

厚生労働科学研究費補助金

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

令和元年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 井 上 有 史

令和2(2020)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) 先天性核上性球麻痺(ウースター・ドロート症候群) 診療ガイドライン(案)	21
(資料2) アイカルディ症候群 診療ガイドライン(案)	24
(資料3) ドラベ症候群における指定難病診断基準の感度の検討	36
(資料4) 環状20番染色体症候群における抗てんかん薬の効果(治療選択)	37
(資料5) 徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症における抗てんかん薬の効果	38
(資料6) 自己免疫性てんかんにおける診断アルゴリズムの提唱	39
(資料7) ビタミンB6依存性てんかん 暫定診断基準(案)	40
(資料8) 稀少てんかんレジストリ(RESR)登録状況	42
(資料9) 各てんかん疾患の比較(疾患レジストリ登録症例)	46
(資料10) その他の研究等	50

### II．分担研究報告

1．稀少てんかんに関する調査研究	60
浜野晋一郎	
2．稀少てんかんに関する調査研究	68
林 雅晴	
3．稀少てんかんに関する調査研究	70
廣瀬伸一	
4．稀少てんかんに関する調査研究	74
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および 自己免疫性てんかんのレジストリ構築	77
池田昭夫	
6．稀少てんかんに関する調査研究	90
今井克美	
7．てんかんの死因に関する横断調査	97
神 一敬	
8．稀少てんかんに関する調査研究における統計解析	100
嘉田晃子	
9．稀少てんかんに関する調査研究	105
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 加藤光広	109
11 . 稀少てんかんに関する調査研究 川合謙介	115
12 . スタージ・ウェーバー症候群3班統一の新規診断基準・重症度分類の浸透と疾患の啓蒙 川上民裕	118
13 . 稀少てんかんに関する調査研究 小林勝弘	120
14 . レット症候群のてんかんの実態把握と筑後地区における稀少てんかんに関する研究 松石豊次郎	127
15 . 稀少てんかんに関する調査研究 松尾 健	129
16 . レノックス・ガストー症候群 青天目 信	131
17 . Aminoacyl-tRNA synthetases異常症とてんかんに関する研究 岡本伸彦	136
18 . てんかんのある乳幼児における保育所就園及び保護者就業に関する予備的調査 伊藤 進	141
19 . 稀少難治性てんかんのレジストリ構築およびビタミンB6依存性てんかんの実態解明 に関する研究 奥村章久	146
20 . データベース構築・登録・解析 齋藤明子	150
21 . 稀少てんかんに関する調査研究 白石秀明	155
22 . 稀少てんかんに関する調査研究 白水洋史	159
23 . 稀少てんかんに関する調査研究 齋藤貴志	162
24 . 稀少てんかんに関する調査研究 菅野秀宣	165
25 . Rasmussen脳炎（症候群）診療ガイドライン策定に関する研究 高橋幸利	171
26 . 稀少てんかんに関する調査研究 山本 仁	182
III . 研究成果の刊行に関する一覧表	184

# 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 臨床研究部客員研究員

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、重症度分類を検証、診療ガイドライン作成に取り組んだ。

指定難病以外の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、各種遺伝子変異をもちてんかんを発症する先天異常症候群）についても病状を分析し、診断基準案を作成中である。今後、学会等と協力して疾患概要・診断基準等を確立し、必要であれば指定難病として申請を考慮していく。

疾患レジストリでは、横断的疫学研究を継続している。現在までに2733症例が登録されている。26の疾患につき、臨床症状や社会生活状況を比較検討したところ、てんかん発作の頻度、知的発達障害や神経精神症状等の併存症の重症度、諸種治療の可能性、生活状況についても大きな幅があることがわかり、重症度分類に反映させるとともに、福祉的処遇を個別に考慮する必要がある。

成人期への診療移行を検証するため、成人診療科への転医の実態を調査し、顔の見える関係のなかでの地域の多様性を理解し、柔軟な対応を可能とする情報共有、連携の必要性を把握した。また、難病患児を有することの家族の生活への影響を調査し、保育のガイドライン策定の必要性が明らかになった。患児および家族のてんかん学習プログラムfamosesの実践を推進した。

死因研究のレジストリを運営し、42症例が登録された。てんかんの死因における突然死の高さ（半数以上）が明らかになっている。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、さらに、遺伝子変異データベースによりドラベ症候群等の遺伝的背景の解明をすすめている。AMED他班との共同研究もおこない、医師主導治験の比較対照研究を継続している。なお、指定難病制度の啓発活動は積極的に行い、てんかんの指定難病ガイド冊子を改訂・配布し、研究班主催の市民講演会も大阪で開催した。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名：

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特定教授

今井克美 静岡てんかん・神経医療センター臨床研究部副院長

神 一敬 東北大学大学院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教授

川合謙介 自治医科大学脳神経外科教授

川上民裕 東北医科薬科大学医学部教授

小林勝弘 岡山大学病院小児神経科教授

松石豊次郎 久留米大学高次脳疾患研究所客員教授

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講師

岡本伸彦 大阪母子医療センター遺伝診療科主任部長・研究所長

伊藤 進 東京女子医科大学小児科助教

奥村彰久 愛知医科大学小児科教授

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

齋藤貴志 国立精神・神経医療研究センター小児神経科医長

菅野秀宣 順天堂大学脳神経外科専任准教授

高橋幸利 静岡てんかん・神経医療センター臨床研究部院長

山本 仁 聖マリアンナ医科大学小児科特任教授

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た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。

「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。さらに、この横断研究登録期間に初発した症例もしくは診断移行

した40症例を2年間追跡調査する縦断研究では、発作の改善および全般改善度はそれぞれ52%、55%、悪化は12%、5%であり、知的発達正常は20%にとどまり、半数で悪化が認められた。自閉症の合併は35%、異常神経所見は63%でみられ、1/3が寝たきりとなっていた。ウエスト症候群のみについてみると知的発達の遅滞がより顕著であり、医療・福祉的対策が望まれる結果であった。

平成27年1月より開始された指定難病制度に適切に対応するため、指定難病に指定された22の疾患の疾患概要、重症度分類、臨床調査個人票を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解説・啓発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。

初年度は、稀少てんかんレジストリへの疾患登録を継続し（6つの症候群を追加）、また、てんかんの死因に関するレジストリ、稀少てんかんの病理に関する中央診断システム、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）を構築する作業を行った。指定難病については、制度の利用状況と重症度の評価を行い、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%と低いこと、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ことを明らかにした。また、診断基準・重症度・個票・調査票を再検討し、いくつかの疾患について診断基準と重症度の作成を試みた。さらに、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（指定難病137）のてんかん発作の前向きコホート研究について準備を行った。

2年度は、2年間の経過を前方視的に観察した縦断研究の解析、稀少てんかんレジストリへの疾患登録の継続、死因に関する横断調査、病理に関する中央診断システムの運営、SCN1A 遺伝子変異データベースの運営、AMED研究班（加藤班）と協力した臨床試験対照研究の開始、重症度に関する初年度の結果を踏まえた改善案を考察するとともに、難病にかかわる新たな研究を行った。

3年度は、稀少てんかんレジストリへの疾患登録、死因登録、病理登録を継続し、個々の疾患についての実態調査、診断基準の見直し、ガイドライン案の作成、移行医療・難病ケアについての研究、通園や親の社会生活への影響の実態把握、他研究事業および他研究班との連携推進を行った。

## 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、井上、研究協力者・臼井)、ミオクロニー欠神で

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、井上、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、研究協力者・池田浩)、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)、進行性ミオクロヌステんかん(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している。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:青天目、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:斎藤、小児神経学会:伊藤、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。

疾患登録レジストリの派生研究として、死因に関する横断調査、病理に関する中央診断システムの管理、SCN1A 遺伝子変異データベースの運営、AMED研究班(加藤班)と協力した臨床試験対照研究を行う。

また、指定難病制度の利用状況と重症度に関する調査結果に基づいた重症度評価案の改訂、保育所就園及び保護者就業についての実態調査、疾病学習についての新たな試みなども行う。

なお、情報提供・教育・啓発活動を積極的に行うことも当研究班の責務であると考え。

## 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て医療機関に診療録とともに保管、もしくは研究に関する情報を公開して研究が実施されることに対する拒否機会を保証している。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。

片側巨脳症、レノックス・ガストー症候群、ウエスト症候群、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、PCDH19 関連症候群、スタージ・ウェーバー症候群について診断基準・個票・調査票の修正が望まれるが、本年には修正は認められなかった。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については、難病申請を想定してデータの蓄積およびレビューを行っている。先天性核上性球麻痺、アイカルディ症候群につき診療ガイドライン草案を策定した。レット症候群、結節性硬化症、各種遺伝子変異をもちてんかんを発症する先天異常症候群などの疾患は他研究班が担当しているが、てんかんが疾患の主要徴候でもあるため、本研究班でもてんかんの側面に関して研究を継続している。

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

カルテ調査より候補患者を抽出し、患者登録

を開始している。CQの設定に引き続き、ガイドラインの草案作成を行った(資料1)。(加藤) 135 アイカルディ症候群

レジストリで9例が登録されている。全例が女性、発症年齢は0歳、登録時年齢は1-16歳(平均7歳)、6例が最重度の知的障害、6例が寝たきり、2例が座位のみ可であった。全例にスパズムがあり、発作頻度は日単位であった。5例で強直発作などもあった。5例が特別支援学校に通っていた。

MINDS診療ガイドライン作成マニュアルに基づき、作成したCQに引き続き、ガイドラインの草案作成を行った(資料2)。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。なお、家族会(姫君会)に参加し、啓発をおこなった。(加藤)

#### 136 片側巨脳症

レジストリには23症例登録された。女児10例、男児13例、てんかん診断はレノックス・ガストー症候群1例、ウエスト症候群3例、新生児てんかん2例、大田原症候群10例であった。てんかん発症は0-3歳(中央値0歳)、登録時年齢0-36歳(中央値5歳)、発達は正常3例、軽度障害2例、中等度障害5例、重度以上11例、麻痺が17例、ねたきりが4例であった。主発作型はスパズム9例、強直8例、その他の焦点発作3例、ミオクローヌス2例、11例では2種類以上の発作型があり、主発作の頻度は日単位7例、週単位以下7例、発作失9例であった。19例ではてんかん外科治療を受けていた。就学前を除くと、特別支援校生6人、生活介護2人、障害就労1人であった。片側巨脳症のてんかん外科手術の合併症である水電解質異常(23例中3例:頻尿はアルギニンバゾプレッシンで改善)について発表した。(齋藤)

### 137 限局性皮質異形成

レジストリでの限局性皮質異形成の登録136例の検討では、女性74例、男性62例、発症年齢は0~42歳(中間値2歳)で、登録時年齢は0~67歳(中間値14歳)であった。てんかんの診断名は、その他の焦点てんかん107例、ウエスト症候群24例、徐波睡眠期持続性棘波を示すてんかん性脳症3例、新生児発症難治性てんかん1例、大田原症候群1例であった。その他の焦点てんかんの細分類では、前頭葉16例、側頭葉9例、後部皮質9例、一次感覚運動野が4例、多葉が3例、その他が4例であった。知的障害の程度は、正常56例、軽度31例、中等度28例、重度13例、最重度6例であった。主たる発作型は焦点性が80例、スパズムが29例、61例は2つ以上の発作型があり、発作頻度は日単位45例、週単位17例、月単位25例、年単位16例、消失33例であった。自閉スペクトラム症は31例、神経症状は30例に認め、外科治療は64例で施行されていた。17例は普通学級、27例は特別支援学校に通学中であり、27例は就業していた。また、福祉制度は86例で利用されていたが、41例では利用なく、不明が9例であった。

なお、わが国での迷走神経刺激療法施行例380例のうち限局性皮質異形成は50例であり、他の病因とほぼ同様の発作減少効果が得られていた。(川合)

AMED研究班(加藤班)と協力し、シロリムス臨床試験の対照群として、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(発作が月2回以上、6歳以上65歳以下)を行い、63例を登録した。これから追跡調査を行う。(嘉田、井上)

### 138 神経細胞移動異常症

レジストリの登録が59例である。52例(異所性灰白質25例、その他27例)の分析では、女性27例、男性25例。てんかん診断は、大田原症候群1例、ウエスト症候群8例、レノ

ックス・ガストー症候群2例、徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症4例、焦点てんかん37例であった。発症年齢は0-28歳、平均6.2歳であった。登録時年齢は0-48歳、平均16.5歳であった。知的発達は正常16例、軽度12例、中等度9例、重度4例、最重度11例であった。自閉スペクトラム症を7例に認めたが、40例では認知発達障害はなかった。寝たきりは7例、26例では神経学症状はなかった。主発作型はスパズム11例、強直発作6例、強直間代発作2例、部分運動発作5例、複雑部分発作22例、32例は2種類以上の発作型を有していた。頻度は月単位8例、週単位10例、年単位9例、日単位20例で、年単位以下は5例にすぎなかった。MRIは全例で異常があり、27例で単病変、25例で複数病変であった。8例がてんかん外科治療を受けていた。7例は普通学級に通い、6例は就業していた。生活介護を要するのは3例であった。

作成した7つのCQに沿って、今後、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名古屋にて開催した。(加藤)

### 140 ドラベ症候群

レジストリの登録は105例である。89例について詳細を検討すると、女性47例、男性42例。遺伝子検査の結果が判明した74例のうち67例でSCN1A異常があり、6例では異常なしであった。登録時年齢は0-38歳、平均10歳であった。主発作型は強直間代発作51例、間代6例、重積5例、欠神4例、焦点発作12例、71例は2種類以上の発作型を有していた。頻度は月単位34例、週単位25例、年単位17例、日単位8例で、年単位以下は5例にすぎなかった。71例で誘因があり、熱誘発69例、光過敏9例であった。全員が薬物治療を継続中であり、8例は食事療法も行っていた。3歳以上の症例では知的障害がないの

は7例にすぎず、19例は最重度障害であった。43例は自閉スペクトラム症を併存し、47例は神経学的症状を有していた(麻痺10、失調36など)。通常学級に通っているのは3例であり、障害雇用が1例、13例は生活介護を要していた。

指定難病のドラベ症候群診断基準の適合性を検討した。稀少てんかんレジストリにドラベ症候群として登録した55名のうち、十分な臨床情報を収集できた50名について検討したところ、50例全例で診断基準を満たし、感度は100%であった(資料3)。

ドラベ症候群の診断基準で除外診断の必要なたんかんのうち、PCDH19関連症候群で登録された4名はドラベ症候群の診断基準のうち除外診断以外のすべてを満たしており、除外診断の必要性が確認された。同様に除外診断が必要とされているレノックス・ガストー症候群について無作為に選んだ10名は、除外診断を使用しなくてもドラベ症候群の診断基準を満たすものはなかった。除外診断に含まれないてんかん症候群・原因疾患の中では、EIEE4名、Angelman症候群2名、Aicardi症候群1名、Rett症候群5名は全例ドラベ症候群の診断基準を満たさず、West症候群、Lennox-Gastaut症候群はそれぞれ10名を無作為に選んで検討したがいずれもドラベ症候群の診断基準を満たさなかった。CSWSを伴うてんかん10名の内9名はドラベ症候群の診断基準を満たさなかったが、1名は診断基準を満たしていた。遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん(EIMFS)は4名のうち3名がドラベ症候群の基準を満たしたが、主たる発作が焦点発作で脳波所見と発達面から鑑別は容易であった。

以上より、ドラベ症候群診断基準の特異度は90%(36/40)であった。

ドラベ症候群の発作にペランパネルが有効であること(50%で発作頻度を50%以上減少さ

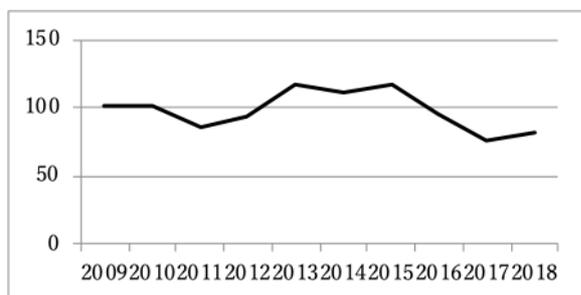
せる)、スチリペントールの服用継続率がCYP2C19 遺伝子多型によって異なる

(extensive metabolizer でスチリペントールの retention rate は高く、また持続期間も長い)ことを報告し、ドラベ症候群治療法の改善に寄与することができた。またドラベ症候群を含む難病の啓発活動を行った。

#### 141 海馬硬化を伴う内側側頭葉てんかん

レジストリに登録された197例を検討すると、女性109例、男性88例、既往に感染症8例、低酸素性エピソード2例、脳血管1例、免疫介在1例、腫瘍1例があったが、他は原因不明である。発症年齢は0-75歳(中央値11歳)、登録時年齢は4-77歳、知的発達は正常154例、軽度32例、中等度5例であった。認知併存症では記憶障害が26例で多く、次いで遂行機能障害7例であった。粗大な神経学的障害(麻痺)を認めたのは6例である。一方、精神症状は41例(感情障害13例、人格障害12例、幻覚妄想10例)に認めた。焦点発作(72例は両側全般化)の頻度は月単位76例、週単位43例、年単位38例、37例では発作が消失していた。117例が外科治療を受けていた。115例は就業しており、家事専念は32例、11例は学生、生活介護が必要なのは3例であった。

なお、国内27施設へのアンケートでは、手術数に大きな年次変化はない(図)が、最も手術件数の多かった2施設では明らかな減少傾向が認められ、内側側頭葉てんかんの手術は若干減少していることが示唆された。複雑型熱性けいれんの治療の改善が影響している可能性が指摘されており、片側けいれん・片麻痺・てんかん症候群(HHE 症候群)の減少と共通している。



図。国内 27 施設での内側側頭葉てんかん手術数の年次推移

なお、市民対象の講演と相談の会を複数回行った（井上、研究協力者・臼井）。

#### 142 ミオクローニー欠神てんかん

レジストリ登録は6人とどまった。女性4例、男性2例、発症年齢1-8歳（中央値4歳）、登録時年齢8-13歳、知的発達正常3例、自閉スペクトラム症2例、神経症状なし、発作（ミオクローヌス）頻度は日単位が2例、消失が2例、4例で2種以上の発作型があった。普通学級3例であった。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とともに制度利用をよびかける必要がある。なお、市民・医療従事者対象の啓発講座を複数回開催した。（井上、研究協力者・池田浩子）

#### 143 ミオクローニー脱力発作を伴うてんかん

登録例は11例（2020.3では18例）の分析では、女性3例、男性8例、発症年齢0-5歳（中央値3歳）、登録時年齢3-15歳（中央値6歳）、知的発達は正常4例、軽度2例、中等度以上4例、自閉スペクトラム症4例、神経症状1例（Glut1異常症）、発作は日単位5例、消失4例、4例で強直間代発作、3例で欠神もみられた。MRI異常は1例。4例で食事治療が行われていた。5例の学生のうち3例は特別支援校であった。なお、患者家族向けの一般公開講座を複数回行った。（伊藤）

#### 144 レノックス・ガストー症候群

レジストリでは105例登録されているが、情報の整った85例の分析では、登録時年齢は5歳から50歳（中央値17歳）、男性50名、女性35名。発

作型は、強直発作、欠神発作、スパズム、失立発作、ミオクローヌス発作を呈する例が多く、脳波では、全般性遅棘徐波やその他の全般性異常波、局在性棘波・鋭波が記録された症例が多かった。原疾患で、脳画像で同定可能なものは、結節性硬化症5例、脳奇形7名、血管腫・血管障害3例であった。治療は、抗てんかん薬のみによる治療が30例、ACTHやステロイドパルスが29例、食事療法が6例、てんかん外科手術施行例が37例で、外科手術の中では、脳梁離断術29例、迷走神経刺激術8例が多かった。発作予後は完全消失したものは2例のみで、ほぼ全例で発作は残存し、危険な失立発作を有する17例中、失立発作が消失したものは3例のみであった。知的予後は、1例を除き知的障害を呈し、中等度14例、重度21例、最重度40例であり、18歳以上の症例41例では、就労例は障害者雇用によるもの4例のみで、他は就労訓練中あるいは無職で、生活介護を受けているものが22例であった。以上から、発作は難治に経過し、知的予後・社会的予後共に不良であることがあらためて示された。

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GLUT1欠損症の患者会、先天性GPI欠損症の患者家族会で講演を行った。また（コロナウイルスのため集会は中止し）Online公開講座を大阪で開催した。（青天目）

#### 145 ウエスト症候群

レジストリにて360例集積されている。294例の分析では、女性138、男性156例、登録時年齢の中央値は3歳（0-51歳）、原因疾患は代謝異常2例、感染症3例、外傷2例、腫瘍1例、免疫介在性1例、変性疾患1例、神経皮膚症候群21例（結節性硬化症18例）、低酸素性虚血性疾患36例、脳血管障害6例、皮質発達異常47例（限局性皮質異形成24例、神経細胞移動異常症8例、片側巨脳症3例）であった。知的発達は250例で障害されてお

り、重度以上が 168 例であった。神経学的症状は 182 例に認め、57 例は未定額、108 例が寝たきりであった。40 例が自閉スペクトラム症と診断されている。発作ではスパズム以外に強直発作、強直間代発作、焦点発作もあり、120 例で 2 種類以上の発作型がみられた。主発作の頻度は日単位 193 例、週単位 16 例、月単位 8 例、年単位 5 例、69 例では消失していた。画像では 181 例で異常がみられた。207 例は ACTH 治療をうけ(11 例は薬物治療なし)、47 例でてんかん外科治療を受けていた。多くはまだ就学前であるが、学生は 76 人で、うち普通学級は 3 人であった。3 例は生活介護を受けていた。なお、日本小児神経学会の委員として、ウエスト症候群の「ACTH 療法を安全に施行するための提言(案)」、ウエスト症候群における ACTH 療法およびピガバトリンの CQ、Minds に準拠したガイドラインを策定中である。患者家族向けの一般公開講座を東京で複数回開催した。(伊藤)

#### 146 大田原症候群

登録を続行中であり、24 例の全国登録の分析では、女性 8 例、男性 16 例、病因では片側巨脳症 10 例、神経細胞移動異常症 1 例、限局性皮質異形成 1 例であった。知的発達は最重度 15 例、14 例が寝たきりであった。主発作はスパズムが 7 例、強直が 11 例、11 例が 2 つ以上の発作型があり、頻度は日単位が 15 例、発作消失は 7 例であった。MRI では 19 例に病変を認めた。10 例でてんかん外科治療を受けていた。就学年齢以上では特別支援学校に通い、1 例は生活介護が必要であった。

本疾患は指定難病ではレノックス・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ている。

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 2 例であり、極めて希な疾患である(齋藤)

#### 148 遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん

登録された 15 例をみると、女児 10 例、男児 5 例、遺伝子検査をした 10 例中 7 例で異常があり、KCNT1 異常が 5 例、SCN1A 異常が 2 例、その他 2 例であった。登録時年齢は 0-15 歳、全例で知的発達障害があり、11 例が最重度、10 例が寝たきり、発作は 10 例で日単位で反復し、週単位 2 例、消失は 1 例のみ。画像病変のあった 5 例は両側性であった。2 例が外科治療を受け、発作は消失していない。5 例が特別支援校に通学していた。(齋藤)

#### 149 片側痙攣・片麻痺・てんかん症候群

レジストリでは 6 例が登録されている。情報の整った 4 例は登録時年齢が 10 歳、17 歳(いずれも特別支援学校生)、43、44 歳(就労訓練)と高く、身体/認知障害を伴い、3 例ではいまでも発作が反復していた。(浜野)

#### 150 環状 20 番染色体症候群

29 例の使用薬の効果を後方視的に検討したところ、そもそも極めて難治ではあるが、ラモトリギン、バルプロ酸などいくつかの薬に反応することがあり、逆にレベチラセタムでは効果が少ないことがわかった。最近ではラコサミドが奏功した報告がいくつかある。また、リチウムが本症候群の発作と行動障害を改善したという興味深い報告があった。(資料 4)

レジストリに登録された 16 例の分析では、女性 11 例、男性 5 例、登録時年齢 6-65 歳(中央値 20 歳)、発症年齢 1-14 歳(中央値 7 歳)、知的発達は正常 6 例、軽度障害 6 例、中等度 4 例、神経症状はなし、自閉スペクトラム症 1 例、精神症状が 2 例で報告された。主発作は焦点発作 10 例、非けいれん性重積状態 4 例、

強直2例で、けいれん発作は4例でみられた。頻度は日単位14例、週単位と月単位がそれぞれ1例。画像病変は2例、2例が外科治療を受けていたが寛解していない。学生が7例、就職している人はいなかった。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。(井上、研究協力者・池田仁)

#### 151 ラスムッセン脳炎

小児期の発病率は2人/1000万人/年程度、有病率は2.0人/100万人程度と推定された。発症機序は細胞傷害性T細胞、ミクログリアなどの免疫因子による神経細胞死を主な機序としていると推定された。

レジストリでは22例が登録された。男性9例女性11例で、発症年齢は0-25歳(中央値4歳)、登録時年齢は10-48歳(中央値19歳)であった。知的発達は正常6例、軽度知的障害6例、中等度障害2例、重度障害3例、最重度障害1例、不明2例、運動機能障害では片麻痺13例、四肢麻痺2例、失調1例が見られた。主たる発作型の頻度は日単位11例、週単位5例、月単位3例、抑制1例であった。画像病変は一側大脳半球8例、局在病変4例、両側性2例、脳葉単位1例、微小病変1例、術後3例で、分布は前頭葉10例、側頭葉内側7例、頭頂葉7例、後頭葉7例、側頭葉内側以外4例、島3例、傍中心溝2例、その他3例であった。薬物治療は20例、ステロイドパルス治療は10例、ACTH治療は1例、てんかん外科治療は9例に行われていた。社会生活状態は学生(特別支援級・校)8例、学生(普通)3例、就労(障害、パート・アルバイト含む)3例、無職(就労訓練、生活介護と家事(専業主婦含む)以外)3例、就労訓練1例、家事(専業主婦含む)1例、生活介護が必要1例であった。

診療ガイドラインの策定：発症機序、慢性期病態機序部分のデータを完成した。患者会にて講演会を行った。(高橋)

#### 152 PCDH19関連症候群

レジストリでは現時点で10人を登録し、継続中である。このうち9例の分析では、全員女性、発症年齢は0歳から2歳、登録時年齢は3歳から16歳(平均10歳)、知的障害はなし4例、軽度1例、中等度4例であった。7例で自閉スペクトラム症があった。全員に神経症状はなし。主要発作は複雑部分発作5例、部分運動発作1例、けいれん発作3例で、8例で発熱が誘因であった。4例で2種類以上の発作型があり、頻度は日単位が1例、発作消失は2例であった。普通学級に2例が通っていた。

福岡大学にて変異を同定した57症例と、既報の223症例の合計280症例のPCDH19遺伝子変異について、ミスセンス変異と、トランケーティング変異の2群に大別し、各変異の挿入位置と臨床情報を比較した。ミスセンス、トランケーティング変異のそれぞれで、ECドメイン3とECドメイン4に変異のホットスポット(c.1019A>Gとc.1091dupC)が存在した。ECドメイン1~4のトランケーティング変異はPCDH19の接合機能を消失することで、一方のECドメイン5~最終エクソン上流のトランケーティング変異は、no sense mediated decay(NMD)を免れ、ECドメイン1~4が残存し、PCDH19の接合機能を保持した異常分子を生成することで、病態に関与していることが想定された。臨床情報を比較した結果、後者の変異群を持つ患者は、前者の変異群やミスセンス変異を持つ患者よりも遅発発症となる傾向にあること、また、知的障害の程度が軽症となる傾向にあることが明らかとなった。(廣瀬)

#### 154 徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症

72例について個別の薬剤効果を検証したところ、76例(84.4%)では6ヶ月以上発作が消失していた。このうち72例について個別の薬剤効果を検証したところ、レベチラセタムなどの新

薬だけでなく、フェニトイン、スルチアム、エトスクシミド、ニトラゼパムなどの旧薬でも効果があることがわかった。25例が9-25歳で薬剤治療を中止し、1年以上発作を認めなかった。これらでは脳波が正常化していた症例が多かった。(資料5)。

レジストリに登録された36例の分析では、女性11例、男性25例、原因疾患は皮質発達異常(多小脳回など4例、皮質異形成3例など)が8例、感染症1例、低酸素性虚血1例で、他は不明であった。てんかんの発症年齢は0-7歳(中央値3歳)、登録時年齢は4-19歳(中央値9歳)。知的には正常10例、軽度障害12例、中等度8例、重度以上6例で、自閉スペクトラム症16例、神経学的障害(麻痺、失調など)は15例に認めた。主発作型は焦点発作21例、欠神8例、強直や間代7例で、頻度は日単位6例、週単位2例、月単位4例、年単位7例で、17例では発作消失していた。2種類以上の発作型は28例でみられた。MRIの異常は15例、てんかん外科治療は6例で受けていた。25例の学生のうち9例は普通学級であった。(井上、池田浩)

半自動検出法で本症候群の高周波振動HF0を検討したところ、多数の棘波のみならず高頻度にripple帯域 HF0が検出され、HF0の増加が単に棘波の増加に随伴するものではなく、個々の棘波あたりのHF0も顕著に増加していることが解明され、認知・言語障害の発現と密接に関係していること、つまり病的な高周波が生理的な高周波に対して干渉などの作用で影響を与えることでてんかん性脳症における高次脳機能障害が生じた可能性があることが示唆された。

(小林)

#### 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。稀少てんかんの中でも特に稀少な症候群であることが確認された。(浜野)

#### 157 スタージ・ウェーバー症候群

診断基準では、非典型例においては、顔面ポートワイン斑や頭蓋内毛細血管奇形からのGNAQ遺伝子モザイク変異の同定を必要としている。スタージウェーバー症候群が難病に指定されて以降、頭蓋内毛細血管奇形の遺伝子検索を行った例は4例、顔面ポートワイン斑からも4例であった。診断確定目的のみの生検は、患者への身体的および精神的負担が大きいため結果と考えられる。さらに、遺伝子検査が可能な施設が本邦で1施設に限られる事からも、本検査は現実的ではない。このため、スタージウェーバー症候群の指定難病制度に対する現行問題点は、成人例への制度不周知と遺伝子検査を必要とする診断基準である。よって、成人科への周知とともに、臨床所見と症状による診断基準への改定が必要である。

現在までのレジストリ登録数は46例である。35例の分析では、女性18例、男性17例、てんかんの発症年齢は0-27歳(中央値0歳)、登録時年齢は0-60歳(中央値5歳)。知的には正常13例、軽度障害10例、中等度7例、重度以上4例で、遂行機能障害3例、神経学的障害は16例(麻痺13例)に認めた。主発作型は複雑部分発作14例がもっとも多く、頻度は日単位3例、週単位5例、月単位9例、年単位12例で、6例では発作消失していた。2種類以上の発作型は22例でみられた。てんかん外科治療は24例で行われていた。10例の学生のうち2例が普通学級であった。就労は1例であった。なお、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。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、川上)

#### 309 進行性ミオクローヌステんかん

良性成人型家族性ミオクローヌステんかん(BAFME)の遺伝子解析研究が進んでいる。またAMPAR受容体拮抗作用を有する抗てんかん薬が特効薬的作用を示すことが明らかになっている。レ

ジストリでは35例が登録されている。BAFME5例、ULG2例、DRPLA6例などである。進行性ミオクローヌスてんかんや無酸素脳症で認める皮質ミオクローヌスに対して、ペランパネルが著効を示しADLが著しく改善することを後方視的症例蓄積検討で明らかにした。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。(池田)

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50例、89例登録済み)、他研究班と連携して研究をすすめ、臨床評価・重症度評価の再検討(156)、ガイドライン策定(158)を準備している。

情報の整ったレット症候群37例は全員女性で、35例で遺伝子異常があり(2例は未検査)、発症年齢は0歳から17歳(平均4歳)、登録時年齢は5歳から44歳(平均14歳)、全例が中等度以上の知的障害で31例は最重度、自閉スペクトラム症が25例、全員に神経症状(麻痺、不随意運動、摂食障害、自律神経障害など)があり、睡眠障害も14例でみられた。発作は複雑部分発作、強直発作、強直間代発作の順に多く、日単位は4例であるものの、発作消失は11例にすぎなかった。10例では2種類以上の発作があった。全例が薬物治療を継続しており、10例は生活介護が必要な状態であった。なお、国際的に使用されているレット症候群の重症度分類の日本語訳を完成させた。(松石)

結節性硬化症のレジストリ登録74例の検討では、発症年齢は0歳から16歳(平均1.5歳)、登録時年齢は0歳から48歳(平均12歳)、てんかん診断はウエスト症候群18例、レノックス・ガストー症候群5例、焦点てんかん50例、新生児てんかん1例であった。遺伝子異常が7例で、多くが未検査であった。知的発達正常14例、軽度20例、中等度14例、重度8例、最重度16例

であった。神経症状は56例でみられなかった。自閉スペクトラム症は26例にみられた。主となる発作はスパズム20例、強直13例、強直間代発作4例、部分運動発作9例、複雑部分発作25例であった。48例で2種類以上の発作があった。発作頻度は日単位35例、週単位13例、月単位7例、年単位3例で、16例では発作消失していた。MRIは全例で病変があり、60例で多病変が多葉にみられていた。20例では外科手術を受けていた。普通学級生が10例、就職例が2例あったが、生活介護も9例あった。(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

診断基準案策定の一環として、疑い症例を含む自験例の111例を対象に、operational definitionとして診断アルゴリズムを提唱した(坂本ら、臨床神経学2018; 58: 609 - 616)(資料6)。レジストリでは44例が登録されている。抗NMDAR抗体脳炎は2例、抗VGKC複合体抗体脳炎は5例で、他はその他であり、多様な病態が含まれている。本疾患は小児慢性特定疾病では承認されているため、指定難病でも申請を目指している。(池田)

### ・異形成性腫瘍

レジストリでは25例が登録されている。胚芽異形成性神経上皮腫瘍は13例、神経節膠腫は12例で、25人中20人が外科治療を受けており、14人で発作が消失している。残りの5人については2人が日単位、1人が週単位、2人が月単位で発作が残存した。発症年齢は0-36歳(平均7.2歳)であり、約半数の12人で精神発達遅滞を認めたことから、発作コントロール以外にも社会的援助を要する割合が高い。本疾患ではてんかんで発症することが非常に多いため、啓発が重要である。近

年、てんかん発作を主症状とする低悪性度(Gr. - )神経上皮腫瘍に対し LEAT (Low-grade epilepsy-associated neuroepithelial tumours) というカテゴリーが提唱されるようになり、本研究班においても疾患群の枠組み再考の必要性が考えられる。(松尾)

#### ・視床下部過誤腫症候群

レジストリに登録された72例の分析では、女性33例、男性39例、発症年齢0-10歳(中央値0歳)、登録時年齢2-53歳(中央値10歳)、知的発達は正常47例、軽度障害13例、中等度7例、重度以上5例、ADHD7例、行動障害4例、笑い発作の頻度は日単位16例、週単位4例、52例では発作は消失していた。笑い発作以外の発作型は48例で認めた(強直発作11例、スパズム4例、けいれん発作8例、焦点発作24例)。外科治療は70例で行われていた。学生が41例(普通学級29例)、7例が就労していた。外科治療による発作の消失・減少が良好な発達・社会参加につながっていると思われる

なお、本症候群150例の定位温熱凝固術の効果を検証し、4回までの反復施行で最終的に90%の症例で発作が消失したことを報告した。

国際視床下部過誤腫シンポジウムにおいて、コアメンバーによるシステムティックレビューの作成、ガイドラインを作成する予定である。(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再作成中である。レジストリに登録されたCDKL5遺伝子関連てんかん8例では、全員が女性、4例がウエスト症候群、3例が焦点てんかん、発症年齢は0歳、登録時年齢0-31歳(中央値8歳)、知的発達は全例が重度以上の障害、3例が自閉スペクトラム症、3例が座位のみ可、5例が寝たきりであった。発作はスパズムが5例、強直発作が1例、焦点発作が2例、発作頻度は日単位5例、週単位2例、月単位1例であった。6例では発作

型は2種類以上あった。画像では両側性病変が3例、2例は外科治療を受けていた。学生が4例(特別支援)、生活介護が1例であった。なお、市民公開講座およびメディカルスタッフを対象としたメディカルスタッフセミナーを開催した。(本田)

#### ・血管奇形に伴うてんかん

レジストリでは海綿状血管腫27例、脳動静脈奇形12例が登録されている。海綿状血管腫(部位は側頭葉が18例、前頭葉が2例、他・多脳葉が7例)は女性16例、男性11例、1例のレノックス・ガストー症候群を除いて焦点てんかん、発症年齢は1-73歳(中央値22歳)、登録時年齢2-76歳(中央値39歳)、知的発達は正常23例、記憶障害が3例、麻痺が2例、感情障害2例、主発作は複雑部分発作が17例でもっとも多く(16例が2つ以上の発作型)、頻度は月単位が8例、週単位5例、日単位2例、年単位8例、4例では発作消失していた。てんかん外科治療は10例が受けた。15例が就労、6例が家事専念、3例が学生であった。制度を利用している人は6例であった。

脳動静脈奇形(前頭葉4例、側頭葉2例、複数脳葉が5例)は女性4例、男性8例、発症年齢は1-34歳(中央値24歳)、登録時年齢は7-59歳(中央値41歳)、10例に知的発達の障害なし、3例で記憶障害、2例で遂行機能障害、2例で麻痺、2例で感情障害。発作型は複雑部分発作5例、強直間代発作6例、頻度は6例で年単位、2例で月単位、1例週単位、3例で消失。てんかん外科治療は5例で受けていた。4例が就労、2例が家事専念、2例が学生、3例が無職であった。8例が制度を利用していた。登録症例数は少しずつ増えている。(白水)

#### ・ビタミンB6依存性てんかん

ビタミンB6依存性てんかんについては、既診断症例の情報から、その診断にはビタミンB6製剤が有効であるといった臨床症状が重要であり、いくつかのビタミンB6代謝物の血中・髄

液中の濃度や、既報告の関連遺伝子( *ALDH7A1*、*PNPO*、*PROSC* )変異が参考となると考えられた。それらの要素を取り入れた暫定診断基準案を作成した(資料7)。(奥村)

・欠神を伴う眼瞼ミオクローヌス

診断基準案の改訂を行っている。レジストリにはまだ登録例はない。(白石)

・外傷によるてんかん

レジストリに登録 34 例の分析では、女性 5 例、男性 29 例、診断は 2 例のウエスト症候群、1 例の全般てんかん以外は焦点てんかん、発症年齢 0-73 歳(中央値 17 歳)、登録時年齢 0-77 歳(中央値 40 歳)、知的障害は 16 例で無し、軽度障害 6 例、中等度 4 例、重度以上 7 例、記憶障害 4 例、遂行機能障害 5 例、麻痺 12 例、精神症状 5 例、発作は複雑部分発作 16 例がもっとも多く、ついで強直間代発作 9 例、その他の焦点発作 5 例、スパズム 2 例、19 例で 2 種類以上の発作型があり、主発作の頻度は日単位 5 例、週単位 3 例、月単位 6 例、年単位 13 例、7 例では発作は消失していた。病変部位は前頭葉 8 例のほかは多脳葉にまたがっていることが多かった。てんかん外科治療は 7 例で施行され、社会生活は就労 18 例、特別支援学生 3 例、生活介護 5 例と幅があった。制度は 27 例で利用されていた。(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した。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 33 人、染色体異常 112 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 94 例に達している。先天性グリコシル化異常症の診断サポート事業を継続した。Aminoacyl-tRNA synthetases(ARSs)の遺伝子異常を同定し、その臨床像を検証した。(岡本)

### 3) 疾患登録

平成26年11月から疾患登録をすすめているが、令和2年3月現在での登録症例2733例である。2019年11月30日までに登録された症例2561例の内訳は、その他の焦点てんかんが1140人と最も多く(44.5%)、West症候群351、海馬硬化症を伴う内側側頭葉てんかん207が次に多かった。原因疾患は、皮質発達異常による奇形が308人(12.0%)であったが、規定の原因疾患にあてはまらないものや不明が1437人(56.1%)を占めた(資料8)。5人において診断の移行が確認された。登録例のうち22人の死亡があった。遺伝子異常が289人に、染色体異常が116人に認められた(嘉田)

レジストリに登録された各疾患を比較した(資料9)。アイカルディ症候群、PCDH19 関連症候群、レット 症候群、CDKL5 遺伝子関連てんかんは女兒にしか生じない。その他では、疾患によっては多少の性差がみられる。

アイカルディ症候群、ドラベ症候群(、ウエスト症候群、大田原症候群、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん、PCDH19 関連症候群、CDKL5 遺伝子関連てんかんは乳児期に発症し、次いで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、徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症、視床下部過誤腫による笑い発作は幼児期に、その他のてんかんは小児期ではあるが幅広い発症年齢を示す。もっとも高い年齢で発症するのが血管奇形、外傷等である。

アイカルディ症候群、レノックス・ガストー症候群、大田原症候群、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん、レット 症候群、アンジェルマン症候群、CDKL5 遺伝子関連てんかんでは、著しい知的発達障害がみられる。

自閉スペクトラム症は多くみられる障害であり、レット 症候群、ドラベ症候群では半数

以上、徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症、ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん、結節性硬化症、ミオクロニー欠神てんかん、レノックス・ガストー症候群で1/4以上の症例でみられたが、次いで限局性皮質異形成や異形成性腫瘍でも20%以上の症例で認められたのは注目に値する。なお、ADHDはCDKL5 遺伝子関連てんかんや視床下部過誤腫が多かった。

アイカルディ症候群、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん、CDKL5 遺伝子関連てんかん、大田原症候群では、半数以上が寝たきりとなっている。失調はドラベ症候群とアンジェルマン症候群で1/3以上の症例でみられた。レット 症候群やアンジェルマン症候群では睡眠障害が1/3以上の症例でみられる。

発作が日単位でみられるのはアイカルディ症候群、環状20番染色体症候群、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん、ウエスト症候群、CDKL5 遺伝子関連てんかん、大田原症候群、レノックス・ガストー症候群、ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん、ラスムッセン症候群の順で、半数以上の症例であった。一方、発作消失例が多いのは視床下部過誤腫、異形成性腫瘍、片側巨脳症の順で、これは外科治療が可能であるためであるが、徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症、ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん、ミオクロニー欠神てんかん、レット 症候群でも30%以上の症例で発作消失しており、これは自然な経過を反映していると思われる。

外科治療は視床下部過誤腫、片側巨脳症、異形成性腫瘍、海馬硬化症を伴う内側側頭葉てんかん、海綿状血管腫、スタージウエーバー症候群では50%以上の症例で施行されており、限局性皮質異形成なども50%に近い。

食事治療はドラベ症候群とレノックス・ガストー症候群、ミオクロニー脱力発作を伴うて

んかんで行われていた。

なお、レジストリのアクセスは利便性がよく、入力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。このRESRを基に新規研究(病理研究、死因研究)が開始され、また他研究との連携(AMED 加藤班)も行われた。なお疾患レジストリおよび死因レジストリは、日本てんかん学会倫理委員会の承認を得て日本てんかん学会の支援を得ることが可能になったため、今後さらに登録の増加が期待される。(斎藤)

#### 4) 死因研究

てんかんの死因・死亡状況に関するレジストリを継続している。データを集積することにより、ケアの改善に資する。現在、11施設から42例が登録されており、死因の内訳は突然死SUDEP 15例、病死 15例、溺死(入浴中・浴槽内) 3例、自殺 5例、てんかん重積2例、発作による外傷・転落死1例、不明1例であった。もっとも頻度の多かったSUDEP例の死亡時の年齢は5~9歳まで広く分布していた。13例が男性と大多数を占めた。おそらく睡眠中に起きたと考えられる例が8例、強直間代発作を有する例が9例と過半数を占めた(資料は分担報告にあり)。(神)

#### 5) 病理研究

稀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、レジストリを構築している。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、てんかん脳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。

135 例の病理組織をすでに解析している。診断対象症例の多くが乳幼児期あるいは小児期の発症例であった。(柿田)

#### 6) 稀少難治性てんかんの遺伝子解析ケースーション

Dravet 症候群/ PCDH19 関連てんかんの 192 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%ずつ認められた。

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。

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：<https://www.scn1a.net>)を運用している。(廣瀬)

#### 7) 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型のとてんかん発作の前向きコホート研究をすすめた。限局性皮質異形成II型を対象とした医師主導治験(シロリムス単群試験)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し、2018年9月より登録をはじめ、63例を登録した。今後はこのコホートで経過観察を行う。(井上、嘉田)

#### 8) 稀少てんかん疾患を対象とした地域難病ケアシステム

稀少てんかんのほとんどは小児期に発症し、引き続き成人期以降も治療を要するため、トランジション、成人移行期診療での継続的な診療のための転医は稀少てんかんにおける共通する大きな課題の一つである。小児病院の成人移

行期診療の課題を明らかにするために、2019年5月までの49か月間に成人診療科へ転医した150例(1年あたり44例)を検討したところ、転医時年齢は平均 $18.9 \pm 2.9$ 歳、転医時の状況は運動能力では歩行可能が82%で、常時臥床が16%、知的障害を有するものは64%を占め、発作抑制状況では、1年以上発作が抑制されていた症例が59.3%、年・月単位の再発が24%、連日～週単位が16.6%を占めた。移行先は地域の研究会などを通じ当施設スタッフとも面識がある無床のてんかん専門医のクリニックがおよそ半数、ついで総合病院23.3%、大学病院19.3%、非てんかん専門医のクリニック6.7%で、療育施設4.7%であった。

顔の見える関係のなかで、地域の多様性を理解した転医が重要で、その柔軟な対応を可能とする情報共有、転医元が積極的に成人移行期医療の情報センター化すること、気管切開、胃瘻等の器具を使用する重度の障害を有する症例の転医においては地域の救急医療機関と連携ができて訪問診療医・在宅診療医の存在が鍵になること、重症心身障害児・者の円滑な転医のためには地域に根ざした訪問診療医・在宅診療医と救急医療機関の存在、そして両者の連携を強化することが重要であることが明らかになった。

結節性硬化症に関しては、TSCボードを設立し、受診歴のある結節性硬化症48例の診療状況を調査した。多臓器の疾患であるため、3科以上の併診症例が44%、併診診療科数の中央値は4科の上、療育施設での受診とあわせ、病変の重症度に応じて他施設の特定診療科(多くは泌尿器科)受診を要することが稀ではなく、地域難病ケアシステムの構築が最も必要な疾患の一つであることが認識された。(浜野)

#### 9) てんかんのある乳幼児における保育所就園及び保護者就業に関する実態調査

ドラベ症候群とウエスト症候群につき、保育所就園及び保護者就業についての実態調査を患者家族会と協力して行い、保育所の就園は低率、入通園制限は高率であり、その保護者、特に母親の就業率は低率であることが明らかになった。東京女子医科大学病院小児科に通院中の全てのてんかんのある患児において、保育所就園と保護者就業に関する予備的調査を実施したところ、その重症度と関連して、保育所への就園、条件や制限、また、保護者の就業に影響することが示唆された。そこで、地域対象を拡げ、2019年12月～2020年2月に全国8施設を受診した15歳以下の小学校就学前にてんかんと診断された患児について、その保護者に対し匿名形式のウェブアンケート調査を実施した。計89名より回答を得た。保育所への通園経験は49.4%にあり、入園や通園の条件や制限は24.4%、通園時間内でのてんかん発作は75.0%、重積発作は12.5%、発作による救急車搬送は22.5%、発作に関連した外傷は10.0%にあった。また、母親のうち22.9%に就労に影響があった。このように、一部のてんかんの患児においては入園や通園に条件や制限があり、また、その母親においては就労への影響があることが示唆され、てんかんのある乳幼児における保育のガイドラインの策定の必要性が明らかになった。(伊藤)

#### 10) 疾病学習

疾患について患者・家族がよく理解することは生活の質を高め、また疾患への取り組みを改善する。これまで子どもと親のための体系的な疾患教育プログラムはなかったため、欧州発祥のfamosesを導入し、テキストとトレーナーマニュアルを翻訳・出版し(2018年10月)、トレーナー研修会を行い、実際に子どものプログラムと親のプログラムを実施した。これまで18名の親の評価では、てんかんの知識、子どもの自律への促し、コーピング、ストレスの軽減に有

意な効果がみられ、子どもではてんかんへの知識が増えるとともに行動の改善が目立った。

#### 11) 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(資料9)。

冊子「てんかんに指定難病ガイド第2版」を作成し、全国の関係機関、患者団体等に配布した。

#### 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、疾患概要の修正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。

132先天性核上性球麻痺、135アイカルディ症候群、151ラスムッセン脳炎、ビタミンB6依存性てんかんにつき、診療ガイドライン草案、暫定診断基準案を策定した。他の疾患についても作成が進行中である。140ドラベ症候群では診断基準の感度・特異度を検討、自己免疫性てんかんは診断アルゴリズムを提唱した。

指定難病の多くは小児期に発病するが、成人期以降にも継続して医療が必要となる。このため、円滑な成人期てんかん診療への移行・成人診療科への転医が必要であり、成人診療科への転医の実態を調査し、顔の見える関係のなかでの地域の多様性を理解し、柔軟な対応を可能とする情報共有、連携の必要性を把握した。

指定難病の多くが小児期に発病するため、家族にも大きな影響をもたらす。伊藤が行った調査では、一部のてんかんの患児において入園や通園に条件や制限があり、また、その

母親においては就労への影響があることが示唆され、てんかんのある乳幼児における保育のガイドラインの策定の必要性が明らかになった。

患児・家族の疾患への取り組みを改善するためのツールとして、患者教育プログラム famoses の実践を継続した。

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。研究班主催の講演会も大阪で開催した。当研究班オリジナルの冊子（稀少てんかんに関する調査研究班。てんかんの指定難病ガイド第2版。日興美術、静岡、2020）を発行し、全国に配布した。

上記の指定難病以外に、指定難病の候補となりうる8つの疾患につき、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・診断基準等を確立していく予定である。

疾患レジストリでは、てんかんにかかわる幅広いスペクトラムで、難病行政に貢献するデータが得られると思われる。アクセスのよい比較的簡便な負担の少ない入力で登録でき、アウト形式を採用したことと相俟って、症例数が順調に伸びている。

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、特に難治てんかんで高い。今年度データベースが稼働した死因研究では登録が順調に行われており、死因におけるSUDEPの頻度の高さを再確認しつつあり、病態解明および予防に向けた研究のためのわが国ではじめての疫学的エビデンスが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運営を開始し、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レーションとして構築された遺伝子変異データベースでは、すでに多くの変異が登録されており、特にドラベ症候群やPCDH19関連てんかんの正確な診断を可能にし、制度の運用に役立つことが期待される。

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、AMED加藤班との医師主導治験（単群試験）の比較参照研究は順調に行われている。さらにAMED寺田班とも、地域難病連携ケアシステムの整備につき、連携を行った。

## 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、疾患概要に若干の修正が必要であり、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から重症度分類の修正も必要である。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を推進した。また、難病患児を有することの家族生活への影響も調査した。

指定難病の教育・啓発活動の必要性を考察し、実際に積極的に教育を行っている。

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、今後も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行った。

## 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. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Perucca E, Sabers A, Thomas SV, Vajda F; EURAP Study Group. Declining malformation rates with changed antiepileptic drug prescribing: An observational study. *Neurology*. 2019 Aug 27;93(9):e831-e840. doi: 10.1212/WNL.0000000000008001. Epub 2019 Aug 7. PubMed PMID: 31391249.
2. Yoshitomi S, Takahashi Y, Yamaguchi T, Imai K, Ishii A, Hirose S, Inoue Y. Efficacy and tolerability of perampanel in pediatric patients with Dravet syndrome. *Epilepsy Res*. 2019 Apr 21;154:34-38. doi: 10.1016/j.eplesyres.2019.02.014.
3. Nitta N, Usui N, Kondo A, Tottori T, Terada K, Araki Y, Nakaoka K, Kawaguchi N, Idebuchi G, Nozaki K, Inoue Y. Semiology of hyperkinetic seizures of frontal versus temporal lobe origin. *Epileptic Disord*. 2019 Apr 1;21(2):154-165. doi: 10.1684/epd.2019.1047. PMID: 31010798
4. Yamamoto Y, Takahashi Y, Imai K, Ohta A, Kagawa Y, Inoue Y. Prevalence and risk factors for hyponatremia in adult epilepsy patients: A Large-scale cross-sectional cohort study. *Seizure*: 2019; 73: 26- 30.
5. 井上有史、西田拓司、福多真史、加藤昌明、渡邊雅子、岡本暁彦、松谷一弘、住友健太。18歳以上の日本人成人てんかん患者1641例に対するperampanelの有効性評価。臨床精神薬理 2019; 22: 733-47.
6. Maizuliana H, Usui N, Terada K, Kondo A, Inoue Y. Clinical, semiological, electroencephalographic, and neuropsychological features of "pure" neocortical temporal lobe epilepsy. *Epileptic Disord*. 2020 Feb 1;22(1):55-65. doi: 10.1684/epd.2020.1132. PubMed PMID: 32031536.
7. Araki K, Nakamura T, Takeuchi Y, Morozumi S, Horie K, Kobayashi Y, Kawakami O, Sobue F, Ueda T, Hamada K, Ando T, Inoue Y, Yasui K, Morozumi K, Maruyama S, Katsuno M. Pharmacological monitoring of antiepileptic drugs in epilepsy patients on haemodialysis. *Epileptic Disord*. 2020 Feb 1;22(1):90-102. doi:10.1684/epd.2020.1139. PubMed PMID: 32031531.
8. Epi25 Collaborative. Ultra-Rare Genetic Variation in the Epilepsies: A Whole-Exome Sequencing Study of 17,606 Individuals. *Am J Hum Genet*. 2019 Aug 1;105(2):267-282. doi: 10.1016/j.ajhg.2019.05.020. Epub 2019 Jul 18. PubMed PMID:31327507; PubMed Central PMCID: PMC6698801.
9. Yamamoto Y, Takahashi Y, Ikeda H, Imai K, Kagawa Y, Inoue Y. Impact of CYP2C19 Phenotypes on Clinical Efficacy of Stiripentol in Japanese Patients With Dravet Syndrome. *Ther Drug Monit*. 2020 Apr;42(2):302-308. doi: 10.1097/FTD.0000000000000676. PubMed PMID: 31318844.

#### 総説他

1. 山本吉章、井上有史 . 新薬展望2019 . 抗てんかん薬 医薬ジャーナル 2019 ; 55 : 247-249 .

2. 井上有史. 連携と情報発信で適切な受診を促す生活支える包括的な連携構築が課題. CASE STUDY1, ANECYS, 2019 Winter, 4-8.
3. 川口典彦、井上有史。てんかん発作消失後の抗てんかん薬の治療終結についての考え方。臨床精神薬理 2019; 22: 821-5.
4. 大谷英之、井上有史。女性とてんかん。Clinician 2019; 673: 426-34.
5. 井上有史。成人てんかんの薬物療法。日本医学会雑誌 2019;148(9): 1721-5.
6. 井上有史。てんかんの内科治療。福井・高木・小室編、今日の治療指針2020。医学書院、2020: 992-3.
7. 井上有史。抗てんかん薬の作用機序。臨床精神薬理 2020;23:401-8.

#### 書籍

1. Inoue Y, Wolf P. Complex reflex epilepsies. In: Bureau M, Genton P, Dravet C, Delgado-Escueta AV, Guerrini R, Tassinari CA, Thomas P, Wolf P, eds., Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. John Libbey, Montrouge, 2019: 521-35.
2. 川口典彦、寺田清人、井上有史。てんかん：成人。日本臨床神経生理学学会編。臨床脳波を基礎から学ぶ人のために。第2版、診断と治療社、2019:126-135.

