的スペクトラムを明らかにする。また、臨床診断と病理診断の一致率を検証し、MRI画像所見や初発年齢等の臨床所見と病理組織像との関連を明らかにする。

1.2. 評価項目

目的	評価項目
主要 <ul style="list-style-type: none"> ● 希少難治性てんかん病巣の臨床病理学的スペクトラムを明らかにする。 	<ul style="list-style-type: none"> ● 臨床病理学的スペクトラム
副次的 <ul style="list-style-type: none"> ● 臨床診断と病理診断の一致率を明らかにする ● 画像所見や臨床所見と病理組織像の関係を明らかにする 	<ul style="list-style-type: none"> ● 臨床診断と病理診断の一致率 ● MRI画像所見や初発年齢等の臨床所見と病理組織像との関連

1.3. 対象

主な選択基準

- (1) 希少てんかん症候群登録システム (RES-R) に登録された患者
- (2) 外科的治療が行われた患者
- (3) 病理組織検体が提出可能な患者
- (4) 文書による同意が取得されている患者

主な除外基準

なし

1. 4. 目標症例数

150例

1. 5. 研究予定期間

総研究予定期間：倫理審査委員会承認日より2020年2月28日まで

登録期間：倫理審査委員会承認日より2019年12月31日まで

1. 6. 研究デザイン

観察研究（横断研究）

1. 7. 研究代表者

新潟大学脳研究所 病理学分野

柿田明美

住所：〒951-8585 新潟市中央区旭町通1-757 新潟大学脳研究所

TEL：025-227-0673 Email: kakita@bri.niigata-u.ac.jp

2. 緒言

2.1. 目的

希少難治性てんかんの臨床病理学的スペクトラムを明らかにする。また、患者さんの症状や経過、医師による診察や簡単な道具(体温計や血圧計, 聴診器など)を用いて得た情報から、これまでに知られて記載されている病気のどれに一致するかを判断する病理診断の一致率を検証しMRI画像や初発年齢等の臨床所見と病理組織像との関連を明らかにする。

2.2. 背景

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および予防が喫緊の課題である。厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 「希少難治性てんかんに関する調査研究」(代表:井上有史)では、全国の研究分担者が協力し、希少てんかん症候群登録システム(RES-R)を構築した。本研究は、RES-Rの登録患者のうち、外科的焦点切除術が施行された患者を対象に、その切除組織の病理組織学的診断を行い、レジストリ登録を行うものである。てんかん原性となる脳病巣においては、発生異常、腫瘍、血管奇形など、病因論的にも多岐にわたり、正確な組織学的診断は患者の病態を知る上で極めて重要なことである。しかしながら、こうした組織学的診断は高度な専門性を必要とすることから、限られた施設でしか行われていないのが実情である。そこで本研究では、てんかん外科手術を施行している全国の施設から手術標本(組織)の提供を受け、病理組織学的中央診断を行い、希少難治性てんかんの臨床病理学的スペクトラム:病因論的多様性の解析を行うものである。

2.2.1. 対象に関する背景

希少難治性てんかん患者から外科的に摘出されたてんかん焦点脳組織を検索対象とする。術前の臨床生理学的解析や脳画像診断等により、局在性難治性てんかんの焦点が同定され、外科手術の適応と判断された患者が対象となる。対象となる疾患は、限局性皮質異形成、結節性硬化症、多小脳回などの発生異常、胚芽異型成性神経上皮腫瘍などの腫瘍性病変、海馬硬化症を伴う内側側頭葉てんかん、海綿状血管腫などの血管性病変、など多岐にわたる。

2.2.2. 先行研究

本研究代表者らはこれまでも、てんかん外科を施行している病院等からの依頼を受け、てんかん外科病理診断を行って来た(1, 2)。その結果、外科的摘出術の対象となる焦点脳組織は病因論的にも多様であることが明らかとなった。中でも限局性皮質異形成(FCD: focal co

rtical dysplasia)は、診断に際し病理組織学的検索が必須な疾患概念であり、また組織所見に応じた亜分類が行われている(3)。本研究代表者らは、こうした病理組織学的分類を踏まえ、個々の細胞形態に最も激しい変化を来たす亜型：FCD type IIbを対象とした分子病理学的解析を行った。その結果、FCD type IIbを示す脳病巣においては、細胞内情報伝達系タンパク：mTORの体細胞変異が起これ、タンパク合成系に異常をきたしていることを明らかにした(4)。こうした知見から、FCD type IIb脳病変を有する難治てんかん患者に対し、mTOR阻害剤（シロリムス）の効果を検証する医師主導治験（AMED事業：代表 加藤光広）が予定されている。

2.3. 本研究の意義

- ・ 難治てんかん原性病巣に対する病理組織学的診断は、患者の脳病変に対する病因論的背景を明らかにすることになる。
- ・ 例えば、てんかん原性病巣が腫瘍であるのか、発生異常であるのかを把握していることは、患者の経過を観察する上でも重要な情報となる。
- ・ 上記のFCD type IIb病変を有する患者にmTOR阻害剤を用いた介入を行い得る可能性が得られた様に、組織診断情報を活用した基礎研究を展開し得る。

3. 評価項目

主要 <ul style="list-style-type: none"> ● 希少難治性てんかん病巣の臨床病理学的スペクトラムを明らかにする。 	<ul style="list-style-type: none"> ● 臨床病理学的スペクトラム
副次的 <ul style="list-style-type: none"> ● 臨床診断と病理診断の一致率を明らかにする ● 画像所見や臨床所見と病理組織像の関係を明らかにする 	<ul style="list-style-type: none"> ● 臨床診断と病理診断の一致率 ● MRI画像所見や初発年齢等の臨床所見と病理組織像との関連

4. 研究デザイン

4. 1. デザイン概要

観察研究（横断研究）

4. 2. 目標登録症例数

150例

4. 3. 研究予定期間

総研究予定期間：倫理審査委員会承認日より2020年2月28日まで

登録期間：倫理審査委員会承認日より2019年12月31日まで

4. 4. デザインの科学的根拠

これから病理組織診断を行う患者を対象とし、病理組織診断と臨床診断や臨床所見との関連を明らかにする研究であるため、横断研究とした。

5. 対象

5. 1. 選択基準

以下の基準を全て満たす患者とする。

- (1) RES-Rに登録された患者
- (2) 外科的治療が行われた患者
- (3) 病理組織検体が提出可能な患者
- (4) 文書による同意が取得されている患者

選択基準設定の根拠：

- (1)-(3) 本研究の科学性を担保するため
- (4) 被験者の倫理性へ配慮したため

5. 2. 除外基準

なし

6. 中止基準

6.1. 研究の中止

以下のいずれかに該当する場合は、研究対象者の観察を中止する

- ・ 転居などにより研究対象者が追跡不能となった場合
- ・ 研究対象者による同意撤回の申し出があった場合
- ・ 代諾者による同意撤回の申し出があった場合
- ・ 登録後不適格症例であることが判明した場合
- ・ その他の研究計画書違反が判明した場合
- ・ 当該実施医療機関における試験が中止された場合
- ・ 試験全体が中止された場合
- ・ その他の理由で研究責任者、研究分担者により試験中止が適切と判断された場合

研究対象者は自らの求めによりいつでも同意撤回すなわち臨床試験を辞退することができ、また、安全性、行動、管理に関する理由で研究責任者または研究分担者が判断した場合には、いつでも研究対象者の臨床試験を終了させることができる。

研究対象者が同意撤回がなされる前に収集したデータについては引続き使用することが可能である。

研究対象者が試験中止を希望した場合には、採取したが検査を行っていない検体については、破棄を研究対象者が請求することができ、研究責任者はこのことを記録しておかなければならない。

6.2. 追跡不能

研究対象者が予定していた受診をせず、臨床試験実施施設による連絡がとれない場合に、その研究対象者を追跡不能のため、臨床試験を中止したものとみなし、主な理由は追跡不能とする。

7. 評価

7.1. 主要評価

- 臨床病理学的スペクトラム

病理学的診断名（細分類を含む）及びその分布の特性を評価

7.2. 副次評価

- 臨床診断（RES-Rの診断名）と病理診断（病理学的診断名）の一致率
- MRI画像所見や初発年齢等の臨床所見と病理組織像（病理学的診断名）との関連

a) 病変部位、発作が発症してから手術までの年数（てんかんの罹病年数）、手術時の発作型、発作頻度、MRIの特徴、認知的な問題の有無、脳波異常

b) 病理組織像：

限局性皮質異形成（FCD type I, FCD type IIa, FCD type IIb, FCD type III）、結節性硬化症、多小脳回、片側巨脳症、胚芽異型成性神経上皮腫瘍、神経節膠腫、神経節細胞腫、脳室上位下巨細胞性星細胞腫、多形黄色星細胞腫、びまん性星細胞腫、毛様細胞性星細胞腫、血管中心性膠腫、ロゼット形成性グリア神経細胞性腫瘍、乳頭状グリア神経細胞性腫瘍、他のグリア神経細胞性腫瘍、海馬硬化症、ラスムッセン脳炎、脳破壊性病変、海綿状血管腫、脳動静脈奇形、スタージ・ウェーバー症候群、視床下部過誤腫、異常所見なし、その他。

本研究では、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」の対象となる遺伝学的評価項目について評価しない。

7.4. バイオマーカー

本研究では、バイオマーカーについて評価しない。

8. 統計

8.1. 症例数設計

本研究においてはじめて少難治性てんかんの臨床診断と病理診断の一致率を明らかにするため、統計的な設定は行わず、3年間の登録期間内に病理診断を行う例数とした。

8.2. 解析対象集団

登録され、病理組織診断が行われた患者を解析対象集団とする。

8.3. 統計解析

データベースを固定する前に、統計解析計画を最終確定し、解析に含める研究対象者の選択、ならびに欠測データや使用しないデータ、異常値に対処する手順について記述する。以

下に示したものは、主要評価項目ならびに副次的評価項目について予定した統計解析法のサマリーである。

8.3.1. 主要解析

病理学的診断名（細分類を含む）別に例数、頻度を算出する。

8.3.2. 副次解析

臨床診断（RES-Rの診断名）と病理診断（病理学的診断名）の一致割合を算出する。

手術時点におけるMRI画像所見や初発年齢等の臨床所見と病理組織像との関連

9. 試験管理

9.1. 規制要件と倫理

本試験では研究計画書および以下のものに従って実施する：

- ・世界医師会ヘルシンキ宣言
- ・人を対象とする医学系研究に関する倫理指針
- ・個人情報の保護に関する法律

当該研究の実施、研究計画書の作成・改訂および研究責任者の変更にあたっては、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、各実施医療機関の院長の許可を必要とする。

研究責任者は、以下の点について責任を有する

- ・年に1回進捗状況を、また研究が所属機関にて終了・中止した際にその旨を、倫理審査委員会での審議のため所属機関の長へ報告する。
- ・研究計画書および全ての適用される規制要件に従って当該実施医療機関にて試験を遂行する。

9.2. 資金および利益相反

本研究は「厚生労働科学研究費補助金」により実施される。

本研究において、記載すべき経済的な利益関係や利益相反はない。研究者の個人的な利益相反の管理については、各施設の規定に従う。

9.3. 説明と同意

研究責任者または研究分担者は、「9.1. 規制要件と倫理」に記載された規制要件が定めた要件を満たしており、臨床研究倫理審査委員会の承認が得られた説明文書を患者本人に渡し、研究についての説明を行う。十分に考える時間を与え、患者が研究の内容をよく理解したことを確認した上で、研究の参加について依頼する。患者本人または代諾者が研究参加に同意した場合、同意書に患者本人または代諾者による署名を得る。研究責任者または研究分担者は同意書に説明を行った研究者名と説明日、説明を受けた患者名、同意日の記載があることを確認する。同意文書の写しは患者本人または代諾者に手渡し、原本は診療録もしくは医療機関で定められた保管場所に保管する。

説明文書が改訂された場合は、改訂された説明文書を研究対象者に渡し、改訂についての説明を行い、研究参加の継続の意思を確認する。研究責任者または研究分担者は、研究の参加に同意した研究対象者から同意撤回書または口頭にて、同意の撤回の意思表示があった場合には、撤回の内容に従った必要な措置を講じる。

本研究では未成年者が研究対象者に含まれる。本研究の対象疾患の年齢構成を考えると、未成年者を研究対象者に加えなければ研究の遂行が困難であると判断されるためである。未成年者が研究参加についての決定等についての意思を表すことが出来る場合は、法的な資格のある代諾者からの同意のほかにさらに未成年者である患者の意思を確認することを必要とする。患者が16歳以上の場合で本試験に参加する場合は患者本人も必ず自署をする。代諾者と患者の続柄、同意を得た日付、患者の同意取得時年齢も記載する。

9.4. 研究対象者データの保護

本研究ではプライバシーを保護するため、研究対象者の氏名、現住所の詳細、電話番号、Eメールアドレス、勤務先情報、通学先情報を取得しない。医療情報は発番された症例登録番号を用いて同定され、研究の結果が公表される場合にも研究対象者の身元のプライバシー保護に配慮する。

9.5. 公表に関する取決め

本研究の結果は学会発表あるいは論文掲載で研究終了後2年以内に公表する予定である。本研究中に収集されたデータは新潟大学に帰属し、あらゆる出版物、論文抄録による研究結果の公表ならびに発表は、研究代表者施設（研究代表者）及び研究運営委員会の事前承諾が必要である。

9.6. 試験データの提供

本試験終了後、得られた試料・情報を外部に提供する場合は、新たに試料・情報を利用する研究計画書等の倫理審査委員会承認を得ることが必要である。

9.7. データの品質保証

9.7.1. データ管理

本研究ではEDCを使用する。研究責任者または研究責任者に指名された者は厳重に管理された個別の電子署名（IDとパスワード）を用いてEDCにログインし、収集された症例情報を速やかにEDCに入力し、データセンターに送信する。送信された電子データが症例報告書とみなされる。研究責任者または研究責任者に指名された者が、入力・訂正の全てを実施し、必要に応じてEDC内で問合せを行い、また担当データマネージャ等が作成した問合せに対応する。研究責任者は全てのデータ入力が正確であることを確認する。

9.7.2. モニタリング

データセンターに所属する本研究担当データマネージャがEDCを用いて中央モニタリングの手法により疑義の生じた入力データについてモニタリングを随時施行する。担当データマネージャは疑義の生じた入力データについて適切な問い合わせを行う責務を有する。試験進捗に関する定期モニタリング報告を年1回行う。

9.7.3. 監査

本研究では第三者監査を実施しない。

9.7.4. 記録の保存

原資料等は実施医療機関にて、収集された情報等は研究代表者施設にて、研究終了後10年以上保管する。記録を破棄する場合には研究対象者のプライバシー保護に配慮する。

9.8. 試験の早期中止

以下の場合に研究を早期中止する。

- ・症例登録の遅れ、研究計画書逸脱の頻発等の理由により、研究の完遂が困難と判断された。

9.9. 研究対象者に対する補償

9.9.1. 健康被害に対する補償

本研究では研究計画書にて規定された治療が存在しないため、本研究に起因する健康被害は起きない。可能性は低いですが、本研究で規定された観察行為による健康被害が生じた場合には、各実施医療機関において責任を持って治療を行う。健康被害の治療に要する費用は、研究対象者の健康保険を用いる。

9.9.2. 研究対象者の負担

本研究はすべて保険診療の範囲内で行われ、医療費の自己負担分が発生する場合には研究対象者が負担をする。研究に参加することで日常診療に比べ、費用が増加することはない。

本研究に参加することによる研究対象者への謝礼はない。

9.9.3. 相談窓口

研究対象者やその関係者からの相談窓口は、研究責任者とし、連絡先を説明文書に記載する。

9.10. ゲノム研究

本研究は「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」の対象とならない。

9.11. 実施体制

9.11.1. 研究代表者

新潟大学 脳研究所 柿田明美

〒 新潟県新潟市中央区旭町通り1-757

TEL : 025-227-0673 FAX : 025-227-0817 Email: kakita@bri.niigata-u.ac.jp

業務：研究計画書の最終承認を行い、研究運営委員会を通じて研究全体を統括する。

9.11.2. 研究運営委員会

新潟大学 脳研究所 柿田明美

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 井上有史

業務：本研究を発案・計画し、研究全体を総括する。

9.11.3. 統計解析

新潟大学 脳研究所 柿田明美

業務：本研究における統計解析業務に対して責任をもつ。

9.11.4. データセンター

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

臨床研究事業部 データセンター

齋藤 明子

〒460-0001 愛知県名古屋市中区三の丸4-1-1

TEL：052-951-1111（内線2751） FAX：052-972-7740 Email: datacenter@nnh.go.jp

業務：本研究におけるプロトコル作成支援、症例登録、データ管理、中央モニタリングを行う。

9.11.5. 中央検査機関

新潟大学 脳研究所 柿田明美

業務：病理所見の中央診断を行う。

9.11.6. 予定実施医療機関および研究責任者

施設名	診療科名	担当者
医療法人社団浅ノ川 浅ノ川総合病院	小児科	中川裕康
医療法人社団浅ノ川 浅ノ川総合病院	神経内科	広瀬 源二郎
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	須貝 研司
京都大学医学部附属病院	精神科神経科	中神 由香子
東北大学病院	てんかん科	神 一敬
北海道大学病院	小児科	白石 秀明
岩手医科大学附属病院	小児科	荒谷 菜海
聖マリアンナ医科大学病院	小児科	山本 仁
東京医科歯科大学医学部附属病院	小児科	水野 朋子
順天堂大学医学部附属 順天堂医院	小児科・思春期科	安部 信平
愛知医科大学病院	小児科	奥村 彰久
久留米大学病院	小児科	弓削 康太郎
福岡大学病院	小児科	廣瀬 伸一
県立延岡病院	小児科	中村 賢二
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	てんかん科	井上 有史
東京都立神経病院	脳神経外科	松尾 健
埼玉県立 小児医療センター	神経科	浜野 晋一郎
東京女子医科大学病院	小児科	小国 弘量
大阪母子医療センター	遺伝診療科	岡本 伸彦
独立行政法人国立病院機構 長崎医療センター	小児科	本田 涼子
独立行政法人国立病院機構 西新潟中央病院	機能脳神経外科	白水 洋史
独立行政法人国立病院機構 西新潟中央病院	神経小児科	遠山 潤
独立行政法人国立病院機構 西新潟中央病院	てんかん科	長谷川 直哉
順天堂大学医学部附属 順天堂医院	脳神経外科	菅野 秀宣
順天堂大学医学部附属 順天堂医院	神経内科	金井 数明
岡山大学病院	小児神経科	小林 勝弘
京都大学医学部附属病院	神経内科	池田 昭夫

学校法人自治医科大学 自治医科大学附属病院
 大阪大学病院
 昭和大学病院
 聖マリア病院

脳神経外科
 小児科
 小児科
 小児科

川合 謙介
 青天目 信
 加藤 光弘
 松石豊次郎

10. 文献

- (1) Kakita A, et al. Pathologic features of dysplasia and accompanying alterations observed in surgical specimens from patients with intractable epilepsy. J Child Neurol 2005; 20: 341-350.
- (2) Kakita A. Surgical pathologic features of cerebral cortical lesions taken from 600 patients with intractable epilepsy. Brain Dev 2013; 35: 793-801.
- (3) Blumcke I, et al. The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasia: a consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission. Epilepsia 2011; 52: 158-174.
- (4) Nakashima M, et al. Somatic mutations in the MTOR gene cause focal cortical dysplasia type IIb. Ann Neurol 2015; 78: 375-386.

11. 付録

11.1. 略語・用語

FCD: focal cortical dysplasia, 限局性皮質異形成

HS: hippocampal sclerosis, 海馬硬化症

ILAE: international league against epilepsy, 国際抗てんかん連盟

mTOR: mammalian target of rapamycin, 哺乳類ラパマイシン標的蛋白

RES-R: 希少てんかん症候群登録システム

TSC: tuberous sclerosis, 結節性硬化症

希少難治性てんかんの臨床病理像に関する 多施設共同観察研究（RES-P17 研究）

患者さんにご家族の方への説明文書

1) はじめに

当院では、最新の(最善の)医療を患者さんに提供するとともに、より良い治療法や診断法などを開発するための臨床研究を行っています。この説明文書は、患者さんに臨床研究への参加をお願いするにあたり、担当医師の説明を補い、患者さんの理解を助けるために用意されたものです。説明文書をよくお読みいただき、よく理解していただき、あなたが臨床研究に参加しても良いかどうかを十分に考えて判断してください。わかりにくいことや不安な点がある場合は遠慮なく担当医師にお聞きください。

本臨床研究は当院の臨床研究審査委員会の審査を受け、試験方法の科学性、倫理性や、患者さんの人権が守られていることが確認され、承認されています。

以下の説明をよくお読みいただき、ご不明な点は担当医師にご確認いただいた上で、本臨床研究への参加に同意するかどうかを、ご自身の意思で決めてください。同意される場合には、この説明文書の最後に付いている同意書に署名し、日付を記入して担当医師に渡してください。また、本臨床研究に参加されなくても、あなたが不利益を被ることは一切ありません。

2) 本臨床研究について

近年、てんかんの研究は非常に進んでいます。特に脳波や画像診断（MRI など）の進歩、遺伝子の発見やその応用は、今後の診断・治療法の開発に大きく貢献することが期待されています。

しかしてんかんという病気は一様ではありません。原因がさまざまで、それによって治療の方法や見通しが少しずつ異なってきます。稀な原因による患者数の少ない（希少な）タイプでは、病気の全体像を把握することが難しく、適切な治療法の導入も遅れてしまいがちです。このような場合には、原因や症状が同じ患者さんからできるだけ多くの情報を集め、いろいろな角度から検討することで、病気の理解や治療法

の開発を進めていくことが必要になります。

もし新しい治療法が見つかった場合、医療現場で現実に提供できるようになるには、その治療法が本当に患者さんに有効で安全性に問題がないことを証明する作業が必要です。このように新しい治療法を患者さんに試みることを臨床研究といい、その中で新しいお薬や医療機器を国に承認してもらうことを目的としている臨床研究を治験とよびます。新しい治療法が早く医療現場で使えるようにするためには、一定の数の患者さんにご協力をいただいて、臨床研究/治験を円滑に実施することが必要です。高血圧や糖尿病など患者数が多い疾患では、臨床研究/治験に参加いただく患者さんを集めることは容易ですが、患者数が少ない病気ではここでも困難が予想されます。数の確保ができないために、せっかく開発された有効な治療法がいつまでも使えないとすると大きな問題です。

このような問題を克服するため、希少な病気についての世界的な患者登録システムが構築されてきています。これにより、世界規模で患者さんの情報を登録し、多くの情報から病気の理解をすすめ、原因あるいは治療法を見つけ出し、臨床研究/治験の対象となる患者さんを速やかに把握し、実施することができます。このような情勢を踏まえて、日本でも希少てんかん症候群（疾患）患者登録システム（RES-R）が構築され、患者さんの疾患の発生状況や特性に関する調査が行われてきました。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と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となっています。本研究では、RES-R 研究に登録された患者さんのうち、外科的切除術が施行された患者さんを対象に、その切除された組織の病理組織学的診断を行い、その病理組織学的な特性を、患者さんの疾患特性（患者さんの現在の状況や、日常診療で行われている検査の結果、遺伝子などの詳細な検査の結果）などと比較分析することを計画しています。てんかん発症の原因となる頭（脳）の病変は多様で、正確な病理組織学的診断は患者さんの病態を知る上で極めて重要です。しかし、こうした組織学的診断は高度な専門性を要することから、限られた施設でしか行われていないのが実情です。そこで本臨床研究では、てんかん外科手術を行っている全国の施設から手術標本（組織）の提供を受け、病理組織学的中央診断を行い、希少難治性てんかんの病理組織の特性と疾患の特性を相互に分析することを目的としています。

3) 目的

希少難治性てんかんが持つ特性を、病理組織学的側面から分析すること。

4) 方法

【対象となる患者さん】

希少難治性てんかん症候群（疾患）の患者登録システムである「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（疾患登録、RES-R 研究）」に登録されている患者さんのうち、外科的切除術が行われた患者さんを対象としています。

【研究方法】

この臨床研究に同意を頂きました後、本臨床研究（RES-P17）へ登録致します。その後、診療を受けている施設より、患者さんより切除された組織を検査施設に送付いただき、病理組織学的な検査・診断を行います。診断結果は施設に返却し、患者さんのその後の診療に役立てて頂きます。患者さんの臨床情報と病理組織学的特性を相互に分析いたします。

患者さんの現在の状況や、日常診療で行われている検査の結果、遺伝子などの詳細な検査の結果に関しては、RES-R 研究および既に完了した「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(横断研究、RES-C14 研究)」に登録されたデータを利用して頂きます。RES-P17 研究において下記情報を取得させて頂きます。発病日、病変部位（てんかん外科治療）、発作の発症時期（てんかんの罹病年数）、手術時の発作型、発作頻度、CT/MRI 所見、認知的な問題の有無、脳波異常

5) 研究への参加予定期間と研究参加予定人数

本研究の登録期間は、倫理審査委員会承認日より 2019 年 12 月 31 日までとし、150 名の患者さんの参加を予定しています。

6) 予想される利益と起こり得る不利益について

この研究は通常の診断や治療、検査を行う中で得られた診療情報・手術検体を利用して実施する研究であり、研究参加により、あなたへの直接の利益や不利益が生じることはありません。希少てんかんの実態が明らかになることにより、より良い治療法や診断法などの開発に貢献することができます。

7) 健康被害が生じた場合の対応について

この研究は、通常の診断や治療、検査を行い、その中で得られた診療情報、病理組織学的情報を収集して行う研究であるため、この研究に参加したことが直接の原因となってあなたに副作用などの健康被害が生じることはありません。臨床研究期間中あるいは終了後に、何等かの健康被害が生じた場合は、担当医師が日常臨床の中で、適切な診察と治療を行います。その際の医療費は、通常の診療と同様にあなたが加入している健康保険が用いられます。

8) この研究に参加しなかった場合の他の治療方法について

この研究は、患者さんが通常の診療（治療や検査等）を行う中で得られた診療情報、病理組織学的情報を収集して行う研究であり、研究に参加しなかった場合でも、治療方法の変更はありません。

9) 研究参加はあなたの自由意思を尊重します

この研究への参加に対して同意するかどうかは、あなたの自由です。同意しない場合でも、あなたの病気の治療を続ける上で不利な扱いを受けることは決してありません。この研究に参加することに同意した後でも、「研究への参加を取りやめたい」と思ったときには、たとえ研究期間中でもいつでも自由に同意を取りやめることができます。また、最後まで研究に参加しなくても不利な扱いを受けることは決してありません。

10) 研究の中止について

あなたに研究参加の同意をいただいた後でも、次のような場合には、研究へ参加いただけなかったり、研究を中止したりすることがありますので、ご了承下さい。

- 研究への参加条件に合わないことが明らかとなった場合
- ご参加いただいている途中で、あなたの身体の状態やその他の理由により研究を中止した方がよいと研究責任医師が判断した場合

なお、途中で研究の参加をやめられる場合でも、中止までに得られた情報は、研究に使用させていただきます。情報の使用についても中止を希望される場合は、その旨を研究担当医師までご連絡ください。

11) 研究にかかる費用について

本研究にかかる資金は厚生労働科学研究費補助金によって賄われるため、患者さんへの費用負担は発生しません。

12) 利益相反について

利益相反とは研究成果に影響する可能性のある利害関係をいいます。これには金銭及び人的、物理的関係を含みます。この研究を行うにあたり、わたしたちは企業・財団等からの援助を受けておりません。そのため、特定の企業等の利益となるように、故意にあなたの治療方針を変えたり、研究の方法を変更したりするようなことはありません。

13) プライバシーの保護について

この研究では、あなたの個人情報（名前や住所、電話番号など）に係わる情報を切り離してから、データセンターに提出いたします。そして、他の病院から集められた結果とともにまとめられ、学会や医学雑誌などに発表されることが予定されています。いずれの場合も、あなたの個人情報が公表されることは一切ありません。将来、この研究で得られたデータおよび病理組織検体が他の研究に利用される可能性や他の研究機関に提供する（二次利用といいます）可能性があります。そのような場合も、あなたの実名を出すようなことは一切ありません。あなたの病状や名前などに関する情報を含め、個人情報は厳重に守ります。

そのため、あなたの個人情報と採取した検体は検体を使用する研究者が、誰の検体かわからないように研究用の番号を付けて管理されます。検体は次に研究者に利用されるまで、厳重に保管（バンキングといいます。詳しくは 18. 「試料・情報の保管及び廃棄について」をご覧ください。）され、今回の研究の解析や、もしくは将来行われる研究で利用されます。

なお、二次利用する場合には、改めてその研究計画を該当する倫理審査委員会において審査し、データ類の扱いも含め、適切な研究計画であるかどうか評価がなされて、必ず院長の承認を得て、初めて実施されます。また、二次利用の内容については、研究グループのホームページ(www.res-r.com)で情報公開します。このような確認の過程を経ず、勝手に二次利用されることはありません。

14) 登録情報の保存及び廃棄について

研究に関連する情報は、当該研究の終了について報告された日から10年を経過した日又は当該研究の結果の最終の公表について報告された日から10年を経過した日のいずれか遅い日までの期間、当院の研究責任者が責任をもって適切に保管します。情報を廃棄する場合は、個人を識別できない状態で適切に廃棄いたします。

15) お問い合わせ先について

【研究代表者】

〒951-8585 新潟市中央区旭町通り 1-757

新潟大学脳研究所

研究代表者：柿田 明美

電話：025-227-0636

*この研究について、わからないことや、聞きたいこと、また何か心配なことがありましたら、いつでも遠慮なく担当医師におたずねください。

【実施医療機関の研究責任者の連絡先】

〇〇病院

〒〇〇〇-△△△△

〇〇〇〇（住所を記載する）

TEL：〇〇〇（病院代表の電話番号を記載する）

研究責任者：〇〇科 職名 氏名

これまでの説明の中で、わからないこと、説明してほしいことがありましたら、どんな些細なことでも質問してください。そして、この研究の内容をよく理解していただき、十分に検討してから研究への参加を決めてください。研究に参加していただければ、十分に検討してから研究への参加を決めてください。研究に参加していただければ、同意書にご署名ください。この説明文書と同意書は大切に保管してください。

作成年月日 2017年9月2日
(版番号)：第1版

希少難治性てんかんの臨床病理像に関する 多施設共同観察研究への参加同意書

〇〇病院 院長 殿

研究課題：「希少難治性てんかんの臨床病理像に関する多施設共同観察研究」

私は研究担当者から上記研究の内容について、同意説明文書にもとづき十分な説明を受け、その内容をよく理解した上で、この研究に参加することを私の自由意思によって同意致します。その証として以下に署名し、本説明文書と同意書の写しを受け取ります。

- | | |
|---|---|
| <p>1) はじめに</p> <p>2) 本臨床研究について</p> <p>3) 目的</p> <p>4) 方法</p> <p>5) 研究への参加予定期間と研究参加予定人数</p> <p>6) 予想される利益と起こり得る不利益について</p> <p>7) 健康被害が生じた場合の対応について</p> <p>8) この研究に参加しなかった場合の他の治療方法について</p> | <p>9) 研究参加はあなたの自由意思を尊重します</p> <p>10) 研究の中止について</p> <p>11) 研究にかかる費用について</p> <p>12) 利益相反について</p> <p>13) プライバシーの保護について</p> <p>14) 登録情報の保存及び廃棄について</p> <p>15) お問い合わせ先について</p> |
|---|---|

同意日：平成 年 月 日

署名 (本人) _____.

(代諾者) _____ (続柄 _____)

(代筆者) _____ (続柄 _____)

代諾/代筆理由 (下記のいずれかにチェック) 本人が

- 知的障害等により同意能力がないと客観的に判断される場合
- 20 歳未満の場合
- 筆記が困難な場合
- その他 (_____)

説明日：平成 年 月 日

説明者署名： _____.

説明日：平成 年 月 日

説明者署名： _____ (補足説明を行った場合)

(原本をカルテに保存し、コピーを患者さんに渡します)

同意撤回書

〇〇病院 院長 殿

わたし _____ は、平成 ____ 年 ____ 月 ____ 日、

希少難治性てんかんの臨床病理像に関する多施設共同観察研究への登録について同意しましたが、その同意を撤回することにしました。

同意撤回日：平成 ____ 年 ____ 月 ____ 日

署名 (本人) _____ .

(代諾者) _____ (続柄 _____)

(代筆者) _____ (続柄 _____)

代諾/代筆理由（下記のいずれかにチェック） 本人が

- 知的障害等により同意能力がないと客観的に判断される場合
- 20 歳未満の場合
- 筆記が困難な場合
- その他 (_____)

* 同意の撤回は原則として同意書に署名した人が行います。

(原本をカルテに保存し、コピーを患者さんに渡します)

希少難治性てんかんの臨床病理像に関する多施設共同観察研究 検体送付手順書

第1版 2017年9月3日

1. 検査項目

(1) 病理学的診断名(細分類を含む)

2. 採取時期

初発診断時

3. 提出試料

- (1) 固定組織:ホルマリン液(10% / 20% / 緩衝液)浸潤組織
- (2) パラフィンブロック
- (3) 染色標本
- (4) 未染標本(免疫染色用コーティングスライド)

4. 送付方法

- (1) 組織標本に「RES-P17症例登録番号」を記入し、RES-P17 病理中央診断依頼書を付けて検査施設に送付する。
- (2) 破損防止を施して梱包し、包装の表に赤字で「RES-17」と明記する。
- (3) 持参、郵送、宅急便等の方法で検体を提出して下さい。

5. 送付先・検査施設

責任者:柿田明美

新潟大学 脳研究所 病理学分野

〒951-8585

新潟県新潟市中央区旭町通り1-757

TEL: 025-227-0673 FAX: 025-227-0817 Email: kakita@bri.niigata-u.ac.jp

6. 受付日時

平日9時～17時

RES-P17 病理中央診断依頼書

提出先	柿田明美(新潟大学 脳研究所 病理学分野) 〒951-8585 新潟県新潟市中央区旭町通り1-757 TEL: 025-227-0673 FAX: 025-227-0817 Email: kakita@bri.niigata-u.ac.jp
施設情報	施設名: _____ 診療科名: _____ TEL: _____ 担当医名: _____
RES-P17登録番号 _____ _____ _____ _____	
提出検体	検体採取日 西暦 20____年 ____月 ____日 ____時頃 <input type="checkbox"/> 固定組織:ホルマリン液(10% / 20% / 緩衝液)浸潤組織 <input type="checkbox"/> パラフィンブロック <input type="checkbox"/> 染色標本 <input type="checkbox"/> 未染標本(免疫染色用コーティングスライド) <input type="checkbox"/> その他(_____) 採取時年齢: _____ 歳 採取時期: <input type="checkbox"/> 初発時 <input type="checkbox"/> 再発時 採取部位: _____
検体送付日 西暦 20____年 ____月 ____日	
症例情報	臨床経過概略:
注意事項	<ul style="list-style-type: none"> ・破損防止を施した状態で、持参、郵送、宅急便等の方法で検体提出して下さい。 ・包装の表に赤字で「RES-P17」と明記して下さい。 ・同意なしの場合は中央診断を行えません。 ・平日9時～17時着で配送依頼する。

資料4

疾患レジストリの進捗状況

RES-R (疾患登録)

対象疾患 (n=1776) 2018.3 現在

てんかん症候群	n
早期ミオクロニー脳症	2
大田原症候群	24
遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん	12
West 症候群 (點頭てんかん)	258
Dravet 症候群 (乳児重症ミオクロニーてんかん)	87
非進行性疾患のミオクロニー脳症	3
ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん	12
ミオクロニー欠神てんかん	2
Lennox-Gastaut 症候群	73
徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症	27
Landau-Kleffner 症候群	1
進行性ミオクローヌステんかん	29
海馬硬化症を伴う内側側頭葉てんかん	159
Rasmussen 症候群	12
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	12
その他の焦点てんかん	780
前頭葉てんかん	5
側頭葉てんかん (除: 内側型)	13
後部皮質てんかん	1
一次感覚・運動野てんかん	1
島てんかん	
多脳葉性てんかん	3
その他の焦点てんかん	12
その他の全般てんかん	94
その他の未決定てんかん	45

特発性全般てんかん		9	
	若年ミオクロニーてんかん		7
	若年欠神てんかん		
	小児欠神てんかん		1
	GTCのみを有するてんかん		1
家族性てんかん症候群			
	熱性けいれんプラス		
	常染色体優性夜間前頭葉てんかん		
	家族性側頭葉てんかん		
	その他の家族性てんかん		
自然終息性てんかん		1	
	中心側頭部棘波を伴う小児てんかん		1
	パナイオトポロス症候群		
	ガストー型小児後頭葉てんかん		
	良性乳児てんかん・ICCA症候群		
	その他の自然終息性てんかん		
反射てんかん症候群			
	光過敏性てんかん		
	その他の反射てんかん		
ジーボンス症候群			
新生児てんかん			
	新生児発症良性てんかん		
	新生児発症難治てんかん		
高齡（初発）てんかん		3	
	計		1776

RES-R (疾患登録)

原因疾患 (n=1775) 2017.3 現在

神経皮膚症候群	結節性硬化症	58
	Sturge-Weber 症候群	40
	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	110
	異所性灰白質	20
	多小脳回・傍シルヒウス裂症候群・裂脳症	26
	その他の脳奇形	41
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	
	その他のミトコントリア病	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	1
	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	
	CPTⅠ欠損症	
	CPTⅡ欠損症	
	TRANS欠損症	
	全身性カルニチン欠損症	
	グルタル酸血症Ⅱ型	
	その他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	
	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	
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	3

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	2
	良性成人型家族性ミオクローヌステんかん	5
	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	10
	海綿状血管腫	15
	視床下部過誤腫	59
	扁桃体腫大	7
	その他の腫瘍	30

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	33
低酸素性虚血性疾患		55
感染症		70
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	26
外傷		28
上記に当てはまらない原因疾患		223
不明		535
原因疾患なし		57
遺伝子異常 (SCN1A)		66
遺伝子異常 (ARX)		2
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 (GABAR)		1
遺伝子異常 (KCNQ)		2
遺伝子異常 (STXBP1)		5
遺伝子異常 (上記に該当しない)		62
染色体異常		83