#### 発表・講演等

1. Inoue Y. Group self-management education course in Japan. 50Jahre Epileptologie in Deutschland, Der Einfluss vo

n Peter Wolf und Schülern, Dresden, 13 April, 2019

2. 井上有史。てんかんケアについて。漆山てんかん懇話会、静岡、2019.6.8
3. Inoue Y, Du X, Hoshii N, Sasamoto H. Safety and efficacy of adjunctive lacosamide in Chinese and Japanese adult epilepsy patients with focal seizures: interim data from an open-label extension trial. 33rd IEC, Bangkok, 2019.6.22-26
4. 井上有史。てんかんの精神症状をめぐって。精神科医のためのてんかん勉強会、大阪、2019.9.17
5. Inoue Y. Indication of epilepsy surgery/patient selection. CAO A Epilepsy Surgery Course, Ulaanbaatar, 2019.10.16
6. Inoue Y. Presurgical examination (advanced). CAO A Epilepsy Surgery Course, Ulaanbaatar, 2019.10.16
7. 井上有史。よくわかる てんかん診療のコツ。東部地区てんかん治療医療連携研修会、鳥取医療センター、2019.11.14

その他：パープルデイ大阪2020：ONLINE市民公開講座を企画協力・共催，2020.3.20，大阪

#### 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

### 先天性核上性球麻痺（ウースター・ドロート症候群） 診療ガイドライン（案）

#### 1. 診断・分類、鑑別

Q1：先天性核上性球麻痺の診断の具体的手順はどうすべきか？

まず臨床所見として先天性偽性球麻痺を確認し、次に頭部画像検査によって脳病変を認めないことを確認する。（グレード B）

#### 【解説】

先天性核上性球麻痺の臨床所見として特徴的であるのは、出生時からの嚥下もしくは摂食困難と、その後の精神発達において認知機能や言語理解能力と比較して優位に表出性言語発達が遅れることである<sup>4)</sup>。偽性球麻痺は随意運動と無意識的な自動運動との解離が大きく、例えば、意図せず表出される表情変化は保たれるなどの所見がみられる<sup>3)</sup>。合併症として、胃食道逆流症、誤嚥・誤嚥性肺炎、小奇形（高口蓋、顎関節拘縮、内反足など）、四肢の拘縮、運動発達遅滞、軽度四肢麻痺、錐体路症状、上肢の巧緻性低下、精神発達遅滞、知能障害、学習障害、模倣能力の低下、注意欠陥・多動性障害（ADHD）、自閉スペクトラム症、眼球運動障害、てんかん発作・脳波異常を併発することがある<sup>1)</sup>。偽性球麻痺を呈し、かつ、脳構造異常を伴う疾患との鑑別のために頭部画像検査により脳病変がないことを確認する（Q3 参照）。

Q2：先天性核上性球麻痺と鑑別されるべき疾患はなにか？

球症状を呈する重度の四肢麻痺、下位ニューロン、筋疾患、口腔・舌・咽頭の構造異常を除外する必要がある。（グレード B）

偽性球麻痺を呈する疾患として、シルビウス裂近傍領域の脳病変を示す神経細胞移動異常症（指定難病 138）および同領域の脳損傷により発症する Foix-Chavany-Marie syndrome を鑑別する。（グレード B）

#### 【解説】

先天性核上性球麻痺は、胎児から新生児期の非進行性脳障害により咽頭喉頭部（球筋）の運動障害を来し、嚥下、摂食、会話、唾液コントロールの機能が低下する。症状は成長に伴って変化するが、消失することはない。経過は脳性麻痺に似るが、上下肢の運動障害はないか、あっても軽度である<sup>1), 2)</sup>。臨床所見から重度の四肢麻痺とは容易に鑑別される。また、下位ニューロン又は筋疾患による球麻痺（舌の弱力・線維束攣縮・萎縮の存在、下顎反射の消失）や口腔・舌・咽頭の構造異常のみによる口腔機能異常（舌小帯短縮、粘膜下口蓋裂など）も除外される<sup>3), 4)</sup>。

広義の先天性核上性球麻痺は偽性球麻痺を主症状とする先天性疾患を包含する概念であり、シルビウス裂近傍領域の脳病変を伴う疾患も含める。ここで定義する狭義の先天性核上性球麻痺においては、脳病変は伴わない<sup>1)</sup>。鑑別疾患となる多小脳回（傍シルビウス裂症候群）は神経細胞移動異常症（指定難病 138）<sup>5)</sup>に分類され、構語障害や嚥下障害などの偽性球麻痺症状を伴う<sup>3), 6)</sup>。同じく偽性球麻痺を呈する Foix-Chavany-Marie syndrome は、シルビウス裂近傍領域の脳損傷によって発症する<sup>7)</sup>。いずれも、頭部 MRI による画像所見により除外することが可能である（Q3 参照）。

## 2. 検査

Q3：先天性核上性球麻痺に必要な脳形態画像検査はなにか？

偽性球麻痺を呈し、脳構造異常を伴う疾患との鑑別のために頭部 MRI 検査が必要である。(グレード B)

### 【解説】

先天性核上性球麻痺以外にも、シルビウス裂近傍領域の脳形成異常や脳損傷などの脳構造異常がある疾患は偽性球麻痺症状を呈する。これらとの鑑別のために、頭部 MRI 検査が有用である<sup>3), 7)</sup>。多小脳回(傍シルビウス裂症候群)は、頭部 MRI 画像にて脳溝異常パターン、皮質の肥厚、皮質白質境界不整、周囲の髄鞘化異常などの所見で診断される<sup>8), 9)</sup>。また、Foix-Chavany-Marie syndrome は、シルビウス裂近傍領域の脳梗塞などの獲得性脳損傷所見によって診断される<sup>10), 11)</sup>。

## 3. 治療

Q4：先天性核上性球麻痺のコミュニケーション障害への対応はどう進めれば良いか

脳性麻痺児のコミュニケーション障害への対応に準じて実施されることが勧められる。(グレード C)

### 【解説】

先天性核上性球麻痺のコミュニケーション障害は、認知機能や言語理解能力と比較して優位に表出性言語発達が遅れることが特徴である。先天性核上性球麻痺に特異的な対応方法はなく<sup>4)</sup>、脳性麻痺児のコミュニケーション障害への対応に準じて実施されることが勧められる。(脳性麻痺リハビリテーションガイドライン<sup>12)</sup>参照)

Q5：先天性核上性球麻痺の嚥下障害の治療はどうするか

脳性麻痺児の嚥下障害の治療に準じて実施されることが勧められる。(グレード C)

### 【解説】

先天性核上性球麻痺は、出生時から嚥下の困難さを呈する。症状は成長に伴って変化し、症状がほぼ軽快する場合もあるが、成長した後も年齢不相応な唾液コントロール障害や摂食困難を認める場合が多い。先天性核上性球麻痺に特異的な治療方法はなく<sup>4)</sup>、脳性麻痺児の嚥下障害の治療に準じて実施されることが勧められる。(脳性麻痺リハビリテーションガイドライン<sup>12)</sup>参照)

## 【文献】

- 1) Clark M, Chong WK, Cox T, Neville BG: Congenital perisylvian dysfunction - is it a spectrum? *Dev Med Child Neurol* 2010; 52: 33-39.
- 2) Clark M, Carr L, Reilly S, Neville BG: Worster-Drought syndrome, a mild tetraplegic perisylvian cerebral palsy. Review of 47 cases. *Brain* 2000; 123: 2160 - 2170.)
- 3) Braden RO, Leventer RJ, Jansen A, Scheffer IE, Morgan AT; Speech and language in bilateral perisylvian polymicrogyria: a systematic review. *Dev Med Child Neurol* 2019; 61: 1145 - 1152.
- 4) Clark M1, Harris R, Jolleff N, Price K, Neville BG: Worster-Drought syndrome: poorly recognized despite severe and persistent difficulties with feeding and speech. *Dev Med Child Neurol* 2010; 52: 27 - 32.
- 5) 神経細胞移動症（指定難病 138）；難病情報センター<http://www.nanbyou.or.jp/entry/4397>（2019/10/04 アクセス）
- 6) Leventer RJ, Jansen A, Pilz DT, Stoodley N, Marini C, Dubeau F, Malone J, Mitchell LA, Mandelstam S, Scheffer IE, Berkovic SF, Andermann F, Andermann E, Guerrini R, Dobyns WB; Clinical and imaging heterogeneity of polymicrogyria: a study of 328 patients. *Brain* 2010; 133: 1415 - 1427.
- 7) Christen HJ, Hanefeld F, Kruse E, Imhäuser S, Ernst JP, Finkenstaedt M; Foix-Chavany-Marie (anterior operculum) syndrome in childhood: a reappraisal of Worster-Drought syndrome. *Dev Med Child Neurol* 2000; 42: 122 - 132.
- 8) Barkovich AJ1, Hevner R, Guerrini R; Syndromes of bilateral symmetrical polymicrogyria. *AJNR Am J Neuroradiol* 199; 20: 1814 - 1821.
- 9) Takanashi J, Barkovich AJ; The changing MR imaging appearance of polymicrogyria: a consequence of myelination. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003; 24: 788 - 793.)
- 10) Nowak DA, Griehl G, Dabitz R, Ochs G; Bilateral anterior opercular (Foix-Chavany-Marie) syndrome. *J Clin Neurosci* 2010; 17: 1441 - 1442.
- 11) Weller J; Anterior opercular cortex lesions cause dissociated lower cranial nerve palsies and anarthria but no aphasia: Foix- Chavany-Marie syndrome and Automatic voluntary dissociation revisited. *J Neurol* 1993; 240: 199 - 208.
- 12) 公益社団法人 日本リハビリテーション医学会 監修、公益社団法人 日本リハビリテーション医学会 診療ガイドライン委員会、脳性麻痺リハビリテーションガイドライン策定委員会 編集：脳性麻痺リハビリテーションガイドライン 第2版．金原出版，2014．

## 資料2

### アイカルディ症候群 診療ガイドライン(案)

#### 1. 診断・分類、鑑別

Q1: アイカルディ症候群の診断の具体的手順はどうすべきか？

頭部 MRI 検査で大脳皮質形成異常、異所性灰白質、脳梁欠損を確認し、眼底検査で網脈絡膜裂孔を確認する。(グレードB)

#### 【解説】

アイカルディ症候群は1965年にAicardiらが「A new syndrome: spasms in flexion, callosal agenesis, ocular abnormalities」として初めて報告して以来(Aicardi *et al.*, 1965)、点頭てんかん、脳梁欠損、眼(網脈絡膜裂孔)の異常が診断の三徴であった。頭部画像診断技術の進歩により、2005年にAicardiは診断基準の改訂を提唱し(Aicardi, 2005)、国内におけるアイカルディ症候群の診断基準も2005年の診断基準に準じて作成されている。全例に存在(もしくはおそらく存在)する診断の必須項目は、網脈絡膜裂孔と皮質形成異常(大部分は多小脳回)、脳室周囲(と皮質下)異所性灰白質の三項目である。脳梁欠損は主要徴候の一つではあるが、皮質形成異常や異所性灰白質を伴わない脳梁欠損単独では、アイカルディ症候群の診断には不十分である(Aicardi, 2005)。半数以上の患者は乳児期のてんかん発作で発症するが、最初の発作は強直間代発作や焦点発作などてんかん性スパズム以外の発作が約半数を占め、18例中11例の初回脳波は正常であったと報告されている(Palmer *et al.*, 2006)。点頭てんかん(てんかん性スパズム)や知的障害などの神経症状は、皮質形成異常と異所性灰白質による二次的な徴候と考えられ、てんかん発作型は他の発作型でも代替可能であり、てんかん発作の発症前であっても、脳と眼の形成異常所見が典型的であれば、アイカルディ症候群の診断は可能である。また、多くは女児であるが、男児例も報告されており(Chen, 2010)、性別を診断に含めるべきではない。

#### 検索式・参考にした二次資料

PubMed 検索:2019年12月2日

("Aicardi syndrome" AND clinical diagnosis) Filters: English; Japanese

#1 "Aicardi syndrome" AND clinical diagnosis 71件

#2 Filters: English; Japanese 69件

医中誌検索:2019年11月10日

(Aicardi 症候群/TH or aicardi 症候群/AL) or (Aicardi 症候群/TH or アイカルディ症候群/AL) and (臨床診断/TH or 臨床診断/AL) 7件

## Q2: アイカルディ症候群と鑑別されるべき疾患はなにか？

大脳皮質形成異常、脳梁欠損、眼底異常をきたす疾患が鑑別に挙げられる。(グレードB)

線状皮膚欠損を伴う小眼球症、Goltz 症候群、脈絡網膜症を伴う小頭症、眼脳皮膚症候群、1p36 欠失症候群、胎内ウイルス感染を鑑別する。(グレードB)

### 【解説】

アイカルディ症候群の主要徴候は、(大脳)皮質形成異常、脳梁欠損、網脈絡膜裂孔、スパズム発作、視神経乳頭のコロボーマであり、これらおよびこれらの類似所見をきたす疾患の鑑別が必要である。大脳皮質形成異常の多くは多小脳回であり、古典型滑脳症や全前脳症方は除外される。異所性灰白質の併発も多い。脳梁欠損は完全欠損もしくは部分欠損とも起こりえる。

線状皮膚欠損を伴う小眼球症(MLS)は、現在「多発先天奇形を伴う線状皮膚欠損(LSDMCA)」として原因遺伝子(*HCCS*, *NDUFB11*, *COX7B*)により3疾患に分類されている(OMIM #309801)。いずれもX連鎖性で男性致死のため女兒のみに発症する(Wimplinger *et al.*, 2006; Indrieri *et al.*, 2012; van Rahden *et al.*, 2015)。片側もしくは両側性の小眼球、角膜混濁と顔から頸部の皮膚低形成(後に色素沈着)が特徴である。脳梁欠損、網脈絡膜異常、乳児期のてんかん発作をきたし、アイカルディ症候群に類似する(Van den Veyver, 2002)。アイカルディ症候群では皮膚低形成はないので、皮膚低形成がMLS/LSDMCAとの鑑別点である。

Goltz 症候群(OMIM #305600)は、focal dermal hypoplasiaとよばれ、斑状の皮膚低形成、骨格と歯牙の形成異常、小眼球もしくは無眼球を特徴とする。男性致死のため女性のみが発症し、MLS/LSDMCAとの類似性が指摘されていたが、Xp11.23に位置する*PORCN*変異が原因であり、別疾患とされている。虹彩と脈絡膜の裂孔 coloboma が報告されている(Van den Veyver, 2002; Bostwick *et al.*, 2016)。

脈絡網膜症を伴う小頭症は、常染色体優性遺伝の脈絡網膜症・リンパ浮腫・知的障害を伴うもしくは伴わない小頭症 Microcephaly with or without chorioretinopathy, lymphedema, or mental retardation (MCLMR) (OMIM #152950)と、常染色体劣性遺伝の常染色体劣性小頭症と脈絡網膜症 autosomal recessive microcephaly and chorioretinopathy (MCCRP) (OMIM #251270)の二つに分類される。MCLMRは10q23.33に位置する*KIF11*変異が原因であり、MCCRPは、原因遺伝子(*TUBGCP6*, *PLK4*, *TUBGCP4*)によりさらに3疾患(MCCRP1-3)に分類されている。アイカルディ症候群に比べて小頭症が重度で、多小脳回や異所性灰白質などの神経細胞移動障害はまれである。アイカルディ症候群の脈絡網膜症は中心部に位置するのに対し、MCLMR/MCCRPの脈絡網膜症は辺縁部に位置し、視神経異常はなく、裂孔も通常は認められない点が異なる(Wong and Sutton, 2018)。

眼脳皮膚症候群 oculocerebrocutaneous syndrome (OCCS)は、Delleman-Oorthuys 症候群ともよばれ、先天性の皮膚欠損、皮膚付属物、嚢胞性小眼球、脳形成異常を呈する。OCCSの脳形成異常は非対称性の多小脳回、異所性灰白質、脳梁欠損の他に、半球間裂嚢胞を示し、アイカルディ症候群に類似す

る。OCCSでは、非対称性の小脳半球低形成と巨大化した視蓋が特徴的に認められる。原因は不明であるが、X染色体の完全に偏った不活化を示す女の1例以外、全て男であり、X連鎖性遺伝子の体細胞モザイク変異が推測されている(Moog and Dobyns, 2018)。

1p36欠失症候群は、染色体末端部欠失でもっとも頻度が高く、特異顔貌、知的障害、てんかん発作、感音性難聴をきたす。一部の症例は多小脳回を特徴とする皮質形成異常をきたす。両側性の乳頭欠損 papillary coloboma、脳梁欠損を伴う大脳形成異常、點頭てんかんをきたし Aicardi 症候群と診断された女児で 1p36 領域に 6.4Mb の欠失が報告されている(Bursztejn *et al.*, 2009)。

胎内ウイルス感染では、非対称性の多小脳回をきたす先天性サイトメガロウイルス感染症と、先天性リンパ球性脈絡髄膜炎(LCM)ウイルス感染が挙げられる。先天性 LCM ウイルス感染は、アレナウイルス科に属する RNA ウイルスの LCM ウイルス感染である。約 3 分の 1 は無症状であるが、インフルエンザ様症状をきたし、重症例では無菌性髄膜炎から致死性脳炎を引き起こす。胎内感染では先天性水頭症と脈絡網膜炎、網膜色素上皮の萎縮をきたす(Kinori *et al.*, 2018)。

#### 検索式・参考にした二次資料

PubMed 検索:2019 年 12 月 2 日

("Aicardi syndrome" AND "differential diagnosis") Filters: English; Japanese

#1 "Aicardi syndrome" AND "differential diagnosis" 18 件

#2 Filters: English; Japanese 16 件

医中誌検索:2019 年 11 月 10 日

(Aicardi 症候群/TH or aicardi 症候群/AL) or (Aicardi 症候群/TH or アイカルディ症候群/AL) and (鑑別診断/TH or 鑑別診断/AL) 7 件

## 2. 検査

### Q3: アイカルディ症候群における脳波検査の意義はなにか？

アイカルディ症候群に併発するてんかんの診断のために脳波検査が必要である。(グレードB)

#### 【解説】

アイカルディ症候群ではてんかん発作を併発し、點頭てんかんにみられるてんかん性スパズムがもっとも特徴的な発作型である。ただし、てんかん性スパズムはアイカルディ症候群の 47%にしか認められず (Chevrie and Aicardi, 1986)、必須の所見ではない。點頭てんかんでは、脳波でヒプスアリスミアを示すことが多いが、アイカルディ症候群において、典型的なヒプスアリスミアは 18%にしかみられない (Chevrie and Aicardi, 1986)。特に初回脳波では、ヒプスアリスミアは 18 例中 1 例しか認められず、7 例の脳波は正常との報告がある (Palmer *et al.*, 2006)。脳波検査で最もよく観察される所見は、高振幅の徐波と鋭波の群発と低振幅もしくは抑制された脳波の繰り返し、すなわちサプレッション-バーストである。このサプレッション-バーストはほとんど常に非対称性で、突発性の群発は片側性か、両側性であっても左右の大脑半球で独立して生じる (Aicardi, 2005)。サプレッション-バーストを示さない場合でも、脳波は非対称性のことが多い (Palmer *et al.*, 2006)。てんかん性スパズムの発作時脳波はスパズムに同期した高振幅徐波であり、しばしば徐波の初期部分に低振幅律動性速波が重畳する。発作間欠期脳波と同様に、発作時脳波活動の振幅には左右差がみられる。脳波活動が時系列で変化することは少なく、Lennox-Gastaut 症候群でみられる遅棘徐波複合に移行することはほとんどない。焦点性のてんかん性異常波もしばしば認められる (Aicardi, 2005)。點頭てんかんの発症前に遊走性焦点発作を伴う乳児てんかんを認めた例が報告されており、発作時脳波も有用である (Jocic-Jakubi and Lagae, 2008)。

#### 検索式・参考にした二次資料

PubMed 検索: 2019 年 12 月 1 日

("Aicardi syndrome" AND EEG) Filters: English; Japanese

#1 "Aicardi syndrome" AND EEG 60 件

#2 Filters: English; Japanese 60 件

医中誌検索: 2019 年 12 月 1 日

#1 (Aicardi 症候群/TH or aicardi 症候群/AL) or (Aicardi 症候群/TH or アイカルディ症候群/AL) 225 件

#2 (脳波/TH or 脳波/AL) 57,065 件

#1 and #2 39 件

Q4: アイカルディ症候群に必要な脳形態画像検査はなにか？

アイカルディ症候群と併発症の診断ために頭部 MRI 検査が必要である。(グレード B)

【解説】

アイカルディ症候群の8つの主要徴候のうち、脳梁欠損、皮質形成異常、異所性灰白質、頭蓋内嚢胞、脈絡叢乳頭腫の5つは脳形態画像検査、特に頭部 MRI 検査によって診断される(Smith *et al.*, 1996)。胎児期もしくは新生児期の頭部超音波検査は、脳室拡大、脳梁欠損の同定が診断契機になる(Palmer *et al.*, 2006; Gacio and Lescano, 2017)。脳梁欠損では側脳室後角の拡大(体脳症)が特徴的であり、頭部超音波検査で体脳症を認めた場合は脳梁欠損を疑う。頭部超音波検査では皮質形成異常、異所性灰白質の確認は困難であり、頭部超音波検査で脳梁欠損を疑った場合は頭部 MRI 検査を行い、他の病変の確認が必要である。頭部 CT 検査でも病変が大きければ診断できる場合もあるが、アイカルディ症候群の皮質形成異常は多小脳回が多く、異所性灰白質も小さい病変が多く、頭部 CT 検査での診断は困難であり、より感度の高い頭部 MRI 検査を行うべきである。脳梁欠損は完全欠損の場合が多いが、部分欠損も17%~50%にみられる(Hopkins *et al.*, 2008; Govil-Dalela *et al.*, 2017)。皮質形成異常は多小脳回が多く、前頭とシルビウス裂近傍に優位に認められ、弁蓋形成不全をしばしば伴う。異所性灰白質は脳室周囲に結節状に単発もしくは多発して認められる。皮質下異所性灰白質も認められるが、脳室周囲に比べて少なく、部位も小脳であることが多い(Hopkins *et al.*, 2008)。頭蓋内嚢胞は正中の半球間裂に多く、脳室内、後頭蓋窩、小脳にも認められる。

検索式・参考にした二次資料

PubMed 検索:2019年12月1日

("Aicardi syndrome" AND ("magnetic resonance imaging" OR "tomography, X-ray computed")) Filters: English; Japanese

#1 "Aicardi syndrome" AND ("magnetic resonance imaging" OR "tomography, X-ray computed") 87件

#2 Filters: English; Japanese 84件

医中誌検索:2019年12月1日

#1 (Aicardi 症候群/TH or aicardi 症候群/AL) or (Aicardi 症候群/TH or アイカルディ症候群/AL) 225件

#2 (MRI/TH or MRI/AL) or (X線 CT/TH or CT/AL) 1,506,376件

#1 and #2 44件

### 3. 治療

#### Q5: アイカルディ症候群のてんかん発作での選択薬はなにか？

他のてんかん症候群と同じく発作型に応じ薬剤を選択することが勧められる。(グレードC)

#### 【解説】

アイカルディ症候群としての抗てんかん薬の臨床試験は報告されていない。アイカルディ症候群のてんかん発作に対する薬剤の有効もしくは無効は、症例報告もしくはケースシリーズ研究に限られる。アイカルディ症候群のてんかん発作は、初期にはてんかん性スパズムもしくは焦点発作を特徴とする。長期的にはさまざまな発作が報告されているが、全般発作は比較的少ない。Rosserらによる71例の観察では、てんかん性スパズムは17%、ミオクロニー発作が14%、発作の混在が12.7%、全般性の強直間代発作が9.8%、焦点発作が7%、脱力発作が5.6%、強直発作が1.4%、定型欠神発作が1.4%であった(Rosser *et al.*, 2002)。また、67%の症例で発作が毎日あり、薬剤投与による発作消失は3例のみであった。さまざまな抗てんかん薬、ACTH療法、ケトン食療法が使用され、前述のRosserらによる2002年の報告では、バルプロ酸ナトリウムが45%、トピラマートが28%と、ほかの抗てんかん薬に比べ高頻度に使用されていた。點頭てんかんに対し、初期からピガバトリンを投与し発作が消失した2例が報告されている(Chau *et al.*, 2004)。19例のアイカルディ症候群に対するCBDの投与では、てんかん発作(発作型は分類されていない)に対する50%奏効率は投与12週、48週ともに71%であった(Devinsky *et al.*, 2018)。

#### 検索式・参考にした二次資料

PubMed 検索:2019年12月1日

"Aicardi syndrome" AND (therapy OR "Antiepileptic drug" OR anticonvulsant) Filters: English; Japanese

#1 "Aicardi syndrome" AND (therapy OR "Antiepileptic drug" OR anticonvulsant) 50件

#2 Filters: English; Japanese 48件

医中誌検索:2019年12月1日

#1 (Aicardi 症候群/TH or aicardi 症候群/AL) or (Aicardi 症候群/TH or アイカルディ症候群/AL) 225件

#2 (抗けいれん剤/TH or 抗てんかん薬/AL) 41,458件

#1 and #2 12件

Q6: アイカルディ症候群における外科治療の適応はなにか？

てんかん発作に対する緩和手術、腫瘍や脊柱側弯症、嚥下障害などの併発症に対する外科治療が行われる。(グレードC)

【解説】

アイカルディ症候群のてんかん発作は、抗てんかん薬に対し抵抗性を示すことが多く、一部の症例では外科治療が試みられ、症例報告もしくはケースシリーズ研究として報告されている。アイカルディ症候群のてんかん発作に対する術式は、半球離断、皮質切除、全脳梁離断、迷走神経刺激療法(VNS)が行われる(Podkorytova *et al.*, 2016)。皮質切除を受けた2例(2歳, 3歳)は、てんかん発作が時間単位から月単位へ、日単位から週単位への発作頻度の減少を認めた(Govil-Dalela *et al.*, 2017)。機能的半球離断術を受けた6歳は6か月間発作とヒプスアリスミアが消失したが、その後てんかん性スパズムが毎日1-3回出現した。皮質切除を受けた1歳は、発作が減少し軽度化した。毎日発作が起きている(Podkorytova *et al.*, 2016)。VNSを受けた5例のうち2例で発作が軽減し、覚醒度が改善し、半球離断術を受けた1例は、抗てんかん薬の単剤療法を併用しながら発作が消失した(Rosser *et al.*, 2002)。全脳梁離断は、脳梁低形成の1例に行われ、強直発作が軽減し、その5か月後に機能的半球離断術が行われ、7か月間発作が消失した(Saito *et al.*, 2009)。Kasasbehらはアイカルディ症候群4例の手術前後の経過を詳述している。脳梁離断術が2例で行われ、1例は転倒発作が消失し、他の発作型も90%減少し、睡眠、気分、日常生活機能が改善した。もう1例はVNSで発作が悪化し、その後、脳梁部分欠損に対し、全脳梁離断が行われたが、発作は増加し、抑うつと反応低下、睡眠障害を認めた。他の2例はVNSが行われ、1例は発作が減少したが、もう1例は発作の変化はなかった(Kasasbeh *et al.*, 2014)。Palmérらは14例のアイカルディ症候群の長期経過を報告し、11歳でてんかん外科手術(詳細は不明)を受けた1例は左片麻痺を併発したが、発作は消失した(Palmer *et al.*, 2007)。

てんかん発作以外に対する外科治療として、脈絡叢乳頭腫(Uchiyama *et al.*, 1997; Taggard and Menezes, 2000; Pianetti Filho *et al.*, 2002; Frye *et al.*, 2007)、虹彩嚢胞(Chappaz *et al.*, 2016)、網膜芽腫(Akinfenwa *et al.*, 2016)、頭蓋底脳瘤(Ortube *et al.*, 2010)、血管腫(Kiristioglu *et al.*, 1999)、脂肪腫、血管肉腫(Tsao *et al.*, 1993)口唇口蓋裂(McPherson and Jones, 1990; Umansky *et al.*, 1994)、脊柱側弯症(Grigoriou *et al.*, 2015)に対する手術療法や胃瘻造設、胃食道逆流症に対するNissen手術(Terakawa *et al.*, 2011; Toporowska-Kowalska *et al.*, 2011)が報告されている。

PubMed 検索:2019年12月1日

"Aicardi syndrome" AND (surgery OR "vagal nerve stimulation") Filters: English; Japanese

#1 "Aicardi syndrome" AND (surgery OR "vagal nerve stimulation") 29件

#2 Filters: English; Japanese 28件

医中誌検索:2019年12月1日

#1 (Aicardi 症候群/TH or aicardi 症候群/AL) or (Aicardi 症候群/TH or アイカルディ症候群/AL) 225件

#2 (外科手術/TH or 外科治療/AL) 2,074,237件

#1 and #2 10件

## 6. その他

### Q7: アイカルディ症候群における遺伝相談をどのように行うか？

X 連鎖性の新生変異と考えられているが、原因は判明しておらず、家族性の同胞発症が1家系報告されており、遺伝相談を慎重に行うことが勧められる。(グレードB)

#### 【解説】

アイカルディ症候群は X 連鎖性の新生突然変異によって生じると考えられているが、原因は判明していない。多くは孤発例であり、家族性は姉妹発症の1家系のみ報告されている(Molina *et al.*, 1989)。アイカルディ症候群は女性の発症が多く、男性では Klinefelter 症候群(47,XXY)で報告されている(Hopkins *et al.*, 1979; Zubairi *et al.*, 2009; Shetty *et al.*, 2014)。46,XY の男性でも報告されているが(Curatolo *et al.*, 1980)、アイカルディ症候群の非罹患同胞の男女比が 1:1.7 と女性優位で、流産率が 14%と高いことから、男性は胎生致死と考えられている(Donnenfeld *et al.*, 1989)。X 染色体の不活化については、7 例中 3 例に偏り skewing が認められた報告(Neidich *et al.*, 1990)と、10 例で不活化の偏りは認められなかった報告(Hoag *et al.*, 1997)が混在している。X 染色体と 3 番染色体の均衡型転座が報告され、切断点の Xp22.3 が疾患の候補座位と考えられているが(Ropers *et al.*, 1982)、転座例はアイカルディ症候群の典型例とは異なり、その後の細胞遺伝学的検索でも欠失等の報告はされていない(Donnenfeld *et al.*, 1989; Neidich *et al.*, 1990)。アイカルディ症候群と健常児の一卵性双生児が報告されており、姉妹間で X 染色体の不活化パターンには差がなかったことから、受精後の細胞分割初期の異常と推測されている(Costa *et al.*, 1997)。點頭てんかん、両側の乳頭コロボーマ、脳梁欠損、発達遅滞を示しアイカルディ症候群と診断された 1 例で 1p36 欠失が報告されており、除外診断が必要である(Bursztein *et al.*, 2009)。

PubMed 検索:2019 年 12 月 1 日

"Aicardi syndrome" AND "genetic counseling" Filters: English; Japanese

#1 "Aicardi syndrome" AND "genetic counseling" 5 件

#2 Filters: English; Japanese 5 件

医中誌検索:2019 年 12 月 1 日

#1 (Aicardi 症候群/TH or aicardi 症候群/AL) or (Aicardi 症候群/TH or アイカルディ症候群/AL 225 件

#2 (遺伝相談/TH or 遺伝相談/AL) 7,791 件

#1 and #2 0 件(該当なし)

【Website】

神経細胞移動症 (指定難病 138) ; 難病情報センター <http://www.nanbyou.or.jp/entry/4397>  
(2019/10/04 アクセス)

アイカルディ症候群 (指定難病 135) ; 難病情報センター <http://www.nanbyou.or.jp/entry/4393>  
(2019/12/01 アクセス)

Aicardi syndrome OMIM%304050 (2019/12/01 アクセス)

Sutton VR, Van den Veyver IB. Aicardi syndrome. GeneReviews create date:2014/11/06(2019/12/01  
アクセス)

【文献】

Aicardi J. Aicardi syndrome. *Brain Dev* 2005; 27(3): 164-71.

Aicardi J, Lefebvre J, Leriche-Koechlin A. A new syndrome: spasms in flexion, callosal agenesis, ocular abnormalities. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1965; 19: 609-10.

Akinfenwa PY, Chevez-Barrios P, Harper CA, Gombos DS. Late Presentation of Retinoblastoma in a Teen with Aicardi Syndrome. *Ocul Oncol Pathol* 2016; 2(3): 181-4.

Bostwick B, Fang P, Patel A, Sutton VR. Phenotypic and molecular characterization of focal dermal hypoplasia in 18 individuals. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics* 2016; 172(1): 9-20.

Bursztejn AC, Bronner M, Peudenier S, Gregoire MJ, Jonveaux P, Nemos C. Molecular characterization of a monosomy 1p36 presenting as an Aicardi syndrome phenocopy. *Am J Med Genet A* 2009; 149A(11): 2493-500.

Chappaz A, Barthelmes D, Buser L, Funk J, Gerth-Kahlert C. Iris cyst in a child with Aicardi syndrome: a novel association. *J AAPOS* 2016; 20(5): 451-2.

Chau V, Karvelas G, Jacob P, Carmant L. Early treatment of Aicardi syndrome with vigabatrin can improve outcome. *Neurology* 2004; 63(9): 1756-7.

Chen TH. Increasing recognition of cases with male Aicardi syndrome. *J Child Neurol* 2010; 25(1): 129.

Chevrie JJ, Aicardi J. The Aicardi syndrome. In: Pedley TA, Meldrum BS, editors. *Recent Advances in Epilepsy*. New York: Churchill Livingstone; 1986. p. 189-210.

Costa T, Greer W, Rysiecki G, Buncic JR, Ray PN. Monozygotic twins discordant for Aicardi syndrome. *J Med Genet* 1997; 34(8): 688-91.

Curatolo P, Libutti G, Dallapiccola B. Aicardi syndrome in a male infant. *J Pediatr* 1980; 96(2): 286-7.

Devinsky O, Verducci C, Thiele EA, Laux LC, Patel AD, Filloux F, *et al.* Open-label use of highly purified CBD (Epidiolex(R)) in patients with CDKL5 deficiency disorder and Aicardi, Dup15q, and Doose syndromes. *Epilepsy Behav* 2018; 86: 131-7.

Donnenfeld AE, Packer RJ, Zackai EH, Chee CM, Sellinger B, Emanuel BS. Clinical, cytogenetic, and pedigree findings in 18 cases of Aicardi syndrome. *Am J Med Genet* 1989; 32(4): 461-7.

Frye RE, Polling JS, Ma LC. Choroid plexus papilloma expansion over 7 years in Aicardi syndrome. *J*

- Child Neurol 2007; 22(4): 484-7.
- Gacio S, Lescano S. Foetal Magnetic Resonance Images of Two Cases of Aicardi Syndrome. J Clin Diagn Res 2017; 11(7): SD07-SD9.
- Govil-Dalela T, Kumar A, Agarwal R, Chugani HT. Agenesis of the Corpus Callosum and Aicardi Syndrome: A Neuroimaging and Clinical Comparison. Pediatr Neurol 2017; 68: 44-8 e2.
- Grigoriou E, DeSabato JJ, Colo D, Dormans JP. Scoliosis in Children With Aicardi Syndrome. J Pediatr Orthop 2015; 35(5): e38-42.
- Hoag HM, Taylor SA, Duncan AM, Khalifa MM. Evidence that skewed X inactivation is not needed for the phenotypic expression of Aicardi syndrome. Hum Genet 1997; 100(3-4): 459-64.
- Hopkins B, Sutton VR, Lewis RA, Van den Veyver I, Clark G. Neuroimaging aspects of Aicardi syndrome. Am J Med Genet A 2008; 146A(22): 2871-8.
- Hopkins IJ, Humphrey I, Keith CG, Susman M, Webb GC, Turner EK. The Aicardi syndrome in a 47, XXY male. Aust Paediatr J 1979; 15(4): 278-80.
- Indrieri A, van Rahden VA, Tiranti V, Morleo M, Iaconis D, Tammaro R, *et al.* Mutations in COX7B cause microphthalmia with linear skin lesions, an unconventional mitochondrial disease. Am J Hum Genet 2012; 91(5): 942-9.
- Jocic-Jakubi B, Lagae L. Malignant migrating partial seizures in Aicardi syndrome. Dev Med Child Neurol 2008; 50(10): 790-2.
- Kasasbeh AS, Gurnett CA, Smyth MD. Palliative epilepsy surgery in Aicardi syndrome: a case series and review of literature. Childs Nerv Syst 2014; 30(3): 497-503.
- Kinori M, Schwartzstein H, Zeid JL, Kurup SP, Mets MB. Congenital lymphocytic choriomeningitis virus-an underdiagnosed fetal teratogen. J AAPOS 2018; 22(1): 79-81 e1.
- Kiristioğlu I, Kilic N, Gurpinar AN, Dogruyol H. Aicardi syndrome associated with palatal hemangioma. Eur J Pediatr Surg 1999; 9(5): 325-6.
- McPherson E, Jones SM. Cleft lip and palate in Aicardi syndrome. Am J Med Genet 1990; 37(3): 318-9.
- Molina JA, Mateos F, Merino M, Epifanio JL, Gorrondo M. Aicardi syndrome in two sisters. J Pediatr 1989; 115(2): 282-3.
- Moog U, Dobyns WB. An update on oculocerebrocutaneous (Delleman-Oorthuys) syndrome. American journal of medical genetics Part C, Seminars in medical genetics 2018; 178(4): 414-22.
- Neidich JA, Nussbaum RL, Packer RJ, Emanuel BS, Puck JM. Heterogeneity of clinical severity and molecular lesions in Aicardi syndrome. J Pediatr 1990; 116(6): 911-7.
- Ortubé MC, Lazareff J, Vinters HV, Velez FG. Orbital ectopic brain tissue in Aicardi syndrome. J Craniofac Surg 2010; 21(5): 1551-3.
- Palmer L, Zetterlund B, Hard AL, Steneryd K, Kyllerman M. Aicardi syndrome: presentation at onset in Swedish children born in 1975-2002. Neuropediatrics 2006; 37(3): 154-8.
- Palmer L, Zetterlund B, Hard AL, Steneryd K, Kyllerman M. Aicardi syndrome: follow-up investigation of Swedish children born in 1975-2002. Neuropediatrics 2007; 38(4): 188-92.
- Pianetti Filho G, Fonseca LF, da Silva MC. Choroid plexus papilloma and Aicardi syndrome: case report.

- Arq Neuropsiquiatr 2002; 60(4): 1008-10.
- Podkorytova I, Gupta A, Wyllie E, Moosa A, Bingaman W, Prayson R, *et al.* Aicardi syndrome: epilepsy surgery as a palliative treatment option for selected patients and pathological findings. *Epileptic Disord* 2016; 18(4): 431-9.
- Ropers HH, Zuffardi O, Bianchi E, Tiepolo L. Agenesis of corpus callosum, ocular, and skeletal anomalies (X-linked dominant Aicardi's syndrome) in a girl with balanced X/3 translocation. *Hum Genet* 1982; 61(4): 364-8.
- Rosser TL, Acosta MT, Packer RJ. Aicardi syndrome: spectrum of disease and long-term prognosis in 77 females. *Pediatr Neurol* 2002; 27(5): 343-6.
- Saito Y, Sugai K, Nakagawa E, Sakuma H, Komaki H, Sasaki M, *et al.* Treatment of epilepsy in severely disabled children with bilateral brain malformations. *J Neurol Sci* 2009; 277(1-2): 37-49.
- Shetty J, Fraser J, Goudie D, Kirkpatrick M. Aicardi syndrome in a 47 XXY male - a variable developmental phenotype? *Eur J Paediatr Neurol* 2014; 18(4): 529-31.
- Smith CD, Ryan SJ, Hoover SL, Baumann RJ. Magnetic resonance imaging of the brain in Aicardi's syndrome. Report of 20 patients. *J Neuroimaging* 1996; 6(4): 214-21.
- Taggard DA, Menezes AH. Three choroid plexus papillomas in a patient with Aicardi syndrome. A case report. *Pediatr Neurosurg* 2000; 33(4): 219-23.
- Terakawa Y, Miwa T, Mizuno Y, Ichinohe T, Kaneko Y, Ka K. Anesthetic management of a child with Aicardi syndrome undergoing laparoscopic Nissen's fundoplication: a case report. *J Anesth* 2011; 25(1): 123-6.
- Toporowska-Kowalska E, Gebora-Kowalska B, Jablonski J, Fendler W, Wasowska-Krolikowska K. Influence of percutaneous endoscopic gastrostomy on gastro-oesophageal reflux evaluated by multiple intraluminal impedance in children with neurological impairment. *Dev Med Child Neurol* 2011; 53(10): 938-43.
- Tsao CY, Sommer A, Hamoudi AB. Aicardi syndrome, metastatic angiosarcoma of the leg, and scalp lipoma. *Am J Med Genet* 1993; 45(5): 594-6.
- Uchiyama CM, Carey CM, Cherny WB, Brockmeyer DL, Falkner LD, Walker ML, *et al.* Choroid plexus papilloma and cysts in the Aicardi syndrome: case reports. *Pediatr Neurosurg* 1997; 27(2): 100-4.
- Umansky WS, Neidich JA, Schendel SA. The association of cleft lip and palate with Aicardi syndrome. *Plast Reconstr Surg* 1994; 93(3): 595-7.
- Van den Veyver IB. Microphthalmia with linear skin defects (MLS), Aicardi, and Goltz syndromes: are they related X-linked dominant male-lethal disorders? *Cytogenet Genome Res* 2002; 99(1-4): 289-96.
- van Rahden VA, Fernandez-Vizarra E, Alawi M, Brand K, Fellmann F, Horn D, *et al.* Mutations in NDUFB11, encoding a complex I component of the mitochondrial respiratory chain, cause microphthalmia with linear skin defects syndrome. *Am J Hum Genet* 2015; 96(4): 640-50.
- Wimplinger I, Morleo M, Rosenberger G, Iaconis D, Orth U, Meinecke P, *et al.* Mutations of the mitochondrial holocytochrome c-type synthase in X-linked dominant microphthalmia with linear skin defects syndrome. *Am J Hum Genet* 2006; 79(5): 878-89.

Wong BKY, Sutton VR. Aicardi syndrome, an unsolved mystery: Review of diagnostic features, previous attempts, and future opportunities for genetic examination. *American journal of medical genetics Part C, Seminars in medical genetics* 2018; 178(4): 423-31.

Zubairi MS, Carter RF, Ronen GM. A male phenotype with Aicardi syndrome. *J Child Neurol* 2009; 24(2): 204-7.

### 資料3

#### ドラベ症候群における指定難病診断基準の感度の検討

静岡てんかん・神経医療センターにて登録された Dravet 症候群 53 例の検討

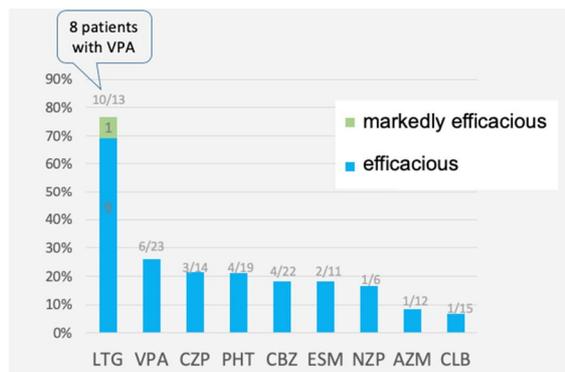
A. 症状		n/53
1.	全身又は半身けいれん発作。	53
2.	焦点性発作、ミオクロニー発作、非定型欠神発作、意識混濁発作。	44
3.	発熱や入浴による誘発。	51
4.	光や図形に対する過敏性の存在。	12
5.	けいれん重積ないしはけいれん発作の群発を起こしやすい。	53
B. 検査所見		
1.	血液・生化学的検査:特異的所見なし。	
2.	病理検査:特異的な所見なし。	
3.	画像検査:乳児期は正常だが、幼児期以後は非特異的大脳萎縮がみられる。海馬萎縮を伴うこともある。	50
4.	生理学的検査:脳波では背景活動の徐波化、広汎性多棘徐波、多焦点性棘波が年齢に伴って消長する。	53
5.	運動・高次脳機能検査:幼児期以後に中等度以上の知的障害を伴うことが多く、神経学的にも失調や下肢の痙性を伴う。広汎性発達障害がみられることもある。	53
鑑別診断		
	他疾患を鑑別	53
診断のカテゴリー		
	1歳未満でA1を発症(希に1歳超)	53
	A2~5の特徴を1つ以上有し遺伝子変異あり	44
	遺伝子変異ないが、A2~5の特徴を2つ以上、かつB3~5のうち1つ以上を有する	9

#### 資料 4

#### 環状 20 番染色体症候群における抗てんかん薬の効果(治療選択)

自験例 29 例の使用薬の効果を後方視的に検討した。

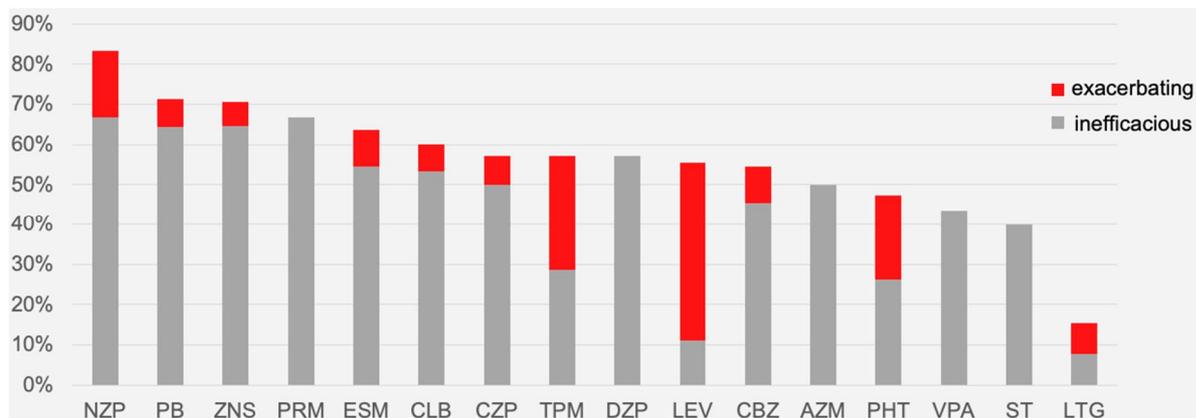
Efficacy rate



Exacerbating rate



Low priority rate



( Ikeda H, Ikeda H, Yamazaki E, Nishida T, Otani H, Imai K, Hiyoshi T, Inoue Y. How to optimize the medication for epileptic seizures of ring chromosome 20 syndrome? Presented at the 33th International Epilepsy Congress, Bangkok, 2019.6.23-26 )

## 資料 5

### 徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症における抗てんかん薬の効果

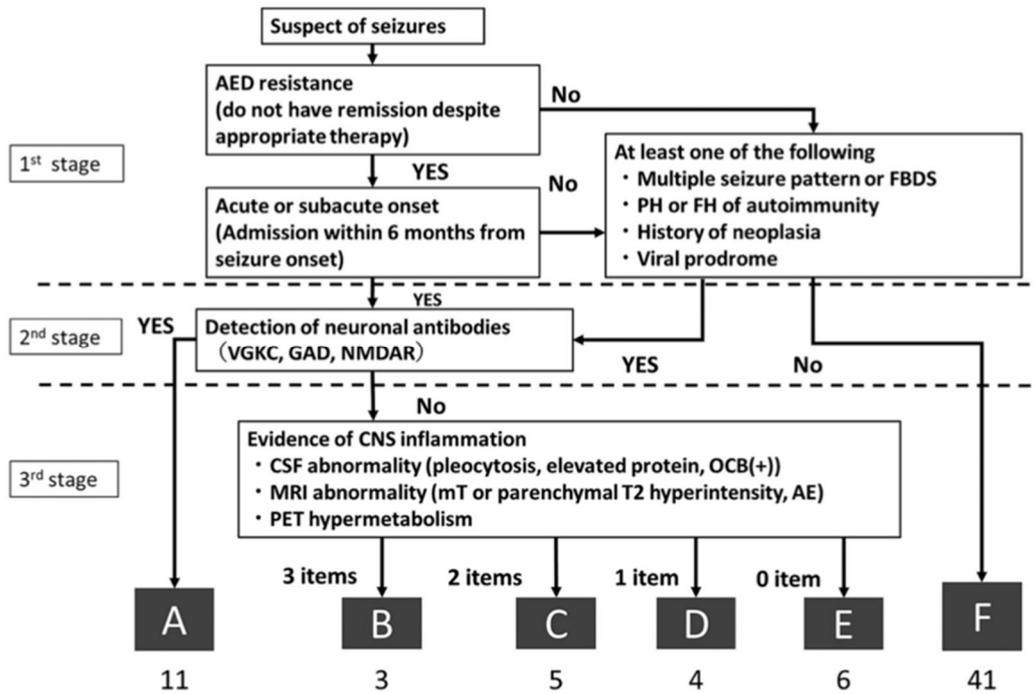
自験 72 例について個別の薬剤効果を検証した。



(Ikeda H, Imai K, Ikeda H, Shigematsu H, Takahashi Y, Inoue Y. Treatment for epilepsy with continuous spikes and waves during slow-wave sleep in Japan - old and new drugs - . Presented at the 33th International Epilepsy Congress, Bangkok, 2019.6.23-26)

**資料 6**  
**自己免疫性てんかんにおける診断アルゴリズムの提唱**

最初に病歴・臨床症候，次に検査成績と、2段階で自己免疫性てんかんを診断するアルゴリズムを作成し(臨床神経 2018;58:609-616)、検証した。



## 資料7

### ビタミン B6 依存性てんかん 暫定診断基準(案)

- I. 臨床症状
  - 1) 発症時期は新生児～2歳である。
  - 2) ビタミン B6 製剤以外の抗てんかん薬が無効なてんかん発作を認める。
  - 3) ピリドキシンまたはピリドキサルリン酸の投与で、発作が消失する。
- II. 検査所見
  - 1) 尿・血液・髄液中のアミノアジピン酸セミアルデヒドデヒド ( -AASA)の上昇を認める。
  - 2) 髄液中ピリドキサルリン酸 (PLP) の低値を認める。
  - 3) 髄液中ピペコリン酸の上昇を認める。
- III. 遺伝子検査
  - 1) ALDH7A1 遺伝子異常
  - 2) PNPO 遺伝子異常
  - 3) PROSC 遺伝子異常
- IV. 鑑別診断
  - 1) 先天性低ホスファターゼ症 (ALP 低値、TNSALP 遺伝子)
  - 2) 高プロリン血症2型 (pyrroline 5-carboxylate 高値)

確実例...I. 1)～3) および II または III のうち一つ以上を満たす。

疑い例...I. 1)～3) を満たす。

Pyridoxine-dependent epilepsy (ALDH7A1) <> pyridoxine-responsive seizures

#### 他病型

pyridoxal phosphate-responsive epilepsy (PNPO)

VB6-dependent epilepsy (PROSC, involved in the intracellular homeostatic regulation of pyridoxal 5'-phosphate (PLP), the biologically active form of pyridoxine)

古典的な新生児発症例では、生後まもなくけいれん発作を経験し始める。

#### 非定型例

後期発症例 (2才まで);

当初は抗痙攣剤に反応し、やがて治りにくくなるもの;

初期の内はピリドキシリンが効果なく、数ヶ月後にピリドキシリンで制御できるもの、そしてピリドキシリンを中止後、長期間 (5ヶ月半以内) 無発作の期間が続く場合

通常、知能低下を伴う

#### 診断

ピリドキシリン 100mg を静注。ピリドキシリン依存性てんかんの症例では普通は数分間で臨床的なけいれんは治まる。もし、臨床的效果が得られないなら、静注を順次繰り返し総量 500mg まで増量する。脳波にも対応した変化が見られるが、数時間遅れるかも知れない。

抗痙攣剤に反応なく、独りでの治まる痙攣を繰り返す小児には 経口ピリドキシリン 30mg/kg/day の開始をする。ピリドキシリン依存性発作の小児例では、3日から5日で臨床的発作が消失する。

#### 検査

ピペコリン酸 (非特異的マーカー)

Pipecolic acid (ピペコリン酸)。数人のピリドキシリン依存性てんかん症例で、ピリドキシリンの長期治療の前でも後でも、血漿と脳脊髄液でピペコリン酸濃度の上昇が検出されている [Plecko et al 2000, Plecko et al 2005]。しかしながら、ある症例では何年も治療した後、ピペコリン酸濃度は正常化していた。そのため、ピペコリン酸はこの疾患では非特異的診断マーカーと考えるべきである [Plecko et al 2005]。

Alpha-aminoadipic semialdehyde ( -AASA) (尿、血漿、脳髄液の特異的マーカー)

尿中 -AASA 濃度の上昇はピリドキシリン依存性てんかんの特異的マーカーである [Mills et al 2006, Struys & Jakobs 2007]; 尿中 -AASA 濃度測定は極限られた臨床レベルで可能である。血漿中 -AASA の上昇も見られる; 血漿 -AAS の測定は研究目的で行なわれている [Sadilkova et al 2009]。

## 資料 8

## 稀少てんかんレジストリ (RESR) 登録状況

(2019.12.16 現在)

症候群	
早期ミオクロニー脳症	2
大田原症候群	26
遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん	17
West 症候群 (點頭てんかん)	351
Dravet 症候群 (乳児重症ミオクロニーてんかん)	100
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	16
ミオクロニー欠神てんかん	6
Lennox-Gastaut 症候群	95
徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症	42
Landau-Kleffner 症候群	1
進行性ミオクローヌステんかん	35
海馬硬化症を伴う内側側頭葉てんかん	207
Rasmussen 症候群	28
視床下部過誤腫による笑い発作	84
片側痙攣片麻痺てんかん症候群	5
Aicardi 症候群	9
Angelman 症候群	26
Rett 症候群	49
PCDH19 関連症候群	7
環状 20 番染色体症候群	17
その他の焦点てんかん	1140
その他の全般てんかん	116
その他の未決定てんかん	60
特発性全般てんかん	85
家族性てんかん症候群	2
自然終息性てんかん	13
反射てんかん症候群	2
ジーボンス症候群	0
新生児てんかん	7
高齢 (初発) てんかん	8
合計	2561

原因疾患		
神経皮膚症候群	結節性硬化症	86
	Sturge-Weber 症候群	43
	その他の神経皮膚症候群	12
皮質発達異常による奇形	片側巨脳症	25
	限局性皮質異形成	165
	異所性灰白質	27
	多小脳回・傍シルヒウス裂症候群・裂脳症	32
	その他の脳奇形	59
ミトコンドリア病	MELAS	2
	MERRF	2
	Leigh 脳症	2
	その他のミトコンドリア病	1
ライソゾーム病	GM2 gangliosidosis	1
	Gaucher 病	3
ペルオキシソーム病		0
アミノ酸代謝異常症	非ケトーシス高グリシン血症	1
	フェニルケトン尿症	1
	その他のアミノ酸血症	2
尿素サイクル異常症		0
有機酸代謝異常症		0
銅代謝異常症	メンケス病	1
脂肪酸代謝異常症	その他の脂肪酸代謝異常症	1
クレアチン代謝異常症		0
糖代謝異常症	グルコーストランスポーター 1 (GLUT1) 欠損症	10
神経伝達物質異常症	SSADH 欠損症	1
ビタミン / 補酵素依存症		0
その他の代謝障害	その他の代謝障害	4
変性疾患	歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症	6
	ウンフェルリヒト・ルンドボルグ病	3
	良性成人型家族性ミオクローヌスてんかん	5
	その他の変性疾患	7
腫瘍	胚芽異形成性神経上皮腫瘍	15
	神経節膠腫	13

	海綿状血管腫	28
	視床下部過誤腫	84
	扁桃体腫大	15
	その他の腫瘍	42
脳血管障害	脳動静脈奇形	12
	もやもや病	1
	その他の脳血管障害	44
低酸素性虚血性疾患		75
感染症		86
免疫介在性疾患	抗 NMDAR 抗体脳炎	2
	抗 VGKC 複合体抗体脳炎	5
	その他	33
外傷		38
上記に当てはまらない原因疾患		304
不明		726
原因疾患なし		105
遺伝子異常 (SCN1A)		79
遺伝子異常 (ARX)		2
遺伝子異常 (ATN1)		2
遺伝子異常 (CSTB)		4
遺伝子異常 (PCDH19)		9
遺伝子異常 (CDKL)		9
遺伝子異常 (KCNT1)		6
遺伝子異常 (GABAR)		1
遺伝子異常 (KCNQ)		4
遺伝子異常 (STXBP1)		9
遺伝子異常 (上記に該当しない)		142
染色体異常		116
再登録?		2
	合計	2561

## 症候群登録 その頻度

	指定難病疾患名（担当分）	日本の推計患者数	レジストリ登録数	%
135	アイカルディ症候群	100	9	9.0
136	片側巨脳症	245	25	10.2
137	限局性皮質異形成	2,000	165	8.3
138	神経細胞移動異常症	1,000	59	5.9
140	ドラベ症候群	3,000	100	3.3
141	海馬硬化を伴う内側側頭葉てんかん	5,000	207	4.1
142	ミオクロニー欠神てんかん	100	6	6.0
143	ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん	40	16	40
144	レノックス・ガストー症候群	3,500	95	2.7
145	ウエスト症候群	4,000	351	8.8
146	大田原症候群	500	26	5.2
147	早期ミオクロニー脳症	50	2	4.0
148	遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん	165	17	10.3
149	片側痙攣・片麻痺・てんかん症候群	100	5	5.0
150	環状 20 番染色体症候群	100	17	17.0
151	ラスムッセン脳炎	72	28	38.9
152	P C D H 19 関連症候群	100	9	9.0
154	徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症	500	42	8.4
155	ランドウ・クレフナー症候群	30	1	3.3
157	スタージ・ウェーバー症候群	1,000	43	4.3
309	進行性ミオクローヌステんかん	3,700	35	0.9
	計	25,412	1258	5.0

## 資料9

## 各てんかん疾患の比較（疾患レジストリ登録症例）

	n	性別 (女/男)	発症年齢 範囲、中央値	登録時年齢 範囲、中央値
アイカルディ症候群(135)	9	9/0	0	1-16(7)
片側巨脳症(136)	23	10/13	0-3(0)	0-36(5)
限局性皮質異形成(137)	136	74/62	0-42(2)	0-67(14)
神経細胞移動異常症(138)	52	27/25	0-28(6)	0-48(16)
ドラベ症候群(140)	89	47/42	0	0-38(10)
海馬硬化症を伴う内側側頭葉てんかん(141)	197	109/88	0-75(11)	4-77(41)
ミオクロニー欠神てんかん(142)	6	4/2	1-8(4)	8-13(10)
ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん(143)	11	3/8	0-5(3)	3-15(6)
レノックス・ガストー症候群(144)	85	50/35	0-11(2)	5-50(17)
ウエスト症候群(145)	294	138/156	0	0-51(3)
大田原症候群(146)	24	8/16	0	0-19(4)
遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん(148)	15	10/5	0-2(0)	0-15(3)
環状20番染色体症候群(150)	16	11/5	1-14(7)	6-65(20)
ラスムッセン症候群(151)	22	9/11	0-25(4)	10-48(19)
PCDH19 関連症候群(152)	9	9/0	0-2(0)	3-16(10)
徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症(154)	36	11/25	0-7(3)	4-19(9)
レット 症候群(156)	37	37/0	0-17(4)	5-44(14)
スタージウエーバー症候群(157)	46	18/17	0-27(0)	0-60(5)
結節性硬化症(158)	74	36/38	0-16(7)	10-48(12)
アンジェルマン症候群(201)	26	11/15	0-31(1)	1-41(10)
視床下部過誤腫	72	33/39	0-10(0)	2-53(10)
脳動脈奇形	12	4/8	1-34(24)	7-59(41)
海綿状血管腫	18	16/11	1-73(22)	2-76(39)
外傷によるてんかん	34	5/29	0-73(17)	0-77(40)
異形成性腫瘍	25	11/14	0-36(4)	2-52(20)
CDKL5 遺伝子関連てんかん	8	8/0	0	0-31(8)

	n	知的発達障害	認知発達障害	神経症状	精神職状
アイカルディ症候群(135)	9	最重度 6 例、重度 1 例、中等度 2 例		座位可 2 例、寝たきり 6 例、麻痺 1 例	
片側巨脳症(136)	23	正常 3 例、軽度障害 2 例、中等度障害 5 例、重度以上 11 例		麻痺 17 例、ねたきり 4 例	
限局性皮質異形成(137)	136	正常 56 例、軽度 31 例、中等度 28 例、重度 13 例、最重度 6 例	ASD31 例	30 例	
神経細胞移動異常症(138)	52	正常 16 例、軽度 12 例、中等度 9 例、重度 4 例、最重度 11 例	ASD7 例、他 5 例	寝たきり 7 例、26 例で神経学症状なし	
ドラベ症候群(140)	89	正常 13 例、軽度 12 例、中等度 20 例、重度 24 例、最重度 19 例	ASD45 例、ADHD3 例、遂行機能障害 5 例	麻痺 6 例、失調 43 例、座位のみ 3 例、摂食障害 2 例	行動障害 4 例、睡眠障害 4 例
海馬硬化症を伴う内側側頭葉てんかん(141)	197	正常 154 例、軽度 32 例、中等度 5 例	記憶障害 26 例、遂行機能障害 7 例	麻痺 6 例	感情障害 13 例、人格障害 12 例、幻覚妄想 10 例
ミオクロニー欠伸てんかん(142)	6	正常 3 例、軽度・中等度・重度各 1 例	ASD2 例	なし	
ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん(143)	11	正常 4 例、軽度 2 例、中等度以上 4 例	ASD4 例	失調 1 例	
レノックス・ガスター症候群(144)	85	正常 1 例、中等度 14 例、重度 21 例、最重度 40 例	ASD22 例、ADHD4 例、遂行機能障害 9 例	麻痺 17 例、失調 10 例、寝たきり 5 例、座位のみ 4 例	行動障害 7 例、睡眠障害 3 例
ウエスト症候群(145)	294	正常 44 例、重度以上 168 例(最重度 112 例)	ASD40 例	神経学的症状 182 例、未定類 57 例、寝たきり 108 例	睡眠障害 6 例
大田原症候群(146)	24	最重度 15 例、重度 1 例、中等度 2 例、軽度 2 例、正常 2 例		寝たきり 14 例	
遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん(148)	15	全例知的発達障害、最重度 11 例		寝たきり 10 例	
環状 20 番染色体症候群(150)	16	正常 6 例、軽度障害 6 例、中等度 4 例	ASD1 例	なし	2 例
ラスムッセン症候群(151)	22	正常 6 例、軽度知的障害 6 例、中等度障害 2 例、重度障害 3 例、最重度障害 1 例、不明 2 例		片麻痺 13 例、四肢麻痺 2 例、失調 1 例	行動障害 1 例
PCDH19 関連症候群(152)	9	正常 4 例、軽度 1 例、中等度 4 例	ASD7 例	なし	
徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症(154)	36	正常 10 例、軽度障害 12 例、中等度 8 例、重度以上 6 例	ASD16 例	15 例(麻痺 10 例、失調 4 例)	
レット 症候群(156)	37	全例が中等度以上の知的障害、最重度 31 例	ASD25 例	全員に神経症状(麻痺、不随意運動、摂食障害、自律神経障害など)があり	睡眠障害 14 例
スタージウエーバー症候群(157)	46	正常 13 例、軽度障害 10 例、中等度 7 例、重度以上 4 例	遂行機能障害 3 例	16 例(麻痺 13 例)	
結節性硬化症(158)	74	正常 14 例、軽度 20 例、中等度 14 例、重度 8 例、最重度 16 例	ASD26 例	なし 56 例、失調 6 例、	
アンジェルマン症候群(201)	26	中等度 2 例、重度 7 例、最重度 17 例	ASD5 例、遂行障害 2 例	麻痺 5 例、失調 8 例、不随意運動 6 例、座位可 5 例、寝たきり 2 例	睡眠障害 10 例
視床下部過誤腫	72	正常 47 例、軽度障害 13 例、中等度 7 例、重度以上 5 例	ADHD7 例		行動障害 4 例
脳動脈奇形	12	正常 10 例	記憶障害 3 例、遂行機能障害 2 例	麻痺 2 例	感情障害 2 例
海綿状血管腫	18	正常 23 例	記憶障害 3 例	麻痺 2 例	感情障害 2 例
外傷によるてんかん	34	正常 16 例、軽度障害 6 例、中等度 4 例、重度以上 7 例	記憶障害 4 例、遂行機能障害 5 例	麻痺 12 例	精神症状 5 例
異形成性腫瘍	25	正常 13 例、軽度 5 例、中等度 4 例、重度 1 例	ASD6 例、記憶障害 4 例	なし	行動障害 2 例、幻覚妄想 1 例
CDKL5 遺伝子関連てんかん	8	全員が重度以上の障害	ADHD3 例	座位のみ可 3 例、寝たきり 5 例	

	n	主発作	発作頻度	誘因	発作 2 型
アイカルディ症候群(135)	9	スパズム 9 例	日単位 9 例		5
片側巨脳症(136)	23	スパズム 9 例、強直 8 例、その他の焦点発作 3 例、ミオクローヌス 2 例	日単位 7 例、週単位以下 7 例、発作失 9 例		11
限局性皮質異形成(137)	136	焦点発作 80 例、スパズム 29 例	日単位 45 例、週単位 17 例、月単位 25 例、年単位 16 例、消失 33 例		61
神経細胞移動異常症(138)	52	スパズム 11 例、強直発作 6 例、強直間代発作 2 例、部分運動発作 5 例、複雑部分発作 22 例	月単位 8 例、週単位 10 例、年単位 9 例、日単位 20 例、年単位以下は 5 例		32
ドラベ症候群(140)	89	強直間代発作 51 例、間代 6 例、重積 5 例、欠神 4 例、焦点発作 12 例	月単位 34 例、週単位 25 例、年単位 17 例、日単位 8 例、年単位以下は 5 例	熱 69 例、光 9 例	71
海馬硬化症を伴う内側側頭葉てんかん(141)	197	72 例で両側全般化	月単位 76 例、週単位 43 例、年単位 38 例、37 例で発作消失		116
ミオクローニ-欠神てんかん(142)	6		日単位 2 例、消失 2 例		4
ミオクローニ-脱力発作を伴うてんかん(143)	11	ミオクローニ-脱力以外は、強直間代発作 4 例、欠神 3 例	日単位 6 例、週単位 1 例、消失 4 例		
レノックス・ガストー症候群(144)	85	強直発作 58 例、欠神発作 5 例、スパズム 11 例、失立発作 2 例、ミオクローヌス発作 2 例	日単位 53 例、週単位 16 例、月単位 6 例、年単位 3 例、7 例で消失		80
ウエスト症候群(145)	294	スパズム以外に強直発作 30 例、強直間代発作 4 例、焦点発作 13 例	日単位 193 例、週単位 16 例、月単位 8 例、年単位 5 例、69 例で消失		120
大田原症候群(146)	24	スパズム 7 例、強直 11 例	日単位 15 例、週単位 2 例、発作消失 7 例		11
遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん(148)	15		日単位 10 例、週単位 2 例、消失は 1 例		13
環状 20 番染色体症候群(150)	16	焦点発作 10 例、非けいれん性重積状態 4 例、強直 2 例、けいれん発作 4 例	日単位 14 例、週単位と月単位がそれぞれ 1 例		11
ラスムッセン症候群(151)	22	焦点発作	日単位 11 例、週単位 5 例、月単位 3 例、抑制 1 例	驚愕 1 例	2
PCDH19 関連症候群(152)	9	複雑部分発作 5 例、部分運動 1 例、けいれん発作 3 例	日単位 1 例、発作消失 2 例	熱 8 例	4
徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症(154)	36	焦点発作 21 例、欠神 8 例、強直や間代 7 例	日単位 6 例、週単位 2 例、月単位 4 例、年単位 7 例、17 例で発作消失		28
レット 症候群(156)	37	複雑部分発作、強直発作、強直間代発作の順に多い	日単位 4 例、発作消失 11 例		10
スタージウエーバー症候群(157)	46	複雑部分発作 14 例がもっとも多い	日単位 3 例、週単位 5 例、月単位 9 例、年単位 12 例、6 例で発作消失		22
結節性硬化症(158)	74	スパズム 20 例、強直 13 例、強直間代発作 4 例、部分運動発作 9 例、複雑部分発作 25 例	日単位 35 例、週単位 13 例、月単位 7 例、年単位 3 例、16 例で発作消失		48
アンジェルマン症候群(201)	26	強直 5 例、ミオクローヌス 5 例、欠神 4 例、GTC3 例、NCSE3 例、焦点発作 4 例	日単位 6 例、週単位 3 例、月単位 7 例、年単位 5 例、消失 5 例		12
視床下部過誤腫	72	笑い発作以外の発作型は 48 例(強直発作 11 例、スパズム 4 例、けいれん発作 8 例、焦点発作 24 例)	笑い発作の頻度は日単位 16 例、週単位 14 例、52 例で発作消失		48
脳動脈奇形	12	複雑部分発作 5 例、強直間代発作 6 例	年単位 6 例、月単位 2 例、週単位 1 例、3 例で消失		3
海綿状血管腫	18	複雑部分発作が 17 例	月単位 8 例、週単位 5 例、日単位 2 例、年単位 8 例、4 例で消失		16
外傷によるてんかん	34	複雑部分発作 16 例、強直間代発作 9 例、その他の焦点発作 5 例、スパズム 2 例	日単位 5 例、週単位 3 例、月単位 6 例、年単位 13 例、7 例で発作消失		19
異形成性腫瘍	25	スパズム 1 例、焦点発作 24 例	日単位 2 例、週単位 1 例、月単位 2 例、14 人で発作が消失		13
CDKL5 遺伝子関連てんかん	8	スパズム 5 例、強直発作 1 例、焦点発作 2 例	日単位 5 例、週単位 2 例、月単位 1 例		6

	n	画像病変	薬物治療以外	生活状況
アイカルディ症候群(135)	9		外科治療 1 例	特別支援 5 例
片側巨脳症(136)	23		外科治療 19 例	就学前を除くと、特別支援校生 6 例、生活介護 2 例、障害就労 1 例
限局性皮質異形成(137)	136		外科治療 64 例	17 例は普通学級、27 例は特別支援学校に通学中、27 例は就業
神経細胞移動異常症(138)	52	異所性灰白質 25 例、その他 27 例 27 例で単病変、25 例で複数病変	外科治療 8 例	7 例は普通学級、6 例は就業、生活介護は 3 例
ドラベ症候群(140)	89	MRI 異常は 16 例	食事治療 8 例	学生 37 例(普通 3 例)、就学前 36 例、障害就労 1、無職 2 例、生活介護 13 例
海馬硬化症を伴う内側側頭葉てんかん(141)	197		外科治療 117 例	115 例は就業、家事専念は 32 例、11 例は学生、生活介護が必要は 3 例
ミオクローニア欠伸てんかん(142)	6		外科治療なし	普通学級 3 例、特別支援 3 例
ミオクローニア脱力発作を伴うてんかん(143)	11	MRI 異常は 1 例	4 例で食事治療	3 例は特別支援校、2 例は普通校
レノックス・ガストー症候群(144)	85	MRI 異常は 34 例	ACTH・ステロイドパルス 29 例、食事療法 6 例、外科治療 37 例(脳梁離断 29 例、VNS15 例)	学生 39 例(特別支援 38 例)、障害者雇用 4 例、就労訓練中あるいは無職 15 例、生活介護は 22 例
ウエスト症候群(145)	294	181 例で異常	ACTH207 例(11 例は薬物治療なし)、てんかん外科治療 47 例(脳梁離断 35 例、切除術 21 例、VNS6 例)	多くは就学前、学生は 76 人(普通学級は 3 人)、障害就労 1 例、3 例は生活介護
大田原症候群(146)	24	19 例に病変	外科治療 10 例	就学年齢以上では特別支援学校、1 例は生活介護
遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん(148)	15	画像病変のあった 5 例は両側性	外科治療 2 例	5 例が特別支援校
環状 20 番染色体症候群(150)	16	病変は 2 例	外科治療 2 例	学生が 7 例、就職はなし
ラスムッセン症候群(151)	22	前頭葉 10 例、側頭葉 11 例、頭頂葉 7 例、後頭葉 7 例、島 3 例、傍中心溝 2 例、その他 3 例	ステロイドパルス治療 10 例、ACTH 治療 1 例、てんかん外科治療 9 例	学生(特別支援 8 例、普通 3 例)、就労 3 例、無職 3 例、就労訓練 1 例、家事専念 1 例、生活介護 1 例
PCDH19 関連症候群(152)	9		外科治療なし	普通学級に 2 例
徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症(154)	36	異常は 15 例	外科治療 6 例	25 例の学生のうち 9 例は普通学級
レット症候群(156)	37		外科治療なし	10 例は生活介護
スタージウエーバー症候群(157)	46		外科治療 24 例	10 例の学生のうち 2 例が普通学級、就労は 1 例
結節性硬化症(158)	74	60 例で多病変で多葉	外科治療 20 例	普通学級生 10 例、就職例 2 例、生活介護 9 例
アンジェルマン症候群(201)	26	4	外科治療なし	就学前 8 例、特別支援 11 例、生活介護 4 例、無職 3 例
視床下部過誤腫	72		外科治療 70 例	学生が 41 例(普通学級 29 例)、7 例が就労
脳動脈奇形	12		外科治療 5 例	4 例が就労、2 例が家事専念、2 例が学生、3 例が無職
海綿状血管腫	18	側頭葉 18 例、前頭葉 2 例、他・多脳葉 7 例	外科治療 10 例	15 例が就労、6 例が家事専念、3 例が学生
外傷によるてんかん異形成性腫瘍	34	前頭葉 8 例のほかは多脳葉	外科治療 7 例	就労 18 例、特別支援学生 3 例、生活介護 5 例
	25	胚芽異形成性神経上皮腫瘍は 13 例、神経節膠腫は 12 例、側頭葉を含む 22 例、前頭葉を含む 4 例	外科治療 20 例	学生 10 例(普通 6 例)、家事専念 2 例、生活介護 1 例、無職 3 例
CDKL5 遺伝子関連てんかん	8	両側性病変が 3 例	外科治療 2 例	学生が 4 例(特別支援)、生活介護が 1 例

## 資料 10 啓発活動など

分担研究者、協力研究者が指定難病を分担執筆

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業)編、「てんかんの指定難病ガイド第2版」、日興美術、2020.3

分担研究者、協力研究者が指定難病を分担執筆

青天目信(144 レノックス・ガストー症候群)、菅野秀宣(157 スタージ・ウェーバー症候群)、伊藤進(145 ウエスト症候群、143 ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん)、川合謙介(137 限局性皮質異形成)、臼井直敬(141 海馬硬化を伴う内側側頭葉てんかん)、加藤光広(138 神経細胞移動異常症、135 アイカルディ症候群、132 先天性核上性麻痺)、今井克美(140 ドラベ症候群)、高橋幸利(151 ラスムッセン脳炎)、池田浩子(154 徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症、142 ミオクロニー欠神てんかん)、齋藤貴志(136 片側巨脳症、148 遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん、147 早期ミオクロニー脳症)、池田仁(150 環状20番染色体症候群)、小林勝弘(146 大田原症候群)、浜野晋一郎(149 片側けいれん・片麻痺・てんかん症候群、155 ランドウ・クレフナー症候群)、廣瀬伸一(152PCDH 関連症候群)、池田昭夫(309 進行性ミオクローヌステんかん)。個別の指定難病 A)神経・筋系。日本医師会雑誌 148 巻特別号(1)「指定難病ペディア」:S72-S133, 2019

稀少難治性てんかんの啓発記事

日本てんかん協会東京都支部機関誌「ともしび」特集 稀少難治性てんかん。2019.9, p3-11。

執筆：齋藤貴志(分担研究者)

稀少難治性てんかんの種類、頻度、原因、発症時期、症状、検査、指定難病および小児慢性特定疾患の認定、難病の研究、成人科への移行の問題、医療費助成についてわかりやすく概説した。

(研究代表者 井上有史)

てんかん講演会・セミナー

講演「てんかんケアについて」

漆山てんかん懇話会

日時：2019.6.8

場所：静岡市産学交流センター

講演「てんかんの精神症状をめぐって」

精神科医のためのてんかん勉強会

日時：2019.9.17

場所：大阪、阪急ホテル

講演「よくわかる てんかん診療のコツ」

鳥取県東部地区てんかん治療医療連携研修会

日時：2019.11.14

場所：鳥取医療センター

てんかん専門職セミナー(専門職対象)

諸種講義(研究代表者施設スタッフ)

日時：令和元年8月1日および令和2年2月13日

場所 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター 講堂(3階)

てんかん看護セミナー(看護師対象)

日時：令和元年10月17日~18日

場所 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター 講堂(3階)

てんかん学研修セミナー（医師対象）

諸種講義（研究代表者施設スタッフ）

日時：令和元年10月4日（金）～5日（土）および令和2年1月24日（金）～25日（土）

場所：国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター 講堂（3階）

（分担研究者 浜野晋一郎）

専門職、患者・家族への啓発

1 第61回日本小児神経学会学術集会，教育講演

『小児てんかん診療における初めの一步：最近の変化と望まれる対応』（埼玉県立小児医療センター 神経科 浜野晋一郎）

1.1 対象 てんかん診療に関わる小児科医，小児神経科医，研修医，看護・メディカルスタッフ

1.2 日時 2019年6月2日（日）9：00～10：00

1.3 会場 名古屋国際会議場 白鳥ホール（北）（愛知県名古屋市）

1.4 参加 およそ300名以上

2 公益社団法人日本てんかん協会埼玉県支部専門職向け学習会

2019年度（第36回）専門職向け学習会

『てんかんの基礎知識：てんかんの子どもたちへの適切な対応のために』（埼玉県立小児医療センター 神経科 浜野晋一郎）

2.1 対象 保育士，教諭，養護教諭

2.2 日時 2019年6月12日（水）13：30～16：00

2.3 会場 浦和コミュニティセンター 第15集会室（埼玉県さいたま市）

2.4 参加 123名

2.5 アンケート調査（123名全員回答）

	保育士・幼稚園教諭	小学校教諭	中学校教諭	高校教諭	特支校教諭	その他
参加者内訳	64%	9%	6%	18%	0	3%
内容について	大変良かった	良かった	普通	難しかった	大変難しかった	
	63%	32%	0%	5%	0%	

3 第12回埼玉県立小児医療センター小児神経学セミナー

『小児てんかん診療』（埼玉県立小児医療センター 神経科）

3.1 対象 てんかん診療に関わる小児科，小児神経科医，救急診療・集中治療医

3.2 日時 2019年6月29日（土）9：00～10：00

3.3 会場 埼玉県立小児医療センター 6階講堂（埼玉県さいたま市）

3.4 参加 37名

4 埼玉県公認心理師協会2019年度大会 一般公開講演会

『知っておきたいてんかんの基礎知識』

・てんかんとは？ 埼玉県立小児医療センター 神経科 浜野晋一郎

・小児てんかんの治療 埼玉県立小児医療センター 神経科 小一原玲子

・てんかんに関連する精神症状について 東京大学医学部附属病院 精神神経科 谷口豪

・てんかん発作の観察と対応方法 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター 原稔枝

4.1 対象 埼玉県公認心理師協会会員，一般市民

4.2 日時 2019年6月30日（日）9：50～12：00

4.3 会場 大宮ソニックシティ 小ホール（埼玉県さいたま市）

4.4 参加 405名

5 第5回小児疾患のQOLを考える会

『現在のトランジションの障壁と課題；円滑なトランジションのために』

- 司会 埼玉県立小児医療センター 神経科 浜野晋一郎  
 パネリスト 獨協医科大学埼玉医療センター 小児科 板橋尚  
 パネリスト 自治医科大学埼玉医療センター 脳神経内科 崎山 快夫  
 5.1 対象 てんかん・障害児診療に関わる小児科，脳神経内科医，脳神経外科医，精神科医  
 5.2 日時 2019年8月27日（日）20：00～21：00  
 5.3 会場 大宮ソニックシティ 604 会議室（埼玉県さいたま市）  
 参加 33名

6 第53回日本てんかん学会学術集会，シンポジウム

- 『小児期発症のてんかん性脳症 up to date』  
 ・年齢依存性てんかん性脳症の分子機構 up to date 昭和大学医学部小児科学 加藤光広  
 ・ウエスト症候群の治療 up to date 埼玉県立小児医療センター 神経科 浜野晋一郎  
 ・先天性 GPI 欠損症 大阪大学大学院医学系研究科小児科学 青天目信

- 6.1 対象 てんかん診療に関わる小児科，精神科，脳神経内科，脳神経外科の開業医，勤務医，研究者，看護・コメディカルスタッフ  
 6.2 日時 2019年10月31日（木）9：00～10：00  
 6.3 会場 神戸国際会議場 501 会議室（兵庫県神戸市）  
 6.4 参加 およそ150名以上

7 第53回日本てんかん学会学術集会，シンポジウム

- 『思春期若年成人のてんかん診療について』  
 ・思春期・若年成人世代のてんかん診療 -脳神経外科における現状と問題点- 大阪大学大学院医学系研究科脳神経外科学 押野悟  
 ・当院小児青年てんかん診療センターにおける包括的診療の実例 大阪市立総合医療センター小児医療センター小児青年てんかん診療センター小児神経内科 井上岳司  
 ・AYA 世代の様々なライフイベントに備えたてんかん診療 埼玉県立小児医療センター 神経科 浜野晋一郎

- 7.1 対象 てんかん診療に関わる小児科，精神科，脳神経内科，脳神経外科の開業医，勤務医，研究者，看護・コメディカルスタッフ  
 7.2 日時 2019年11月1日（金）13：30～15：10  
 7.3 会場 神戸ポートピアホテル 偕楽3（兵庫県神戸市）  
 7.4 参加 およそ400名以上

8 埼玉県立小児医療センター神経科てんかん教室

第29回てんかん教室

<https://www.pref.saitama.lg.jp/scm-c/shokai/naikashinryo/shinke/02-19-02-01.html>

『てんかんと暮らしていく ～学校，生活で気を付けること～』（埼玉県立小児医療センター 神経科 野々山葉月）

『てんかんによる発達への影響』（埼玉県立小児医療センター 保健発達部 小一原玲子）

- 8.1 対象 てんかん患児・家族，てんかん患児の保育・教育に関するもの，一般市民  
 8.2 日時 2019年11月9日（土）10：00～12：00  
 8.3 会場 埼玉県立小児医療センター 6階講堂（埼玉県さいたま市）  
 8.4 参加 120名（内訳 てんかん患児14名，家族52名，医療機関職員13名，療育機関所属13名，保健センター職員7名，教諭8名，保育士7名，その他6名）  
 8.5 アンケート調査（98名回答，回答率81.7%）

	とても満足 できた	満足できた	普通	あまり満足で きない	全く満足で きない
満足度	38%	51%	9%	1%	1%
	十分理解で きた	理解できた	普通	あまり理解で きない	全く理解で きない
理解度	35%	54%	8%	2%	1%

- 9 埼玉県立小児医療センター移行期医療支援センター  
埼玉県立小児医療センター地域連携・相談支援センター（2013年4月開設）内に、2019年4月、移行期医療支援センターを開設した。地域の連携可能施設207施設を小児診療科別（臓器別）にリストアップし、院内で情報を共有、疾患と合併用、患者の要望に応じた地域連携施設の紹介を容易にした。

<http://www.pref.saitama.lg.jp/scm-c/annai/tikirenkeisodansientersabsite/iryouseminor.html>

地域連携・相談支援センターを中心とするシステムの機能を活かした成人期移行の現状を確認した。その結果、最近3年間において150例が成人医療機関に移行し、そのうち24例は重症心身障害児・者であった。重症心身障害児・者の地域連携と成人期移行医療に関しては、訪問診療医、在宅診療医の存在が重要で、特に救急医療機関と連携できている訪問診療医、在宅診療医が存在すると、地域連携、成人期移行医療が円滑であった。

- 10 成人期移行期医療のための県民セミナー

県民セミナー『慢性疾患を持つこどもが成人になる前に準備しておきたいこと』として、  
『移行期医療とは何か ～国の目指す方向性～』（厚生労働省健康局難病対策課 課長補佐 中田智彦）

『成人医療機関移行の現状と課題 ～小児期発症てんかん患者を通して～』（埼玉県立小児医療センター 神経科 松浦隆樹）

『成人病院への移行に向けた準備 ～子どもと家族と医療者が一緒に～』（埼玉県立小児医療センター 小児看護専門看護師 近藤美和子）

- 11 対象 小児慢性疾患の患児・家族、養育に関するもの、医療従事者、一般市民  
12 日時 2019年11月10日（日）13:30～15:25  
13 会場 埼玉県立小児医療センター 6階講堂（埼玉県さいたま市）  
14 参加 95名（内訳 患児18名（非小児慢性特定疾病患者3名を含む）、家族65名、医療機関職員12名）  
アンケート回答58名（回答率 61.1%）

満足度	満足	やや満足	普通	やや不満	不満	無回答
	27%	36%	21%	7%	0%	9%
講師の講演内容	とても分かりやすかった	分かりやすかった	あまり分かったらなかった	全く分からなかった		無回答
	18%	66%	11%	0%		5%
移行期医療の理解	よく分かった	概ね分かった	あまり分かったらなかった	全く分からなかった		無回答
	17%	74%	2%	0%		7%

（分担研究者 本田涼子）

専門職への啓発事業

会場：長崎メディカルスタッフセミナー

日程：令和元年11月22日（金）18:30～20:30

座長：長崎医療センター 脳神経外科 てんかんセンター長 小野智恵

演者：特別講演1 静岡てんかん・神経医療センター 看護師 原稔枝 先生

特別講演2 西新潟中央病院 機能脳神経外科 増田浩 先生

参加者：医師11、看護師48、検査技師27、薬剤師2、その他2、計90

## 患者・家族への啓発事業

### パープルデーながさき 2020

- ・対象者 患者、医療・福祉関係者、一般市民など 200-250名(見込み)
- ・日程 2020/3/22
- ・会場 長崎県美術館
- ・内容 市民公開講座、てんかんアート展、ふれあい工作イベント(仮題)

(分担研究者 今井克美)

### ドラベ症候群を含む難病の啓発活動

#### 1 清水医師会学術講演会 認知症とてんかん

令和元年11月20日 19:00-20:20

カーニープレイス清水

- 1)認知症とてんかん 静岡てんかん・神経医療センター 小尾智一
- 2)てんかんの診断と治療 静岡てんかん・神経医療センター 今井克美

#### 2 市民公開講座 てんかんって何?

2019年7月28日(日) 13:30-16:30

清水テルサ、静岡市

- 1)てんかんとはどのような病気か? 静岡てんかん・神経医療センター 今井克美
- 2)てんかん発作の介助の実演 静岡てんかん・神経医療センター 松田春美、青柳政彦
- 3)個別相談会

#### 3 ウエスト症候群患者家族会

2019年11月9日 11:00-14:40、2020年2月8日

2019年はTime Sharing 四谷、2020年は大阪府社会福祉会館

- 1)ケトン食とケトンフーミユラ供給問題 静岡てんかん・神経医療センター 今井克美
- 2)難治性てんかん児の在宅リハビリ ボバース法公認インストラクター 金子断行

#### 4 第6回ドラベ症候群家族交流会 in 東京

2019年5月12日(日) 9:40~14:50

エーザイ東京コミュニケーションオフィス

- 1)ドラベ症候群における食事療法 東京女子医大 伊藤 進
- 2)食事療法の実践~偏食でもできたアトキンス食 DSJ会員 富吉由味
- 3)ドラベ症候群:昭和・平成の薬物療法と令和への期待 静岡てんかん・神経医療センター 今井克美

(分担研究者 加藤光広)

### アイカルディ症候群講演・相談会

#### プログラム

日時:令和元年10月20日(日)9:00~17:00

場所:〒336-0967 さいたま市緑区美園 4-19-1 さいたま市 美園コミュニティセンター

電話 048-764-9310

<https://www.city.saitama.jp/001/013/005/p043769.html>

9:00 姫君会 開会

10:30 講演会(第1、第2集会室)「アイカルディ症候群の診断基準と神経症状について」  
加藤光広 (昭和大学医学部小児科 教授)

11:00 質疑応答・相談

12:00 休憩

13:00 懇談会(第5集会室) 17:00 閉会

共催：アイカルディ症候群家族会(姫君会)、令和元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))「稀少てんかんに関する調査研究」(代表研究者 井上有史)

(分担研究者 川合謙介)

医療従事者研修講座の開催

てんかん診療連携関係者研修会「てんかんについて学ぶ」～てんかんの症状と適切な対応、医療との連携など～

日時:令和元(2019)年8月7日(水) 13:30-16:00

場所:栃木県庁東館4階講堂 主催:栃木県

自治医科大学附属病院(栃木県てんかん診療拠点機関)

プログラム

1 開会、あいさつ

2 研修会

1) 行政説明(13:35-13:45)

「栃木県てんかん診療連携体制整備事業における取組について」栃木県保健福祉部障害福祉課

2) 講義1(13:50-14:30)「てんかんについて知っておきたいこと」

自治医科大学附属病院脳神経外科教授 川合 謙介

3) 講義2(14:40-15:20)「てんかんについて学ぶ」

自治医科大学附属病院小児科准教授 村松 一洋

4) 情報提供(15:20-15:40)「日本てんかん協会栃木県支部の相談及び市民講座」

日本てんかん協会栃木県支部事務局長 鈴木 勇二氏

3 質疑応答(15:45-)

(分担研究者 小林勝弘)

「学校におけるてんかんへの対応法」講習会

2019年度第1回 岡山大学病院てんかんセンター講習会

学校におけるてんかんへの対応法

日時:2019年8月9日(□) 19時00分～20時30分

場所:岡山大学鹿田キャンパス 記念会館 2F 会議室

対象:幼稚園、学校教職員

講演内容

・てんかんとは

岡山大学病院小児神経科 医師 兵頭勇紀

・てんかん発作への対応法

岡山大学病院小児神経科 医師 □ 聖泰

・質問への回答、質疑応答

(分担研究者 松石豊次郎)

レット症候群親の会と合同のシンポジウム

2020年2月2日、大阪

プログラム

開始 開催挨拶

第1講演

レット症候群、MECP2重複症候群研究班グループ～3年間の研究班としての成果まとめ(国立精神神経センター 疾病研究第二部室長 伊藤雅之)

レット症候群の治療法開発のための基盤研究班～研究班のミッションと今後の目標(講師調整中)

第2講演 NPO法人レット症候群支援機構研究助成PJ

レット症候群における神経回路病態の解明と治療法開発（名古屋大学 辻村 啓太）  
自己内在性リガンドを介したミクログリア活性化に起因する レット症候群発症機構の解明と  
治療法の確立（九州大学大学院医学研究院 中嶋 秀行）  
第3講演 口腔ケアについて（岡山大学病院 村田 尚道）  
第4講演 遺伝子治療研究推進プロジェクト PJ 概要説明（レット症候群支援機構 谷岡 哲  
次）  
プロジェクト推進サポーター 挨拶（エコキャップ推進協会 矢部 信司）  
レット症候群遺伝子治療研究に向けて（自治医科大学 山形 崇倫、自治医科大学 村松 慎一）  
閉会

（分担研究者 青天目信）  
患者・家族会での講演および市民公開講座  
第6回 glut1 異常症患者会 交流会  
講演「GLUT1 欠損症の最近の話題」（分担研究者 青天目信）  
日時：2019年8月31日（土）  
場所：大阪大学医学部附属病院 14階会議室

パープルディ大阪 ONLINE 市民公開講座  
（稀少てんかんに関する調査研究班共催）（分担研究者 青天目信）  
日時：2020.3.20  
場所：大阪

第5回先天性 GPI 欠損症患者会  
「先天性 GPI 欠損症～研究の最前線、臨床試験、今後の取り組み」（分担研究者 青天目信）  
日時：2019.12.14  
場所：大阪大学医学部附属病院 14階会議室

（分担研究者 伊藤進）  
患者・家族・関係者向け公開講座・学校教員向け講義  
第6回 DKF（ドラベ症候群患者家族会）  
「ドラベ症候群における食事療法アップデート」（分担研究者 伊藤進）  
日時：2019年5月12日  
場所：エーザイ株式会社東京コミュニケーションオフィス（東京）

第21回子どものてんかんセミナー  
「子どものてんかんの基礎知識」（分担研究者 伊藤進）  
日時：2019年8月27日  
場所：東京都障害者福祉会館（東京）

第3回東京女子医科大学ケトン食療法セミナー（分担研究者 伊藤進）  
日時：2019年12月7日  
場所：東京女子医科大学（東京）

2019年度てんかん講座  
「こどもの難治性（治りにくい）てんかん」（研究分担者 伊藤進）  
日時：2020年2月23日（予定）  
場所：福祉財団ビル（東京）

#### 2019年度赤ちゃんのてんかんファミリーサポートセミナー

「乳幼児てんかんの診断、治療から日常生活まで(仮)」(研究分担者 伊藤進)

日時:2020年3月8日(予定)

場所:福祉財団ビル(東京)

#### 2019年度東京女子医科大学教員免許状更新講習

「てんかんや熱性けいれんなどのけいれん性疾患」(研究分担者 伊藤進)

日時:2019年8月2日

場所:東京女子医科大学(東京)

#### 第3回東京女子医科大学ケトン食療法セミナー

(厚生労働科学研究費補助金「稀少てんかんに関する調査研究」班共催)

日時:2019年12月7日(土)13時00分-14時30分

場所:東京女子医科大学病院 総合外来センター5階 大会議室

対象:医療関係者, 栄養士・調理師, 患者さん・ご家族など

##### プログラム

第1部 ケトン食療法の知識(13時00分-13時40分)

座長 中務秀嗣(東京女子医科大学小児科助教)

1. ケトン食療法の最新情報

2. ケトン食療法の導入から完了まで

伊藤 康(愛育病院 小児科 育児・在宅医療支援担当部長) 伊藤 進(東京女子医科大学 小児科助教)

第2部 ケトン食療法の実際(13時40分-14時30分)

座長 西川愛子(東京女子医科大学小児科助教)

1. ケトン食の献立作成と調理方法

2. 「ケトンフォーミュラ」の生産と現状

橋本 泰子(東京女子医科大学病院 栄養管理部 管理栄養士)

3. “ケトスイーツ” 試食会, 全体質疑

菅野 貴浩(株式会社 明治 明治イノベーションセンター)

東京女子医科大学病院 栄養管理部 提供

(分担研究者 白石秀明)

患者・保護者・医療従事者向けの講演会

Pediatric Epilepsy Forum 2019

「子どものてんかんと最近の話題」(分担研究者 白石秀明)

日時:2019年6月14日

場所:宇都宮市 ホテルマイステイズ宇都宮

#### 小児てんかんカンファレンス in 金沢

「てんかん症候群別の治療戦略と遠隔地診療の現状」(分担研究者 白石秀明)

日時:2019年9月25日

場所:金沢市 TKP 金沢カンファレンスセンター

#### 検査技師に対するセミナー

第3回デジタル脳波ハンズオンセミナー(分担研究者 白石秀明)

日時:2019年11月23日

場所:北海道 京王プラザホテル札幌

てんかん医療講演会・日本てんかん協会北海道支部

てんかんについて知ろう -治療と予後、そしてどのように付き合っていくか-

2019年7月28日(札幌)(分担研究者 白石秀明)

(分担研究者 齋藤貴志)

市民公開講座「てんかんと発達障害～最新の知見」

プログラム

開会あいさつ

国立精神・神経医療研究センター病院てんかんセンター長 中川 栄二

「てんかんと発達障害」

国立精神・神経医療研究センター病院小児神経科医長 齋藤貴志

「稀少難治性てんかん」

国立精神・神経医療研究センター神経研究所免疫研究部室長 佐藤和貴郎

「自閉スペクトラム症と腸内細菌」

国立精神・神経医療研究センター病院脳神経外科部長 岩崎真樹

「こどものてんかん外科治療の進歩」

日時：2019年7月6日(土) 13:00～16:00

場所：国立精神・神経医療研究センター教育研修棟ユニバーサルホール

対象 本講座に関心のある方

市民公開講座「学校における対応」齋藤貴志(分担研究者)

2020年1月18日・国立精神・神経医療研究センターユニバーサルホール

(分担研究者 高橋幸利)

令和元年度医療的ケア研修会：てんかん患者さんを護り育てるために知っておきたいこと。岐阜本巣特別支援学校、2019年7月30日、岐阜。

(分担研究者 山本 仁)

てんかんの研修会・市民公開講座(難治てんかん個別相談同時開催)

開催日時：2019年12月1日(日) 13:00～16:30

場所：神奈川県総合医療会館

"研修会内容および講師":

「てんかんとくすり」～抗てんかん薬の使い方と飲み合わせ～ 湘南東部総合病院薬剤科 薬剤師 浦裕之先生

「難治てんかんの外科手術」 横浜市立大学付属病院 脳神経外科 助教 池谷 直樹先生

市民公開講座内容および講師 「おとなのてんかん」～診断・治療の正しい理解～ 東海大学医学部付属病院 神経内科 山野 光彦先生

「こどものてんかん」～必要な注意・不要な配慮～ 聖マリアンナ医科大学 小児科 准教授 宮本 雄策先生

個別相談会：ソレイユ川崎 須貝 研司先生 聖マリアンナ医科大学病院 太組 一朗先生

参加者 175名

神奈川県内専門職への研修

・開催日時 2019年7月24日(水) 14:00～16:30

場所：八ローワーク横浜港労働出張所

"研修会内容および講師"

「てんかん患者支援のポイント」～疾患の理解・就業の問題・治療オプション～ 聖マリアンナ医科大学 脳神経外科准教授 太組 一朗先生

「てんかんがある方の就労問題とは」～てんかん診療の事例から～ 市ヶ尾病院 神経内科 中野 仁先生

参加者 84名

・開催日時 2019年11月6日(水) 14:00~16:30

場所 横浜情報文化センター 情文ホール

"研修会内容および講師"

「大人のでんかん患者支援」～生活・就労・医療の問題を考える～ 聖マリアンナ医科大学病院 脳神経外科准教授 太組 一朗先生

「子どものでんかん」～疾患の理解と発作対応・支援のポイント」 聖マリアンナ医科大学 小児難治でんかん寄付講座 特任教授 山本 仁先生

参加者 102名

・開催日時 2020.1.29 てんかんの正しい理解と患者支援について、てんかんに合併する精神症状、川崎市医師会館

## 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

成人診療科がない小児病院では、小児科と成人診療科が同一施設内に存在する大学病院等とは全く異なる成人移行期診療の課題、すなわち成人診療施設への転医が必須となる問題がある。そこで本研究班の3年間で、トランジションに備える医療費助成の現状調査、移行期診療を円滑にするための診療フォーマットと転医のためのトランジションフローチャート作成、小児病院における転医の現状調査、そして稀少てんかん症候群患者登録システム（RES-R）におけるLandau-Kleffner症候群(LKS)、片側痙攣片麻痺てんかん症候群（HHE）の登録状況の確認を行った。では患児・家族は小児期特有の医療費助成で十分な現状だが、26%が指定難病助成制度を知らないため移行期における周知の重要性が判明した。この助成制度の周知も含めた包括的トランジションを実施するために、診療フォーマットとトランジションフローチャートを作成した。として、本年度は診療フォーマットとトランジションフローチャート作成以前の移行期診療における転医の現状について後方視的に調査した。2016年1月～2019年5月に、成人期診療を目的に当センターから成人診療施設に転医した150例（転医時年齢は平均18.9±2.9歳）の移行先は当施設スタッフと面識がある無床のてんかん専門医のクリニックが46.0%、多診療科を有する大学・総合病院等が42.6%だった。居住地域別の検討では、同一地域内の医療機関への転医は31-88%と地域差が大きかった。転医1-2年前に患者や家族にてんかん専門医の所在など地域の診療体制について説明し、そのうえで事前に転医先に打診した場合、もしくは医師同士が顔の見える関係にある場合は円滑に転医が行えた。気管切開、胃瘻を有する症例では転医が困難になることがあったが、救急医療機関と連携ができている在宅診療医等への転医は円滑で、重複障害症例の転医における在宅診療医の重要性が明らかになった。また、RES-Rに2573例が登録される中、LKSは1例、HHEは6例のみの登録と、いずれも稀少てんかんの中でも特に稀少な症候群であることが確認された。

A．研究目的

成人診療科がない小児病院では、小児科と成人診療科が同一施設内に存在する大学病院、総合病院などの施設とは全く異なる成人移行期診療の課題がある。すなわち成人移行期診療において成人診療施設への転医を伴う事が必須である。そこで成人移行期医療の課題として、本研究班3年間の期間において、トランジションに備える視点での医療費助成の課題調査、移行期診療を円滑にするための診療フォー

マットと転医のための理想的なトランジションのフローチャート作成、小児病院における転医の現状把握、稀少てんかん症候群患者登録システム（RES-R）におけるLandau-Kleffner症候群(LKS)、片側痙攣片麻痺てんかん症候群（HHE）の登録状況の確認を実施した。

、に関しては2017年度、2018年度の分担報告書において報告済みであるため、下記に要旨を記載し、本報告書ではを中心に報告する。指定難病の医療費助成制度利用状況

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%（99/138例）だった．指定難病の医療費助成制度を知らないとする回答が26%だった．さらに小児慢性特定疾病医療費助成制度，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のため，指定難病の医療費助成制度を利用している回答者は0%だった．なお，今後の予定として指定難病医療費助成制度を利用するとしたものは7%だった．以上，小児期では，他制度が充実しているため，指定難病の助成制度の活用する必要性を感じていなかった．しかし，成人期において指定難病の助成制度を利用する事を認識している回答が10%に満たないため，小児期限定の医療費助成制度が利用不可と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も移行できるよう，指定難病の医療費助成制度の情報提供が不可欠と思われた．

移行期診療を円滑にするための診療フォーマットとトランジションフローチャート作成

小児期の担当医の異動等により，診療指標，質が変化することや，成人移行期診療における対応，特に転医予定の時期などの変化が生じることが稀ではない．てんかん診療の質の維持・均質化を図り，円滑な成人期てんかん診療への移行・成人診療科への転医の一助として，てんかん患児の受診時診療フォーマットと転医プログラムのフローチャートを作成した．受診時診療フォーマットでは，受診時に確認・評価が望まれる8項目を挙げ，それぞれの最小限の評価頻度，確認・評価時期を明記した．転医をふまえた成人期の移行診療のフローチャートでは，で示した医療費助成制度の変化への対応も含め，就学・就労，在宅・通所，独居・同居・入所等の成人期の環境を推定し，養育者の理解と患児の自立を促しながら，10歳頃から5～8

年の長期的なプログラムを提案した．

小児病院における転医の現状把握  
稀少てんかんのほとんどは小児期に発症し，引き続き成人期以降も治療を要するため，トランジション，成人移行期診療での継続的な診療のための転医は稀少てんかんにおける共通する大きな課題の一つである．特に小児病院では年齢の上限設定は多様かもしれないが，成人期診療における限界があり，小児期発症てんかん患者のトランジションにおいて転医が必須とも言え，『転医』は最大の課題である．そのため，小児病院では，小児科と成人診療科が同一施設内に存在する大学病院，総合病院などの施設とは全く異なる課題がある．埼玉県東部に位置する小児病院から成人医療機関への転医の現状を調査し，その課題を検討した．

## B．研究方法

電子カルテの診療情報提供書の作成記録より，埼玉県立小児医療センター神経科において継続的に診療が行われ，2016年1月から2019年5月の期間において成人期の継続的な診療を目的に他施設に転医した15歳以上の患者を抽出し，転医時診断名，合併症，転医先などを後方視的に検討した．

（倫理面への配慮）

世界医師会ヘルシンキ宣言及，人を対象とする医学系研究に関する倫理指針，および個人情報の保護に関する法律に基づく．

## C．研究結果

2016年1月から2019年5月の間に，診療情報提供書が作成され，成人期の継続的な診療を目的に転医した症例は150例だった．150例のてんかん発症は平均で $6.2 \pm 5.1$ 歳，転医時年齢は平均 $18.9 \pm 2.9$ 歳であった．転医時てんかん診断名は症候性てんかん（焦点性，全般性含む）が103例，潜因性てんかん（焦点性，全般性含む）

が33例，特発性全般てんかんが10例，Dravet症候群が4例だった．転医時の状況は運動能力では歩行可能が82%で，常時臥床が16%，知的障害を有するものは64%を占めた．発作抑制状況では，1年以上発作が抑制されていた症例が59.3%，年・月単位の再発が24%，連日～週単位が16.6%を占め，転医時使用薬剤数は0が9.3%，1剤が45.3%で2剤以上の併用症例が45.3%だった．転医先は地域の研究会などを通じ当施設スタッフと面識がある無床のてんかん専門医のクリニックへの転医が約半数(69例(46.0%))を占めた．ついで総合病院に23.3%，大学病院が19.3%，非てんかん専門医のクリニックが6.7%で，療育施設が4.7%だった．非てんかん専門医であっても，無床のクリニックへの転医は，土日診療に対応していることが利点の一つであった．埼玉県を南部，南西部，東部，県央，川越比企，西部，利根，北部，秩父の9地域とさいたま市に区分し，さらに県外の合計11地域に応じて，転医先が居住地域か否かをみたところ，89例59%は居住地域と同じ地域の医療機関に転医していた．しかし，居住地域別に見ると，同一地域内医療機関への転医は31-88%と地域差が大きく，利根地域，県央地域は居住地域内での転医が半数以下だった(表)．また，気管切開，胃瘻を有する症例は転医が困難になることが稀ではなかったが，地域の救急医療機関と連携ができていない訪問診療医・在宅診療医がいる地域では，円滑な転医が可能であった．

#### D．考察

当科では，2016年1月から2019年5月の49か月間で成人診療科への転医が150例で，少なくとも1年あたり44例が成人期の治療継続で転医していた．当科における1年間のてんかん初診患者数は概ね200名程度である．小児てんかんの70～80%以上が1～3剤の抗てんかん薬で発作コ

ントロールが得られ，その半数以上が良性てんかん，非難治てんかんとして薬物治療を終結できるとされ，残りの症例が成人期までの治療を継続されるか，もしくは一旦抗てんかん薬が終了され，経過観察も途切れていても数年間以上の間隔で成人期に再発する症例となり，これらの症例は初診患者の概ね40～60%に相当すると思われる．この確率を考えると年間初診者数200名のうち100名程度は成人期も治療が必要と推定されるが，非来院患者の確率，抗てんかん薬終了後数年以上の間隔で再発する症例の可能性を考えると，1年あたり40例以上の転医の実績は，転医を要する患者の大部分が適切に転医できていることを示していると思われる．しかし，150例の転医時年齢は平均 $18.9 \pm 2.9$ 歳であり，20歳以上の転医も稀ではないことから適切な時期に転医が完了しているのか否かは，今後の検討課題になるであろう．転医時の障害状況では表1に示す如く常時臥床が16%を占め，知的障害を有するものは64%を占めており，いわゆる重症心身障害児・者も含まれ，しかも28%は発作が月1回以上で，多剤併用症例が45%を占めていた．このように一般的には転医が容易ではないと思われている，重症心身障害児・者，難治てんかん例でも転医できている背景には，てんかんの状況と，合併症に応じた転医先の推奨と，地域の研究会などを通じ当施設スタッフと面識がある無床のてんかん専門医のクリニックの存在であろう．同時に，非てんかん専門医であっても，土日診療に対応しているクリニックへの転医は，長期的に見て就労している患者にとって大変大きな利点であることを転医検討時に伝えていることも理由にあげられるだろう．居住地域別に転医先が居住地域と同一か否かをみたところ，居住地域の同一地域内医療機関への転医は31-88%と地域差が大きく，利根地域，県央地域は居住地域内の転医が半数以下だった．医療過疎の地域内での

転医の難しさを反映している結果と思われる。中でも、相当数の転医を実施できている背景には、当センターにおいて、医師が患児の合併症・併存症、今後のてんかん治療における安定性、てんかん治療の特殊性を理解し、地域連携・相談支援センターと協力して、転医先候補施設の特性を把握してリストアップ、情報共有を進めていることがあると考えている。今回の検討では数値化し表現することはできなかったが、患者や家族に居住地域とその隣接地域の診療体制、てんかん専門医の所在について、転医実施の1-2年以上前から説明し事前に転医先に打診した場合や、医師同士が顔の見える関係にある場合は円滑に転医が行えていた。地域の多様性を理解した転医が重要で、その柔軟な対応を可能とする情報共有が重要であること示すものと思われる。今後は、転医元が、積極的に成人移行期医療の情報センター化する必要があるのだろう。また、気管切開、胃瘻等の器具を使用する重度の障害を有する症例の転医において、地域の救急医療機関と連携ができて訪問診療医・在宅診療医の存在が鍵になることが明らかになった。重症心身障害児・者の円滑な転医のためには、地域に根ざした訪問診療医・在宅診療医と救急医療機関の存在、そして両者の連携を強化することが重要であると考えられる。

#### E．結論

小児病院の成人移行期診療の課題を明らかにするために、電子カルテの診療情報提供書の作成記録より、埼玉県立小児医療センター神経科において継続的に診療が行われ、2016年1月から2019年5月の期間において成人期の継続的な診療を目的に他施設に転医した15歳以上の患者を抽出し、転医時診断名、合併症、転医先などを後方視的に検討した。2016年1月から2019年5月の間に、成人期の継続的な診療を目的

にした転医症例は150例で、転医時年齢は平均 $18.9 \pm 2.9$ 歳であった。その移行先は地域の研究会などを通じ当施設スタッフとも面識がある無床のてんかん専門医のクリニックがおよそ半数を占めた。居住地域別の検討では、同一地域内の医療機関への転医は31-88%と地域差が大きく、地域の医療体制に応じた差が大きかった。転医1-2年前に患者や家族にてんかん専門医の所在など地域の診療体制について説明し、そのうえで事前に転医先に打診した場合、もしくは医師同士が顔の見える関係にある場合は円滑に転医が行えた。また、気管切開、胃瘻を有する症例は転医が困難になることが稀ではなかったが、地域の救急医療機関と連携ができて訪問診療医・在宅診療医がいる地域では、円滑な転医が可能であったことが多く、地域に根ざした訪問診療医・在宅診療医の存在と救急診療施設との連携の重要性を認識した。

今後、これらの結果を活用し、受診時診療フォーマットと成人期移行診療のフローチャートの改訂を進め、それらを臨床現場で活用し、てんかん診療の均質化、円滑な成人期診療移行につなげたい。それとともに、転医元である我々が、地域連携・相談支援センターと協力して、転医先候補施設の特性を把握してリストアップし、積極的に成人移行期医療の情報を共有化するなどして地域連携に貢献していきたい。