II. 分担研究報告

稀少てんかんに関する調査研究

分担研究者 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

指定難病症例を対象として、重症度と制度利用状況、未利用の場合その理由を調査した。指定難病の対象疾患患者、小児138例にアンケートを実施し、39例は重症度非該当で重症度合致は72%（9/138例）だった。138例中、指定難病の医療費助成制度の利用者は0であった。未利用の理由として、51%は小児慢性特定疾病医療費助成制度で対応、36%が地方自治体の乳幼児医療費助成制度、身体障害者手帳など他制度で対応済みで、指定難病の医療費助成制度を知らないとしたものは26%、今後の予定としたのは7%と判明した。乳幼児医療費助成制度はほとんどの地方自治体で中学卒業まで、一部は高校卒業時点まで助成対象となっており、小児期では、疾病医療費助成制度をはじめとして他制度が充実しているため、患者、および養育者は他の助成制度の活用する必要性を感じていないことが確認できた。

今後の課題としては、自治体の乳幼児医療費助成制度が利用できなくなる成人期への診療移行の際に、シームレスに医療費助成の制度を指定難病に移行できるよう、情報の周知が大切であり、それを念頭に置いた地域難病ケアシステムの構築が必要と考えられた。

A．研究目的

小児てんかん患者において指定難病患者への医療費助成制度の認知度と利用率を調査し、現在の制度における課題の有無を検討する。

B．研究方法

埼玉県立小児医療センター神経科において加療されているてんかん患者のうち、指定難病の対象となる患者、または養育者に、指定難病患者への医療費助成制度の認識、利用の有無、その他の助成制度の利用状況を、アンケートにより調査した。

（倫理面への配慮）

登録にあたっては、倫理面に配慮し、当施設倫理委員会の承認を受け、患者のプライバシーに配慮した。

C．研究結果

指定難病対象疾患の患児、その養育者138名にアンケート調査を実施した。指定疾患の病名別症例数は、ウエスト症候群が75例で最多で、次いで結節性硬化症10例、ドラベ症候群9例、神経細胞移動異常症8例、アンジェルマン症候群7例、神経線維腫症6例、4 P 欠失症候群5例、レット症候群4例、スタージウェーバー症候群3例、アイカルディ症候群と限局性皮質異形成が2例で、その他、痙攣重積型急性脳症、徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症、レノックスガストー症候群、海馬硬化を伴う内側側頭葉てんかん、早期ミオクロニー脳症、片側痙攣・片麻痺・てんかん症候群、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかんがそれぞれ1例ずつであった。

これら138例のうち重症度において非該当であった症例が39例で、指定難病の医療費助成対象となりえる症例は99例（72%）であった。指

定難病の医療費助成制度を知らない、としたものは36例(26%)であったが、指定難病の医療費助成制度を利用しているものは138例中0例で、すでに小児慢性特定疾病医療費助成制度を利用しているものが71例(51%)で、West症候群では52例(72%)にのぼった。乳幼児医療費助成制度、肢体不自由等の身体障害者手帳、療育手帳、その他の医療費助成の制度を利用しているものが49名で、指定難病の重症度該当者はいずれかの医療費助成制度を利用していた。但し、今後に指定難病の医療費助成制度を利用する予定がある、としているものが9例(7%)いた。

D. 考察

指定難病対象疾患の小児症例では、重度の障害を合併する症例が72%にのぼり、医療費助成制度の必要性を確認できた。しかし、現時点においては、地方自治体の乳幼児医療費助成制度をはじめとして、小児慢性特定疾病医療費助成制度、肢体不自由等の身体障害者手帳、療育手帳、その他の医療費助成の制度が利用できているため、新規に指定難病の助成制度を利用する必要性は乏しいと思われた。小児期において最も利用されていた医療費助成制度は、地方自治体の乳幼児医療費助成制度と小児慢性特定疾病医療費助成制度であり、小児期だけの助成制度であることに留意する必要がある。地方自治体の乳幼児医療費助成制度は多くの自治体において中学卒業時点で助成対象からはずれる。てんかんとして成人期移行が明確なドラベ症候群9例のうち、指定難病制度利用者はいなかったが、3例は今後の利用予定を想定していた。全体でも、調査時点において、9例(7%)が今後、成人期にむかい、指定難病制度の医療費助成を利用するとしており、本制度が成人期医療において重要な助成制度であることが明らかとなっている。これに対し、36例(26%)が、

指定難病の医療費助成制度をしらなかった。小児期においては、地方自治体の乳幼児医療費助成制度、ならびに小児慢性特定疾病医療費助成制度が充実しているため、指定難病の医療費助成制度を利用する必要性は低い。しかし、小児期発症の指定難病のほとんどは、成人期に移行するため、小児期限定の医療費助成制度から指定難病の医療費助成制度利用への移行が望まれる。現時点では、指定難病の医療費助成制度を26%が知らなかったため、指定難病の医療費助成制度のさらなる広報活動により、診療のみならず、助成制度もシームレスな成人期移行につなげる必要性があり、指定難病医療費助成制度の周知とともに、助成制度のシームレスな移行を念頭に置いた、地域難病指定ケアシステムの構築が必要と考えられた。

E. 結論

指定難病対象疾患患者の小児138症例を対象として、重症度と制度利用状況、未利用の場合その理由を調査した。138例中、指定難病の医療費助成制度の利用者は0であった。未利用の理由として、51%は小児慢性特定疾病医療費助成制度で対応、36%が地方自治体の乳幼児医療費助成制度、身体障害者手帳など他制度で対応済みで、小児期では、疾病医療費助成制度をはじめとして他制度が充実しているため、患者、および養育者は他の助成制度の活用する必要性を感じていないことが確認できた。しかし、上記の制度は小児期限定のもので有り、指定難病の多くは成人期以降にも継続して医療が必要となる。今後、指定難病の医療費助成制度を利用する予定としたものは7%のみで有り、本制度を知らないとしたものは26%にのぼったことから、今後の課題としては、自治体の乳幼児医療費助成制度が利用できなくなる成人期への診療移行の際に、シームレスに医療費助成の制度を指定難病に移行できるよう、情報の周知が

大切であり,それを念頭に置いた地域難病ケアシステムの構築が必要と考えられた。

今後は,医療費助成制度の利用も含めた難病診療のシームレスな成人期移行を実現できるよう,成人期移行する難病をモデルとした地域連携システムの構築を検討したい。

F. 健康危険情報

本研究において新たに得られた健康危険情報はなかった。

G. 研究発表

1. 論文発表

1.Matsuura R, Hamano SI, Ikemoto S, Hirata Y, Suzuki K, Kikuchi K, Takahashi Y.

Epilepsy with myoclonic atonic seizures and chronic cerebellar symptoms associated with antibodies against glutamate receptors N2B and D2 in serum and cerebrospinal fluid. *Epileptic Disord.* 2017;19:94-99

2.Kozuka J, Uno A, Matsuda H, Toyoshima Y, Hamano S. Relationship between the change of language symptoms and the change of regional cerebral blood flow in the recovery process of two children with acquired aphasia. *Brain Dev* 2017;39:493-505.

3.Kikuchi K, Hamano S, Matsuura S, Tanaka M, Minamitani M. Effects of various antiepileptic drugs in benign infantile seizures with mild gastroenteritis. *Epilepsy & Seizure* 2017;9:25-31

4.小一原玲子, 浜野晋一郎, 池本智, 樋渡えりか, 平田佑子, 松浦隆樹, 南谷幹之. 潜因性ウエスト症候群における知能予後良好例の臨床経過. *てんかん研究* 2017; 35: 23-30.

5.野々山葉月, 南谷幹之, 浜野晋一郎, 田中学, 折津友隆, 高橋幸利. 急性小脳失調症として経過観察された縦隔内 ganglioneuroblastoma

による傍腫瘍性神経症候群の1例, *小児科臨床*, 2017;70: 1243 -1250.

6.池本智, 菊池健二郎, 松浦隆樹, 加藤光弘, 村上良子, 才津浩智, 松元直通, 浜野晋一郎. 多発奇形, 特徴的な画像所見, ミオクロニー発作を呈し PIGA 変異を認めた先天性 G P I アンカー欠損症の1例. *小児科臨床* 2017;70:365-369.

7.浜野晋一郎. ビガバトリン. *小児科臨床* 2017;70:1217-1224.

8.池本智, 浜野晋一郎. ビガバトリン 臨床薬理. *Epilepsy: てんかんの総合学術誌* 2017;11 (増刊号): 39-44.

9.浜野晋一郎. Landau-Kleffner 症候群. 編集 日本てんかん学会, 診断と治療社, 東京 2017:67-70.

10.浜野晋一郎. 片側けいれん・片麻痺・てんかん症候群. 稀少難治てんかんの診療指標. 編集 日本てんかん学会, 診断と治療社, 東京 2017:82-85.

11.浜野晋一郎. 片側けいれん・片麻痺・てんかん症候群. 稀少難治てんかんの診療指標. 編集 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, 日興美術株式会社, 静岡 2017:34-35.

12.浜野晋一郎. Landau-Kleffner 症候群. 編集 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, 日興美術株式会社, 静岡 2017: 44-45.

2. 学会発表

1)Oba A, Higurashi N, Hamano S: Neurologic sequelae of bacterial meningitis in Japanese children, 14th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology, Fukuoka. 2017.5.13

2)Ikemoto S, Hamano S, Kubota J, Hiwatari E, Hirata E, Matsuura R, Kikuchi K, Koichihara

- R, Minamitani M. Developmental change of GABAergic system measured with ¹²³I-iomazenil SPECT. 14th Asian Oceanian Congress of Child Neurology, Fukuoka, 2017.5.13.
- 3) 浜野晋一郎, 菊池健二郎, 松浦隆樹, 平田佑子, 池本智: 小児病院における急性脳炎・脳症の病因, 臨床病型, 転帰の変化. 第22回日本神経感染症学会. 北九州市. 2017.10.14
- 4) 南谷幹之, 浜野晋一郎, 松浦隆樹, 小一原玲子, 池本智, 樋渡えりか, 久保田淳: 有熱時けいれん児における睡眠紡錘波の周波数の検討, 第59回日本小児神経学会学術集会. 大阪市. 2017.6.16
- 5) Ryuki Matsuura, Shin-ichiro Hamano, Jun Kubota, Yuko Nakamura, Erika hiwatari, Satoru Ikemoto, Kenjiro Kikuchi, Motoyuki Minamitani. Efficacy and safety of intravenous levetiracetam for status epilepticus and cluster seizures in children. 第59回日本小児神経学会総会. 大阪市. 2017.6.17.
- 6) Ryuki Matsuura, Shin-ichiro Hamano, Reiko Koichihara, Takeo Iwamoto, Kenji Shimizu, Hirofumi Ohashi. Low distribution of ¹²³I-iomazenil single-photon emission computed tomography analysis in cerebral cortex of Japanese case with Salla disease confirmed by genetic analysis. 第2回神経代謝病研究会. 東京都. 2017.7.5.
- 7) 松浦隆樹, 浜野晋一郎, 代田惇朗, 久保田淳, 樋渡えりか, 池本智, 小一原玲子, 南谷幹之, 高橋幸利. ミオクロニー失立発作と慢性小脳失調の病態に抗GluR抗体の関連が考えられた1例. 第67回日本小児神経学会関東地方会. さいたま市. 2017.10.7.
- 8) 松浦隆樹, 浜野晋一郎, 久保田淳, 中村裕子, 樋渡えりか, 池本智, 小一原玲子, 菊池健二郎, 南谷幹之. 小児の遷延性発作と発作頻発に対する静注レベチラセタムの有効性と薬物動態. 第51回日本てんかん学会. 京都市. 2017.11.4.
- 9) 松浦隆樹, 浜野晋一郎, 代田惇朗, 久保田淳, 樋渡えりか, 池本智, 小一原玲子, 南谷幹之. 欠神発作重積に対してレベチラセタム静注が有効であった2例. 第140回日本小児科学会埼玉地方会. さいたま市. 2017.12.3
- 10) 平田佑子, 浜野晋一郎, 大場温子, 松浦隆樹, 田中学, 川野豊: ガンマグロブリン皮下注の導入によりQOLが改善された opsoclonus-myooclonus syndrome の一例. 第59回日本小児神経学会学術集会. 大阪市. 2017.6.16
- 11) 平田佑子, 浜野晋一郎, 樋渡えりか, 池本智, 大場温子, 松浦隆樹: 潜因性West症候群のACTH療法による局所脳血流変化と知的予後. 第51回日本てんかん学会学術集会. 京都府. 2017.11.4
- 12) 大場温子, 浜野晋一郎: レベチラセタムによる精神行動面の副作用に対するビタミンB6治療の有効性について. 第59回日本小児神経学会. 大阪市. 2017.6.17
- 13) 大場温子, 浜野晋一郎: epileptic spasms に対してACTH療法が無効であったWest症候群の抗てんかん薬についての検討. 第51回日本てんかん学会. 京都市. 2017.11.8
- 14) 池本智, 浜野晋一郎, 松浦隆樹, 代田惇朗, 久保田淳, 樋渡えりか, 南谷幹之: 睡眠時持続性棘徐波を示すてんかん性脳症(ECSWS)と非定型BECTSにおける高周波振動の検討, 第51回日本てんかん学会学術総会. 京都. 2017.11.3.
- 15) 中村裕子, 松浦隆樹, 樋渡えりか, 池本智, 小一原玲子, 菊池健二郎, 田中学, 南谷幹之, 浜野晋一郎: 埼玉県立小児医療センターにおける急性脳症57例の症候群分類と予後について. 第59回日本小児神経学会学術集会. 大阪市.

- 2017.6.15
 16)成田有里,浜野晋一郎,黒田舞,清水正樹:
 超低出生体重児の認知発達にみられる性差.第
 59回日本小児神経学会学術集会.大阪市.
 2017.6.16
 17)黒田舞,浜野晋一郎,成田有里,清水正樹:
 超低出生体重児の修正12か月時の発達と就学
 期の発達との関連について.第59回日本小児
 神経学会学術集会.大阪市.2017.6.16
 18)森下むつみ,浜野晋一郎,久保田淳,樋渡
 えりか,池本智,松浦隆樹,小一原玲子,南谷
 幹之:急性白血病の併発が考えられた急性脳症
 の1例.第59回日本小児神経学会学術集会.
 大阪市.2017.6.16
 20)久保田淳,浜野晋一郎,代田惇朗,樋渡え
 りか,池本智,松浦隆樹,小一原玲子,南谷幹
 之,内山眞幸,山本直寛,福岡正隆,九鬼一郎:
 急性出血性白質脳炎の核医学検査画像所見に
 ついて,第17回小児核医学研究会.横浜市.
 2017.6.10.
 21)久保田淳,浜野晋一郎,池本智,松浦隆樹,
 樋渡えりか,大場温子,小一原玲子,南谷幹之:
 思春期に発症した全身型重症筋無力症に対し
 て胸腺摘出術を施行した3例の検討.Three
 cases of juvenile-onset generalized
 myasthenia gravis treated with thymectomy,
 第59回日本小児神経学会総会.大阪市.
 2017.6.16.
 22)久保田淳,浜野晋一郎,南谷幹之,代田惇
 朗,樋渡えりか,池本智,松浦隆樹,高橋幸利:
 非ヘルペス性辺縁系脳炎における局所脳血流
 とベンゾジアゼピン受容体分布の変化,第67
 回日本小児神経学会関東地方会.さいたま市.
 2017.10.7.

なし
 2. 実用新案登録
 なし
 3.その他
 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

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

希少てんかんに関する調査研究

分担研究者 林 雅晴 淑徳大学看護栄養学部看護学科 教授

研究要旨

希少難治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「結節性硬化症（TSC）」データの取りまとめに関与するとともに、2018年2/25の市民公開講座「指定難病とてんかん」において難病制度に関する講演を行った。

A．研究目的

希少難治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）と協働し研究を進める。

B．研究方法

- 1) 結節性硬化症（TSC）を研究班内で分担する。
- 2) 東京医歯大小児科の水野朋子先生と森山剣光先生に研究協力者として参画してもらい、希少てんかん症候群患者レジストリでの登録作業を進める。
- 3) 一般対象の公開講座などを実施する。
（倫理面への配慮）
「希少てんかんに関する調査研究」の内容変更に関して、2017年東京医科歯科大学倫理審査委員会から承認を受けた。

C．研究結果

- 1) 平成29年度段階で56名の結節性硬化症患者が登録された。厚労省の難治性疾患政策研究事業「神経皮膚症候群」（錦織班）との連携を開始した。日本小児神経学会ガイドライン統括委員会において「結節性硬化

症に伴うてんかん」診療ガイドラインの策定が承認された。

- 2) 東京医歯大小児科での希少難治てんかんレジストリへの登録を進めた。指定難病の重症度調査および難病制度の利用に関する調査に協力した。

- 3) 2018年2/25に開催された「市民公開講座 指定難病とてんかん」で「難病制度とてんかん」講演を行った。

D．考察

次年度以降も上記の1)～3)を継続して進める。

- 1) に関しては、前記の厚労省「神経皮膚症候群」（錦織班）との連携を深めるとともに、日本小児神経学会理事として「結節性硬化症に伴うてんかん」診療ガイドラインの策定に貢献する。

- 3) に関しては、平成30年度から学校医を務める県立仁戸名特別支援学校の学校公開を利用して、平成30年度「療育・教育関係者向けの公開講座」でてんかんを取り上げるよう交渉を進める。

E．結論

研究班内で結節性硬化症（TSC）に関する研

究を総括するとともに、東京医歯大小児科と協働して希少難治てんかんレジストリを進める。

F．健康危険情報

無し

G．研究発表

1. 論文発表

1) Igarashi A, Sakuma H, Hayashi M, Noto D, Miyake S, Okumura A, Shimizu T. Cytokine-induced differentiation of hematopoietic cells into microglia-like cells in vitro. Clin Exp Neuroimmunol 7 DEC 2017, DOI: 10.1111/cen3.12429

2) 林雅晴．小児慢性特定疾病と指定難病．日本てんかん学会編集，稀少てんかんの診療指標．診断と治療社，2017，pp241-244.

3) 林雅晴．結節性硬化症．日本てんかん学会編集，稀少てんかんの診療指標．診断と治療社，2017，pp101-104.

2. 学会発表

1) 林雅晴．難病制度とてんかん．市民公開

講座 指定難病とてんかん，2018.2.25，東京

2) 木村一恵、長尾ゆり、八森啓、林雅晴、稲次基希、前原健寿、星野恭子．長期経過を追った内側側頭葉てんかんの臨床経過 外科治療を検討した11例．第51回てんかん学会．2017.11.5，京都．[てんかん研究，35(2)(2017)523]

3) Takase C, Hirasawa A, Ikegaya N, Yuki K, Shirai K, Watanabe A, Matsumoto N, Hayashi M, Iwasaki M, Sugai K . KCNT1-positive epilepsy of infancy with migrating focal seizures treated with quinidine. Case presentation. 第51回てんかん学会．2017.11.3，京都．[てんかん研究，35(2)(2017)433]

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

希少てんかんに関する調査研究

研究分担者 廣瀬伸一 福岡大学医学部 教授

研究概要

「希少てんかんレジストリ」に疾患遺伝子変異情報を提供するため、Dravet症候群/*PCDH19*関連てんかん160例と早期乳児てんかん性脳症69例の遺伝子解析を行った。キャプチャードエクソームシーケンスを109のてんかんで報告されている遺伝子の変異の有無を検索した。研究方法は福岡大学医の倫理委員会で審議され承認されている。Dravet症候群/*PCDH19*関連てんかんの症例のうち、病的変異が同定されたのは20例の25.6%であった。一方てんかん脳症の症例で病的変異が同定されたのは41例の29.0%であった。また、ミオクロニーてんかんの孤発例で*GABRB2* にp.T287Pのde novoヘテロ変異が発見された。今後も「希少てんかんレジストリ」に疾患遺伝子変異情報を提供予定である。

A．研究目的

「希少てんかんレジストリ」に疾患遺伝子変異情報を提供して、その情報をもとに、また他のレジストリと連携しつつ、てんかんが主症状である23の指定難病および類縁疾患について診断基準、重症度分類、診療ガイドラインの策定・改訂を各学会と協力して行い、さらに、実態調査に基づいた包括的な難病医療ケア体制のサポート、関連研究基盤の整備、情報提供、教育・啓発活動を行う。このため、Dravet症候群/*PCDH19*関連さらに早期乳児てんかん性脳症の遺伝子解析を行う。

B．研究方法

Dravet症候群/*PCDH19*関連さらに早期乳児てんかん性脳症と診断された症例であった、と臨床診断された症例に対して、両親を含めたトリオ検体を収集した。

続いて次世代シーケンス法を用いた、キャプチャードエクソームシーケンスを実施した。具体的には発端者の検体に対しアジ

レントのハロプレックスを用いて、109のてんかんで報告されている遺伝子の変異の有無を検索した。109の遺伝子には、*KSCN1A*, *2A*, *8A*, *1B*等のNa⁺チャンネル遺伝子、*GABRG2*等のGABA受容体関連の遺伝子、*CACNA1A*, *ATP1A2*, *SCN1A*, *PRRT2*, *PCDH19*, *KCNQ2*, *KCNQ3*, *KCNT1*等様々な候補遺伝子が含まれている。シーケンスの後、独自のバイオインフォマティクスにより作成されたパイプラインにより、レアバリエント、アミノ酸置換、スプライスバリエントを来すと予想されるバリエントを絞りこみ、加えて民族特異的なdatabaseにより、変異と思われるバリエントを絞り込んだ。続いてサンガー法によるPCRシーケンス法により、これらのバリエントの確認を行った。この後in silico分析を用いて、変異の病的効果を検討した。さらに、父母のDNAでこれらの変異の有無を検索して、遺伝学的な意義づけを行った。一部の遺伝子に対しては、MLPA法を用いて関連遺伝子を含む、染色体の微小欠失を検索した。

(倫理面への配慮)

研究対象者に対する人権擁護上の配慮のため、本研究方法による研究対象者に対する不利益、危険性の排除や説明と同意(インフォームド・コンセント)を十分行ったのち、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)、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(平成26年文部科学省・厚生労働省告示第3号)に基づき、すべての検体を匿名化された状態で遺伝子解析を行った。本研究は福岡大学医の倫理委員会で承認された方法により行われた。

C. 研究結果

福岡大学に寄せられたのは発端者数で、Dravet 症候群/PCDH19 関連てんかんの症例は160例で、てんかん脳症の症例は69例であった。

Dravet 症候群/PCDH19 関連てんかんの症例のうち、病的変異が同定されたのは20例の25.6%であった。遺伝子変異はSCN1A76%、PCDH19に7%等に同定された。そのほか変異は、GABR1AとCHD2が3%、SLC2A1、STXBP1、GABRG2に2%づつ認められた。

一方てんかん脳症の症例で病的変異が同定されたのは41例の29.0%であった。変異が同定された遺伝子はKCNT1、KCNQ2、SCN8A(それぞれ20%)、CDKL5、SLC2A、SLC12A5、SCN2A、PCDH19、GABRG2(それぞれ5%)等であった。

今回早期ミオクロニーてんかんの孤発例でGABRB2にp.T287Pのde novoヘテロ変異が発見された。

D. 考察

てんかんで報告されている109の遺伝子で変異の有無を検索したが、Dravet 症候群/PCDH19 関連てんかんが疑われる症例で遺伝

子変異の同定率は高くなかった。

てんかん脳症の症例に係る遺伝子は多岐に亘り、また臨床症状よりその遺伝子を推測することは困難であった。

GABRB2の変異p.T287Pの詳細な検討の結果はGABAA受容体の細胞内輸送障害とチャネル機能異常を来すことが明らかとなった。本事例はGABRB2がヒトてんかんに関連していることが、明らかになった初めての事例であった。

E. 結論

Dravet 症候群/PCDH19 関連てんかんまた、てんかん脳症の症例に係る遺伝子を検索した。GABRB2がヒトてんかんに関連していることを、初めて明らかにした。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Tanaka Y, Sone T, Higurashi N, Sakuma T, Suzuki S, Ishikawa M, Yamamoto T, Mitsui J, Tsuji H, Okano H, Hirose S. Generation of D1-1 TALEN isogenic control cell line from Dravet syndrome patient iPSCs using TALEN-mediated editing of the SCN1A gene. *Stem Cell Res.* 2018;28:100-4.
2. Nakayama T, Ishii A, Yoshida T, Nasu H, Shimojima K, Yamamoto T, Kure S, Hirose S. Somatic mosaic deletions involving SCN1A cause Dravet syndrome. *Am J Med Genet A.* 2018;176(3):657-62.
3. Ito T, Narugami M, Egawa K, Yamamoto H, Asahina N, Kohsaka S, Ishii A, Hirose S, Shiraishi H. Long-term follow up of an adult with alternating hemiplegia of

childhood and a p.Gly755Ser mutation in the ATP1A3 gene. *Brain Dev.* 2018;40(3):226-8.

4. Hayashida T, Saito Y, Ishii A, Yamada H, Itakura A, Minato T, Fukuyama T, Maegaki Y, Hirose S. CACNA1A-related early-onset encephalopathy with myoclonic epilepsy: A case report. *Brain Dev.* 2018;40(2):130-3.

5. Uchida T, Lossin C, Ihara Y, Deshimaru M, Yanagawa Y, Koyama S, Hirose S. Abnormal gamma-aminobutyric acid neurotransmission in a Kcnq2 model of early onset epilepsy. *Epilepsia.* 2017;58(8):1430-9.

6. Takaori T, Kumakura A, Ishii A, Hirose S, Hata D. Two mild cases of Dravet syndrome with truncating mutation of SCN1A. *Brain Dev.* 2017;39(1):72-4.

7. Saito T, Ishii A, Sugai K, Sasaki M, Hirose S. A de novo missense mutation in SLC12A5 found in a compound heterozygote patient with epilepsy of infancy with migrating focal seizures. *Clin Genet.* 2017;92(6):654-8.

8. Numata T, Tsumoto K, Yamada K, Kurokawa T, Hirose S, Nomura H, Kawano M, Kurachi Y, Inoue R, Mori Y. Integrative Approach with Electrophysiological and Theoretical Methods Reveals a New Role of S4 Positively Charged Residues in PKD2L1 Channel Voltage-Sensing. *Sci Rep.* 2017;7(1):9760.

9. Ishii A, Watkins JC, Chen D, Hirose S, Hammer MF. Clinical implications of SCN1A missense and truncation variants in a large Japanese cohort with Dravet

syndrome. *Epilepsia.* 2017;58(2):282-90.

10. 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.

11. Ishii A, Hirose S. Genetic Background of Encephalopathy. In: Yamanouchi H, Moshe LS, Okumura A, editors. *Acute Encephalopathy and Encephalitis in Infancy and Its Related Disorders.* Elsevier: USA; 2017. p. 45-52.

12. Ishii A, Hirose S. New Genes for Epilepsy - Autism Comorbidity. *J Pediatr Neurol.* 2017;15:105-14.

13. 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 seizures with impaired consciousness. *Epilepsy Behav Case Rep.* 2017;7:16-9.

14. Hammer MF, Ishii A, Johnstone L, Tchourbanov A, Lau B, Sprissler R, Hallmark B, Zhang M, Zhou J, Watkins J, Hirose S. Rare variants of small effect size in neuronal excitability genes influence clinical outcome in Japanese cases of SCN1A truncation-positive Dravet syndrome. *PLoS ONE.* 2017;12(7):e0180485.

2. 学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

Voltage-Gated sodium Ion Channels in Epileptic Encephalopathy /Hirose S /AOCN 2017/2017.5/4-5/7 日本

Status epilepticus in genetic epilepsies/
Hirose S, Ishii A /Joint CNSP-PLAE
Symposium on Status Epilepticus & 9th
National Epilepsy Congress
(2017.7/17-7/19 Cebu , Philippines)

The potential of stem cells in precision
medicine (プレシジョン・メディシンにおけ
る幹細胞の可能性) / Hirose S/32ND
International Epilepsy Congress
(2017.9.2-6Barcelona, Spain)

Pediatric Research in Japan : Past and
present / Hirose S. / 大韓小児科学会
(2017.10.26-27 韓国)

Genetics of epileptic encephalopathy /
Hirose S, Souvenir ,4th National
Conference of Society for Indian Academy
of Medical Genetics (SIAMG) (2017.12.8-10.
インド)

H . 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

稀少てんかんに関する調査研究

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

稀少難治性てんかんに全国規模で集積し、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

H26年度からの研究継続として、稀少難治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

H29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）のプロトコー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

長崎医療センターは稀少難治性てんかんレジストリに2014年11月から登録を開始した。2017年の新規登録患者数は25例であり、これまでの累計患者数は83例。男女比は男性35例、

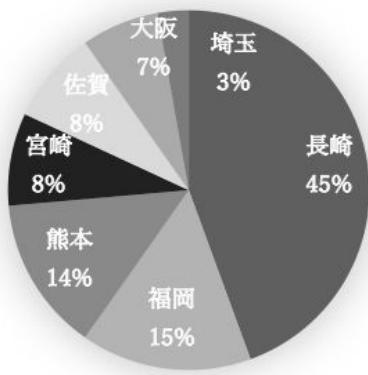
女性48例。

83例の患者のうち約81%に相当する68例で外科治療を施行されており、その中で2回以上の複数回のてんかん外科手術を施行された患者は22例（32%）であった。初回手術の内訳は脳梁離断術41例、焦点切除（離断含む）が18例、多葉離断術が3例、半球離断術が5例、迷走神経刺激装置埋め込み術が1例であった。複数回の手術の内訳は、脳梁離断後の切除外科が13例（半球離断:1、多葉離断:5、焦点切除:7）、脳梁離断後の迷走神経刺激装置埋め込み術が1例であり、焦点切除後の追加切除が6例（半球離断:1、多葉離断:2、焦点切除:3）、焦点切除後の脳梁離断が1例であった。

年齢別にみると平均年齢8歳4ヶ月、最年少が0歳6ヶ月、最年長が28歳11ヶ月でほとんどが小児の患者であった。

てんかん症候群	症例数
大田原症候群	4
遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん	1
West 症候群	21
ミオクロニー欠神	1
Lennox-Gastaut 症候群	13
徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症	2
海馬硬化症を伴う内側側頭葉てんかん	1
Rasmussen 症候群	1
その他の焦点性てんかん	39
合計	83

原因疾患	症例数
神経皮膚症候群 (TSC:8, NF1:2, SWS:3)	13
皮質発達異常による奇形 (片側巨脳症:3, 異所性灰白質:2, 滑脳症:1 両側 Sylvius 裂症候群:1, 皮質形成異常:22)	29
ミトコンドリア病	1
腫瘍(海綿状血管腫:1, ganglioglioma:2)	3
脳血管障害	2
低酸素性虚血性脳症	1
感染症	1
外傷	1
不明	32
合計	83



D. 考察

当センターは手術目的に他県からの紹介患者が多いのが特徴である。対象患者も小児例が多く、また基礎疾患として器質的異常を伴う疾患が多い。患者の居住地別にみると九州地区が68例と約8割を占めるが、中国地方、関西地方などの遠方からの患者も多い。一方で長崎県内の患者のうちてんかん外科手術の対象とならない患者は、他のてんかん専門施設に集中する傾向にあるため、今後のレジストリ構築に向けて、県内の関連病院の協力を要請することも検討している。

E. 結論

当センターでは外科治療を目的とした小児患者が集中する傾向にあり、患者の偏りが目立つ。今後当院脳神経外科および神経内科に協力を求め、さらにレジストリ登録を進めていくことで、バイアスをなくしていく工夫が必要と考える。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

小出憲呼、本田涼子、日宇健、安忠輝、田中茂樹、北島翼、堤圭介. 経時的なMR angiography所見の変化によって椎骨動脈解離の診断に至った多発性脳梗塞の2男児例. 脳と発達 49(6):401-404. 2017.

本田涼子. てんかんの治療 外科治療. 小児看護. 40(7);793-800. 2017.

Somagawa C, Ono T, Honda R, Baba H, Hiu T, Ushijima R, Toda K, Sato K, Ito M, Tsutsumi K. Frequent vomiting attacks in a patient with Lhermitte-Duclos disease: a rare pathophysiology of cerebellar lesions? J Neurosurg Pediatr. 2017; 20(3):298-301.

2. 学会発表

本田涼子, 小野智恵, 戸田啓介, 安忠輝, 田中茂樹, 馬場啓至. 広範な皮質形成異常を合併した神経線維腫症1型の一例. 第24回九州山口てんかん外科研究会. 2017.3.18. 福岡.

本田涼子. 事例から学んだ「医療と教育の連携」について ケース2.平成29年度小児高次脳機能障害支援研修会(パート2). 長崎. 2017.11.19

尾曲久美, 本田涼子, 安忠輝, 田中茂樹,

小野智憲, 戸田啓介, 馬場啓至, 島津智之.
Aicardi症候群に施行した高次脳機能評価.
第59回日本小児神経学会学術州会. 大阪
2017.6.16

本田涼子, 宮田元, 小野智憲, 戸田啓介,
池田憲呼, 安忠輝, 田中茂樹, 伊東正博,
馬場啓至. 周生期の脳表在性出血によると
考えられた乳児てんかん患者の一手術例: 臨
床病理学的検討. 第51回てんかん学会学術
州会. 京都 2017.11.4

Frequent Vomitting Attacks in a Patient
with Lhermitte-Duclos Disease: a Neurona
l Connection-mediated Pathophysiology?Ch
ika Somagawa, Tomonori Ono, Ryoko Honda,

Hiroshi Baba, Takeshi Hiu, Ryujiro Ushi
jima, Keisuke Toda, Masahiro Ito, Keisuk
e Tsutsumi.P2-171 14th Asian and Oceani
an Congress of Child Neurology.Fukuoka.2
017.5.12

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
進行性ミオクローヌステんかん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と、進行性ミオクローヌステんかん症候群と自己免疫性てんかんのレジストリー構築を目的とした。てんかん症候群のなかで、てんかんの側面以外に多彩な神経症状を示す点から神経疾患として認識される進行性ミオクローヌステんかん症候群と、新しいてんかん病因として注目されている自己免疫性てんかんを主な対象として、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とレジストリー構築を実践した。さらに，疾患の啓発・広報活動も同時に行った。

研究協力者

人見健文：同臨床病態検査学 講師
松本理器：同臨床神経学講座 准教授
下竹昭寛：同てんかん・運動異常生理学助教
小林勝哉，本多 正幸，濱口敏和，村岡範裕：
臨床神経学講座

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，当科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次第登録した。

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

「希少てんかんレジストリー」を推進し，その成果(予後・治療効果，QOL・生活状態の現状，軽症例の実態把握，死因等)をもとに，また他のレジストリーと連携しつつ，てんかんが主症状である23の指定難病および類縁疾患について診断基準，重症度分類，診療ガイドラインの策定・改訂を各学会と協力して行い，さらに，実態調査に基づいた包括的な難病医療ケア体制のサポート，関連研究基盤の整備，情報提供，教育・啓発活動を行う。

B. 研究方法

当試験では，既存資料(診療録等)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

C-1 レジストリ構築および診断基準作成

当院からは主に(1)進行性ミオクローヌステんかん(Unverricht-Lundborg 病(ULD) など), およびその類縁疾患である Familial adult myoclonus epilepsy(FAME), (2)自己免疫性てんかん, の患者を主たる対象疾患として登録を行った. 当院での登録内訳は, 自己免疫性てんかんが13例, 進行性ミオクローヌステんかんが10例, 海馬硬化を伴う内側側頭葉てんかんが9例であった. 本研究では, 27疾患を含む21の希少難治性てんかん症候群およびそれ以外の希少難治性てんかんと24の原因疾患を対象にレジストリを構築し, 全国規模で症例を集積し, さらに追跡調査を行って, 我が国における希少難治性てんかんの病態, 発達・併存障害, 治療反応, 社会生活状態に関する疫学的な根拠を得ることが期待される.

(1)については, 厚生労働省の指定難病に認定された(平成29年3月). 患者向けの広報活動の一つとして, 難病情報センターの解説を一般利用者向けに掲載した(平成29年5月).

(2)については, 平成29年7月までに診断基準を策定した. 今後は, 厚労省班研究「エビデンスに基づいた神経免疫疾患の早期診断 基準・重症度分類・治療アルゴリズムの確立研究班」(松井真班長) と共同して引き続き難病申請を行う予定である. 患者向けの広報活動を平成31年までに年1回を目安として計3回行う.

C-2 啓発・広報活動

(1)「てんかんをめぐるアート展2017」とてんかん啓発活動

平成29年11月1日～5日, 第51回日本てんかん学会学術集会の会期に併せ, 京都大学総合博物館にて「てんかんをめぐるアート展」(5日間) を開催した. てんかんのある人やその家族らが制作した絵画, 写真, 手芸品約100作品が全国から寄せられた. 専門家によるビデオ解説やパネル展示を行い, てんかんについての理解を深めるコーナーも設けた. 出展者の家族が作品の製作過程を解説し, また, 日頃作業療法士として活躍する京都大学の大学院生が, てんかんや医療にまつわる展覧会の解説を参加者との対話を通じて行った.

5日間で1300名を超える入場者数があり, 好評を博し, 展示作品の図録集を作成した. 朝日新聞, 毎日新聞, 京都新聞の3紙にも取り上げられた. アートの展示にとどまらず, 疾患についての正しい認識を持ってもらうことは一般の方への啓蒙活動としてたいへんに重要である. 本アート展が, アートに親しむとともに, てんかんとアートについて考える機会, さらにてんかんの啓発に役立つ機会, そしててんかんのある人が社会参加するひとつの契機になるものと思われる.