RES-RにおけるLKS、HHEの登録状況の確認

RES-Rに2573例が登録される中、LKSは1例、HHEは4例のみの登録と、いずれも稀少てんかんの中でも特に稀少な症候群であることが確認された。

#### 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) Hamano S, Sugai K, Miki M, Tabata T, Fukuyama T, Osawa M: Efficacy, safety and pharmacokinetics of intravenous midazolam in Japanese children with status epilepticus. *Journal of the Neurological Sciences* 2019;396:150-158
  - 2) Matsuura R, Hamano S, Kubota J, Daida A, Ikemoto S, Hirata Y, Koichihara R: Efficacy and safety of pyridoxal in West syndrome: a retrospective study. *Brain Dev* 2019;41:413-419.
  - 3) Ikemoto S, Hamano S, Hirata Y, Matsuura R, Koichihara R: Perampanel in lissencephaly-associated epilepsy. *Epilepsy Behav Case Rep.* 2019;11:67-69.
  - 4) Ikemoto S, Hamano S, Hirata Y, Matsuura R, Koichihara R: Efficacy and serum concentrations of perampanel for treatment of drug-resistant epilepsy in children, adolescents, and young adults: comparison of patients younger and older than 12 years. *Seizure* 2019;73:75-78
  - 5) Narita Y, Hamano S. Understanding of and misunderstandings regarding epilepsy: a survey of teachers in schools for special needs education in Japan : *Epilepsy Behav* 2019;96:160-164.
  - 6) 菊池健二郎, 浜野晋一郎, 成田有里: 小児期発症てんかん患者の保護者への自動車運転免許と妊娠・出産に関する認識度調査. *小児科臨床* (印刷中)
  - 7) 松浦隆樹, 浜野晋一郎, 代田惇朗, 久保田淳, 中村裕子, 樋渡えりか, 池本智, 小一原玲子, 福島亮介: 小児の頻発発作とてんかん重積状態に対する levetiracetam 静注療法の有効性と安全性, てんかん研究 2019 ; 36 : 630-636
  - 8) 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, 中村裕子, 福島亮介, 植田育也: 小児の頻発発作と遷延性発作に対する levetiracetam 静注療法の薬物動態, 日本小児救急医学会雑誌 2019 ; 18 : 53-58
  - 9) 平田佑子, 浜野晋一郎, 松浦隆樹, 大場温子, 池本智, 樋渡えりか: 點頭てんかんの治療遅延と遅延要因; 20年間における変化, 脳と発達 2019;51:10-14.
  - 10) 久保田淳, 浜野晋一郎, 野村敏大, 代田惇朗, 樋渡えりか, 池本智, 平田佑子, 松浦隆樹, 小一原玲子: ロメリジンにより日中の過度な眠気と仮眠を呈した体位性頻脈症候群の1例. *埼玉小児医療センター医学誌* 2019 ; 34 : 27-30
2. 学会発表
  - 1) 池本智, 浜野晋一郎, 小一原玲子, 松浦隆樹, 平田佑子, 久保田淳, 代田惇朗: 当センターにおける発達外来の現状について. 第56回埼玉県医学会総会. さいたま市, 埼玉県県民健康センター. 2019.2.24
  - 2) 平田佑子, 浜野晋一郎, 久保田淳, 代田惇朗, 池本智, 松浦隆樹, 小一原玲子: 點頭てんかんにおいてヒプスアリスミアは局所脳血流を変化させるか? 第122回日本小児科学会学術集会. 金沢市, 石川県立音楽堂・ポルテ金沢, 2019.4.19
  - 3) 松浦隆樹, 浜野晋一郎, 代田惇朗, 久保田淳, 池本智, 平田佑子, 小一原玲子: 非ヘルペス性辺縁系脳炎の血清MMP-9, TIMP-1の変化. 第122回日本小児科学会学術集会. 金沢市, 石川県立音楽堂・ポルテ金沢, 2019.4.19
  - 4) 堀口明由美, 代田惇朗, 浜野晋一郎, 池本智, 平田佑子, 松浦隆樹, 小一原玲子, 高橋幸利: 複数回のステロイドパルス療法により緩徐に改善した自己免疫介在性辺縁系脳炎の男児例. 第122回日本小児科学会学術集会. 金沢市, 石川県立音楽堂・ANAクラウンプラザホテル金沢, 2019.4.20
  - 5) 代田惇朗, 平田佑子, 浜野晋一郎, 池本智, 松浦隆樹, 小一原玲子, 山中岳: 小

- 児脳梗塞の診断までの時間と要因についての検討 .第122回日本小児科学会学術集会 . 金沢市, 石川県立音楽堂・ポルテ金沢, 2019.4.21
- 6) 代田淳朗, 浜野晋一郎, 野々山葉月, 古市美穂子, 平田佑子, 松浦隆樹, 小一原玲子: 顔面神経麻痺を初発症状とした急性弛緩性脊髄炎の1例 . 第176回日本小児科学会埼玉地方会 . さいたま市, 埼玉県県民健康センター埼玉県医師会 2 階大ホール, 2019.5.12
- 7) 平田佑子, 浜野晋一郎, 小一原玲子, 松浦隆樹, 池本智, 代田淳朗, 野々山葉月, 高橋幸利: 自己免疫性脳炎における123I-IMP SPECTと 123I-IMZ SPECT . 第61回日本小児神経学会学術集会 . 名古屋市 . 名古屋国際会議場, 2019.5.31
- 8) 代田淳朗, 浜野晋一郎, 野々山葉月, 池本智, 平田佑子, 松浦隆樹, 小一原玲子, 山中岳, 佐久間啓, 高橋幸利: 自己免疫性介在性脳炎における難治てんかん重積状態と予後の関連 . 第61回日本小児神経学会学術集会 . 名古屋市 . 名古屋国際会議場, 2019.6.1
- 9) 堀口明由美, 代田淳朗, 浜野晋一郎, 野々山葉月, 池本智, 平田佑子, 松浦隆樹, 小一原玲子: 当院での急性散在性脳脊髄炎11例の臨床経過と後遺症についての検討 . 第61回日本小児神経学会学術集会 . 名古屋市 . 名古屋国際会議場, 2019.6.1
- 10) 成田有里, 浜野晋一郎, 黒田舞: 幼児の心身症についての一考察 . 第61回日本小児神経学会学術集会 . 名古屋市 . 名古屋国際会議場, 2019.5.31
- 11) 大場温子, 竹内博一, 浜野晋一郎: 遅発性に外転神経麻痺が明らかとなったメビウス症候群の2例 . 第61回日本小児神経学会学術集会 . 名古屋市 . 名古屋国際会議場, 2019.5.31
- 12) 大場温子, 竹内博一, 浜野晋一郎: 遅発性に外転神経麻痺が明らかになったメビウス症候群の2例 . 第61回日本小児神経学会学術集会 . 名古屋市 . 名古屋国際会議場, 2019.5.31
- 13) Kenjiro Kikuchi, Shin-ichiro Hamano: Treatment and short-term prognosis of convulsive refractory status epilepticus in children. The 20th Annual Meeting of Infantile Seizure Society. Nagoya city, Nagoya Congress Center, 2019.5.31
- 14) Yuko Hirata, Shin-ichiro Hamano, Reiko Koichihara, Ryuki Matsuura, Satoru Ikemoto, Atsuro Dada, Hazuki Nonoyama: Does hypsarrhythmia affect rCBF in the patients with epileptic spasms? The 20th Annual Meeting of Infantile Seizure Society. Nagoya city, Nagoya Congress Center, 2019.5.31
- 15) Reiko Koichihara, Shin-ichiro Hamano, Hazuki Nonoyama, Atsuro Daida, Satoru Ikemoto, Yuko Hirata, Ryuki Matsuura: Clinical features and electroclinical evolution of 22 patients with epileptic spasms without hypsarrhythmia. The 20th Annual Meeting of Infantile Seizure Society. Nagoya city, Nagoya Congress Center, 2019.5.31
- 16) Satoru Ikemoto, Shin-ichiro Hamano, Atsuro Daida, Yuko Hirata, Ryuki Matsuura, Reiko Koichihara, Hazuki Nonoyama: 123I-iomazenil SPECT findings in Cryptogenic West syndrome. Nagoya city, Nagoya Congress Center, 2019.5.31
- 17) Atsuro Daida, Shin-ichiro Hamano, Hazuki Nonoyama, Satoru Ikemoto, Yuko Hirata, Ryuki Matsuura, Reiko Koichihara, Gaku Yamanaka: Perampanel and Ketogenic diet in West syndrome due to neonatal nonketotic hyperglycinemia: a case report. Nagoya city, Nagoya Congress Center, 2019.5.31
- 18) 松浦隆樹, 浜野晋一郎, 代田淳朗, 久保田淳, 樋渡えりか, 池本智, 小一原玲子, 中村裕子, 福島亮介, 植田育也: 小児の頻発発作と遷延性発作に対するlevetiracetam静注療法の薬物動態, 第33回日本小

- 児救急医学会．さいたま市．2019.6.21
- 19) 菊池健二郎，浜野晋一郎，成田有里：小児期発症てんかん患者の保護者への自動車運転免許と妊娠・出産に関する認識度調査．第53回日本てんかん学会．神戸市．2019.10.31
- 20) 松浦隆樹，浜野晋一郎，野々山葉月，代田惇朗，池本智，平田祐子，小一原玲子：小児期発症てんかん患者の成人医療機関への転医の現状と課題，150例の検討，日本てんかん学会学術集会．神戸市．2019.10.31
- 21) 平田祐子，浜野晋一郎，野々山葉月，代田惇朗，松浦隆樹，小一原玲子，菊池健二郎：Focal seizuresを有するEpileptic spasmsにおけるVigabatrinの有効性．第53回日本てんかん学会学術集会，神戸市．2019.11.2
- 22) 大場温子，浜野晋一郎：小児てんかんに  
おけるラコサミドの有効性についての検討．第53回日本てんかん学会学術集会，神戸市．2019.10.31
- 23) 池本智，浜野晋一郎，松浦隆樹，平田祐子，小一原玲子：小児定型欠神てんかんにおける発作時高周波振動（HF0s）の検討．第53回日本てんかん学会学術集会．神戸市，神戸国際会議場．2019.11.2．
- 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

表．患児の居住地域と転医先医療機関の所在

患児の居住地域別転医先	症例数	転医先医療機関の所在地		
		居住地域と同一	さいたま市	他の地域
さいたま市	47	42 (89%)	42 (89%)	5 (都内 2 含む)
県央地域 上尾、桶川、北本	38	12 (32%)	25 (66%)	1
利根地域 蓮田、加須、久喜	29	10 (35%)	13 (45%)	6
東部地域 越谷、春日部、草加	19	14 (74%)	3 (16%)	2 (都内 2 含む)
その他の県内の地域	10	5 (50%)	4 (40%)	1 (群馬 1 含む)
県外 (茨城 4, 千葉 2, 川崎 1)	7	6 (86%)	1 (14%)	0

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

分担研究報告書

希少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、市民公開講座などで難治てんかんと難病制度に関する講演を行った。

研究協力者

水野朋子：東京医科歯科大学大学院発生発達病態学分野

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。さらに「難病制度とてんかん」について社会での周知をはかる。

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

1-1 令和元年11月段階で87名の結節性硬化症患者が登録された。てんかん症候群としては「その他の焦点てんかん」が最も多く、次いで「West症候群（點頭てんかん）」（スパズム）が多かった。てんかん発作の頻度については、約1/5の登録例で「発作消失」がみられたが、その他の例では主発作が「日単位」「週単位」で観察された。知的発達障害の合併については、「発作消失」例を中心に「なし」もみられたが、多くの例で中等度以上の障害が確認された。

1-2 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）との連携を進めた。

1-3 厚労省の難治性疾患政策研究事業として、日本小児神経学会（JSCN）内「結節性硬化症に伴うてんかんの治療ガイドライン策定WG」においてガイドライン策定を試みた。Clinical Questionを作成、システマティックレビューへの準備を進めている。

2-1 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。

2-2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 患者、療育・教育関係者向けの公開講座開催では、2018年2/25「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。さらに2019年1/29千葉県立仁戸名特別支援学校で校内研修「てんかんと難治てんかん」を実施しアンケート調査も行った。令和2年3月末までに、千葉県内の他の特別支援学校での同様な企画を模索したが、2019年秋の台風被害、2020年冬の新型コロナウイルス蔓延化のため、中断している。

#### D．考察

研究班内で分担する結節性硬化症（TSC）については、錦織班やJSCN内WGと連携してガイドライン策定などを実施した。同時に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従前通り進めた。また、千葉県内の特別支援学校を対象に「難病制度とてんかん」の周知を図る活動にも着手したが、2019年秋の自然災害、2020年冬の新規感染症蔓延化のため、研究を十分展開できなかった。

#### E．結論

今後も本研究班内で結節性硬化症（TSC）に関して、諸方面と連携した統括的な研究を進めていきたい。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継続するとともに、「難病制度とてんかん」について患者、療育・教育関係者向けの公開講座の開催も実施していきたい。

#### F．健康危険情報

無し

#### G．研究発表

##### 1. 論文発表

Suzuki T, Kohyama K, Moriyama K, Ozaki M, Hasegawa S, Ueno T, Saitoe M, Morio T, Hayashi M, Sakuma H. Extracellular ADP augments microglial inflammasome and NF- B activation via the P2Y12 receptor. Eur J Immunol. 2020;50(2):205-219. 2019 Sep 24. Doi: 10.1002/eji. 201848013.

##### 2. 学会発表

林雅晴. マラソンレクチャー8 メディカルスタッフ教育における「てんかん」. 第53回日本てんかん学会学術集会. 2019, 11.1, 神戸

林雅晴. 特別講演 病理から重症心身障害児者 - 府中療育センターと私. 東京都立府中療育センター開設 50 周年シンポジウム. 2019, 2.16, 府中

林雅晴. 特別講演 てんかんと難治てんかん. 千葉県立仁戸名特別支援学校 学校公開, 2019, 1.29, 千葉 (発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

#### H．知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

##### 1. 特許取得

無し

##### 2. 実用新案登録

無し

##### 3. その他

無し

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

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192例とそれ以外の発達性てんかん性脳症76例の遺伝子解析を行った。てんかんと関係すると知られる109遺伝子での変異の有無をキャプチャードエクソームシーケンスで検索した。研究方法は福岡大学医の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約25%であった。一方発達性てんかん性脳症で病的変異が同定されたのは約29.0%であった。また、ミオクロニーてんかんの孤発例で初めての事例として、GABRB2 にp.T287Pのde novoヘテロ変異が発見された。さらに得られた情報を解析することにより、ドラベ症候群の遺伝子型と薬効を含めた臨床像の関係を明らかにすることができた。同様な手法により、PCDH19の遺伝子型と症状の重症度の関係を明らかにした。さらに発達性てんかん性脳症を来すKCNQ2遺伝子の変異情報を、予後予測に応用できる知見を得た。

研究協力者

石井敦士：福岡大学医学部

柴田磨己：てんかん分子研究所

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関連てんかん、さらに発達性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関連さらに発達性て

んかん性脳症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サーを用いた、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<sup>+</sup>チャネル遺伝子、GABRG2等のGABAA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。2019年1月には自動DNA抽出装置を導入して、解析のスピードアップを図った。

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 シークエンス法により、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 192 例で、てんかん脳症の症例は 76 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 SCN1A 76%、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% ずつ認められた。

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。

加えて、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：<https://www.scn1a.net>）を構築した。

これらの解析により、ドラベ症候群の遺伝子型と薬効を含めた臨床像の関係を明らかにすることができた。同様な手法により、PCDH19 の遺伝子型と症状の重症度の関係を明らかにした。さらに発達性てんかん性脳症を来す KCNQ2 遺伝子の変異情報を、予後予測に応用できる知見を得た。

#### 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も遺伝子変異の同定率は必ずしも高くなかった。

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。

ドラベ症候群の遺伝子型と薬効を含めた臨床像の関係を明らかにすることができた。同様な手法により、PCDH19 の遺伝子型と症状の重症度の関係を明らかにした。さらに発達性てんかん性脳症を来す KCNQ2 遺伝子の変異情報を、予後予測に応用できる知見を得た。

#### E . 結論

てんかんの患者で遺伝子を解析することは、個別の事例での臨床応用には限界があるが、全体像としてこの病型での臨床像と遺伝子

変異の関係が明らかになり、臨床に寄与し始めた。

#### 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. Takeda K, Miyamoto Y, Yamamoto H, Ishii A, Hirose S, Yamamoto H. Clinical features of early myoclonic encephalopathy caused by a CDKL5 mutation. *Brain Dev.* 2020;42(1):73-6.

2. Yoshitomi S, Takahashi Y, Yamaguchi T, Oboshi T, Horino A, Ikeda H, Imai K, Okanishi T, Nakashima M, Saitsu H, Matsumoto N, Yoshimoto J, Fujita T, Ishii A, Hirose S, Inoue Y. Quinidine therapy and therapeutic drug monitoring in four patients with KCNT1 mutations. *Epileptic Disord.* 2019;21(1):48-54.

3. Yoshitomi S, Takahashi Y, Yamaguchi T, Imai K, Ishii A, Hirose S, Inoue Y. Efficacy and tolerability of perampanel in pediatric patients with Dravet syndrome. *Epilepsy Res.* 2019;154:34-8.

4. Yoshitomi S, Takahashi Y, Imai K, Koshimizu E, Miyatake S, Nakashima M, Saitsu H, Matsumoto N, Kato M, Fujita T, Ishii A, Hirose S, Inoue Y. Different types of suppression-burst patterns in patients with epilepsy of infancy with migrating focal seizures (EIMFS). *Seizure.* 2019;65:118-23.

5. Okumura A, Shimojima K, Kurahashi H, Numoto S, Shimada S, Ishii A, Ohmori I, Takahashi S, Awaya T, Kubota T, Sakakibara T, Ishihara N, Hattori A, Torisu H, Tohyama

J, Inoue T, Haibara A, Nishida T, Yuhara Y, Miya K, Tanaka R, Hirose S, Yamamoto T. PRRT2 mutations in Japanese patients with benign infantile epilepsy and paroxysmal kinesigenic dyskinesia. *Seizure.* 2019;71:1-5.

6. Nakashima T, Yasuda K, Kobayashi M, Wada H, Ishii A, Hirose S. Heart rate variability in a patient with alternating hemiplegia. *Intractable Rare Dis Res.* 2019;8(2):134-7.

7. Momosaki K, Kido J, Yoshida S, Sugawara K, Miyamoto T, Inoue T, Okumiya T, Matsumoto S, Endo F, Hirose S, Nakamura K. Newborn screening for Pompe disease in Japan: report and literature review of mutations in the GAA gene in Japanese and Asian patients. *J Hum Genet.* 2019;64(8):741-55.

8. Hirabayashi K, Uehara DT, Abe H, Ishii A, Moriyama K, Hirose S, Inazawa J. Copy number variation analysis in 83 children with early-onset developmental and epileptic encephalopathy after targeted resequencing of a 109-epilepsy gene panel. *J Hum Genet.* 2019;64(11):1097-106.

9. Goto A, Ishii A, Shibata M, Ihara Y, Cooper EC, Hirose S. Characteristics of KCNQ2 variants causing either benign neonatal epilepsy or developmental and epileptic encephalopathy. *Epilepsia.* 2019;60(9):1870-80.

##### 2. 学会発表

1. The first report on newborn screening for MPS I and II in Fukuoka, Japan / Inoue T, Okuyama T, Endo F, Nakamura K, Hirose S. / The 7th Asian

Congress for Lysosomal Storage Disease Screening (2019.10.6.toyo, Japan)

2. A case of early myoclonic encephalopathy with an SLC27A3 gene mutation / Motonaga Y, Ishii A, Kawano H, Onda Y, Niimi T, Miyamoto T, Setoue T, nakamura M, Ohta E, Hirose S. / 15th Asian Oceanian Congress of Child Neurology / (2019.6.19-22 Kuala Lumpur)

3. Regional specificity of KCNQ2 missense variants causing benign or epileptic encephalopathy phenotype. / Ishii A, Goto A, Ihara Y, Hirose S, Ihara Y, Hirose S, / International Epilepsy Congress 国際てんかん学会 (2019.6.23-25 バンコク タイ)

4. Brain Magnetic Resonance Imaging Abnormalities Associated with Vigabatrin: Two Cases of infantile Spasm / Fujita T,

Ihara Y, Yamaguchi H, Hayashi H, Ishii A, Ideguchi H, Inoue T, Yasumoto S, Hirose S. / The 20th annual meeting of infantile seizure society. (2019.5.31-6.1 Nagoya Japan)

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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

希少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

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

A．研究目的

H26年度からの研究継続として、希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

当院てんかんセンターを受診した難治てんかん患者のうち、研究班（JRESG: Japan Rare Epilepsy Syndrome Study Group）のプロトコルに従ってレジストリへの登録を行っている。

（倫理面への配慮）

本研究は当院倫理審査委員会の承認（承認番号2019055）のもとオプトアウト形式を採用しており、研究の実施についての情報を通知・公開して行っている。

C．研究結果

長崎医療センターは希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。2018年度までの4年間の累計登録患者数は83例。男女比は男性34例、女性49例であった。登録開始以降は患者あるいは代諾者に文書による同意書を得て登録を行っていたが、2019年にオプトアウト形式を採用した研究計画書が当院倫理委員会にて承認されたため、2019年度

から登録を行った患者については文書による同意は取得していない。現時点まで新たに52人の患者登録を行った。これにより累計登録患者数は135人（男女比は男性65人、女性70人）となった。診断の内訳は大田原症候群5人、MPSI1人、West症候群が35人、Doose症候群が1人、ミオクロニー欠神てんかんが1人、Lennox-Gastaut症候群が22人、CSWSが4人、進行性ミオクローヌステんかんが2人、PCDH19関連てんかんが1人、その他の焦点てんかんが59人、分類不能のてんかんが2人、特発性全般てんかんが2人であった。また原因疾患の内訳は神経皮膚症候群が19人（結節性硬化症が4人、Sturge-Weber症候群3人、NF11人、その他1人）皮質発達異常による奇形が40人（片側巨脳症6人、FCD29人、滑脳症3人、異所性灰白質2人）、変性疾患が2人（いずれもDRPLA）、腫瘍が4人（DNT1人、海綿状血管腫2人、Ganglioglioma1人）、低酸素性虚血性脳症が3人、感染症が6人、上記にあてはまらない原因疾患が14人（全前脳胞症1人、視床出血1人、海馬硬化症1人、KCNT1遺伝子変異1人、PCDH19遺伝子変異1人、CDKL5遺伝子異常3人、SCN2A遺伝子変異1人、22q11.2症候群1人、21trisomy 1人、4p-症候群1人、CFC症候群1人、孔脳症1人）、不明が41人、原因なしが2人。

## D．考察

当院での難治てんかん患者の特徴は、器質的異常を伴う症例が多いのが特徴である。一方不明患者が41名と約1/3を占めている。近年の遺伝子検査の進歩によってより疾患原因遺伝子が明らかになってきており、これまで不明とされていた症例についても再検索を行って原因究明の努力を継続することが必要である。また器質的疾患についても同様に原因遺伝子が同定されている場合もあり、疾患の特徴や治療について予測していく上でも、遺伝子検索は今後より積極的に行われることが予想される。一方で疾患の特徴や臨床像についてより詳細に情報を集積し、遺伝子型-表現型の関連性についても検討していく必要がある。

## E．結論

今後もRESR登録を継続していく。

またCDKL5遺伝子関連てんかんについては指定難病登録にむけて他研究班や患者会と協力しながら情報収集を継続していく。

## F．健康危険情報

なし

## G．研究発表

### 1. 論文発表

Baba S, Vakorin VA, Doesburg SM, Nagamori C, Cortez MA, Honda R, Ono T, Toda K, Nishimoto H, Ebihara T, Sakai K, Ochi A, Sned OC 3rd, Baba H, Otsubo H. EEG before and after total corpus callosotomy for pharmacoresistant infantile spasms: Fast oscillations and slow-wave connectivity in hypsarrhythmia. *Epilepsia*. 60(9):1849-60. 2019.

### 2. 学会発表

・八戸由佳子, 弓削康太郎, 石井龍大, 須田正勇, 永光信一郎, 本田涼子, 小野智恵, 山下裕史郎. てんかん発症から一か月半で焦点切除術を行った4か月女児. 第122回日本小児科学会学術集会 金沢 2019.4.19

・本田涼子. ウエスト症候群の診断と治療～外科治療を含めて～ウエスト症候群患者家族会 第3回交流会福岡2019.5.19

・本田涼子, 渡邊嘉章, 小野智恵, 安忠輝, 田中茂樹, 戸田啓介, 馬場啓至. 脳梁離断術後の発達指数(DQ)の変化についての検討. 第61回日本小児神経学会学術集会 名古屋 2019.6.1

・渡邊嘉章, 本田涼子, 小野智恵, 戸田啓介, 安忠輝, 田中茂樹, 馬場啓至. 急性脳症、急性脳炎後に発症したスパズムに対する脳梁離断術の効果. 第61回日本小児神経学会学術集会 名古屋 2019.6.1

・本田涼子. 小児期における早期発作抑制の意義～薬剤整理のタイミングを含めた治療戦略～. フィコンパ小児てんかんインターネットライブセミナー 福岡 2019.8.8

・本田涼子. 脳波波形判読について. 令和元年度 長崎県生理検査研究班研修会 長崎 2019.9.7

・本田涼子. TSC治療の転換点～症状への対処から病因をターゲットとした治療へ～. Novartis TSC Web Seminar 長崎 2019.10.15

・Ono T, Honda R, Toda K, Watanabe Y, Baba S, Baba K, Miyata H. Developmental profile of glial cells in the epileptic brain: an immunohistochemical study on cortical gliosis in surgically-treated pediatric/adult patients Surgery. 第53回日本てんかん学会学術集会 神戸 2019.10.31

・池田ちづる, 岡田 拓巳, 藏田 洋文, 島津智之, 今村 穂積, 本田 涼子, 水口 剛, 松本直通. 症候性焦点性てんかんと鑑別を要す

る PCDH19 関連てんかんの 1 例. 第53回日本てんかん学会学術集会 神戸 2019.10.31

・吉良恵理子, 本田 涼子, 渡邊 嘉章, 安 忠輝, 田中 茂樹, 三嶋 博之, 吉浦 孝一郎, 近藤 達郎. Megalencephaly-capillary malformation-polymicrogyria(MCAP)に合併した症候性てんかんの臨床像. 第53回日本てんかん学会学術集会 神戸 2019.11.1

・本田涼子, 渡邊嘉章, 小野智恵, 安忠輝, 戸田啓介, 田中茂樹, 馬場啓至. 難治性てんかんの小児の認知機能の変化についての検討. 小児関連第53回日本てんかん学会学術集会 神戸 2019.11.2

・本田涼子. てんかん発作を見極める. 目で見て学ぶ小児神経 第49回小児神経学会小児神経学セミナー 千葉2019.11.16.

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  
および自己免疫性てんかんのレジストリ構築

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構築を実践した。BAFME の遺伝子異常が報告され，臨床像と遺伝子異常の相関，治療反応性などを今後レジストリの二次解析により明らかにしていく。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  
本多正幸：同臨床病態検査学医員  
松本理器：神戸大学医学部神経内科教授  
下竹昭寛：同臨床神経学講座助教  
宇佐美清英：同てんかん運動異常生理学助教  
戸島麻耶：同臨床神経学講座（博士課程）  
林梢：同臨床神経学講座（博士課程）

会生活状況の推移の把握である。

当院では，特にてんかん症候群のなかで，てんかんの側面以外に多彩な神経症状を示す点から神経疾患として認識される進行性ミオクローヌステんかん症候群と，新しいてんかん病因として注目されている自己免疫性てんかんを対象とした。前者のうち，小児慢性特定疾病とは別途に現在厚労省難病指定されたものは，ウンフェルリヒト・ルンドボルグ病 (Unverricht-Lundborg 病:ULD)，ラフォラ病 (Lafora 病)及び良性成人型家族性ミオクローヌステんかん (benign adult familial myoclonus epilepsy:BAFME)の3疾患であり，BAFME は最も有病率が高い。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。

「希少てんかんレジストリ」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と連携しつつ，てんかんが主

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

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 Bening Adult Familial Myoclonus Epilepsy (BAFME)，(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 34 例(3 名を追加登録予定)，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)進行性ミオクローヌステんかんに対して，稀少てんかんの診療指標の一環として，診断ポイントを作成し(平成 29 年 4 月)，進行性ミオクローヌステんかんや無酸素脳症で認める皮質ミオクローヌスに対して，ペランパネルが著効を示し ADL が著しく改善することを，当方を主体とする後方視的症例蓄積検討で明らかにした(Oi, K. and Neshige, S. et al. Low-dose perampanel improves refractory cortical myoclonus by the dispersed and suppressed paroxysmal depolarization shifts in the sensorimotor cortex. Clinical Neurophysiology. 130 (2019)1804 - 1812.) また，repeat 数と症状の相関について，当院より pilot study として，音成らより「Effect of expanded repeats and aging on disease progress in benign adult familial myoclonus epilepsy」，戸島らより「Phenotype-genotype association in benign adult familial myoclonus epilepsy (BAFME):EEG findings vs. repeat length」を第 60 回日本神経学会学術大会で発表し，BAFME の異常伸長 repeat 数はてんかん発作の発症年齢，振戦の発症年齢，脳波の後頭部優位律動と相関を認めたが，巨大 SEP の潜時・振幅との相関は明らかではないことを示した。

(2)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，疑い症例を含む自験例の 111 例を対象にして，

診断アルゴリズムを operational definition として提唱した(坂本ら, 臨床神経学 2018; 58(10)). 今後前向き検討として本レジストリ症例で検討し, 登録を継続する(10 数例の同意取得予定).

#### C-2 レジストリの展開・2次調査等について

(1) Repepat 数と症状の相関について, 今後レジストリ登録症例において validation を行うかを検討する.

(2) 皮質ミオクローヌスに対してペランパネルが著効し ADL 改善に寄与することは, 諸外国からも同様の症例蓄積研究がされておられ (Goldsmith et al., Epilepsy Behav. 2016), 今後本邦でもレジストリ登録症例を対象とした症例蓄積研究を行うかを検討する.

(3) 遺伝子異常に関する最近の知見: 本邦の BAFME 家系における SAMD12 の TTTTA/TTTCA リピート延長 (Ishiura, H, et al., Nat. Genet., 2018) の報告に次いで, 欧州家系からも 2 番染色体上の STRAD7 (Intron) での ATTC 延長 (Corbett, M.A. et.al., Nat commun, 2019), および MARCH6 における TTTTA/TTTCA リピート延長 (Florian, R.T. et al., Nat commun, 2019) が報告された. 本分担研究者からすでに,

A) 共通の遺伝子異常の局在は染色体 8 番 (日本, 中国), 2 番 (ヨーロッパ), 5 番 (オーストラリア) と地域毎の患者群で異なるものの, 中核症状は全て共通することがわかっている.

B) ホモ接合体患者の症状が変性疾患の特徴を示すこと,

C) 加齢での症状と検査所見の悪化が報告され, D) AMPA 受容体拮抗作用を有する抗てんかん薬が特効薬的作用を示すこと,

を日本の多数例解析で報告してきた. 今後の3年間で, レジストリによる多数例解析から, 上記の B,C,D の多数例での解析と, 一部の症例では遺伝子異常との相関検討を行う.

(4) また本分担研究者は既に関連研究グループ(京都大学 iPS 研究所)との共同研究で, 所定の手続きのもの上記3疾患のうち BAFME と ULD の iPS 細胞を樹立することに成功している. リジストリー研究と同時に細胞レベルから上記 A の研究を推進し, 遺伝子・蛋白病態機構と臨床病態機構の相関と解明を計画する.

(5) 自己免疫介在性脳炎・脳症: 現在小児のみ厚労省難病指定にはなっているが, 本疾患は, 年齢の多様性(若年女性から高齢者まで), 発病病態と経過の多様性(急性, 亜急性, 慢性), 治療効果の多様性(易治から難治), 症状の多様性(認知症主体からてんかん発作主体)と, 最近の研究で多彩な特徴を示すことが明らかになった. 前述の本分担研究者が既に発表提唱した診断アルゴリズムをもとに, レジストリ研究での臨床病態の特徴抽出を行い, 診断基準の策定, 病態の把握と治療選択への protocol を検討する.

また本分担研究者は既に関連研究グループ(関西医大神経内科)との共同研究で, 免疫学的検討を進めており, レジストリ研究成果に免疫学的検討を加味した病態機構のさらなる解明を計画する.

#### C-3 啓発・広報活動

(1) 患者向けの広報活動を開催した; Art around Epilepsy の作品集供出

1) 世界てんかんの日 2019 記念イベント (2019.2.12, 東京)

2) てんかん月間 2019 メディアセミナー (2019.10.9, 東京)

3) 日本てんかん学会第 54 回年次学術集会 てんかんをめぐるアート展 2019 (2019.10.30-11.2, 神戸)

4) 日本てんかん協会 第 46 回全国大会 (2019.10.26-27, 三重)

において, それぞれ日本語および英語版並記

の Art around Epi lepsy 作品集を 30~60 部供出した。

(2) 日本てんかん学会近畿地方会と企業3社との産学連携教育セミナー

約 100 名の参加者があり 教育セミナーと同時に啓発に関わるようなアンケートを実施し好評価を得た。

#### 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) 厚労省指定難病「ミオクローヌスてんかん」のうちの良性成人型家族性ミオクローヌスてんかん (BAFME) の疾患呼称について

てんかん発作が一度もない症例でも診断基準を満たせば「ミオクローヌスてんかん」としてよいか、あるいは「本態性振戦」同様に症状呼称を重視して「皮質振戦」という呼称も一部の症例では認めることを検討する余地がある。

TTTTA/TTTCA リピート延長の遺伝子異常が日本 (2018 年 2 月) 中国 (2018 年 10 月) 欧州 (2019 年 10 月) と相次いで報告されて、医学的に明らかとなってきた。これを厚労省指定難病の診断基準に組み入れてよいかの検討が必要である。即ち現在遺伝子検査は一部の研究期間機関のみで行われており、臨床的遺伝子診断の運用基準として広く検査が提供されていないために現段階では適応困難と考える。しかし今後の検討が必要である。

2) 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

ミオクローヌスてんかん症候群と、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。また世界的にもてんかんの正しい理解を深めるための情報発信を今後も継続できることを計画する。

#### F. 研究発表

##### 論文発表

1. Masahiro Nagano, Katsuya Kobayashi, Mayumi Yamada-Otani, Akira Kuzuya, Riki Matsumoto, Jiro Oita, Makoto Yoneda, Akio Ikeda, Ryosuke Takahashi. Hashimoto's Encephalopathy Presenting with Smoldering Limbic Encephalitis. *Internal Medicine* 2019; 58:1167-1172
2. Kiyohide Usami, Anna Korzeniewska, Riki Matsumoto, Katsuya Kobayashi, Takefumi Hitomi, Masao Matsuhashi, Takeharu Kunieda, Nobuhiro Mikuni, Takayuki Kikuchi, Kazumichi Yoshida, Susumu Miyamoto, Ryosuke Takahashi, Akio Ikeda, Nathan E. Crone. The neural tides of sleep and consciousness revealed by single-pulse electrical brain stimulation. *Sleep* 2019;42:1-9
3. Shuichiro Neshige, Katsuya Kobayashi, Masao Matsuhashi, Takefumi Hitomi, Akihiro Shimotake, Takayuki Kikuchi, Kazumichi Yoshida, Takeharu Kunieda, Riki Matsumoto, Susumu Miyamoto, Ryosuke Takahashi, Hirofumi Maruyama, Akio Ikeda A. Rational, multispectral mapping algorithm for primary

- motorcortex: A primary step before cortical stimulation. *Epilepsia* 2019; 60: 547–559
4. Takeshi Inoue, Morito Inouchi, Masao Matsuhashi, Riki Matsumoto, Takefumi Hitomi, Masako Daifu-Kobayashi, Katsuya Kobayashi, Mitsuyoshi Nakatani, Kyoko Kanazawa, Akihiro Shimotake, Takayuki Kikuchi, Kazumichi Yoshida, Takeharu Kunieda, Susumu Miyamoto, Ryosuke Takahashi, Akio Ikeda. Interictal Slow and High-Frequency Oscillations: Is it an Epileptic Slow or Red Slow? *Journal of Clinical Neurophysiology* 2019;36:166–170
  5. Shuichiro Neshige, Riki Matsumoto, Morito Inouchi, Katsuya Kobayashi, Akihiro Shimotake, Hirofumi Maruyama, Ryosuke Takahashi, Akio Ikeda. Absence of an Autonomic Sign Assists in the Diagnosis of Extratemporal Lobe Epilepsy Manifesting Generalized Convulsion with Retained Awareness. *Internal Medicine* 2019;58:1151–1155
  6. Jing-Jane Tsai, Akio Ikeda, Seung Bong Hong, Surachai Likasitwattanakul, Amitabh Dash. Efficacy, safety, and tolerability of perampanel in Asian and non Asian patients with epilepsy. *Epilepsia* 2019;60 suppl1:37–46
  7. Hajime Yoshimura, Riki Matsumoto, Hiroyuki Ueda, Koichi Ariyoshi, Akio Ikeda, Ryosuke Takahashi, Nobuo Kohara. Status epilepticus in the elderly: Comparison with younger adults in a comprehensive community hospital. *Seizure* 2018;61:23–29
  8. Kiyohide Usami, Griffin W Milsap, Anna Korzeniewska, Maxwell J Collard, Yujing Wang, Ronald P Lesser, William S Anderson, Nathan E Crone. Cortical Responses to Input From Distant Areas are Modulated by Local Spontaneous Alpha/Beta Oscillations. *Cerebral Cortex* 2019;29:777–787
  9. Masato Kinboshi, Saki Shimizu, Tomoji Mashimo, Tadao Serikawa, Hidefumi Ito, Akio Ikeda, Ryosuke Takahashi, Yukihiro Ohno. Down-Regulation of Astrocytic Kir4.1 Channels during the Audiogenic Epileptogenesis in Leucine-Rich Glioma-Inactivated 1 (Lgi1) Mutant Rats. *International Journal of Molecular Sciences* 2019;20:001–015
  10. Takeyama T, Matsumoto R, Usami K, Nakae T, Kobayashi K, Shimotake A, Kikuchi T, Yoshida K, Kunieda T, Miyamoto S, Takahashi R, Ikeda A. Human entorhinal cortex electrical stimulation evoked short-latency potentials in the broad neocortical regions: Evidence from cortico-cortical evoked potential recordings. *Brain and Behavior* 2019;9:e01366
  11. Li F, Egawa N, Yoshimoto S, Mizutani H, Kobayashi K, Tachibana N, Takahashi R. Potential clinical applications and future prospect of wireless and mobile electroencephalography on the assessment of cognitive impairment. *Bioelectricity* 2019;1:105–112.
  12. Kazuki Oi, Shuichiro Neshige, Takefumi Hitomi, Katsuya Kobayashi, Masao Matsuhashi, Akihiro Shimotake, Daiki Fujii, Riki Matsumoto, Shuhei Kasama, Masutaro Kanda, Yoshiaki Wada, Hirofumi Maruyama, Ryosuke Takahashi, Akio Ikeda. Low-dose perampanel improves refractory cortical myoclonus by the dispersed and

- suppressed paroxysmal depolarization shifts in the sensorimotor cortex. *Clinical Neurophysiology* 2019;130:1804–1812
13. Nagano M, Ayaki T, Koita N, Kitano T, Nishikori M, Goda N, Minamiguchi S, Ikeda A, Takaori-Kondo A, Takahashi R. Recurrent primary central nervous system lymphoma (PCNSL) in a patient with clinical features of chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS). *Internal Medicine* 2019;58:849–854
  14. Shuichiro Neshige, Katsuya Kobayashi, Masao Matsuhashi, Masaya Togo, Mitsuhiro Sakamoto, Akihiro Shimotake, Takefumi Hitomi, Takayuki Kikuchi, Kazumichi Yoshida, Takeharu Kunieda, Riki Matsumoto, Hirofumi Maruyama, Ryosuke Takahashi, Susumu Miyamoto, Akio Ikeda. A score to map the lateral non-primary motor area: multi-spectrum intrinsic brain activity vs. cortical stimulation. *Epilepsia* 2019;60:2294–2305
  15. Akatani R, Chihara N, Tachibana H, Koto S, Kowa H, Kanda F, Matsumoto R, Toda T. Validation of the Guy's Neurological Disability Scale as a screening tool for cognitive impairment in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2019;35:272–275
  16. Lüders H, Vaca GF, Akamatsu N, Amina S, Arzimanoglou A, Baumgartner C, Benbadis SR, Bleasel A, Bermeo-Ovalle A, Bozorgi A, Carreño M, Devereaux M, Francione S, Losarcos NG, Hamer H, Holthausen H, Jamal-Omidi S, Kalamangalam G, Kanner AM, Knake S, Lacuey N, Lhatoo S, Lim SH, Londoño LV, Mani J, Matsumoto R, Miller JP, Noachtar S, Palmini A, Park J, Rosenow F, Shahid A, Schuele S, Steinhoff BJ, Ákos Szabó C, Tandon N, Terada K, Boas WVE, Widdess-Walsh P, Kahane P. Classification of paroxysmal events and the four-dimensional epilepsy classification system. *Epileptic Disord* 2019;21:1–29
  17. Lüders H, Akamatsu N, Amina S, Baumgartner C, Benbadis S, Bermeo-Ovalle A, Bleasel A, Bozorgi A, Carreño M, Devereaux M, Fernandez-Baca Vaca G, Francione S, García Losarcos N, Hamer H, Holthausen H, Jamal Omidi S, Kalamangalam G, Kanner A, Knake S, Lacuey N, Lhatoo S, Lim SH, Mani J, Matsumoto R, Miller J, Noachtar S, Palmini A, Park J, Rosenow F, Shahid A, Schuele S, Steinhoff B, Szabo C, Tandon N, Terada K, Van Emde Boas W, Widdess-Walsh P, Kahane P. Critique of the 2017 epileptic seizure and epilepsy classifications. *Epilepsia* 2019;60:1032–1039
  18. Maki T, Matsumoto R, Kohara N, Takahashi R. Images of a case with rippling muscle disease. *Neurology and Clinical Neuroscience* 2019;7:99–100
  19. Chihara N, Matsumoto R, Yamamura T. Plasmablasts and neuroimmunological disorders. *Immunol Med* 2019;29:1–5
  20. Ohuchi Y, Akiyama T, Matsuhashi M, Kobayashi K. High-frequency oscillations in a spectrum of pediatric epilepsies characterized by sleep-activated spikes in scalp EEG. *Clin Neurophysiol* 2019;139:1971–1989
  21. Murai T, Hitomi T, Matsuhashi M, Matsumoto R, Kawamura Y, Kanda M, Takahashi R, Ikeda A. Scalp-EEG could

- record both ictal DC shift and HFO together even with time constant 2 sec. *J Clin Neurophysiol* 2019;37:191–194
22. Akio Ikeda, Hirofumi Takeyama, Christophe Bernard, Mitsuyoshi Nakatani, Akihiro Shimotake, Masako Daifu, Masao Matsuhashi, Takayuki Kikuchi, Takeharu Kunieda, Riki Matsumoto, Tamaki Kobayashi, Kazuaki Sato. Active direct current (DC) shifts and “Red slow”: two new concepts for seizure mechanisms and identification of the epileptogenic zone. *Neuroscience Research* 2019;e-pub
  23. Namiki T, Tsuda I, Tadokoro S, Kajikawa S, Kunieda T, Matsumoto R, Matsuhashi M, Ikeda A. Mathematical Structures for Epilepsy: High-Frequency Oscillation and Interictal Epileptic Slow (Red Slow). *Neuroscience Research* 2019;e-pub
  24. Jong-Hyeon Seo, Ichiro Tsuda, Young Ju Lee, Akio Ikeda, Masao Matsuhashi, Riki Matsumoto, Takayuki Kikuchi, Hunseok Kang. Pattern Recognition in Epileptic EEG Signals via Dynamic Mode Decomposition. *Mathematics* 2020;in press
  25. Kazuki Fukuma, Katsufumi Kajimoto, Tomotaka Tanaka, Shigetoshi Takaya, Katsuya Kobayashi, Akihiro Shimotake, Riki Matsumoto, Akio Ikeda, Kazunori Toyoda and Masafumi Ihara. Visualizing prolonged hyperperfusion in post-stroke epilepsy using postictal subtraction SPECT. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 2020;in press
  26. Maria Luisa Saggio, Dakota Crisp, Jared Scott, Phillipa J. Karoly, Levin Kuhlmann, Mitsuyoshi Nakatani, Tomohiko Murai, Matthias Dümpelmann, Andreas Schulze-Bonhage, Akio Ikeda, Mark Cook, Stephen V. Gliske, Jack Lin, Christophe Bernard, Viktor Jirsa, William Stacey. Epidynamics characterize and navigate the map of seizure dynamics. *bioRxiv* 2020;preprint
  27. Takuro Nakae, Riki Matsumoto, Takeharu Kunieda, Yoshik Arakaw, Katsuya Kobayashi, Akihiro Shimotake, Yukihiro Yamao<sup>1</sup>, Takayuki Kikuchi<sup>1</sup>, Toshihiko Aso<sup>4</sup>, Masao Matsuhashi, Kazumichi Yoshida<sup>1</sup>, Akio Ikeda, Ryosuke Takahashi, Matthew A. Lambon Ralph, Susumu Miyamoto. Connectivity Gradient in the Human Left Inferior Frontal Gyrus: Intraoperative Cortico-Cortical Evoked Potential Study. *bioRxiv* 2019;preprint
  28. 田邊康人, 平拓実, 下竹昭寛, 井上岳司, 粟屋智就, 加藤竹雄, 葛谷聡, 池田昭夫, 高橋良輔. 思春期以降もてんかん発作と発作性運動誘発性舞踏アトローゼが併存した PRRT2 (proline-rich transmembrane protein 2) 遺伝子変異の一例. *臨床神経学* 2019;59:144–148
  29. 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, 岩崎真樹, 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・発作時 HFO の記録および解析の手引きに向けて(多施設合同による解析手法). *てんかん研究*. 2019; 37: 38-50
  30. 吉村元, 松本理器, 池田昭夫, 幸原 伸夫. 高齢者の意識障害の脳波: 特集テーマ: 脳波が主役: 意識障害・神経救急の診断学. *臨床神経生理学* 2019;47–52
  31. 下竹昭寛, 松本理器, 人見健文, 池田昭

- 夫. 代謝性・中毒性脳症の脳波, 特集テーマ: 脳波が主役: 意識障害・神経救急の診断学. 臨床神経生理学 2019;40-46
32. 邊見名見子, 音成秀一郎, 下竹昭寛, 大石明生, 滝和郎, 池田昭夫, 高橋良輔. 難治左内側側頭葉てんかんに対する左側側頭葉切除術後に瞳孔異常と発汗障害の側方性が逆転した Ross 症候群の 1 例: 脳内ネットワークを介した影響. 臨床神経 2019;59:646-651
  33. 十河正弥, 井内盛遠, 松本理器, 澤本伸克, 池田昭夫, 高橋良輔. 橋病変が脱力発作と半側顔面けいれん発作に関連したと診断した難治てんかん発作の一例. 臨床神経学 2020; in press
  34. 高谷美和, 大井和起, 邊見名見子, 池田昭夫. てんかん患者での光くしゃみ反射: てんかん性の光過敏性との異同は? 脳神経内科 2020; in press
  35. 塚本剛士, 梶川駿介, 人見健文, 舟木健史, 漆谷真, 高橋良輔, 池田昭夫. 急性外傷性脳損傷後に時定数 2 秒の頭皮上脳波で皮質拡散興奮 (Cortical spreading depolarizations; CSD) が記録された一例. 臨床神経 2020; in press
- 書籍
1. 吉村元, 池田昭夫: てんかん/私の治療 2019-20 年度版, 監修 猿田享男, 北村惣一郎, 日本医事新報社, 2019
  2. 十河正弥, 池田昭夫: 「医薬品副作用学 (第 3 版) 上巻 - 薬剤の安全使用アップデート - 2019, 日本臨牀 2019 年増刊, 7(p306-312)
  3. 池田昭夫: ミオクローヌ発作, 今日の疾患辞典(仮), 株式会社プレジジョン, 2019, in press
  4. 池田昭夫: 進行性ミオクローヌステんかん, 今日の疾患辞典(仮), 株式会社プレジジョン, 2019, in press
  5. 池田昭夫: てんかん重積, 今日の疾患辞典(仮), 株式会社プレジジョン, 2019, in press
  6. 行木孝夫, 田所智, 津田一郎, 國枝武治, 松橋眞生, 松本理器, 池田昭夫: 京都大学数理解析研究所, てんかん脳波データと非線形時系列解析/数理解析研究所講究録, 2019, in press
  7. 池田昭夫: てんかん地域診療連携体制整備事業への取り組み/ 波, 日本てんかん協会, 2019, 6(p2-8)
  8. 池田昭夫: ガイドラインに基づくてんかん診療/Clinician, エーザイ株式会社, 2019, 7(p8-14)
  9. 飯田真太郎, 池田昭夫: 進行性ミオクローヌステんかん, 新薬と臨床, 指定難病最前線, 2019, 9(p77-81)
  10. 北川泰久, 池田昭夫, 寺田清人, 前原健寿, 三牧正和: 【座談会】てんかん診療の進歩と今後の課題, 特集「てんかん診療の最前線」, 日本医師会雑誌, 2019, in press
  11. 池田昭夫: III 個別の指定難病 神経・筋系 S132 80 カナバン病【指定難病 307】指定難病ペディア, 日本医師会雑誌, 2019, 148(p132)
  12. 池田昭夫: III 個別の指定難病 神経・筋系 S132 82 進行性ミオクローヌステんかん【指定難病 308】, 指定難病ペディア, 日本医師会雑誌, 2019, 148(p132)
  13. 池田昭夫, 人見健文, 松橋眞生, 音成秀一郎, 十河正弥, 梶川駿介: Epilepsy 12 回 AOEC 報告と, 13 回(2020 年)の日本での開催に向けて 2019, 13(p41-16)
  14. 池田昭夫, 赤松直樹, 神一敬, 岡明, 高橋孝雄: 結節性硬化症, 一疾患の正しい

- 理解と適切な診療連携・移行医療(トランジション)を目指してー, 脳神経内科, 2019, 91(p270-277)
15. 池田昭夫: 辺縁系脳炎(自己免疫介在性脳炎)とてんかん, 小児神経学の進歩, 診断と治療社, 2019, 48(p107-120)
  16. 中谷光良, 井内盛遠, 池田昭夫: ワイドバンド脳波: 低周波成分の発生機構・記録・判読, 日本臨床神経生理学会編, モノグラフ 臨床脳波を基礎から学ぶ人のために 改訂第2版, 診断と治療社, 2019, p239-248
  17. 人見健文, 池田昭夫: 所見の解釈と脳波レポートの作成, 日本臨床神経生理学会編, モノグラフ 臨床脳波を基礎から学ぶ人のために 改訂第2版, 診断と治療社, 2019, 64-71
  18. 濱口 敏和, 池田 昭夫: 抗てんかん薬とGABA作性神経伝達, 抑制性神経伝達物質-基礎と臨床, 神経内科, 科学評論社, 2019, 90(p369-373)
  19. 十川純平, 池田昭夫: 日常診療に活かす診療ガイドライン UP-TO-DATE 2020-2021, メディカルレビュー社, 2019, in press
  20. 本多正幸, 松本理器: 若年ミオクロニーてんかん 今日の疾患辞典(仮), 株式会社プレジジョン, 2019, in press
  21. 本多正幸, 松本理器: ウンフェルリヒト・ルンドボルグ病 今日の疾患辞典(仮), 株式会社プレジジョン, 2019, in press
  22. 松本理器: 筋けいれん. 第10章/14 けいれん性疾患, 機能的疾患/1 けいれん. 新内科学第10版(矢崎義雄編), 医学書院, 2019, in press
  23. 松本理器: 半側顔面けいれん 第10章/14 けいれん性疾患, 機能的疾患/1 けいれん. 新内科学第10版(矢崎義雄編), 医学書院, 2019, in press
  24. 松本理器: 強直間代発作. 第10章/14 けいれん性疾患, 機能的疾患/1 けいれん. 新内科学第10版(矢崎義雄編), 医学書院, 2019, in press
  25. 松本理器: 単純部分発作 1. 側頭葉てんかん, 前頭葉てんかん. 第10章/14 けいれん性疾患, 機能的疾患/3 局在関連性てんかん. 新内科学第10版(矢崎義雄編), 医学書院, 2019, in press
  26. 松本理器: 複雑部分発作 1. 側頭葉てんかん, 前頭葉てんかん. 第10章/14 けいれん性疾患, 機能的疾患/3 局在関連性てんかん. 新内科学第10版(矢崎義雄編), 医学書院, 2019, in press
  27. 音成秀一郎, 松本理器: 第7章<神経・筋> 心窩部不快感と物忘れを訴える高齢者/診療力を上げる! 症例問題集. 臨床雑誌「内科」, 株式会社南江堂, 2019, in press
  28. 梶川駿介, 松本理器: けいれん. 今日の間診票, 株式会社プレジジョン, 2019, in press
  29. 宇佐美清英, 菊池隆幸, 松本理器: 薬剤抵抗性でありながら外科治療適応が考慮されない1/月刊薬事, 株式会社じほう, 2019, 4(p67-70)
  30. 濱口敏和, 松本理器: 薬剤血中濃度(レベチラセタム, ラモトリギン, トピラマート, ガバペン). 今日の間診票, 株式会社プレジジョン, 2019, in press
  31. 村岡範裕, 松本理器: 薬剤血中濃度(ゾニサミド). 今日の間診票, 株式会社プレジジョン, 2019, in press
  32. 十河正弥, 松本理器: 硬膜下電極記録. 特集: てんかん診療の最前線. 日本医師会雑誌, 2019, in press
  33. 松本理器, 酒田あゆみ: デジタル脳波の

- 基本的使い方 .日本臨床神経生理学会編 ,  
モノグラフ 臨床脳波を基礎から学ぶ人  
のために 改訂第2版, 診断と治療社,  
2019 in press
34. 松本理器, 下竹昭寛, 吉村元: 脳波 up to date: 意識障害の脳波学, 臨床病理 日本臨床検査医学会, 2019, in press
  35. 松本理器: 脳波診断における課題と工夫 . クリニシアン, エーザイ株式会社, 2019, 673(p446-451)
  36. 松本理器, 菊池隆幸, 山尾幸広, 中江卓郎, 小林勝哉, 下竹昭寛, 吉田和道, 國枝武治, 池田昭夫, 宮本享: てんかん外科における最新のてんかん診断学 . 特集「てんかん外科と機能的脳神経外科」. 脳神経外科ジャーナル, 2019, 28(p316-325)
  37. 武山博文, 池田昭夫: 高齢者のてんかんは, 若年成人と異なる特徴がある, 知っておきたいことア・ラ・カルト 内科月刊誌 Medical Practice, 文光堂, 2019, in press
  38. 北川泰久, 池田昭夫, 寺田清人, 前原健寿, 三牧正和: てんかん診療の進歩と今後の課題 (座談会), 日本医師会雑誌, 2019, 148(p1685-1697)
  39. 池田昭夫, 稲垣真澄, 太田克也, 長田美智子, 志賀哲也, 入野野宏, 原悦子, 平田幸一, 文室知之, 松橋眞生, 矢部博興: 事象関連電位(ERP) 誘発電位測定マニュアル 2019, 診断と治療社, 2019, p71-86
  40. Matsumoto R, Dionisio S, Staudt M, Bulacio J, Nair D: Lippincott Williams&Wilkins Mapping with Neurophysiologic Techniques In: Wyllie E, Gidal B, Goodkin H, Loddenkemper T, Jehi L. Wyllie's Treatment of Epilepsy 7th edition, 2019, in press
- 学会発表
1. Akio Ikeda: DC shifts are established tool or still research topic ? Concurrent session: SIG, Wide-band EEG for epilepsy: established tool or research topic? American Clinical Neurophysiology Society, 2019 Annual Meeting and Courses 2019
  2. Shunsuke Kajikawa, Masao Matsuhashi, Katsuya Kobayashi, Takefumi Hitomi, Masako Daifu, Yukihiro Yamao, Takayuki Kikuchi, Kazumichi Yoshida, Takeharu Kunieda, Takao Namiki, Ichiro Tsuda, Riki Matsumoto, Ryosuke Takahashi, Akio Ikeda: Ictal direct current (DC) shifts can be classified with 2 patterns: Comparison of ictal DC shifts between time constant 10 sec and 2 sec: attempt of classification with cluster analysis. American Clinical Neurophysiology Society, 2019 Annual Meeting and Courses 2019
  3. Shunsuke Kajikawa, Masao Matsuhashi, Katsuya Kobayashi, Takefumi Hitomi, Masako Daifu, Yukihiro Yamao, Takayuki Kikuchi, Kazumichi Yoshida, Takeharu Kunieda, Takao Namiki, Ichiro Tsuda, Riki Matsumoto, Ryosuke Takahashi, Akio Ikeda: Cluster analysis can help classify the ictal direct current (DC) shifts into 2 types. 第60回日本神経学会学術集会 2019
  4. Akio Ikeda: Paroxysmal depolarization shifts (PDS) vs. AED in clinical epilepsy, Unique effects of perampanel on giant SEPs, i.e., paroxysmal depolarization shifts (PDS), Pertinent investigation in epilepsy. 20th Joint conference of Indian Epilepsy Society (IES) and Indian Epilepsy Association (IEA) 2019
  5. Miwa Takatani, Shuichiro Neshige, Masao