(2)「てんかんをめぐるアート展2017」の作品集作成とその英訳版の作成予定

上記(1)のイベントと同時に, 展示作品の図録集を作成した. 平成30年前半までに英語版を作成予定し, 海外に紙媒体とPDFにて情報発信

予定である。

(3)「世界てんかんの日 2018 記念イベント」における作品展示

平成30年2月12日は、国際港てんかん連盟 (ILAE) が4年前に制定した「世界てんかんの日」にあたり、日本てんかん学会と日本てんかん協会が主催で、本年「世界てんかんの日 2018 記念イベント」を東京タワーイベントスペースと、東京都内のホテルで開催した。後者に上記1)の作品の一部を展示し、啓発・広報活動を行った。

D. 考察

この研究により、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FAMEを対象として検討している。(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、現在診断と亜型分類のフローチャートを作成し、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) 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、a) 上記の(1)から(3)の疾患に関しては、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方策、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方法と、段階的に対応する。

3) 啓発・広報活動が日本、世界的に当該疾患のみならずてんかんに対する幅広い理解を深めることの一助となった。

E. 結論

新たに厚生労働省指定難病となった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、レジストリー構築を実践できた。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全国的に可能となった。レジストリー構築を促進するには、同時に継続的な啓発・広報活動が肝要である。

F. 研究発表

誌上発表 Publications

F-1 原著 Original articles

- 1) H. Ishiura, K. Doi, Jun Mitsui, et al. ([Ikeda A 50 番目](#)). Expansions of intronic TTTCA and TTTTA repeats in benign adult familial myoclonic epilepsy. Nat. Genet., doi:10.1038/s41588-018-0067-2 (2018)
- 2) M. Kinboshi T. Mukai Y. Nagao Y. Matsuba Y. Tsuji S. Tanaka K. Tokudome S. Shimizu H. Ito, A. [Ikeda A.](#) Inanobe Y. Kurachi S. Inoue Y. Ohno: Inhibition of inwardly rectifying potassium (Kir) 4.1 channels facilitates brain-derived neurotrophic factor (BDNF) expression in astrocytes. Front. Mol. Neurosci., doi: 10.3389/fnmol.2017.00408 (2017)

- 3) S. Beniczky, et al (A. Ikeda 35番目), 'Standardized Computer-Based Organized Reporting of Eeg: Score - Second Version', Clin Neurophysiol, 128 (2017), 2334-46.
- 4) A. E. Hernan, C. A. Schevon, G. A. Worrell, A. S. Galanopoulou, P. Kahane, M. de Curtis, A. Ikeda, P. Quilichini, A. Williamson, N. Garcia-Cairasco, R. C. Scott, and I. Timofeev, 'Methodological Standards and Functional Correlates of Depth in Vivo Electrophysiological Recordings in Control Rodents. A Task1-Wg3 Report of the Aes/Ilae Translational Task Force of the Ilae', Epilepsia, 58 Suppl 4 (2017), 28-39.
- 5) G. W. Tan, T. Kondo, N. Murakami, K. Imamura, T. Enami, K. Tsukita, R. Shibukawa, M. Funayama, R. Matsumoto, A. Ikeda, R. Takahashi, and H. Inoue: Induced Pluripotent Stem Cells Derived from an Autosomal Dominant Lateral Temporal Epilepsy (AdlTe) Patient Carrying S473I Mutation in Leucine-Rich Glioma Inactivated 1 (Lgi1), Stem Cell Res, 24 (2017), 12-15.
- 6) K. Kobayashi, R. Matsumoto, M. Matsushashi, K. Usami, A. Shimotake, T. Kunieda, T. Kikuchi, K. Yoshida, N. Mikuni, S. Miyamoto, H. Fukuyama, R. Takahashi, and A. Ikeda: 'High Frequency Activity Overriding Cortico-Cortical Evoked Potentials Reflects Altered Excitability in the Human Epileptic Focus', Clin Neurophysiol, 128 (2017), 1673-81.
- 7) K. Kawai, T. Tanaka, H. Baba, M. Bunker, A. Ikeda, Y. Inoue, S. Kameyama, S. Kaneko, A. Kato, T. Nozawa, E. Maruoka, M. Osawa, T. Otsuki, S. Tsuji, E. Watanabe, and T. Yamamoto, 'Outcome of Vagus Nerve Stimulation for Drug-Resistant Epilepsy: The First Three Years of a Prospective Japanese Registry', Epileptic Disord, 19 (2017), 327-38.
- 8) Nakagami Y, Sugihara G, Ikeda A, Murai T: Is the prevalence of anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibodies in schizophrenia overestimated ? Schizophrenia Research (in press)
- 9) 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. 2017, 58:40-52.
- 10) Kadam SD, D'Ambrosio R, Duveau V, Roucard, 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. 2017, 58:10-27.
- 11) 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. 2017, 58:1305-1315.
- 12) 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*. 2017, 58:53-67.
- 13) Usami K, Matsumoto R, Kobayashi K, Hitomi T, Matsuhashi M, Shimotake A, Kikuchi T, Yoshida K, Kunieda T, Mikuni N, Miyamoto S, Takahashi R, Ikeda A. Phasic REM transiently approaches wakefulness in the human cortex - a single-pulse electrical stimulation study, *Sleep*. 2017, Aug 1; 40(8).
 - 14) Borgil B, Matsuhashi M, Fumuro T, Nohira H, Nakano N, Iida K, Katagiri M, Shimotake A, Matsumoto R, Kikuchi T, Kunieda T, Kato A, Takahashi R, Ikeda A: We could predict good responders to vagus nerve stimulation: a surrogate marker by slow cortical potential shift, *Clin Neurophysiol*. 2017, 128:1583-1589.
 - 15) Takeuchi M, Yano I, Ito S, Sugimoto M, Yonezawa A, Ikeda A, Matsubara K: Population pharmacokinetics of topiramate in Japanese pediatric and adult patients with epilepsy using routinely monitored data. *Ther Drug Monit*: 39, 2; 124-131, 2017
 - 16) 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: Novel LGI1 mutation in a Japanese autosomal dominant lateral temporal lobe epilepsy family, *Neurol Clin Neurosci*. 2017, 5: 44-45.
 - 17) Yamao Y, Suzuki K, Kunieda T, Matsumoto R, Riki; Arakawa Y, Nakae T, Nishida S, Inano R, Shibata S, Akihiro, 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*. 2017, 38: 1977-1991.
 - 18) 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*. 2017, 147: 302-313.
 - 19) Shibata S, Matsuhashi M, Kunieda T, Yamao Y, Rika Inano R, Kikuchi T, Imamura H, Takaya S, Matsumoto R, Ikeda A, Takahashi Re, Mima T, Fukuyama H, Mikuni N, Miyamoto S: Magnetoencephalography with temporal spread imaging to visualize propagation of epileptic activity. *Clin Neurophysiol*. 2017, 128: 734-743.
 - 20) 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, *Frontiers in Pharmacology*. 2017, Feb 9;8:57.
 - 21) 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 Neurol Sci*. 2017, 375:94-96.
 - 22) 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* 2017;57:37-40
 - 23) 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 2017;57:110-117.
- 24) 三橋賢大、人見健文、青山晃博、海道利実、池田昭夫、高橋良輔：深昏睡患者における脳波検査での光刺激による網膜電位と脳幹反射との鑑別の重要性、臨床神経 2017;57:457-460
- F- 2 総説、単行本
- 25) 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），2017
- 26) 井内盛遠，中谷光良，池田昭夫．Wide band EEGの有用性（slow）．臨床神経生理学，45(6)，1-5,2017
- 27) 人見健文、谷岡洸介、池田昭夫：デジタル脳波の遠隔判読診断、臨床神経生理学 45(6)，507-511，2017
- 28) 村井智彦，人見健文、竹島多賀夫、池田昭夫．てんかん発作と片頭痛の共通点と相違点・臨床神経生理学の新しい視点から．臨床神経生理学，46(1)、25-32、2018
- 29) 池田昭夫：極少量のマイスタンでも確実に効果が得られる理由，日経DIクイズ 精神・神経疾患編、日経ドラッグインフォメーション，日経BP社、p.181、東京、2017
- 30) 村元，池田昭夫：てんかん，1336専門家による私の治療2017-2018年度版，監修 猿田享男，北村惣一郎，日本医事新報社、東京、p667-670、2017
- 31) 人見健文、池田昭夫：頭蓋頂鋭一過性波をてんかん性放電と間違わないためには？いまさら聞けない速解！脳波判読トレーニング、第1回 脳神経外科速報：27：6，588-592、2018，
- 32) 井上岳司、人見健文、池田昭夫；鋭一過性波（sharp transient）とてんかん放電（棘波 spike，鋭波 sharp wave）の違いは？いまさら聞けない速解！脳波判読トレーニング、第2回 脳神経外科速報：27：7，704-707、2018，
- 33) 矢澤省吾、人見健文、池田昭夫；開頭術後の脳波をよむ際の注意点は？いまさら聞けない速解！脳波判読トレーニング、第3回 脳神経外科速報：27：8，822-826、2018，
- 34) 人見健文、藤井大樹、池田昭夫；側頭葉てんかんのてんかん性活動は必ず側頭部から記録されるか？-両側大脳半球"南半球"のてんかん性放電いまさら聞けない速解！脳波判読トレーニング、第4回 脳神経外科速報：27：7，957-962、2018
- 35) 田口智之、大原寛明、木下真幸子、池田昭夫；全般発作の患者の脳波検査はどのモニターを選択するか？いまさら聞けない速解！脳波判読トレーニング、第5回 脳神経外科速報：27：10，1076-1085、2018，
- 36) 小林勝哉，人見健文，池田昭夫、遷延する意識障害の治療方針決定に脳波は必要か？非けいれん性てんかん重積についていまさら聞けない速解！脳波判読トレーニング、第6回 脳神経外科速報：27：12，1076-1085、2017
- 37) 三枝隆博、人見健文、池田昭夫；徐波と脳波振幅低下，どちらの以上がより高度か？いまさら聞けない速解！脳波判読トレーニング、第7回(最終回)脳神経外科速報：28:11，59-64、2018，
- 38) 兼子直，岩城弘隆，廣瀬伸一，石井敦士2，山本達也，矢野珠巨，村松一洋，池田昭夫，人見健文，曾良一郎，渡辺雅子，原広一郎，猿渡淳二，山田順子，吉田秀一，小島俊男，金井数 明：てんかんの発病防止に関する社会基盤の整備 - 遺伝情報に依拠した治療導

- 入のための体制整備 - てんかん治療研究振興財団研究年報28 : 105-112, 2017
- 39) 本多正幸、小林勝哉、池田昭夫、てんかんセンター巡り、第30回、京都大学医学音郡付属病院てんかん診療部門、月刊波、41:11, 254-255, 2017
- 40) 人見健文、池田昭夫: 脳波教育の最前線、てんかん臨床の窓から、Epilepsy, 11: 2, 42-44, 2017
- 41) 音成秀一郎、池田昭夫: てんかんの診断、神経救急疾患の診断と主たる対象疾患、神経救急、診断と治療 105:1;35-41, 2017.
- 42) 音成秀一郎、池田昭夫: てんかんの診断と病型分類、てんかん診療にあたっての基礎知識、臨床医に必要なてんかんの基礎知識とトピックス、診断と治療 105:7;826-835, 2017.
- 43) 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、希少てんかんの診療指標、日本てんかん学会「希少てんかん診療指標」編集委員編、診断と治療社、東京、75-78, 2018
- 44) 坂本光弘、松本理器、池田昭夫: 自己免疫介助性脳炎・脳症、希少てんかんの診療指標、本てんかん学会「希少てんかん診療指標」編集委員編、診断と治療社、東京、146-149, 2018
- 45) 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、667-670, 2017
- 46) 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 105,3,123-127, 2017.
- 47) 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, Vol. 53, S-1, 463-470, 2017.
- 48) 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, 2017.
- 49) 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), 2017.
- 50) 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), 2017.
- 51) 池田昭夫: 成人てんかん治療: 薬剤と生理学的手法の可能性、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.
- 52) 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
- 53) ガイトン生理学 原著第13版 第60章 脳の活動状態: 睡眠, 脳波, てんかん, 精神病, 認知症 pp.684-693, 2018年3月20日発行, 著者 John E. Hall, 監訳 石川義弘, 岡村康司, 尾仲達史, 河野憲二, 監訳 金子猛, 北村義浩, 藤乗嗣泰, 松嶋成志 発行所 エルゼビア・ジャパン(東京)
- 54) 中谷 光良, 井内 盛遠, 大封 昌子, 十川 純平, 村井 智彦, 橋本 聡華, 稲次 基希, 白水 洋史, 金澤 恭子, 渡辺 裕貴, 臼井 直敬, 井上 有史, 前原 健寿, 池田 昭夫. 難治部分てんかん患者の焦点検索における, 発作時DC 電位・HF0 の記録および解析の標準化案 てんかん研究 2017;35:3 13
- F-3 シンポジウム、教育講演、特別講演等の講演発表(分担研究者のみ)
国際
- 1) Ikeda A: Interictal slow shifts by macroinvasive electrodes, Consensus for recording and analysis of wide-band EEG in

- clinical epilepsy, Symposium (Clinical), ACNS Annual meeting, Phoenix, AZ, 11th February, 2017
- 2) Ikeda A, Matsumoto R, Kobayashi K: Cortico-cortical Evoked Potentials -a practical review, ACNS Annual meeting, Phoenix, AZ, 11th February, 2017
 - 3) Ikeda A: C How do we delineate the source of wide-band EEG data: Epileptic DC shifts and HFO, Biomagnetic Sendai 2017, Luncheon Seminar 4, Sendai, Japan, May 24, 2017
 - 4) Ikeda A: Wide-band EEG by neurons and glia: from clinical observation in epilepsy, Roundtable 2: Epilepsy as a window for Neuroscience Research, International symposium, Problems of Consciousness and Neuropsychiatric Disorders as Network Diseases, Neural Oscillation Conference 2017, June 16-18, 2017, Tokyo,
 - 5) Ikeda A: C EEG and electrophysiological monitoring, 15th Advanced International Epilepsy Course: Bridging Basic with Clinical Epileptology-6, July 17th - 28th 2017, San Servolo (Venice), Venice International University - International School of Neurological Sciences of Venice, Italy
 - 6) Ikeda A: What to do when nothing works, Surgery and stimulation (including brain stimulation and VNS), M1c: Epilepsy, XXIII World Congress of Neurology, Kyoto, Japan, September 16-20, 2017
 - 7) Ikeda A: Update on progressive myoclonus epilepsy (PME), Teaching course 20: Epilepsy-1, Newly developed epilepsy syndrome and treatment, XXIII World Congress of Neurology, Kyoto, Japan, September 16-20, 2017
 - 8) Ikeda A: Can infraslow and DC shift improve epilepsy treatment, Beijing Epilepsy and Neurophysiology Summit (BENS2017), September 23, 2017, Beijing
 - 9) Ikeda A: EEG Reading with Master (all diseases, all ages), 2017 EEG Master Class Agenda By TES and ASEPA, Dec 9th, 2017; Taipei, Taiwan
 - 10) Ikeda A: New onset epilepsy syndromes in elderly, Epilepsy across ages: Pediatrics to Geriatrics, 19th Joint conference of Indian Epilepsy Society (IES) and Indian Epilepsy Association (IEA), Nimhans Convention Centre, Bengaluru, India, 2nd -4th February 2018.
 - 11) Ikeda A: Does AED worsen seizures? 'Adverse events of epilepsy management' 19th Joint conference of Indian Epilepsy Society (IES) and Indian Epilepsy Association (IEA), Nimhans Convention Centre, Bengaluru, India, 2nd -4th February 2018.
 - 12) 池田昭夫: てんかんの病態理解・診断・治療の進歩、第25回(平成28年度)日本神経学会近畿地区生涯教育講演会、平成29年3月5日、大阪
 - 13) 池田昭夫: 脳画像とてんかん診療、教育講演、第19回日本ヒト脳機能マッピング学会、平成29年3月10日、京都
 - 14) Ikeda A: Overview of current state of epilepsy and unsolved problems, Translatability between basic and clinical studies for the pathophysiology of epilepsy: Approach from Oscillology, Planned Symposium 2, The 94th Annual meeting of the Physiological Society of Japan, March 28, 2017

- 15) 池田昭夫: 意識障害患者の脳波所見、第73回日本脳神経外科学会近畿支部学術集会、若手脳神経外科医のためのデジタル脳波講習会、平成29年4月8日、大阪
- 16) 池田昭夫: てんかん性異常、第73回日本脳神経外科学会近畿支部学術集会、若手脳神経外科医のためのデジタル脳波講習会、平成29年4月8日、大阪
- 17) 池田昭夫: てんかんの診断と治療、日本神経治療学会第2回神経治療研修会プログラム、平成29年4月9日、京都
- 18) 池田昭夫: てんかん診療アップデート：新規薬と道路交通法、日本神経学会第14回生涯教育セミナーレクチャー、平成29年5月14日、東京
- 19) 池田昭夫: てんかんの病歴聴取、病歴・発作症候の記載は、臨床神経生理学を定性的に言語化したもの、産学連携教育セミナー、Kinki成人てんかんセミナー、平成29年5月27日、大阪
- 20) 池田昭夫: 講義8脳波レポートの書き方、日本臨床神経生理学会、第3回脳波セミナー・アドバンスコース、平成29年7月30日、京都
- 21) Ikeda A: Glia, DC shifts/red slow, and epilepsy, Symposium, Glial dysfunction and intractable epilepsy - from basic to clinical studies-, Annual congress of 60th Japanese Society for Neurochemistry, September 9, 2017, Sendai
- 22) 池田昭夫: Neuron, glia and epilepsy: is it a paradigm shift? 神経細胞、グリアとてんかん：paradigm shiftは起こるか？、会長講演、第51回日本てんかん学会、平成29年11月4日、京都
- 23) 池田昭夫: 新規抗てんかん薬の使い方 Update、第35回日本神経治療学会総会、平成29年11月217日、大宮
- 24) 池田昭夫: 難治性てんかん病態におけるグリア機能と wide-band EEG、wide-band EEG の記録解析の診療ガイドラインへむけて、第47回日本臨床神経生理学会、シンポジウム13、平成29年11月30日、横浜
- 25) 池田昭夫: デジタル脳波の遠隔判読診断の現状、京都大学第3回デジタルヘルスシンポジウム-PHRと情報銀行の今後の展望-、平成29年11月17日、京都
- 26) 池田昭夫: てんかん性異常と関連脳波所見 (初級編)、日本臨床神経生理学会関連講習会、第11回脳波・筋電図セミナー、平成30年1月20日、京都
- 27) 池田昭夫: 脳波の時間広域周波数帯域解析の入門、日本臨床神経生理学会関連講習会、第11回脳波・筋電図セミナー、平成30年1月20日、京都
- 28) 池田昭夫: 脳波レポートの書き方、日本臨床神経生理学会関連講習会、第11回脳波・筋電図セミナー、平成30年1月20日、京都
- 29) 池田昭夫: 1) てんかんを取り巻く世界の動き、2) てんかんってなに？、世界てんかんの日(IED)2018記念イベント、平成30年2月12日、東京
- G. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）

分担研究報告書

稀少てんかんに関する調査研究

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あるいはてんかんの稀少原因疾患を有する患者の臨床データレジストリを継続し、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 RESR-C 651 名に加えて、RESR 158 名の合計 809 名について、指定難病制度利用状況を調査した。重症非該当の患者を除くと、指定難病制度の利用率は 9.6%であった。不利用の理由は、小児慢性特定疾患、小児医療費助成制度、各種福祉手帳などの利用が多く、成人例では重症非該当や制度周知不足も一定数見られたが、手続きが煩雑という意見はあまりなかった。年齢帯および指定難病名によって不利用の理由が異なる場合があり、今後詳細な検討が必要である。てんかんの併発症による能力障害で生活上の困難を有するものの、てんかん障害 1-3 級に該当しないために重症非該当となり、指定難病制度の認定を受けることのできない症例が少なからず存在した。

A. 研究目的

てんかんの稀少原因疾患もしくは稀少てんかん症候群を有する患者の臨床情報を集積し、稀少てんかんの実態を把握し、指定難病制度の利用状況と利用されない場合のその理由を調査することにより、てんかんに関連する指定難病制度の問題点を明らかにし、制度の利用度改善につなげることを目的として本研究を行った。

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、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。当院からは、横断研究の登録が締

め切られた 2015 年 12 月 1 日以前に 651 名、以降は症例登録のみを継続した 158 名の、合わせて 809 名を解析対象として指定難病制度利用状況を調査した。

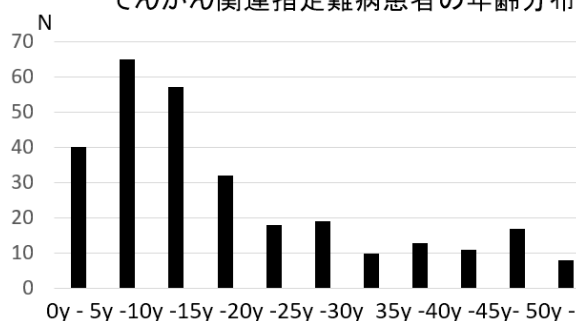
（倫理面への配慮）本研究はヘルシンキ宣言を遵守して行った。患者本人または代諾者に対して、研究者が承認された文書を用いて理解と同意を文書で確認するとともに、研究への協力取り消しについてもその手続きを説明した。個人を直ちに特定できる情報は除いたうえで臨床情報を収集し、セキュリティが厳重に守られている国立病院機構名古屋医療センターのデータベースにおいてデータ管理した。

C. 研究結果

稀少てんかんレジストリに当院から登録された 809 名のうち、指定難病に該当するも

のは286名(35.4%)であった。年齢帯別の分布は、15歳以下が56.6%を占め、成人例が少ないという偏りが見られた(図1)。

図1 RESR(-C)に登録されている
てんかん関連指定難病患者の年齢分布



16名の患者では複数の指定難病名を有しており(表1)、すべて稀少てんかん症候群と稀少原因疾患の組み合わせであった。

表1 指定難病重複例

	大田原 症候群	ウエスト 症候群	徐波睡眠期 持続性棘徐波
限局性皮質異形成	1	4	1
神経細胞移動異常症	2	2	3
結節性硬化症		3	

指定難病制度を利用中であることが確認できたのは指定難病名を有する286名中の22名(7.7%)であった。指定難病名を有していても、てんかんあるいは併発症の重症度が基準を満たさない場合(重症非該当)には指定難病の指定を受けることは通常できないので重症非該当89名を除く197名で検討すると、指定難病利用率はの9.6%であった。

指定難病名を有する患者において重症非該当が占める割合は、年齢帯別の偏りは明らかでなかった(図2)。

重症非該当の症例を除外した、指定難病の指定を受けることができると考えられる患者における、年齢帯別の指定難病制度利用率は、15歳以下の利用が極めて低く、16歳以上では年齢帯別の違いには一定の傾向はなかった(図3)。

図2 年齢帯別 指定難病 重症非該当率

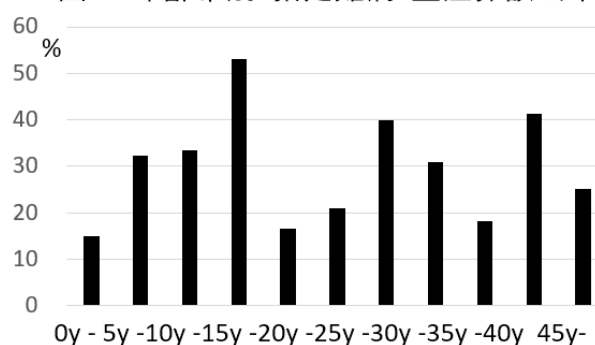
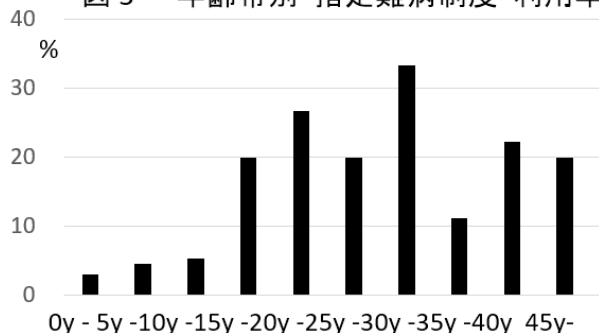


図3 年齢帯別 指定難病制度 利用率



指定難病制度不利用の理由を、年齢帯別に解析すると(図4)、15歳以下では、「小児慢性特定疾患によるカバー」を理由とするものが多く、「他の制度でカバーされていてメリットがない」はほぼ全年齢帯にわたり、小児医療費助成、各種福祉手帳などが利用されていると考えられた。「重症度が該当しない」、「制度を知らない」などの理由とするものは成人に多くみられた。その他の理由(自由記載)としては、家族の判断、希望・依頼なし、手術などに

よるてんかん発作消失、治療の主体が当院とは異なる、などがあった。

指定難病別の指定難病制度利用率は、ウエスト症候群、限局性皮質異形成、ドラベ症候群、結節性硬化症、徐波睡眠期持続性棘徐波で利用率が低く、進行性ミオクローヌステんかん、環状20番染色体で高かった(表2)。

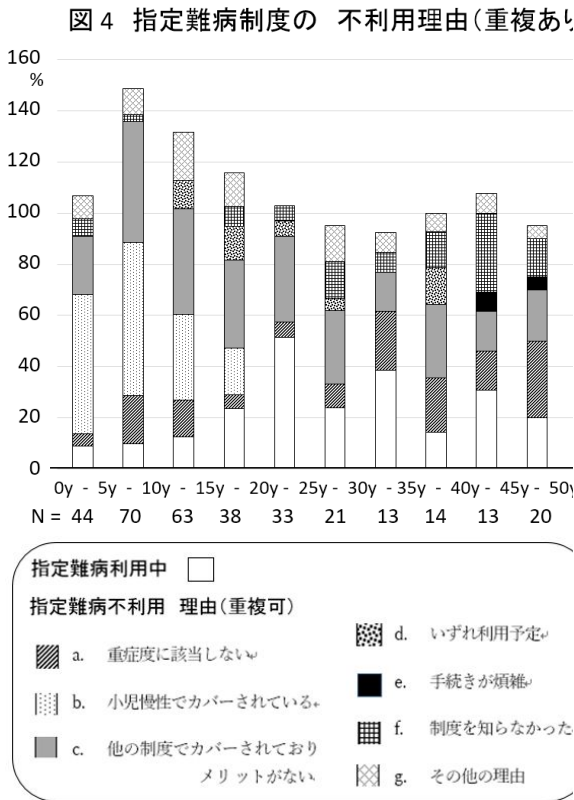
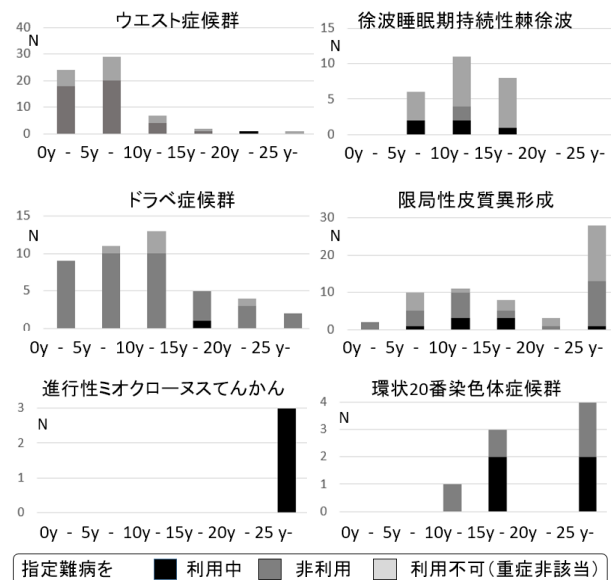


表2 指定難病別の指定難病制度利用率

Code	指定難病名	RESR (-C)	指定難病名	RESR (-C)	
145	ウエスト症候群	63 1	146	大田原症候群	3
137	限局性皮質異形成	59 3	148	遊走性焦点発作てんかん	3
140	ドラベ症候群	48 1	19	ライガーム病	3
144	レノカスナー症候群	23 3	149	片側痙攣片麻痺てんかん	3
158	結節性硬化症	22 1	142	ミカロー欠神てんかん	2
154	徐波睡眠期持続性棘徐波	21 1	201	アンジェルマン症候群	2
138	神経細胞移動異常症	19 2	157	スタージュバー症候群	2
151	ラスムッセン脳炎	7 1	141	(両)海馬硬化	0
150	環状20番染色体	7 3	156	レット症候群	1
248	グルコーストラスポーター1欠損	5 1	135	アイカルディ症候群	1
143	ミカロー-脱力発作てんかん	4 0	155	ランドールナー症候群	0
152	PCDH19関連症候群	4 1			
309	進行性ミオクローヌステんかん	4 3			

これらの疾患について年齢帯域別に指定難病制度不利用の理由を検討した(図5)。ウエスト症候群とドラベ症候群は小児例が大半を占めており、小児慢性特定疾患の利用者が多いために利用率が低いと考えられる。徐波睡眠期持続性棘徐波てんかんは併発症で困ることが多いにも関わらず、てんかん発作の頻度が少ないために重症非該当が多くなっていった。限局性皮質異形成は25歳以上が29名と多く、指定難病制度で重症非該当であった17名のうち8名は、てんかん焦点切除手術後に発作改善したための重症非該当であった。進行性ミオクローヌステんかんと環状20番染色体では重症に該当する成人例の多いことが指定難病制度利用率の上昇につながっていると考えられた。以上から、指定難病制度不利用の理由が疾患や年齢により異なることが明らかになった。

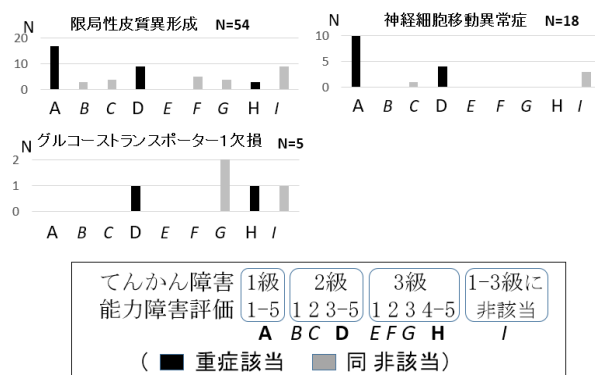
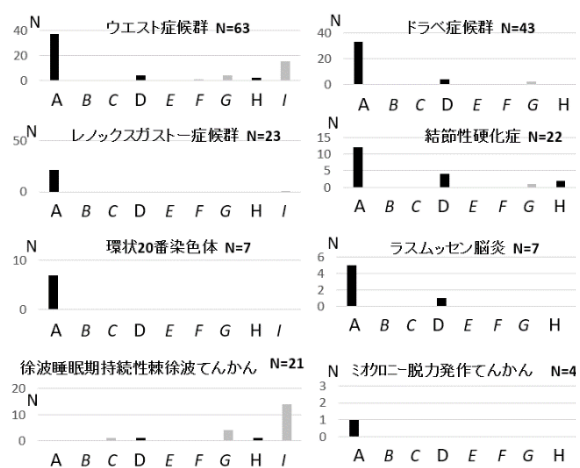
図5 指定難病制度利用率の高い疾患と低い疾患における年齢帯域別の制度利用状況



最後に、RESR(-C)登録で指定難病名を有する 286 名に、稀少てんかんレジストリには登

録されていないが医事課において指定難病制度を利用していることが確認できた 46 名を加えた 332 名について、てんかん障害と能力障害の程度を調査した(図 6)。主要な指定難病名のうち、ウエスト症候群、ドラベ症候群、レノックスガストー症候群、結節性硬化症、環状 20 番染色体症候群、ラスムッセン脳炎では大多数がてんかん障害 1 級であった。徐波睡眠期持続性棘徐波てんかんとミオクロニー脱力発作てんかんでてんかん障害が 1-3 級に該当しないものが大多数を占めていた。限局性皮質異形成、神経細胞移動異常症、グルコーストランスポーター 1 欠損は様々な重症度の患者が含まれていた。

図 6 登録数の多い主要指定難病名におけるてんかん障害と能力障害の評価。



D. 考察

稀少てんかんにおいて指定難病制度の利用率が低い、その理由は年齢帯によって異なっていた。てんかん発作は軽くなっているために重症度基準を満たさない場合にも、てんかんの併発症状としての知的障害、運動障害、自閉スペクトラム症などによって QOL が損われたり介助や介護を要する場合が少なくなく、てんかん障害が 1-3 級に該当しない場合にも能力障害の程度によって重症認定できるような制度改善も検討が必要であると考えられた。

E. 結論

当院において登録した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から、指定難病制度の利用状況を調査し、利用度、不利用の理由などが年齢帯別、稀少てんかん症候群・原因疾患別で異なることが明らかとなった。指定難病制度を必要としているより多くの患者に本制度を利用していただくために、本制度の一層の周知を図るとともに、重症認定基準の再検討も考慮されることが考えられた。さらなる解析・検討のために、稀少てんかんレジストリ研究の継続が有用かつ必要と考えられた。

F. 健康危険情報

本研究は介入研究ではないので、健康に危険が及ぶことはなかった。

G. 研究発表

論文発表

1. Kumada T, Imai K, Takahashi Y, Nabatame S, Oguni H. Ketogenic diet using a Japanese ketogenic milk for patients with epilepsy: A multi-institutional study. Brain Dev. 2017 ;40 :188-195.
2. Yamamoto Y, Usui N, Nishida T, Mori M, Takahashi Y, Imai K, Kagawa Y, Inoue Y. Influence of Renal Function on Pharmacokinetics of Antiepileptic Drugs Metabolized by CYP3A4 in a Patient With Renal Impairment. Ther Drug Monit. 2018 ;40 :144-147.
3. Ikeda H, Imai K, Ikeda H, Matsuda K, Takahashi Y, Inoue Y. Ictal single photon emission computed tomography of myoclonic absence seizures. Brain Dev. 2017: S0387-7604 (17) 30210-3.
4. Yamamoto Y, Usui N, Nishida T, Takahashi Y, Imai K, Kagawa Y, Inoue Y. Therapeutic Drug Monitoring for Perampanel in Japanese Epilepsy Patients: Influence of Concomitant Antiepileptic Drugs. Ther Drug Monit. 2017; 39: 446-449.
5. 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.
6. 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. 2017; 130: 7-12.
7. Akiyama T, Akiyama M, Hayashi Y, Shibata T, Hanaoka Y, Toda S, Imai K, Hamano SI, Okanishi T, Yoshinaga H, Kobayashi K. Measurement of pyridoxal 5'-phosphate, pyridoxal, and 4-pyridoxic acid in the cerebrospinal fluid of children. Clin Chim Acta. 2017; 466: 1-5.
8. 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; 39: 55-61.
9. 四家達彦, 高橋幸利, 木村暢佑, 今井克美, 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.

10. 高橋幸利, 今井克美, 山口解冬, 大星大観, 池田浩子, 吉富晋作, 木水友一, 小池敬義, 堀野朝子, 大松泰生. ケトンフォーミュラの難治てんかん症例における治療効果. 脳と発達. 50: 44-49, 2018.

学会発表

1. 吉富晋作, 井上有史, 今井克美, 高橋幸利. 希少てんかんのレジストリ登録による West 症候群の疫学調査. 日本てんかん学会第 51 回学術集会, 2017 年 9 月 京都

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

てんかんの死因に関する横断調査

研究分担者 神 一敬 東北大学大学院てんかん学分野 准教授

研究要旨

わが国におけるてんかん患者の死因を調査し、sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) の発生割合を明らかにする、SUDEPに至った患者の臨床的特徴および死亡状況を明らかにすることを目的とした横断研究である。研究グループにおいて、てんかんと診断された症例のうち、死亡が確認された症例を対象とする。死因、突然死の状況・場所・死亡時の姿勢、死亡の季節、剖検の有無・種類、背景情報を診療録から取得、遺族・同居人などから聴取する。これらの情報をもとに、死因別の頻度集計を行う。また、死因別に患者背景、死亡時の状況についても統計解析を行う。

A．研究目的

わが国におけるてんかん患者の死因を調査し、sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) の発生割合を明らかにする。SUDEPに至った患者の臨床的特徴および死亡状況を明らかにする。

B．研究方法

2018年3月（倫理委員会承認後）から2021年3月31日までに研究グループにおいて、てんかんと診断された症例のうち、死亡が確認された症例を対象とする。研究対象者について、診療録より下記の臨床情報を取得する。また、遺族、同居人などに電話連絡し、下記の追加情報を聴取する。

カルテなどの情報

- ・死因
- ・突然死の状況・場所・死亡時の姿勢、死亡の季節
- ・剖検の有無・種類
- ・背景情報（死亡時年齢、性別、発症年齢、てんかん分類、発達遅滞、主な発作型、全発

作頻度、強直間代発作の頻度、てんかん重積の既往、最終発作からの期間、服用抗てんかん薬数、抗精神病薬、ベンゾジアゼピン系薬剤、同居人の有無、ベッドパートナーの有無、入浴頻度、入浴中の同伴者有無）

これらの情報をもとに、死因別の頻度集計を行う。また、死因別に患者背景、死亡時の状況についても統計解析を行う。

（倫理面への配慮）

死亡例の登録であり本人からの同意は得られないため、ホームページでオプトアウトの機会を保障する。

C．研究結果

まだ登録が開始されていない。新たなデータベースを構築するための準備中である。実施計画書（添付）およびオプトアウトのための情報公開文書（添付）を作成した上で登録テスト画面も完成した。2018年3月に東北大学倫理委員会にて承認が得られた。今後、各参加施設での倫理申請を経て、4月以降、登録が開始される見込みである。

D．考察

登録が開始されておらず、結果が得られていない。

E．結論

登録が開始されておらず、結果が得られていない。

F．健康危険情報

特になし。

G．研究発表

1. 論文発表

なし。

2. 学会発表

Hayashi K, Jin K, Nagamori C, Iimura Y, Okanishi T, Okanari K, Otsubo H: Sudden Unexpected Death in Epilepsy in Bathtub (BSUDEP) -Tokyo Experience (1995-2015) . 71th American Epilepsy Society Annual Meeting (ポスター) 平成29年12月3日

H．知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3.その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

稀少てんかんに関する調査研究

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

稀少てんかんの疾患登録（RES-R）を継続しており、2017年11月30日までの登録例を集計した。登録された対象者数は1676人であり、症候群別の人数は、その他の焦点てんかんが737人と最も多く（44.0%）、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。縦断研究の解析対象者数は45人であり、2年間の変化を確認した。てんかんの死因に関する横断調査、臨床病理像に関する観察研究、限局性皮質異形成II型のてんかん発作の前向きコホート研究の計画において、統計的な部分の設定を行った。

A．研究目的

- 1) 稀少てんかんの疾患登録（RES-R）および縦断研究（RES-L）の解析を行う。
- 2) てんかんの死因に関する横断調査、臨床病理像に関する観察研究、限局性皮質異形成 II 型のてんかん発作の前向きコホート研究の計画において、統計的な部分の設定を行う。

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。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。2017年11月30日までに登録された疾患登録、および縦断研究のデータを用いて、解析を実施する。
- 2) 各研究において研究デザイン、評価項目、解析方法、症例数などを設定する。
（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

- 1) 解析対象者数は疾患登録 1676 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 615 人（36.7%）であった。男性が 871 人（52.0%）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 737 人と最も多く（44.0%）、次に West 症候群（點頭てんかん）が 239 人（14.3%）、海馬硬化症を伴う内側側頭葉てんかんが 156 人（9.3%）、Dravet 症候群（乳児重症ミオクロニーてんかん）84 人（5.0%）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 212 人（12.7%）であったが、分類にあてはまらないものや不明が 911 人（54.4%）と多かった（表 2）。限局性皮質異形成は 105 例含まれていた。登録例のうち 12 人の死亡があった。

新規に稀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 45

人であった。登録時の主発作は複雑部分発作が最も多く、55.5%が月単位以上の発作の頻度を有していた。1年後の状態が観察されたのは43人であり、2年後の状態が観察されたのは42人であった。2年後の発作経過の全体評価では、改善が22人(52.4%)、不変が15人(35.7%)、悪化が5人(11.9%)であった。全般改善度は、改善が23人(54.8%)、不変が14人(38.1%)、悪化が5人(4.8%)であった(表5)。

2) 限局性皮質異形成 II 型のてんかん発作の前向きコホート研究の計画では、限局性皮質異形成 II 型を対象とした医師主導治験(単群試験)との比較参照を可能とするため、評価項目をそろえて設定した。

D. 考察

本研究では、全国規模で希少難治性てんかんのレジストリを継続している。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する様子が捉えられた。

新規の診断例が登録された縦断研究では、発作頻度や全般改善度において変化する様子が認められた。

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。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医師主導治験を来年度に実施予定であり、その比較参照となるように前向きコホート研究を設定した。

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

2017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1676人が登録された。縦断研究の解析対象者数は45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、2年間の病態等の変化を把握した。てんかんの死因に関する横断調査、臨床病理像に関する観察研究、限局性皮質異形成 II 型のてんかん発作の前向きコホート研究の計画において、統計的な部分の設定を行った。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

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

表1 疾患登録の症候群

症候群	N	%
その他の焦点てんかん	737	44.0
West 症候群（點頭てんかん）	239	14.3
海馬硬化症を伴う内側側頭葉てんかん	156	9.3
その他の全般てんかん	91	5.4
Dravet 症候群（乳児重症ミオクロニーてんかん）	84	5.0
Lennox-Gastaut 症候群	64	3.8
視床下部過誤腫による笑い発作	59	3.5
その他の未決定てんかん	41	2.5
Rett 症候群	34	2.0
進行性ミオクローヌステんかん	29	1.7
徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症	26	1.6
大田原症候群	23	1.4
Angelman 症候群	18	1.1
Rasmussen 症候群	12	0.7
ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん	12	0.7
遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん	12	0.7
環状 20 番染色体症候群	11	0.7
Aicardi 症候群	8	0.5
PCDH19 関連症候群	7	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
早期ミオクロニー脳症	2	0.1
Landau-Kleffner 症候群	1	0.1
合計	1676	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	212	12.7
腫瘍に帰するてんかん	124	7.4
神経皮膚症候群	104	6.2
感染症に帰するてんかん	70	4.2
原因疾患なし	62	3.7
低酸素性虚血性疾患	55	3.3
脳血管障害に帰するてんかん	43	2.6
免疫介在性てんかん	29	1.7
外傷に帰するてんかん	27	1.6
変性疾患	13	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	0.2
その他の代謝障害	3	0.2
アミノ酸代謝異常症	3	0.2
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患	388	23.2

不明	523	31.2
合計	1676	100.0

表 3 縦断研究の登録時の発作型

登録時の発作型	n	%
複雑部分	16	35.6
スパズム	7	15.6
強直間代	5	11.1
二次性全般	4	8.9
部分運動 / 感覚	3	6.7
強直	2	4.4
非けいれん重積	2	4.4
精神	1	2.2
自律神経	1	2.2
笑い	1	2.2
けいれん重積	1	2.2
不明	2	4.4
合計	45	100.0

表 4 縦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)	10	22.2
週単位(発作日が週に1~6日)	4	8.9
月単位(発作日が月に1~3日)	11	24.4
年単位(発作日が年に1~11日)	7	15.6
年単位以上(発作日が数年に1日)	1	2.2
発作消失	10	22.2
不明	2	4.4
合計	45	100.0

表 5 縦断研究の登録からの変化

		著明改	やや改	不変	悪化	不明	合計
登録から1年目	発作経過の全体	16	12	11	3	1	43
	全般改善度	9	16	15	2	1	43
1年目から2年目	発作経過の全体	14	8	15	4	1	42
	全般改善度	4	19	14	4	1	42

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

稀少てんかんに関する調査研究

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を推進する目的で、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。その情報を本事業のレジストリ登録に反映させるため、「希少難治性てんかんの臨床病理像に関する多施設共同観察研究」として、(1)事業計画書、(2)患者さんにご家族の方への説明文章、(3)検体送付手順書、(4)統計解析計画書案、を新たに作成した。研究分担者の所属施設（新潟大学）で、倫理審査申請を行い承認の答申を得た。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。本事業病理レジストリは、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。本調査研究班の目的は、先に構築した全国規模の「稀少てんかんレジストリ」を推進し、その成果をもとに、23の指定難病および類縁疾患について、診断基準等の策定と関連研究基盤の整備を進めることにある。

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。

そこで本年度は、病理レジストリを構築し、病理診断情報を本研究班員に提供する

基盤整備を進めた。

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症例を対象とした。ホルマリン固定パラフィン包埋切片を作製し、hematoxylin-eosin染色、Klüver-Barrera染色、GFAP免疫染色、Neu-N免疫染色を全例に行い、また症例ごとに必要な追加染色を行った。

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。

名古屋医療センターの専門スタッフと協議を重ね、病理データベースの開発を進めた。

(倫理面への配慮)

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、結節性硬化症、異形成性腫瘍、海馬硬化症、などと診断した。

「希少難治性てんかんの臨床病理像に関する多施設共同観察研究」を進めるため、(1)事業計画書、(2)患者さんご家族の方への説明文章、(3)検体送付手順書、(4)統計解析計画書案、を新たに作成した(添付資料参照)。新潟大学倫理審査委員会に審査申請を行い、承認(承認番号 2017-0296)の答申を得た。病理組織学的診断の内容をデータベース登録し、本研究事業のレジストリとリンクし、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。

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希少疾患群である。病因論的にも多彩な像を示していた。

本事業レジストリに病理診断名を直接入力することは、患者情報保護とレジストリへのアクセス権、加筆修正権の観点から難しい。そのことから、本研究代表(井上先生)と、名古屋医療センターのスタッフのご協

力とご指導を頂き、病事情報を入力する独自のデータベースを構築した。その運用に先立ち、倫理承認を得るべく、種々の書類を作成し、承認を得ることができた。次年度は、本研究班員の各施設でも病理データベースについての倫理承認を取って頂き、順次、登録を進める計画である。

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

E. 結論

希少難治性てんかんのレジストリ構築に向け、本研究事業開始後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, Shirozu H, Masuda H, Fukuda M, Fujii Y, Kakita A. Pathophysiological characteristics of the subiculum associated with epileptogenesis in human hippocampal sclerosis. in press.
- 2) Ishiura H, Doi K, Mitsui J, Yoshimura J, Kawabe Matsukawa M, Toyoda A, Fujiyama A, Toyoshima Y, Kakita A, Takahashi H, Suzuki Y, Sugano S, Yurino H, Higasa K, Tanaka M, Ichikawa Y, Takahashi Y, Date H, Matsukawa T, Nakamoto F, Kanda J, Higashihara M, Abe K, Koike R,

- Sasagawa M, Kurohane Y, Hasegawa N, Kanazawa N, Kondo T, Tada M, Takano H, Saito Y, Sanpei K, Onodera O, Nishizawa M, Nakamura M, Sakiyama Y, Ohtsuka M, Ueki A, Kaida K, Shimizu J, Hanajima R, Hayashi T, Terao Y, Terada S, Hamada M, Shirota Y, Kubota A, Ugawa Y, Koh K, Takiyama Y, Ohsawa-Yoshida N, Ishiura S, Kira J, Tamaoka A, Akiyama H, Otsuki T, Sano A, Ikeda A, Goto J, Morishita S, Tsuji S. Intronic TTTCA and TTTTA repeat expansions in benign adult familial myoclonic epilepsy. *Nat Genet.* in press.
- 3) Mutoh H, Kato M, Akita T, Shibata T, Wakamoto H, Ikeda H, Kitaura H, Aoto K, Nakashima M, Wang T, Ohba C, Miyatake S, Miyake N, Kakita A, Miyake K, Fukuda A, Matsumoto N, Saito H. Biallelic variants in CNPY3, which encodes an endoplasmic reticulum chaperone, cause early-onset epileptic encephalopathy. *Am J Hum Genet.* in press.
- 4) Sumitomo N, Ishiyama A, Shibuya M, Nakagawa E, Kaneko Y, Takahashi A, Otsuki T, Kakita A, Saito Y, Sato N, Sugai K, Sasaki M. Intractable epilepsy due to a rosette-forming glioneuronal tumor with dysembryoplastic neuroepithelial background. *Neuropathology.* in press.
- 5) Hirose T, Nobusawa S, Sugiyama K, Fujimoto N, Sasaki A, Mikami Y, Kakita A, Tanaka S, Yokoo H. Astroblastoma: a distinct tumor entity characterized by alterations of the X chromosome and MN1 rearrangement. *Brain Pathology.* in press.
- 6) Kitaura H, Sonoda M, Teramoto S, Shirozu H, Shimizu H, Kimura M, Masuda H, Ito Y, Takahashi H, Kwak S, Kameyama S, Kakita A. Ca²⁺-permeable AMPA receptors associated with epileptogenesis of hypothalamic hamartoma. *Epilepsia* 2018; 58 (4): e59-e63.
- 7) 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* 2018; 28 (1): 87-93.
- 8) 柿田明美. Focal cortical dysplasia (FCD). *てんかん学用語事典*. 診断と治療社. 2017; pp. 59-60.
- 9) 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. 2017; pp. 28-31.
2. 学会発表
- 1) 北浦弘樹、白水洋史、福多真史、増田浩、高橋均、柿田明美. 海馬硬化症における海馬支脚のてんかん原性. 第58回日本神経病理学会. 2017年6月.

- 2) Miyake N, Chihara T, Miura M, Shizumizu H, Kakita A, Matsumoto N. TBCD mutations cause autosomal recessive inherited early childhood-onset neurodegenerative encephalopathy. European Society of Human Genetics. 2017年5月. Denmark.
- 3) Maehara T, Ina M, Hashimoto S, Kakita A, Ikeda A. Multi-institutional study of epilepsy and glia in patients with medication-resistant focal epilepsy. The 10th Epilepsy Colloquium. 2017年9月. Miami, USA.
- 4) 白水洋史, 増田 浩, 柿田明美, 北浦弘樹, 伊藤陽祐, 東島威史, 福多真史, 遠山 潤, 藤井幸彦. 前側頭葉・扁桃体海馬切除術後の再発発作に対し, 追加側頭葉切除を行った側頭葉てんかんの1例. 日本てんかん学会関東甲信越地方会. 2017年6月.
- 5) 北浦弘樹, 福多真史, 藤井幸彦, 柿田明美. グリア細胞のてんかん原性: 病態病理学的解析. シンポジウム: グリアとてんかん: 基礎と臨床のアップデート・インフォメーション. 第51回日本てんかん学会. 2017年11月. 京都.
- 6) 前原健寿, 橋本聡華, 清水一秀, 稲次基希, 池田昭夫, 柿田明美, 井上有史, 渡辺裕貴, 白水洋史, 福田敦夫, 小泉修一, 岡田元宏, 大野行弘. 基礎と臨床の包括的研究の重要性. シンポジウム: グリアとてんかん: 基礎と臨床のアップデート・インフォメーション. 第51回日本てんかん学会. 2017年11月. 京都.
- 7) 白水洋史, 増田 浩, 伊藤陽祐, 東島威史, 橋詰 顕, 柿田明美, 福多真史, 藤井幸彦. MEGによる“spike onset zone”の検出とその意義. 第51回日本てんかん学会. 2017年11月. 京都.
- 8) 小林環, 北浦弘樹, 村井智彦, 中谷光良, 菊池隆幸, 人見健文, 井内盛遠, 松本理器, 國枝武治, 宮本享, 白水洋史, 井上有史, 前原健寿, 池田昭夫, 柿田明美. 発作時DC電位とその病理組織学的検討. 第51回日本てんかん学会. 2017年11月. 京都.
- 9) Miyake N, Chihara T, Miura M, Shimizu H, Kakita A, Matsumoto N. Clinical features and the pathomechanism of early childhood-onset neurodegenerative encephalopathy arising from biallelic TBCD mutations. American Society of Human Genetics. 2017年10月. Orlando, USA.
- 10) 池谷直樹, 岩崎真樹, 金子裕, 木村唯子, 齋藤貴志, 中川栄二, 須貝研司, 佐々木征行, 齊藤祐子, 澁谷誠, 柿田明美, 高橋章夫, 大槻泰介. Long-term Epilepsy-Associated Tumors (LEATs)の臨床像と治療戦略. 脳神経外科学会. 2017年8月. 名古屋.
- 11) Shirozu H, Hashizume A, Masuda H, Kakita A, Otsubo H, Kameyama S. Spike onset zone detected by gradient magnetic-field topography (GMFT) reflects the epileptogenic zone in neocortical focal cortical dysplasia. American Epilepsy Society Annual Meeting. 2017年12月.
- 12) 金丸優, 棗田学, 野澤孝徳, 阿部英

明、大石誠、藤井幸彦、柿田明美．髄膜播種をきたした epithelioid glioblastoma の 1 例．第 43 回上信越神経病理懇談会．松本．	1. 特許取得 なし
	2. 実用新案登録 なし
	3. その他 なし
G. 知的財産権の出願・登録状況	

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、先天性核上性球麻痺に関する研究

研究分担者 加藤光広 昭和大学医学部小児科学講座 准教授

研究要旨

Aicardi症候群が新たに指定難病に指定され、Aicardiらの提案を基に作成した診断基準が公表された。本年度Aicardi症候群として紹介された症例について、診断基準に照らして臨床所見を再検討し、診断基準の妥当性を検証した。症例は3症例で、3例に共通する所見は、女児、乳児早期にてんかん性スパズムで発症、脳梁欠損、脳室周囲異所性灰白質であった。一方、診断基準で必須項目とされる網脈絡膜裂孔は1例にしか認められなかった。先行研究でも、網脈絡膜裂孔の典型例は少なく、今後眼病変の診断基準範囲の再考が必要である。

A．研究目的

Aicardi症候群、神経細胞移動異常症、先天性核上性球麻痺が新たに指定難病に指定され、一定の診断基準が作成されたが、指定からまだ日にちが浅く、特にAicardi症候群は過去の診断項目（女児、脳梁欠損、點頭てんかんの三徴が主体で、大脳皮質の形成異常と眼病変、特に網脈絡膜裂孔の軽視）の誤解により現在の診断基準が日常診療に普及するには時間がかかることが推測される。

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年の厚生労働科学研究費補助金による国内調査では60例が確認された。

我々は2004年から国内のAicardi症候群の臨床像と遺伝要因解明の共同研究を行ない、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作成された。本研究の先行研究では、Aicardi症候群として紹介された症例を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。また、Aicardi症候群と神経細胞移動異常症について、希少難治性てんかんレジストリ登録データの中の「皮質発達異常による奇形」を利用して両者の臨床像を比較検討し、Aicardi症候群は比較的均質な表現型を示すが、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ることを明らかにした。本研究では、本年度紹介された症例について、診断基準に照らし

た臨床所見の整合性を再検討し、診断基準の妥当性を検証する。そして、次年度以降の診療ガイドライン作成に役立つ。

B．研究方法

2017年にAicardi症候群として新規で紹介された4例中、臨床所見と画像データのある3例について、画像CDを用いた画像所見の確認とてんかん発作、合併奇形の有無について主治医からの報告書を基に臨床的特徴を抽出する。

(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

症例1．3歳女兒。胎生期、周産期異常なし。生後3か月から非対称性のてんかん性スパズムが群発し、脳波でヒプスアリスミアと、頭部MRIで脳梁部分欠損、脳室周囲異所性灰白質、半球間裂嚢胞を認め、症候性West症候群と診断された。この時点では眼底異常は認められなかったが、1歳11か月の再検で右眼の網脈絡膜萎縮を認め、Aicardi症候群と診断された。発作はACTH療法を2シリーズ行い、ヒプスアリスミアは消失し、発作も一時的に減少したが、11か月から左後頭起始の低振幅速波に一致し右下肢優位の焦点性スパズムを認め、難治に経過。頸定7か月、座位不能、人見知り1歳6か月、喃語・有意語ともに未達。3歳時の身長89.7cm(-1.4SD)、体

重9.9kg(-2.3SD)、頭囲45.3cm(-2.1SD)。右不全片麻痺を認め、DQ 25であった。

症例2．3か月女兒。周産期異常なし。胎生期から脳梁欠損と半球間裂嚢胞を指摘され、生後の頭部MRIで多小脳回、脳室周囲異所性灰白質、脈絡叢嚢胞を認めた。生後2か月から非対称性てんかん性スパズムが群発し、脳波で多焦点性、左右非同期性の突発波が高頻度に認められたが、ヒプスアリスミアではなかった。眼底異常なし。

症例3．3歳女兒。胎生期、周産期異常なし。生後4か月にてんかん性スパズムを発症。ACTH療法は無効。眼底検査で、網脈絡膜欠損と頭部MRIで脳梁部分欠損、多小脳回、脳室周囲異所性灰白質を認め、Aicardi症候群と診断された。頸定3か月、独座10か月、独歩と有意語は未達。脳波では左優位の広汎性多棘徐波と多焦点性棘波を認め、発作は難治に経過している。3歳時のDQ 24。

D．考察

3例に共通する所見として、女兒、乳児早期にてんかん性スパズムで発症、脳梁欠損、脳室周囲異所性灰白質が挙げられる。症例2はまだ3か月のため判定不能だが、難治性発作と重度の発達遅滞も症例1と2に共通する所見であった。Aicardiらが提唱したAicardi症候群の主要徴候と支持徴候を基にして作成されたAicardi症候群の指定難病の診断基準では、網脈絡膜裂孔と脳梁欠損、大脳形成異常を必須項目としている。3例中必須の3項目を満たす症例は、症例3のみであった。症例1において1歳を過ぎてから網脈絡膜萎縮を認めたが、乳児早期には眼底異常はなく、眼球の形成異常とは言い難かった。症例2では眼底異常は認められなかった。国

内における我々の先行研究でも、網脈絡膜萎縮や小眼球など何らかの眼病変を示すが、網脈絡膜裂孔の典型例は少なかった。指定難病の診断基準としては、現時点では網脈絡膜裂孔を示さない非典型的な症例も、何らかの眼病変の併存を条件に指定難病の対象に加え、今後眼病変の範囲基準について検討を行う必要がある。

E . 結論

Aicardi症候群の国内の診断例では網脈絡膜裂孔は少なく、眼病変の診断基準範囲の再考が必要である。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kato K, Miya F, Hori I, Ieda D, Ohashi K, Negishi Y, Hattori A, Okamoto N, Kato M, Tsunoda T, Yamasaki M, Kanemura Y, Kosaki K, Saitoh S. A novel missense mutation in the HECT domain of *NEDD4L* identified in a girl with periventricular nodular heterotopia, polymicrogyria and cleft palate. *J Hum Genet* 62:861-863, 2017
- 2) Abe Y, Matsuduka A, Okanari K, Miyahara H, Kato M, Miyatake S, Saito H, Matsumoto N, Tomoki M, Ihara K. A severe pulmonary complication in a patient with *COL4A1*-related disorder: A case report. *Eur J Med Genet* 60:169-171,

2017

- 3) 加藤光広：脳・脊髄形成異常、皮質形成異常、Dandy-Walker 奇形、Chiari 奇形、二分脊椎．遠藤文夫編 最新ガイドライン準拠 小児科診断・治療指針改訂第2版．中山書店，東京，803-807，2017
 - 4) 加藤光広：皮質形成異常とてんかん．日本てんかん学会編 稀少てんかんの診療指標 診断と治療社，東京，16-19，2017
 - 5) 加藤光広：Aicardi 症候群．日本てんかん学会編 稀少てんかんの診療指標．診断と治療社，東京，86-89，2017
 - 6) 加藤光広：神経細胞移動異常症．日本てんかん学会編 稀少てんかんの診療指標．診断と治療社，東京，131-134，2017
- ##### 2. 学会発表
- 1) Mitsuhiro Kato: The Genetic Bases of cortical development and its disorders. The 14th Asian & Oceanian Congress of Child Neurology (AOCCN 2017): Fukuoka, Japan, May 11-14, 2017 (invited lecture)
 - 2) Tatsuharu Sato, Mitsuhiro Kato, Kaoru Moriyama, Kohei Haraguchi, Hiroto Saito, Naomichi Matsumoto, Hiroyuki Moriuchi: A mild case of tubulinopathy with a novel missense mutation of the *TUBA1A* gene. The 14th Asian & Oceanian Congress of Child Neurology (AOCCN 2017): Fukuoka, Japan, May 11-14, 2017
 - 3) 加藤光広：新生児科医が知っておきたい脳の発生と脳形成異常．第53回日本周産期・新生児医学会学術集会：横浜

- 2017年7月18日
- 4) 加藤光広、佐藤美保、田島敏広、川村孝：
中隔視神経異形成症の実態調査と診断
基準・重症度分類の作成に関する研究。
第59回日本小児神経学会学術集会(共
同研究支援委員会主催セミナー)：大阪
2017年6月15日
- 5) 佐藤美保、加藤光広、田島敏広、川村孝：
中隔視神経異形成症の眼科診療に関す
る研究。第42回日本小児眼科学会総
会：金沢 2017年6月16-17日
- 6) 比屋根真彦、松岡剛司、大府正治、加藤
光広：点頭てんかんと合併した
Megalencephaly-Polymicrogyria-
Polydactyly-Hydrocephalus (MPPH) 症
候群の2例。第59回日本小児神経学
会学術集会：大阪 2017年6月15-17
日
- 7) Akira Hojo, Yoshifusa Abe, Masaru
Tatsuno, Tamae Kugai, Koichi
Mizuguchi, Masaya Kubota, Mitsuko
Nakashima, Naomichi Matsumoto,
Mitsuhiro Kato: Germline MTOR
mutation in a boy with Smith-
Kingsmore syndrome showing
hepatomegaly and hypoglycemia. 第59
回日本小児神経学会学術集会：大阪
2017年6月15-17日
- 8) 加藤光広：大脳形成にかかわる遺伝子
の異常と画像診断 up-to-date 第12回
小児神経放射線研究会：京都 2017年
11月24日
- 9) 加藤光広：脳発生障害の分子病態と構
造異常。第29回臨床MR脳機能研究会：東
京 2017年4月8日
- 10) 加藤光広：大脳発生障害の基礎と臨床
の架け橋。愛知県心身障害者コロニー
セミナー：春日井 2017年1月6日
- H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

稀少てんかんに関する調査研究

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

限局性皮質異形成に伴う難治性てんかんについて、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。また、外科治療のうち、迷走神経刺激療法(VNS)が行われた症例では約13%の症例が限局性皮質異形成に関連する薬剤抵抗性てんかんであった。

A．研究目的

本分担研究は、限局性皮質異形成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

- 1) 国際基準の改訂や新知見の報告等、必要に応じて診断基準や診療ガイドラインを改訂する。
- 2) レジストリ登録を推進する。
- 3) 日本脳神経外科学会、日本てんかん外科学会と連携して外科治療が行われた症例の解析を行う。

特に2017年度は、外科治療のうち、迷走神経刺激療法(VNS)が行われた症例について、疫学的データ、有効性、合併症を明らかにする。日本におけるVNS薬事承認、保険適用後の最初の3年間の全例登録データを参照する。

C．研究結果

日本におけるVNS薬事承認、保険適用後

の最初の3年間の全例登録データ（380例）について、全病因に関するまとめが終了し報告した（文献1）。このうち皮質異形成を原因とするものが50例あることが確認できた。

また、日本脳神経外科学会、日本てんかん外科学会では各々全症例登録、てんかん外科症例レジストリの構築を検討中である。

D．考察

本レジストリ登録症例における限局性皮質異形成の臨床所見は、ほぼ前年度の文献的考察において得られたものと同等であった。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。また、本邦におけるVNS導入時期には、約13%の症例が限局性皮質異形成に関連する薬剤抵抗性てんかんであった。

E．結論

限局性皮質異形成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

Kawai K, Tanaka T, Baba H, et al.

Outcome of vagus nerve stimulation for drug-resistant epilepsy: the first three years of a prospective Japanese registry. *Epileptic Disord* 19 (3):327-338, 2017

Shimada S, Kunii N, Kawai K, et al. Impact of volume-conducted potential in interpretation of cortico-cortical evoked potential: detailed analysis of high-resolution electrocorticography using two mathematical approaches. *Clin Neurophysiol* 128(4) :549-557, 2017

Ibayashi K, Kunii N, Kawai K, Saito N. A secure approach to the inferior horn using the deep medullary vein as an anatomic guide. *World Neurosurg* 108:32

5-327, 2017

國井尚人、川合謙介。てんかんの外科治療。診断と治療。105(7): 883-887, 2017
松尾健、川合謙介。迷走神経刺激療法。Clin Neurosci 35(7): 866-868, 2017
川合謙介、増井憲太、小森隆司。Dysembryoplastic neuroepithelial tumor。若林俊彦、渋井荘一郎、廣瀬隆則、小森隆司、脳腫瘍臨床病理カラーアトラス、医学書院、東京、2017: 73-74

國井尚人、川合謙介。迷走神経刺激療法。辻省次、祖父江元、神経疾患治療ストラテジー。中山書店、東京、2017

2. 学会発表

Kawai K. Indication and optimal timing for epilepsy surgery - from a standpoint of epilepsy surgeon. 第76回日本脳神経外科学会学術総会。2017.10.13. 名古屋。

ほか

H . 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

なし。

厚労科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

稀少てんかんに関する調査研究

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

稀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35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1例が原因不明の死亡をした。

大田原症候群の患者は平成29年の時点で、全国で計 23症例がレジストリ登録された。

West症候群および類縁病型で器質的脳病変を有する症例の脳波上の40-150 Hz速波律動 (fast oscillations, F0s)に関する解析研究を行った。対象は脳病変のてんかん原性が外科治療により確認できた9症例(男 5例、女 4例；初回脳波時の平均月齢 7.1カ月)であった。その結果F0sの頭皮上優位側が一定していた6例中5例で病変側と一致していた。しかし 4例は頭皮上F0sの分布が一定しないか或いはてんかん原性病変と一致せず、その中3例では病側半球の体積減少が認められた。頭皮上F0sは皮質高周波振動の発生とてんかん原性を反映すると考えられるが、その意義の評価に当たっては影響する因子が多いため注意が必要と考えられた。

A．研究目的

稀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。また中国・四国地区で稀少難治性てんかんの患者登録を推進している。

このレジストリと平行して稀少難治性てんかんの病態解明のための分析の一環として、これら当該症例のてんかん性脳波異常の周波数解析を進めている。本年度はWest症候群および類縁病型で器質的脳病変を有する小児てんかん症例の脳波上の 40-150 Hz 速波振動 (fast oscillations, F0s)の頭皮分布と病変部位との関連について分析

し、病変部位診断と病態解明におけるF0sの意義について探求しようとした。

B．研究方法

1,2. レジストリ登録

疾患レジストリ (RES-R) を継続することによる。

3. 器質的脳病変を有する West症候群および類縁病型における脳波解析研究

対象：脳病変を有するWest 症候群および類縁病型を示す小児てんかんの患児で、脳病変のてんかん原性が外科手術の効果により確認できた9例 (男 5例、女 4例；初回脳波時の平均月齢 7.1カ月)が対象である。病型の内訳はWest症候群が7例、大田原症候群が1例、大田原症候群からWest症候群への変

容過程にあるのが1例である。発作間欠時脳波像はWest症候群の全例でhypsarrhythmiaであり、大田原症候群では suppression-burst (SB) パターンであった。病変・基礎疾患は限局性皮質異形成が4例、片側巨脳症が2例、結節性硬化症が1例、Sturge-Weber症候群が1例、半球性脳萎縮が1例であった。

脳波記録・分析：術前の脳波記録を分析に供した。頭皮電極は国際10-20法により配置し、サンプリング周波数は 500 Hzで、双極導出法を用いて視察判定ならびに周波数分析を行った。

F0sは波型的にも時間・周波数分析的にも確固たる振動のみを、過去の報告(Kobayashi et al. Ann Neurol, 2015;77:58-67)に則り60秒間の発作間欠時NREM睡眠時脳波から検出した。すなわち波型では4周期以上の明瞭な振動性を示し、同時に時間・周波数分析ではGabor transformにより 1 μ V以上のパワーを有して周囲から佇立している活動を厳選した。8例では併せてepileptic spasmsの発作時脳波においても分析ができた。

周波数帯域は 1 (40-60 Hz), 2 (60-80 Hz), ripple (80-150 Hz)と定義した。F0sの優位性は一側半球において他側の2倍以上のF0sが検出されることと定義し、全周波数帯域でその優位側が一致するかどうかを確認した。分析にはMatlab (ver. 7.5.0, Mathworks Inc., Natick, MA, USA)を使用した。

(倫理面への配慮)

岡山大学倫理委員会の承認を得て研究を行った。既存のデジタル脳波や神経画像の患者データを用いるのみであり、個人情報も保護しているため被験者に不利益や危険が及ぶことはない研究である。

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 35 例を登録しており、その内訳は病型としては West症候群 15例、皮質形成異常に伴う局在関連性てんかん 5例、Lennox-Gastaut 症候群 3例、Dravet 症候群 2例、徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症 2例、皮質形成異常に伴うその他の全般てんかん 1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、Landau-Kleffner症候群1例、結節性硬化症(TSC)に伴う局在関連性てんかん 1例である。性別では男 18例、女 17例であり、登録時年齢群では乳児期 8例、1~5歳 11例、6~10歳 5例、11~20歳 7例、21歳以上 4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

大田原症候群は平成29年の時点で、全国で計 23症例が登録された。

3. West症候群等の脳波解析研究

病変側は左半球が5例、右半球が4例であった。F0sの頭皮上優位側は左半球が2例、右半球が4例で、残り3例では一定しなかった。

F0sの頭皮上優位側が一定していた6例中5例では、その側が発作間欠時と発作時で一致していたのが3例で、1例は発作間欠時のみ一定で発作時が不定、残り1例はノイズの

ない発作時脳波が得られなかった。これらの5例ではF0s優位側と通常脳波での異常優位側ならびにてんかん原性病変の半球が一致していた。しかし他のSturge-Weber症候群の左半球萎縮を伴う病変を有する1例では一定して通常脳波の異常もF0sも反対側優位であり、病変側の脳波は活動に乏しく低振幅の傾向があった。

頭皮上F0sの分布が一定しないか或いはてんかん原性病変と一致しない14例中3例では、病変半球の体積減少が認められた。

D. 考察

1.2. レジストリ登録

疾患レジストリに関しては、今後に向けた登録症例の蓄積が何より重要と考えられる。これから登録の説明と同意に関して岡山大学倫理委員会においてもオプトアウトが認められれば、登録症例数の増加が期待できる。

3. West症候群等の脳波解析研究

頭蓋内電極で記録される高周波振動 (high-frequency oscillations, HF0s) はてんかん原性皮質部位のバイオマーカーになると目されており、頭皮上F0sは皮質HF0sが容積伝導により記録できたものと考えられ、やはりてんかん原性の指標になることが予測される。しかし頭皮脳波活動は一般に頭蓋骨の低伝導性など多くの要因に影響されるため、F0sも例外ではないと推測される。てんかん原性皮質病変とF0sの頭皮分布の関係性は、病変の性状を考慮の上で評価されるべきであろう。

9症例中5例 (55.6%) では手術で証明されたてんかん原性病変部位と頭皮F0sの分布は合致したが、この合致率はてんかん原性

皮質部位を探索するための検査として充分高いとは言えない。残りの症例で不一中であるか不定になった理由を探る必要がある。可能性がある一要因は病変半球の体積減少であり、これは萎縮あるいは低形成によると思われるが、皮質と頭蓋骨の間に距離があれば電気伝導は阻害されると推測される。頭蓋内HF0sは病理像に依らずてんかん原性を示すとされる。しかし頭皮F0sは皮質HF0s/F0sの一部を反映するのみでありそこにはバイアスがかかる可能性があるため、病理像のタイプは頭皮上F0sの発生を左右するかもしれない。この皮質・頭皮間伝導に影響するかもしれない他の要因は、HF0sの発生する皮質範囲、皮質部位間のHF0sの同期性の程度そしてHF0sの優位周波数などである。

頭皮上F0sは皮質HF0s/F0sの発生とてんかん原性を一面ではあっても反映すると考えられるが、その意義の評価に当たっては影響する因子が多いため注意が必要である。この研究はまだ症例数が少なく、統計解析もできなかったもので予備的であるが、今後一層症例を増やして検討したい。皮質電極と頭皮電極で同時記録をすることができれば、両記録での高周波活動の関係を正確に解明できると考える。また頭皮では高密度電極の使用は大きな意味をもつと期待される。

E. 結論

てんかんのレジストリ登録の有用性は今後一層高まると予想される。特に大田原症候群に代表される希少難治性てんかんの全貌を把握するためには、このレジストリは必須である。

てんかんの病態を探ることは、より合理的で安全な治療を進めるために意義がある。脳波の高周波活動は多くの神経科学情報を含むと推測される。頭皮F0sと皮質HF0s/F0sの今後一層の解析方法の発展と、これらがてんかんの病態解明と治療法開発のために役立つことが期待される。

F . 健康危険情報

該当なし

G . 研究発表

1. 論文発表

Hanaoka Y, Yoshinaga H, Kobayashi K. A ten-year follow-up cohort study of childhood epilepsy: Changes in epilepsy diagnosis with age. *Brain Dev* 2017;39(4):312-320.

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* 2017;39(1):75-79.

Kobayashi K, Endoh F, Agari T, Akiyama T, Akiyama M, Hayashi H, Shibata T, H

anaoka Y, Oka M, Yoshinaga H, Date I. Complex observation of scalp fast (40-150 Hz) oscillations in West syndrome and related disorders with structural brain pathology. *Epilepsia Open* 2017;2(2):260-266.

Kobayashi K, Ohuchi Y, Shibata T, Hanaoka Y, Akiyama M, Oka M, Endoh F, Akiyama T. Detection of fast (40-150 Hz) oscillations from the ictal scalp EEG data of myoclonic seizures in pediatric patients. *Brain Dev.* in press

2. 学会発表

柴田敬、小林勝弘. 頭皮脳波におけるてんかん性高周波活動. 第59回日本小児神経学会総会 シンポジウム17 「高周波活動の臨床的意義と新たな展開」大阪, 2017,6,17.

H . 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

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

筑後地区における稀少てんかんに関する研究

研究分担者 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

研究要旨

久留米市を含む筑後地区における稀少てんかんの実態を把握するため、聖マリア病院、および久留米大学小児科での外来通院患者、入院患者の登録をおこなう。

研究協力者

七種朋子、今城 透：聖マリア病院小児科
弓削康太郎、須田正勇：久留米大学小児科

A．研究目的

稀少難治てんかんのレジストリ研究が、過去3年にわたっておこなわれて、平成29年に稀少てんかんに関する研究が始まった。われわれは筑後地区の中核病院である聖マリア病院と久留米大学で過去1年間の患者登録を進める。聖マリア病院の倫理委員会の承認は既に得られているが、新たに久留米大学の倫理委員会の倫理委員会書類を作成し、平成29年4月～平成30年4月以降に、新規で入院加療、通院された患者さんの登録もおこない筑後地区の患者発生の実態を明らかにする。

B．研究方法

過去1年半の間、聖マリア病院の外来通院中、入院患者の中から稀少難治性疾患の対象となっている疾患の患者さんの登録をおこなう。筑後地区の詳細な実態把握のため、久留米大学小児科に協力してもらい、正確な実態の把握を試みる。

（倫理面への配慮）

本研究は、研究対象が発達期である児童が主体である事を十分に配慮し、信頼関係が構築された患者さんの両親、養護者に研究参加への申し込みをおこなう。研究の趣旨、内容が理解できた保護者で、十分なインフォームドコンセントが得られた者のみを対象とする。世界医師会ヘルシンキ宣言、臨床研究、疫学研究に関する倫理指針を遵守し、個人情報に関して十分な配慮を行う。

C．研究結果

聖マリア病院、久留米大学病院に、二つのNCICUがあり、重症新生児仮死後の、West症候群、Lennox-Gastaut症候群、太田原症候群、Angelman症候群、結節性硬化症、その他の稀少てんかんが多数おられる。登録の重複がないように確認しながら登録を進める。

D．考察

筑後地区では、Rett症候群のてんかんを多数把握しフォローアップしていたが、今回、レットが本研究班から外れた。しかし、Rettは欧米諸国、アジアでも稀少疾患で難治てんかんをきたす事で注目されている。今回

はRett症候群を除いて登録するが、今後の研究方針に関しても提言できる機会があれば続けて情報を発信してゆく。

E . 結論

筑後地区の中心である、久留米市の聖マリア病院と久留米大学で協力して、稀少てんかんの登録を進めてゆく。できるだけ、漏れがないように、また二重の登録にならないように情報を共有して進める。

F . 健康危険情報

本研究は、通常診療でおこなわれている検査、定期的に発達評価、治療評価などを行うが、被検者に身体的な危険は無く、心理的に有害な影響もない。

G . 研究発表

論文発表

1. Okabe R, Okamura H, Egami C, Tada Y, Anai C, Mukasa A, Iemura A, Nagamitsu S, Furusho J, Matsuishi T, Yamashita Y . Increased cortisol awakening response after completing the summer treatment program in children with ADHD . Brain Dev. 2017 Aug;39(7):583-592. doi: 10.1016/j.braindev.2017.03.001. Epub 2017 Mar 24. (査読あり)
2. Kida H, Takahashi T, Nakamura Y, Kinoshita T, Hara M, Okamoto M, Okayama S, Nakamura K, Kosai K-I, Yamashita Y, O Matsuishi T. Pathogenesis of lethal aspiration pneumonia in *Mecp2*-null mouse model for Rett syndrome. Scient Rep 2017; Sep 20;7(1):12032. doi: 10.1038/s41598-017-12293-8. (査読

有)

3. Yuge K, Hara M, Okabe R, Nakamura Y, Okamura H, Nagamitsu S, Yamashita Y, Orimoto K, Kojima M, Matsuishi T. Ghrelin improves dystonia and tremor in patients with Rett syndrome: A pilot study. J Neurol Sci. 2017 Jun 15;377:219-223. doi: 10.1016/j.jns.2017.04.022. Epub 2017 Apr 12. (査読あり)
4. Suda M, Nagamitsu S, Kinoshita M, Matsuoka M, Ozono S, Otsu Y, Yamashita Y, Matsuishi T. A child with anorexia nervosa presenting with severe infection with cytopenia and hemophagocytosis: a case report. Biopsychosoc Med . 2017 Sep 5;11:24. doi: 10.1186/s13030-017-0108-6. eCollection 2017. (査読あり)

著書

1. 松石豊次郎 . 1 - 16 . Rett 症候群 . 稀少てんかん診療指針 . 第 2 章 疾患の特徴と診療指針 1. てんかん症候群、日本てんかん学会 (編集). 診断と治療社、頁 90 - 93. 2017 年
2. 松石豊次郎 . 21 . レット症候群 . てんかんの指定難病ガイド、厚生労働省科学研究補助金 難治性疾患政策研究事業「稀少難病てんかんのレジストリ構築による総合的研究」班 . 日興美術株式会社、2017 年、頁 46 - 47 .