- Matsuhashi, Akihiro Shimotake, Takefumi Hitomi, Riki Matsumoto, Ryosuke Takahashi, Akio Ikeda: Epileptic slow in scalp EEG or red slow: a new concept in clinical EEG by means of wide-band EEG, 第 60 回日本神経学会学術大会 2019
6. Maya Tojima, Shuichiro Neshige, Takefumi Hitomi, Kazuki Oi, Katsuya Kobayashi, Masao Matsuhashi, Akihiro Shimotake, Riki Matsumoto, Masutaro Kanda, Hiroyuki Ishiura, Shoji Tsuji, Ryosuke Takahashi, Akio Ikeda: Phenotype-genotype association in benign adult familial myoclonus epilepsy (BAFME): EEG findings vs. repeat length. 第 60 回日本神経学会学術大会 2019
  7. Takefumi Hitomi, Shuichiro Neshige, Maya Tojima, Katsuya Kobayashi, Kazuki Oi, Shamima Sultana, Akihiro Shimotake, Riki Matsumoto, Ryosuke Takahashi, Akio Ikeda: No or little progression of EEG abnormality in genetically proven benign adult familial myoclonus epilepsy (BAFME). 第 60 回日本神経学会学術大会 2019
  8. Akio Ikeda: Slow EEG and HFO is long and new frontiers in clinical EEG: ready for epilepsy and functional mapping? EEG course and workshop Organized by Subcommittee on Clinical Neurophysiology of the Hong Kong Neurological Society 2019
  9. Akio Ikeda: Interpretation of epileptiform activities (focal, generalized and status epilepticus). EEG course and workshop Organized by Subcommittee on Clinical Neurophysiology of the Hong Kong Neurological Society 2019
  10. Akio Ikeda: Active ictal DC shifts & red slow in epilepsy patients: Other slows among pathological DC brain potentials. International conference of cortical spreading depolarization (iCSD) 2019
  11. Akio Ikeda: Pharmaco-resistant epilepsy, how do we know the real focus? New approach by active ictal DC shifts and red slow. 5th Neuroepidemiology International Conference 2019
  12. Akio Ikeda: Intractable partial Epilepsy: how do we know the real focus? New approach by active ictal DC shifts and red slow. 8th CAAE(China Association Against Epilepsy) International Conference of Epilepsy 2019
  13. Akio Ikeda: Clinical, neurophysiological features & history of BAFME/FCMTE. International Conference on Familial Cortical Myoclonic Tremor With Epilepsy (FCMTE) and Repeat Expansion Diseases 2019
  14. Riki Matsumoto, Takayuki Kikutchi, Akio Ikeda: Epileptogenesis as revealed by wideband ECoG analyses. Neural Oscillation Symposium 2019
  15. Riki Matsumoto: Role of the CCEPs from SDG to Stereo-EEGs. The Down-under Stereo-EEG Conference 2019
  16. Akio Ikeda: Current epilepsy management in the world. Akademia-Industry EEG-Epilepsy Workshop at Indonesia 2020
  17. Akio Ikeda: Does AED worsen seizures? Akademia-Industry EEG-Epilepsy Workshop at Indonesia 2020
  18. 池田昭夫: てんかんと頭痛, てんかんと片頭痛の興奮性の違いは? 第 19 回埼玉頭痛研究会学術研究会 2019
  19. 池田昭夫: てんかん発作発現メカニズム -up to date グリア・ニューロンからみた

- 発現メカニズム～電気生理学のおよび臨床的アプローチ～ グルタミン酸コンファランス 2019
20. 梶川駿介, 下竹昭寛, 中村大和, 村井智彦, 濱口敏和, 小林勝哉, 人見健文, 松橋眞生, 松本理器, 漆谷真, 木下真幸子, 池田昭夫, 高橋良輔: 頭皮上から発作時 direct current (DC) shifts が限局性に出現した症候性全般てんかんの2例. 第60回京滋奈良てんかん懇話会 2019
  21. 濱口敏和, 下竹昭寛, 人見健文, 長谷部祥子, 塚本剛士, 山門穂高, 松橋眞生, 松本理器, 池田昭夫, 高橋良輔: 右方向への水平性の緩徐相, 正中位への急速相を呈するてんかん性眼振(Epileptic nystagmus)を認めた右側頭葉てんかんの一例. 第60回京滋奈良てんかん懇話会 2019
  22. 塚本剛士, 梶川駿介, 本多正幸, 人見健文, 下竹昭寛, 舟木健史, 池田昭夫, 高橋良輔: 頭皮上脳波からの局所性 CSD(cortical spreading depolarization)の記録と発作 DC(Direct current)電位との異同:外傷性急性血腫除去術後に非けいれん性重積が疑われた一例. 第60回京滋奈良てんかん懇話会 2019
  23. 松本理器: 臨床システム神経科学によるヒト脳病態・高次機能の解明. 分子発生学セミナー 2019
  24. 十河正弥, 松本理器, 下竹昭寛, 小林環, 中江卓郎, 菊池隆幸, 松橋眞生, 吉田和道, 國枝武治, 宮本享, 高橋良輔, 池田昭夫: 陰性運動野に関わる運動制御ネットワーク:皮質皮質間誘発電位(CCEP)を用いた検討. 第60回日本神経学会学術大会 2019
  25. 下竹昭寛, 松本理器, 坂本光弘, 菊池隆幸, 吉田和道, 松橋眞生, 國枝武治, 宮本享, 高橋良輔, 池田昭夫: 類義語判断課題による言語機能マッピングの有用性. 第60回日本神経学会学術大会 2019
  26. 池田昭夫: てんかん発作の脳内機構: Wide band EEG と病理からのニューロンとグリア関連の臨床病態. 京都大学数理解析研究所共同研究(公開型)研究集会「てんかんの数学的研究」 2019
  27. 池田昭夫: 21世紀のてんかんの診断と治療: てんかんは国民病 第37回日本神経治療学会年次集会 2019
  28. 池田昭夫: Berger から始まる今日の脳波・脳磁図の研究・臨床と今後, Berger 講演 2. 第49回日本臨床神経生理学会 2019
  29. 松本理器: てんかん学とシステム神経科学の接点. 教育講演 19-3. 第49回日本臨床神経生理学会学術大会 2019
  30. 松本理器: 言語と意味記憶: Cognitive Neurophysiology の立場から. 第43回日本高次脳機能障害学会学術総会 2019
  31. 松本理器: 高齢者に多い脳の病気: 認知症とてんかん 第37回神戸大学大学院医学研究科 公開講座 一超高齢社会を生き抜く— 2019
  32. 松本理器, 坂本光弘, 池田昭夫: 自己免疫性てんかんの診断・治療アルゴリズム. 教育講演 6. 第37回日本神経治療学会学術集会 2019
  33. 松本理器: てんかん分類とてんかん発作の症候てんかん学教育セミナー てんかん発作症候. 第14回てんかん学研修セミナー2019
  34. 松本理器: 自己免疫性てんかんの臨床像と診断アルゴリズム. シンポジウム 12 自己免疫性脳炎とてんかん. 第53回日本てんかん学会学術集会 2019
  35. 小林勝哉, Bulacio J, 松本理器, Nair D:

- Stereo-electroencephalography in the presurgical evaluation: trends in the US . 企画 16「SEEG 導入に向けて：世界の動向と日本での現状と課題」. 第 53 回日本てんかん学会学術集会 2019
36. 松本理器: 意識障害～周期性放電・律動性徐波活動との関連～. 企画 7: ANZAN-J 方式によるデジタル脳波判読の実際. 第 53 回日本てんかん学会学術集会 2019
37. 的場健人, 中野孝宏, 立花久嗣, 大塚喜久, 千原典夫, 上田健博, 関口兼司, 古和久朋, 松本理器: 異常行動とけいれん発作で発症し, 3 種の抗神経抗体が陽性であった自己免疫性脳炎の 1 例. 第 53 回日本てんかん学会学術集会 2019
38. 中野 孝宏, 的場 健人, 立花 久嗣, 大塚喜久, 千原 典夫, 上田 健博, 関口 兼司, 濱口 浩敏, 古和 久朋, 松本 理器: 抗 GAD 抗体・抗 LGII 抗体・抗 GABAA 抗体陽性脳炎に対し免疫治療を行い奏功した 1 例. 第 37 回日本神経治療学会 2019
39. 池田昭夫: てんかんの診断と治療の最近の話題. 日本神経治療学会第 4 回神経治療研修会プログラム 2019
40. 池田昭夫: てんかん臨床と脳波: エssenシャル (基本的におさえておくべきコツ). てんかんプライマリーケア・セミナー in Chiba
41. 池田昭夫: 脳波コース「脳波判読とその基本」. 第 14 回「臨床神経生理技術講習会・東京」2019
42. 池田昭夫: 抗てんかん薬～過去の症例報告論文を主体として～. 滋賀てんかん懇話会 2019
43. 池田昭夫: ILAE てんかん新分類の利点と問題点. 第 5 回鹿児島てんかんコロキア 2019
44. 池田昭夫: てんかんの分類と診断. 第 8 回サマーてんかんセミナー 2019
45. 池田昭夫: 脳波レポートの書き方. 日本臨床神経生理学会第 5 回脳波セミナー・アドバンスコース 2019
46. 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 近畿成人てんかんセミナー 2019
47. 池田昭夫: WHO と国内の動きから見た, てんかん対策. てんかん月間 2019 メディアセミナー 2019
48. 池田昭夫: 最新のてんかんの分類と診断, 診断は病歴・発作症候の記載から. てんかんと基礎から学ぶセミナー in Kyoto 日本てんかん学会 (GSK 医学教育事業育成セミナー) 2019
49. 池田昭夫: てんかん性異常と関連脳波所見 (初級編). 第 13 回脳波・筋電図セミナー 2020
50. 池田昭夫: 脳波レポートの書き方. 第 13 回脳波・筋電図セミナー 2020
- 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

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 副院長

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の登録数は135名増えて1329名となり、ドラベ症候群の登録は当院からは合計55名を登録した。

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。

指定難病のドラベ症候群診断基準は、当院で登録し十分な臨床情報を収集できたドラベ症候群50名全例が満たしていた。ドラベ症候群ではないてんかん症候群の40名中、CSWSを伴うてんかん1名と遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん（EIMFS）3名がドラベ症候群の診断基準を満たしたが、主たる発作型、脳波所見と発達評価から鑑別は容易であった。

稀少てんかんレジストリ研究の登録作業は順調に進んでおり、今後も登録作業を継続するとともに、診断基準の検証と必要に応じて修正を行う予定である。

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する。ドラベ症候群については、その診断基準の妥当性を再検討するために、ドラベ症候群の登録例が同診断基準を満たしている??と、同症候群とは異なる症候群・原因疾患でドラベ症候群の診断基準を満たしてしまう特異性を検討することにより、同症候群の診断基準の妥当性を検証する。

B. 研究方法

22の稀少てんかん症候群を含む31のてんかん症候群と、てんかんの原因となる23

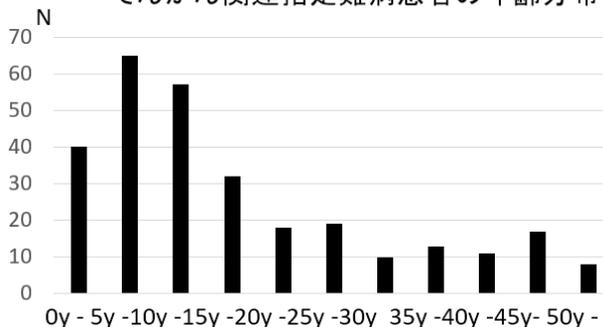
疾患について、国立病院機構名古屋医療センター内の臨床研究センターに設置されたデータベースへのデータ入力を継続した。（倫理面への配慮）本研究はヘルシンキ宣言を遵守して行った。患者本人または代諾者に対して、研究者が承認された文書を用いて理解と同意を文書で確認するとともに、研究への協力取り消しについてもその手続きを説明した。個人を直ちに特定できる情報は除いたうえで臨床情報を収集し、セキュリティが厳重に守られている国立病院機構名古屋医療センターのデータベースにおいてデータ管理した。

C. 研究結果

2020年3月31日現在で登録されている2690人のうち、当院からの登録は1329名であった。ドラベ症候群は、当院からの登録は55名で、当班全施設からの登録105名の52%を占めていた。

稀少てんかんレジストリに2018年3月の時点で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。

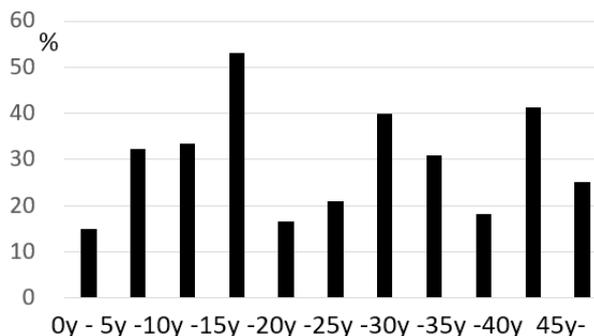
表1 指定難病重複例

	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。

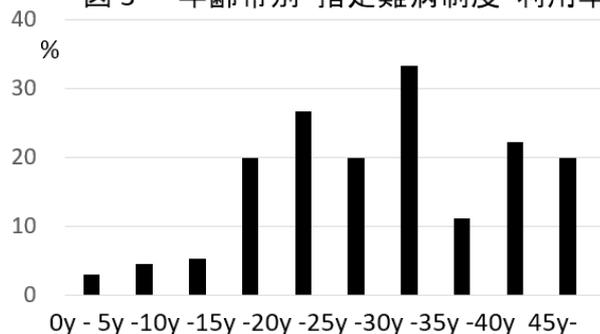
指定難病名を有する患者において重症非該当が占める割合は、年齢帯別の偏りは明らかでなかった(図2)。

図2 年齢帯別 指定難病 重症非該当率



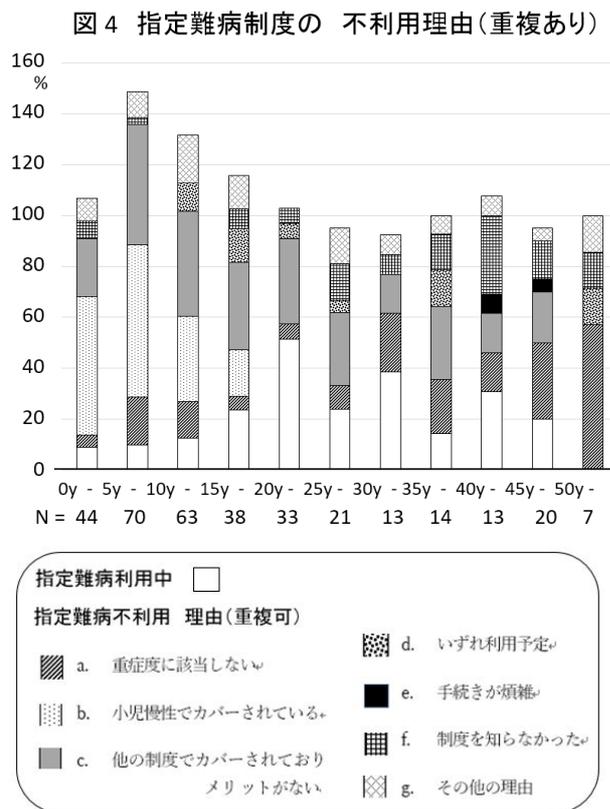
重症非該当の症例を除外した、指定難病の指定を受けることができると考えられる患者における、年齢帯別の指定難病制度利用率は、15歳以下の利用が極めて低く、16歳以上では年齢帯別の違いには一定の傾向はなかった(図3)。

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)。

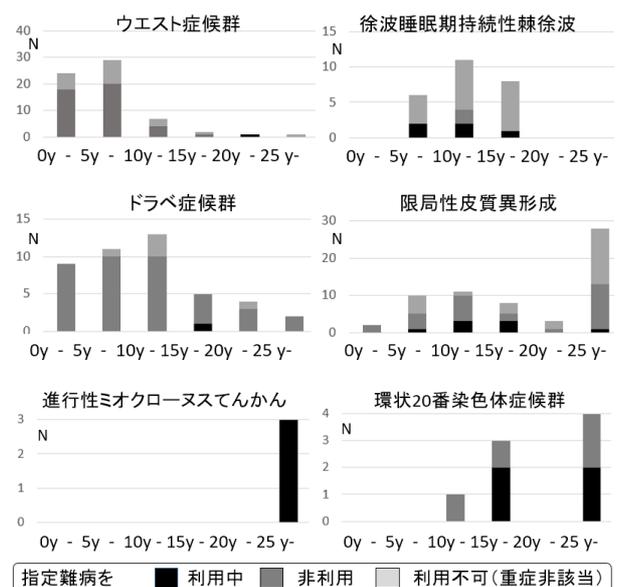
これらの疾患について年齢帯域別に指定難病制度不利用の理由を検討した(図5)。ウエスト症候群とドラベ症候群は小児例が大半を占めており、小児慢性特定疾患の利用者が多いために利用率が低いと考えられる。徐波睡眠期持続性棘徐波でんかんは併発症で困ることが多いにも関わらず、てんかん発作の頻度が少ないために重症非該当が多くなっていた。限局性皮質異形成は25歳以上が29名と多く、指定難病制度で重症非該当であった17名のうち8名は、てんか

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。

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)	指難 利用	Code	指定難病名	RESR 指難 (-C)	指難 利用
145	ウエスト症候群	63	1	146	大田原症候群	3	0
137	限局性皮質異形成	59	3	148	遊走性焦点発作てんかん	3	1
140	ドラベ症候群	48	1	19	ライゾーム病	3	2
144	レノカスチン症候群	23	3	149	片側痙攣片麻痺てんかん	3	0
158	結節性硬化症	22	1	142	ミオロー欠伸てんかん	2	1
154	徐波睡眠期持続性棘徐波	21	1	201	アジメルマ症候群	2	0
138	神経細胞移動異常症	19	2	157	スターゾウバー症候群	2	0
151	ラスマッセン脳炎	7	1	141	(両)海馬硬化	0	0
150	環状20番染色体	7	3	156	レット症候群	1	0
248	グルコーストランスポーター1欠損	5	1	135	アikalア症候群	1	0
143	ミオロー-脱力発作てんかん	4	0	155	ラドークルファン症候群	0	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				

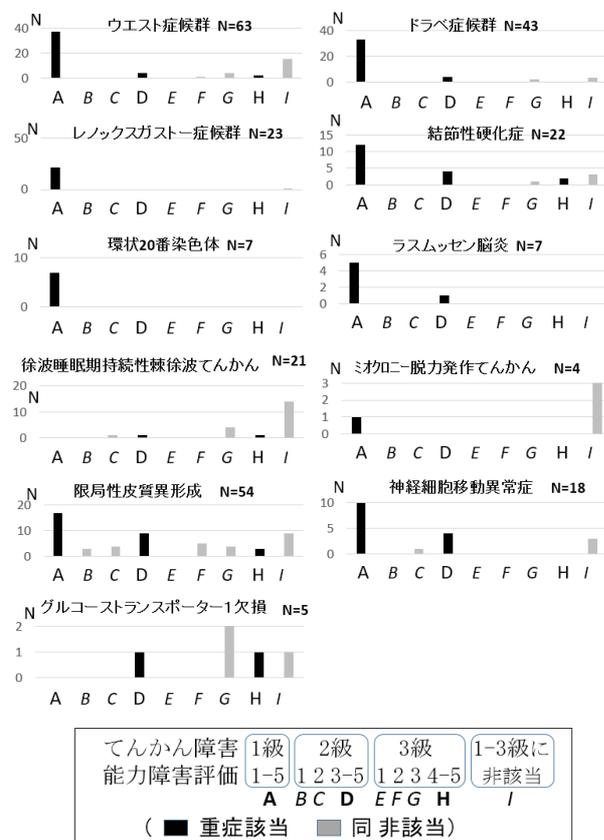
図5 指定難病制度利用率の高い疾患と低い疾患における年齢帯域別の制度利用状況



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、ラスマ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はてんかん障害が 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。



当院から稀少てんかんレジストリにドラベ症候群として登録した 55 名のうち、十分な臨床情報を収集できた 50 名について、指定難病のドラベ症候群診断基準の適合性を

検討し、50 例全例で診断基準を満たし、感度 100%であることを確認した。

ドラベ症候群の診断基準で除外診断の必要なたんかんのうち、PCDH19 関連症候群で登録された 4 名はドラベ症候群の診断基準のうち除外診断以外のすべてを満たしており、除外診断の必要性が確認された。同様に除外診断が必要とされているレノックス・ガストー症候群について無作為に選んだ 10 名は、除外診断を使用しなくてもドラベ症候群の診断基準を満たすものはなかった。除外診断に含まれないてんかん症候群・原因疾患の中では、EIEE4 名、Angelman 症候群 2 名、Aicardi 症候群 1 名、Rett 症候群 5 名は全例ドラベ症候群の診断基準を満たさず、West 症候群、Lennox-Gastaut 症候群はそれぞれ 10 名を無作為に選んで検討したがいずれもドラベ症候群の診断基準を満たさなかった。CSWS を伴うてんかん 10 名のうち 9 名はドラベ症候群の診断基準を満たさなかったが、1 名は診断基準を満たしていた。遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん (EIMFS) は 4 名のうち 3 名がドラベ症候群の基準を満たしたが、主たる発作が焦点発作で脳波所見と発達面から鑑別は容易であった。

以上からは、限られた数の検討ではあるが、今回調べた限りにおいてはドラベ症候群診断基準の特異度は 90% (36/40) であった。

#### 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。

ドラベ症候群の診断基準は、感度・特異  
度ともに十分であるが、40 例中 4 例で偽陽  
性を認めた。除外診断に CSWS と遊走性焦点  
発作を伴う乳児てんかん (EIMFS) を加える  
べきか検討が必要である。

#### E. 結論

稀少てんかんレジストリ研究の登録作業  
は順調に進んでおり、今後も登録作業を継  
続する。ドラベ症候群における鑑別診断と  
診断基準の再検討を継続するとともに、本  
レジストリをフェンフルラミンなど未承認  
薬の治験に今後役立てていく。

#### 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. Kimura N, Takahashi Y, Shigematsu H, Imai K, Ikeda H, Otani H, Takayama R, Mogami Y, Kimura N, Baba K, Matsuda K, Tottori T, Usui N, Kondou S, Inoue Y. Risk factors of cognitive impairment in pediatric epilepsy patients with focal cortical dysplasia. *Brain Dev* 2019; 41: 77-84.
2. Yamamoto Y, Takahashi Y, Imai K, Ohta A, Kagawa Y, Inoue Y. Prevalence and risk factors for hyponatremia in adult epilepsy patients: Large-scale

cross-sectional cohort study. *Seizure* 2019; 73: 26-30.

3. Yamamoto Y, Takahashi Y, Ikeda H, Imai K, Kagawa Y, Inoue Y. Impact of CYP2C19 phenotypes on clinical efficacy of stiripentol in Japanese patients with Dravet syndrome. *Ther Drug Monit* 2019 Jul 15 Epub ahead.

4. Yoshitomi S, Takahashi Y, Yamaguchi T, Oboshi T, Horino A, Otani H, Ikeda H, Imai K, Shigematsu H, Inoue Y, Okanishi T, Nakashima M, Matsumoto, Yoshimoto J, Ishii A, Hirose S. Quinidine therapy and therapeutic drug monitoring in four patients with KCNT1 mutation. *Epileptic Disord* 2019; 21: 48-54.

5. Takata A, Nakashima M, Saito H, Mizuguchi T, Mitsuhashi S, Takahashi Y, Okamoto N, Osaka H, Nakamura K, Tohyama J, Haginoya K, Takeshita S, Kuki I, Okanishi T, Goto T, Sasaki M, Sakai Y, Miyake N, Miyatake S, Tsuchida N, Iwama K, Minase G, Sekiguchi F, Fujita A, Imagawa E, Koshimizu E, Uchiyama Y, Hamanaka K, Ohba C, Itai T, Aoi H, Saida K, Sakaguchi T, Den K, Takahashi R, Ikeda H, Yamaguchi T, Tsukamoto K, Yoshitomi S, Oboshi T, Imai K, Kimizu T, Kobayashi Y, Kubota M, Kashii H, Baba S, Iai M, Kira R, Hara M, Ohta M, Miyata Y, Miyata R, Takanashi JI, Matsui J, Yokochi K, Shimono M, Amamoto M, Takayama R, Hirabayashi S, Aiba K, Matsumoto H, Nabatame S, Shiihara T, Kato M, Matsumoto N. Comprehensive analysis of coding variants highlights genetic complexity in developmental and

epileptic encephalopathy. *Nat Commun* 2019; 10: 2506.

doi.org/10.1038/s41467-019-10482-9

6. Yamamoto T, Imaizumi T, Yamamoto-Shimojima K, Lu Y, Yanagishita T, Shimada S, Chong PF, Kira R, Ueda R, Ishiyama A, Takeshita E, Momosaki K, Ozasa S, Akiyama T, Kobayashi K, Oomatsu H, Kitahara H, Yamaguchi T, Imai K, Kurahashi H, Okumura A, Oguni H, Seto T, Okamoto N. Genomic backgrounds of Japanese patients with undiagnosed neurodevelopmental disorders. *Brain Dev* 2019; 41: 776-782.

#### 学会発表

1. Yamamoto Y, Terada T, Takahashi Y, Imai K, Inoue Y, Therapeutic drug monitoring for lacosamide in Japanese patients with epilepsy, 14th Congress of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics (EACPT2019), 29 June – 2 July 2019.

2. Murugesu S, Takahashi Y, Imai K, Yamaguchi T, Kimiizu T, Yoshitomi S, Takayama R. Evolution of electroencephalography in pediatric refractory epilepsy on ketogenic diet. 15th Asian Oceanian Congress of Child Neurology, 19th-22nd September 2019, Kuala Lumpur.

3. Kimizu K, Takahashi Y, Oboshi T, Asako Horino A, Omatsu H, Koike T, Yoshitomi S, Yamaguchi T, Otani H, Ikeda H, Imai K, Shigematsu H, Inoue Y. Methyl-prednisolone pulse therapy in patients with refractory epilepsy; A

retrospective study focused on indication.

39th annual meeting of American Epilepsy Society, Dec 6th to 10th, 2019, Baltimore.

4. 浅見麻耶、高橋幸利、小池敬義、井田久仁子、永井康平、福岡正隆、大松泰生、美根潤、池田浩子、大谷英之、今井克美、重松秀夫、Myoclonic epilepsy with ragged red fibers (MERRF) の 1 例、第 71 回静岡小児神経研究会、2019 年 6 月 29 日、浜松。

5. 大松泰生、高橋幸利、浅見麻耶、永井康平、井田久仁子、福岡正隆、小池敬義、美根潤、池田浩子、大谷英之、重松秀夫、今井克美、日本脳炎ワクチンと関連する経過を持つラスムッセン症候群の 6 例、第 53 回日本てんかん学会学術集会、2019 年 10 月 31 日-11 月 2 日、神戸。

6. 福岡正隆、高橋幸利、大松泰生、小池敬義、美根潤、山口解冬、池田浩子、大谷英之、今井克美、重松秀夫、西村成子、高尾恵美子、笠井理沙、榎田かおる、福山哲広、井上有史、ラスムッセン症候群 29 例における髄液サイトカインの検討、第 53 回日本てんかん学会学術集会、2019 年 10 月 31 日-11 月 2 日、神戸。

7. 小池敬義、今井克美、大星大観、秋山倫之、大谷英之、池田浩子、重松秀夫、高橋幸利、ALDH7A1 偏位を認めたビタミン B6 依存性てんかんの 1 例、第 53 回日本てんかん学会学術集会、2019 年 10 月 31 日-11 月 2 日、神戸。

8. 池田浩子、今井克美、池田仁、重松秀夫、美根潤、大谷英之、大松泰生、小池敬義、福岡正隆、浅見麻耶、永井康平、井田久仁子、高橋幸利、徐波睡眠期に持続性棘徐波を示すてんかんの治療中止の現状、第 53 回日本てんかん学会学術集会、2019 年 10 月 31 日-11 月 2 日、神戸。

9. 山本吉章、臼井直敬、西田拓司、今井克美、賀川義之、高橋幸利、ペランパネルの血中濃度モニタリング 臨床効果と副作用に関する検討、第 29 回日本医療薬学会年会，2019 年 11 月 2-4 日、福岡。

10. 今井克美 .抗てんかん薬が広義の認知機能に及ぼす影響．第 53 回日本てんかん学会学術集会 シンポジウム 4、2019 年 10 月 31 日-11 月 2 日、神戸．

11. 福山哲広、福岡正隆、堀野朝子、今井克美．睡眠時てんかん放電重積状態を呈する知的障害児の診断と治療をどうしていますか？第 53 回日本てんかん学会学術集

会 企画 6 2019 年 10 月 31 日-11 月 2 日、神戸．

12. 今井克美 .CDKL5 関連てんかんから学んだこと．第 13 回全国てんかんリハビリテーション研究会．2019 年 12 月 21 日．東京．

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

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月から2021年3月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

2018年3月より症例登録が開始され、2020年3月時点で42例（0～99歳、男28例・女14例）の登録が完了している。死因の内訳はSUDEP 15例（35.7%）、病死 15例（35.7%）、自殺 5例（11.9%）、溺死（入浴中・浴槽内）3例（7.1%）、てんかん重積 2例（4.8%）、てんかん発作による外傷死・転落死 1例（2.4%）、不明 1例（2.4%）であった（資料1）。SUDEP 15例の死亡時の年齢は5～99歳まで広く分布していた。13例が男性と大多数を占めた。おそらく睡眠中に起

きたと考えられる例が8例、強直間代発作を有する例が9例と過半数を占めた。1年以上発作消失していた例が4例、抗てんかん薬の単剤療法を受けていた例が4例含まれていた（資料2）。

#### D．考察

わが国におけるてんかん患者の死因を多施設において大規模に調査した初めての研究である。従来報告と同様、SUDEPが最も多く、1/3以上を占めていた。SUDEPの危険因子として報告されている男性、強直間代発作、特に夜間睡眠中の強直間代発作との関連が示唆された。一方、発作コントロールが得られている例、単剤療法の例でもSUDEPがみられたことから、SUDEPハイリスク群を予測する上で新たなバイオマーカーが必要と考えられた。

#### E．結論

SUDEPはてんかん患者の死因の1/3以上を占める。SUDEPハイリスク群を予測するためのバイオマーカーを明らかにするため、さらなる症例登録を進め、背景情報を詳細に検討する必要がある。

#### F．健康危険情報

特になし。

#### G．研究発表

##### 論文発表

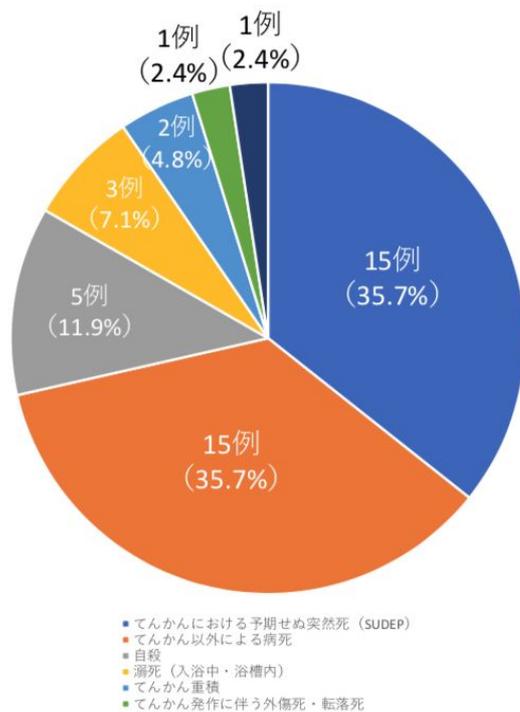
1. Hayashi K, Jin K, Nagamori C, Okanari K, Okanishi T, Homma Y, Iimura Y, Uda T, Takada L, Otsubo H. Sudden unexpected death in epilepsy in the bathtub. *Epilepsy Behav* 96:33-40, 2019 (PMID: 31077940)
2. Iwaki H, Jin K, Sugawara N, Nakasato N, Kaneko S. Perampanel-induced weight gain depends on level of intellectual disability and its serum concentration. *Epilepsy Res* 152:1-6, 2019 (PMID: 30852339)。

#### 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。

## 資料1 現在までの登録症例の死因の内訳



## 資料2 現在までのSUDEP登録症例

死亡時年齢 (歳)	性別	発症年齢 (歳)	てんかんの分類	死亡時の状況	死亡場所	発達遅滞	主な発作型	全発作頻度	GTCS 頻度	てんかん重積 の既往	最終発作 からの期間	AED 数
24	男性	0	Dravet	おそらく睡眠中	自宅	あり	CPS/Absence	週に1~6回	年に1回未満	あり	1日~1週間	5
56	男性	50	MSNPE	おそらく睡眠中	病院・施設	あり	Myoclonic	日に1回以上	なし	なし	1日未満	3
5	男性	0	症候性局在関連	おそらく睡眠中	その他	なし	CPS/Absence	日に1回以上	なし	なし	1日未満	4
39	男性	26	症候性局在関連	おそらく睡眠中	自宅	なし	CPS/Absence	月に1~3回	なし	なし	1日未満	4
63	男性	40	症候性局在関連	おそらく睡眠中	自宅	なし	CPS/Absence	週に1~6回	年に1回未満	なし	1週間~1ヶ月	3
82	男性	76	症候性局在関連	おそらく睡眠中	自宅	なし	CPS/Absence	不明	不明	なし	不明	1
48	男性	3	症候性全般	おそらく睡眠中	自宅	あり	Tonic/Atonic/Astatic	日に1回以上	なし	あり	1日未満	2
63	男性	2	症候性全般	おそらく睡眠中	自宅	なし	CPS/Absence	年に1回未満	年に1回未満	なし	1年以上	1
53	男性	8	症候性局在関連	入浴中(浴槽内)	自宅	なし	SPS	月に1~3回	年に1回未満	なし	1年以上	3
48	女性	26	症候性局在関連	歩行中・活動中	自宅	あり	GTCS	年に1回未満	年に1回未満	なし	1年以上	4
23	男性	16	特発性全般	その他	自宅	なし	GTCS	年に1~11回	年に1~11回	なし	1週間~1ヶ月	2
32	女性	6	症候性局在関連	不明	病院・施設	なし	GTCS	月に1~3回	月に1~3回	なし	1日~1週間	3
41	男性	5	症候性局在関連	不明	自宅	なし	GTCS	不明	不明	なし	不明	3
99	男性	61	症候性局在関連	不明	自宅	なし	CPS/Absence	年に1回未満	なし	なし	1年以上	1
16	男性	8	特発性全般	不明	自宅	なし	GTCS	年に1~11回	年に1~11回	なし	不明	1

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

稀少てんかんに関する調査研究における統計解析

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

疾患登録に2019年11月30日までに登録された対象者数は2561人であり、症候群別の人数は、その他の焦点てんかんが1140人と最も多く（44.5%）、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。原因疾患は、皮質発達異常による奇形が308人（12.0%）であったが、規定の原因疾患にあてはまらないものや不明が1437人（56.1%）を占めた。限局性皮質異形成は165人含まれていた。

A．研究目的

疾患登録は2014年から登録を継続しており、全体及び疾患分類別の患者数や実態把握、死亡率の推定を行う。

B．研究方法

統計解析計画書に基づき解析を実施する。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等の頻度分布を算出する。2019年11月30日までに登録された疾患登録のデータを用いて、解析を実施する。

（倫理面への配慮）

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

C．研究結果

解析対象者数は疾患登録2561人であった。疾患登録において、発症時年齢は中央値3歳（範囲：0～83歳）であり、1歳未満が86.0人（33.6%）であった。男性が1313人（51.3%）であった。30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1140人と最も多く（44.5%）、次にWest症候

群（點頭てんかん）が351人（13.7%）、海馬硬化症を伴う内側側頭葉てんかんが207人（8.1%）、その他の全般てんかんが116人（4.5%）、Dravet症候群（乳児重症ミオクロニーてんかん）100人（3.9%）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308人（12.0%）であったが、分類にあてはまらないものや不明が1437人（56.1%）と多かった（表2）。限局性皮質異形成は165人含まれていた。登録例のうち22人の死亡があった。

5人において診断の移行が確認された。West症候群から早期ミオクロニー脳症へ、West症候群からRett症候群へ、徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症からその他の焦点てんかんへ、Landau-Kleffner症候群からその他の焦点てんかんへ、その他の全般てんかんからその他の焦点てんかんの移行であった。遺伝子異常が289人に、染色体異常が116人に認められた（表3）。

D．考察

本研究は、全国規模で希少難治性てんかんのレジストリを構築し、2014年から状況の把握を継続している。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し、その後継続していく様子が捉えられた。

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。現在、今回のレジストリに含まれている疾患である限局性皮質異形成 II 型の患者において、てんかん発作に対する治療薬開発のための臨床試験が実施されている。その外部対照群とするために、前向きコホート研究を設定し、現在は対象者の登録中である。また、てんかんの死因に関する横断調査も実施中である。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も開始された。

今後も、この疾患登録を利用した病態解明や、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

2019 年 11 月 30 日までに疾患登録には希少難治性てんかんの 30 の症候群から 2561 人が登録された。疾患分類別人数、原因疾患を把握した。

F . 健康危険情報  
なし

#### G . 研究発表

##### 1. 論文発表

Akiko Kada, Jun Tohyama, Hideaki Shiraishi, Yukitoshi Takahashi, Eiji Nakagawa, Tomoyuki Akiyama, Akiko M Saito, Yushi Inoue, Mitsuhiro Kato. A single-arm open-label clinical trial on the efficacy and safety of sirolimus for epileptic seizures associated with focal cortical dysplasia type II: a study protocol. Kurume Med J. [in press]

#### 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	対象者数	%
その他の焦点てんかん	1140	44.5
West 症候群（點頭てんかん）	351	13.7
海馬硬化症を伴う内側側頭葉てんかん	207	8.1
その他の全般てんかん	116	4.5
Dravet 症候群（乳児重症ミオクロニーてんかん）	100	3.9
Lennox-Gastaut 症候群	95	3.7
特発性全般てんかん症候群	85	3.3
視床下部過誤腫による笑い発作	84	3.3
その他の未決定てんかん	60	2.3
Rett 症候群	49	1.9
徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症	42	1.6
進行性ミオクローヌステんかん	35	1.4
Rasmussen 症候群	28	1.1
Angelman 症候群	26	1.0
大田原症候群	26	1.0
環状 20 番染色体症候群	17	0.7
遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん	17	0.7
ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん	16	0.6
自然終息性（良性）小児てんかん	13	0.5
Aicardi 症候群	9	0.4
PCDH19 関連症候群	9	0.4
高齢（初発）てんかん	8	0.3
新生児てんかん	7	0.3
ミオクロニー欠神てんかん	6	0.2
片側痙攣片麻痺てんかん症候群	5	0.2
非進行性疾患のミオクロニー脳症	3	0.1
家族性てんかん症候群	2	0.1
早期ミオクロニー脳症	2	0.1
反射てんかん症候群	2	0.1
Landau-Kleffner 症候群	1	0.0
合計	2561	100

表2 疾患登録のてんかんの原因疾患

原因疾患		対象者数
神経皮膚症候群	結節性硬化症	86
	Sturge-Weber 症候群	43
	その他の神経皮膚症候群	12
皮質発達異常による奇形	片側巨脳症	25
	限局性皮質異形成	165
	異所性灰白質	27
	多小脳回、傍シルビウス裂症候群、裂脳症	32
	その他の脳奇形	59
ミトコンドリア病	MELAS	2
	MERRF	2
	Leigh 脳症	2
	その他のミトコンドリア病	1
ライソゾーム病	GM2 gangliosidosis	1
	Gaucher 病	3
ペルオキシソーム病		0
アミノ酸代謝異常症	非ケトーシス高グリシン血症	1
	フェニルケトン尿症	1
	その他のアミノ酸血症	2
尿素サイクル異常症		0
有機酸代謝異常症		0
銅代謝異常症	メンケス病	1
脂肪酸代謝異常症	その他の脂肪酸代謝異常症	1
クレアチン代謝異常症		0
糖代謝異常症	グルコーストランスポーター 1 (GLUT1) 欠損症	10
神経伝達物質異常症	SSADH 欠損症	1
ビタミン/補酵素依存症		0
その他の代謝障害	その他の代謝障害	4
変性疾患	歯状核赤核淡蒼球レイ体萎縮症	6
	ウンフェルリヒト・ルンドボルグ病	3
	良性成人型家族性ミオクローヌスてんかん	5
	アルツハイマー病	1
	その他の変性疾患	6
腫瘍に帰するてんかん	胚芽異形成性神経上皮腫瘍	15
	神経節膠腫	13

原因疾患		対象者数
	海綿状血管腫	28
	視床下部過誤腫	84
	扁桃体腫大	15
	その他の腫瘍	42
脳血管障害に帰するてんかん	脳動静脈奇形	12
	もやもや病	1
	その他の脳血管障害	44
免疫介在性てんかん	抗 NMDAR 抗体脳炎	2
	抗 VGKC 複合体抗体脳炎	3
	その他	33
上記にあてはまらない原因疾患		544
不明		893
合計		2561

表 3 遺伝子異常・染色体異常

遺伝子異常・染色体異常		対象者数
遺伝子異常	ARX	2
	ATN1	2
	CDKL	9
	CSTB	4
	GABAR*	1
	KCNQ*	4
	KCNT1	4
	PCDH19	9
	SCN1A	79
	その他の SCN	5
	STXBP1	9
	リピート伸長	4
	その他の遺伝子	133
	判明せず・不明	4
	合計	289
染色体異常		116

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

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

稀少難治性てんかん患者の病態を理解する上で、てんかん原性脳病巣の病理組織学的知見を得ることはきわめて重要である。そこで、てんかん焦点切除術により摘出された脳組織を対象に、その病理組織学的診断情報をレジストリ登録する事業：「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（RES-P17）」を進めた。全国各地のてんかんセンター等で行われた外科手術が対象である。これにより、RES-R登録症例の病理中央診断を行う体制が整った。RES-P17 推進にあたり、本研究班班員が各所属施設において必要な書類：患者等へのインフォームド・コンセントや倫理申請書類を作成し各班員に公開した。本研究班員の所属施設から病理組織診断依頼を受け、RES-P17 データベース上でのレジストリ登録を進めた。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情報となる。

A. 目的

稀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、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、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、全国各地のてんかんセンター等からの依頼を受け、難治てんかん原性脳病巣に対する外科的摘出組織に対する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登録し、またその情報を臨床医に提供し、本研究事業を推進することにある。そこで、「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（RES-P17）」を推進した。

B. 研究方法

病理組織診断依頼を受けたてんかん外科症例を対象とした。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、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主導で、病理データベース(RES-P17)を開発した。  
(倫理面への配慮)

新潟大学倫理審査状況及び利益相反等の管理について：新潟大学倫理審査委員会に本事業「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」を申請し、2018年2月15日付および2020年1月14日付で承認の答申を得た。また、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、答申を得た（学長印：2019年3月4日付）。

### C. 結果

本研究班班員の所属施設などから、病理組織診断依頼を受けた。本事業開始後新たに135例を診断した。診断対象症例の多くが乳幼児期あるいは小児期の発症例であった。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（RES-P17）」の研究期間を2025年2月28日まで延長することとした。新潟大学倫理審査委員会に關係書類を提出し、承認の答申を得た。本研究班班員が各所属施設での倫理申請等に必要な書類を整え、班会議およびRES-R ホームページで公開した。

RES-P17に対する倫理承認が得られた施設の症例については、RES-Rデータベースとの紐付けが可能となった。病理データベースにも登録した。

### D. 考察

病理学的に診断が確定した症例数は順調に増え、本研究分担者が担当した症例数は本事業開始後135例を数えた。その多くは、本研究班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。

本研究班レジストリ RES-P 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。そのため、病情報を入力する独自のデータベース RES-P17 を構築した。本研究班員が所属する各施設において、「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」についての新たな倫理承認

を取得し、順次、登録を進めた。

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

### E. 結論

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脳組織を対象に、病理組織学的診断を行った。また、その情報をレジストリ登録する事業：「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）」を推進した。

### F. 健康危険情報 該当なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

- 1) 柿田明美. てんかん原性の病理. てんかん専門医ガイドブック 改定第2版. 日本てんかん学会(編集). 診断と治療社. 東京. 2020 印刷中.
- 2) Shirozu H, Hashizume A, Masuda H, Kakita A, Otsubo H, Kameyama S. Surgical strategy for focal cortical dysplasia based on the analysis of the spike onset and peak zones on magnetoencephalography. *J Neurosurg*, in press.
- 3) Suzuki H, Sugano H, Nakajima M, Higo T, Iimura Y, Mitsuhashi T, Fusegi K, Kakita A, Otsubo H, Arai H. The epileptogenic zone in pharmacy-resistant temporal lobe epilepsy with amygdala enlargement. *Epileptic Disord* 2019; 21 (3): 252-264.
- 4) Matsumura N, Nobusawa S, Ito J, Kakita A, Suzuki H, Fujii Y, Fukuda M, Iwasaki M,

Nakasato N, Yominaga T, Natsume A, Mikami Y, Shinojima N, Yamazaki T, Nakazato Y, Hirato J, Yokoo H. Multiplex ligation-dependent probe amplification analysis is useful for detecting a copy number gain of the *FGFR1* tyrosine kinase domain in dysembryoplastic neuroepithelial tumors. *J Neurooncol* 2019; 143 (1): 27-33.

## 2. 学会発表

- 1) Kitaura H, Shirozu H, Masuda H, Fukuda M, Fujii Y, Kakita A. Epileptogenesis of the subiculum associated with hippocampal sclerosis in patients with MTL. *日本生理学会*. 2020年3月. 大分.
- 2) Sugai K, Saito Y, Atobe M, Saito T, Nakagawa E, Sasaki M, Takahashi A, Ikegaya N, Iwasaki M, Sato N, Saito Y, Kakita A, Otsuki T. Recurrent Clustering and Suppression Periods of Seizures Strongly Suggest Focal Cortical Dysplasia in Drug-Resistant Epilepsies. *American Society of Epilepsy*. 2019年12月.
- 3) 伊藤 陽祐, 松澤 等, 福多 真史, 増田 浩, 白水 洋史, 村井 志乃, 北浦 弘樹, 柿田 明美, 藤井 幸彦. Neurite orientation dispersion and density imagingによる皮質形成異常の可視化. *日本てんかん学会*. 2019年10月31日. 神戸.
- 4) 福多 真史, 増田 浩, 白水 洋史, 伊藤 陽祐, 村井 志乃, 藤井 幸彦, 北浦 弘樹, 柿田 明美. Long-term epilepsy-associated tumorの術後長期予後. *日本てんかん学会*. 2019年10月31日. 神戸.
- 5) Kitaura H, Shirozu H, Masuda H, Fukuda M, Fujii Y, Kakita A. Epileptogenesis of the subiculum associated with hippocampal sclerosis in patients with MTL: *ex vivo* optical imaging study. *Society for Neuroscience*. 2019年8月. Washington DC, USA.
- 6) Kitaura H, Fukuda M, Fujii Y, Kakita A. Visualization of epileptic activities in human brain slices *ex vivo*. *Neuro2019*. 2019年7月31日. 新潟.
- 7) 田井中一樹, 齋藤理恵, 井上雅文, 柿田明美. 3D神経病理学に向けたホールマウント染色手法の開発. 第60回日本神経病理学会. 2019年7月14日. 名古屋.
- 8) 松村 望, 信澤純人, 伊藤絢子, 柿田明美, 鈴木博義, 山崎達弥, 中里洋一, 平戸純子, 横尾英明. DNTにおけるMLPA法を用いた*FGFR1*-ITD解析. *日本脳腫瘍病理学会*. 2019年5月31日. 名古屋.
- 9) 柿田明美. てんかん外科病理学の実際: 症例から学ぶ病態. *日本てんかん学会*. 2019年11月1日. 神戸.
- 10) 柿田明美, 岡本浩一郎. 小児神経疾患の画像と病理: イメージングプラクティス. 第14回日本小児神経画像研究会. 2019年10月26日. 東京.
- 11) 柿田明美. 難治てんかん原性脳病巣の病態病理: 臨床に役立つ知見. 2019年8月27日. 札幌.
- 12) 柿田明美. 精神神経機能障害としての‘てんかん’: 病態機序を神経病理学からさぐる. 第115回日本精神神経学会. 2019年6月20日. 新潟.
- 13) 柿田明美. 難治てんかん原性脳病巣の病態について - 外科病理標本の解析 - 漆山イブニングセミナー. 2019年6月8日. 静岡.
- 14) Kakita A. Pathophysiological characteristics associated with epileptogenesis: imaging of human brain slices. *Infantile Seizure Society*. 2019年5月31日.

名古屋.