学会、講演、シンポジウム等

1. Yuge K, Saikusa T, Shimomura G, Okabe R, Okamura H, Hara M, Nagamitsu S, Yamashita Y, Kojima M, Matsuishi T. Can Ghrelin improve dystonia, tremor

- and autonomic nerve dysfunction in patients with rett syndrome? 14th A OCCN 2017.5.13 (Fukuoka)
2. 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」研修会 2016 年 5.7 (福岡)
 3. 松石豊次郎 . 新生児～学童期の睡眠は発達障害予測の指標になるか? シンポジウム 1 時間と赤ちゃん 日本赤ちゃん学会 第16回学術集会 2016.5.20 (京都)
 4. Kida H, Takahashi T, Nakamura Y, Kinoshita T, Okayama S, Nakamura K, Taniwaki T, Yamashita Y, Matsuishi T. Lung abnormalities in Mecp2-null mouse model of Rett syndrome. WCN2017 2017.9.16 (Kyoto)
- H . 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)
1. 特許取得
グレリン国際特許公開資料
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、番号：PCT/JP2016/0625532. 実用新案登録
 2. 実用新案登録
無し
 3. その他 報道等
 1. 松石豊次郎、弓削康太郎 . レット症候群 突然死解明に光 原因遺伝子 心臓に影響, 西日本新聞, 朝刊5面、2016年12月22日
 2. 松石豊次郎、弓削康太郎 . RKB テレビ 今日感ニュース レット症候群 治療に光、2117年6月30日

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究年次報告書

稀少てんかんに関する調査研究

研究分担者 松尾 健 東京都立神経病院 医長

研究要旨

本研究の前身である「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」で登録された症例のうち、異形成性腫瘍による症例の割合、経過、施された治療、今後加えるべき調査項目等につき検討を行った。

A. 研究目的

本分担研究は、異形成性腫瘍に伴う稀少難治性てんかんの症例登録、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と共に、得られたデータをもとに広く情報提供し、最適な治療の選択に結びつけることを目的とする。

B. 研究方法

本分担研究では、異形成性腫瘍に伴うてんかん症例を対象とし、疾患登録と観察研究を行った。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

稀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手術による発作消失率が80-90%と言われており、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。本研究で集積したデータでも過去の報告との間に大

きな乖離は認めなかった。

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、それ以外に明確な病理分類が困難な症例も存在する。一方で、低悪性度のてんかん原性腫瘍をLEAT (low grade epilepsy associated tumor) としてまとめて取り扱う概念もある。異形成性腫瘍は全脳腫瘍の2-5%程度と症例数が少ないため、細分化せずにLEATという括りで扱うことで発作予後予測に関する新たな知見がられる可能性があると考えられる。4%との報告もある術後の年間再発率をより下げするためには、病変の摘出率以外に発作転帰に影響する要因の検索、分子生物学的な情報収集が今後の課題であると考えられる。

E. 結論

異形成性腫瘍に起因する稀少てんかん症例につき、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) Miyakawa N, Majima K, Sawahata H, Kawasaki K, Matsuo T, Kotake N, et al: Heterogeneous Redistribution of Facial Subcategory Information Within and Outside the Face-Selective Domain in Primate Inferior Temporal Cortex. Cereb Cortex, 2018

2) 松尾 健、川合 謙介 迷走神経刺激療法 Clinical Neuroscience Vol.35 no.7

866-868, 2017年7月

3) 松尾 健 てんかんの外科治療と看護-迷走神経刺激術 ブレインナーシング vol.33 no.12 51-55, 2017年12月

2. 学会発表

1) 医工連携による高密度皮質脳波の可能性 - 基礎実験での検証。日本てんかん外科学会 2018.1.18

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

なし

難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

レノックス・ガストー症候群

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

研究要旨

レノックス・ガストー症候群は、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。

本レジストリ事業により、縦断的研究のRES-Cは、平成26年11月から27年11月の13か月間の登録期間に36名の登録がなされた。そしてその後、横断的研究のRES-Rで、平成29年12月までの25か月間で、さらに33名の登録があり、合計69名が登録されている。

登録している病院名と各地域のてんかん専門診療施設を照合することにより、国内の患者の実数を推定可能と考えられた。

A．研究目的

レノックス・ガストー症候群（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、稀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。

昨年、本研究分担者が所属している大阪大学の倫理委員会の審査は、管轄が全学のヒトゲノム倫理委員会から医学部附属病院未来医療開発部臨床研究センターの倫理委員会に移り、倫理審査請求を行い、平成30年4月の倫理委員会で審査を受けることになりました。そのため、大阪大学の症例は、症例登録を行っておりません。しかし、すでに他施設で登録されている症例の処理データについては、研究班として報告する義務があると考え、他施設で登録されたLGSに関わる部分のみ、報告書を作成しました。

C . 研究結果

上記の通り、当院の患者については、まだ登録を開始はできなかった。

RES-Rに登録されているLGSの患者については、平成26年11月から平成27年11月までに、RES-Cで登録された患者数は36名であった。その後、平成29年12月時点で登録された患者数は、69名であった。

D . 考察

LGSの患者登録は、約2年で33名が追加されていた。本研究が、国内の主なてんかん専門施設を網羅しており、LGSは極めて難治のてんかん症候群で、てんかん専門医を受診している可能性が高いことを考慮すると、相当な割合の患者が登録されていると考えられた。今後、登録している病院と地域ごとのてんかん診療の実情を照合することにより、実際の患者数を、大まかに推定することが可能となると思われる。

E . 結論

LGSの患者は、平成29年12月現在で69名が登録されていた。地理的分布と登録している病院を考慮することにより、LGSの患者数を推測することにつながると考えられた。

なお、大阪大学の研究進捗状況が遅いため、登録が遅れていることについては、次年度早期から登録を進めていきたい。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

1. 論文発表

1. Ketogenic diet using a Japanese ket

ogenic milk for patients with epilepsy: A multi-institutional study.

Kumada T, Imai K, Takahashi Y, Nabatame S, Oguni H. Brain Dev, 40(3): 188-195, 2018

2. Phenotype-genotype correlations of PIGO deficiency with variable phenotypes from infantile lethality to mild learning difficulties.

Tanigawa J, Mimatsu H, Mizuno S, Okamoto N, Fukushi D, Tominaga K, Kidokoro H, Muramatsu Y, Nishi E, Nakamura S, Motoooka D, Nomura N, Hayasaka K, Niihori T, Aoki Y, Nabatame S, Hayakawa M, Natsume J, Ozono K, Kinoshita T, Wakamatsu N, Murakami Y.

Hum Mutat, 38(7): 805-815, 2017

2. 学会発表

1. Nabatame S, Yamashita T, Hirotsune M, Watanabe A, Tanigawa J, Iwatanni Y, Tominaga K, Kagitani-Shimono K, Ozono K. The Ratio of Cerebrospinal Fluid Glucose/ Blood Glucose is Correlated with the Severity of Glucose Transporter 1 Deficiency Syndrome. 14th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology: 17.05.11-14, 福岡 Brain Dev 2017;39(Suppl3):235.

2. 青天目信, 山下朋代, 広恒実加, 渡辺陽和, 谷河純平, 岩谷祥子, 富永康仁, 下野九理子, 大園恵一. グルコーストランスポーター1欠損症の成人例の検討 (Adult cases of glucose transporter 1 deficiency syndrome). 第59回日本小児神経学会学術集会: 17.06.15-17, 大阪 脳と発達 2017;49(Sup

pl):S456

3. 下野九理子,青木翔,加藤陽子,花家竜三,松寄順子,谷河純平,岩谷祥子,東純史,富永康仁,青天目信,毛利育子,谷池雅子,大園恵一.ローランドてんかん児の言語認知課題に対する脳磁場反応.第59回日本小児神経学会学術集会:17.06.15-17,大阪脳と発達 2017;49(Suppl):S338

4. 富永康仁,谷河純平,山下朋代,広恒実加,渡辺陽和,岩谷祥子,下野九理子,青天目信,村上良子,木下タロウ,大園恵一.先天性GPIアンカー欠損症における血清ALP値の検討.第59回日本小児神経学会学術集会:17.06.15-17,大阪脳と発達 2017;49(Suppl):S370

5. 岩谷祥子,下野九理子,廣恒実加,山下朋代,渡辺陽和,谷河純平,富永康仁,青天目信,押野悟,貴島晴彦,大園恵一.症候性てんかんにおける脳磁場計測による高周波律動とてんかん焦点の検討.第59回日本小児神経学会学術集会:17.06.15-17,大阪脳と発達 2017;49(Suppl):S433

6. 廣恒実加,山下朋代,渡辺陽和,谷河純平,濱田悠介,岩谷祥子,富永康仁,青天目信,押野悟,下野九理子,貴島晴彦,大園恵一.当院のてんかん外科適応の小児例の傾向-適応とならなかった例のまとめから-.第59回日本小児神経学会学術集会:17.06.15-17,大阪脳と発達 2017;49(Suppl):S377

7. 保科めぐみ,三島博,青天目信,下野九理子.修正アトキンス食療法の継続が困難だったグルコーストランスポーター1欠損症の姉妹例.第59回日本小児神経学会学術集会:17.06.15-17,大阪脳と発達 2017;49(Suppl):S334

8. 豊野美幸,沢石由記夫,青天目信,下野九理子,小國弘量.修正アトキンス食とTRH療法により認知機能が向上したグルコーストランスポーター1欠損症症候群の1例.第59回日本小児神経学会学術集会:17.06.15-17,大阪脳と発達 2017;49(Suppl):S456

9. 岩谷祥子,下野九理子,林良子,廣恒実加,谷河純平,富永康仁,青天目信,大園恵一.症候性焦点性てんかんにおける脳磁図の有効性の検討.第51回日本てんかん学会学術集会:17.11.03-05,京都てんかん研究 2017;35:549.

10. 林良子,下野九理子,澁谷与扶子,廣恒実加,近藤秀仁,岩谷祥子,橘雅弥,富永康仁,青天目信,大園恵一.当院小児科におけるペランパネル導入例の検討.第51回日本てんかん学会学術集会:17.11.03-05,京都てんかん研究 2017;35:486.

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

厚生労働科学研究補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

*KIF1A*遺伝子異常によるてんかんを伴う新規神経症候群に関する研究

研究分担者 岡本伸彦 大阪母子医療センター遺伝診療科・研究所 所長

研究要旨

キネシンは、ATPを加水分解してエネルギーを得、微小管に沿って運動するモータータンパク質で、kinesin superfamily proteins (KIFs) を構成している。細胞内の小器官、タンパク質やmRNAを輸送することにより、細胞の生存、形態形成および機能発現に重要な役割を果たしている。最近、KIFは各種神経疾患との関連が注目されている。

*KIF1A*はシナプス小胞前駆体や神経伝達物質を末梢にむけて軸索輸送を行う際に必要である。*KIF1A* 遺伝子変異はHereditary sensory neuropathy IIC (HSN2C)、Hereditary spastic paraplegia-30 (SPG30)で見いだされている。さらに、体幹低緊張、末梢痙性、知的障害、大脳小脳萎縮を呈する神経症候群 (MRD9) の原因遺伝子でもある。てんかん、精神運動発達遅滞、進行性小脳萎縮を伴う2症例で*KIF1A*変異を同定したので報告する。

A．研究目的

キネシンは、ATPを加水分解してエネルギーを得、微小管に沿って運動するモータータンパク質で、kinesin superfamily proteins (KIFs) を構成している。細胞内の小器官、タンパク質やmRNAを輸送することにより、細胞の生存、形態形成および機能発現に重要な役割を果たしている。最近、KIFは末梢神経疾患、小脳異常など各種神経疾患との関連が注目されている。

*KIF1A*はシナプス小胞前駆体や神経伝達物質を末梢にむけて軸索輸送を行う。*KIF1A* 遺伝子変異はHereditary sensory neuropathy IIC (HSN2C)およびHereditary spastic paraplegia-30 (SPG30)で見いだされている。さらに、体幹低緊張、末梢痙性、知的障害、大脳小脳萎縮を呈する神経症候群 (MRD9) の原因遺伝子でもある。てんかん、精神運動発達遅滞、進行性小脳萎縮を伴う2

症例で*KIF1A*変異を同定したので臨床経過について報告する。

B．研究方法

末梢血からDNAを抽出し、次世代シーケンサーによる網羅的遺伝子解析を行った。
(倫理面への配慮)
解析にあたっては倫理委員会の承認を得た。検査による利益、不利益を含めて詳細な説明と遺伝カウンセリングを行った。

C．研究結果

【症例1】11歳男児。健康な両親の第3子。家族歴に特記事項なし。満期正常分娩。周産期に特記事項なし。乳児期より筋緊張低下、発達の遅れあり。逸脱酵素の軽度上昇を認めた。頭部MRIで脳室拡大、脳梁低形成、小脳虫部低形成を認めた。顎定18ヶ月、2歳で寝返り、3歳で座位保持可能となったが、現

在は座位不可で未歩行である。身長は-3SD以下で、成長ホルモン分泌不全あり、GH治療開始となった。4歳で全身痙攣あり。脳波異常あるが、投薬なしで経過観察となる。下肢腱反射亢進、痙性あり。左股関節脱臼あり。眼振あり、追視不良。視神経萎縮あり。VEP反応不良。有意語なく、重度精神遅滞の状態。睡眠時無呼吸、神経因性膀胱、慢性便秘も認める。現在、ミオクロニー発作、ねいりばなのしゃっくり様の発作、眼球偏位を伴う発作あり、抗てんかん薬治療をうけている。脳波は多焦点性棘波、多棘波を認め、高度異常である。

【症例2】3歳6か月女児。満期産で仮死なく出生。近親婚や神経疾患の家族歴はない。3か月健診で小頭を疑われ精査となった。その後精神運動発達遅滞が明確となった。2歳時に入浴後の全身強直発作が1時間以上持続した。入浴けいれんとして経過観察された。2歳4か月時に発熱に伴う全身強直発作の重積があり、VPA治療となった。その後も発熱時のけいれん発作を反復した。2歳11か月時に、無熱性のけいれん重積をきたした。進行性の両下肢の痙性と軽度の体幹失調を認めた。有意語はなく、運動機能は伝い歩きまでであった。頭部MRIでは進行性の小脳萎縮を認めた。現在、脳波の異常はないが、抗てんかん薬で治療をうけている。頭囲は-3.1SDの小頭症である。

家族の同意のもと全エクソン領域DNAをAgilent社SureSelect V5にて回収後、次世代シーケンサーIllumina HiSeq2000を用いて解析した。症例1は横浜市立大学遺伝学松本直通先生、症例2はIRUD-P(小児希少・未診断疾患イニシアチブ)で解析を依頼した。

症例1は*KIF1A*遺伝子にc.296C>T、p.Thr99Metの*de novo*変異を同定した。Hamdanら(A

JHG 2014)と同じ変異であり、臨床像も共通の面が多かった。Okamotoらは本邦初例として報告を行った(JHG 2014)。症例2は遺伝子解析で*KIF1A*のmotor domainにp.Arg316Trpの*de novo*変異を認めた(荒木敦 他第59回小日本児神経学会)。in silico解析で病的意義の高い変異であった。

D. 考察

本症の症状は、てんかん、重度知的障害、体幹低緊張、下肢に強い痙性、進行性小脳萎縮であった。症例1は視神経萎縮と失明、神経因性膀胱、便秘など自律神経異常、GH分泌不全も認めた。MRIでの脳梁低形成、進行性小脳萎縮、白質容量減少、大脳萎縮は特徴的である。症例2はてんかん重積を繰り返した。ともに抗てんかん薬で治療中である。Ohbaらは小脳萎縮を呈する68症例の全エクソーム解析で5例の*KIF1A*変異を同定した。これらの症例は*KIF1A*分子のモータードメインに変異が集中していることが特徴であった。進行性小脳萎縮を呈するてんかん症例では*KIF1A*異常を念頭に置く必要がある。症例の蓄積により、「*KIF1A*遺伝子異常関連神経変性疾患」として疾患概念を確立されると考えられる。

E. 結論

進行性小脳萎縮を呈するてんかん症例では*KIF1A*異常を念頭に置く必要がある。症例の蓄積により、「*KIF1A*遺伝子異常関連神経変性疾患」として疾患概念を確立されると考えられる。

F. 健康危険情報

なし。

G . 研究発表

1. 論文発表

Mizuguchi T, Nakashima M, Kato M, Okamoto N, Kurahashi H, Ekhilevitch N, Shiina M, Nishimura G, Shibata T, Matsuo M, Ikeda T, Ogata K, Tsuchida N, Mitsunashi S, Miyatake S, Takata A, Miyake N, Hata K, Kaname T, Matsubara Y, Saitsu H, Matsumoto N. Loss-of-function and gain-of-function mutations in PPP3CA cause two distinct disorders. *Hum Mol Genet.* 2018 Feb 8. doi: 10.1093/hmg/ddy052.

Mogami Y, Suzuki Y, Murakami Y, Ikeda T, Kimura S, Yanagihara K, Okamoto N, Kinoshita T. Early infancy-onset stimulation-induced myoclonic seizures in three siblings with inherited glycosylphosphatidylinositol (GPI) anchor deficiency. *Epileptic Disord.* 2018 Feb 14. doi: 10.1684/epd.2018.0956.

Takata A, Miyake N, Tsurusaki Y, Fukai R, Miyatake S, Koshimizu E, Kushima I, Okada T, Morikawa M, Uno Y, Ishizuka K, Nakamura K, Tsujii M, Yoshikawa T, Toyota T, Okamoto N, Hiraki Y, Hashimoto R, Yasuda Y, Saitoh S, Ohashi K, Sakai Y, Ohga S, Hara T, Kato M, Nakamura K, Ito A, Seiwa C, Shirahata E, Osaka H, Matsumoto A, Takeshita S, Tohyama J, Saikusa T, Matsuishi T, Nakamura T, Tsuboi T, Kato T, Suzuki T, Saitsu H, Nakashima M, Mizuguchi T, Tanaka F, Mori N, Ozaki N, Matsumoto N. Integrative Analyses of De Novo Mutations Provide Deeper Biological Insights into Autism Spectrum Disorder.

Cell Rep. 2018;22:734-747.

Taniguchi-Ikeda M, Morisada N, Inagaki H, Ouchi Y, Takami Y, Tachikawa M, Satake W, Kobayashi K, Tsuneishi S, Takada S, Yamaguchi H, Nagase H, Nozu K, Okamoto N, Nishio H, Toda T, Morioka I, Wada H, Kurahashi H, Iijima K. Two patients with PNKP mutations presenting with microcephaly, seizure, and oculomotor apraxia. *Clin Genet.* 2017 Dec 15. doi: 10.1111/cge.13106.

Hanafusa H, Morisada N, Ishida Y, Sakata R, Morita K, Miura S, Ye MJ, Yamamoto T, Okamoto N, Nozu K, Iijima K. The smallest de novo 20q11.2 microdeletion causing intellectual disability and dysmorphic features. *Hum Genome Var.* 2017;4:17050.

Okamoto N, Tsuchiya Y, Kuki I, Yamamoto T, Saitsu H, Kitagawa D, Matsumoto N. Disturbed chromosome segregation and multipolar spindle formation in a patient with CHAMP1 mutation. *Mol Genet Genomic Med.* 2017;5:585-591.

Shimajima K, Okamoto N, Goel H, Ondo Y, Yamamoto T. Familial 9q33q34 microduplication in siblings with developmental disorders and macrocephaly. *Eur J Med Genet.* 2017 Sep 9. pii: S1769-7212(17)30322-1.

Hayashi S, Uehara DT, Tanimoto K, Mizuno S, Chinen Y, Fukumura S, Takanashi JI, Osaka H, Okamoto N, Inazawa J. Comprehensive investigation of CASK mutations and other genetic etiologies in 41 patients with intellectual

disability and microcephaly with pontine and cerebellar hypoplasia (MICPCH). *PLoS One*. 2017;12:e0181791.

Okamoto N, Tsuchiya Y, Miya F, Tsunoda T, Yamashita K, Boroevich KA, Kato M, Saitoh S, Yamasaki M, Kanemura Y, Kosaki K, Kitagawa D. A novel genetic syndrome with STARD9 mutation and abnormal spindle morphology. *Am J Med Genet A*. 2017; 173:2690-2696.

Sollis E, Deriziotis P, Saitsu H, Miyake N, Matsumoto N, Hoffer MJV, Ruivenkamp CAL, Alders M, Okamoto N, Bijlsma EK, Plomp AS, Fisher SE. Equivalent missense variant in the FOXP2 and FOXP1 transcription factors causes distinct neurodevelopmental disorders. *Hum Mutat*. 2017;38:1542-1554.

Shimojima K, Ondo Y, Okamoto N, Yamamoto T. A 15q14 microdeletion involving MEIS2 identified in a patient with autism spectrum disorder. *Hum Genome Var*. 2017;4:17029.

Okamoto N, Miya F, Hatsukawa Y, Suzuki Y, Kawato K, Yamamoto Y, Tsunoda T, Kato M, Saitoh S, Yamasaki M, Kanemura Y, Kosaki K. Siblings with optic neuropathy and RTN4IP1 mutation. *J Hum Genet*. 2017;62:927-929.

Hori I, Otomo T, Nakashima M, Miya F, Negishi Y, Shiraishi H, Nonoda Y, Magara S, Tohyama J, Okamoto N, Kumagai T, Shimoda K, Yukitake Y, Kajikawa D, Morio T, Hattori A, Nakagawa M, Ando N, Nishino I, Kato M, Tsunoda T, Saitsu H, Kanemura Y, Yamasaki M, Kosaki K, Matsumoto N, Yoshimori T, Saitoh S. Defects in autophagosome-lysosome fusion underlie Vici syndrome, a neurodevelopmental disorder with multisystem involvement. *Sci Rep*. 2017;7:3552.

Okamoto N, Miya F, Tsunoda T, Kato M, Saitoh S, Yamasaki M, Kanemura Y, Kosaki K. Novel MCA/ID syndrome with ASH1L mutation. *Am J Med Genet A*. 2017;173:1644-1648.

Kato K, Miya F, Hori I, Ieda D, Ohashi K, Negishi Y, Hattori A, Okamoto N, Kato M, Tsunoda T, Yamasaki M, Kanemura Y, Kosaki K, Saitoh S. A novel missense mutation in the HECT domain of NEDD4L identified in a girl with periventricular nodular heterotopia, polymicrogyria and cleft palate. *J Hum Genet*. 2017;62:861-863.

Kohmoto T, Okamoto N, Naruto T, Murata C, Ouchi Y, Fujita N, Inagaki H, Satomura S, Okamoto N, Saito M, Masuda K, Kurahashi H, Imoto I. A case with concurrent duplication, triplication, and uniparental isodisomy at 1q42.12-pter supporting microhomology-mediated break-induced replication model for replicative rearrangements. *Mol Cytogenet*. 2017 Apr 28;10:15. doi: 10.1186/s13039-017-0316-6. eCollection 2017.

Yamamoto T, Shimojima K, Ondo Y, Shimakawa S, Okamoto N. MED13L haploinsufficiency syndrome: A de novo frameshift and recurrent intragenic deletions due to parental mosaicism. *Am J Med Genet A*. 2017;173:1264-1269.

Tanigawa J, Mimatsu H, Mizuno S, Okamoto N, Fukushi D, Tominaga K, Kidokoro H, Muramatsu Y, Nishi E, Nakamura S, Motooka D, Nomura N, Hayasaka K, Niihori T, Aoki Y, Nabatame S, Hayakawa M, Natsume J, Ozono K, Kinoshita T, Wakamatsu N, Murakami Y. Phenotype-genotype correlations of PIGO deficiency with variable phenotypes from infantile lethality to mild learning difficulties. *Hum Mutat.* 2017;38:805-815.

Negishi Y, Miya F, Hattori A, Johmura Y, Nakagawa M, Ando N, Hori I, Togawa T, Aoyama K, Ohashi K, Fukumura S, Mizuno S, Umemura A, Kishimoto Y, Okamoto N, Kato M, Tsunoda T, Yamasaki M, Kanemura Y, Kosaki K, Nakanishi M, Saitoh S. A combination of genetic and biochemical analyses for the diagnosis of PI3K-AKT-mTOR pathway-associated megalencephaly. *BMC Med Genet.* 2017;18:4.

Fukuoka M, Kuki I, Kawawaki H, Okazaki S, Kim K, Hattori Y, Tsuji H, Nukui M, Inoue T, Yoshida Y, Uda T, Kimura S, Mogami Y, Suzuki Y, Okamoto N, Saitsu H, Matsumoto N. Quinidine therapy for West syndrome with KCNT1 mutation: A case report. *Brain Dev.* 2017;39:80-83.

Kimizu T, Takahashi Y, Oboshi T, Horino A, Koike T, Yoshitomi S, Mori T, Yamaguchi T, Ikeda H, Okamoto N, Nakashima M, Saitsu 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.

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.* 2017;140:82-95.

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. *Brain Dev.* 2017;39:177-181.

2. 学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)
第59回小日本児神経学会

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）
研究分担報告書

希少難治性てんかんの重症度調査、難病制度利用、成人期移行に関する研究

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

我々は東京女子医科大学小児科に2017年8-10月の3ヵ月間に受診した指定難病症例の重症度調査および難病制度の利用調査を行った。また当小児科において希少難治性てんかんの小児科より成人科への移行の現状調査を過去5年間に遡って検討した。結果：前述の3ヵ月間に受診した指定難病症例は88例（男54例、女34例）で、年齢は生後8ヵ月から26歳であった。その内訳はWest症候群32例、Dravet症候群14例、Lennox-Gastaut症候群11例が最も多く、この3てんかん症候群で全体の約2/3を占めた。重症度分類では、Dravet症候群、Lennox-Gastaut症候群はてんかん発作、能力障害とも高率に重症例が多かったが、West症候群では能力障害は重症例が高率であったが、てんかん発作では重症例と軽症例に二分された。指定難病制度利用に関して、41例(47%)は小児慢性特定疾患制度を利用、42例(48%)は乳幼児（小児）医療費助成制度によりカバーされているため利用申請は1例のみであった。その多くが20歳以下で、15歳以下が主体の小児であったためであろう。その多くが指定難病に含まれる希少難治性てんかんの成人科移行に関して過去5年間で成人科へ移行した患者数は104例であり、移行時の年齢は15～52歳（中央値：27歳）であった。移行先としては精神科40例、神経内科18例、脳外科17例、他院小児科12例、てんかんセンター16例、その他1例であった。てんかん障害区分で1級程度がその48%、能力障害評価で4,5に相当する例が63%を占め、移行先を探すのに困難を極めたが約2/3の例で成人てんかん専門医に移行できた。中でも精神科てんかん専門医（てんかん専門クリニックが多かった）に依存していることが明らかとなった。難治性てんかんが存在するため、てんかん専門医を持つ成人科医が理想的ではあるが、その地域性や併存疾患の重症度より適切な移行先の選定は困難であった。指定難病のように患者数が少なく、かつ小児期発症の患者が多い難病では、その診療に慣れていない成人科医が多く、その移行にあたっては小児科、成人科と連携と考えられた。

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し重度の精神発達障害を併存する[1,2]。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進行中である。今回我々は東京女子医科大学小児科にて加療中で指定難病に指定されている希少難治性てんかん患者において期間を区切って指定難病重症度調査および難病利用制度調査を行った。また東

京女子医科大学小児科における指定難病に登録されている希少難治てんかんの小児科より成人科への移行の現状調査を過去5年間について検討した。

本研究はヘルシンキ宣言、疫学研究および臨床研究の倫理指針に基づいて行われた。分担研究者の所属する東京女子医科大学倫理委員会の承諾の上施行され、調査対象となる患者自身もしくは代諾者には研究の趣旨を説明したうえで同意を得た（東京女子医科大学倫理委員会 承認番号：3256）。

B. 課題の検討

1. 東京女子医科大学における指定難病重症度調査および難病利用制度調査

2017年8-10月の3ヵ月間に受診した指定難病症例は88例（男54例、女34例）で、年齢は生後8ヵ月から26歳までであった。その内訳はWest症候群32例、Dravet症候群14例、Lennox-Gastaut症候群11例、ミオクニ-脱力てんかん5例、CSWSを示すてんかん性脳症5例、GLUT1DS3例、限局性皮質異形成3例、先天異常症候群3例、結節性硬化症3例、Angelman症候群2例、その他9例であった。

重症度分類では、Dravet症候群、Lennox-Gastaut症候群はてんかん発作、精神症状・能力障害とも高率に重症例が多かったがWest症候群では精神症状・能力障害は高率であったが、てんかん発作では重症例と軽症例に二分された。指定難病制度利用に関して、41例（47%）は小児慢性特定疾患制度を利用、42例（48%）は乳幼児（小児）医療費助成制度によりカバーされているため利用申請は1例のみであった。

2. 東京女子医科大学における希少難治てんかんの小児科より成人科への移行の現状調査

2013~2017年で成人科へ移行した全患者数は220例（男：96例、女：124例）で移行時の年齢は15~54歳（中央値：27歳）であった。その内指定難病に該当する例は104例（男41例、女63例）、移行時の年齢は15~52歳（中央値：27歳）であった。

てんかん症候群としては、Lennox-Gastaut症候群38例、ドラベ症候群17例、内側側頭葉てんかん10例とこの3症候群で全体の63%を占めている（表1）。移行時点のG40てんかんの障害等級判定区分と精神症状・能力障害二軸評価（2）能力障害評価では前者で1級程度48%、2,3級程度がそれぞれ17%を占め、後者では1,2,3級がそれぞれ5%、15%、17%を占めた。紹介時点での抗てんかん薬数は、3剤が最も多く37%、2剤が29%、4剤が19%と多剤併用であった。

この104例では、移行先の成人科は精神科40例、神経内科18例、脳外科17例、他院小児科12例、てんかんセンター16例、その他1例であった。その内、当院成人科に移行しえた例は、様々な理由により23例（22%）のみであった。残りの81例は院外に移行先を探して紹介した。また成人てんかん専門医に移行しえた例は70例/104例=67%であり、精神科32例、脳外科14例、神経内科1例、小児神経7例、てんかんセンター16例であった。

表1. 104例のてんかん症候群分類

C	n
144 レノックス-ガストー症候群	38
140 ドラベ症候群	17
141 海馬硬化を伴う内側頭葉てんかん	10
145 ウエスト症候群	8
137 限局性皮質異形成	6(2)
158 結節性硬化症	6(1)
138 神経細胞移動異常症	4(2)
143 ミオクローニー脱力発作を伴うてんかん	4
310 先天異常症候群	4
136 片側巨脳症	2
151 ラスマッセン脳炎	2
157 スタージ-ウェーバー症候群	2
201 アンジェルマン症候群	2
21 ミトコンドリア病	1
150 環状20番染色体症候群	1
156 レット症候群	1
248 グルコーストランスポーター1欠損症	1
	104例

C. 結語

3 ヶ月間に受診した 88 例の指定難病患者の重症度分類において Dravet 症候群、Lennox-Gastaut 症候群が最も高率にてんかんと精神症状・能力障害を併存していた。指定難病制度の利用が極端に低かった理由としては当科が小児科であり、その多くが 20 歳以下の小児が中心であり、今後、20 歳を超えれば指定難病制度に移行していくものと考えられた。

過去 5 年間に成人科に移行した指定難病に該当する希少難治性てんかん 104 例の移行先について後方視的に分析した。てんかん障害区分で 1 級程度がその 48%、能力障害評価で 4,5 に相当する例が 63%を占め、移行先に苦労したが、約 2/3 の例で成人てんかん専門医に移行できた。中でも精神科てんかん専門医に依存していることが明らかとなった。

D. 考察

今回の検討は、指定難病の重症度調査および難病利用制度調査、それと実際の患者の小児科より成人科への移行への実態調査を行った。重症度調査では West 症候群、Dravet 症候群、Lennox-Gastaut 症候群の 3 症候群がそれぞれ 32 例 (36.4%)、14 例 (15.9%)、11 例 (12.5%) と最も多く全体の 2/3 を占めた。重症度分類では、Dravet 症候群、Lennox-Gastaut 症候群では、てんかん発作、能力障害とも高率に重症例が多かったが、West 症候群では能力障害は高率であったが、てんかん発作では重症例と軽症例に二分された。これは West 症候群自体のてんかん発作予後が必ずしも Lennox-Gastaut 症候群や他の治療抵抗性てんかんに進展するとは限らないためであろう。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が、どの程度予後の改善に結びついているかのエビデンスは乏しい[1,2]。

近年、慢性小児疾患患者の高齢化とともに成人期への移行の問題が日本のみではなく世界的にクローズアップされている[3-5]。特に小児神経の分野では顕著であり、長年、小児科で成人期を超えて診療してきた経緯がある。その理由として小児においては患者側が転科に消極的であること、成人科のてんかん専門医が不足していることが、転科を妨げる二大理由であった。一方で神経内科では、移行期てんかん患者の経過が把握しにくいことに加え、てんかん治療や脳波判読に不慣れなことが受入れに消極的な理由として挙げられている[6-9]。今回、当科における指定難病患者の成人移行につ

いても調査したが、小児科入院が困難になる15歳以上から52歳まで(中央値27歳)であった。その多くは難治性てんかんと精神遅滞、自閉症、脳性麻痺等を併存する例であり、移行科も神経内科、脳外科、精神科、他院小児科と多岐にわたった。しかし難治性てんかンを合併しているため、てんかん専門医を持つ成人科医で緊急入院が可能な医療施設が理想的ではあるが、適切な移行先の選定は困難であった。てんかん診療に関しては、てんかん学会が中心となって地域単位のてんかん診療ネットワークなどを作ってきたが、指定難病のような専門性が高い難治性てんかんでは成人てんかん専門医の育成も重要である[10]。今回の検討では結局、精神遅滞、自閉症など精神疾患を併存する例が多いため精神科医に移行する例が最も多く、かつ成人てんかん専門医に紹介が2/3を占めた。ただしその多くがてんかん専門医を持つ精神科医のてんかん専門クリニックに偏っていた。実際には入院設備をもつ大学病院や大病院では、当院の成人科を含めて移行は困難を伴った。指定難病のように患者数が少なく、かつ小児期発症の患者が多い難病では、その診療に慣れていない成人科医が多く、その移行にあたっては小児科、成人科と連携がとれる形でないと感じる成人科もその診療に困難を伴う。今後、大病院には移行外来設置などの義務を負わせる等の積極的な施策が必要である。

E. 結論

指定難病患者における、てんかん、併存症の重症度を3ヵ月間に受診した症例に関して検討したところ、重症度調査ではWest症

候群、Dravet症候群、Lennox-Gastaut症候群の3症候群で全体の2/3を占めた。重症度分類では、Dravet症候群、Lennox-Gastaut症候群では、てんかん発作、能力障害とも高率に重症例が多かったが、West症候群では能力障害は高率であったが、てんかん発作では重症例と軽症例に二分された。

最近5年間の指定難病患者の成人科移行の紹介先を分析したところ、精神科でてんかん専門医が最も多かった。その理由として、指定難病患者の場合、難治性てんかんと精神遅滞や自閉症など精神疾患の併存が多いことが原因と考えられた。

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
- [2] 希少てんかんの診療指標 日本てんかん学会編集 診断と治療社 東京 2017.
- [3] Camfield P, Camfield C. Transition to adult care for children with chronic neurological disorders. Ann Neurol. 69(3):437-44, 2011.
- [4] 小国弘量. 小児てんかん医療におけるキャリアオーバーの問題点 発達障害白書 日本発達障害福祉連盟編 日本文化科学社 2012.
- [5] 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
- [6] 日本てんかん学会 てんかん実体調査検討委員会 (委員長:大塚頌子他) 日本におけるてんかんの実態 キャリーオーバー患者の問題 てんかん研究

27:402-407, 2010.

[7]渡辺雅子、渡辺裕貴、村田佳子他. てんかんのキャリアオーバーについての研究報告 - 神経内科医師へのアンケート結果 臨床神経学 52:730-738, 2012.

[8]渡辺雅子、渡辺裕貴、岡崎光俊他. てんかんの、小児から成人へのよりよいランジションをめざして: 報告と提言. てんかん研究 31:30-39, 2013.

[9]渡辺雅子、大塚頌子. キャリーオーバーてんかん症候群とその諸問題. 第48回日本てんかん学会シンポジウム6. てんかん研究 32:S157-160, 2014.

[10]大槻泰介. てんかん医療、理解と支援の仕組みを. 朝日新聞 私の視点 2015年12月

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.小国弘量: West 症候群(点頭てんかん) 日本てんかん学会編集: 希少てんかんの診療視標、診断と治療社 45-48: 2017

2.小国弘量: ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん(Doos 症候群) 日本てんかん学会編集: 希少てんかんの診療視標、診断と治療社 53-56: 2017

3.小国弘量 編著 図とイラストで学ぶ小児てんかんのインフォームドコンセント入門 医薬ジャーナル社 2017年発行

4.Koutroumanidis M, Arzimanoglou A, Caraballo R, Goyal S, Kaminska A, Laoprasert P, Oguni H, Rubboli G, Tatum W, Thomas P, Trinka E, Vignatelli L,

Moshé SL. The role of EEG in the diagnosis and classification of the epilepsy syndromes: a tool for clinical practice by the ILAE Neurophysiology Task Force (Part 1). Epileptic Disord. 2017 Sep 1;19(3):233-298.

5.Kumada T, Imai K, Takahashi Y, Nabatame S, Oguni H. Ketogenic diet using a Japanese ketogenic milk for patients with epilepsy: A multi-institutional study. Brain&Dev 2017 in press

6.大谷ゆい, 小国弘量, 西川愛子, 伊藤進, 衛藤薫, 永田智. ケトン食療法が著効した徐波睡眠持続性棘徐波を呈する非定型良性部分てんかんの男児例脳と発達 2018;50:

7.西川 愛子、小国弘量 てんかんの治療・薬物療法 小児看護 2017;40:786-792

8.小国弘量 難治てんかんの食事療法。小児科診療 2018;81:61-65.

9.Oguni H, Ito Y, Otani Y, Nagata S. Questionnaire survey on the current status of ketogenic diet therapy in patients with glucose transporter 1 deficiency syndrome (GLUT1DS) in Japan. Eur J Paediatr Neurol. 2017 Dec 26. pii: S1090-3798(17)31872-X. doi: 10.1016/j.ejpn.2017.12.013.

10.Koutroumanidis M, Arzimanoglou A, Caraballo R, Goyal S, Kaminska A, Laoprasert P, Oguni H, Rubboli G, Tatum W, Thomas P, Trinka E, Vignatelli L, Moshé SL. The role of EEG in the diagnosis and classification of the epilepsy syndromes: a tool for clinical practice by the ILAE Neurophysiology

Task Force (Part 2). Epileptic Disord.
2017 Dec 1;19(4):385-437.

2) 学会発表 (抄録)

[1] 柳下友映, 伊藤 進, 水落 清, 大谷ゆい, 衛藤 薫, 竹下暁子, 平澤恭子, 神林 崇, 小国弘量, 永田 智. 長時間ビデオ脳波検査で特徴的な脱力発作を記録したナルコレプシーの 2 症例 第 59 回日本小児神経学会学術集会 2017 年 6 月 16 日大阪国際会議場 (大阪) 脳と発達 2017 ; 48 : S352 .

[2] 杉本圭, 小国弘量, 伊藤進, 大谷ゆい, 衛藤薫, 竹下暁子, 平澤恭子, 永田智. ミオクローニー発作とてんかん性スパズムが混在した非典型 West 症候群の 1 例。脳と発達 2017 ; 48 : S353 .

[3] 小国 弘量. 小児てんかん研究に対する私の視点。脳と発達 2016;48:S274.

[4] 松島奈穂, 伊藤 進, 大谷ゆい, 西川愛子, 衛藤 薫, 竹下暁子, 平澤恭子, 小国弘量, 永田 智. West 症候群における ACTH0.005mg/kg/日極少量療法の発作予後

についての比較検討

[5] 伊藤進, 松島奈穂, 大谷ゆい, 衛藤薫, 小国弘量, 永田智. Dravet 症候群の有熱時発作に対するミダゾラム持続静注の有効性についての検討。脳と発達 2017;48:S209.

[6] 西川 愛子 小国 弘量 大谷 ゆい 伊藤 進 衛藤 薫 永田 智. ラモトリギン高血中濃度による臨床発作抑制効果の検討。脳と発達 2017;48:S209.

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 てんかん治療ガイドライン
2010 改定

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

稀少てんかんに関する調査研究

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我が国における難治性てんかんの全体像を明らかにすることである。それにより治療や疾患経過についての研究を大規模かつ円滑に行うことが可能となると考えられる。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・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14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3例で、病因、治療経過は多様であった。今後も症例の追跡を継続し、難治性てんかんの治療法の開発・研究に役立てたい。

A．研究目的

希少難治性てんかんの診療は数多くの施設で行われているが、我が国におけるその頻度、内訳、治療方法、経過などを全国的な協力体制の下で集計した研究は未だ存在しない。この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、今年度においても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。（倫理面への配慮）

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長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

登録症例のほとんどが新規発症症例であ

った。当該年度までの登録症例は點頭てんかん14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3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、1681、1682、1684、1685）と多様であった。RESR-1680については、全エクソーム解析により、原因遺伝子が同定された。発症月齢は3か月から8か月で、多くの症例で軽度以上の障害があり、当院登録の點頭てんかん症例の半数以上は重度の知的障害を呈した。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、一部の症例で複数回の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、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。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が、重度の発達遅滞を認めている。RESR-1680は複数回のACTH療法を行うもスパズムが再燃し、焦点性発作も出現した。CZP、VB6、TPM、LEV、VGB、ケトン食を行い、スパズムはほぼ消失したものの、日単位の焦点性発作が残存し最重度の発達の遅れを認めている。RESR-1681は新生児期に音過敏と筋緊張亢進を認め、自然に症状は軽減したものの6か月からスパズムが出現した。ACTHが有効であったが、最重度の発達の遅れを認めている。RESR-1685は発症前から発達遅滞があり、ACTH療法は無効であった。VB6、CZP、TPM、VB6などの治療を行ったが難治に経過している。これらの症例の病因究明および有効な治療検索を継続している。

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た。今年度に入りPERを追加しミオクロヌス・発作ともに改善傾向である。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、スパズムも再発した。エクソーム解析にて、CDKL5遺伝子変異が同定された。VGB開始後、発作回数の減少を認めている。RESR-1683は、新生児期から焦点性発作があり、3か月という早期にスパズムが出現した。TPMで発作は抑制されたものの1歳3か月の時点でも未定額である。頭部MRIでは器質的病変を疑

わせる所見はなく、遺伝子解析を検討中である。

登録を行った症例については縦断的研究（RESR-L14）を通じて臨床症状の経年的変化の登録を行った。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症数、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。そのため、難治性てんかんについて、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り、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。

レジストリ登録された症例は、登録内容や経過の整合性などについて適切にレビューされ、疑義については逐一確認・修正が行われている。データ項目の解釈についても班員間でその統一を図っており、全国の症例についてこのデータを用いて同一の基準での把握・評価が容易になると考えられる。

E．結論

RESR-C14へ、點頭てんかん14例、進行性ミオクロヌステんかん1例、その他の未決定てんかん3例の登録を行った。また、RESR-L14を通じて経時的变化の登録を行っ

た。登録された症例の大部分は非常に難治な症例であった。今後も症例の経過を追跡し、レジストリの充実を図り、有効な治療法の開発につなげたい。

G . 研究発表

1 . 書籍

奥村彰久.

新生児期のでんかん管理. 稀少てんかんの診療指標 (日本てんかん学会 編集)、診断と治療社、東京、pp 178-181、2017.

2 . 論文発表

Okumura A, Abe S, Nakazawa M, Ikeno M, Igarashi A, Takasu M, Shimizu T. Attitudes toward driver's licenses for people with epilepsy: 2012 versus 2014. *Pediatr Int.* 2017;59(2):185-189.

Takasu M, Kubota T, Tsuji T, Kurahashi H, Numoto S, Watanabe K, Okumura A. The semiology of febrile seizures: Focal features are frequent. *Epilepsy Behav.* 2017;73:59-63.

Ito G, Okumura A, Kanemoto K. Efficacy of a third or later antiepileptic drug regimen according to epilepsy syndrome among adult patients. *Epilepsy Res.* 2017;136:103-108.

Numoto S, Kurahashi H, Azuma Y, Numaguchi A, Nakahara K, Tainaka T, Takasu

M, Yamakawa K, Nago N, Muto T, Kitagawa Y, Okumura A. Fournier's gangrene during ACTH therapy. *Brain Dev.* 2017;39(5):435-438.

3 . 学会発表

奥村彰久。イブニングセミナー：急性発作の診療：新生児と小児。第10回日本てんかん学会東海・北陸地方会、岐阜、2017.7.8.

Akihisa Okumura. Invited lecture: Neonatal Seizures: from Bench to Incubator: When, How, and What to Treat? The 32nd International Epilepsy Congress, Barcelona, Spain, 2017.9.4.

奥村彰久。シンポジウム：急性脳症における脳波の意義と後障害としてのてんかん：インフルエンザ脳症を中心に。第51回日本てんかん学会学術集荷、京都、2017.11.4
奥村彰久。てんかんにおける脳波の考え方 第14回北総てんかん懇話会、佐倉、2017.7.22.

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

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

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(RESR)と縦断研究(RES-L)、横断研究(RES-C)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、H28年度にRES-C及びRES-Lの追跡1年目の中間解析結果確認を行った。H29年度も、引き続きデータマネジメント計画に沿いRESRとRES-Lのデータマネジメント業務を実施し、RES-Lの追跡2年目の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。

また、RES-C終了に伴い、RESRの調査項目にRES-Cの詳細取得項目を見直した上で統合追加し、長期的に詳細なレジストリ情報が集約できるようプロトコル改訂を行った。更にRESRを基に新規研究（病理研究、死因研究）が立案され、開始支援を行った。

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

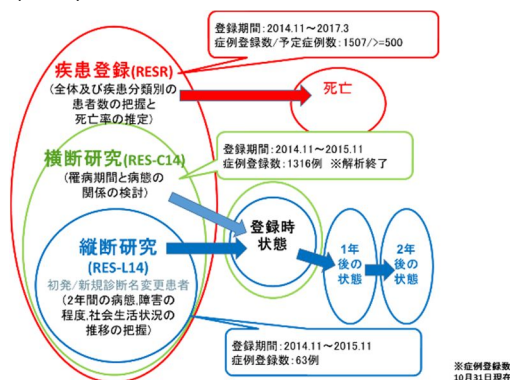
意思及び利益を代弁できると考えられる者)から同意を取得し、筆記困難な被験者については代筆者より署名を得る。

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)。



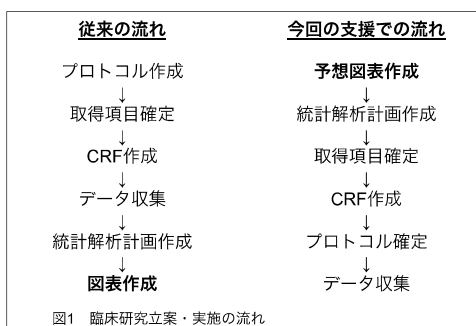
2. システム構築とデータマネジメント計画立案

データ取得、データマネジメントについて

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)。

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。

(図 1. 臨床研究立案・実施の流れ)



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。

(表 1. 試験進捗)

試験名	IRB 承認施設数	症例数
疾患登録 (RESR)	36	1749 (予定>=500)
横断研究 (RES-C14)	31	1320
縦断研究 (RES-L14)	31	63

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。

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。RESR に関して、年次報告用データをクリーニングし、2018 年 3 月に統計解析責任者にデータ提出した。統計解析責任者および解析結果が提出された後、内容をレビューする。

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。更に追跡 2 年後の最終解析用データを 2016 年 3 月に統計解析責任者に提出した。統計解析責任者より解析結果が提出された後、内容をレビューする。

4. 本研究を基にした新規研究開発

本研究の疾患登録の情報などを基に新たに、下記 2 つの研究実施支援を行った。

(1) 病理研究 (研究代表: 新潟大学・柿田明美先生) 希少難治性てんかん病巣の臨床病理学的スペクトラムを明らかにし、また、臨床診断と病理診断の一致率を検証し、MRI 画像所見や初発年齢等の臨床所見と病

理組織像との関連を明らかにする横断研究であり、外科的治療が行われた患者検体を用いて、新潟大学において中央診断を行う。

(2) 死因研究 (研究代表: 東北大学・神一敬先生) わが国におけるてんかん患者の死因を調査し、sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) の発生割合を明らかにすること、および SUDEP に至った患者の臨床的特徴および死亡状況を明らかにすることを目的とする横断研究であり、死亡確認された症例を登録する。

D. 考察

難治希少てんかんレジストリ構築支援経験を通して、疾患登録レジストリ/データベース構築を行いたいという研究者の要望には、

- ・全体像把握を目的とした、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かつ取り漏らさ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。

また、本研究を基に新たな研究の立案にも繋がり、有益な利用につながり、当該疾患領域のエビデンス構築につながる効果的な体制となっている。

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。さらに、当該システムを利用した新たな研究開発に繋がり、有効活用されている。

F . 健康危険情報

該当なし

G . 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

- 1) R 言語プログラミングの開発におけるペアプログラミング法の検討
米島麻三子、伊藤典子、山本松雄、長崎智代香、渡邊莉紗、安藤沙帆子、堀部敬三、齋藤明子
第 71 回国立病院総合医学会(香川)
2017 年 11 月 10 日 口頭
- 2) 初級データマネジメント向けシミュレーション教育研修プログラムの構築
伊藤典子、安藤沙帆子、長崎智代香、渡邊莉紗、齋藤明子、堀部敬三

第 71 回国立病院総合医学会(香川)

2017 年 11 月 10 日 口頭

- 3) 研究関連施設への顧客満足度評価に基づくデータセンターの業務改善への取り組み

西岡絵美子、永井かおり、三和郁子、佐藤則子、生越由枝、竹内一美、米島麻三子、岡野美江、長崎智代香、渡邊莉紗、安藤沙帆子、今井優子、高村圭、谷岡麻衣子、志水恵利、早瀬環、山本麻菜、堀部敬三、齋藤明子

第 71 回国立病院総合医学会(香川)

2017 年 11 月 10 日 口頭

- 4) 研究相談の需要調査と実施体制の確立について

齋藤俊樹、関水匡大、嘉田晃子、齋藤明子、伊藤典子、橋本大哉、山本松雄、堀部敬三

第 71 回国立病院総合医学会(香川)

2017 年 11 月 10 日 口頭

- 5) EDC"Ptosh"導入による CRF 提出速度促進向上の検討

高村圭、永井かおり、西岡絵美子、三和郁子、佐藤則子、生越由枝、竹内一美、米島麻三子、岡野美江、長崎智代香、渡邊莉紗、今井優子、山本麻菜、志水恵利、早瀬環、巴亜沙美、中島真理子、齋藤俊樹、堀部敬三、齋藤明子
日本臨床試験学会第 9 回学術集会総会(仙台) 2018 年 2 月 23 日 ポスター

- 6) 臨床試験における症例報告書(CRF)デザインの最適化に関する検討

渡邊莉紗、永井かおり、西岡絵美子、三和郁子、佐藤則子、生越由枝、竹内一美、米島麻三子、岡野美江、長崎智

代香、今井優子、高村圭、山本麻菜、志水恵利、早瀬環、巴亜沙美、中島真理子、堀部敬三、齋藤明子

日本臨床試験学会第9回学術集会総会
(仙台) 2018年2月23日 口頭
ポスター

7) R言語プログラミングの開発における
ペアプログラミング法の検討

米島麻三子、伊藤典子、山本松雄、永井かおり、西岡絵美子、三和郁子、佐藤則子、生越由枝、竹内一美、岡野美江、長崎智代香、渡邊莉紗、今井優子、高村圭、山本麻菜、志水恵利、早瀬環、巴亜沙美、中島真理子、堀部敬三、齋藤明子

日本臨床試験学会第9回学術集会総会
(仙台) 2018年2月23日 ポスター

8) 初級データマネジメント向けシミュレーション教育研修プログラムの構築

伊藤典子、渡邊莉紗、長崎智代香、安藤沙帆子、高村圭、谷岡麻衣子、齋藤明子、堀部敬三

日本臨床試験学会第9回学術集会総会
(仙台) 2018年2月23日 ポスター

9) データマネジメント業務に必要なスキル向上につながる教育システムの構築
西岡絵美子、永井かおり、三和郁子、佐藤則子、生越由枝、竹内一美、米島麻三子、岡野美江、長崎智代香、渡邊莉紗、安藤沙帆子、今井優子、高村圭、志水恵利、早瀬環、山本麻菜、巴亜沙美、中島真理子、堀部敬三、齋藤明子

日本臨床試験学会第9回学術集会総会
(仙台) 2018年2月23日 ポスター

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

稀少てんかんに関する調査研究

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、稀少てんかんに関する調査研究を行なった。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、登録を行っていた32名の調査研究を行なった。

A．研究目的

希少難治てんかんの成因、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。

また、平成30年度より施行される本研究班における研究事業に関して、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に適応した自主臨床研究実施申込書を、平成30年に北海道大学病院自主臨床研究委員会に提出した。

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

Ito T, Narugami M, Egawa K, Yamamoto H, Asahina N, Kohsaka S, Ishii A, Hirose S, Shiraishi H.. Long-term follow up of an adult with alternating hemiplegia of childhood and a p.Gly755Ser mutation in the ATP1A3 gene. *Brain Dev.* 2018; 40 (3): 226-228. doi: 10.1016/j.braindev.2017.11.007.

Suzuki H, Enatsu R, Kanno A, Ochi S, Murahara T, Yazawa S, Shiraishi H, Mikuni N. The Involvement of Sensory-motor Networks in Reflex Seizure. *NMC Case Rep J.* 2017; 4(4): 127-130. doi: 10.2176/nmccrj.cr.2017-0031. eCollection 2017 Oct.

Shiraishi H, Egawa K, Ito T, Kawano O, Asahina N, Kohsaka S. Efficacy of perampamil for controlling seizures and i

mproving neurological dysfunction in a patient with dentatorubral-pallidolucyan atrophy (DRPLA). *Epilepsy Behav Case Rep.* 2017; 8: 44-46. doi: 10.1016/j.ebcrr.2017.05.004. eCollection 2017.

恩田 哲雄, 内田 雅也, 小杉山 清隆, 上野 倫彦, 白石 秀明: 都市部以外の地域医療における内側型側頭葉てんかん3手術例
てんかん研究 35: 715-721, 2017

2. 学会発表

(教育講演)

白石秀明: 難治てんかんにおける薬物療法と外科治療の適応 第59回日本小児神経学会総会ランチョンセミナー 2017年6月15日 (大阪市・大阪国際会議場・招待講演)

(シンポジスト)

白石秀明: 「小児てんかん診断と治療-Up to Date-」小児てんかんの薬物治療 第28回小児脳機能研究会 2017年11月29日 (横浜市・パシフィコ横浜・シンポジスト)

白石秀明: MEGによる焦点検索の現在～小児科の立場から～ 第47回日本臨床神経生理学会 2017年11月29日 (横浜市・パシフィコ横浜・シンポジスト)

(招待講演)

白石秀明: 仮想症例のCase Study 抗てんかん薬の使い方を中心に 十勝小児科医会 2017年4月21日 (帯広・招待講演)

白石秀明: 実症例を用いたてんかん診断治療 てんかん診療スキルアップセミナー 2017年4月28日 (室蘭・招待講演)

白石秀明: 早期診断の為に～小児科で疑うべき症例～ 北海道ファブリー病座談会

2017年8月30日 (札幌・招待講演)
白石秀明：重症心身障がい児のてんかん診療 小児てんかん懇話会 2017年10月30日 (札幌・招待講演)
白石秀明：新規抗てんかん薬の使用経験と使い方 十勝小児てんかんセミナー 2017年12月1日 (帯広・招待講演)
白石秀明：小児てんかん診療ネットワーク 第14回沖縄てんかん研究会 2017年11月17日 (沖縄・南風原町・招待講演)
白石秀明：北海道におけるてんかん診療地域モデル構築の取り組み 第2回新潟てんかん診療ネットワーク研究会 2017年11月16日 (新潟・招待講演)
白石秀明：脳磁図の小児疾患への応用 第513回福岡臨床と脳波懇話会 2018年1月12日 (福岡・招待講演)
白石秀明：てんかん患者の連携と就労支援 山梨県小児てんかんカンファレンス 2018年2月16日 (甲府・招待講演)

(一般発表)

白石秀明：Efficacy of time frequency analysis using MEG for an evaluation of therapeutic procedure in a patient wi

th Rasmussen's encephalitis. 第34回日本脳電磁図トポグラフィ研究会 2017年5月24日 (仙台市・仙台国際センター)
白石秀明：病院間協定に基づく遠隔脳波診断の試み 第51回日本てんかん学会学術集会 2017年10月9日 (京都市・京都国際会館)

(教育・啓発事業にかかる実績)

白石秀明：てんかんと就労 市民公開医療講演会 2017年7月8日 (札幌・招待講演)
白石秀明：ミトコンドリア病における抗てんかん薬 第3回ミトコンドリア病研究患者公開フォーラム 2018年2月24日 (東京・招待講演)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費助成金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

稀少てんかんに関する調査研究

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

稀少難治てんかんレジストリに登録された視床下部過誤腫症例，血管奇形に伴うてんかん，外傷によるてんかんについて，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

稀少難治てんかんレジストリに登録（2014年11月～2017年12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，稀少難治てんかんレジストリにおいて採択された倫理基準を基に作成した説明書，同意書を，当院においても倫理委員会へ承認を申請し，承認が得られている．この範疇で，対象患者の登録・研究を行う．

C．研究結果

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，59例となっている．このうち56例が西新潟中央病院の症例である．2015年11月以降，新たに12例が登録されており，この間他施設からの新たな症例

の登録はない．依然として，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14例，脳動静脈奇形が10例，もやもや病が1例，その他の脳血管障害によるものが32例，登録されている．2015年11月以降では，海綿状血管腫によるものが1例，もやもや病1例，その他の脳血管障害によるものが6例追加されており，脳動静脈奇形によるものの新規登録はみられない．

C-3．外傷によるてんかん

27例が登録されている．2015年11月以降の新規登録は，4例にとどまっている．

D．考察

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。新規症例も1施設に限られており、これらのことより、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、依然として登録数が少ないという印象である。

D-3 . その他の脳血管障害によるてんかん

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。脳梗塞や脳出血など、ポピュラーな脳卒中疾患が原因になり得ることから、今後も増加していくことが予想され、また登録可能施設の増加により、さらに登録症例の増加が見込まれることも考えられる。

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。一方で、広範な外傷の場合、焦点診断が困難なこともあり、難治例については外科治療も困難であることも予想され、転帰が二極化する可能性も考えられる。

D-5 . 登録状況

前回報告時からの比較として、対象とした症例群のこの2年間における新規の症例登録は24例である。そのうち半数が視床下部過誤腫によるてんかんであった。

E . 結論

一般的な印象としては、血管奇形・血管障害によるてんかんや外傷によるてんかんの方がより一般的で、視床下部過誤腫によるてんかんは極めて稀な疾患で有り、実臨床において遭遇する機会の少ないものである。しかし、このレジストリにおいては、症例登録数については逆の結果となっている。これは、視床下部過誤腫が一施設のセンター化により、症例が集約されており、このような疫学調査に反映されやすく、逆に、より一般的と思われる血管奇形や血管障害、外傷などは症例が分散しており、限られた施設が参加している研究班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事が予想される。これらの病態のより一層の把握のためには、症例登録の一般化、普及が望まれる。また、視床下部過誤腫のような、極めてまれで、かつ特殊な治療を要する症例は、少施設への集約化により、詳細な病態・疫学研究が可能となることも示唆された。

F . 健康危険情報

なし。

G . 研究発表

1. 論文発表

Kitaura H, Sonoda H, Teramoto S, Shirozu H, Shimizu H, Kimura T, Masuda H, Ito Y, Takahashi H, Kwak S, Kameyama S, and Kakita A. Ca²⁺-permeable AMPA receptors associated with epileptogenesis of hypothalamic hamartoma. *Epilepsia* 2017; 58: e59-e63.

Sonoda M, Masuda H, Shirozu H, Ito Y, Akazawa K, Asano E, Shigeki K. Predict

ors of cognitive function in patients with hypothalamic hamartoma following stereotactic radiofrequency thermocoagulation surgery. *Epilepsia* 2017; 58: 1556-65.

2. 学会発表

第59回日本小児神経学会学術集会(2017年6月15日-6月17日,大阪)

視床下部過誤腫に対する定位温熱凝固術の治療成績と再発に關与する因子

白水洋史,増田 浩,伊藤陽祐,中山遥子,東島威史,福田真史,亀山茂樹

32nd International Epilepsy Congress (2017.9.2-9.6, Barcelona, Spain)

Feasibility and safety of repeat stereotactic radiofrequency thermocoagulation for recurrent gelastic seizure due to hypothalamic hamartoma

Shirozu H, Masuda H, Ito Y, Nakayama Y, Higashijima T, Fukuda M, Kameyama S

日本脳神経外科学会 第76回学術総会(2017年10月12日-10月14日,名古屋)

Indication and optimal timing for stereotactic radiofrequency thermocoagulation of hypothalamic hamartoma

Shirozu H, Masuda H, Ito Y, Higashijima T, Fukuda M, Kameyama S

第51回日本てんかん学会学術集会(2017年11月3日-11月5日,京都)

Surgical outcome of stereotactic radiofrequency thermocoagulation in 150 patients with hypothalamic hamartoma

Shirozu H, Masuda H, Ito Y, Higashijima T, Fukuda M, Kameyama S

第47回日本臨床神経生理学会学術大会(2017年11月29日-12月1日,横浜)

術中準微小電極記録による視床下部過誤腫の電気生理学的境界同定

白水洋史,増田 浩,伊藤陽祐,東島威史,福田真史,亀山茂樹

American Epilepsy Society Annual Meeting 2017 (2017.12.1-12.5, Washington D. C., USA)

Stereotactic radiofrequency thermocoagulation for 150 patients with hypothalamic hamartoma -Surgical outcomes and feasibility of reoperation-

Shirozu H, Masuda H, Kameyama S

第41回日本てんかん外科学会(2018年1月18日-19日,奈良)

両側付着型視床下部過誤腫に対する定位温熱凝固術の工夫

白水洋史,増田 浩,伊藤陽祐,東島威史,福田真史,亀山茂樹

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）

分担研究報告書

稀少てんかんに関する調査研究

分担研究者 須貝研司 国立・精神神経医療研究センター病院小児神経科 主任医長

研究要旨

第1期井上班に引き続き、稀少てんかんの中で主として乳児のてんかん性脳症である8疾患 [早期ミオクロニー脳症、大田原症候群、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん、West 症候群、Dravet 症候群、Aicardi 症候群、Rasmussen症候群、片側巨脳症] をさらに登録するため、当センターの2016年4月以降の外来新患から新たな候補者リストを作成した。倫理委員会の承認に難渋し遅れているが、今後登録する。また、第1期での登録64症例の発作予後を追跡調査した。2017年7月～9月の3ヶ月間で、指定難病疾患の重症度調査と指定難病制度不利用の理由を調査した。

A. 研究目的

稀少てんかんを全国規模で集積し、さらに追跡調査を行って、指定難病の診断基準、重症度分類、診療ガイドラインの見直しを行い、類縁難病の疾患概念の確立、難病医療ケア体制の整備を実施もしくは提言することが本研究班の目的であるが、その中で、主に乳児のてんかん性脳症を担当し、当院の新たな症例を登録する。また、第1期井上班での登録64症例の発作予後を追跡調査した。さらに、2017年7月～9月の3ヶ月間で、指定難病疾患の重症度調査と指定難病制度不利用の理由を調査した。

B. 研究方法

1. 主として乳児のてんかん性脳症である早期ミオクロニー脳症、大田原症候群、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん、West 症候群、Dravet 症候群、Aicardi 症候群、Rasmussen症候群、片側巨脳症の8疾患について、2016年4月以降の外来新患から新たな患者を

登録する。

2. 第1期の登録64症例の発作予後を対面で追跡調査した。

3. 2017年7月～9月の3ヶ月間で、分担研究者が直接診療した指定難病疾患の重症度調査と指定難病制度不利用の理由を対面で調査した。

（倫理面への配慮）

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に基づく。研究対象者およびその代諾者に、説明文書を用いて研究の目的、登録内容、登録方法、登録による危険性や不利益がない、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、同意を撤回できる権利の保証について説明し、同意を得る。

C. 研究結果

1. 候補者リストの作成と症例登録

2016年4月～2018年2月末までの当科のてんかんの新患791名中、早期ミオクロニー脳

症0、大田原症候群4、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん2、West 症候群37、Dravet 症候群5、Aicardi 症候群0、Rasmussen症候群2、片側巨脳症4例であった。2017年の倫理指針の改定の影響が大きく、班で定めた方式では倫理委員会の承認に難渋し、報告書作成時には症例登録はこれからである。

2. 第1期の登録64症例の発作予後、生命予後

2017年2月末現在、生存63例、死亡1例(West症候群)、発作抑制18例(Angelman症候群1、Dravet症候群2、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん1、大田原症候群4、West症候群10)、また、てんかん手術を受けたものは11例(Aicardi症候群1、大田原症候群3、West症候群7)であり、稀少難治てんかんでも抑制しえた。

3. 指定難病疾患重症度調査、指定難病制度不利用の理由

136例調査し、障害等級1級程度96、2級程度8、3級程度11(能力障害評価1 1, 評価2

2、評価3 4、評価4~ 4)、非該当21例であった。指定難病制度不利用の理由は、利用中4、重症度に該当しない1、小児慢性でカバーされている46、他の制度でカバーされており(おもに乳児医療)メリットがない83、いずれ利用予定0、手続きが煩雑0、制度を知らなかった0、その他の理由2であり、自己負担率が高い点で利用されていなかった。

D. 考察と結論

対象者は倫理委員会承認後に可能な限り入力する。

E. 研究発表

1. 論文発表

須貝研司。早期ミオクロニー脳症。稀少てんかんの診療指標日本てんかん学会(編)、診断と治療社、東京、2017、34-37

須貝研司。遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん。稀少てんかんの診療指標日本てんかん学会(編)、診断と治療社、東京、2017、41-44

須貝研司。進行性ミオクローヌステんかん - 小児。稀少てんかんの診療指標日本てんかん学会(編)、診断と治療社、東京、2017、71-74

Saito T, Ishii A, Sugai K, Sasaki M, Hirose S. A de novo missense mutation in SLC12A5 found in a compound heterozygote patient with epilepsy of infancy with migrating focal seizures. Clin Genet 92(6); 654-658, 2017

Hanai S, Sukigara S, Dai H, Owa T, Horike SI, Otsuki T, Saito T, Nakagawa E, Ikegaya N, Kaido T, Sato N, Takahashi A, Sugai K, Saito Y, Sasaki M, Hoshino M, Goto YI, Koizumi S, Itoh M. Pathologic Active mTOR Mutation in Brain Malformation with Intractable Epilepsy Leads to Cell-Autonomous Migration Delay. Am J Pathol 187(5): 1177-1185, 2017

須貝研司。血中濃度の意義。Clinical Neuroscience 35(7): 835-839, 2017

2. 学会発表等

1) Sugai K, Otsuki T, Takahashi A, et al. Long-term Developmental Outcome in Surgical Cases of Infantile Epileptic Encephalopathies. 32nd International Epilepsy Congress, Barcelona, Spain, Sep 5, 2017

2) Sugai K, Ishigaki H, Saito T, et al. Developmental changes of the efficacy of benzodiazepines for convulsive status epilepticus in young epileptic children. The 71th Annual Meeting of American Epilepsy Society,

Washington DC, USA. Dec 4, 2017

F. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし。
2. 実用新案登録 なし。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

稀少てんかんに関する調査研究

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26年度より行っている“稀少難治性てんかんレジストリ構築による総合的研究”の延長として、平成29年度より“稀少てんかんに関する調査研究”を開始している。その中の対象疾患の一つであるスタージウェーバー症候群の調査報告を行う。以前の研究班で用いていたRES-Rの期間延長に対する倫理審査を行った。順天堂大学てんかんセンターで治療を行っているスタージウェーバー症候群の患者が指定難病制度を利用できているかを検討した所、16.7%で制度を利用していた。多くの例は手術後の症状安定期になるため、重症度が指定難病に合致しない結果であった。成人期になり、てんかん発作が難治に経過している症例で、今後導入を検討すべきと思われた。前回までの稀少難治性てんかんレジストリ構築による総合的研究の集計では、スタージウェーバー症候群の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。発達指数は63、約35%に片麻痺などの運動障害を合併していた。今後の調査延長でもほぼ同様の結果が予測されるが、総数が増えることで確実な結果を得る事ができ、スタージウェーバー症候群の実態が解明される事を期待する。

A. 研究目的

スタージウェーバー症候群は、頭蓋内軟膜血管腫と顔面ポートワイン斑、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平成26年度から28年度まで行われていた“稀少難治性てんかんレジストリ構築による総合的研究”を引き継ぐものである。疾患登録と横断的観察研究から構成される。疾患登録と横断的観察研究は現在診療中の患者において、現症とともに発症からの病態の変化と治療反応性を検討するものであり、患者または患者家族の同意を得て登録を行う。

今回の延長に伴い、指定難病制度を使用している割合を調査するとともに、利用し

ていない際の理由を検討した。

(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 2017056:平成 29 年 9 月 10 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

前研究から引き続きレジストリ登録を行うため、本学倫理委員会へ延長の審議を提出し、受理後にレジストリの再開を行っている。前回までのレジストリ登録からは、スタージウェーバー症候群のてんかん発作発症年齢中央値は 4.5 ヶ月であり、発達指数平均は 63 であった。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。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。今回のレジストリ延長によってはまだ登録数は少ない状態であるが、同様の結果が予測される。前回調査での登録数が必ずしも多いとはいえず、症例数の増加でこれらの傾向を確認する必要がある。

当施設で行ったスタージウェーバー症候群に対する指定難病申請割合の調査では 16.7%の患者で制度を利用していた。

D. 考察

我々の施設では、難治例で、てんかん手術を検討している患者や術後に発作が抑制された状態の患者が主体である。そのために指定難病制度での重症度が合致しなかったことが利用数減少に起因したと思われた。また、手術を行ったにも係わらず発作が抑制できていない成人例や手術適応がない成人例も実在する。それらの患者で、今後本制度の利用が高まることが期待される。指定難病以外の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例が多かった。

次年度よりスタージウェーバー症候群は小児慢性特定疾患に加わり、小児においては補助制度が充実される。すると小児期には小児慢性特定疾患制度を利用し治療を行い、その小児が成人期になりてんかん発作が抑制されていない場合には指定難病制度へ移行していくという流れを持った福祉制度が整った事になり、これからのさらなる難病治療に対する充足が期待される。

E. 結論

現在のレジストリ数は必ずしも多くはないが、今後レジストリの延長に伴い症例数の増加が期待される。指定難病制度の対象は成人難治例になると思われるので、今後の登録状態に期待する。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sugano H., Surgery for Brain Lesions of Tuberous Sclerosis

- complex. No Shinkei Geka 45, 1039-49, 2017
- 2) Akiba C, Nakajima M, Miyajima M, Ogino I, Miura M, Inoue R, Nakamura E, Kanai F, Tada N, Kunichika M, Yoshida M, Nishimura K, Kondo A, Sugano H, Arai H., Leucine-rich 2-glycoprotein overexpression in the brain contributes to memory impairment. Neurobiol Aging. 2017 60:11-19.
2. 学会発表
- 1) 菅野 秀宣、中島 円、鈴木 皓晴、肥後 拓磨、三橋 匠、新井 一：合併症を避けつつ確実な多脳葉離断術を行うために。第40回日本てんかん外科学会，大阪，Jan. 2017
- 2) 鈴木 皓晴、菅野 秀宣、中島 円、肥後 拓磨、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 第40回日本てんかん外科学会，大阪，Jan. 2017
- 3) 三橋 匠、菅野 秀宣、中島 円、鈴木 皓晴、肥後 拓磨、新井 一. : functional MRI を用いた言語習得領域の検討、第40回日本てんかん外科学会，大阪，Jan. 2017
- 4) 池野 充、五十嵐鮎子、安部信平、中澤友幸、中島 円、菅野秀宣、新島新一、清水俊明：生後3日目から everolims を投与した心臓横紋筋腫合併の結節性硬化症例。第59回日本小児神経学会学術集会 大阪，June. 2017
- 5) 三橋 匠、菅野 秀宣、中島 円、浅野 恵子、新井 一. : functional MRI を用いた言語習得領域の検討、第59回日本小児神経学会学術集会 大阪，June. 2017
- 6) Hiroharu Suzuki , Hidenori Sugano , Madoka Nakajima , Takuma Higo , Yasushi Iimura , Takumi Mitsuhashi , Hajime Arai. Therapeutic outcome of 101 patients with Sturge-Weber syndrome and effective diagnostic modalities 第59回日本小児神経学会学術集会 大阪，June. 2017
- 7) 菅野秀宣：てんかん外科の現況と展望 日本脳神経外科学会第76回総会，名古屋，Oct. 2017
- 8) 鈴木 皓晴、菅野 秀宣、中島 円、肥後 拓磨、三橋 匠、新井 一：扁桃体腫大による側頭葉てんかんにおける術中脳波での 高周波律動の検出と手術結果の検討 . 日本脳神経外科学会第76回総会，名古屋，Oct. 2017
- 9) 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 を用いた言語可塑性関連領域及びネットワークの検討 日本脳神経外科学会第76回総会，名古屋，Oct. 2017
- 10) 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 . Assessment of neuroplasticity and network of language using functional MRI, 第51回 日本てんかん学会学術集会、京都、Nov 2017
- 11) 鈴木 皓晴、菅野 秀宣、中島 円、肥後 拓磨、飯村 康司、三橋 匠. The examination of surgical procedures