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

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 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。初年度は、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。2-3年度は、MINDS診療ガイドライン作成マニュアルに基づきAicardi症候群、先天性核上性球麻痺の診療ガイドラインを作成した。症状的に重複する「てんかん診療ガイドライン2018」、「脳性麻痺リハビリテーションガイドライン（第2版）」を参照し、既存の診療ガイドラインではカバーできない項目に関し、疾患毎に診断・分類、鑑別、検査、治療、その他についてCQを作成した。希少難病はその特性から患者数も論文数も専門家も少なく、MINDSマニュアルを完璧に履行することは困難である。限られた資源を活用しMINDSの概念に沿って診療ガイドラインを作成する必要がある。

研究協力者

小倉加恵子：国立成育医療研究センター病院  
児童・思春期メンタルヘルス診療科診療部長

A．研究目的

平成27年1月から「難病の患者に対する医療等に関する法律」（難病法）が施行され、当初の110疾病から同年7月に196疾病が指定難病の対象に追加され、Aicardi症候群(135)、神経細胞移動異常症(138)、先天性核上性球麻痺(132)が新たに指定難病に指定された。指定前の研究班（「Aicardi症候群の遺伝的要因の実態」平成22-24年度 研究代表者 三宅紀子、「脳形成異常発生機序に関する臨床的・基礎的研究」平成8-10年度 研究代表者 島田司巳、「胎児診断における難治性脳形成障害症の診断基準の作成」平成21-23年度

研究代表者 山崎麻美、「孔脳症の遺伝的要因の解明」平成22-24年度 研究代表者 才津浩智、「傍シルビウス裂症候群の実態調査と診断基準の作成に関する研究」平成23-25年度 研究代表者 加藤光広）による調査に基づき一定の診断基準と重症度分類が作成されたが、診断プロセスや診断後の診療方針について明確な記述はない。特にAicardi症候群は過去の診断項目（女児、脳梁欠損、点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。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、国内に60症例が存在し、男児例も存在すること、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、初年度に紹介されたAicardi症候群の症例について、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した。

神経細胞移動異常症(138)、先天性核上性球麻痺(132)についても、希少疾患であるが故に医師個人の経験の蓄積は限られており、標準的な診療方針を確立し、診療ガイドラインを策定するためには既報告の文献調査と症例登録による臨床情報の蓄積と解析が必要である。臨床情報の蓄積については、本研究班によるレジストリRES-R登録が進んでいる。診療ガイドライン策定のために、2年度は3疾患についての診療ガイドラインが取り上げるべき問題(クリニカルクエストCQ)を作成した。3年度はAicardi症候群と先天性核上性球麻痺についてシステムティックレビューを行い、診療ガイドライン案を作成した。

## B. 研究方法

初年度は、2017年にAicardi症候群として新規に紹介された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した。

2年度は、CQ作成を行った。診療ガイドラインの作成方法を記述したものとして、公益財団法人 日本医療機能評価機構 EBM医療情報部によって発行されたEBM普及推進事業 Medical Information Network Distribution Service (MINDS)診療ガイドライン作成マニュアル(現在Ver.1.1 2014年7月23日)がある。Aicardi症候群、神経細胞移動異常症、先天性核上性球麻痺はいずれも(特に前二者)てんかんの併発が特徴である。てんかんの診療ガイドラインについては、日本神経学会が日本てんかん学会、日本神経治療学会および日本小児神経学会の協力により2010年に「てんかん治療ガイドライン2010」を作成し、日本てんかん学会、日本脳神経外科学会、日本小児神経学会および日本神経治療学会の協力により2018年に「てんかん診療ガイドライン2018」を作成し公表されている。また、先天性核上性麻痺は脳性麻痺と分類されることもあり、治療方法は脳性麻痺に準ずる。脳性麻痺の診療ガイドラインについては、日本リハビリテーション医学会が2009年に「脳性麻痺リハビリテーションガイドライン(第1版)」を作成し、2014年には第2版が公表されている。Aicardi症候群、神経細胞移動異常症、先天性核上性球麻痺の診療ガイドライン作成にあたっては、「てんかん診療ガイドライン2018」、「脳性麻痺リハビリテーションガイドライン(第2版)」が適応できる項目CQが多いことが予想される。よって、Aicardi症候群、神経細胞移動異常症、先天性核上性球麻痺のCQ作成に際し、「てんかん診療ガイドライン2018」、「脳性麻痺リハビリテーションガイドライン(第2版)」のCQの適応の可否を判断し、適応できない項目に

ついでのみ新たなCQを作成した。Aicardi症候群のCQに関しては、2019年10月20日に8家族35名が参加したアイカルディ家族会（姫君会）の際に、CQの内容について研究分担者が説明し、CQの修正・追加を討議した。修正・追加されたCQはなかった。

3年度は、システマティックレビューを行い、診療ガイドラインを作成した。診療ガイドラインは、上述したようにMINDS診療ガイドライン作成マニュアルに基づいて作成されることが望ましい。Aicardi症候群、神経細胞移動異常症、先天性核上性球麻痺の診療ガイドラインについてもMinds診療ガイドライン作成マニュアルに基づいて診療ガイドラインを作成するのが理想的ではあるが、上記の三層構造の担当組織を独立して設置することは予算上容易ではなく、本研究では各疾患の専門家がPubMedと医中誌を用いて文献レビューを行い、診療ガイドライン草案を作成した。なお、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システマティックレビューをPROSPERO(<https://www.crd.york.ac.uk/prospero/>)を用いて検索したが、既存のシステマティックレビューおよび論文はなかった。

（倫理面への配慮）

本研究は山形大学医学部倫理審査委員会（平成24年度第71号）と昭和大学医学部ヒトゲノム・遺伝子解析倫理審査（申請番号 第20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

初年度は、Aicardi症候群の3症例を提示した。3症例は、3か月から3歳の女児で、1例は胎児期に脳梁欠損と半球間裂嚢胞を指

摘された。いずれも周産期異常はなく出生した。生後2～4か月にてんかん性スパズム、うち2例は非対称性を発症した。ヒプスアリスミアは2例に認められた。脳形成異常は、脳梁欠損を3例に認めたが、うち2例は部分欠損であった。脳室周囲異所性灰白質を3例に、多小脳回を2例に、半球間裂嚢胞を2例に認めた。眼底検査は1例で異常がなかった。3歳の2名はDQ25,24と重度の発達遅滞を認めた。

2年度に作成したAicardi症候群、神経細胞移動異常症、先天性核上性球麻痺のCQは以下の通りである。

Aicardi 症候群

診断・分類、鑑別：

Aicardi 症候群と鑑別されるべき疾患はなにか

Aicardi 症候群の診断の具体的手順はどうすべきか

検査：

Aicardi 症候群における脳波検査の意義はなにか

Aicardi 症候群に必要な脳形態画像検査はなにか

治療：

Aicardi 症候群のてんかん発作での選択薬はなにか

Aicardi 症候群における外科治療の適応はなにか

その他：

Aicardi 症候群における遺伝相談はどのように行うか

神経細胞移動異常症

診断・分類、鑑別：

神経細胞移動異常症と鑑別されるべき疾患はなにか

神経細胞移動異常症の診断の具体的手順は

どうすべきか

検査：

神経細胞移動異常症における脳波検査の意義はなにか

神経細胞移動異常症に必要な脳形態画像検査はなにか

治療：

神経細胞移動異常症のてんかん発作での選択薬はなにか

神経細胞移動異常症における外科治療の適応はなにか

その他：

神経細胞移動異常症における遺伝相談はどのように行うか

先天性核上性球麻痺

診断・分類、鑑別：

先天性核上性球麻痺と鑑別されるべき疾患はなにか

先天性核上性球麻痺の診断の具体的手順はどうすべきか

検査：

先天性核上性球麻痺に必要な脳形態画像検査はなにか

先天性核上性球麻痺に必要な電気生理学的検査はなにか

治療：

先天性核上性球麻痺のコミュニケーション障害への対応はどう進めれば良いか

先天性核上性球麻痺の嚥下障害の治療はどうするか

3年度に作成した先天性核上性球麻痺とAicardi症候群についての診療ガイドライン案を資料1および資料2に示す。

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。

MINDS診療ガイドライン作成マニュアルでは、診療ガイドライン作成プロセスの不偏性を担保するために、ガイドライン統括委員会、ガイドライン作成グループ、システムティックレビューチームの三層構造の担当組織の設置を提案している。ガイドライン統括委員会は、作成に関わる委員会の設置、予算の決定などの意思決定を担う。ガイドライン作成グループは、診療ガイドライン作成の企画書ともいえるスコープを作成し、診療ガイドラインが取り上げるべき問題（クリニカルクエスチョンCQ）を決定する。また、システムティックレビューの結果を受けて推奨を作成して診療ガイドライン草案を作成する。システムティックレビューチームは、各CQに対して、既存のシステムティックレビ

ユー論文の採用、海外の診療ガイドラインの適応の可否を判断し、既存で不足な場合は新たにシステマティックレビューを実施する。さらに、外部評価委員会を編成し、診療ガイドラインの草案を第三者の立場で評価・助言を受けることを提案している。三疾患の主要症状は、てんかんや脳性麻痺と重なり、「てんかん診療ガイドライン2018」「脳性麻痺リハビリテーションガイドライン（第2版）」で取り上げられているCQと重複するものが多かった。今回作成した疾患特異的なCQについては、本研究班の班員および研究協力者の協力を得てシステマティックレビューとガイドラインの草案作成を行った。外部評価委員会には本研究班全体の他に、患者団体の代表にも参画いただき、評価助言をもとに修正し、最終的な診療ガイドラインを作成することが望ましい。

#### 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。

MINDS診療ガイドライン作成マニュアルに基づきAicardi症候群、神経細胞移動異常症、先天性核上性球麻痺の診療ガイドラインを作成した。症状的に重複する既存の診療ガイドラインではカバーできない項目に関し、疾患毎にCQを作成した。希少難病はその特性から患者数も論文数も関与する専門家も少なく、MINDSマニュアルを完璧に履行することは現実的に困難である。限られた人員と予算の範囲でMINDSマニュアルの概念に沿って診療ガイドラインを作成する必要がある。

#### F . 健康危険情報

なし

#### G . 研究発表

##### 論文発表

- 1) 加藤光広：神経細胞移動異常症．指定難病ペディア 2019 『日本医師会雑誌』 148(1)・(生涯教育シリーズ96):S117,2019
- 2) 加藤光広：アイカルディ症候群．指定難病ペディア 2019 『日本医師会雑誌』 148(1)・(生涯教育シリーズ96):S127-S128,2019
- 3) 加藤光広：先天性核上性球麻痺．指定難病ペディア 2019 『日本医師会雑誌』 148(1)・(生涯教育シリーズ96):S130,2019

##### 学会発表

- 1) Nobuhiko Okamoto, Fuyuki Miya, Tatsuhiko Tsunoda, Mitsuhiro Kato, Shinji Saitoh, Yonehiro Kanemura, Kenjiro Kosaki: Microcephaly and intellectual disability with novel compound heterozygous WARS mutations. The European Human Genetics Conference: Gothenburg, Sweden June 15- 18, 2019
- 2) Nanako Hamada, Koh-ichi Nagata, Shunsuke Ogaya, Mitsuko Nakashima, Hiroto Saito, Mitsuhiro Kato, Naomichi Matsumoto, Yuji Sugawara, Shimpei Baba, Kentaro Shirai: De novo *PHACTR1* mutations in West syndrome and their pathophysiological effects. The 20th Annual Meeting of Infantile Seizure Society: International Symposium on Neonatal Seizures, Nagoya, Japan May 31-Jun 1, 2019
- 3) Kusabiraki Shohei, Tanaka Tomomi,

- Tamura Kentaro, Yoshida Taketoshi, Adachi Yuichi, Mitsuhiro Kato, Shoko Miyamoto, Nakashima Mitsuko, Saitu Hiroto: Effectiveness of ACTH therapy for Infantile spasms with a novel *TUBB2A* mutation; a case report. The 20th Annual Meeting of Infantile Seizure Society: International Symposium on Neonatal Seizures, Nagoya, Japan May 31-Jun 1, 2019
- 4) 加藤光広: 小児神経疾患の遺伝子解析最前線: 脳形成異常とてんかん性脳症. 日本人類遺伝学会第64回大会: 長崎 2019年11月6日-9日
- 5) Mitsuhiro Kato: Perspective of treatment of brain malformation based on its etiology. 第61回日本小児神経学会学術集会: 名古屋 2019年5月31日 - 6月2日
- 6) 宮冬樹、加藤光広、齋藤伸治、岡本伸彦、金村米博、鎌谷高志、小崎健次郎、角田達彦: Prediction analysis of transcriptome abnormalities using AI for WES and WGS data of Mendelian disease. 日本人類遺伝学会第64回大会: 長崎 2019年11月6日-9日
- 7) 遠山潤、小松原孝夫、小林悠、眞柄慎一、放上萌美、中山有美、松井亨、加藤光広、下島圭子、山本俊至: 石灰化をともなう多小脳回をきたした Pallister-Killian 症候群. 第41回日本小児遺伝学会学術集会: 名古屋 2019年1月11-12日
- 8) 若本裕之、河邊美香、加藤光広、才津浩智: *CNPY3* 遺伝子の劣性変異が同定された難治性てんかんの姉妹例. 第13回日本てんかん学会中国・四国地方会: 下関 2019年2月16日
- 9) 加藤光広: ARX 関連介在ニューロン病の特徴と小児神経疾患の分子病態解明と治療戦略. 第368回発生研セミナー(熊本大学発生医学研究所): 熊本 2019年11月27日
- 10) 加藤光広: アイカルディ症候群の診断基準と神経症状について. アイカルディ症候群家族会(姫君会): さいたま 2019年10月20日
- 11) 加藤光広: 脳形成異常の基礎と臨床: 脳形成異常とてんかん症候群の共通原因の解明. 2019年滑脳症親の会 lissangel 定例会: 名古屋 2019年7月14日
- H. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む。)
1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

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、全国規模で症例を集積し、その臨床的特徴を解析した。発症年齢の中間値は2歳で、焦点てんかんが約80%、全般てんかんが約20%であった。2割弱が重度以上の知的障害を有しており、およそ2割が West症候群で発症して全般性てんかんとして知的障害に至ると推定された。登録症例のおよそ半数で外科治療が行われていた。

A．研究目的

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

レジストリ登録症例から、限局性皮質異形成を病因とするものを抽出し、その臨床的特徴について検討を加えた。

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

C．研究結果

RES-R登録2573例中、てんかんの原因疾患が皮質発達異常による奇形でその分類が限局性皮質異形成であるものは136例であった。発症年齢は0～42歳（中間値2歳）で、登録時年齢は0～67歳（中間値14歳）であった。てんかんの診断名は、その他の焦点てんかん107例、West症候群24例、徐波睡眠期持続性棘波を示すてんかん性脳症3例、新生児発症難治性てんかん1例、大田原症候群1例であった。すなわちおよそ80%が焦点性てんかんであり、20%がWest症候群であった。

その他の焦点てんかんの細分類では、前頭葉16例、側頭葉9例、後部皮質9例、一次感覚運動野が4例、多葉が3例、その他が4例であった。知的障害の程度は、なし56例、軽度31例、中等度28例、重度13例、最重度6例であった。主たる発作型は焦点性が80例、スパズムが29例であった。全例でMRI病変の診断が行われ、病変有りと診断されていた。外科治療は64例で施行されていた。また、福祉制度は86例で利用されていたが、41例では利用なく、不明が9例であった。

なお、わが国における難治性てんかんに対する迷走神経刺激療法の導入初期3年間の全例登録データ（380例）からは、このうち限局性皮質異形成を原因とするものが50例あったことが確認できた。また、その転帰からは、限局性皮質異形成に伴う難治性てんかんにおいても、他の病因とほぼ同様の発作減少効果が得られることが明らかとなった。

また、自験例からは診断治療が困難とされる頭頂葉内側病変（限局性異形成を含む）による難治性てんかんに対して離断手術が有効であることが示された。

#### D . 考察

わが国における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、これまで海外から報告されたものとほぼ同様であった。およそ8割が焦点性、2割が全般性のてんかんとなり、後者ではWest症候群で発症、知的障害につながる、と推定される。およそ半数で外科治療が行われていたが、実際の外科治療施行率については登録バイアスが排除できず不明である。また、本レジストリでは薬剤治療の効果や外科治療の転帰の詳細までは不明であった。

文献上、焦点性てんかんの原因としての限局性皮質異形成に対する切除術の有効性はほぼ確立されているが、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、文献上のエビデンスはなく、標準化も行われていない。さらなる研究が必要である。

#### 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からその臨床的特徴を明らかにした。

およそ80%の症例が焦点性であり、およそ半数に外科治療が行われていた。

#### F . 健康危険情報

なし。

#### G . 研究発表

論文発表、著書

1. Ishishita Y, Kunii N, Shimada S, Ibayashi K, Tada M, Kirihara K, Kawai K, Uka T, Kasai K, Saito N. Deviance detection is the dominant component of auditory contextual processing in the lateral superior temporal

gyrus: A human ECoG study. Hum Brain Mapp 2019; 40: 1184-1194

2. Emami A, Kunii N, Matsuo T, Shinozaki T, Kawai K, Takahashi H. Seizure detection by convolutional neural network-based analysis of scalp electroencephalography plot images. Neuroimage Clin 2019; 22: 101684.
3. Emami A, Kunii N, Matsuo T, Shinozaki T, Kawai K, Takahashi H. Autoencoding of long-term scalp electroencephalogram to detect epileptic seizure for diagnosis support system. Comput Biol Med 2019; 110: 227-233.
4. 中嶋剛, 川合謙介. てんかん治療のEBM. 側頭葉てんかんと迷走神経刺激. Epilepsy: てんかんの総合学術誌13巻1号 Page15-19(2019.05)
5. 石下洋平, 川合謙介. 小児てんかんの外科治療. 難病と在宅ケア24巻10号 Page10-14(2019.01)
6. 川合謙介, 石下洋平. 薬剤抵抗性てんかんに対する迷走神経刺激療法. 日本医師会雑誌148巻9号 Page1730(2019.12)
7. 川合謙介【指定難病ペディア2019】個別の指定難病 神経・筋系 限局性皮質異形成[指定難病137]. 日本医師会雑誌(0021-4493)148巻特別1 Page S112-S113 (2019.06)
8. 川合謙介. 大脳半球切除術と離断術の歴史と進歩. 脳神経外科2019 Oct;47(10):1021-1036

#### H . 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

てんかん判定装置、てんかん判定システ

ム、てんかん判定方法及びてんかん判定  
プログラム 特願 2018-51262、特開  
2019-162237

2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

スタージ・ウェーバー症候群3班統一の新規診断基準・重症度分類の浸透と疾患の啓蒙

分担研究者 川上民裕 東北医科薬科大学皮膚科 教授

研究要旨

スタージ・ウェーバー症候群3班統一の新規診断基準・重症度分類の浸透を目指し、GNAQ遺伝子異常検討から早期発見・早期診断への応用を目指す。患者会を開催し疾患の啓蒙に努める。

A．研究目的

本班と「皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究班」(研究代表者 大阪市立大学大学院医学研究科皮膚病態学特任教授 橋本 隆先生)と「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」班(研究代表者 聖マリアンナ医科大学 放射線医学 主任教授 三村秀文先生)で作成された3班統一の新規スタージ・ウェーバー症候群診断基準・重症度分類の浸透を目指す。そしてスタージ・ウェーバー症候群患者でのGNAQ遺伝子異常を臨床的に応用する。患者会の開催を目指す。

B．研究方法

中心となってい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班に参加して、スタージ・ウェーバー症候群の遺伝子異常を希望される症例に対応する。患者会を開催し疾患の啓蒙に努める。

(倫理面への配慮)

本臨床試験においてプロトコールを作成し、異動した東北医科薬科大学医学部倫理委員会に申請し、承認を得た。本試験では、患者のプライバシー保護のため、患者の全てのデータは症例登録番号、イニシャル、カルテ番号、生年月日で識別、同定、照会される。また、試験成績の公表などに関しても、患者の

プライバシー保護に十分配慮する。データの二次利用は行わない。被験者のデータ等を病院外に出す場合は、個人情報管理者を置く。

C．研究結果

スタージ・ウェーバー症候群の新規診断基準・重症度分類から、遺伝子異常を希望される症例に対応した。成人例を集計し、川上民裕、山本仁、菅野秀宣、瀬戸俊之、内山由理、松本直通 Sturge-Weber症候群疑い成人症例のGNAQ遺伝子解析 第389回日本皮膚科学会宮城地方会学術大会 2020年2月29日 宮城県建設会館 で発表であった(コロナ感染症で中止)。2020年3月22日のスタージ=ウェーバー症候群の家族会を順天堂大学医学部脳外科・てんかんセンター長 菅野 秀宣先生と共同開催であった(コロナ感染症で中止)。

D．考察

スタージ・ウェーバー症候群の診断基準・重症度分類は、より横断的なものとなる。GNAQ遺伝子異常の解明を進めて医療に活かす。さらに患者会の開催でより臨床へ貢献していく。

E．結論

本臨床研究を通じて、スタージ・ウェーバー症候群GNAQ遺伝子異常から、早期発見・早

期診断、さらに遺伝子治療や出生前診断への応用が可能となる。さらに患者への啓蒙がすすんでいる。

F．健康危険情報

該当なし

G．研究発表

川上民裕. スタージ・ウェーバー症候群 てんかんの指定難病ガイド第2版、2020

川上民裕、山本仁、菅野秀宣、瀬戸俊之、内山由理、松本直通 Sturge-Weber症候群疑似成人症例のGNAQ遺伝子解析 第389回日本皮膚科学会宮城地方会学術大会 2020年2月29日 宮城県建設会館（コロナ感染症で中

止）

2020年3月22日のスタージ＝ウェーバー症候群の家族会を順天堂大学医学部脳外科・てんかんセンター長 菅野 秀宣先生と東北医科薬科大学医学部とをWebで連携した共同開催

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

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は 75 例であり、診断時年齢群に分けると乳児期 35例、1～4歳 20例、5～9歳 14例、10～14歳 5例で 15歳以上 1例であった。「てんかんの死因に関する横断調査」は継続しているが、2017～2019年度中にDravet症候群の1例の死亡を登録した。

大田原症候群の患者は2019年までで、全国で計 24症例がレジストリ登録された。

また小児期稀少難治てんかんの病態解明のための一連の脳波分析研究を行った。まず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 oscillation, F0)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F0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F0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F0は皮質高周波振動 (high-frequency oscillation, HF0)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。

小児てんかん 21症例のミオクロニー発作の発作時脳波ではF0 (周波数は中央値 64.5 Hz、範囲 41.0～123.0 Hz)を69発作中 61 (88.4%)発作で検出した。

睡眠時の脳波でてんかん発射が顕著に出現する一連の小児てんかんで、頭皮脳波で ripple帯域 HF0を検出し比較した。その結果、睡眠時持続性棘徐波 (CSWS)を示すてんかん性脳症、中心・側頭部に棘波をもつ小児てんかん (CECTS)やPanayiotopoulos症候群に比較し、HF0の絶対数だけではなく棘波あたりのHF0の率が有意に高かった。また年齢とともにHF0の絶対数や棘波そのものよりも棘波あたりのHF0の率が急激に減少することが示された。これにより CSWSを始めとする睡眠時にてんかん発射が活性化する一連の病態において HF0が重要な意味を有することが示唆された。

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小児期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。まず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 F0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

F0の意義について探求した。小児のミオクロニー発作の発作時頭皮上脳波での 40-150 Hz F0の頭皮分布と病変部位との関連についても分析し、病変部位診断と病態解明におけるF0の意義について探求した。睡眠時の脳波でてんかん発射が顕著に出現する一連の小児てんかんやてんかん関連病型で、頭皮脳波において ripple帯域HF0を検出し比較し、その年齢依存性の病態の解明に資することも行った。

## 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. 希少難治てんかんの病態に関する脳波分析研究

i) 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hypersarhythmia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形成異常が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・分析については、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。F0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  $\mu$ 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。F0の優位性は一側半球において他側の2倍以上のF0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。

ii). 小児のミオクロニー発作の発作時頭皮上脳波の解析研究

岡山大学病院において、ミオクロニー発作を有することが発作時脳波・ビデオ同時記録で確認でき、三角筋活動を伴ったアーチファクトが少ない発作時脳波が記録できた小児21例を対象とした。記録時年齢は生後5ヵ月から17歳 2ヵ月 (平均 6.0歳)であり、ミオクロニー発作は全般性(多)棘徐波群発作に伴うものに限定した。対象症例のてんかん病型は、素因性てんかんと考えられる群としてミオクロニー脱力発作を伴うてんかんが 2例、Dravet 症候群が 2例、若年ミオクロニーてんかんが 1例、病型の特定ができない素因性てんかんが 1例の計 6例であった。非素因性てんかんと考えられる群としてはLennox-Gastaut 症候群 (LGS)が 5例、進行性ミオクロニューステんかんを示す歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症 (DRPLA) 2例、Emanuel 症候群 1例、染色体異常 1例、そして病因不明が 6例の計15例であった。脳波記録・分析に関しては、ミオクロニー発作の発作時脳波記録を分

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、平均耳朶電極電位 (Aav)を基準とする基準電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。

F0は波型的にも時間・周波数分析的にも明瞭な振動のみを検出した。すなわち波型では4周期以上の振動性を示し、同時に時間・周波数分析では 40 Hz以上のspectral blobを示すものである。スペクトルのデータ区間は 1000 msで、周波数の範囲は 20 ~ 150 Hzであり、256データ点における短時間 Fourier 変換 (512 ms; 周波数解像度 1.95 Hz)を時間解像度 2 msで行った。分析にはMatlab (ver. 7.5.0, Mathworks Inc., Natick, MA, USA)を使用した。全頭皮電極の時間・周波数分析から明瞭な F0を選び、そのピーク周波数、パワー、観察電極および三角筋活動までの潜時を求めた。同一発作中に複数のF0を認めた場合は最も明瞭なF0を選出し、同等に明瞭なF0がある場合は周波数の高いものを選んだ。上記のF0に関わるパラメータは、素因性てんかん群と非素因性てんかん群の間で、Mann-Whitney-Wilcoxon 検定を、JMP 日本語バージョン 11 (SAS Institute Japan) を用いて行った。

iii) 小児期の睡眠時頭皮脳波の棘波に伴う高周波振動の追跡研究

脳波で睡眠中に顕著に棘波が出現する一連の小児期のてんかん及びてんかん関連疾患の病態とHF0の関係を分析した。対象は2004年1月から2016年12月までの間に岡山大学病院小児神経科を受診し、脳波で睡眠時に増強する rolandic spikesなどの棘波や睡眠時持続性棘徐波 (CSWS) パターンを認めた小児てんかん患者計 94例であり、同意を得てHF0の追跡的分析を行った。その内訳は CSWSを示すてんかん性脳症14例 (特発性10例、非

特発性4例)、中心・側頭部に棘波をもつ小児てんかん (CECTS) 19例、Panayiotopoulos 症候群16例、その他の各種焦点てんかん23例、脳波異常のみの患者 22例である。方法は、各年の脳波記録からノイズの少ない睡眠時脳波を60秒間選び、HF0を半自動検出と視察的検証により同定し、併せて棘波についても集計した。各症例における初診時脳波での HF0数 (棘波に伴う HF0の絶対数および棘波あたりの HF0率、ならびに棘波に伴わないHF0数)、HF0周波数、HF0持続時間と年齢的推移を検討し、HF0とてんかん病態との関連を検討した。

(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. 希少難治てんかんのレジストリ登録

稀少てんかんレジストリで岡山大学病院では累計で 75 例を登録しており、その内訳は病型としては West症候群 21例、皮質形成異常に伴う焦点てんかん 5例、Lennox-Gastaut 症候群 5例、Dravet 症候群 4例、CSWSを示すてんかん性脳症 3例、内側側頭葉てんかん 3例、Panayiotopoulos 症候群 4例、結節性硬化症に伴う焦点てんかん 2例、皮質形成異常に伴うその他の全般てんかん 2例、Angelman 症候群 2例、Aicardi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、Landau-Kleffner症候群1例、環状20番染色体症候群 1例、CECTS 1例、若年欠神てんかん 1例、進行性ミオクローヌステんかんを示す歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症 (DRPLA) 2例、小児欠神で

んかん 1例、ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん 1例、胚芽異形成神経上皮腫瘍に伴うてんかん 1例、活脳症に伴うてんかん1例、全般強直発作のみを示すてんかん 1例、他の全般てんかん 1例、他の焦点てんかん 9例である。性別では男 44例、女 31例であり、診断時年齢群に分けると乳児期 35例、1~4歳 20例、5~9歳 14例、10~14歳 5例で 15歳以上 1例であった。

「てんかんの死因に関する横断調査」は学内倫理で研究承認を受け、2018年度中にDravet症候群の24歳の男性患者が1例突然死したことを記録した。「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」は学内において倫理申請が承認された。「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」については倫理申請に向けて院内関係者と協議中である。

## 2. 大田原症候群のレジストリ登録

大田原症候群は 2019年の時点で、全国で計 24症例が登録された。

## 3. 希少難治てんかんの病態に関する脳波分析研究

### i) 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。F0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。F0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F0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F0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F0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。

### ii) 小児のミオクロニー発作の発作時頭皮上脳波の解析研究

波型的にも時間・周波数分析的にも明瞭なF0は、全 69ミオクロニー発作の中 61 (88.4%)発作で検出された。いずれの症例も 1個は発作時 F0を認め、F0は全索性(多)棘徐波群発中の棘波成分中にあった。F0の空間的分布については、焦点性で前頭部優位であり、33個 (54.1%)は前頭部 (F3, F4, or Fz)、13個 (21.3%)は中心部 (C3, C4, or Cz)、9個 (14.8%)は前頭極 (Fp1 or Fp2)、他の6個 (9.8%)は他の部位であった。検出した F0ピークの周波数は中央値 64.5 Hz (範囲 41.0~123.0 Hz)であり、帯域と ripple帯域の両方にまたがっていた。即ち 23個の F0は 1帯域 (40~60 Hz)、19個は 2帯域 (60-80 Hz)、そして 19個は ripple帯域であった。F0ピークのパワーの中央値は  $12.6 \mu V^2$  (範囲 0.882~124.8  $\mu V^2$ )であった。F0の開始時から対応する筋活動までの潜時は50個のF0で測定でき、その中央値は 104 ms (範囲 18~240 ms)であったが、他の11個のF0では筋電図にノイズが多く潜時を測定できなかった。統計学的分析では、F0のピーク周波数は素因性てんかん群の 18個のF0では中央値 73.3 Hz (範囲 46.9~123.0 Hz)で、非素因性てんかん群の 43個のF0は中央値 60.5 Hz (範囲 41.0~97.7 Hz)であり、前者の方が有意に高かった ( $p=0.019$ )。しかしF0のピークパワーはそれぞれ中央値  $12.03 \mu V^2$  (範囲 1.11~64.63  $\mu V^2$ ) と  $12.58 \mu V^2$  (範囲 0.88~124.85  $\mu V^2$ )で差がなかった ( $p=0.45$ )

3)。F0から発作時筋活動までの潜時もそれぞれ中央値 101 ms (14個のF0、範囲 18~230 ms)と 104 ms (36個のF0、範囲 44~240 ms)で差が無かった( $p=0.336$ )。

iii) 小児期の睡眠時頭皮脳波の棘波に伴う高周波振動の追跡研究

初診時睡眠時脳波で ripple帯域HF0を検出できた。病型別に棘波に伴う HF0の絶対数を比較したところ、CSWSを示すてんかん性脳症が最多で、他の病型と統計学的な有意差を認めなかった (Steel-Dwass検定、特発性 CSWSは他の非 CSWS群のいずれに対しても  $p<0.01$ )。棘波に伴わない HF0ではこのような差は認めなかった。棘波数でも HF0数と同様に CSWSで有意に多い傾向を認めたが、棘波あたりの HF0率についても CSWSで有意に多く、CSWSで HF0絶対数が多いのは棘波が多いことと各棘波あたりの HF0が多いことの複合効果であることが示された。HF0の周波数と持続時間に関しては、いずれの病型でも統計学的な有意差を認めなかった。年齢的推移では、いずれの病型でもHF0は幼児期に多く、思春期頃には特にCSWSでは急激に減少した。CSWSを示すてんかん性脳症で認知・言語障害が出現し持続した症例はいずれも幼少児期に HF0が多い傾向があった。

#### 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。登録の説明と同意に関してオプトアウトが認められていることを利して、登録症例数の増加を図ることができた。

##### 3. 希少難治てんかんの病態に関する脳波分析研究

###### i) West症候群等の脳波解析研究

頭蓋内電極で記録されるHF0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F0は皮質HF0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、F0も例外ではないと推測される。てんかん原性皮質病変とF0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F0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。残りの症例で不一致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HF0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F0は皮質HF0/F0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F0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、HF0の発生する皮質範囲、皮質部位間のHF0の同期性の程度そしてHF0の優位周波数などである。頭皮上F0は皮質HF0/F0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。

#### ii) 小児のミオクロニー発作の発作時頭皮上脳波の解析研究

多様な病型の小児てんかんにおけるミオクロニー発作の発作時脳波で、分析した全症例から F0が検出された。これによりミオクロニー発作の発生機構にF0は多小なりとも関わっていると考えられる。この発作時脳波は必然的にアーチファクトが混入し易いので、F0はノイズのために分かり難い例もあり、全てが検出できた訳ではないと思われる。この研究では波型と時間・周波数分析の両方で明瞭なF0のみを選んだ。発作時 F0の特徴として、棘波成分に伴うことは神経細胞の活発な発火との関連が示唆される。分布として焦点性であり、とくに前頭部優位であることは、ミオクロニー発作の発作時脳波が一般に前頭部優位の分布を示すことと関連している。頭皮上で検出される F0の発生源は狭い皮質領域と考えられており、ミオクロニー発作の皮質・皮質下ネットワークを巻き込む全発生機構の中の皮質の振動活動を反映していると思われる。てんかん性spasmsのF0が帯域優位であり、rolandic spikesのそれがripple帯域主体であるのに対し、ミオクロニー発作の発作時F0の分布は からripple帯域まで偏らず分布していたのは、多様な病型のでんかんを含むためと思われる。またF0から発作時筋活動までの潜時は長くまたばらつきが大きく、皮質・皮質下神経ネットワークの多シナプス機序が関与していることが示唆される。F0ピーク周波数が素因性てんかん群の方が非素因性群よりも高かったため、この周波数は脳機能の一端を反映する可能性があるが、この解明には一層多数症例での検討が必要である。この研究がミオクロニー発作の発生に関わるF0およびHF0の意味の解明の端緒となることを期待する。

#### iii) 小児期の睡眠時頭皮脳波の棘波に伴う高周波振動の追跡研究

CSWSでは他の病型に比較し多数の棘波のみならず高頻度に ripple帯域 HF0が検出されることから、てんかん性脳症の病態に関係している可能性が示唆された。このHF0の増加は単に棘波の増加に随伴するものではなく、個々の棘波あたりのHF0も顕著に増加していることが棘波の増加と相まって相乗効果を呈していることが解明された。そしてこのHF0の増加は年齢依存性であり、幼い小児期に多いばかりではなく、その時期に多いことが認知・言語障害の発現と密接に関係していることが示された。従来の研究では CSWSにおいては HF0が多そうだという印象を語るのみであったが、今回のHF0の半自動検出法を使うことで、客観的定量的に病型間の差と年齢的变化を示すことができた。生理的高周波活動が認知・言語など高次脳機能に密接に関係して出現することは既に知られている。今回の検討で病的な高周波が生理的高周波に対して、干渉などの作用で影響を与えること、その現象がてんかん性脳症における高次脳機能障害の本体に関わる可能性があることが改めて示唆された。

#### 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F0と皮質HF0/F0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。また小児てんかんのミオクロニー発作発生に関わる視床・皮質ネットワーク病態生理の一端をF0が反映すると示唆された。そして脳波で睡眠中に顕著に棘波が出現する一連の小児期のてんかんにおいて、CSWSで圧倒的に多数のHF0が出現していることと、この出現が年齢依存性現象で幼小児期に顕著であることを明らかにし、てんかん性脳症における高次脳機能障害の発現機序に関わる重要な病態であることを示唆した。

#### F．健康危険情報

該当なし

#### G．研究発表

論文発表

Ohuchi Y, Akiyama T, Matsuhashi M, Kobayashi K.

High-frequency oscillations in a spectrum of pediatric epilepsies characterized by sleep-activated spikes in scalp EEG. Clin Neurophysiol. 2019;130 (10):1971-1980.

学会発表

Kobayashi K. Significance of epileptic high-frequency oscillations on electroencephalogram in pediatric epileptic encephalopathy. International Symposium on Neural Oscillation 2019: Session 4 Challenging epilepsy. Kyoto: 2019年11月19日.

#### H．知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

該当なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

レット症候群のてんかんの実態把握と筑後地区における希少てんかんに関する研究

研究分担者 松石 豊次郎 久留米大学高次脳疾患研究所 客員教授

研究要旨

久留米市を含む筑後地区における希少てんかんの実態を把握するため、久留米大学小児科に希少てんかん患者さんを集めて外来通院患者、入院患者の登録をおこなった。更に、Rett症候群の登録を重点的におこなった。

研究協力者

弓削康太郎、七種朋子、須田正勇：久留米大学小児科  
今城 透：聖マリア病院小児科

A．研究目的

久留米市を含む筑後地区における、希少難治てんかんの実態を把握する。さらに特にレット症候群の登録をおこなう。

B．研究方法

平成30年4月～令和2年3月までに、新規で入院加療、通院された患者さんの登録を中心におこない筑後地区の患者発生の実態を明らかにする。更にレット症候群の患者登録を進める。

（倫理面への配慮）

本研究は、研究対象が発達期である児童であることを十分に配慮し、信頼関係が構築された患者さんの両親、養育者に研究参加への申し込みをおこなう。研究の主旨、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。遺伝子検査の結果が判明している患者さんもいるため、個人情報の扱いには十分に配慮する。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

久留米大学病院を中心に、主にレット症候群の患者さんの登録を進めた。レット症候群は全体登録で36人、また、筑後地区の登録ではWest症候群6人、Lennox-Gastaut症候群1人、その他のてんかん1人であった。重複がないように確認しながら登録を進めた。

RES-Rに合計36症例を登録。過去の臨床評価・重症度評価の4つを3名で試行し実行可能性を検証した。

患者向けの公開講座を3回（年1回）開催した。

D．考察

筑後地区では、レット症候群のてんかん患者さんを多数把握しフォローアップしている。レット症候群のてんかん患者さんを中心に、他の希少てんかんの登録も進めた。

E．結論

筑後地区の難治てんかん患者さんは、久留米大学、聖マリア病院に通院されている方が大多数である。登録漏れが無いが、重複がな

いかを検討して登録をおこなった。2病院間で情報を共有し、システム構築をおこなう事の重要性が認識された。また、我々の特徴である本邦での多くの患者さんの診療実績から、レット症候群の難治てんかんを中心に登録を進めた。レット症候群の新規治療法開発が、世界で25の治験が進行中であり、一部は既に終了している (Helen Leonard, 2017 Nature Review Neurology)。データ登録は、日本での将来の新規治療法開発などにも重要なデータを供与できる可能性がある。

#### 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

Iwama K, Mizuguchi T, Takeshita E, Nakagawa E, Okazaki T, Nomura Y, Iijima Y, Kajiura I, Sugai K, Saito T, Sasaki M, Yuge K, Saikusa T, Okamoto N, Takahashi T, Amamoto M, Tomita I, Kumada S, Anzai Y, Hoshino K, Fattal-Valevski A, Shiroma N, Ohfu M, Moroto M, Tanda K, Nakagawa T, Sakakibara T, Nabatame S, Matsuo M, Yamamoto A, Yukishita S, Inoue K, Waga C, Nakamura Y, Watanabe S, Ohba C, Sengoku T, Fujita A, Mitsuhashi S, Miyatake S, Takata A, Miyake N, Ogata K, Ito S, Saito H, Matsuishi T, Goto Y,

Matsumoto N. Genetic landscape of Rett syndrome-like phenotypes revealed by whole exome sequencing. J Med Genet 2019;56:396-407.

doi:10.1136/jmedgenet-2018-105775

#### 学会、講演、シンポジウム等

1. 安西有紀、星野恭子、長尾ゆり、福水道郎、木村一恵、林雅晴、弓削康太郎、七種朋子、伊藤雅之、松石豊次郎 . Rett症候群の重症度スケールを使用した重症度評価 利点と問題点 . 第61回日本小児神経学会学術集会、2019年6月1日、(名古屋)
2. 6. 松石豊次郎、弓削康太郎、織本健司、高橋知之、池田 恭 . Rett症候群のジストニアにグレリンは有効か? -多施設共同研究を目指した評価指標の検討と問題点- . 第34回日本大脳基底核研究会、2019年8月24日(米子)。

#### 教育・啓発事業

レット症候群家族会(さくらんぼ会)会合に出席し講演と相談を行った。2020年2月2日に大阪で親の会と合同のシンポジウム開催。

#### 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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究年次報告書

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

異形成性腫瘍を原因とするてんかん患者を症例登録、追跡調査を行った。2019年12月現在、登録されている異形成性腫瘍に伴うてんかん患者数は25名である。外科治療により多くの患者で発作が消失するが、3割の患者では日から月単位の発作が残存した。発作のコントロール以外に、精神発達遅滞が併存する患者も多く、治療効果についても日常生活を総合的に判断する必要があると考えた。

A. 研究目的

本分担研究は、胚芽異形成性神経上皮腫瘍、神経節膠腫などの異形成性腫瘍に伴う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、社会生活の実情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、発作以外の社会生活へ貢献す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。患者群には、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」で登録された患者も含まれる。疾患登録からは疾患分類別の患者背景と死亡率の推定を行った。

C. 研究結果

2019年12月現在、胚芽異形成性神経上皮腫瘍は13例、神経節膠腫は12例が登録されている。局に関連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高いと言われており、本研究のデータで

は25人中20人が外科治療を受けており、14人で発作が消失している。残りの5人については2人が日単位、1人が週単位、2人が月単位で発作が残存した。発症年齢は0-36歳（平均7.2歳）であり、約半数の12人で精神発達遅滞を認めたことから、発作コントロール以外にも社会的援助を要する割合が高いことがわかった。しかし、12人のうち3人は社会福祉制度の利用がなく、情報が十分行き渡っているかを今一度確認する必要性が考えられた。観察対象者で死亡例は認めなかった。

D. 考察

異形成性腫瘍は全脳腫瘍の2-5%程度と症例数が少ないうえ、てんかん合併症例となるとさらに少数化してしまう。さらに、てんかん外科としてではなく脳腫瘍外科として手術を受けた場合、本レジストリに上がってこない可能性も高い。本研究では25名の症例登録が得られたため、一定の疾患情報が収集できたものとする。外科治療後の発作転帰、随伴する精神発達遅滞などを把握することにより、治療の標準化や必要な社会福祉の提供に寄与するものと考えられる。また、現在登録されている異形成性腫瘍は胚芽異形成

性神経上皮腫瘍と神経節膠腫であるが、それ以外にも明確な病理分類が困難な症例も存在する。肉眼的病理分類に加え、分子生物学的な情報収集が今後の課題であると考える。

#### 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、外科治療後の発作転帰、患者背景につき検討を行った。

#### F. 健康危険情報

なし。

#### G. 研究発表

##### 学会発表

- 1 右側頭葉に脳波異常を認めた左側頭葉てんかんの一例。日本脳神経外科学会

関東地方会、2019.4.20

- 2 脳卒中後 NCSE に対する外科治療。

日本てんかん学会 2019.10.31

- 3 てんかん外科治療の適応と実際(マラソンレクチャー)。日本てんかん学会 2019.10.31

- 4 小児のてんかンを伴う良性脳実質内腫瘍の治療(アフタヌーンセミナー)。日本脳腫瘍学会 2019.12.1

- 5 脳梁離断術を行った皮質下帯状異所性灰白質における半球間機能結合の定量的解析。日本てんかん外科学会 2020.1.10

#### 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 講師

#### 研究要旨

レノックス・ガストー症候群 (Lennox-Gastaut syndrome(LGS))は、代表的な難治てんかんの1つであり、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。RES-CとRES-R研究を通して、2014年11月から2019年12月までに、85例の患者が登録された。登録時年齢は5歳から50歳(中央値17歳)、男性50名、女性35名。発作型は、強直発作、欠神発作、スパズム、失立発作、ミオクローヌス発作を呈する例が多く、脳波では、全般性遅棘徐波やその他の全般性異常波、局在性棘波・鋭波が記録された症例が多かった。原疾患で、脳画像で同定可能なものは、結節性硬化症5例、脳奇形7名、血管腫・血管障害3例であった。治療は、抗てんかん薬のみによる治療が30例、ACTHやステロイドパルスが29例、食事療法が6例、てんかん外科手術施行例が37例で、外科手術の中では、脳梁離断術29例、迷走神経刺激術8例が多かった。発作予後は完全消失したものは2例のみで、ほぼ全例で発作は残存し、危険な失立発作を有する17例中、失立発作が消失したものは3例のみであった。知的予後は、1例を除き知的障害を呈し、中等度14例、重度21例、最重度40例であり、18歳以上の症例41例では、就労例は障害者雇用によるもの4例のみで、他は就労訓練中、無職で、生活介護を受けているものが22例であった。以上から、発作は難治に経過し、知的予後・社会的予後共に不良であることが明らかになった。レジストリ登録を通して、臨床的特徴と社会的特徴が明らかになった。

#### 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。

#### C．研究結果

RES-Rに登録されているLGSの患者について

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、登録された患者数は、平成29年12月時点で69名、平成31年2月時点で82名、令和1年12月現在で85名であった。

85名について分析を行った。登録時年齢は、5歳から50歳、中央値は17歳。性別は、男性50名、女性35名。

発症年齢は、0歳から11歳、中央値は2歳。発作型は、頻度順に強直発作73例、欠神発作30例、スパスム27例、失立発作17例、ミオクローヌス15例、強直間代発作14例、複雑部分発作11例、二次性全般化発作5例、非けいれん性重積発作3例、間代発作3例、部分運動/感覚発作3例、笑い発作1例、その他1例であった。LGSは、複数の発作型を有することが特徴の症候群であるが、5例では1種類しか発作がなかった。5例中4例は強直発作を認め、1例は複雑部分発作のみであり、LGSの診断基準を満たしていない可能性もあった。その中でも最も中心的とされる強直発作と欠神発作の双方を合併している症例は25例であった。West症候群や遅発性スパスムから変容してLGSになる症例もあるが、スパスムを発作型として有する27例では、強直発作と欠神発作の両者を合併するものが4例、強直発作を有するものが18例、欠神発作を有するものが1例であった。発作が消失しているものは2例のみであった。

脳波では、全般性遅棘徐波が64例、その他の全般性棘徐波・多棘徐波が11例、速律動が8例、局在性棘波・鋭波が35例、てんかん性発射なしが17例、背景活動異常が45例であった。サプレッション・バーストやヒプスアリスミアは認めなかった。

原疾患として、結節性硬化症5名、裂脳症・多少脳回・傍シルビウス裂症候群2名、片側巨脳症1名、その他の脳奇形4名、海綿状血管

腫1名、その他の脳血管障害2名であった。ミトコンドリア病、ライソゾーム病、ペルオキシゾーム病、アミノ酸代謝異常、尿素サイクル異常、有機酸代謝異常、脂肪酸代謝異常、クレアチン代謝異常、糖代謝異常、神経伝達物質代謝異常、ビタミン・補酵素代謝異常といった先天代謝異常、変性疾患、免疫介在性てんかんの患者はいなかった。

治療は、薬物治療のみが30例、ACTH療法施行例が27例、ステロイドパルス施行例が2例、食事療法施行例が6例、てんかん外科手術施行例が37例であった。てんかん外科手術では、脳梁離断術施行例が29例で、その内、脳梁離断術のみが21例、脳梁離断術と迷走神経刺激術の併用が6例、脳梁離断術と迷走神経刺激術に多葉切除術や半球切除術を行ったものが1例ずつであった。病変切除・脳葉切除・離断や多葉切除・離断のみのものはいなかった。

発作予後は、発作が完全に消失したものは2例のみであった。特に危険な失立発作を有する17例で、失立発作が消失したものは3例しかなく、難治であることが確認された。この3例で、1例は薬物治療のみで、1例は薬物治療と脳梁離断術、1例は薬物治療と脳梁離断術と迷走神経刺激術を受けていた。ただし、失立発作は消失したが、強直発作や欠神発作は残存していた。

知的予後は、正常例が1例、軽度知的障害が9例、中等度知的障害が14例、重度知的障害が21例、最重度知的障害が40例であった。現在の社会生活は、就学前が4例、普通学級在籍が1例、特別支援学級・学校在籍が38例、就労訓練中が3例、障害者雇用で就労が4例、無職が12例、生活介護が必要な例が22例であった。

正常例は、登録時年齢9歳の女性で、発症が8歳。強直発作と欠神発作があったが欠神

発作は消失し、月単位の強直発作が残存、脳波では、全般性棘徐波と背景活動異常を有し、頭部MRIは異常なしで、現在普通学級に在籍している。

登録時年齢18歳以上の41例では、知的障害が軽度知的障害が3例、中等度知的障害が6例、重度知的障害が13例、最重度知的障害が19例で、就労しているものが4例で、社会生活予後は厳しかった。

以上から、発作症状では強直発作が最多で73例だが、中心的な発作と考えられる強直発作と欠神発作を有する例は25例と多くはなく、スパズムや失立発作を有する例が多かった。

脳波では、最も多く記録されていたのは全般性遅棘徐波であった。LGSでは、睡眠時の速律動が特徴的だが、速律動を記録できていた者は8例にとどまり、睡眠時脳波が記録できない可能性も考えられた。

結節性硬化症を含めて、脳の形態異常が判明したのは12例で、脳画像を撮る意義はあるが、それで原疾患が判明することは多くはなかった。

知的予後はほとんどが知的障害を有しており、長期的にも支援が必要な状況がうかがわれた。

#### D．考察

RESR研究にて得られた85例のLGS患者の特徴をまとめた。LGSは、強直発作や非定型欠神発作を中心とする多彩な発作症状と速律動(fast rhythm)や全般性遅棘徐波といった脳波所見から診断する。今回の症例で、強直発作は最も多く、73例で認め、欠神発作は30例で認めた。ただ、強直発作と欠神発作の双方を有する症例は25例と多くはなく、スパズムや失立発作を有する例が多かった。

それに対して、脳波は全般性遅棘徐波は64

例、その他の全般性棘徐波・多棘徐波は11例で認めたが、速律動は8例しか報告がなかった。LGSの診断基準として、全般性遅棘徐波を重視する医師が多い可能性が考えられた。

原疾患は、多くが原因不明であり、画像異常を認めるものは、結節性硬化症を含めた脳形成障害の12例で、全85例の一部であった。

治療では、てんかん外科手術を行っているものも多く、各手術の効果についても明らかにする必要性が高いと考えた。

知的障害は、ほとんどが知的障害を発症し、長期的な支援が必要な状況が明らかになった。

本研究は、本研究班の共同研究者が入力・登録した患者が主であり、全国の患者の全体像を反映したものではなかった。ただ、難治例が多く、予後も不良であることが確認できた。今後、本研究のデータをもとに、LGSの予後規定因子や薬物治療の選択肢が確認できる可能性を考えたい。

#### E．結論

LGSの患者は、令和元年12月現在で85名が登録されていた。

#### F．健康危険情報

なし

#### G．研究発表

##### 論文発表

1. West症候群に対するvigabatrinの有効性 . 廣恒実加, 下野九理子, 林 良子, 橘 雅弥, 岩谷祥子, 富永康仁, 松下賢治, 青天目信, 谷池雅子, 大園恵一 . 脳と発達, 51(4) : 240-244, 2019 .
2. West症候群を発症し、焦点発作が難治に経過したsolitary cortical tuberの1例 . 桑山良子, 青天目 信, 中井理恵, 谷河純平,

岩谷祥子, 富永康仁, 下野九理子, 柿田明美, 貴島晴彦, 大園恵一. 大阪てんかん研究会雑誌, 30(1): 13-17, 2019

3. レノックス・ガストー症候群. 青天目 信. 水澤英洋, 五十嵐 隆, 北川泰久, 高橋和久, 弓倉 整 監修・編集, 指定難病ペディア2019, 日本医師会雑誌 148(1): p.S103-104, 2019.

4. グルコーストランスポーター1欠損症. 青天目 信, 酒井規夫. 水澤英洋, 五十嵐 隆, 北川泰久, 高橋和久, 弓倉 整 編, 指定難病ペディア2019, 日本医師会雑誌. 148(1): p.S281, 2019.

5. Quantitative susceptibility mapping (QSM) evaluation of infantile neuroaxonal dystrophy. Fujiwara T, Watanabe Y, Tanaka H, Takahashi H, Nabatame S, Yi W, Tomiyama N. BJR Case Rep, 5(2): 2018078, 2019.

4. Genetic landscape of Rett syndrome-like phenotypes revealed by whole exome sequencing. Iwama K, Mizuguchi T, Takeshita E, Nakagawa E, Okazaki T, Nomura Y, Iijima Y, Kajiura I, Sugai K, Saito T, Sasaki M, Yuge K, Saikusa T, Okamoto N, Takahashi S, Amamoto M, Tomita I, Kumada S, Anzai Y, Hoshino K, Fattal-Valevski A, Shiroma N, Ohfu M, Moroto M, Tanda K, Nakagawa T, Sakakibara T, Nabatame S, Matsuo M, Yamamoto A, Yukishita S, Inoue K, Waga C, Nakamura Y, Watanabe S, Ohba C, Sengoku T, Fujita A, Mitsuhashi S, Miyatake S, Takata A, Miyake N, Ogata K, Ito S, Saitu H, Matsuishi T, Goto Y I, Matsumoto, N. J Med Genet, 56(6): 396-407, 2019.

6. Comprehensive analysis of coding variants highlights genetic complexity in

developmental and epileptic encephalopathy. Takata A, Nakashima M, Saitu H, Mizuguchi T, Mitsuhashi S, Takahashi Y, Okamoto N, Osaka H, Nakamura K, Tohyama J, Haginoya K, Takeshita S, Kuki I, Okanishi T, Goto T, Sasaki M, Sakai Y, Miyake N, Miyatake S, Tsuchida N, Iwama K, Minase G, Sekiguchi F, Fujita A, Imagawa E, Koshimizu E, Uchiyama Y, Hamanaka K, Ohba C, Itai T, Aoi H, Saida K, Sakaguchi T, Den K, Takahashi R, Ikeda H, Yamaguchi T, Tsukamoto K, Yoshitomi S, Oboshi T, Imai K, Kimizu T, Kobayashi Y, Kubota M, Kashii H, Baba S, Iai M, Kirara R, Hara M, Ohta M, Miyata Y, Miyata R, Takanashi J I, Matsui J, Yokochi K, Shimono M, Amamoto M, Takayama R, Hirabayashi S, Aiba K, Matsumoto H, Nabatame S, Shiihara T, Kato M, Matsumoto N. Nat Commun, 10(1): 2506, 2019.

7. Biallelic KARS pathogenic variants cause an early-onset progressive leukodystrophy. Itoh M, Dai H, Horike S I, Gonzalez J, Kitami Y, Meguro-Horike, Kuki I, Shimakawa S, Yoshinaga H, Ota Y, Okazaki T, Maegaki Y, Nabatame S, Okazaki S, Kawawaki H, Ueno N, Goto Y I, Kato, Y. Brain, 142(3): 560-573, 2019.

#### 学会発表

1. AAN2019, the 71st American Academy of Neurology Annual Meeting: 19.05.09, Philadelphia, USA. Genetic, Biochemical and Clinical Characteristics Correlations in Glucose Transporter 1 Deficiency Syndrome in a Single Center Study. Shin NABATAME, Rie NAKAI, Ryoko Hayashi, Junpei TANIGAWA, Koji TOMINAGA, Kuriko

KAGITANI-SHIMONO, Keiichi OZONO.