- and seizure outcome in a case of temporal lobe epilepsy with amygdala enlargement. 第51回 日本てんかん学会学術集会、京都、Nov 2017
- 12) 菅野 秀宣、中島 円、鈴木 皓晴、三橋 匠、肥後 拓磨、新井 一 . Pros of intraoperative EEG monitoring. 第51回 日本てんかん学会学術集会、京都、Nov 2017
- 13) 吉田 登、板倉 達典、三橋 匠、菅野 秀宣、中澤 友幸、新島 新一、田中 聡久 Possibility of machine learning that analyzes electroencephalography. 第51回 日本てんかん学会学術集会、京都、Nov 2017
- 14) Hiroharu Suzuki, Hidenori Sugano, Madoka Nakajima : Hippocampus is the epileptogenic zone in patients with temporal lobe epilepsy secondary to amygdala enlargement, America Epilepsy Society. 71st annual meeting, Washington DC, Dec. 2017
- 15) Takumi Mitsuhashi, Hidenori Sugano, Madoka Nakajima, Takuma Higo, Yasushi Iimura, Hiroharu Suzuki, Hajime Arai, and Keiko Asano; Assessment of neuroplasticity and network of language using functional MRI America Epilepsy Society. 71st annual meeting, Washington DC, Dec. 2017
- 16) Takuma Higo, Hidenori Sugano, Madoka Nakajima, Hiroharu Suzuki, and Takumi Mitsuhashi; Surgical outcome of vagus nerve stimulation therapy for patients with Sturge-Weber syndrome, America Epilepsy Society. 71st annual meeting, Washington DC, Dec. 2017
- 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

Rasmussen脳炎（症候群）診療ガイドライン策定に関する研究：疫学

研究分担者 高橋幸利 国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター 副院長

研究要旨

目的：Rasmussen症候群の診療ガイドラインを策定するため、疫学データを作成する。

方法：文献的に調査した。

結果：欧州での若年者母集団の調査では発病率は2.4 per 10 million people /year（ドイツ）、1.7 per 10 million people /year（英国）であった。有病率は欧州で0.18 per 100 000 people（英国）、日本で0.31 per 100000 peopleの有病率と推定されていた。

考察：小児期の発病率は2人/1000万人/年程度、有病率は2.0人/100万人程度と推定された。

A．研究目的

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

B．研究方法

厚生労働省の委託を受けて、公益財団法人日本医療機能評価機構が運営する事業：EBM普及推進事業Minds（マインズ）に従って、診療ガイドラインを策定する。今年度は診療ガイドラインの中の「概説」の内の「2. 疫学」について案を策定する。
（倫理面への配慮）

公的に明らかになったデータを調査するため、該当しない。

C．研究結果

ドイツ、英国、日本の疫学データを収集した（表1．疫学データのまとめ）。

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

日本のRasmussen症候群の疫学データは正確なものはないが、我々の中部7県での調査では8例が集積され、若年者の母集団で0.31 per 100000 peopleの有病率と推定している（Takahashi Y, et al., 厚生労働科学研究費補助金、大槻班2012年度報告書）。

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

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

D．考察

Rasmussen症候群は本邦の患者数が250人程度と考えられてきている希少てんかんで、RES-R登録でも12例の登録があるのみである。そのため、十分なエビデンスのある疫学データはない。

今回の文献検索での発病率は、ドイツの18歳以下の母集団で2.4人/1000万人/年と報告されていて、英国16歳未満の母集団での調査では1.7人/1000万人/年と報告されている。以上から、小児期の発病率は2人/1000万人程度と推定された。静岡てんかん神経医療センターでは0.6人/1000万人/年と推測された。日本では症例の捕捉率が低いいため欧州より低い数字となったものと思われる。

有病率は英国16歳未満の母集団での調査では1.8人/100万人、日本の我々のデータでは14歳以下の母集団で3.1人/100万人と推定している。以上より、小児期の有病率は2.0人/100万人程度と推定された。

今後成人を含めた疫学調査が必要である。

E．結論

小児期の発病率は2人/1000万人/年程度、有病率は2.0人/100万人程度と推定された。

F．健康危険情報

特記すべきことなし。

G．研究発表

1. 論文発表

1. Toshihiro Jogamoto, Yoshiaki Yamamoto, Mitsumasa Fukuda, Yuka Suzuki, Katsumi Imai, Yukitoshi Takahashi, Yushi Inoue, Yoko Ohtsuka, Add-on stiripentol elevates serum valproate levels in patients with or without concomitant topiramate therapy, *Epilepsy Research*, 2017; 130: 7-12.
2. Shin-Seok Lee, D. Park, Y. Takahashi, J. Kang, Y. Yim, J. Kim, J. Lee, K. Lee, J. Lee, S. Lee, Anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibodies are associated with fibromyalgia in patients with systemic lupus erythematosus: a case-control study, *Clinical and Experimental Rheumatology*, 2017; 35(suppl. 105):S54-S60.
3. Yoshiaki Yamamoto, Naotaka Usui, Takuji Nishida, Yukitoshi Takahashi, Katsumi Imai, Yoshiyuki Kagawa, Yushi Inoue, Therapeutic drug monitoring for perampanel in Japanese epilepsy patients:

- Influence of concomitant antiepileptic drugs, *Therapeutic Drug Monitoring*, 2017; 39: 446-449.
4. Takahiro Kido, Chie Kobayashi, Tatsuyuki Ohto, Yukitoshi Takahashi, Ryo Sumazaki, Takashi Fukushima, Combined Therapy for Anti-N-methyl D-aspartate Receptor Encephalitis, *Int J Pediatr*, 2017; 5(9): 5687-5691.
 5. John C Kingswood, Guillaume B d' Augères, Elena Belousova, José C Ferreira, Tom Carter, Ramon Castellana, Vincent Cottin, Paolo Curatolo, Maria Dahlin, Petrus J de Vries, Martha Feucht, Carla Fladrowski, Gabriella Gislimberti, Christoph Hertzberg, Sergiusz Jozwiak, John A Lawson, Alfons Macaya, Rima Nabbout, Finbar O' Callaghan, Mirjana P Benedik, Jiong Qin, Marques Ruben, Valentin Sander, Matthias Sauter, Yukitoshi Takahashi, Renaud Touraine, Sotiris Youroukos, Bernard Zonnenberg, Anna C Jansen on behalf of TOSCA consortium and TOSCA investigators, Tuberous Sclerosis registry to increase disease Awareness (TOSCA) - baseline data on 2093 patients, *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2017 Jan 5;12(1):2. doi: 10.1186/s13023-016-0553-5.
 6. Taku Omata, Kazuo Kodama, Yoshimi Watanabe, Yukiko Iida, Yoshiaki Furusawa, Akiko Takashima, Yukitoshi Takahashi, Hiroshi Sakuma, Keiko Tanaka, Katsunori Fujii, and Naoki Shimojo, Ovarian Teratoma Development after Anti-NMDA Receptor Encephalitis Treatment, *Brain & Development, Brain Dev.* 2017; 39(5): 448-451.
 7. Kiyotaka Nakamagoe, Seitaro Nohara, Yukitoshi Takahashi, Mao Takiguchi, Rio Kawakami, Tadachika Koganezawa, Akira Tamaoka, The Successful Application of Plasmapheresis in the Treatment of a Patient with Opsoclonus and Autoantibodies to Glutamate Receptor 2, *Intern Med*, 2017; 56: 2773-2778.
 8. Hideyuki Matsumoto, Hideji Hashida, Yukitoshi Takahashi, Dystonic Seizures and Intense Hyperperfusion of the Basal Ganglia in a Patient with Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis, *Case Rep Neurol* 2017; 9: 252-256.
 9. Oikawa Y, Okubo Y, Numata-Uematsu Y, Aihara Y, Kitamura T, Takayanagi M, Takahashi Y, Kure S, Uematsu M, Initial vasodilatation in a child with reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *J Clin Neurosci.* 2017; 39: 108-110.
 10. Ichiro Kuki, Kazumi Matsuda, Yuko

- Kubota, Tetsuhiro Fukuyama, Yukitoshi Takahashi, Yushi Inoue, Haruo Shintaku, Functional Neuroimaging in Rasmussen Syndrome, *Epilepsy Research*, 2018; 140:120-127.
11. Hiroko Ikeda, Katsumi Imai, Hitoshi Ikeda, Kazumi Matsuda, Yukitoshi Takahashi, Yushi Inoue, Ictal single photon emission computed tomography of myoclonic absence seizures, *Brain & Development*, 2018; 40: 126-129.
 12. Tohru Okanishi, Ayataka Fujimoto, Risa Hashimoto, Mitsuyo Nishimura, Sotaro Kanai, Miho Ogawa, Takayuki Suzuki, Hirotaka Motoi, Yukitoshi Takahashi, Hideo Enoki, Epileptic spasms secondary to acute cerebral and cerebellar encephalitis, *Brain & Development*, 2018; 40: 218-221.
 13. Yuki Nagasako, Yasuhisa Sakurai, Izumi Sugimoto, Yukitoshi Takahashi, Keiko Tanaka, Subacute lobar encephalitis presenting as cerebellar ataxia and generalized cognitive impairment with positive anti-glutamate receptor antibodies, *Neurology and Clinical Neuroscience*, in press.
 14. Yoshiaki Yamamoto, Naotaka Usui, Takuji Nishida, Miho Mori, Yukitoshi Takahashi, Katsumi Imai, Yoshiyuki Kagawa, Yushi Inoue, Influence of renal function on pharmacokinetics of antiepileptic drugs metabolized by CYP3A4 in a patient with renal impairment, *Therapeutic Drug Monitoring*, in press.
 15. Tomohiro Kumada, Katsumi Imai, Yukitoshi Takahashi, Shin Nabatame, Hirokazu Oguni, Ketogenic diet using a Japanese ketogenic milk for patients with epilepsy: A multi-institutional study, *Brain Dev.* in press.
 16. Taisei Mushiroda, Yukitoshi Takahashi, Teiichi Onuma, Yoshiaki Yamamoto, Tetsumasa Kamei, Toru Hoshida, Katsuya Takeuchi, Kotaro Otsuka, Mitsutoshi Okazaki, Masako Watanabe, Kosuke Kanemoto, Atsushi Watanabe, Kayoko Saito, Hisashi Tanii, Yasushi Shimo, Minoru Hara, Shinji Saitoh, Toshihiko Kinoshita, Masaki Kato, Naoto Yamada, Naoki Akamatsu, Toshihiko Fukuchi, Shigenobu Ishida, Shingo Yasumoto, Atsushi Takahashi, Takeshi Ozeki, Takahisa Furuta, Yoshiro Saito, Nobuyuki Izumida, MEcon; Yoko Kano, Tetsuo Shiohara, Michiaki Kubo, for the GENCAT Study Group, Prospective HLA-A*31:01 screening and the incidence of carbamazepine-induced cutaneous adverse reactions in the Japanese patients. *JAMA Neurology*, in press.
 17. Yukitoshi Takahashi, Takuji Nishida, Tomokazu Kimizu, Taikan

- Oboshi, Asako Horino, Takayoshi Koike, Shinsaku Yoshitomi, Tokito Yamaguchi, Yasuo Oomatsu, Autoimmune-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 (ISBN9780323530880), Elsevier, pp151-156. 2018.
18. Kiyoshi EGAWA, Yukitoshi TAKAHASHI, Epilepsy in Dentato-rubro-pallido-luysian atrophy (DRPLA), edited by SHORVON et al: The Causes of Epilepsy, Cambridge University Press,
19. 高橋幸利、大松泰生、免疫とてんかん、編集：日本てんかん学会、稀少てんかん診療指標、p23-27、診断と治療社、2017年発行.
20. 高橋幸利、堀野朝子、Rasmussen脳炎（症候群）編集：日本てんかん学会、稀少てんかん診療指標、p142-145、診断と治療社、2017年発行.
21. 高橋幸利、小池敬義、その他の内科的薬物治療、編集：日本てんかん学会、稀少てんかん診療指標、p203-206、診断と治療社、2017年発行.
22. 高橋幸利、小児の抗てんかん薬開始量、血中濃度、有効性、編集：高橋幸利、プライマリ・ケアのための新規抗てんかん薬マスターブック 改訂第2版、診断と治療社、2017年11月9日発行.
23. 最上友紀子、高橋幸利、新規発病症例の抗てんかん薬選択：小児、編集：高橋幸利：プライマリ・ケアのための新規抗てんかん薬マスターブック 改訂第2版、p24-31、診断と治療社、2017年11月9日発行.
24. 高橋幸利、難治てんかん症例の抗てんかん薬付加選択：小児、編集：高橋幸利：プライマリ・ケアのための新規抗てんかん薬マスターブック 改訂第2版、p42-49、診断と治療社、2017年11月9日発行.
25. 吉富晋作、高橋幸利、アレルギー疾患合併例の抗てんかん薬選択と管理、編集：高橋幸利：プライマリ・ケアのための新規抗てんかん薬マスターブック 改訂第2版、p67-69、診断と治療社、2017年11月9日発行.
26. 美根潤、高橋幸利、発達障害のある症例の抗てんかん薬選択、編集：高橋幸利：プライマリ・ケアのための新規抗てんかん薬マスターブック 改訂第2版、p70-73、診断と治療社、2017年11月9日発行.
27. 山崎悦子、高橋幸利、ラモトリギンの使い方：成人、編集：高橋幸利：プライマリ・ケアのための新規抗てんかん薬マスターブック 改訂第2版、p86-87、診断と治療社、2017年11月9日発行.
28. 大谷英之、高橋幸利、レベチラセタムの使い方：小児、編集：高橋幸利：プライマリ・ケアのための新規抗てんかん薬マスターブック 改訂第2版、p88-89、診断と治療社、2017年11月9日発行.

29. 高橋幸利、スチリペントールの使い方、編集：高橋幸利：プライマリ・ケアのための新規抗てんかん薬マスターブック 改訂第2版、p94-96、診断と治療社、2017年11月9日発行.
30. 山口解冬、高橋幸利、ピガバトリンの使い方、編集：高橋幸利：プライマリ・ケアのための新規抗てんかん薬マスターブック 改訂第2版、p109-111、診断と治療社、2017年11月9日発行.
31. 高橋幸利、成人の抗てんかん薬開始量、血中濃度、有効性、編集：高橋幸利：成人のプライマリ・ケアのための新規抗てんかん薬マスターブック 改訂第2版、診断と治療社、2017年11月9日発行.
32. 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) 日本てんかん学会編集、てんかん学用語事典、改訂第2版、p77、診断と治療社、2017年発行.
33. 高橋幸利、大松泰生、小池敬義、堀野朝子、ラスムッセン脳炎の特徴と治療の実際、新薬と臨床、2017 ; 66 (5) : 684-689.
34. 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、2017 ; 22 (1) : 56-61.
35. 濱田匡章、櫻井嘉彦、高橋幸利、田中一郎、ヒトパピローマウイルスワクチン接種後に高熱を繰り返す1女児例、小児科臨床、2017 ; 70 (7) : 1146-1152.
36. 高橋幸利、北原光、森岡景子、長瀬朋子、ペランパネル水和物、小児科臨床、2017 ; 70 (8) : 1210-1216.
37. 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、2017 ; 106 (8) : 1591-1597.
38. 崎山快夫、眞山英徳、近田彩香、小野さやか、滑川道人、高橋幸利、インフルエンザB、ノロウイルス感染症解熱後意識障害が遷延した82歳女性例、日本神経救急学会雑誌、2017 ; 29 (2) : 28-32.
39. 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、2017 ; 57 : 37-40.
40. 野々山葉月、南谷幹之、浜野晋一郎、田中学、折津友隆、高橋幸利、急性小脳失調症として経過観察された縦隔内ganglioneuroblastoma による傍腫瘍性神経症候群の1例、小児科臨床、2017 ; 70(8) : 1243-1250.
41. 阿部恭大、美根潤、岸和子、虫本雄一、南憲明、高橋幸利、竹谷健、リツキシマブが有効であった難治性非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の女児例、小児科臨床、2017 ; 70 : 1414-1418.
42. 高橋幸利、大松泰生、小池敬義、堀野朝子、小児臨床検査のポイント2017、神経疾患関連抗体：NMDA型グルタミン酸受容体抗体(抗NMDA受容体抗体) 小児内科、2017 ; 49増刊号 : 404-407.
43. 高橋幸利、今井克美、山口解冬、大星大観、池田浩子、吉富晋作、木水友一、小

- 池敬義、堀野朝子、大松泰生、ケトンフォーミュラの難治てんかん症例における治療効果、脳と発達、2018 ; 50 : 44-49.
44. 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.
 45. 高橋幸利、森岡景子、大松泰生、プライマリ・ケア医がおさえておきたい薬、抗てんかん薬、medicina 2018; 55 (4): 印刷中
 46. 小沢昌慶、内田温、井上和成、廣木昌彦、高橋幸利、菊地和徳、肺小細胞癌を合併した抗 NMDA 型グルタミン酸受容体抗体脳炎の 1 剖検例、診断病理、印刷中.
 47. 高橋幸利、森岡景子、大松泰生、小池敬義、山口解冬、北原光、長瀬朋子、抗てんかん薬の作用機序と副作用、小児内科、印刷中.
 48. 高橋幸利、森岡景子、大松泰生、小池敬義、山口解冬、北原光、長瀬朋子、第一選択薬に過敏症あり！そのとき薬物治療をどう行うか？！10) 抗てんかん薬、薬局、2018 年 3 月号、印刷中.
 49. 上野弘恵、池田ちづる、島津智之、岡田拓巳、澤田貴彰、水上智之、石津棟暎、松田悠子、佐々木征行、高橋幸利、免疫療法が著効し、自己免疫による発達退行と考えられた 1 例、脳と発達、印刷中.
2. 学会発表
 1. 高橋幸利、てんかんと AMPA 型グルタミン酸受容体、Perampanel Users Meeting. 2017 年 5 月 18 日、札幌.
 2. 高橋幸利、てんかんの診断と治療：病因・病態から、フィコンパ発売 1 周年記念講演会、2017 年 5 月 20 日、徳島.
 3. 高橋幸利、てんかんと AMPA 型グルタミン酸受容体、フィコンパ錠発売 1 周年講演会、2017 年 5 月 25 日、つくば.
 4. 高橋幸利、免疫介在性神経疾患とグルタミン酸受容体自己免疫、第 35 回山梨神経科学研究会、2017 年 6 月 6 日、甲府.
 5. 高橋幸利、今井克美、山口解冬、大星大観、池田浩子、吉富晋作、木水友一、小池敬義、堀野朝子、大松泰生、ケトン食療法の有効性：てんかん．第 59 回日本小児神経学会学術集会 社会保険・薬事委員会主催セミナー．平成 29 年 6 月 15-17 日．大阪．
 6. 高橋幸利、西村成子、高尾恵美子、笠井理沙、榎田かおる．Non-herpetic acute limbic encephalitis & antibodies to NMDA-type glutamate receptors. (非ヘルペス性急性辺縁系脳炎と NMDA 型グルタミン酸受容体に対する抗体)．第 59 回日本小児神経学会学術集会 第 9 回小児免疫性脳炎研究会．平成 29 年 6 月 15 日．大阪．
 7. 高橋幸利．AMPA 受容体の新しい話題～基礎から臨床まで～．第 59 回日本小児神経学会学術集会 スポンサーセミナー2．平成 29 年 6 月 15-17 日．大阪．

8. 高橋幸利、小児てんかんと AMPA 型グルタミン酸受容体、Fycompa Expert Meeting in 北九州、2017 年 6 月 30 日、北九州。
9. 高橋幸利、ビデオで学ぶてんかん発作診断・ペランパネル症例、第 2 回道北小児神経エキスパートカンファレンス。フィコンパ発売一周年記念- 2017 年 9 月 21 日、旭川。
10. 高橋幸利、てんかんと自己免疫、マラソンレクチャー7、第 51 回日本てんかん学会、2017 年 11 月 3-5 日、京都。
11. 高橋幸利、免疫の関係するてんかん、第 17 回神奈川けいれん治療研究会、2017 年 11 月 10 日、横浜。
12. 高橋幸利、AMPA 受容体の基本とてんかんにおける役割、TOYAMA Epilepsy Seminar ~ AMPA 受容体の新しい話題 ~ 2017 年 11 月 28 日、富山。
13. 高橋幸利、ペランパネルとてんかん治療：血中濃度・脳炎後てんかん、Fycompa Internet Live Seminar：フィコンパの至適用量・最適患者を考える、2018 年 1 月 19 日。
14. Yukitoshi TAKAHASHI, Tatsuo MORI, Roles of antibodies to NMDA-type glutamate receptors in altered behavior & cognition of patients with epileptic encephalopathy, 14th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology (AOCCN2017), May 11th to 14th, 2017, Fukuoka.
15. 高橋幸利、遠山潤、藤田浩史、池田ちづる、高橋純哉、田中茂樹、長尾雅悦、白神浩史、金子英雄、澤井康子、West 症候群 NHO-Japan 342 ACTH cases study：脳形成異常 27 症例の検討、第 120 回日本小児科学会学術集会、2017 年 4 月 14-16 日、東京。
16. 高橋幸利、遠山潤、藤田浩史、池田ちづる、高橋純哉、田中茂樹、長尾雅悦、白神浩史、金子英雄、澤井康子、太田晶子、West 症候群 NHO-Japan 342 ACTH cases study：初回 ACTH 副作用、第 23 回漆山てんかんセミナー、2017 年 6 月 10 日、静岡。
17. 高橋幸利、遠山潤、藤田浩史、池田ちづる、高橋純哉、田中茂樹、長尾雅悦、白神浩史、金子英雄、澤井康子、太田晶子、West 症候群 NHO-Japan 342 ACTH cases study：初回 ACTH 副作用、第 59 回日本小児神経学会、2017 年 6 月 15-17 日、大阪。
18. 高橋幸利、太田晶子、井上有史、遠山潤、藤田浩史、池田ちづる、高橋純哉、田中茂樹、長尾雅悦、白神浩史、金子英雄、澤井康子、West 症候群 NHO-Japan 342 ACTH cases study：脳炎後 12 症例、第 10 回日本てんかん学会東海・北陸地方会、2017 年 7 月 8 日、岐阜。
19. 高橋幸利、西村成子、高尾恵美子、笠井理沙、榎田かおる、井上有史、ウサギ抗ヒト NMDA 型 GluR 抗体のマウス passive transfer 研究：社会的行動効果、第 29 回 日本神経免疫学術集会、2017 年 10 月 6-7 日、札幌。
20. 高橋幸利、西村成子、高尾恵美子、笠井理沙、榎田かおる、井上有史、非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の病態解明：NMDA 型 GluR 抗体サブクラスと活性化補体の検討、第 22 回 日本神経感染症

学会総会・学術大会、2017年10月
13-14日、北九州。

21. 高橋幸利、太田晶子、井上有史、遠山潤、藤田浩史、池田ちづる、高橋純哉、田中茂樹、長尾雅悦、白神浩史、金子英雄、澤井康子、West 症候群
NHO-Japan 342 ACTH cases study :
ACTH 治療と効果の時代変遷、第 51 回
日本てんかん学会、2017年11月3-5
日、京都。
22. 高橋幸利、西村成子、高尾恵美子、笠井理沙、榎田かおる、井上有史、村上良子、木下タロウ、井上徳光、九鬼一郎、鈴木保宏、谷河 純平、田中総一郎、高山留美子、先天性 GPI 欠損症の病態と診断：葉酸受容体、日本人類遺

伝学会第 62 回大会、2017年11月15-
18日、神戸。

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

1. 2017年12月1日、特許第6249712号：非傍腫瘍性急性脳炎患者の予後診断装置の作動方法、発明者：高橋幸利、西村成子
特願2013-211813、特許権者：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

該当なし

3. その他

該当なし

稀少てんかんに関する調査研究

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・政策提言に活用す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とする。

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、29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）9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. Dravet症候群 2例
8. その他の焦点てんかん 6例
9. その他の全般てんかん 3例
10. 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

論文発表

1. Takeda K, Matsuda H, Miyamoto Y, Yamamoto H. Structural brain network analysis of children with localization-related epilepsy. Brain Dev 2017;39:678-686.
2. 山本 仁.海馬萎縮と内側側頭葉てんかん.子供の神経の診かた.診断と治療社 2017;(1):108.
3. 山本 仁.てんかん.子供の神経の診かた.診断と治療社 2017;(1):100-107.

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
浜野晋一郎	Landau-Kleffner症候群	日本てんかん学会	稀少難治てんかんの診療指標	診断と治療社	東京	2017	67-70
浜野晋一郎	片側けいれん・片麻痺・てんかん症候群	日本てんかん学会	稀少難治てんかんの診療指標	診断と治療社	東京	2017	82-85
浜野晋一郎	片側けいれん・片麻痺・てんかん症候群	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	34-35
浜野晋一郎	Landau-Kleffner症候群	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	44-45
林雅晴	小児慢性特定疾病と指定難病	日本てんかん学会	稀少てんかんの診療指標	診断と治療社	東京	2017	241-244
林雅晴	結節性硬化症	日本てんかん学会	稀少てんかんの診療指標	診断と治療社	東京	2017	101-104
池田昭夫	てんかん問題解説	日本神経学会	神経内科専門医試験問題解答と解説	南江堂	東京	2017	75-76 163-166
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	診断と治療社	東京	2017	18 - 19
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	祖父江 元	神経疾患治療ストラテジー	中山書店	東京	2017	47 - 55
池田昭夫	成人てんかん治療：薬剤と生理学的手法の可能性	鶴紀子 田中達也 池田昭夫	てんかんフロンティア 未来へのnew trend	新興医学	東京	2017	38 - 46
池田昭夫	第60章 脳の活動状態：睡眠、脳波、てんかん、精神病、認知症	John E. Hall, 監訳 石川義弘、岡村康司、尾仲達史、河野憲二	ガイドン生理学原著第13版	エルゼビア・ジャパン株式会社	東京	2018	684-693
川合謙介、増井憲太、小森隆司	Dysembryoplastic neuroepithelial tumor	若林俊彦、渋井莊一郎、廣瀬隆則、小森隆司	脳腫瘍臨床病理カラーアトラス	医学書院	東京	2017	73-74
國井尚人、川合謙介	迷走神経刺激療法	辻省次、祖父江元	神経疾患治療ストラテジー	中山書店	東京	2017	
須貝研司	早期ミオクローニー脳症	日本てんかん学会(編)	稀少てんかんの診療指標	診断と治療社	東京	2017	34-37

須貝研司	遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん	日本てんかん学会(編)	稀少てんかんの診療指標	診断と治療社	東京	2017	41-44
須貝研司	進行性ミオクローヌステんかん - 小児	日本てんかん学会(編)	稀少てんかんの診療指標	診断と治療社	東京	2017	71-74
白石秀明	てんかんの脳磁図	日本てんかん学会	てんかん学用語辞典	診断と治療社	東京	2017	92-93
白石秀明	エペロリムス・シロリムスの使い方	高橋幸利	プライマリ・ケアのための新規抗てんかん薬マスターブック	診断と治療社	東京	2017	112-114
柿田明美	Focal cortical dysplasia (FCD).	日本てんかん学会	てんかん学用語事典	診断と治療社	東京	2017	59-60
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	2017	28-31
青天目信, 永井利三郎	Lennox-Gastaut症候群	日本てんかん学会	稀少てんかんの診療指標	診断と治療社	東京	2017	60-63
青天目信	ミトコンドリア病	日本てんかん学会	稀少てんかんの診療指標	診断と治療社	東京	2017	113-120
青天目信, 永井利三郎	Dravet症候群 旧: Severe myoclonic epilepsy in infancy (SMEI)	日本てんかん学会	てんかん学用語事典 改訂第2版	診断と治療社	東京	2017	36-37
山本 仁	海馬萎縮と内側側頭葉てんかん.	新島新一	子供の神経の診かた	診断と治療社	東京	2017	108
山本 仁	てんかん	新島新一	子供の神経の診かた	診断と治療社	東京	2017	100-107
岡本伸彦	ヌーナン症候群の身体・発達の特徴	緒方勤	ヌーナン症候群のマネジメント	メディカルレビュー社	東京	2017	25-31
岡本伸彦	最先端のゲノム医療と遺伝カウンセリング	大阪母子医療センター	こどもと妊婦の病気・治療がわかる本 大阪母子医療センターの今	バリューメディカル	東京	2018	132-137
岡本伸彦	染色体異常とてんかん	日本てんかん学会	稀少てんかんの診療指標	診断と治療社	東京	2017	8-11
岡本伸彦	神経皮膚症候群とてんかん 総論	日本てんかん学会	稀少てんかんの診療指標	診断と治療社	東京	2017	97-100
岡本伸彦	てんかんと遺伝カウンセリング	日本てんかん学会	稀少てんかんの診療指標	診断と治療社	東京	2017	220-223
奥村彰久	新生児期のてんかん管理	日本てんかん学会	稀少てんかんの診療指標	診断と治療社	東京	2017	178-181
小林勝弘, 白石秀明	生理検査	日本てんかん学会	稀少てんかんの治療指針	診断と治療社	東京	2017	154-158
小林勝弘	大田原症候群 (suppression-burstを伴う早期乳児てんかん性脳症, EIEE)	日本てんかん学会	稀少てんかんの治療指針	診断と治療社	東京	2017	38-40

小林勝弘、吉永治 美、秋山倫之、岡 牧郎、遠藤文香	てんかんおよびその 他の発作性疾患	日本小児神経学 会	小児神経専門医 テキスト	診断と治 療社	東京	2017	270-292
加藤光広	脳・脊髄形成異常、 皮質形成異常、 Dandy-Walker奇形、 Chiari奇形、二分脊 椎	遠藤文夫	最新ガイドライ ン準拠 小児科 診断・治療指針 改訂第2版	中山書店	東京	2017	803-807
加藤光広	皮質形成異常とてん かん	日本てんかん学 会	稀少てんかんの 診療指標	診断と治 療社	東京	2017	16-19
加藤光広	Aicardi症候群	日本てんかん学 会	稀少てんかんの 診療指標	診断と治 療社	東京	2017	86-89
加藤光広	神経細胞移動異常症	日本てんかん学 会	稀少てんかんの 診療指標	診断と治 療社	東京	2017	131-134
Yuki toshi Takahashi et al.,	Autoimmune-mediate d 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	151-156
高橋幸利、大松泰 生	免疫とてんかん	日本てんかん学 会	稀少てんかん診 療指標	診断と治 療社	東京	2017年 4/17	23-27
高橋幸利、堀野朝 子	Rasmussen脳炎(症候 群)	日本てんかん学 会	稀少てんかん診 療指標	診断と治 療社	東京	2017年 4/17	142-145
高橋幸利、 小池敬義	その他の内科的薬物 治療	日本てんかん学 会	稀少てんかん診 療指標	診断と治 療社	東京	2017年 4/17	203-206
高橋幸利	小児の抗てんかん薬 開始量、血中濃度、 有効性	高橋幸利	プライマリ・ケ アのための新規 抗てんかん薬マ スターブック 改訂第2版	診断と治 療社	東京	2017年 11/9	
最上友紀子、高橋 幸利	新規発病症例の抗て んかん薬選択：小児	高橋幸利	プライマリ・ケ アのための新規 抗てんかん薬マ スターブック 改訂第2版	診断と治 療社	東京	2017年 11/9	24-31
高橋幸利	難治てんかん症例の 抗てんかん薬付加選 択：小児	高橋幸利	プライマリ・ケ アのための新規 抗てんかん薬マ スターブック 改訂第2版	診断と治 療社	東京	2017年 11/9	42-49
吉富晋作、高橋 幸利	アレルギー疾患合併 例の抗てんかん薬選 択と管理	高橋幸利	プライマリ・ケ アのための新規 抗てんかん薬マ スターブック 改訂第2版	診断と治 療社	東京	2017年 11/9	67-69
美根潤 幸利	発達障害のある症例 の抗てんかん薬選択	高橋幸利	プライマリ・ケ アのための新規 抗てんかん薬マ スターブック 改訂第2版	診断と治 療社	東京	2017年 11/9	70-73

山崎悦子、 幸利	高橋	ラモトラギンの使 方：成人	高橋幸利	プライマリ・ケ アのための新規 抗てんかん薬マ スターブック 改訂第2版	診断と治 療社	東京	2017年 11/9	86-87
大谷英之、 幸利	高橋	レベチラセタムの使 い方：小児	高橋幸利	プライマリ・ケ アのための新規 抗てんかん薬マ スターブック 改訂第2版	診断と治 療社	東京	2017年 11/9	88-89
高橋幸利		スチリペントールの 使い方	高橋幸利	プライマリ・ケ アのための新規 抗てんかん薬マ スターブック 改訂第2版	診断と治 療社	東京	2017年 11/9	94-96
山口解冬、 幸利	高橋	ビガバトリンの使 い方	高橋幸利	プライマリ・ケ アのための新規 抗てんかん薬マ スターブック 改訂第2版	診断と治 療社	東京	2017年 11/9	109-111
高橋幸利		成人の抗てんかん薬 開始量、血中濃度、 有効性	高橋幸利	プライマリ・ケ アのための新規 抗てんかん薬マ スターブック 改訂第2版	診断と治 療社	東京	2017年 11/9	
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 改訂第2 版	診断と治 療社	東京	2017	77
松石豊次郎		1 - 16 . Rett症候群 . 稀少てんかん診療指 針 .	日本てんかん学 会	稀少てんかんの 診療指標	診断と治 療社	東京	2017年	頁90 - 93
松石豊次郎		21 . レット症候群 .	厚生労働省科学 研究補助金 難 治性疾患政策研 究事業「希少難病 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 株式会社	東京	2017年	頁46 - 47
小国弘量		West症候群（点頭て んかん）	日本てんかん学 会編集	稀少てんかんの 診療視標	診断と治 療社	東京	2017	45-48
小国弘量		ミオクロニー脱力発 作を伴うてんかん （Doose 症候群）	日本てんかん学 会編集	稀少てんかんの 診療視標	診断と治 療社	東京	2017	53-56
小国弘量			小国弘量、編	図とイラストで 学ぶ小児てんか んのインフォ ムドコンセント 入門	医薬ジャ ーナル社	東京	2017	

井上有史		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	2017	
井上有史	てんかん	日本てんかん学会編	てんかん学用語事典改定第2版	診断と治療社	東京	2017	45-46
井上有史	ラコサミドの使い方	高橋幸利編	新規抗てんかん薬マスターブック改訂第2版	診断と治療社	東京	2017	103-105
井上有史		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	神奈川	2017	
廣澤太輔、井上有史	てんかん		病気とくすり 2017	南山堂	東京	2017	94-100

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
Matsuura R, Hamano SI, Ikemoto S, Hirata Y, Suzuki K, Kiku chi K, Takahashi Y	Epilepsy with myoclonic atonic seizures and chronic cerebellar symptoms associated with antibodies against glutamate receptors N2B and D2 in serum and cerebrospinal fluid.	Epileptic Disord.	19/1	194-99	2017
Kozuka J, Uno A, Matsuda H, Toyoshima Y, Hamano S	Relationship between the change of language symptoms and the change of regional cerebral blood flow in the recovery process of two children with acquired aphasia.	Brain Dev	39/6	493-505	2017
Kikuchi K, Hamano S, Matsuura S, Tanaka M, Minamitani M	Effects of various antiepileptic drugs in benign infantile seizures with mild gastroenteritis.	Epilepsy & Seizure	9/1	25-31	2017
小一原玲子, 浜野晋一郎, 池本智, 樋渡えりか, 平田佑子, 松浦隆樹, 南谷幹之	潜性性ウエスト症候群における知能予後良好例の臨床経過.	てんかん研究	35/1	123-30	2017
野々山葉月, 南谷幹之, 浜野晋一郎, 田中学, 折津友隆, 高橋幸利	急性小脳失調症として経過観察された縦隔内 ganglioneuroblastoma による傍腫瘍性神経症候群の1例,	小児科臨床	70/8	1243-1250	2017
浜野晋一郎	ビガバトリン	小児科臨床	70/8	1217-1224	2017
池本智, 浜野晋一郎	ビガバトリン 臨床薬理	Epilepsy: てんかんの総合学術誌	11 Suppl	39-44	2017
池本智, 菊池健二郎, 松浦隆樹, 加藤光弘, 村上良子, 才津浩智, 松元直通, 浜野晋一郎	多発奇形, 特徴的な画像所見, ミオクロニー発作を呈しPIGA変異を認めた先天性 G P I アンカー欠損症の1例.	小児科臨床	70/3	365-369	2017
Igarashi A, Sakuma H, Hayashi M, Noto D, Miyake S, Okumura A, Shimizu T	Cytokine-induced differentiation of hematopoietic cells into microglia-like cells in vitro.	Clin Exp Neuroimmunol		DOI: 10.1111/cen3.12429	2017
Tanaka Y, Sone T, Higurashi N, Sakuma T, Suzuki S, Ishikawa M, Yamamoto T, Mitsui J, Tsuji H, Okano H, Hirose S.	Generation of D1-1 TALEN isogenic control cell line from Dravet syndrome patient iPSCs using TALEN-mediated editing of the SCN1A gene.	Stem Cell Res	28	100-4	2018
Nakayama T, Ishii A, Yoshida T, Nasu H, Shimojima K, Yamamoto T, Kure S, Hirose S.	Somatic mosaic deletions involving SCN1A cause Dravet syndrome.	Am J Med Genet A	176	657-62	2018
Hayashida T, Saito Y, Ishii A, Yamada H, Itakura A, Minato T, Fukuyama T, Maegaki Y, Hirose S.	CACNA1A-related early-onset encephalopathy with myoclonic epilepsy: A case report.	Brain Dev	40	130-3	2018

Uchida T, Lossin C, Ihara Y, Deshimaru M, Yanagawa Y, Koyama S, Hirose S.	Abnormal gamma-aminobutyric acid neurotransmission in a Kcnq2 model of early onset epilepsy.	Epilepsia	58	1430-9	2017
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
Saito T, Ishii A, Sugai K, Sasaki M, Hirose S.	A de novo missense mutation in SLC12A5 found in a compound heterozygote patient with epilepsy of infancy with migrating focal seizures.	Clin Genet.	92	654-8.	2017
Numata T, Tsumoto K, Yamada K, Kurokawa T, Hirose S, Nomura H, Kawano M, Kurachi Y, Inoue R, Mori Y.	Integrative Approach with Electrophysiological and Theoretical Methods Reveals a New Role of S4 Positively Charged Residues in PKD2L1 Channel Voltage-Sensing.	Sci Rep.	7	9760.	2017
Ishii A, Watkins JC, Chen D, Hirose S, Hammer MF.	Clinical implications of SCN1A missense and truncation variants in a large Japanese cohort with Dravet syndrome.	Epilepsia.	58	2-90.	2017
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	202-11	2017
Ishii A, Hirose S.	New Genes for Epilepsy - Autism Comorbidity.	J Pediatr Neurol.	15	105-14	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 seizures with impaired consciousness.	Epilepsy Behav Case Rep.	7	16-9.	2017
Hammer MF, Ishii A, Johnstone L, Tchourbanov A, Lau B, Sprissler R, Hallmark B, Zhang M, Zhou J, Watkins J, Hirose S.	Rare variants of small effect size in neuronal excitability genes influence clinical outcome in Japanese cases of SCN1A truncation-positive Dravet syndrome.	PLoS ONE.	12	e0180485.	2017
本田涼子	てんかんの治療 外科治療.	小児看護	40	793-800	2017
小出憲呼、本田涼子、日宇健、安忠輝、田中茂樹、北島翼、堤圭介	経時的なMR angiography所見の変化によって椎骨動脈解離の診断に至った多発性脳梗塞の2男児例.	脳と発達	49	401-404	2017
Somagawa C, Ono T, Honda R, Baba H, Hiu T, Ushijima R, Toda K, Sato K, Ito M, Tsutsumi K	Frequent vomiting attacks in a patient with Lhermitte-Duclos disease: a rare pathophysiology of cerebellar lesions?	J Neurosurg Pediatr.	20	298-301	2017
H. Ishiura, K. Doi, Jun Mitsui, Ikeda A., S. Tsuji, et al.	Expansions of intronic TTTCA and TTTTA repeats in benign adult familial myoclonic epilepsy.	Nat. Genet.	50	581-590	2018

M. Kinboshi T. Mukai Y. Nagao Y. Matsuba Y. Tsuji S. Tanaka K. Tokudome S. Shimizu H. Ito, A. Ikeda A. Inanobe Y. Kurachi S. Inoue Y. Ohno	Inhibition of inwardly rectifying potassium (Kir) 4.1 channels facilitates brain-derived neurotrophic factor (BDNF) expression in astrocytes.	Front. Mol. Neurosci.	doi: 10.3389/fnmol.2017.00408	2017	
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.	58	40-52	2017
Kadam SD, D'Ambrosio R, Duveau V, Roucard, 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	58	10 - 27	2017
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	58	1305 - 1315	2017
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	58	53 - 67	2017
Usami K, Matsumoto R, Kobayashi K, Hitomi T, Matsuhashi M, Shimotake A, Kikuchi T, Yoshida K, Kunieda T, Mikuni N, Miyamoto S, Takahashi R, Ikeda A.	Phasic REM transiently approaches wakefulness in the human cortex - a single-pulse electrical stimulation study,	Sleep	40	8	2017
Borgil B, Matsuhashi M, Fumuro T, Nohira H, Nakano N, Iida K, Katagiri M, Shimotake A, Matsumoto R, Kikuchi T, Kunieda T, Kato A, Takahashi R, Ikeda A	We could predict good responders to vagus nerve stimulation: a surrogate marker by slow cortical potential shift,	Clin Neurophysiol	128	1583-1589	2017
Takeuchi M, Yano I, Ito S, Sugimoto M, Yonezawa A, Ikeda A, Matsubara K	Population pharmacokinetics of topiramate in Japanese pediatric and adult patients with epilepsy using routinely monitored data.	Ther Drug Monit	39	124-131	2017
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	Novel LGI1 mutation in a Japanese autosomal dominant lateral temporal lobe epilepsy family	Neurol Clin Neurosci	5	44-45	2017
Yamao Y, Suzuki K, Kunieda T, Matsumoto R, Riki; Arakawa Y, Nakae T, Nishida S, Inano R, Shibata S, Akihiro, 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	38	1977-1991	2017

Fujiwara Y, Matsumoto R, Nakae T, Usami K, Matsuhashi M, Kikuchi T, Yoshida K, Kunieda T, Miyamoto S, Mima T, Ikeda A, Osu R	neuronal pattern similarity between contra- and ipsilateral movements in high-frequency bands of human electrocorticograms	Human Brain Mapping	147	302-313	2017
Shibata S, Matsuhashi M, Kunieda T, Yamao Y, Rika Inano R, Kikuchi T, Imamura H, Takaya S, Matsumoto R, Ikeda A, Takahashi Re, Mima T, Fukuyama H, Mikuni N, Miyamoto S	Magnetoencephalography with temporal spread imaging to visualize propagation of epileptic activity	Clin Neurophysiol	128	734-743	2017
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	Frontiers in Pharmacology	Feb 9	8:57	2017
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 Neurol Sci	375	94-96	2017
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	105	399 - 403	2017
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	53	463 - 470	2017
田中智貴、松本理器、池田昭夫	脳血管障害に伴う慢性期症状の管理 脳卒中後てんかん	日本医師会雑誌	146	289 - 292	2017
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	57	110 - 117	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	57	37 - 40	2017
井内盛遠、中谷光良、池田昭夫	Wide band EEGの有用性	臨床神経生理学	45	1 - 5	2017
Kawai K, Tanaka T, Baba H, et al.	Outcome of vagus nerve stimulation for drug-resistant epilepsy: the first three years of a prospective Japanese registry	Epileptic Disord	19	327-338	2017
Shimada S, Kunii N, Kawai K, et al.	Impact of volume-conducted potential in interpretation of cortico-cortical evoked potential: detailed analysis of high-resolution electrocorticography using two mathematical approaches	Clin Neurophysiol	128	549-557	2017
Ibayashi K, Kunii N, Kawai K, Saito N.	A secure approach to the inferior horn using the deep medullary vein as an anatomic guide	World Neurosurg	108	325-327	2017
國井尚人、川合謙介	てんかんの外科治療	診断と治療	105	883-887	2017

松尾健 川合謙介	迷走神経刺激療法	Clin Neurosci	35	866-868	2017
Kumada T, Imai K, Takahashi Y, Nabatame S, Oguni H.	Ketogenic diet using a Japanese ketogenic milk for patients with epilepsy: A multi-institutional study.	Brain Dev	40	188-195	2017
Yamamoto Y, Usui N, Nishida T, Mori M, Takahashi Y, Imai K, Kagawa Y, Inoue Y.	Influence of Renal Function on Pharmacokinetics of Antiepileptic Drugs Metabolized by CYP3A4 in a Patient With Renal Impairment.	Ther Drug Monit	40	144-147	2018
Ikeda H, Imai K, Ikeda H, Matsuda K, Takahashi Y, Inoue Y.	Ictal single photon emission computed tomography of myoclonic absence seizures.	Brain Dev	40	126-129	2018
Yamamoto Y, Usui N, Nishida T, Takahashi Y, Imai K, Kagawa Y, Inoue Y.	Therapeutic Drug Monitoring for Perampanel in Japanese Epilepsy Patients: Influence of Concomitant Antiepileptic Drugs.	Ther Drug Monit	39	446-449	2017
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
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	2017
Akiyama T, Akiyama M, Hayashi Y, Shibata T, Hanaoka Y, Toda S, Imai K, Hamano SI, Okanishi T, Yoshinaga H, Kobayashi K.	Measurement of pyridoxal 5'-phosphate, pyridoxal, and 4-pyridoxic acid in the cerebrospinal fluid of children.	Clin Chim Acta	466	1-5	2017
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
四家達彦, 高橋幸利, 木村暢佑, 今井克美, 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
高橋幸利, 今井克美, 山口解冬, 大星大観, 池田浩子, 吉富晋作, 木水友一, 小池敬義, 堀野朝子, 大松泰生.	ケトンフォーミュラの難治てんかん症例における治療効果.	脳と発達	50	44-49	2018
Kitaura H, Sonoda H, Teramoto S, Shirozu H, Shimizu H, Kimura T, Masuda H, Ito Y, Takahashi H, Kwak S, Kameyama S, and Kakita A	Ca ²⁺ -permeable AMPA receptors associated with epileptogenesis of hypothalamic hamartoma	Epilepsia	58	e59- e63	2017
Sonoda M, Masuda H, Shirozu H, Ito Y, Akazawa K, Asano E, Shigeki K	Predictors of cognitive function in patients with hypothalamic hamartoma following stereotactic radiofrequency thermocoagulation surgery	Epilepsia	58	1556- 65	2017

Saito T, Ishii A, <u>Sugai K</u> , Sasaki M, Hirose S.	A de novo missense mutation in SLC12A5 found in a compound heterozygote patient with epilepsy of infancy with migrating focal seizures.	Clin Genet	92	654-658	2017
Hanai S, Sukigara S, Dai H, Owa T, Horike SI, Otsuki T, Saito T, Nakagawa E, Ikegaya N, Kaido T, Sato N, Takahashi A, <u>Sugai K</u> , Saito Y, Sasaki M, Hoshino M, Goto YI, Koizumi S, Itoh M.	Pathologic Active mTOR Mutation in Brain Malformation with Intractable Epilepsy Leads to Cell-Autonomous Migration Delay.	Am J Pathol	187	1177-1185	2017
須貝研司	血中濃度の意義	Clinical Neuroscience	35	835-839	2017
Ito T., et al	Long-term follow up of an adult with alternating hemiplegia of childhood and a p.Gly755Ser mutation in the ATP1A3 gene.	Brain Dev.	40	226-8	2017
Suzuki H., et al	The Involvement of Sensory-motor Networks in Reflex Seizure.	NMC Case Rep J.	4	127-30	2017
Shiraishi H., et al	fficacy of perampanel for controlling seizures and improving neurological dysfunction in a patient with dentatorubral-pallidoluysian atrophy (DRPLA).	Epilepsy Behav Case Rep.	8	44-6	2017
恩田哲雄他	都市部以外の地域医療における内側型側頭葉てんかん3手術例	てんかん研究	35	715 - 21	2017
白石秀明	PETの難治性てんかんへの応用	脳神経外科	45	933 - 942	2017
Kitaura H, Shirozu H, Masuda H, Fukuda M, Fujii Y, Kakita A	Pathophysiological characteristics of the subiculum associated with epileptogenesis in human hippocampal sclerosis.	EBioMedicine			2018 in press
Ishiura H, Doi K, Mitsui J, Yoshimura J, Kawabe Matsukawa M, Toyoda A, Kakita A, Tsuji S, et al.	Intronic TTCA and TTTA repeat expansions in benign adult familial myoclonic epilepsy.	Nat Genet			2018 in press
Mutoh H, Kato M, Akita T, Shibata T, Wakamoto H, Ikeda H, Kitaura H, Aoto K, Nakashima M, Wang T, Ohba C, Miyatake S, Miyake N, Kakita A, Miyake K, Fukuda A, Matsumoto N, Saito H	Biallelic variants in <i>CNYP3</i> , which encodes an endoplasmic reticulum chaperone, cause early-onset epileptic encephalopathy.	Am J Hum Genet			2018 in press
Sumitomo N, Ishiyama A, Shibuya M, Nakagawa E, Kaneko Y, Takahashi A, Otsuki T, Kakita A, Saito Y, Sato N, Sugai K, Sasaki M	Intractable epilepsy due to a rosette-forming glioneuronal tumor with dysembryoplastic neuroepithelial background.	Neuropathology			2018 in press
Hirose T, Nobusawa S, Sugiyama K, Fujimoto N, Sasaki A, Mikami Y, Kakita A, Tanaka S, Yokoo H	Astroblastoma: a distinct tumor entity characterized by alterations of the X chromosome and <i>MN1</i> rearrangement.	Brain Pathology			2018 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	28	87-93	2018
Nakayama Y, Masuda H, Shirozu H, Ito Y, Higashijima T, Kitaura H, Fujii Y, Kakita A, Fukuda M	Features of amygdala in patients with mesial temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis: an MRI volumetric and histopathological study.	Epilepsy Res	135	50-55	2017
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 ²⁺ -permeable AMPA receptors associated with epileptogenesis of hypothalamic hamartoma.	Epilepsia	58	e59-e63	2017
Kumada T, Imai K, Takahashi Y, Nabatame S, Oguni H.	Ketogenic diet using a Japanese ketogenic milk for patients with epilepsy: A multi-institutional study.	Brain Dev	40	188-95	2017
Tanigawa J, Mimatsu H, Mizuno S, Okamoto N, Fukushi D, Tominaga K, Kidokoro H, Muramatsu Y, Nishi E, Nakamura S, Motooka D, Nomura N, Hayasaka K, Niihori T, Aoki Y, Nabatame S, Hayakawa M, Natsume J, Ozono K, Kinoshita T, Wakamatsu N, Murakami Y.	Phenotype-genotype correlations of PIGO deficiency with variable phenotypes from infantile lethality to mild learning difficulties.	Hum Mutat	38	805-15	2017
Minase G, Miyatake S, Nabatame S, Arai H, Koshimizu E, Mizuguchi T, Nakashima M, Miyake N, Saitu H, Miyamoto T, Sengoku K, Matsumoto N.	An atypical case of SPG56/CYP2U1-related spastic paraplegia presenting with delayed myelination.	J Hum Genet	62	997-1000	2017
松尾 健, 川合 謙介	迷走神経刺激療法	Clinical Neuroscience	35	866-868	2017
松尾 健	てんかんの外科治療と看護- 迷走神経刺激術	ブレインナーシング	33	51-55	2017
Takada K, Matsuda H, Miyamoto Y, Yamamoto H	Structural brain network analysis of children with localization-related epilepsy	Brain & Development	39	678-686	2017
Mogami Y, Suzuki Y, Murakami Y, Ikeda T, Kimura S, Yanagihara K, Okamoto N, Kinoshita T.	Early infancy-onset stimulation-induced myoclonic seizures in three siblings with inherited glycosylphosphatidylinositol (GPI) anchor deficiency.	Epileptic Disord.	in press		2018
Mizuguchi T, Nakashima M, Kato M, Okamoto N, Kurahashi H, Ekhelevitch N, Shiina M, Nishimura G, Shibata T, Matsuo M, Ikeda T, Ogata K, Tsuchida N, Mitsuhashi S, Miyatake S, Takata A, Miyake N, Hata K, Kaname T, Matsubara Y, Saitu H, Matsumoto N.	Loss-of-function and gain-of-function mutations in PPP3CA cause two distinct disorders.	Hum Mol Genet.	in press		2018

Takata A, Miyake N, Tsurusaki Y, Fukai R, Miyatake S, Koshimizu E, Kushima I, Okada T, Morikawa M, Uno Y, Ishizuka K, Nakamura K, Tsujii M, Yoshikawa T, Toyota T, Okamoto N, Hiraki Y, Hashimoto R, Yasuda Y, Saitoh S, Ohashi K, Sakai Y, Ohga S, Hara T, Kato M, Nakamura K, Ito A, Seiwa C, Shirahata E, Osaka H, Matsumoto A, Takeshita S, Tohyama J, Saikusa T, Matsuishi T, Nakamura T, Tsuboi T, Kato T, Suzuki T, Saito H, Nakashima M, Mizuguchi T, Tanaka F, Mori N, Ozaki N, Matsumoto N.	Integrative Analyses of De Novo Mutations Provide Deeper Biological Insights into Autism Spectrum Disorder.	Cell Rep.	22	734-747	2018
Taniguchi-Ikeda M, Morisada N, Inagaki H, Ouchi Y, Takami Y, Tachikawa M, Satake W, Kobayashi K, Tsuneishi S, Takada S, Yamaguchi H, Nagase H, Nozu K, Okamoto N, Nishio H, Toda T, Morioka I, Wada H, Kurahashi H, Iijima K.	Two patients with PNKP mutations presenting with microcephaly, seizure, and oculomotor apraxia.	Clin Genet			2017
Okamoto N, Tsuchiya Y, Kuki I, Yamamoto T, Saito H, Kitagawa D, Matsumoto N	Disturbed chromosome segregation and multipolar spindle formation in a patient with CHAMP1 mutation.	Mol Genet Genomic Med	5	585-591	2017
Shimojima K, Okamoto N, Goel H, Ondo Y, Yamamoto T.	Familial 9q33q34 microduplication in siblings with developmental disorders and macrocephaly.	Eur J Med Genet.	60	650-654	2017
Hanafusa H, Morisada N, Ishida Y, Sakata R, Morita K, Miura S, Ye MJ, Yamamoto T, Okamoto N, Nozu K, Iijima K.	The smallest de novo 20q11.2 microdeletion causing intellectual disability and dysmorphic features.	Hum Genome Var.	4	17050	2017
Hayashi S, Uehara DT, Tanimoto K, Mizuno S, Chinen Y, Fukumura S, Takanashi JI, Osaka H, Okamoto N, Inazawa J.	Comprehensive investigation of CASK mutations and other genetic etiologies in 41 patients with intellectual disability and microcephaly with pontine and cerebellar hypoplasia (MICPCH)	PLoS One	12	e0181791	2017
Okamoto N, Tsuchiya Y, Miya F, Tsunoda T, Yamashita K, Boroevich KA, Kato M, Saitoh S, Yamasaki M, Kanemura Y, Kosaki K, Kitagawa D.	A novel genetic syndrome with STARD9 mutation and abnormal spindle morphology.	Am J Med Genet A	173	2690-2696	2017
Sollis E, Deriziotis P, Saito H, Miyake N, Matsumoto N, Hoffer MJV, Ruivenkamp CAL, Alders M, Okamoto N, Bijlsma EK, Plomp AS, Fisher SE	Equivalent missense variant in the FOXP2 and FOXP1 transcription factors causes distinct neurodevelopmental disorders.	Hum Mutat	38	1542-1554	2017
Shimojima K, Ondo Y, Okamoto N, Yamamoto T.	A 15q14 microdeletion involving MEIS2 identified in a patient with autism spectrum disorder.	Hum Genome Var	4	17029	2017

Okamoto N, Miya F, Hatsukawa Y, Suzuki Y, Kawato K, Yamamoto Y, Tsunoda T, Kato M, Saitoh S, Yamasaki M, Kanemura Y, Kosaki K.	Siblings with optic neuropathy and RTN4IP1 mutation.	J Hum Genet	62	927-929	2017
Hori I, Otomo T, Nakashima M, Miya F, Negishi Y, Shiraishi H, Nonoda Y, Magara S, Tohyama J, Okamoto N, Kumagai T, Shimoda K, Yukitake Y, Kajikawa D, Morio T, Hattori A, Nakagawa M, Ando N, Nishino I, Kato M, Tsunoda T, Saitoh S, Kanemura Y, Yamasaki M, Kosaki K, Matsumoto N, Yoshimori T, Saitoh S.	Defects in autophagosome-lysosome fusion underlie Vici syndrome, a neurodevelopmental disorder with multisystem involvement.	Sci Rep	7	3552	2017
Okamoto N, Miya F, Tsunoda T, Kato M, Saitoh S, Yamasaki M, Kanemura Y, Kosaki K.	Novel MCA/ID syndrome with ASH1L mutation	Am J Med Genet A	173	1644-1648	2017
Kato K, Miya F, Hori I, Ieda D, Ohashi K, Negishi Y, Hattori A, Okamoto N, Kato M, Tsunoda T, Yamasaki M, Kanemura Y, Kosaki K, Saitoh S.	A novel missense mutation in the HECT domain of NEDD4L identified in a girl with periventricular nodular heterotopia, polymicrogyria and cleft palate	J Hum Genet	62	861-863	2017
Yamamoto T, Shimojima K, Ondo Y, Shimakawa S, Okamoto N	MED13L haploinsufficiency syndrome: A de novo frameshift and recurrent intragenic deletions due to parental mosaicism.	Am J Med Genet A	173	1264-1269	2017
Tanigawa J, Mimatsu H, Mizuno S, Okamoto N, Fukushi D, Tominaga K, Kidokoro H, Muramatsu Y, Nishi E, Nakamura S, Motooka D, Nomura N, Hayasaka K, Niihori T, Aoki Y, Nabatame S, Hayakawa M, Natsume J, Ozono K, Kinoshita T, Wakamatsu N, Murakami Y	Phenotype-genotype correlations of PIGO deficiency with variable phenotypes from infantile lethality to mild learning difficulties	Hum Mutat	38	805-815	2017
Negishi Y, Miya F, Hattori A, Johmura Y, Nakagawa M, Ando N, Hori I, Togawa T, Aoyama K, Ohashi K, Fukumura S, Mizuno S, Umemura A, Kishimoto Y, Okamoto N, Kato M, Tsunoda T, Yamasaki M, Kanemura Y, Kosaki K, Nakanishi M, Saitoh S.	A combination of genetic and biochemical analyses for the diagnosis of PI3K-AKT-mTOR pathway-associated megalencephaly.	BMC Med Genet.	18	4	2017
Fukuoka M, Kuki I, Kawawaki H, Okazaki S, Kim K, Hattori Y, Tsuji H, Nukui M, Inoue T, Yoshida Y, Uda T, Kimura S, Mogami Y, Suzuki Y, Okamoto N, Saitoh S, Matsumoto N.	Quinidine therapy for West syndrome with KCNT1 mutation: A case report.	Brain Dev.	39	80-83	2017
Kimizu T, Takahashi Y, Oboshi T, Horino A, Koike T, Yoshitomi S, Mori T, Yamaguchi T, Ikeda H, Okamoto N, Nakashima M, Saitoh 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

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.	140	92-95	2017
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.	Brain Dev.	39	177-181	2017
Okumura A, Abe S, Nakazawa M, Ikeno M, Igarashi A, Takasu M, Shimizu T.	Attitudes toward driver's licenses for people with epilepsy: 2012 versus 2014.	Pediatr Int	59	185-189	2017
Takasu M, Kubota T, Tsuji T, Kurahashi H, Numoto S, Watanabe K, Okumura A.	The semiology of febrile seizures: Focal features are frequent.	Epilepsy Behav	73	59-63	2017
Ito G, Okumura A, Kanemoto K.	Efficacy of a third or later antiepileptic drug regimen according to epilepsy syndrome among adult patients.	Epilepsy Res	136	103-108	2017
Numoto S, Kurahashi H, Azuma Y, Numaguchi A, Nakahara K, Tainaka T, Takasu M, Yamakawa K, Nago N, Muto T, Kitagawa Y, Okumura A.	Fournier's gangrene during ACTH therapy.	Brain Dev	39	435-438	2017
Hanaoka Y, Yoshinaga H, Kobayashi K	A ten-year follow-up cohort study of childhood epilepsy: Changes in epilepsy diagnosis with age.	Brain Dev	39	312-320	2017
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	39	75-79	2017
Kobayashi K, Endoh F, Agari T, Akiyama T, Akiyama M, Hayashi H, Shibata T, Hanaoka Y, Oka M, Yoshinaga H, Date I	Complex observation of scalp fast (40- 150 Hz) oscillations in West syndrome and related disorders with structural brain pathology	Epilepsia Open	2	260-266	2017
Kobayashi K, Akiyama T, Agari T, Sasaki T, Shibata T, Hanaoka H, Akiyama M, Endoh F, Oka M, Date I	Significance of high-frequency electrical brain activity	Acta Medica Okayama	71	191-200	2017
Frauscher B, Bartolomei F, Kobayashi K, Cimbalnik J, van 't Klooster MA, Rampp S, Otsubo H, Höller Y, Wu JY, Asano E, Engel J, Jr. Kahane P, Jacobs J, Gotman J	High-frequency oscillations (HFOs): the state of clinical research	Epilepsia	58	1316-1329	2017
Kobayashi K, Ohuchi Y, Shibata T, Hanaoka Y, Akiyama M, Oka M, Endoh F, Akiyama T	Detection of fast (40- 150 Hz) oscillations from the ictal scalp EEG data of myoclonic seizures in pediatric patients	Brain Dev	in press		2018
Kato K, Miya F, Hori I, Ieda D, Ohashi K, Negishi Y, Hattori A, Okamoto N, Kato M, Tsunoda T, Yamasaki M, Kanemura Y, Kosaki K, Saitoh S.	A novel missense mutation in the HECT domain of <i>NEDD4L</i> identified in a girl with periventricular nodular heterotopia, polymicrogyria and cleft palate.	J Hum Genet	62	861-863	2017

Abe Y, Matsuduka A, Okanari K, Miyahara H, Kato M, Miyatake S, Saito H, Matsumoto N, Tomoki M, Ihara K	A severe pulmonary complication in a patient with <i>COL4A1</i> -related disorder: A case report.	<i>Eur J Med Genet</i>	60	169-171	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
Shin-Seok Lee, <u>Yukitoshi Takahashi</u> et al.,	Anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibodies are associated with fibromyalgia in patients with systemic lupus erythematosus: a case-control study.	Clinical and Experimental Rheumatology	35 (suppl. 105)	s54-s60	2017
Yoshiaki Yamamoto, <u>Yukitoshi Takahashi</u> et al.,	Therapeutic drug monitoring for perampanel in Japanese epilepsy patients: Influence of concomitant antiepileptic drugs.	Therapeutic Drug Monitoring	39	446-449	2017
Takahiro Kido, <u>Yukitoshi Takahashi</u> , et al.,	Combined Therapy for Anti-N-methyl D-aspartate Receptor Encephalitis	Int J Pediatr	5	5687-5691	2017
John C Kingswood, <u>Yukitoshi Takahashi</u> et al.,	Tuberous Sclerosis registry to increase disease Awareness (TOSCA) - baseline data on 2093 patients.	Orphanet Journal of Rare Diseases	12	2	2017
Taku Omata, <u>Yukitoshi Takahashi</u> et al.,	Ovarian Teratoma Development after Anti-NMDA Receptor Encephalitis Treatment.	Brain & Development	39	448-451	2017
Kiyotaka Nakamagoe, , <u>Yukitoshi Takahashi</u> et al.,	The Successful Application of Plasmapheresis in the Treatment of a Patient with Opsoclonus and Autoantibodies to Glutamate Receptor 2.	Intern Med	9	252-256	2017
Hideyuki Matsumoto, <u>Yukitoshi Takahashi</u> et al.,	Dystonic Seizures and Intense Hyperperfusion of the Basal Ganglia in a Patient with Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis.	Case Rep Neurol	9	252-256	2017
Oikawa Y, <u>Takahashi Y</u> et al.,	Initial vasodilatation in a child with reversible cerebral vasoconstriction syndrome.	J Clin Neurosci	39	108-110	2017
Ichiro Kuki, <u>Yukitoshi Takahashi</u> et al.,	Functional Neuroimaging in Rasmussen Syndrome.	Epilepsy Research	140	120-127	2018
Hiroko Ikeda, <u>Yukitoshi Takahashi</u> et al.,	Ictal single photon emission computed tomography of myoclonic absence seizures.	Brain & Development	40	126-129	2018
Tohru Okanishi, <u>Yukitoshi Takahashi</u> et al.,	Epileptic spasms secondary to acute cerebral and cerebellar encephalitis.	Brain & Development	40	218-221	2018

Yuki Nagasako, <u>Yukitoshi Takahashi</u> 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
Yoshiaki Yamamoto, <u>Yukitoshi Takahashi</u> et al.,	Influence of renal function on pharmacokinetics of antiepileptic drugs metabolized by CYP3A4 in a patient with renal impairment.	Therapeutic Drug Monitoring			in press
Tomohiro Kumada, <u>Yukitoshi Takahashi</u> et al.,	Ketogenic diet using a Japanese ketogenic milk for patients with epilepsy: A multi-institutional study.	Brain & Development			in press
Taisei Mushiroda, <u>Yukitoshi Takahashi</u> et al.,	Prospective HLA-A*31:01 screening and the incidence of carbamazepine-induced cutaneous adverse reactions in the Japanese patients.	JAMA Neurology			in press
高橋幸利、他	ラスマッセン脳炎の特徴と治療の実際.	新薬と臨床	66(5)	684-689	2017
高橋幸利、他	非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の分子病態.	Neuroinfection	22(1)	56-61	2017
濱田匡章、 高橋幸利、他	ヒトパピローマウイルスワクチン接種後に高熱を繰り返す1女児例.	小児科臨床	70(7)	1146-1152	2017
高橋幸利、他	ペランパネル水和物.	小児科臨床	70(8)	1210-1216	2017
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	106(8)	1591-1597	2017
崎山快夫、 高橋幸利、他	インフルエンザB、ノロウイルス感染症解熱後意識障害が遷延した82歳女性例.	日本神経救急学会雑誌	29(2)	28-32	2017
月田和人、 高橋幸利、他	縁系脳炎で発症した神経梅毒の1例.	臨床神経	57	37-40	2017
野々山葉月、 高橋幸利、他	急性小脳失調症として経過観察された縦隔内 ganglioneuroblastoma による傍腫瘍性神経症候群の1例.	小児科臨床	70(8)	1243-1250	2017
阿部恭大、 高橋幸利、他	リツキシマブが有効であった難治性非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の女児例.	小児科臨床	70	1414-1418	2017
高橋幸利、他	小児臨床検査のポイント2017、神経疾患関連抗体：NMDA型グルタミン酸受容体抗体(抗NMDA受容体抗体)	小児内科	49増刊号7	404-407	2017
高橋幸利、他	ケトンフォーミュラの難治てんかん症例における治療効果.	脳と発達	50	44-49	2018

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
高橋幸利、他	プライマリ・ケア医がおさえておきたい薬、抗てんかん薬。	medicina	55(4)			2018 印刷中
小沢昌慶、 高橋幸利、他	肺小細胞癌を合併した抗NMDA型グルタミン酸受容体抗体脳炎の1例。	診断病理				印刷中
高橋幸利、他	第一選択薬に過敏症あり！そのとき薬物治療をどう行うか？！10)抗てんかん薬	薬局	3月号			2018 印刷中
上野弘恵、 高橋幸利、他	免疫療法が著効し、自己免疫による発達退行と考えられた1例。	脳と発達				印刷中
Okabe R, Okamura H, Egami C, Tada Y, Anai C, Mukasa A, Iemura A, Nagamitsu S, Furusho J, Matsuishi T, Yamashita Y.	Increased cortisol awakening response after completing the summer treatment program in children with ADHD.	Brain Dev	39巻 7号	583-592		2017
Kida H, Takahashi T, Nakamura Y, Kinoshita T, Hara M, Okamoto M, Okayama S, Nakamura K, Kosai K-I, Yamashita Y, O Matsuishi T.	Pathogenesis of lethal aspiration pneumonia in <i>Mecp2</i> -null mouse model for Rett syndrome.	Scient Rep	20巻 7号 (1)	12032. doi: 10.1038/s41598-017-12293-8.		2017
Yuge K, Hara M, Okabe R, Nakamura Y, Okamura H, Nagamitsu S, Yamashita Y, Orimoto K, Kojima M, Matsuishi T	Ghrelin improves dystonia and tremor in patients with Rett syndrome: A pilot study	J Neurol Sci	377	219-223.		2017
Suda M, Nagamitsu S, Kinoshita M, Matsuoka M, Ozono S, Otsu Y, Yamashita Y, Matsuishi T	A child with anorexia nervosa presenting with severe infection with cytopenia and hemophagocytosis: a case report	Biopsychosoc Med	11	24		2017
Sugano H	Surgery for Brain Lesions of Tuberous Sclerosis complex	No Shinkei Geka	45	1039-49		2017
Koutroumanidis M, Arzimanoglou A, Caraballo R, Goyal S, Kaminska A, Laoprasert P, Oguni H, Rubboli G, Tatum W, Thomas P, Trinka E, Vignatelli L, Moshé SL.	The role of EEG in the diagnosis and classification of the epilepsy syndromes: a tool for clinical practice by the ILAE Neurophysiology Task Force (Part 1)	Epileptic Disord.	19	233-298		2017
Kumada T, Imai K, Takahashi Y, Nabatame S, Oguni H.	Ketogenic diet using a Japanese ketogenic milk for patients with epilepsy: A multi-institutional study.	Brain&Dev		In press		2017
大谷ゆい, 小国弘量, 西川愛子, 伊藤進, 衛藤薫, 永田智.	ケトン食療法が著効した徐波睡眠持続性棘徐波を呈する非定型良性部分てんかんの男児例	脳と発達	49	413-417		2017
西川 愛子、小国弘量	てんかんの治療・薬物療法	小児看護	40	786-792		2017
小国弘量 小児科診療	難治てんかんの食事療法	小児科診療	81	61-65		2018

Oguni H, Ito Y, Otani Y, Nagata S.	Questionnaire survey on the current status of ketogenic diet therapy in patients with glucose transporter 1 deficiency syndrome (GLUT1DS) in Japan.	Eur J Paediatr Neurol.		Epub ahead of print	2017 Dec 26.
Koutroumanidis M, Arzimanoglou A, Caraballo R, Goyal S, Kaminska A, Laoprasert P, Oguni H, Rubboli G, Tatum W, Thomas P, Trinka E, Vignatelli L, Moshé SL.	The role of EEG in the diagnosis and classification of the epilepsy syndromes: a tool for clinical practice by the ILAE Neurophysiology Task Force (Part 2).	Epileptic Disord	19	385-437.	2017
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
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
Hosoyama H, Matsuda K, Mihara T, Usui N, Baba K, Inoue Y, Tottori T, Otsubo T, Kashida Y, Iida K, Hirano H, Hanaya R, Arita K	Long-term outcomes of epilepsy surgery in 85 pediatric patients followed up for over 10 years: a retrospective survey.	J Neurosurg Pediatr	19	606-615	2017
Yamamoto Y, Usui N, Nishida T, Takahashi Y, Imai K, Kagawa Y, Inoue Y	Therapeutic Drug Monitoring for Perampanel in Japanese Epilepsy Patients: Influence of Concomitant Antiepileptic Drugs.	Ther Drug Monit	39	446-449	2017
Sato W, Kochiyama T, Uono S, Matsuda K, Usui K, Usui N, Inoue Y, Toichi M.	Bidirectional electric communication between the inferior occipital gyrus and the amygdala during face processing	Hum Brain Mapp	38	4511-4524	2017
Hirozawa D, Terada K, Matsuda K, Usui K, Usui N, Tottori T, Kondo A, Araki Y, Omote Y, Kashida Y, Mochizuki H, Inoue Y	Characteristics of EEG Seizure-Onset Patterns Recorded From Subdural Electrodes Over MRI-Visible Frontal Focal Cortical Dysplasia Type IIb Lesions	J Clin Neurophysiol.	34	427-433	2017
Kawai K, Tanaka T, Baba H, Bunker M, Ikeda A, Inoue Y, Kameyama S, Kaneko S, Kato A, Nozawa T, Maruoka E, Osawa M, Otsuki T, Tsuji S, Watanabe E, Yamamoto T	Outcome of vagus nerve stimulation for drug-resistant epilepsy: the first three years of a prospective Japanese registry	Epileptic Disord	19	327-338	2017
Ikeda H, Imai K, Ikeda H, Matsuda K, Takahashi Y, Inoue Y	Ictal single photon emission computed tomography of myoclonic absence seizures	Brain Dev	40	126-129	2017

大槻泰介、久保田有一、川合謙介、島由季子、尾関宏文、井上有史	てんかんの三次診療施設への紹介によりもたらされる患者ベネフィット	臨床医薬	33	645-654	2017
Matsudaira T, Omote Y, Terada T, Kondo A, Obi T, Ouchi Y, Inoue Y	Reversible amygdala enlargement: a longitudinal observation of a patient with elderly onset temporal lobe epilepsy	J Neurol	264	2487-2490	2017
Yamamoto Y, Usui N, Nishida T, Mori M, Takahashi Y, Imai K, Kagawa Y, Inoue Y	Influence of renal function on pharmacokinetics of antiepileptic drugs metabolized by CYP3A4 in a patient with renal impairment	Ther Drug Monit	40	144-147	2018
Mihara T, Usui N, Matsuda K, Tottori T, Kondo A, Terada K, Inoue Y.	A classification system for verifying the long-term efficacy of resective surgery for drug-resistant seizures	Epilepsy Res	141	23-30	2018
Kuki I, Matsuda K, Kubota Y, Fukuyama T, Takahashi Y, Inoue Y, Shintaku H.	Functional neuroimaging in Rasmussen syndrome	Epilepsy Res	140	120-127	2018
山崎洋平、西田拓司、井上有史	てんかん患者学習プログラムMOSESの有用性に関する予備的調査	てんかん研究	35	702-709	2018
Nishida T, Lee SK, Inoue Y, Saeki K, Ishikawa K, Kaneko S	Adjunctive perampanel in partial-onset seizures: Asia-Pacific, randomized phase III study	Acta Neurol Scand	137	392-399	2018
Bailey JN, de Nijs L, Bai D, Suzuki T, Miyamoto H, Tanaka M, Patterson C, Lin YC, Medina MT, Alonso ME, Serratosa JM, Durn RM, Nguyen VH, Wight JE, Mart-nez-Jurez IE, Ochoa A, Jara-Prado A, Guilhoto L, Molina Y, Yacubian EM, Lopez-Ruiz M, Inoue Y, Kaneko S, Hirose S, Osawa M, Oguni H, Fujimoto S, Grisar TM, Stern JM, Yamakawa K, Lakaye B, Delgado-Escueta AV	Variant Intestinal-Cell Kinase in Juvenile Myoclonic Epilepsy	N Engl J Med	378	1018-1028	2018
Maizuliana H, Ikeda H, Hiyoshi T, Nishida T, Matsuda K, Inoue Y	Simple partial status epilepticus presenting with jargon aphasia and focal hyperperfusion demonstrated by ictal pulsed arterial spin labeling MRI.	Neurology Asia	23	77-83	2018
松平敬史、中村成美、井上有史	社会人のてんかん治療:就労とてんかん治療	Progress in Medicine	37		2017
井上有史	特集にあたって。改正道路交通法と医療の視点	精神医学	59	291	2017
井上有史	てんかん白書~てんかん医療の将来展望	Clinician	64	539-546	2017
廣澤太輔、井上有史	ペランパネルの臨床薬理	Epilepsy	11 suppl	9-14	2017
井上有史	てんかんとアート	Epilepsy	11	72-73	2017

井上有史	希少てんかんレジストリ	Epilepsy	11	103-106	2017
山本吉章、井上有史	抗てんかん薬の個別化治療の可能性	臨床精神薬理	21	227-231	2018