2. 第 13 回 香川小児てんかん懇話会 :  
19.09.13, 香川. ケトン食療法の実際・薬物  
療法併用の工夫. 青天目 信
3. 第 3 回 TG 学会 : 19.10.19, 東京. 長期  
間の高脂質食の継続が必要な GLUT1 欠損症の  
長期経過について. 青天目信
4. 第 53 回日本てんかん学会シンポジウム 8  
「小児期発症のてんかん性脳症 up to date」:  
19.10.31, 神戸. 先天性 GPI 欠損症. 青天目  
信

#### 教育・啓発事業

- 1 青天目 信。GLUT1欠損症の最近の話題。  
第6回glut1異常症患者会総会 : 19.8.31, 愛  
知・大府
- 2 谷河純平。大阪大学小児科でのとりくみ。  
第5回先天性GPI欠損症患者会 : 19.12.14,  
大阪
- 3 監修 藤井達哉、青天目信、編集 藤井達哉、  
青天目信。グルコーストランスポーター1欠  
損症ハンドブック。glut1異常症患者会

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

Aminoacyl-tRNA synthetases異常症とてんかんに関する研究

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

Aminoacyl-tRNA synthetases (ARSs)はタンパク合成に際して20種類のアミノ酸にそれぞれ対応するtRNAを合成する酵素である。17種類のARSsは細胞質とミトコンドリアで異なるが、3種類は共通で、計37種のARSsが存在する。ミトコンドリアtRNAは遺伝子名に2がつく。優性遺伝(AD)の場合はCharcot-Marie-Tooth (CMT)病のような末梢神経疾患を生じ、劣性遺伝(AR)の場合は白質脳症を呈する傾向がある。未診断疾患プロジェクトなどでの全エクソーム解析(WES)により5家系を診断した。

研究協力者

宮 冬樹：東京医科歯科大学 難治疾患研究所 医科学数理分野

角田達彦：東京医科歯科大学 難治疾患研究所 医科学数理分野

金村 米博：大阪医療センター 臨床研究センター 再生医療研究室

齋藤 伸治：名古屋市立大学大学院 医学研究科 新生児・小児医学分野

要 匡：成育医療研究センターゲノム医療部

柳久美子：成育医療研究センターゲノム医療部

小崎 健次郎：慶應義塾大学 医学部 臨床遺伝学センター

患者及びその両親から採血を行い、トリオで全エクソーム解析ないし全ゲノム解析を行った。研究は中央倫理審査をうけた。意思確認を行い、書面で同意を得た。患者は知的障害のある場合、両親から代諾を得た。

(倫理面への配慮)倫理面には十分配慮し、解析にあたっては全例で遺伝カウンセリングを実施した。

C. 研究結果

1) *WARS* (Tryptophanyl-tRNA synthetase)はADのdistal hereditary motor neuropathyの責任遺伝子である。重度知的障害、小頭症、髄鞘化遅延、てんかんの女兒で*WARS*の複合ヘテロ変異(CH)で同定した。

2) *MARS* (Methionyl-tRNA synthetase)はADの遅発型CMT責任遺伝子である。痙性麻痺、知的障害の同胞例において*MARS*のCH変異を同定した。

3) *AARS2* (Alanyl-tRNA synthetase 2)のAR変異では、大脳白質異常、知的障害や運動機能障害を認める。精神運動発達遅滞、

A. 研究目的

原因不明の小児神経疾患の責任遺伝子を検討する中で、Aminoacyl-tRNA synthetases (ARSs)が遺伝子が同定される場合がある。その臨床像を明らかにすることが目的である。

B. 研究方法

小脳萎縮の男児において *AARS2* の CH を同定した。

4) *PARS2* (Prolyl-tRNA synthetase 2) の AR 変異は小頭症、知的障害、てんかんや心臓疾患を認める。*PARS2* の CH を同定した。

5) *IRAS2* (Isoleucyl-tRNA synthetase 2) の AR 変異は CAGSSS 症候群 (Cataracts, GH deficiency, Sensory neuropathy, Sensorineural hearing loss, Skeletal dysplasia) の責任遺伝子である。同症状の男児で *IRAS2* の CH を同定した。

#### D. 考察

ARS はここ数年で注目されている新しい神経疾患群である。精神運動発達遅滞、てんかんなどが主訴となる場合が多い。白質異常、末梢神経障害、けいれんなどを呈する症例では ARS を念頭に置く必要がある。しかし、臨床像は多彩で全エクソーム解析ないし全ゲノム解析を行わないと確定診断は困難である。治療に関しては現時点では対症療法に留まる。

#### E. 結論

全エクソーム解析ないし全ゲノム解析により診断された ARSs の 5 家系を報告した。さらに病態を明らかにするためには、今後の症例の蓄積がまたれる。

#### F. 健康危険情報

なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Fiordaliso SK, Iwata-Otsubo A, Ritter AL, Quesnel-Vallières M, Fujiki K, Nishi E, Hancarova M, Miyake N, Morton

JEV, Lee S, Hackmann K, Bando M, Masuda K, Nakato R, Arakawa M, Bhoj E, Li D, Hakonarson H, Takeda R, Harr M, Keena B, Zackai EH, Okamoto N, Mizuno S, Ko J M, Valachova A, Prchalova D, Vlckova M, Pippucci T, Seiler C, Choi M, Matsumoto N, Di Donato N, Barash Y, Sedlacek Z, Shirahige K, Izumi K. Missense Mutations in NKAP Cause a Disorder of Transcriptional Regulation Characterized by Marfanoid Habitus and Cognitive Impairment. *Am J Hum Genet.* 2019 Nov 7;105(5):987-995. doi:

2. Sekiguchi F, Tsurusaki Y, Okamoto N, Teik KW, Mizuno S, Suzumura H, Isidor B, Ong WP, Haniffa M, White SM, Matsuo M, Saito K, Phadke S, Kosho T, Yap P, Goyal M, Clarke LA, Sachdev R, McGilivray G, Leventer RJ, Patel C, Yamagata T, Osaka H, Hisaeda Y, Ohashi H, Shimizu K, Nagasaki K, Hamada J, Dateki S, Sato T, Chinen Y, Awaya T, Kato T, Iwanaga K, Kawai M, Matsuoka T, Shimoji Y, Tan TY, Kapoor S, Gregersen N, Rossi M, Marie-Laure M, McGregor L, Oishi K, Mehta L, Gillies G, Lockhart PJ, Pope K, Shukla A, Girisha KM, Abdel-Salam GMH, Mowat D, Coman D, Kim OH, Cordier MP, Gibson K, Milunsky J, Liebelt J, Cox H, El Chehadeh S, Toutain A, Saida K, Aoi H, Minase G, Tsuchida N, Iwama K, Uchiyama Y, Suzuki T, Hamanaka K, Azuma Y, Fujita A, Imagawa E, Koshimizu E, Takata A, Mitsuhashi S, Miyatake S, Mizuguchi T, Miyake N, Matsumoto N. Genetic abnormalities in a large cohort of Coffin-Siris syndrome patients. *J Hum Genet.* 2019 Sep 17. doi: 10.1038/s10038-019-066

- 7-4. [Epub ahead of print]
3. Yamoto K, Saitsu H, Nishimura G, Kosaki R, Takayama S, Haga N, Tonoki H, Okumura A, Horii E, Okamoto N, Suzumura H, Ikegawa S, Kato F, Fujisawa Y, Nagata E, Takada S, Fukami M, Ogata T. Comprehensive clinical and molecular studies in split-hand/foot malformation: identification of two plausible candidate genes (LRP6 and UBA2). *Eur J Hum Genet.* 2019 Jul 22. doi: 10.1038/s41431-019-0473-7. [Epub ahead of print]
4. Snijders Blok L, Kleefstra T, Venselaar H, Maas S, Kroes HY, Lachmeijer AMA, van Gassen KLI, Firth HV, Tomkins S, Bodek S; DDD Study, Öunap K, Wojcik MH, Cunniff C, Bergstrom K, Powis Z, Tang S, Shinde DN, Au C, Iglesias AD, Izumi K, Leonard J, Abou Tayoun A, Baker SW, Tartaglia M, Niceta M, Dentici ML, Okamoto N, Miyake N, Matsumoto N, Vitobello A, Faivre L, Philippe C, Gilissen C, Wiel L, Pfundt R, Deriziotis P, Brunner HG, Fisher SE. De Novo Variants Disturbing the Transactivation Capacity of POU3F3 Cause a Characteristic Neurodevelopmental Disorder. *Am J Hum Genet.* 2019 ;105:403-412.
5. Miyamoto S, Nakashima M, Ohashi T, Hiraide T, Kurosawa K, Yamamoto T, Takanashi J, Osaka H, Inoue K, Miyazaki T, Wada Y, Okamoto N, Saitsu H. A case of de novo splice site variant in SLC35A2 showing developmental delays, spastic paraplegia, and delayed myelination. *Mol Genet Genomic Med.* 2019 Aug;7(8):e814. doi: 10.1002/mgg3.814. Epub 2019 Jun 23. *Endocr J.* 2019 Jul 10. doi: 10.1507/endocrj.EJ18-0564. [Epub ahead of print]
6. Yamamoto T, Imaizumi T, Yamamoto-Shimajima K, Lu Y, Yanagishita T, Shimada S, Chong PF, Kira R, Ueda R, Ishiyama A, Takeshita E, Momosaki K, Ozasa S, Akiyama T, Kobayashi K, Oomatsu H, Kitahara H, Yamaguchi T, Imai K, Kurahashi H, Okumura A, Oguni H, Seto T, Okamoto N. Genomic backgrounds of Japanese patients with undiagnosed neurodevelopmental disorders. *Brain Dev.* 2019 Jun 3. pii: S0387-7604(18)30592-8.
7. Atsushi Takata, Mitsuko Nakashima, Hirotomo Saitsu, Takeshi Mizuguchi, Satomi Mitsuhashi, Yukitoshi Takahashi, Nobuhiko Okamoto, Hitoshi Osaka, Kazuyuki Nakamura, Jun Tohyama, Kazuhiro Haginoya, Saoko Takeshita, Ichiro Kuki, Tohru Okanishi, Tomohide Goto, Masayuki Sasaki, Yasunari Sakai, Noriko Miyake, Satoko Miyatake, Naomi Tsuchida, Kazuhiro Iwama, Gaku Minase, Futoshi Sekiguchi, Atsushi Fujita, Eri Imagawa, Eriko Koshimizu, Yuri Uchiyama, Kohei Hamana, Chihiro Ohba, Toshiyuki Itai, Hiromi Aoi, Ken Saida, Tomohiro Sakaguchi, Kouhei Den, Rina Takahashi, Hiroko Ikeda, Tokito Yamaguchi, Kazuki Tsukamoto, Shinsaku Yoshitomi, Taikan Oboshi, Katsumi Imai, Tomokazu Kimizu, Yu Kobayashi, Masaya Kubota, Hirofumi Kashii, Shimpei Bab, Mizue Iai, Ryutaro Kira, Munetsugu Hara, Masayasu Ohta, Yohane Miyata, Rie Miyata, Jun-ichi Takanashi, Jun Matsui, Kenji Yokochi, Masayuki Shimono, Masano Amamoto, Rumiko Takayama, Shinichi Hirabayashi, Kaori Aiba, Hiroshi Mat

- sumoto, Shin Nabatame, Takashi Shiihara, Mitsuhiro Kato & Naomichi Matsumoto Comprehensive analysis of coding variants highlights genetic complexity in developmental and epileptic encephalopathy. *Nature communications* 2019 ;10:2506.
8. Tetsuya Niihori Koki Nagai Atsushi Fujita Hirofumi Ohashi Nobuhiko Okamoto Satoshi Okada Atsuko Harada Hiroataka Kihara Thomas Arbogast Ryo Funayama Matsuyuki Shirota Keiko Nakayama Taiki Abe Shin-ichi Inoue I-Chun Tsai Naomichi Matsumoto Erica E. Davis Nicholas Katsanis Yoko Aoki Germline-Activating RAS2 Mutations Cause Noonan Syndrome. *Am J Hum Genet* 2019 ;104:1233-1240.
9. Horinouchi T, Morisada N, Uemura H, Kobayashi D, Nozu K, Okamoto N, Iijima K. Male CDPX2 patient with EBP mosaicism and asymmetrically lateralized skin lesions with strict midline demarcation. *Am J Med Genet A*. 2019 Apr 29. doi: 10.1002/ajmg.a.61159.
10. Uehara T, Suzuki H, Okamoto N, Kondoh T, Ahmad A, O'Connor BC, Yoshina S, Mitani S, Kosaki K, Takenouchi T. Pathogenetic basis of Takenouchi-Kosaki syndrome: Electron microscopy study using platelets in patients and functional studies in a *Caenorhabditis elegans* model. *Sci Rep*. 2019;9:4418.
11. Raible SE, Mehta D, Bettale C, Fioridaliso S, Kaur M, Medne L, Rio M, Han E, White SM, Cusmano-Ozog K, Nishi E, Guo Y, Wu H, Shi X, Zhao Q, Zhang X, Lei Q, Lu A, He X, Okamoto N, Miyake N, Piccione J, Allen J, Matsumoto N, Pipan M, Krantz ID, Izumi K. Clinical and molecular spectrum of CHOPS syndrome. *Am J Med Genet A*. 2019 ;179:1126-1138.
12. Iwama K, Mizuguchi T, Takeshita E, Nakagawa E, Okazaki T, Nomura Y, Iijima Y, Kajiura I, Sugai K, Saito T, Sasaki M, Yuge K, Saikusa T, Okamoto N, Takahashi S, Amamoto M, Tomita I, Kumada S, Anzai Y, Hoshino K, Fattal-Valevski A, Shiroma N, Ohfu M, Moroto M, Tanda K, Nakagawa T, Sakakibara T, Nabatame S, Matsuo M, Yamamoto A, Yukishita S, Inoue K, Waga C, Nakamura Y, Watanabe S, Ohba C, Sengoku T, Fujita A, Mitsuhashi S, Miyatake S, Takata A, Miyake N, Ogata K, Ito S, Saitsu H, Matsuishi T, Goto YI, Matsumoto N. Genetic landscape of Rett syndrome-like phenotypes revealed by whole exome sequencing. *J Med Genet*. 2019 Mar 6. pii: jmedgenet-2018-105775. doi: 10.1136/jmedgenet-2018-105775
13. Okamoto N, Takata A, Miyake N, Matsumoto N. RALA mutation in a patient with autism spectrum disorder and Noonan syndrome like phenotype. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2019 Feb 13. doi: 10.1111/cga.12327.
14. Yamamoto-Shimajima K, Okamoto N, Matsumura W, Okazaki T, Yamamoto T. Three Japanese patients with 3p13 microdeletions involving FOXP1. *Brain Dev*. 2019;41:257-262.
15. Umeki I, Niihori T, Abe T, Kanno SI, Okamoto N, Mizuno S, Kurosawa K, Nagasaki K, Yoshida M, Ohashi H, Inoue SI, Matsubara Y, Fujiwara I, Kure S, Aoki Y. Delineation of LZTR1 mutation-positive patients with Noonan syndrome and identification of LZTR1 binding to RAF

1-PPP1CB complexes. Hum Genet. 2019 ;13  
8:21-35.

H . 知的財産権の出願・登録状況  
（予定を含む。）  
該当なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
研究分担報告書

てんかんのある乳幼児における保育所就園及び保護者就業に関する予備的調査

分担研究者 伊藤 進 東京女子医科大学小児科 助教

研究要旨

てんかんのある乳幼児における保育所就園及び保護者就業に関する実態について全国の複数施設において調査を実施した。

2019年12月～2020年2月に調査施設を受診した15歳以下の患児のうち、小学校就学前にてんかんと診断された患児について、その保護者に対し匿名形式のウェブアンケート調査を実施した。

計89名より回答を得た。保育所への通園経験は49.4%にあり、入園や通園の条件や制限は24.4%、通園時間内のてんかん発作は75.0%、重積発作は12.5%、発作による救急車搬送は22.5%、発作に関連した外傷は10.0%にあった。また、母親のうち22.9%に就労に影響があった。

一部のてんかんの患児においては入園や通園に条件や制限があり、また、その母親においては就労への影響があることが示唆された。てんかんのある乳幼児における保育のガイドラインの策定が必要である。

研究協力者

西川愛子 東京女子医科大学 小児科

A. 研究目的

てんかんのある乳幼児においては、保育所（保育園）への入園が困難であったり、また、入園や通園に様々な条件や制限を必要としたりすることを、日常診療においてはしばしば経験するが、本邦においてはその実態がいまだに明確となっていない。乳児期に発症する難治性てんかんの代表であるDravet症候群とWest症候群の患者家族会の共同調査においては、患児の就園率は低率、入園や通園の条件や制限は高率、さらに、その保護者、特に母親の就業率は低率であることを報告している1)。また、様々なてんかんを対象とした当科の予備的調査においても、同様に患児の入園や通園の条件や制限は高率、また、その保護者、特に母親の就業への影響が高率であることを報

告している2)。しかし、それらの調査は、一部の難治性てんかん、あるいは、一部の地域のみを対象としているため、本邦全体、てんかん全体の実態を解明するためには、さらなる調査が必要である。

そこで、我々は本研究班に属する全国の複数施設に通院中のてんかんのある患児において、保育所就園と保護者就業に関する調査を実施した。

B. 研究方法

2019年12月～2020年2月の一定期間に調査施設を受診した15歳以下の患児のうち、小学校就学前にてんかんないし熱性けいれんと診断された患児について、その保護者に対して匿名形式のウェブアンケート調査を実施し、うち、てんかんの患児について解析した。

調査施設は、国立病院機構静岡・てんかん神経医療センター小児科、埼玉県立小児

医療センター神経科、国立病院機構長崎医療センター小児科、昭和大学病院小児科、岡山大学病院小児科、愛知医科大学病院小児科、北海道大学病院小児科、当科（順不同）の全国計 8 施設とした。

なお、本研究は、当学倫理委員会の承認（承認番号 5339）の下、保護者より同意を得て実施した。

## C. 研究成果

### （1）患者背景

計 89 名（回収率 22.6%、計 21 都道府県）より回答を得た。年齢（2019 年 4 月 1 日時点）は中央値 6 歳（範囲：0～14 歳）、てんかん発症年齢は中央値 0 歳（範囲：0～6 歳）であった。また、抗てんかん薬内服経験ありは 88 名（98.9%）、抗てんかん薬内服開始年齢は中央値 1 歳（範囲：0～10 歳）、てんかん発作頻度（小学校就学前の最も多い時）は毎日 46 名（21.7%）、週 1 回以上 15 名（16.9%）、月 1 回以上 8 名（9.0%）、年 1 回以上 10 名（11.2%）、年 1 回未満 10 名（11.2%）であった。また、調査日時点において、無発作 12 か月以上は 19 名（21.3%）、抗てんかん薬内服ありは 83 名（93.3%）であった。さらに、精神運動発達遅滞は 72 名（80.9%）、発達障害は 27 名（30.3%）で合併しており、医療的ケアは 7 名（7.9%）（経管栄養・胃ろう栄養 6 名、在宅酸素 4 名等〔気管切開・在宅人工呼吸器 0 名〕）が必要としていた。

### （2）保育所通園歴

保育所への通園経験は 89 名中 44 名（49.4%）にあり、通園開始年齢は中央値 1 歳（範囲：0～4 歳）であった。てんかん発症時期は入園申込前 21 名（51.2%）、入園決定後ないし通園開始後 20 名（48.8%）

（不明 3 名）、保育所への告知時期は入園申込時ないし入園決定前 19 名（46.3%）、入園決定後ないし通園開始後 20 名（48.8%）、告知なし 2 名（4.9%）（不明 3 名）であった。また、てんかんを理由として、7 名（15.9%）で入園拒否、4 名（9.1%）で退園を経験していた。なお、7 名の医療的ケアを必要としていた患児のうち、通園経験のある患児はいなかった。

入園や通園の条件や制限は 41 名中 10 名（24.4%）にあり、通園日数制限 3 名（7.3%）、通園時間制限 7 名（17.0%）、園内活動制限 5 名（12.2%）、プール不可 4 名（9.8%）、園外活動制限 5 名（12.2%）、保護者同伴 1 名（2.4%）、保護者待機 3 名（7.3%）（重複あり）であった。

### （3）保育所通園時間内の抗てんかん薬の対応

抗てんかん薬の定時内服は必要とした 17 名中 10 名（58.8%）で対応不可、発熱時の坐剤頓用は必要とした 19 名中 10 名（52.6%）で対応不可、発作時の坐剤頓用は必要とした 23 名中 10 名（43.5%）で対応不可であった。

### （4）保育所通園時間内のてんかん発作

保育所への通園時間内のてんかん発作は、詳細な回答のあった 40 名中 30 名（75.0%）にあり、発作頻度（最も多い時）は毎日 10 名（25.0%）、週 1 回以上 3 名（7.5%）、月 1 回以上 6 名（15.0%）、年 1 回以上 8 名（20.0%）、年 1 回未満 3 名（7.5%）であった。また、そのうち、全般強直間代発作は 16 名（40.0%）、重積発作は 5 名（12.5%）、発作による救急車搬送は 9 名（22.5%）、発作に関連した外傷は 4 名（10.0%）で経験があった。

#### (5) 保育所非通園者

保育所への通園経験のない患児においては、詳細な回答のあった36名のうち、23名(63.9%)は入園を希望せず、7名(19.4%)は入園を希望したができなかった。通園を希望しなかった理由として、15名(41.7%)は療育施設への通園、9名(25.0%)はてんかん、3名(13.0%)は医療的ケア(重複あり)を挙げていた。また、6名(16.7%)はてんかん、4名(11.1%)は医療的ケアを理由に入園を拒否されていた。

#### (6) 保護者就業

保育園の入園や通園に関連した保護者の就業について、詳細な回答のあった70名の母親のうち、16名(22.9%)が就労に影響があり、常勤のまま勤務時間短縮4名(5.7%)、常勤から非常勤に変更1名(1.4%)、常勤から退職4名(5.7%)、常勤に就労できず1名(1.4%)、非常勤に就労できず6名(8.6%)であった。また、同様に70名の父親のうち、1名(1.4%)が就労に影響があり、常勤から非常勤に変更であった。

#### D. 考察

本調査においては、乳幼児期にてんかんを発症した患児における保育所就園率は全年齢で49.4%であり、同年度における全国の5歳以下の保育所の利用率である45.8%と同程度であった<sup>3)</sup>。先行調査における保育所の利用率は、Dravet症候群及びWest症候群を対象とした調査においては5歳以下で各々25.0%、36.8%と低率であるものの<sup>1)</sup>、当科の乳幼児期にてんかんを発症した患児を対象とした調査においては全年齢で42.5%と全国の利用率と同程度であった

2)。よって、乳幼児期に発症する難治性てんかんの一部においては利用率は低率となる一方、てんかんの全体においては利用率は同程度であることが示唆された。しかし、本調査においては、調査数が限られることから、さらに大規模な調査が必要と考えられる。

一方、おおよそ4人に1人の患児には入園や通園の条件や制限があり、一部の患児においては園内外の活動の制限のみならず、通園の日数や時間の制限もあることが、先行研究に引き続き示唆された。

また、半数前後の患児においては、抗てんかん薬の定時内服および発熱時や発作時の坐剤の頓用の対応が不可となっており、今後も非医療者も一定の条件下で使用できることが周知されていくことが期待される。

本調査においては、おおよそ4人に3人の患児には通園時間内でのてんかん発作があり、重積発作は1割、救急車搬送は2割、発作関連外傷は1割で経験があった。現状においては、保育所におけるてんかん発作の対応は専ら保育所の職員と保護者や主治医との間で個別に取り決めていていると考えられ、今後はてんかんのある乳幼児における保育のガイドラインが策定されることが期待される。

保育所への通園経験のない患児においては、通園を希望しなかった理由として、半数近くが療育施設への通園を挙げており、合併する精神運動発達遅滞や発達障害にも対応できる、保育と療育の機能を兼ね備えた“療保連携型”の保育所が増加することが期待される。

保育園の入園や通園に関連した保護者の就業については、4人に1人近くの母親において就労に影響があり、それまでの就労を継続できない、あるいは、就労が困難と

なることが、先行研究に引き続き示唆され、今後も就労が困難な保護者に対する支援が期待される。

#### E. 結論

てんかんのある乳幼児においては、一部の患児における就園率の低下、入園や通園の条件や制限、その保護者、特に母親における就労への影響が、引き続き示唆された。今後は、より大規模な調査による正確な実態の解明、また、てんかんのある乳幼児における保育のガイドラインの策定が必要である。

#### 文献

1. 伊藤進, 黒岩ルビー, 浅川奈緒子, 本田香織, 森祐子, 林祐子. 乳児期発症難治性てんかんにおける保育所就園及び保護者就業についての実態調査. てんかん研究 2018;36:42-51.
2. 伊藤進. てんかんのある乳幼児における保育所就園及び保護者就業に関する予備的調査. 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平成30年度 総括・分担研究報告書.
3. 厚生労働省. 保育所等関連状況取りまとめ(平成31年4月1日). <https://www.mhlw.go.jp/content/11907000/000544879.pdf>

F. 健康危険情報  
なし。

#### G. 研究発表 論文発表

- 1) Oguni H, Nishikawa A, Sato Y, Otani Y,

Ito S, Nagata S, et al. A missense variant of SMC1A causes periodic pharmaco-resistant cluster seizures similar to PCDH19-related epilepsy. *Epilepsy Res* 2019;155:106149.

2) Okanishi T, Fujimoto A, Kanai S, Sakuma S, Ito S, Okanari K, et al. Association between diffuse cerebral MRI lesions and the occurrence and intractableness of West syndrome in tuberous sclerosis complex. *Epilepsy Behav* 2019:106535.

3) 伊藤進. ウエスト症候群. ともしび 2020年2月号. p.3-8, 2020

4) 伊藤進. ドラベ症候群. ともしび 2020年1月号. p.4-8, 2020

5) 伊藤進. 30 ウエスト症候群 [指定難病145]. 日本医師会雑誌 148 特別号(1) 指定難病ペディア 2019. p.106, 2019

6) 伊藤進. 62 ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん [指定難病 143]. 日本医師会雑誌 148 特別号(1) 指定難病ペディア 2019. p.125-126, 2019

#### 学会発表

1) 伊藤進. 小児難治性てんかんの治療(ケトン食・ACTHを含む). 第52回日本てんかん学会学術集会記念シンポジウム. 2019年12月11日

2) 伊藤進, 西川愛子, 永田智. 少量フェノバルビタールが著効した治療抵抗性ミオクロニー欠神てんかんの一例. 第71回日本小児神経学会関東地方会. 2019年9月28日.

3) 谷口直子, 西川愛子, 伊藤進, 永田智. ACTH療法によりてんかん発作が誘発された4症例の検討. 第61回日本小児神経学会学術集会. 2019年6月1日

4) 西川愛子, 伊藤進, 大谷ゆい, 永田智.

West 症候群の ACTH 療法後再発例に対する臨床像についての検討. 第 61 回日本小児神経学会学術集会

教育・啓発事業にかかる実績：

第 6 回 DKF (ドラベ症候群患者家族会)「ドラベ症候群における食事療法アップデート」, 2019 年 5 月 12 日、エーザイ株式会社東京コミュニケーションオフィス (東京)

2019 度東京女子医科大学教員免許状更新講習、「てんかんや熱性けいれんなどのけいれん性疾患」, 2019 年 8 月 2 日、東京女子医科大学 (東京)

第 21 回子どもてんかんセミナー、「子ども

てんかんの基礎知識」, 2019 年 8 月 27 日、東京都障害者福祉会館 (東京)

第 3 回東京女子医科大学ケトン食療法セミナー、2019 年 12 月 7 日、東京女子医科大学 (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  
なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

稀少難治性てんかんのレジストリ構築および  
ビタミンB6依存性てんかんの実態解明に関する研究

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、我が国における稀少難治性てんかんの全体像を明らかにすることおよび、治療・診療経過研究を円滑に行えるようにすることである。我々は、診療中の難治性てんかん症例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20例を含む計28例であった。また、ビタミンB6依存性てんかんの実態を明らかにするために、全国調査を実施する際に必要となる診断基準案を作成した。これらの成果により、稀少難治性てんかんの実態解明が進むと考えられる。

A．研究目的

我が国での稀少難治性てんかんの実態解明のために、全国的な協力体制の下でその頻度、内訳、治療方法、経過などを集計し解析することが必要である。このレジストリを構築することによって、我が国における稀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。また、ビタミンB6依存性てんかんは治療可能な疾患であるにもかかわらず、十分に診断・治療がなされているとは言い難い。本疾患の患者の予後や生活の質の改善につなげるために、その実態を明らかにし、診断および治療を含む包括的な診療指針を作成することを目的とした。

B．研究方法

愛知医科大学病院で診療している、稀少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。

ビタミンB6依存性てんかんについては、既診断症例の情報を、様々な学会・電子ジャーナルなどを通じて収集した。発作症状・薬剤の効果・脳波所見など、早期診断に有用な情報に注目して情報を解析し、暫定診断基準を作成した。

（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は、生年月日および各施設におけるIDのみとし、当施設以外ではレジストリから個人の特定を行うことができないように配慮した。本研究についての情報を当施設のホームページに掲載し、本研究についての問い合わせ、および参加の是非についての患者の希望を表明できるようにした。ビタミンB6依存性てんかんの情報収集、暫定診断基準については、患者およびその個人情報を扱わなかった。

## 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21例、Dravet症候群2例、進行性ミオクローヌステんかん（PME）1例、PCDH19関連てんかん1例、遊走性焦点発作を伴う焦点てんかん1例、その他の未決定てんかん2例の登録を行った。點頭てんかん症例の原因疾患は、21トリソミー、周産期脳障害（低酸素性虚血性脳障害）、LIS1遺伝子異常による滑脳症、結節性硬化症、CDKL5遺伝子変異、GNAO1変異と多様であった。RESR-1680はPPP3CA遺伝子にヘテロ接合性のde novo変異が同定された。PPP3CAはカルシニューリン機能に関与し、Ca<sup>++</sup>を介した信号伝達を行っている。難治てんかんの原因遺伝子として、細胞内カルシウム信号伝達系も重要と考えられた。今年度に遺伝子変異が同定されたGNAO1変異症例は生後2か月で焦点発作、3か月で點頭てんかんを発症し、生後早期発症で難治が予想されたにもかかわらず、幼児期に入るとてんかん発作は認められなくなった。この臨床経過はGNAO1変異の特徴である可能性がある。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、ほとんどの症例で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、おおむね症例で良好であった。

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。ピラセタム、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。その後PER

を追加したが、自制内の眠気を認めるもののミオクローヌス・発作ともに改善傾向で、本人の希望のもと内服を継続している。

その他の未決定てんかん2例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。CDKL5遺伝子変異が同定されたRESR-1080は2か月時の焦点発作、3か月時のスパズムで発症した。TPMおよびVGBの内服で発作回数の減少を認め、3歳時にVGBを終了した。現在は週単位の焦点発作を認め、最重度の発達遅滞を呈している。

登録を行った症例については縦断的研究（RESR-L14）を通じて臨床症状の経年的変化の登録を行った。これらの症例を登録したレジストリを用いることにより、我が国における希少難治性てんかんの年間発生数、臨床症状、治療内容、予後などの全体像が明らかになることが期待できる。

ビタミンB6依存性てんかんについては、既診断症例の情報から、その診断にはビタミンB6製剤が有効であるといった臨床症状が重要であり、いくつかのビタミンB6代謝物の血中・髄液中の濃度や、既報告の関連遺伝子（ALDH7A1、PNPO、PROSC）変異が参考となると考えられた。それらの要素を取り入れた暫定診断基準案を作成した（資料）。

## D . 考察

レジストリ登録症例は漸増しており、多彩な臨床経過についての情報が蓄積されつつある。また、ペランパネル、スチリペントール、ルフィナミドなどの新規抗てんかん薬が我が国でも使用可能となり、難治てんかんに対する治療選択肢も広がっている。本研究で全国的なレジストリ登録を行うことによって、症例の把握とともに、より効果的な治療方針の開発につなげたい。

ビタミンB6依存性てんかんについては、レジストリへの登録が未だない状況である。今回作成した暫定診断基準を用いて、全国規模での症例調査を行うことが、ビタミンB6依存性てんかんの実態を明らかにするとともに、診断および治療を含む包括的な診療指針を作成することにつながると考えられる。

#### E . 結論

レジストリへの登録を継続して行った。登録された症例の大部分は非常に難治な症例であった。*CDKL5*、*PPP3CA*、*GNAO1*などの責任遺伝子が同定される症例も徐々に増加し、データベースとしての価値は高まっている。また、ビタミンB6依存性てんかんについて暫定診断基準案を作成した。今後も症例の経過を追跡し、レジストリの充実を図るとともに、我が国におけるビタミンB6依存性てんかんの実態解明を行いたい。

#### G . 研究発表

##### 論文発表

1. Okumura A, Kurahashi H, Iwayama H, Numoto S. Serum carnitine levels of children with epilepsy: Related factors including valproate. *Brain Dev.* 2019 Jun;41(6):516-521.
2. Okumura A, Shimojima K, Kurahashi H, Numoto S, Shimada S, Ishii A, Ohmo

ri I, Takahashi S, Awaya T, Kubota T, Sakakibara T, Ishihara N, Hattori A, Torisu H, Tohyama J, Inoue T, Haibara A, Nishida T, Yuhara Y, Miyama K, Tanaka R, Hirose S, Yamamoto T. PRRT2 mutations in Japanese patients with benign infantile epilepsy and paroxysmal kinesigenic dyskinesia. *Seizure.* 2019 Oct;71:1-5.

3. Yamoto K, Saitsu H, Nishimura G, Kosaki R, Takayama S, Haga N, Tonoki H, Okumura A, Horii E, Okamoto N, Suzumura H, Ikegawa S, Kato F, Fujisawa Y, Nagata E, Takada S, Fukami M, Ogata T. Comprehensive clinical and molecular studies in split-hand/foot malformation: identification of two plausible candidate genes (LRP6 and UBA2). *Eur J Hum Genet.* 2019 Dec;27(12):1845-1857.
4. Yamamoto T, Imaizumi T, Yamamoto-Shimojima K, Lu Y, Yanagishita T, Shimada S, Chong PF, Kira R, Ueda R, Ishiyama A, Takeshita E, Momosaki K, Ozasa S, Akiyama T, Kobayashi K, Omatsu H, Kitahara H, Yamaguchi T, Imai K, Kurahashi H, Okumura A, Oguni H, Seto T, Okamoto N. Genomic backgrounds of Japanese patients with undiagnosed neurodevelopmental disorders. *Brain Dev.* 2019 Oct;41(9):776-782.

##### 学会発表

1. 奥村彰久 . 新規抗てんかん薬時代でのてんかん治療～カルニチン欠乏症の診断・治療指針2018を含めて～ . 第6回栃木小児神経学術講演会、宇都宮、2019.4.12.

2. 奥村彰久 .新規抗てんかん薬時代のてんかん診療 .Epilepsy Expert Meeting Pediatrics、名古屋、2019.6.2
  3. 奥村彰久 .日常診療におけるカルニチン欠乏症～てんかん患者を中心に～ .Carnitine Forum 2019、名古屋、2019.8.29
  4. 奥村彰久 .プライマリーケアから考えるてんかん診療 .福井県小児科医会学術講演会、福井、2019.9.14.
  5. Akihisa Okumura. Classification of neonatal seizures. The 15th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology, Kuala Lumpur, 2019.9.21.
  6. Akihisa Okumura, Hirokazu Kurahashi, Shingo Numoto. Serum Carnitine Levels of Children with Epilepsy: Related Factors Including Valproate. 第53回日本てんかん学会学術集会、神戸、2019.11.1.
- 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  
臨床研究企画管理部 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もとに研究者、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っている。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ってデータ固定し、年次報告等も対応している。解析責任者に送付する解析用データセットの整形に関しても、その作業工程は効率化され、迅速かつ質を維持したまま解析担当者に渡されている。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し、最終解析結果のレビューを行った。加えて、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RES-P17、死因研究J-RESG-COD)が立案され、開始支援を行った。R元年度中に新規研究を開始し、データ管理を行っている。

A．研究目的

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

ら、結果公表に至る一連の作業を監視し、正確な情報発信を速やかに行う事により、科学的エビデンスの創生に努めることが我々の使命である。特殊な実験的環境下で得られる臨床研究の成果をより広い患者集団へ適用することの妥当性評価を行うためには、臨床研究参加から漏れた患者・疾患情報の把握が必要であり、これをレジストリ研究で補うことが可能である。特殊な疾患群の長期予後把握の為に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. 難治性で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)

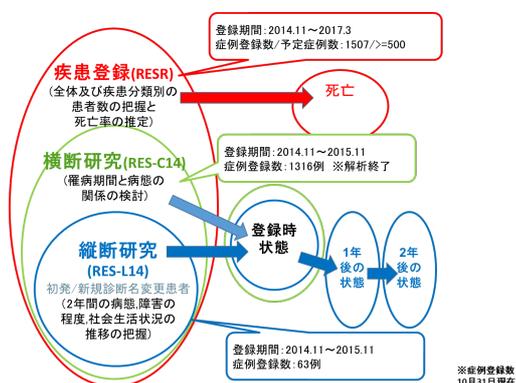
本研究はヘルシンキ宣言、臨床研究に関する倫理指針、疫学研究に関する倫理指針に基づいて行われ、研究開始に先立ち、各施設の倫理審査委員会あるいは IRB より審査承認を得て行われる。登録に先立ち、被験者より(説明をした上での)文書による同意を得る。知的障害など同意能力がないと客観的に判断される場合、15 歳未満の場合は代諾者(当該被験者の法定代理人等、被験者の意思及び利益を代弁できると考えられる者)から同意を取得し、筆記困難な被験者については代筆者より署名を得る。本研究では、通常診療で行われる検査に加え、定期的にてんかん発作の状況や日常生活の満足度に関するアンケートや聞き取り調査、及び発達と行動の評価を行う。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配慮する。

## C．研究結果

### 1. 適切な試験デザインの選択とシステム構築

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

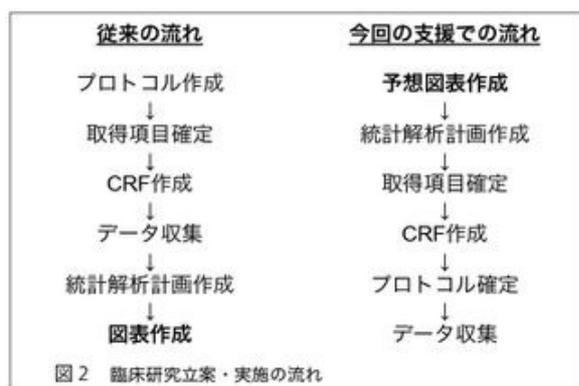
(図 1. 目的と研究デザイン)



### 2. システム構築とデータマネジメント計画立案

データ取得、データマネジメントについて、労力と品質の最適化をはかるため、プロトコル作成時に論文完成時の予想図表を作成し、これを基に、研究者、生物統計家、データマネージャー、システムエンジニアが一同に介して議論を重ねる手法をとった。データ解析時に得られるであろう予想図表(Mockups)を研究者と共に作成し、これを実現するための統計解析計画(Statistical Analysis Plan, SAP)を作成した。SAP により研究代表者の研究目的をより明確化し、そこから疾患レジストリ/データベースの構造決定、横断的臨床研究、縦断的臨床研究を分離、取得するデータ項目の確定を行った後、症例報告書(Case Report Form, CRF)作成、最後にプロトコルを確定した(図 2)。

(図 2. 臨床研究立案・実施の流れ)



データ取得ならびにデータマネジメントには疾患登録と臨床研究を連動して運用できる EDC システムとして当院データセンターで運用実績のある Ptosh を採用した。疾患レジストリ、複数の臨床研究において発番機能を利用可能である EDC-Ptosh を利用することにより、3 つの研究をリンクさせて同時にスタートさせる仕様を決定した。個人情報になり得る項目は疾患レジストリでのみ取得され、残る 2 つの臨床研究はレジストリで発番された登録番号にて全て管理可能とした。

### 3. データマネジメント計画の運用を通じた有効性検討

2014 年 5 月頃より試験開始準備に取り組んだ後、2014 年 11 月より登録を開始した。試験開始後は、下記の通り予定を上回る速度で疾患登録・症例登録が進み (表 1)、データマネジメント計画に併せた実務遂行が出来た。具体的には、EDC に内蔵させたシステムを利用し、必要な調査票未提出症例に関する督促メール送信、不整合箇所を確認するためのクエリ発行、施設からの修正依頼への対応としてのデータクリーニングを行った。

(表 1. 2020 年 3 月 31 日現在までの試験進捗)

試験名	IRB 承認施設数	症例登録数
疾患登録 (RESR)	26 施設 36 診療科	2733 (予定≧=500)

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、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。第 3 回解析用データ (2017 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、2018 年 3 月に統計解析責任者にデータを提出した。第 4 回解析用データとして、2018 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、2019 年 3 月に統計解析責任者にデータを提出した。今回 2019 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、2019 年 12 月に統計解析責任者にデータを提出した。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い、試験を開始した後、円滑に遂行されるようデータ管理をはじめとする研究実施支援を行った。

- (1) 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, 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。

(表2. 2020年3月31日現在までの試験進捗)

試験名	IRB 承認施設数	症例登録数
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)	5(症例登録 4施設、解析 1施設)	14 (目標 150例)

- (2) てんかんの死因に関する横断調査 (JRESG-COD, 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。

(表3. 2020年3月31日現在までの試験進捗)

試験名	IRB 承認施設数	症例登録数
てんかんの死因に関する横断調査 (J-RESG-COD)	11	43 (目標 165例)

#### 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こたえるため、

- ・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)」

という3つの研究に分け、それぞれの研究で明らかにしたい点について予想図表案として可視化し、SAP を作成してから CRF 構築を行い、プロトコルを確定するという方式を採用することにより、必要な評価項目を効率的かつ取り漏ら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が立案され、レジストリデータの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

該当なし

H．知的財産権の出願・登録状況

( 予定を含む。 )

1．特許取得 なし

2．実用新案登録

3．その他 なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

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94名の調査研究を行なった。また、欠神を伴う眼瞼ミオクローヌスに関して指定難病適応に向けた予備調査および文献検討を行なった。

A．研究目的

稀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。

欠神を伴う眼瞼ミオクローヌスに関して、指定難病への申請を行なうための基礎調査を行なう。

B．研究方法

全国調査研究を北海道地区において継続的に行なった。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、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、北海道大学病院自主臨床研究委員会に提出し、同年3月27日に承認を得た。

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。研究実施に際しては、情報公開文書を北海道大学病院ホームページに記載し、あらかじめオプトアウトの機会を説明し公開した。

C．研究結果

94例（男50例、女44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：23例、症候性局在関連てんかん：50例、未決定てんかん：6例であった。特発性全般てんかん症例：13例、特発性局在関連てんかん：2例であった。

原因は脳血管障害：6例、感染症：7例、皮質形成異常：6例、脳腫瘍：4例、Dravet症候群：4例、海馬硬化症：6例、結節性硬化症：2例、大田原症候群：1例、West症候群：5例、Angelman症候群：2例、MELAS：2例、Doose症候群：1例、HHE：1例、裂脳症：1例、Menkes病：1例、全前脳胞症：1例、DRPLA：1例、SCN8A異常：1例、視床下部過誤腫：1例、Leigh脳症：1例、半球巨脳症：1例、不明：39例であった。

欠神を伴う眼瞼ミオクローヌスに関して指定難病適応に向けた予備調査を行なった。

日本国内では、実態調査が行なわれておらず不明である。英国の報告では16歳以上の成人てんかんにおける2.7%、欠神発作を伴う特発性全般てんかんの12.9%と報告されている。

(Eyelid myoclonia with absences in adults: a clinical and video-EEG study. Giannakodimos S, Panayiotopoulos CP. *Epilepsia*. 1996; 37(1): 36-44.)

2015年の総務省調査で、日本全人口：12,691万人、16歳以上人口：11,074万人で、てんかん有病率を1%とすると、本邦における成人てんかんが110万人、この内、欠神を伴う眼瞼ミオクローヌス症例が、29,700人、小児症例を加えると、33,500人程度となる。これらの状況を踏まえて、診断基準を作成し、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)。これらを踏まえて、特定疾患への認定申請を行なったが、他疾患との明確な区分が曖昧であるとの見解であった。引き続きレジストリ研究で、個別症例に対する検討を重ね、再認定に向けた働きかけを行なう。

#### 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。

欠神を伴う眼瞼ミオクローヌスに関しては、引き続きレジストリ研究を進め、指定難病指定に向けた努力を行なう。

#### 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

##### 論文発表

1. Shiraishi H, Yamada K, Oki E, Ishige M, Fukao T, Hamada Y, Sakai N, Ochi F, Watanabe A, Kawakami S, Kuzume K, Watanabe K, Sameshima K, Nakamagoe K, Tamaoka A, Asahina N, Yokoshiki S, Miyakoshi T, Oba K, Isoe T, Hayashi H, Yamaguchi S, Sato N. Open-label clinical trial of bezafibrate treatment in patients with fatty acid oxidation disorders in Japan; 2nd report QOL survey. *Mol Genet Metab Rep*. 25; 20:100496, 2019 Sep.
2. 西野瑛理, 生田目紀子, 河野修, 江川潔, 小笠原卓, 金田眞, 白石秀明。日齢55よりnusinersenによる治療を開始した脊髄性筋萎縮症I型の1例 脳と発達52巻1号, 38-40, 2020
3. Kawano O, Egawa K, Shiraishi H. Perampanel for nonepileptic myoclonus in Angelman syndrome. *Brain Dev.* (in press)
4. 白石秀明：新小児てんかん診療マニュアル：エベロリムス 高橋幸利編集 170-171頁、診断と治療社、東京、2019
5. 白石秀明：新小児てんかん診療マニュアル：睡眠時持続棘徐波(CSWS)を示すてんかん 高橋幸利編集 325-332頁、診断と治療社、東京、2019
6. 柳生一自、白石秀明：脳神経疾患のバイオマーカー：バイオマーカーとして

の脳磁図 (MEG) 193-197頁、科学評論社、東京、2020

7. 白石秀明：新規抗てんかん薬の作用機序から見た難治てんかんへの使い方  
脳と発達 51:106-9, 2019

#### 口頭発表

##### (教育講演)

1. 白石秀明：てんかんの脳波を読むコツ  
「初心者向け 脳波を読むコツ：ハンズオン」第61回日本小児神経学会学術集会実践教育セミナー 2019年5月30日 (名古屋市・名古屋国際会議場)
2. 白石秀明：小児のてんかんに特徴的な症候群とその発作型：臨床経験から見てきたペランパネルの可能性 第61回日本小児神経学会学術集会ランチョンセミナー 2019年5月31日 (名古屋市・名古屋国際会議場)

##### (シンポジスト)

1. 白石秀明：ベザフィブラートによるミトコンドリア脂肪酸代謝異常症の治療  
「臨床研究から薬事承認への道のり」第61回日本小児神経学会学術集会 2019年5月31日 (名古屋市・名古屋国際会議場・シンポジスト)
2. 白石秀明：てんかん脳磁図最前線・MEGを用いた言語機能異常を有する児における言語刺激反応の評価 第53回日本てんかん学会 2019年11月2日 (神戸市・神戸国際会議場・シンポジスト)

##### (招待講演)

1. 白石秀明：小児てんかんとその周辺領域  
Pediatric Epilepsy Seminar 2019年4月10日 (札幌・招待講演)

2. 白石秀明：子どものてんかんと最近の話題  
Pediatric Epilepsy Forum 2019 2019年6月14日 (宇都宮市・招待講演)

3. 白石秀明：子どものてんかんと最近の話題  
Epilepsy Sharing Session in Osaka 2019年7月11日 (大阪・招待講演)

4. 白石秀明：子どものてんかんと最近の話題  
Epilepsy Symposium for Pediatrics in Tokyo 2019 2019年8月8日 (東京・招待講演)

5. 白石秀明：小児神経疾患に潜在するゴーシェ病  
Rare Disease Academy 小児科医が鑑別すべき希少疾患：ゴーシェ病 2019年7月3日 (東京：招待講演)

6. 白石秀明：てんかん症候群別の治療戦略と遠隔地診療の現状 ~ペランパネルの可能性と使用経験を中心に~  
2019年9月25日 (金沢：招待講演)

7. 白石秀明：成人と小児 脳波の違い  
第3回デジタル脳波ハンズオンセミナー札幌 2019年11月23日 (札幌：招待講演)

8. 白石秀明：辺境地域におけるてんかん診療の課題  
てんかんセミナー 2019年11月20日 (吹田市：招待講演)

9. 白石秀明：てんかん診療における最近の話題  
桜山小児てんかんカンファレンスセミナー 2019年12月6日 (名古屋：招待講演)

##### (一般発表)

1. Shiraishi H, Egawa K, Shimojo A, Shinohara N, Yagyu K, Kitta T. Detecting Differences with Magnetoencephalography

(MEG)-urodynamics Study of Somatosensory Processing Normal Desire to Void and Maximum Desire to Void Sensation. The 7th Biennial Meeting International Society for the Advancement of Clinical MEG. September 11-14, 2019 (Toronto, Canada)

(教育・啓発事業にかかる実績)

1. 白石秀明:てんかんについて知ろう - 治療と予後、そしてどのように付き合っていくか- てんかん医療講演会・日本てんかん協会北海道支部 2019年7月28日(札幌・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

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り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りに登録（2014年11月～2019年11月）された症例より，視床下部過誤腫，血管奇形，外傷によるてんかんについて，現存する患者の現在の病状や過去の病歴・治療歴を把握する。

（倫理面への配慮）

本研究に当たり，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

レジストりに登録された視床下部過誤腫によるてんかん症例は，84例となっている。このうち79例が西新潟中央病院の症例である。2018年1月以降，新たに13例が登録されており，この間他施設から1例新たな症例の登録があった。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28例，脳動静脈奇形が12例，もやもや病が1例，その他の脳血管障害によるものが43例で，合計84症例が登録されている。2018年1月以降では，海綿状血管腫によるものが5例，脳動静脈奇形によるものが1例，その他の脳血管障害によるものが8例追加されており，もやもや病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

30例が登録されている。2018年1月以降の新規登録は，みられていない。

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。本年度は，

疫学に大きく関わる論文投稿も行うことができた (Shirozu, et al., Epilepsia Open 2020). 外科治療 (定位温熱凝固術) による発作転帰はおおむね良好であるものの、依然として治療困難な症例もわずかに認められることも明らかとなった。遺伝子関連の病態の他、長期罹患は発作の難治化につながることもわかり、早期診断、早期治療が望まれるところである。

#### D-2. 血管奇形 (海綿状血管腫・脳動静脈奇形)

今回は、海綿状血管腫によるてんかんの登録症例は、コンスタントに登録の増加がみられており、一定数の症例が発症していることがわかる。今回は、脳動静脈奇形によるてんかんの症例の追加が1例あったが、本来、脳動静脈奇形やもやもや病は、それ自体もそれほど多い疾患ではなく、今後も症例登録数の増加は大きくは見込めないかもしれない。

#### D-3. その他の脳血管障害によるてんかん

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ていたが、その予想通り、本年度は8例の症例追加があった。今後もさらなる症例登録の追加が見込まれる。問題は、脳卒中疾患のてんかん原性がどれくらい証明されているかどうかであり、本レジストリからは読み取れない部分も多分にあると思われる。

#### D-4. 外傷によるてんかん

本年度は症例の追加がなかった。昨年度までの考察では、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(43%)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1年間における新規の症例登録は27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。視床下部過誤腫は、毎年一定数の症例が発症し、登録されていく可能性が高い。また、今後、血管障害によるてんかんの症例登録増加の可能性が示唆された。

#### 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ほうがより一般的で、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

## 論文発表

1. Kayemaya S, Shirozu H, Masuda H. Asymmetric gelastic seizure as a lateralizing sign in patients with hypothalamic hamartoma. *Epilepsy Behav* 2019; 94:35-40.
2. Shirozu H, Masuda H, Kameyama S. Repeat stereotactic radiofrequency thermocoagulation in patients with hypothalamic hamartoma and seizure recurrence. *Epilepsia Open* 2020; 5(1):107-120.
3. 小谷敦奈, 短田浩一, 山田勇気, 木原美奈子, 濱田裕之, 木崎善郎, 白水洋史, 増田 浩, 亀山茂樹. 異なる治療方針を選択した視床下部過誤腫の2例. *小児科臨床* 2019; 72(5): 595-600.

## 学会発表

1. 白水洋史, 増田 浩, 福多真史, 亀山茂樹. 当院における視床下部過誤腫に対する治療の近況. 第13回日本てんかん学会 関東甲信越地方会 (2019年6月29日, 東京)
2. 白水洋史, 増田 浩, 福多真史, 亀山茂樹. 巨大視床下部過誤腫に対する定位温

熱凝固術. 日本脳神経外科学会 第78回 学術総会 (2019年10月9日- 10月12日, 大阪)

3. Shirozu H, Masuda H, Fukuda M, Kameyama S. Surgical results of stereotactic radiofrequency thermocoagulation in 170 patients with hypothalamic hamartoma. The 13th Asian Epilepsy Surgery Congress (2019.11.1- 11.2, Kobe, Japan)
4. 白水洋史, 増田 浩, 福多真史, 亀山茂樹. 巨大視床下部過誤腫に対する定位温熱凝固術の有用性. 第30回日本間脳下垂体腫瘍学会 (2020年2月21日- 2月22日, 東京)

## H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

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

稀少てんかんに関する調査研究

分担研究者 齋藤貴志 国立・精神神経医療研究センター病院小児神経科 医長

研究要旨

稀少てんかんの中で主として乳児のてんかん性脳症、特に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、片側巨脳症を中心にRES-Rシステムに登録するための準備を中心に研究活動を行なった。早期ミオクロニー脳症は2例（新たな登録なし）、片側巨脳症は23例、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかんは15例の登録があった。片側巨脳症の水電解質異常について論文化し、FCD2型のコホート研究に2例を登録した。今後も登録症例数数を増やし、二次調査を含めて研究を行う予定である。

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うことで、個々の医療機関のみでは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中心に、当院の新たな症例を登録する。

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、片側巨脳症を中心に、患者情報を診療情報から取得し、匿名化した上、RESRシステムに登録を行う。これにより、稀少てんかん症例を全国規模で集積することが可能となる。
- 2) 本研究班の二次研究であるてんかんの死因に関する横断研究及びFCD2型のコホート研究のため、当院でてんかんのため診療を受けた患者のうち、何らかの理由で死亡した患者の診療情報を取得し、RES-Rシステムに登

録する。本研究に関しても、倫理委員会への申請、承認を得た。

- 3) 担当している3疾患に関連して院内の臨床情報を取得し、論文作成を行った。

（倫理面への配慮）

- 1) 本年度は、RES-Rシステムへの患者の登録をすすめるために、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に基づいて、研究計画を作成した。対象者からの同意取得に関しては、既存の診療情報の取得し、侵襲を伴わなな研究であるため、当センターのホームページに研究計画を公示し、研究参加を拒否する機会を対象者に示すオプトアウト式の同意取得を行うこととした。患者情報は、当センター内で匿名化し、RES-Rシステムには個人情報登録されない。また、研究分担者が対応表を厳重に管理する。てんかんの死因に関する横断研究に関しても同様の倫理的配慮を行い、申請を行った。

- 2) 二次調査に関しても、当院の倫理規定に従って申請を行った。

C. 研究結果

平成29年度に倫理審査を準備し、分担研究者が交代後、平成30年度に研究承認を得て、RES-Rの登録を行った。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月以降の外来新患者から登録を行った。本年度は、

a. FCD2型のコホート研究に関しては、FCD2型の患者の多くが外科手術を受けて発作がコントロールされている例が多く、再発例も再手術を受ける例が多いため、対象となる患者は少なかった。しかし、発作がてんかん外科手術後残存する2例の登録を行った。

b. 片側巨脳症患者は乳児期にてんかん外科手術を受けることが多いが、その際の合併症である水電解質異常について論文を作成し、投稿した。

c. この他、3歳以下で発症し、てんかん外科手術を受けた側頭葉てんかん患者の臨床データを収集してまとめ、現在論文として投稿中である。

#### D. 考察

RES-Rの登録結果からは、以下のようなことが明らかとなった。

- 1) 片側巨脳症はRES-Rにて23例の登録があり、10例で大田原症候群を発症していた。これは、片側巨脳症が乳児期早期にてんかん性脳症を発症するため、早期診断、早期の外科的治療を含む治療が必要であることを示すものである。
- 2) 遊走性焦点発作を伴う乳児てんかんは15例の登録があり、9例(60%)で遺伝子異常が明らかとなっており、5例がKCNT1異常であった。本てんかん症候群の多くが遺伝子異常で起こり、遺伝子異常のう

ちの半数以上がKCNT1異常であることは、今後、有効な治療の探索のターゲットとなることや、治験などの治療研究を行う際の患者リクルートに非常に有用である。

- 3) 早期ミオクロニー脳症の登録はなく、本疾患が非常に稀であることを示す。

一方、RES-Rでの全国的な調査の他に、施設単位での患者情報の詳細な検討も合わせることで、稀少てんかん患者に関する知見が広がることと思われる。

#### E. 結論

今後も症例の登録及び二次調査への登録を継続し、症例の集積を行う。また、指定難病外の患者の臨床像の調査や、RES-Rのみでは追跡ができない情報の収集を二次調査や単一施設の調査で随時行うことが必要である。

#### F. 健康危険情報

なし。

#### G. 研究発表

##### 論文発表

1. Saito T, Sugai K, Takahashi A, Ikegaya N, Nakagawa E, Sasaki M, Iwasaki M, and Otsuki T. Transient Water-Electrolyte Disturbance after Hemispherotomy in Young Infants with Epileptic Encephalopathy. *Childs Nerv Syst.* 2019 Dec 16. [Epub ahead of print]
2. Aoki Y, Hanai S, Sukigara S, Otsuki T, Saito T, Nakagawa E, Kaido T, Kaneko Y, Takahashi A, Ikegaya N, Iwasaki M, Sugai K, Sasaki M, Goto Y, Oka A, Ito M. Altered Expression of Astrocyte-Related Receptors and Channels Correlates With Epileptogenesis in Hippocampal Sclerosis

s. *Pediatr Dev Pathol*. 2019 Jun 5;109352  
6619855488.

3. Ikegaya N, Nakagawa E, Sugai K, Sasaki M, Saito T, Sumitomo N, Iijima K, Kimura Y, Kaneko Y, Iwasaki M. Ictal deafness in drug-resistant MRI-negative epilepsy. *Epileptic Disord*. 2019 Apr 1;21(2):215-220
4. 齋藤貴志 .片側巨脳症 .指定難病ペディア .指定難病ペディア , 148:S127 , 2019
13. 齋藤貴志 . 遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん . 指定難病ペディア 日本医師会雑誌 148:S127 , 2019
5. 齋藤貴志 .早期ミオクロニー脳症 .指定難病ペディア 日本医師会雑誌 148:S129 , 2019
6. 齋藤貴志 .希少難治性てんかん .ともしび 9月号 3-11 , 2019

#### 教育・啓発事業

1. 齋藤 貴志 .稀少難治てんかん .国立精神・神経医療研究センター市民公開講座 . 2019年7月6日 . 国立精神・神経医療研究センターユニバーサルホール
2. 齋藤 貴志 .学校における対応 .国立精神・神経医療研究センター市民公開講座 . 2020年1月18日 . 国立精神・神経医療研究センターユニバーサルホール

#### 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。
3. その他 なし

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年度から本研究は“稀少てんかんに関する調査研究”に移行した。各研究分担施設より、令和1年度末までにRES-R登録を継続した。研究分担者が疾患担当をしているスタージウェーバー症候群は、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では、小児慢性特定疾病制度を利用する小児患者が増加している一方で、成人例に対しての指定難病制度の利用は限定的である。指定難病制度の周知は小児科を中心になされてきたが、成人科へ移行した患者では、必ずしも制度の認知が高くないと考察される。本レジストリ研究においても、参加施設の多くが小児施設であるため、成人患者での実態を掴みづらいことは否めない。また、診断基準では、非典型例においては、顔面ポートワイン斑や頭蓋内毛細血管奇形からのGNAQ遺伝子モザイク変異の同定を必要としている。スタージウェーバー症候群が難病に指定されて以降、頭蓋内毛細血管奇形の遺伝子検索を行った例は4例、顔面ポートワイン斑からも4例であった。診断確定目的のみの生検は、患者への身体的および精神的負担が大きいための結果と考えられる。さらに、遺伝子検査が可能な施設が本邦で1施設に限られる事からも、本検査は現実的ではないことが考えられた。これらの結果より、スタージウェーバー症候群の指定難病制度に対する現行問題点は、成人例への制度周知と遺伝子検査を必要とする診断基準であることが分かった。よって、成人科への周知とともに、臨床所見と症状による診断基準への改定が必要であると思われた。

A. 研究目的

スタージウェーバー症候群は、頭蓋内毛細血管奇形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、本邦に1,000人ほどの患者がいると考えられる。しかしながら、今までに正確な疫学調査はされておらず、本邦における正確な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。

平成29年よりスタージウェーバー症候群は小児慢性特定疾病に認定された。よって、小児例は小児慢性特定疾病制度を、成人例は指定難病制度を利用するということになる。指定難病制度での診断基準において、非典型例では生検による頭蓋内毛細血管奇形または顔面ポートワイン斑からのGNAQ遺伝子変異を必要としているが、本遺伝子検査の実施数と問題点を検討する。それらより現行指定難病診断基準について検討を行う。

## B. 研究方法

本レジストリ研究(RES-R)は平成 26 年度から 28 年度まで行われていた“希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り、疾患登録と横断的観察研究から構成される。RES-R により、各てんかんを主症状とする疾患の発症と病状および治療反応性の疫学調査を行う。本報告では、研究分担者の担当するスタージウェーバー症候群に対して検討する。

現行の指定難病制度におけるスタージウェーバー症候群の診断基準は、頭蓋内毛細血管奇形、顔面ポートワイン斑、緑内障の 3 所見が揃い、かつ一定以上の重症度を有することを確定診断に求めており、所見が揃わない際には頭蓋内毛細血管奇形や顔面ポートワイン斑からの生検による遺伝子検査を定めている。本研究では指定難病制度指定後の遺伝子検査実施数を検討する。

スタージウェーバー症候群における指定難病制度と小児慢性特定疾患制度の利用率を調査する。

(倫理面への配慮)

本研究は、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、同意を得た上での登録を基本としている。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、順天堂大学医学部附属順天堂医院病院倫理委員会より承認を受けた(番号 18-172:平成 30 年 10 月 18 日付)。

## C. 結果

令和 1 年度末まででスタージウェーバー症候群の RES-R への登録数は 35 例であった。てんかん発作発症年齢の中央値は 0 歳であり、1 歳未満までに発症している事が分かる。また、知能および発達検査(IQ/DQ)を施行した患者

の平均 IQ/DQ 値は 66.3 であった。てんかん発作型では複雑部分発作が最も多く 48.6%であり、てんかん重積が 20%で生じていた。71.4%の患者でてんかんに対する外科治療が行われていた。

順天堂大学で行ったスタージウェーバー症候群に対する指定難病制度と小児慢性特定疾患制度の利用率調査では、小児慢性特定疾患制度は小児例の全てで利用しており、指定難病制度利用率は 16.7%であった。

診断確定のために遺伝子検査を行った例は研究期間中に顔面ポートワイン斑によるものが 4 例である。そのうち 2 例で GNAQ 遺伝子変異を認めた。頭蓋内毛細血管奇形を検体として GNAQ 遺伝子変異を検索した例は 4 例であるが、てんかん手術に伴う検体からの検査であり指定難病制度の診断目的ではなかった。

## D. 考察

スタージウェーバー症候群は乳児期に多くの例がてんかん発作を発症し、経過中にてんかん重積発作を伴う危険性が高く、発達が障害されていることが改めて示された。本レジストリはてんかんセンターや小児神経を専門とした施設が主であることからやや重症例に偏る傾向があると思われる点を考慮しても本症候群が難治の経過を取る事が分かる。

小児慢性特定疾患制度や指定難病制度の利用率では小児ではほぼ全ての患者が小児慢性特定疾患制度を利用しているのにも関わらず、成人では指定難病制度を使用していないことが分かった。小児期に治療を行う事で軽症化している事もうかがわれる一方、成人患者への本制度の周知が十分でないことも伺える。また、典型的な経過を示さない患者においては、診断基準を満たすために遺伝子検査が必要とされるが、その目的のみで生検を行う患者は少数であることが示された。これは、生

検に伴う合併症発生を危惧した結果と考察される。特に頭蓋内軟膜血管奇形の生検に伴う神経合併症は重要な問題として考慮されるべきである。また、遺伝子検査が可能な施設が本邦で1施設に限られる事からも実施は現実的でないことが分かった。

#### E. 結論

スタージウェーバー症候群の指定難病制度に対する現行問題点は、成人例への制度周知と遺伝子検査を必要とする診断基準であることが分かった。成人科への指定難病制度の周知とともに、臨床所見と症状による診断基準への改定が必要であると思われる。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 論文発表

1. Andica C, Hagiwara A, Hori M, Kamagata K, Koshino K, Maekawa T, Suzuki M, Fujiwara H, Ikeno M, Shimizu T, Suzuki H, Sugano H, Arai H, Aoki S. Review of Synthetic MRI in Pediatric brains: Basic Principle of MR Quantification, Its Features, Clinical Applications, and Limitations, J Neuroradiol, 46:268-275, 2019
2. Mitsuhashi T, Sugano H, Asano K, Nakajima T, Nakajima M, Okura H, Iimura Y, Suzuki H, Tange Y, Tanaka T, Aoki S, Arai H, Functional MRI and Structural Connectome Analysis of Language Networks in Japanese-English Bilinguals. Neuroscience 431 17-24, 2020
3. 菅野秀宣、原恵子、前澤聡、中野美佐、安元佐和、山内秀雄。都市部におけるてんかん診療連携の現状と問題点、その課題と方

策について。てんかん研究 37, 755-765, 2020

4. Sugano H. Epileptic focus detection from interictal epileptic discharges using multiband entropy-based feature-extraction method. Clinical Neurophysiol 130,216, 2019
5. Andica C, Hagiwara A, Hori M, Haruyama T, Fujita S, Maekawa T, Kamagata K, Yoshida MT, Suzuki M, Sugano H, Arai H, Aoki S. Aberrant myelination in patients with Sturge-Weber syndrome analyzed using synthetic quantitative magnetic resonance imaging. Neuroradiology, 61, 1055-1066, 2019
6. Iimura Y, Sugano H, Nakajima M, Higo T, Suzuki H, Mitsuhashi T, Ueda T, Karagiozov K, Igarashi A, Otsubo H, Arai H. Is decremental modulation index on scalp EEG a sign of good seizure outcome? A Sturge-Weber syndrome case with epileptic spasms. Clinical neurophysiol 130, 1499-1501, 2019
7. Suzuki H, Sugano H, Nakajima M, Higo T, Iimura Y, Mitsuhashi T, Fusegi K, Kakita A, Otsubo H, Arai H. The epileptogenic zone in pharmaco-resistant temporal lobe epilepsy with amygdala enlargement. Epileptic disorders 21, 252-264, 2019
8. 上田哲也、菅野秀宣、飯村康司、三橋匠、中島円、新井一、てんかん外科治療後に精神症状を顕在化したために術後早期に抗てんかん薬を減量した一例。てんかん研究 37、60-66、2019
9. 菅野秀宣 小児てんかん 難治性てんかんの治療、てんかん外科治療。小児看護 42, 1705-1709, 2019

2. 学会発表
1. 飯村康司、菅野秀宣、中島円 てんかん性スパズムに対して頭皮脳波を用いた高周波律動および徐波間のカップリング解析 第 42 回日本てんかん外科学会, 東京, 2019/1/24
  2. 三橋匠、菅野秀宣、中島円、飯村康司、鈴木皓晴、川村海渡、新井一 てんかん外科における言語機能 Passive Functional Mapping の有用性の検討 第 42 回日本てんかん外科学会, 東京, 2019/1/24
  3. 三橋匠、菅野秀宣、中島円、肥後拓磨、飯村康司、鈴木皓晴、川村海渡、新井一 Passive Functional Mapping 及び functional connectivity による言語機能局在の評価 第 42 回日本脳神経 CI 学会総会、東京、2019/3/2
  4. 飯村康司、菅野秀宣、中島円、三橋匠 Strong phase-amplitude coupling between slow oscillations and wide fast ripples in children with epileptic spasms: Investigation of modulation index and occurrence rate 第 21 回 日本脳機能マッピング学会、東京、2019/3/16
  5. 三橋匠、菅野秀宣、中島円、肥後拓磨、飯村康司、鈴木皓晴、川村海渡、新井一 てんかん外科における Passive functional mapping の有用性の検討. 第 47 回関東機能的脳外科カンファレンス, 東京, 2019/4/6
  6. Yasushi Iimura, Hidenori Sugano, Hiroharu Suzuki, Takumi Mitsuhashi, Tetsuya Ueda, Hiroshi Otsubo, Hajime Arai. Analysis of phase-amplitude coupling between fast and slow oscillations in scalp electroencephalography: Comparison with focal and generalized epileptic spasms. 第 61 回日本小児神経学会学術集会, 名古屋, 2019/6/1
  7. 三橋匠、菅野秀宣、中島円、肥後拓磨、飯村康司、鈴木皓晴、川村海渡、新井一 Assessment of usability of passive functional mapping for children 第 61 回日本小児神経学会学術集会, 名古屋, 2019/6/1
  8. 飯村康司、菅野秀宣、中島円、肥後拓磨、鈴木皓晴、三橋匠、上田哲也、新井一 Analysis of electrocorticography in patients with Bottom of sulcus dysplasia (BOSD). 第 13 回 てんかん学会関東甲信越地方会, 東京, 2019/6/29
  9. 飯村康司、菅野秀宣、中島円、肥後拓磨、鈴木皓晴、三橋匠、上田哲也、新井一. Analysis of Phase-Amplitude Coupling in intraoperative EEG for temporal lobe epilepsy 第 78 回 脳神経外科学会総会、大阪、2019/10/11
  10. 菅野秀宣、中島円、飯村康司、三橋匠、川村海渡、吉田登、Aktar Sheuli, Islam Rabiul, 田中聡久、新井一 機械学習による発作間欠期脳皮質脳波からのてんかん焦点診断 第 78 回 脳神経外科学会総会、大阪、2019/10/11
  11. Hidenori Sugano, Yasushi Iimura, Madoka Nakajima, Toshihisa Tanaka, Kazuaki Shimoji, Takaomi Kimura, Masakazu Miyajima, Hajime Arai. Epileptic focus diagnosis using artificial intelligence and prediction of surgical outcome. 47th Annual Meeting of the International Society for Pediatric Neurosurgery. Birmingham, UK, 2019/10/22
  12. Noboru Yoshida, Taku Shoji, Tomoyuki Nakazawa, Hidenori Sugano, Shinichi Niijima, Yoshiyuki Ohtomo, Toshiaki Shimizu, Toshihisa Tanaka Analysis of abnormal period detection using AI-system in EEG from epileptic patients 第 53 回日本てんかん学会学術集会、神戸、2019/10/31

13. 中島 円, 菅野秀宣, 肥後拓磨, 飯村康司, 三橋 匠, 川村海渡, 新井 一. Expression of leucine-rich alpha2 glycoprotein in the hippocampus prevents decreased cognitive function after status epilepticus 第53回日本てんかん学会学術集会、神戸、2019/10/31
14. 飯村康司, 菅野秀宣, 中島円, 肥後拓磨, 鈴木皓晴, 三橋匠, 上田哲也, 新井一. 側頭葉てんかんにおける術中脳波 Phase-Amplitude coupling 解析 第53回日本てんかん学会学術集会、神戸、2019/11/1
15. ニャムラダナー ビャムバドルジ, 福森航輔, 田中聡久, 飯村康司, 三橋 匠, 菅野秀宣. RNN を用いた発作間欠時脳波からのてんかん発作起始領域の推定, 電子情報通信学会信号処理研究会、長崎、2019/3/15
16. Yasushi Iimura, Hidenori Sugano, Madoka Nakajima, Takuma Higo, Hiroharu Suzuki, Takumi Mitsuhashi, Tetsuya Ueda, Hiroshi Otsubo, Hajime Arai. Analysis of phase-amplitude coupling between fast and slow oscillations in scalp electroencephalography: Comparison with focal and generalized epileptic spasms. 35th international epilepsy congress, Bangkok, Thailand, 2019/6/23
17. Takumi Mitsuhashi, Hidenori Sugano, Madoka Nakajima, Yasushi Iimura, Hiroharu Suzuki, kaito Kawamura, Hajime Arai. Assessment of usability of passive functional mapping of language for epilepsy surgery. 35th international epilepsy congress, Bangkok, Thailand, 2019/6/24
18. Madoka Nakajima, Hidenori Sugano, Takuma Higo, Yasushi Iimura, Takumi Mitsuhashi, Hajime Arai. Expression of the glycosylated protein leucine-rich alpha2 glycoprotein in the hippocampus prevents decreased cognitive function after status epilepticus. 35th international epilepsy congress, Bangkok, Thai, 2019/6/25
19. Hidenori Sugano, Madoka Nakajima, Yasushi Iimura, Takuma Higo, Takumi Mitsuhashi. Machine learning for epileptic focus detection using multiband entropy-based feature-extraction method in patients with focal cortical dysplasia. 35th international epilepsy congress, Bangkok, Thai, 2019/6/25
20. Yasushi Iimura, Hidenori Sugano, Madoka Nakajima, Takuma Higo, Hiroharu Suzuki, Takumi Mitsuhashi, Tetsuya Ueda, Hiroshi Otsubo, Hajime Arai. Analysis of phase-amplitude coupling between fast and slow oscillations in scalp electroencephalography: Comparison with focal and generalized epileptic spasms. 47th Annual Meeting of the International Society for Pediatric Neurosurgery. Birmingham, UK, 2019/10/21
21. Takumi Mitsuhashi, Hidenori Sugano, Madoka Nakajima, Yasushi Iimura, Hiroharu Suzuki, kaito Kawamura, Hajime Arai. Assessment of usability of passive functional mapping of language for epilepsy surgery. 2019 Annual Sharp Minds, Detroit, USA, 2019/10/26
22. Yasushi Iimura, Hidenori Sugano, Madoka Nakajima, Takuma Higo, Hiroharu Suzuki, Takumi Mitsuhashi, Tetsuya Ueda, Ayuko Igarashi, Hiroshi Otsubo, Hajime Arai. Is decremental modulation index a sign of good seizure outcome; a Sturge-Weber syndrome case with epileptic spasms. The 13th Asian Epilepsy Surgery Congress, Kobe, 2019/11/1

23. Madoka Nakajima, Hidenori Sugano, Yasushi Iimura, Takuma Higo, Takumi Mitsuhashi, Hajime Arai. Expression of leucine-Rich alpha2 glycoprotein in the Hippocampus prevents decreased cognitive function after status epilepticus. 73<sup>rd</sup> Annual meeting of American Epilepsy Society, Baltimore, USA, 2019/12/3
24. Tetsuya Ueda, Hidenori Sugano, Madoka Nakajima, Yasushi Iimura, Hiroharu Suzuki, Takumi Mitsuhashi, Hajime Arai. Strategy of epilepsy surgery for elderly patients with drug resistant temporal lobe epilepsy. 73<sup>rd</sup> Annual meeting of American Epilepsy Society, Baltimore, USA, 2019/12/3
25. Takumi Mitsuhashi, Hidenori Sugano, Madoka Nakajima, Yasushi Iimura, Hiroharu Suzuki, Kaito Kawamura, Hajime Arai. Improving accuracy of Language area mapping by passive functional mapping and cortico-coortical evoked potentials. 73<sup>rd</sup> Annual meeting of American Epilepsy Society, Baltimore, USA, 2019/12/2
26. Yasushi Iimura, Hidenori Sugano, Madoka Nakajima, Takuma Higo, Hiroharu Suzuki, Takumi Mitsuhashi, Tetsuya Ueda, Hajime Arai. Analysis of phase-Amplitude coupling in intraoperative electrocorticography for drug-resistant mesial temporal lobe epilepsy. 73<sup>rd</sup> Annual meeting of American Epilepsy Society, Baltimore, USA, 2019/12/1
27. Hidenori Sugano, Madoka Nakajima, Yasushi Iimura, Takumi Mitsuhashi, JNoboru Yoshida, Sheuli Aktar, Rabiul Islam, Toshihisa Tanaka, Hajime Arai. Machine learning for epileptic focus detection during multiband entropy-based feature-extraction in patients with focal cortical dysplasia. 73<sup>rd</sup> Annual meeting of American Epilepsy Society, Baltimore, USA, 2019/12/1
- 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（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

Rasmussen脳炎（症候群）診療ガイドライン策定に関する研究

研究分担者 高橋幸利 国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター 院長

研究要旨

目的：Rasmussen症候群の診療ガイドラインの概説を策定する。

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

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

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

A．研究目的

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

B．研究方法

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

RES-Rを通じて登録された20例の臨床特徴をまとめる。

（倫理面への配慮）

ガイドラインは公的に明らかになったデータ

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

## C. 研究結果

### 1. ドイツ、英国、日本の疫学データ

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

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

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

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

### 2. 病理所見からみた発症機序に関する知見

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

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

以上から、細胞傷害性T細胞を主役とした、神経免疫学的発症機序が推定される。

### 3. 細胞傷害性T細胞による発症を示唆する病理以外の知見

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

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

### 4. ミクログリアによる変性による発症を示唆する知見

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

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

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

## 5. 慢性期免疫病態機序に関する知見

### 5-1. 抗神経抗体

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

以上より抗神経抗体の作用は発症というより2次的な役割が想定される。

### 5-2. アルブミン

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

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

## 6. 概要：疫学、発症機序、慢性期病態機序

疫学、発症機序、慢性期病態機序をまとめると、下記ようになった。

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

peopleと推測されている。

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

## 7. 登録症例20例の臨床特徴

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

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

#### D．考察

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

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

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

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

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

#### E．結論

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

臨床的には発作予後が不良で、今後の発作治療戦略の改良が必要である。

#### F．健康危険情報

特記すべきことなし。

#### G．研究発表

##### 論文発表

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

- 2019; 154: 34-38.
3. Anna C. Jansen, Elena Belousova, Mirjana P. Benedik, Tom Carter, Vincent Cottin, Paolo Curatolo, Maria Dahlin, Lisa D ´ Amato, Guillaume B. d'Augères, Petrus J. de Vries, José C. Ferreira, Martha Feucht, Carla Fladrowski, Christoph Hertzberg, Sergiusz Jozwiak, John A. Lawson, Alfons Macaya, Ruben Marques, Rima Nabbout, Finbar O'Callaghan, Jiong Qin, Valentin Sander, Matthias Sauter, Seema Shah, Yukitoshi Takahashi, Renaud Touraine, Sotiris Youroukos, Bernard Zonnenberg, John C. Kingswood on behalf of TOSCA Consortium and TOSCA Investigators, Clinical Characteristics of Subependymal Giant Cell Astrocytoma in Tuberous Sclerosis Complex, *Front. Neurol.*, 03 July 2019| <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00705>.
  4. Anna C. Jansen, Petrus J. de Vries, Carla Fladrowski, Guillaume B. d'Augères, Tom Carter, Elena Belousova, Mirjana P. Benedik, Vincent Cottin<sup>9</sup>, Paolo Curatolo, Maria Dahlin, Lisa D ´ Amato, José C. Ferreira<sup>13</sup>, Martha Feucht<sup>14</sup>, Christoph Hertzberg<sup>15</sup>, Sergiusz Jozwiak, John A. Lawson, Alfons Macaya, Ruben Marques, Rima Nabbout, Finbar O'Callaghan, Jiong Qin, Valentin Sander, Matthias Sauter, Seema Shah, Yukitoshi Takahashi, Renaud Touraine, Sotiris Youroukos, Bernard Zonnenberg and J Chris Kingswood on behalf of TOSCA Consortium and TOSCA Investigators, Newly Diagnosed and Growing Subependymal Giant Cell Astrocytoma in Adults with Tuberous Sclerosis Complex: Evidence from the International TOSCA Study, *Front. Neurol.*, 02 August 2019| <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00821>
  5. Ruben Marques, Elena Belousova, Mirjana P. Benedik Tom Carter, Vincent Cottin, Paolo Curatolo, Maria Dahlin, Lisa D ´ Amato, Guillaume B. d'Augères, Petrus J. de Vries, José C. Ferreira, Martha Feucht, Carla Fladrowski, Christoph Hertzberg, Anna C. Jansen Sergiusz Jozwiak, John C. Kingswood, John A. Lawson, Alfons Macaya, Finbar O'Callaghan, Jiong Qin, Valentin Sander, Matthias Sauter, Seema Shah, Yukitoshi Takahashi, Renaud Touraine, Sotiris Youroukos, Bernard Zonnenberg, Rima Nabbout on behalf of TOSCA Consortium and TOSCA Investigators, The TOSCA Registry for Tuberous Sclerosis – Lessons Learnt for Future Registry Development in Rare and Complex Diseases, *Front. Neurol.*, 13 November 2019| <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01182>
  6. Yoshiaki Yamamoto, Yukitoshi Takahashi, Katsumi Imai, Akiko Ohta, Yoshiyuki Kagawa, and Yushi Inoue, Prevalence and risk factors for hyponatremia in adult epilepsy patients: Large-scale cross-sectional cohort study, *Seizure: European Journal of Epilepsy*, 2019; 73: 26-30.
  7. Atsushi Takata, Mitsuko Nakashima, Hiroto Saito, Takeshi Mizuguchi, Satomi Mitsuhashi, Yukitoshi Takahashi, Nobuhiko Okamoto, Hitoshi Osaka, Kazuyuki Nakamura, Jun Tohyama, Kazuhiro Haginoya, Saoko Takeshita, Ichiro Kuki, Tohru Okanishi, Tomohide Goto, Masayuki Sasaki, Yasunari Sakai, Noriko Miyake, Satoko Miyatake, Naomi Tsuchida, Kazuhiro Iwama, Gaku Minase, Futoshi Sekiguchi, Atsushi Fujita, Eri Imagawa, Eriko Koshimizu, Yuri Uchiyama,

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

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

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

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

#### 学会発表

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

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

学部、てんかん、2019年6月28日。

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

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

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難治てんかん研究寄付講座 特任教授

研究要旨

本研究において27疾患を含む21の稀少てんかん症候群およびそれ以外の稀少てんかんと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稀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

稀少てんかん（対応する原因疾患を含む）の関東地区レジストリを行い、患者数の把握、医学的および日常・社会生活上の根拠・問題点を抽出し、診断基準・治療・ケアのガイドラインの作成・改訂および普及を行い、さらに予後調査を行って医療の向上・QOL 向上・政策提言に活用しうる知見の収集を行う。これらにより、稀少てんかんに対する医療支援体制の充実、重篤な障害の減少、医療社会経済効果を得るようにする。

B．研究方法

すべての稀少てんかん症候群につき、疾患登録、34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稀少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）12例、
2. ミオクロニー欠神てんかん 1例
3. Lennox-Gastaut 症候群 2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 3例
6. Angelman 症候群 2例
7. Dravet 症候群 5例
8. その他の焦点てんかん 9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

稀少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. Yamamoto H, Miyamoto Y, Yamamoto H. A case of bacterial meningitis with burst waves of local onset on ictal EEG. *Pediatrics International* 2019;1:1-2.

2. 山本 仁. 小児のてんかん 今日の治療指針 医学書院 2020:1512-1514.

3. 原 恵子、宮本雄策、渡辺雅子、山本 仁. 日本におけるてんかん専門医が勤務する診療所の現状について 2020;37:743-754.

#### 教育・啓発事業

てんかんの研修会・市民公開講座：「おとなのてんかん」～診断・治療の正しい理解～。「こどものてんかん」～必要な注意・不要な配慮～。神奈川県総合医療会館、2019年12月1日

#### H . 知的財産権の出願・登録状況

( 予定を含む。 )

##### 1. 特許取得

該当なし

##### 2. 実用新案登録

該当なし

##### 3. その他

該当なし

### 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
Inoue Y, Wolf P	Complex reflex epilepsies	Bureau M, Genton P, Dravet C, Delgado-Escueta AV, Guerrini R, Tassinari C, Thomas P, Wolf P,	Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence 6 <sup>th</sup> ed.	John Libbey	Montrouge	2019	521-35
川口典彦、寺田清人、井上有史	てんかん：成人	日本臨床神経生理学会	臨床脳波を基礎から学ぶ人のために。第2版	診断と治療社	東京	2019	126-135
井上有史	てんかんの内科治療	福井・高木・小室	今日の治療指針2020	医学書院	東京	2020	992-3
本多 正幸，松本理器	若年ミオクロニーてんかん	永井良三	今日の疾患辞典	株式会社プレジジョン	日本	2019	
本多 正幸，松本理器	ウンフェルリヒト・ルンドボルグ病	永井良三	今日の疾患辞典	株式会社プレジジョン	日本	2019	
池田昭夫	ミオクロニー発作	永井良三	今日の疾患辞典	株式会社プレジジョン	日本	2019	
池田昭夫	進行性ミオクローヌステんかん	永井良三	今日の疾患辞典	株式会社プレジジョン	日本	2019	
池田昭夫	てんかん重積	永井良三	今日の疾患辞典	株式会社プレジジョン	日本	2019	

松本 理器	筋けいれん	矢崎義雄	新内科学第10版	医学書院	日本	2019	
松本 理器	半側顔面けいれん	矢崎義雄	新内科学第10版	医学書院	日本	2019	
松本 理器	強直間代発作	矢崎義雄	新内科学第10版	医学書院	日本	2019	
松本 理器	単純部分発作	矢崎義雄	新内科学第10版	医学書院	日本	2019	
松本 理器	複雑部分発作	矢崎義雄	新内科学第10版	医学書院	日本	2019	
音成 秀一郎, 松本 理器	第7章<神経・筋> 心窩 部不快感と物忘れを 訴える高齢者/診療力 を上げる! 症例問題 集		臨床雑誌「内科」	株式会社 南江堂	日本	2019	
梶川 駿介, 松本 理器	けいれん		今日の問診票	株式会社 プレジ ジョン	日本	2019	
宇佐美 清英, 菊池 隆幸, 松本 理器	薬剤抵抗性でありな がら外科治療適応が 考慮されない		月刊薬事	株式会社 じほう	日本	2019	
濱口 敏和, 松本 理器	薬剤血中濃度(レベチ ラセタム, ラモトリギ ン, トピラマート, ガ バペン)		今日の問診票	株式会社 プレジ ジョン	日本	2019	
吉村 元, 池田 昭 夫	てんかん	猿田享男, 北村 惣一郎	私の治療	日本医事 新報社	日本	2019	1568
十河 正弥, 池田 昭夫	「医薬品副作用学(第 3版)上巻 - 薬剤の安 全使用アップデート -		日本臨床(7)		日本	2019	306-312
行木 孝夫, 田所 智, 津田 一郎, 國 枝 武治, 松橋 真 生, 松本 理器, 池 田 昭夫	てんかん脳波データ と非線形時系列解析		数理解析研究所講 究録	京都大学 数理解析 研究所	日本	2019	

池田 昭夫	てんかん地域診療連携体制整備事業への取り組み		波(6)	日本てんかん協会	日本	2019	2-8
池田 昭夫	ガイドラインに基づくてんかん診療		Clinician(7)	エーザイ	日本	2019	8-14
吉村 元, 松本 理器, 池田 昭夫, 幸原 伸夫	高齢者の意識障害の脳波: 特集テーマ: 脳波が主役: 意識障害・神経救急の診断学/臨床神経生理学	日本神経生理学会	高齢者の意識障害の脳波	日本神経生理学会	日本	2019	47-52
下竹 昭寛, 松本 理器, 人見 健文, 池田 昭夫	代謝性・中毒性脳症の脳波, 特集テーマ: 脳波が主役: 意識障害・神経救急の診断学/臨床神経生理学	日本神経生理学会	代謝性・中毒性脳症の脳波	日本神経生理学会	日本	2019	40-46
濱口 敏和, 池田 昭夫	抗てんかん薬とGABA作性神経伝達, 抑制性神経伝達物質-基礎と臨床		神経内科	科学評論社	日本	2019	In press
飯田真太郎 池田 昭夫	進行性ミオクローヌステんかん		新薬と臨床	医薬情報研究所	日本	2019	77-81
北川泰久, 池田昭夫, 寺田清人, 前原健寿, 三牧正和	【座談会】てんかん診療の進歩と今後の課題, 特集「てんかん診療の最前線」	日本医師会	日本医師会雑誌	日本医師会	日本	2019	In press
池田昭夫	"III個別の指定難病 神経・筋系 S132 80 カナバン病	日本医師会	日本医師会雑誌	日本医師会	日本	2019	132
池田昭夫	III個別の指定難病 神経・筋系 S132 82 進行性ミオクローヌステんかん【指定難病308】, 指定難病ペディア2019	日本医師会	日本医師会雑誌	日本医師会	日本	2019	132 第148 巻・特別 号(1)

池田昭夫, 人見健文, 松橋眞生, 音成秀一郎, 十河正弥, 梶川駿介	Epilepsy 12回AOEC報告と, 13回(2020年)の日本での開催に向けて			メディカルレビュー社	日本	2019	13, 41-16
池田昭夫, 赤松直樹, 神一敬, 岡明, 高橋孝雄	結節性硬化症, 一疾患の正しい理解と適切な診療連携・移行医療(トランジション)を目指してー		脳神経内科	科学評論社	日本	2019	91, 270-277
池田昭夫	辺縁系脳炎(自己免疫介在性脳炎)とてんかん		小児神経学の進歩	診断と治療社	日本	2019	(第48集)107-120
中谷光良, 井内盛遠, 池田昭夫	ワイドバンド脳波: 低周波成分の発生機構・記録・判読	日本臨床神経生理学会編	モノグラフ 臨床脳波を基礎から学ぶ人のために 改訂第2版	診断と治療社	日本	2019	239-248
濱口 敏和, 池田昭夫	抗てんかん薬とGABA作性神経伝達, 抑制性神経伝達物質 基礎と臨床		神経内科	科学評論社	日本	2019	90, 369-373
十川純平, 池田昭夫	日常診療に活かす診療ガイドラインUP-T0-DATE 2020-2021			メディカルレビュー社	日本	2019	In press
Matsumoto R, Dionisio S, Staudt M, Bulacio J, Nair D.	Mapping with Neurophysiologic Techniques	Wyllie E, Gidal B, Goodkin H, Luddenkemper T, Jehi L.	Wyllie 's Treatment of Epilepsy 7th edition	Lippincott Williams&Wilkins	日本	2019	In press
十河正弥, 松本理器	硬膜下電極記録.(特集: てんかん診療の最前線)	日本医師会	日本医師会雑誌	日本医師会	日本	2019	In press
松本理器, 酒田あゆみ	デジタル脳波の基本的使い方	日本臨床神経生理学会	モノグラフ 臨床脳波を基礎から学ぶヒトのために (第2版)	診断と治療社	日本	2019	In press

松本理器, 下竹昭寛, 吉村 元	脳波 up to date: 意識障害の脳波学	日本臨床検査医学会	臨床病理	日本臨床検査医学会	日本	2019	
松本理器	脳波診断における課題と工夫	エーザイ	クリニシアン	エーザイ	日本	2019	673, 446-451
松本理器, 菊池隆幸, 山尾幸広, 中江卓郎, 小林勝哉, 下竹昭寛, 吉田和道, 國枝武治, 池田昭夫, 宮本享	てんかん外科における最新のてんかん診断学. 特集「てんかん外科と機能的脳神経外科」	日本脳神経外科コンgres	脳神経外科ジャーナル	日本脳神経外科コンgres	日本	2019	28, 316-325
中谷光良, 井内盛遠, 池田昭夫	ワイドバンド脳波: 低周波成分の発生機構記録・判読	日本臨床神経生理学会	モノグラフ臨床脳波を基礎から学ぶ人のために	診断と治療社	日本	2019	239-248
人見健文, 池田昭夫	ワイドバンド脳波: 低周波成分の発生機構記録・判読	日本臨床神経生理学会	モノグラフ臨床脳波を基礎から学ぶ人のために	診断と治療社	日本	2019	64-71
武山博文, 池田昭夫	"高齢者のてんかんは, 若年成人と異なる特徴がある" 知っておきたいことア・ラ・カルト		内科月刊誌Medical Practice" 2019	文光堂	日本	2019	In press
北川泰久, 池田昭夫, 寺田清人, 前原健寿, 三牧正和	てんかん診療の進歩と今後の課題(座談会)	日本医師会	日本医師会雑誌		日本	2019	148, 1685-1697
池田昭夫, 稲垣真澄, 太田克也, 長田美智子, 志賀哲也, 入戸野宏, 原悦子, 平田幸一, 文室知之, 松橋眞生, 矢部博興	事象関連電位(ERP), 誘発電位測定マニュアル2019	日本臨床神経生理学会	事象関連電位(ERP), 誘発電位測定マニュアル2019	診断と治療社	日本	2019	71- 86

柿田明美	てんかん原性の病理	日本てんかん学会	てんかん専門医ガイドブック改定第2版	診断と治療社	東京	2020	印刷中
小林勝弘	大田原症候群 [指定難病146]	水澤英洋、五十嵐隆、北川泰久、高橋和久、弓倉整	日本医師会雑誌特別号「指定難病ペディア」	日本医師会	東京	2019	S126
Kobayashi K, Akiyama T, Go C	Epilepsy	Oohashi T, Tsukahara H, Ramirez F, Barber CL, Otsuka F, Eds	man Pathobiocchemistry from Clinical Studies to Molecular Mechanisms	Springer	Berlin	2019	295-310
青天目 信, 松尾 怜奈	市役所や保健所に行く前に 知っておきたい福祉制度	井原 裕, 斎藤環, 松本俊彦	こころの科学増刊 こころの科学メンタル系サイバクルシリーズ 知的障害の子をもつお母さんお父さんの笑顔のために	日本評論社	東京	2019	124-135
青天目 信	リボフラビン反応 (7) ミトコンドリア グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ欠損症	厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業 遺伝性白質疾患・知的障害をきたす疾患の診断・治療・研究システム構築班	治療可能な遺伝性神経疾患 診断・治療の手引き	診断と治療社	東京	2019	92-95
伊藤進	ウエスト症候群	日本てんかん協会東京都支部	ともしび2020年2月号	大手町企画	東京	2020	3-8
伊藤進	ドラベ症候群	日本てんかん協会東京都支部	ともしび2020年1月号	大手町企画	東京	2020	4-8
奥村彰久	脳症の診断・治療	菅谷憲夫	インフルエンザ診療ガイド2019-20	日本医事新報社	東京	2019	127-133

奥村彰久	振幅統合脳波amplitude-integrated EEG (aEEG)	日本臨床神経生理学会	臨床脳波を基礎から学ぶ人のために 第2版	診断と治療社	東京	2019	210-222
白石秀明	エペロリムス	高橋幸利	新小児てんかん診療マニュアル	診断と治療社	東京	2019	170-171
白石秀明	睡眠時持続棘徐波(CSWS)を示すてんかん	高橋幸利	新小児てんかん診療マニュアル	診断と治療社	東京	2019	325-332
柳生一自、白石秀明	バイオマーカーとしての脳磁図(MEG)		脳神経疾患のバイオマーカー	科学評論社	東京	2019	193-197
齋藤貴志	片側巨脳症	水澤英洋、五十嵐隆、北川泰久、高橋和久、弓倉 整	指定難病ペディア2019	診断と治療社	東京	2019	S127
齋藤貴志	遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん	水澤英洋、五十嵐隆、北川泰久、高橋和久、弓倉 整	指定難病ペディア2019	診断と治療社	東京	2019	S127
齋藤貴志	早期ミオクロニー脳症	水澤英洋、五十嵐隆、北川泰久、高橋和久、弓倉 整	指定難病ペディア2019	診断と治療社	東京	2019	S129
高橋幸利	てんかんの捉え方	高橋幸利	新小児てんかん診療マニュアル	診断と治療社	東京	2019	2-7
高橋幸利	てんかん発病のメカニズム	高橋幸利	新小児てんかん診療マニュアル	診断と治療社	東京	2019	8-15
高橋幸利	てんかんの診断から治療の流れ	高橋幸利	新小児てんかん診療マニュアル	診断と治療社	東京	2019	16-23
高橋幸利	血液などの検体検査	高橋幸利	新小児てんかん診療マニュアル	診断と治療社	東京	2019	83-89
吉富晋作、高橋幸利	希少てんかんの遺伝子検査	高橋幸利	新小児てんかん診療マニュアル	診断と治療社	東京	2019	90-96

高橋幸利	抗てんかん薬の薬物療法	高橋幸利	新小児てんかん診療マニュアル	診断と治療社	東京	2019	107-114
山口解冬、高橋幸利	ピガバトリン（VGB）	高橋幸利	新小児てんかん診療マニュアル	診断と治療社	東京	2019	145-146
堀野朝子、高橋幸利	ニトラゼパム（NZP）	高橋幸利	新小児てんかん診療マニュアル	診断と治療社	東京	2019	151-152
高橋幸利	スチリペントール（STP）	高橋幸利	新小児てんかん診療マニュアル	診断と治療社	東京	2019	155-157
最上友紀子、高橋幸利	スルチアム（ST）	高橋幸利	新小児てんかん診療マニュアル	診断と治療社	東京	2019	162-163
高橋幸利	遺伝カウンセリング	高橋幸利	新小児てんかん診療マニュアル	診断と治療社	東京	2019	217-225
森達夫、高橋幸利	中心・側頭部に棘波をもつ良性小児てんかん（BECT）	高橋幸利	新小児てんかん診療マニュアル	診断と治療社	東京	2019	228-235
山口解冬、高橋幸利	Dravet症候群（乳児重症ミオクロニーてんかん）	高橋幸利	新小児てんかん診療マニュアル	診断と治療社	東京	2019	318-324
美根潤、高橋幸利	代謝異常によるてんかん	高橋幸利	新小児てんかん診療マニュアル	診断と治療社	東京	2019	340-347
木村暢佑、高橋幸利	構造異常によるてんかん	高橋幸利	新小児てんかん診療マニュアル	診断と治療社	東京	2019	348-357
高橋幸利	脳炎後てんかん	高橋幸利	新小児てんかん診療マニュアル	診断と治療社	東京	2019	358-362
藤森潮美、高橋幸利	家庭でできる療育	高橋幸利	新小児てんかん診療マニュアル	診断と治療社	東京	2019	382-386
高橋幸利	てんかんの診断治療の流れ	高橋幸利	新小児てんかん診療マニュアル	診断と治療社	東京	2019	

高橋幸利	てんかん治療に用いられる主な薬剤一覧	高橋幸利	新小児てんかん 診療マニュアル	診断と治療社	東京	2019	
高橋幸利	小児てんかんの抗てんかん薬治療における教訓	高橋幸利	新小児てんかん 診療マニュアル	診断と治療社	東京	2019	
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	新小児てんかん 診療マニュアル	診断と治療社	東京	2019	
高橋幸利	急性脳炎	水口雅、他	今日の小児治療 指針 第17版	医学書院	東京	印刷中	
高橋幸利	抗GluR抗体陽性自己 免疫性辺縁系脳炎	監修： 水澤英洋	今日の疾患辞典	エイド出版	東京	印刷中	
高橋幸利	急性散在性脳脊髄炎 (ADEM)	水口雅、 山形崇倫	クリニカルガイド 小児科 専門医の診 断・治療	南山堂	東京	印刷中	
高橋幸利	B-94 難治てんかん	中村班	特殊ミルクガイド ブック	診断と治療社	東京	印刷中	
高橋幸利	B-67 ピルビン酸脱 水素酵素複合体欠損 症	中村班	特殊ミルクガイド ブック	診断と治療社	東京	印刷中	
高橋幸利	B-66 グルコースト ランスポーター1 (GL UT1) 欠損症	中村班	特殊ミルクガイド ブック	診断と治療社	東京	印刷中	
高橋幸利	脳炎によるてんかん 重積	日本てんかん学 会	てんかん専門医 ガイドブック改 訂第2版	診断と治療社	東京	2020年 発行予 定	
高橋幸利	その他の急性病態	日本てんかん学 会	てんかん専門医 ガイドブック改 訂第2版	診断と治療社	東京	2020年 発行予 定	

高橋幸利	Rasmussen症候群	日本てんかん学会	てんかん専門医 ガイドブック改訂第2版	診断と治療社	東京	2020年 発行予定	
高橋幸利	過去問解説LTG	日本てんかん学会	てんかん専門医 ガイドブック改訂第2版	診断と治療社	東京	2020年 発行予定	
高橋幸利	過去問解説IGE	日本てんかん学会	てんかん専門医 ガイドブック改訂第2版	診断と治療社	東京	2020年 発行予定	
山本 仁	小児のてんかん	福井次矢	今日の治療指針	医学書院	東京	2020	1512 - 1 514

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
Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Perucca E, Sabers A, Thomas SV, Vajda F; EURAP Study Group	Declining malformation rates with changed antiepileptic drug prescribing: An observational study	Neurology	93(9)	e831-e840	2019
Yoshitomi S, Takahashi Y, Yamaguchi T, Imai K, Ishii A, Hirose S, Inoue Y	Efficacy and tolerability of perampanel in pediatric patients with Dravet syndrome	Epilepsy Res	154	34-38	2019
Nitta N, Usui N, Kondo A, Tottori T, Terada K, Araki Y, Nakaoka K, Kawaguchi N, Idebuchi G, Nozaki K, Inoue Y	Semiology of hyperkinetic seizures of frontal versus temporal lobe origin	Epileptic Disord	21	154-165	2019
Yamamoto Y, Takahashi Y, Imai K, Ohta A, Kagawa Y, Inoue Y	Prevalence and risk factors for hyponatremia in adult epilepsy patients: Large-scale cross-sectional cohort study	Seizure	73	26- 30	2019
井上有史、西田拓司、福多真史、加藤昌明、渡邊雅子、岡本暁彦、松谷一弘、住友健太	18歳以上の日本人成人てんかん患者1641例に対するperampanelの有用性評価	臨床精神薬理	22	733-47	2019
Maizuliana H, Usui N, Terada K, Kondo A, Inoue Y.	Clinical, semiological, electroencephalographic, and neuropsychological features of "pure" neocortical temporal lobe epilepsy	Epileptic Disord	22	55-65	2020
Araki K, Nakamura T, Takeuchi Y, Morozumi S, Horie K, Kobayashi Y, Kawakami O, Sobue F, Ueda T, Hamada K, Ando T, Inoue Y, Yasui K, Morozumi K, Maruyama S, Katsuno M.	Pharmacological monitoring of antiepileptic drugs in epilepsy patients on haemodialysis	Epileptic Disord	22	90-102	2020

Epi25 Collaborative	Ultra-Rare Genetic Variation in the Epilepsies: A Whole-Exome Sequencing Study of 17,606 Individuals	Am J Hum Genet	105(2)	267-282	2019
Yamamoto Y, Takahashi Y, Ikeda H, Imai K, Kagawa Y, Inoue Y.	Impact of CYP2C19 Phenotypes on Clinical Efficacy of Stiripentol in Japanese Patients With Dravet Syndrome	Clin Ther Drug Mo	42(2)	302-308	2020
山本吉章、井上有史	新薬展望2019 . 抗てんかん薬	医薬ジャーナル	55	247-249	2019
井上有史	携と情報発信で適切な受診を促す生活支える包括的な連携構築が課題	ANECYS	Winter	4-8	2019
井上有史	成人てんかんの薬物療法	日本医学会雑誌	148(9)	1721-5	2019
井上有史	抗てんかん薬の作用機序	臨床精神薬理	23	401-8	2020
川口典彦、井上有史	てんかん発作消失後の抗てんかん薬の治療終結についての考え方	臨床精神薬理	22	821-5	2019
大谷英之、井上有史	女性とてんかん	Clinician	673	426-34	2019
浜野晋一郎	片側痙攣・片麻痺・てんかん症候群 [ 指定難病149 ]	日本医師会雑誌	148 ( 特別号1 : 96 )	S128	2019
浜野晋一郎	ランドウ・クレフナー症候群 [ 指定難病155 ]	日本医師会雑誌	148 ( 特別号1 : 96 )	S128-S129	2019
浜野晋一郎	けいれん - 今そこですべきこと-	小児科臨床	72 ( 増刊号 )	1355-1360	2019
Ikenoto S, Hamano S, Hirata Y, Matsura R, Koichihara R.	Perampanel in lissencephaly-associated epilepsy.	Epilepsy Behav Case Rep	11	67-69	2019

Ikenoto S, Hamano S, Hirata Y, Matsuura R, Koichihara R.	Efficacy and serum concentrations of perampanel for treatment of drug-resistant epilepsy in children, adolescents, and young adults: comparison of patients younger and older than 12 years.	Seizure	73	75-78	2019
Narita Y, Hamano S.	Understanding of and misunderstandings regarding epilepsy: a survey of teachers in schools for special needs education in Japan : 2019;96:160-164	Epilepsy Behav	96	160-164	2019
平田佑子, 浜野晋一郎, 松浦隆樹, 大場温子, 池本智, 樋渡えりか	点頭てんかんの治療遅延と遅延要因 ; 20年間における変化 : ,	脳と発達	51/1	10-14	2019
松浦隆樹, , 浜野晋一郎, 代田惇朗, 久保田淳, 中村裕子, 樋渡えりか, 池本智, 小一原玲子, 福島亮介	小児の頻発発作とてんかん重積状態に対する levetiracetam 静注療法の有効性と安全性.	てんかん研究	36/3	630-636	2019
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, 中村裕子, 福島亮介, 植田育也	小児の頻発発作と遷延性発作に対する levetiracetam 静注療法の薬物動態.	日本小児救急医学会雑誌	18/1	53-58	2019
菊池健二郎, 浜野晋一郎, 成田有里	小児期発症てんかん患者の保護者への自動車運転免許と妊娠・出産に関する認識度調査 .	小児科臨床	(印刷中)		2019
久保田淳, 浜野晋一郎, 野村敏大, 代田惇朗, 樋渡えりか, 池本智, 平田佑子, 松浦隆樹, 小一原玲子	ロメリジンにより日中の過度な眠気と仮眠を呈した体位性頻脈症候群の1例 .	埼玉小児医療センター医学誌	34/1	27-30	2019
Suzuki T, Kohyama K, Moriyama K, Ozaki M, Hasegawa S, Ueno T, Saito M, Morio T, Hayashi M, Sakuma H.	Extracellular ADP augments microglial inflammasome and NF- B activation via the P2Y12 receptor.	Eur J Immuno	50(2)	205-219	2019

Takanashi J, Yasukawa K, Murofushi Y, Masunaga A, Sakuma H, Hayashi M.	Loss of myelinated axons and astrocytosis in an autopsy case of acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion.	Brain Dev	40(10)	947-951	2018
Shima T, Sakuma H, Suzuki T, Kohyama K, Matsuoka T, Hayashi M, Okumura A, Shimizu T.	Effects of antiepileptic drugs on microglial property.	Epilepsy & Seizure	2018(10)	22-32	2018
Takeda K, Miyamoto Y, Yamamoto H, Ishii A, Hirose S, Yamamoto H.	Clinical features of early myoclonic encephalopathy caused by a CDKL5 mutation.	Brain Dev.	42(1)	73-6	2020
Yoshitomi S, Takahashi Y, Yamaguchi T, Oboshi T, Horino A, Ikeda H, Imai K, Okanishi T, Nakashima M, Saitsu H, Matsumoto N, Yoshimoto J, Fujita T, Ishii A, Hirose S, Inoue Y.	Quinidine therapy and therapeutic drug monitoring in four patients with KCNT1 mutations.	Epileptic Disorders	21(1)	48-54	2019
Yoshitomi S, Takahashi Y, Yamaguchi T, Imai K, Ishii A, Hirose S, Inoue Y.	Efficacy and tolerability of perampanel in pediatric patients with Dravet syndrome.	Epilepsy Research	154	34-8	2019
Yoshitomi S, Takahashi Y, Imai K, Koshimizu E, Miyatake S, Nakashima M, Saitsu H, Matsumoto N, Kato M, Fujita T, Ishii A, Hirose S, Inoue Y.	Different types of suppression-burst patterns in patients with epilepsy of infancy with migrating focal seizures (EIMFS).	Seizure.	65	118-23.	2019
Okumura A, Shimojima K, Kurahashi H, Numoto S, Shimada S, Ishii A, Ohmori I, Takahashi S, Awaya T, Kubota T, Sakakibara T, Ishihara N, Hattori A, Torisu H, Toyama J, Inoue T, Haibara A, Nishida T, Yuhara Y, Miya K, Tanaka R, Hirose S, Yamamoto T.	PRRT2 mutations in Japanese patients with benign infantile epilepsy and paroxysmal kinesigenic dyskinesia.	Seizure.	71	1-5	2019

Nakashima T, Yasuda K, Kobayashi M, Wada H, Ishii A, Hirose S.	Heart rate variability in a patient with alternating hemiplegia.	Intractable Rare Dis Res.	8(2)	134-7	2019
Momosaki K, Kido J, Yoshida S, Sugawara K, Miyamoto T, Inoue T, Okumiya T, Matsumoto S, Endo F, Hirose S, Nakamura K.	Newborn screening for Pompe disease in Japan: report and literature review of mutations in the GAA gene in Japanese and Asian patients.	J Hum Genet.	64(8)	741-55	2019
Hirabayashi K, Uehara DT, Abe H, Ishii A, Moriyama K, Hirose S, Inazawa J.	Copy number variation analysis in 83 children with early-onset developmental and epileptic encephalopathy after targeted resequencing of a 109-epilepsy gene panel.	J Hum Genet.	64(11)	1097-106.	2019
Goto A, Ishii A, Shibata M, Ihara Y, Cooper EC, Hirose S.	Characteristics of KCNQ2 variants causing either benign neonatal epilepsy or developmental and epileptic encephalopathy.	Epilepsia.	60(9)	1870-80.	2019
Baba S, Vakorin VA, Doesburg SM, Nagamori C, Cortez MA, Honda R, Ono T, Toda K, Nishimoto H, Ebihara T, Sakai K, Ochi A, Snead OC 3rd, Baba H, Otsubo H.	EEG before and after total corpus callosotomy for pharmacoresistant infantile spasms: Fast oscillations and slow-wave connectivity in hypsarrhythmia.	Epilepsia	60(9)	1849-60.	2019
Masahiro Nagano, Katsuya Kobayashi, Mayumi Yamada-Otani, Akira Kobayashi, Riki Matsumoto, Jiro Oita, Makoto Yoneda, Akio Ikeda, Ryosuke Takahashi	Hashimoto's Encephalopathy Presenting with Smoldering Limbic Encephalitis	Internal Medicine	58	1167-1172	2019
Kiyohide Usami, Anna Korzeniewska, Riki Matsumoto, Katsuya Kobayashi, Takefumi Hitomi, Masao Matsushashi, Takeharu Kunieda, Nobuhiko Mikuni, Takayuki Kikuchi, Kazumichi Yoshida, Susumu Miyamoto, Ryosuke Takahashi, Akio Ikeda, Nathan E. Crone	The neural tides of sleep and consciousness revealed by single-pulse electrical brain stimulation	Sleep	42	1- 9	2019

Shuichiro Neshige, Katsuya Kobayashi, Masao Matsuhashi, Takefumi Hitomi, Akihiro Shimotake, Takayuki Kikuchi, Kazumichi Yoshida, Takeharu Kunieda, Riki Matsumoto, Susumu Miyamoto, Ryosuke Takahashi, Hirofumi Maruyama, Akio Ikeda	Rational, multispectral mapping algorithm for primary motor cortex: A primary step before cortical stimulation	Epilepsia	60	547- 559	2019
Takeshi Inoue, Morito Inouchi, Masao Matsuhashi, Riki Matsumoto, Takefumi Hitomi, Masako Daifu-Kobayashi, Katsuya Kobayashi, Mitsuyoshi Nakatani, Kyoko Kanazawa, Akihiro Shimotake, Takayuki Kikuchi, Kazumichi Yoshida, Takeharu Kunieda, Susumu Miyamoto, Ryosuke Takahashi, Akio Ikeda	Interictal Slow and High-Frequency Oscillations: Is it an Epileptic Slow or Red Slow?	Journal of Clinical Neurophysiology	36	166- 170	2019
Shuichiro Neshige, Riki Matsumoto, Morito Inouchi, Katsuya Kobayashi, Akihiro Shimotake, Hirofumi Maruyama, Ryosuke Takahashi, Akio Ikeda	Absence of an Autonomic Sign Assists in the Diagnosis of Extratemporal Lobe Epilepsy Manifesting Generalized Convulsion with Retained Awareness.	Internal Medicine	58	1151-1155	2019
Jing-Jane Tsai, Akio Ikeda, Seung Bong Hong, Surachai Likasitwatanakul, Amitabh Dash	Efficacy, safety, and tolerability of perampanel in Asian and non-Asian patients with epilepsy	Epilepsia	60 suppl 1e1	37-46	2019
Hajime Yoshimura, Riki Matsumoto, Hiroyuki Ueda, Koichi Ariyoshi, Akio Ikeda, Ryosuke Takahashi, Nobuo Kohara	Status epilepticus in the elderly: Comparison with younger adults in a comprehensive community hospital	Seizure	61	23-29	2018
Kiyohide Usami, Griffin W Milson, Anna Korzeniewska, Maxwell J Collard, Yujing Wang, Ronald P Lesser, William S Anderson, Nathaniel E Crone	Cortical Responses to Input From Distant Areas are Modulated by Local Spontaneous Alpha/Beta Oscillations	Cerebral Cortex	29	777- 787	2019

MasayaTogo, Masako Kinoshita	Hepatic encephalopathy revisited: Beyond the triphasic waves	Clinical Neurophysiology	130	408-409	2019
Masato Kinoshita, Saki Shimizu, Tomoji Mashimo, Tadao Serikawa, Hidefumi Ito, Akio Ikeda, Ryosuke Takahashi, Yukihiro Ohno	Down-Regulation of Astrocytic Kir4.1 Channels during the Audiogenic Epileptogenesis in Leucine-Rich Glioma-Inactivated 1 (Lgi1) Mutant Rats	International Journal of Molecular Sciences	20	001-015	2019
田邊 康人, 平 拓実, 下竹 昭寛, 井上 岳司, 栗屋 智就, 加藤 竹雄, 葛谷 聡, 池田 昭夫, 高橋 良輔	思春期以降もてんかん発作と発作性運動誘発性舞蹈アテトーゼが併存したPRRT2 (proline-rich transmembrane protein 2) 遺伝子変異の一例	臨床神経学	59	144-148	2019
松本 理器, 下竹 昭寛, 山尾 幸広, 菊池 隆幸, 國枝 武治	てんかんの治療戦略: てんかん外科における言語機能温存へ向けた試み	神経心理学	34	124-134	2018
Takeyama T, Matsumoto R, Usami K, Nakae T, Kobayashi K, Shimota ke A, Kikuchi T, Yoshida K, Kuni eda T, Miyamoto S, Takahashi R, Ikeda A	Human entorhinal cortex electrical stimulation evoked short-latency potentials in the broad neocortical regions: Evidence from cortico-cortical evoked potential recordings.	Brain and Behavior	in press	in press	2019
Li F, Egawa N, Yoshimoto S, Mizutani H, Kobayashi K, Tachibana N, Takahashi R	Potential clinical applications and future prospect of wireless and mobile electroencephalography on the assessment of cognitive impairment	Bioelectricity	in press	in press	2019
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, 岩崎真樹, 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・発作時HFOの記録および解析の手引きに向けて (多施設合同による解析手法)	てんかん研究	37	38-50	2019
吉村 元, 松本 理器, 池田 昭夫, 幸原 伸夫	高齢者の意識障害の脳波: 特集テーマ: 脳波が主役: 意識障害・神経救急の診断学	臨床神経生理学		47-52	2019

邊見名見子, 音成秀一郎, 下竹昭寛 大石明生, 滝和郎, 池田昭夫, 高橋 良輔	難治左内側側頭葉てんかんに対する 左側頭葉切除術後に瞳孔異常と発汗 障害の側方性が逆転したRoss症候群 の1例: 脳内ネットワークを介した影 響	臨床神経学	59	646-651	2019
Kazuki Oi, Shuichiro Neshige, Ta kefumi Hitomi, Katsuya Kobayash i, Masao Matsuhashi, Akihiro Shi motake, Daiki Fujii, Riki Matsum oto, Shuhei Kasama, Masutaro Kan da, Yoshiaki Wada, Hirofumi Maru yama, Ryosuke Takahashi, Akio Ik eda	Low-dose perampanel improves ref ractory cortical myoclonus by the dispersed and suppressed paroxys mal depolarization shifts in the sensorimotor cortex	Clinical Neu rophysiology	130	1804-181 2	2019
Nagano M, Ayaki T, Koita N, Kita no T, Nishikori M, Goda N, Mina miguchi S, Ikeda A, Takaori-Kond o A, Takahashi R	Recurrent primary central nervou s system lymphoma (PCNSL) in a pa tient with clinical features of c hronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhanc ement responsive to steroids (CLI PPERS)	Internal Med	58	849-854	2019
Shuichiro Neshige, Katsuya Kobay ashi, Masao Matsuhashi, Masaya T ogo, Mitsuhiro Sakamoto, Akihiro Shimotake, Takefumi Hitomi, Tak ayuki Kikuchi, Kazumichi Yoshid a, Takeharu Kunieda, Riki Matsum oto, Hirofumi Maruyama, Ryosuke Takahashi, Susumu Miyamoto, Akio Ikeda	A score to map the lateral non-pr imary motor area: multi-spectrum intrinsic brain activity vs. cort ical stimulation	Epilepsia	in pres s	in press	2019
Akatani R, Chihara N, Tachibana H, Koto S, Kowa H, Kanda F, Mats umoto R, Toda T	Validation of the Guy's Neurologi cal Disability Scale as a screeni ng tool for cognitive impairment in multiple sclerosis	Mult Scler R elat Disord	35	272-275	2019

Lüders H, Vaca GF, Akamatsu N, Amina S, Arzimanoglou A, Baumgartner C, Benbadis SR, Bleasel A, Bermeo-Ovalle A, Bozorgi A, Carreño M, Devereaux M, Francione S, Losarcos NG, Hamer H, Holthausen H, Jamal-Omidi S, Kalamangalam G, Kanner AM, Knake S, Lacuey N, Lhatoo S, Lim SH, Londoño LV, Mani J, Matsumoto R, Miller JP, Noachtar S, Palmi A, Park J, Rosenow F, Shahid A, Schuele S, Steinhoff BJ, Ákos Szabó C, Tandon N, Terada K, Boas WE, Widdess-Walsh P, Kahane P	Classification of paroxysmal events and the four-dimensional epilepsy classification system. Epileptic Disorders	Epileptic Disorders	21	1-29	2019
Lüders H, Akamatsu N, Amina S, Baumgartner C, Benbadis S, Bermeo-Ovalle A, Bleasel A, Bozorgi A, Carreño M, Devereaux M, Fernandez-Baca Vaca G, Francione S, García Losarcos N, Hamer H, Holthausen H, Jamal Omidi S, Kalamangalam G, Kanner A, Knake S, Lacuey N, Lhatoo S, Lim SH, Mani J, Matsumoto R, Miller J, Noachtar S, Palmi A, Park J, Rosenow F, Shahid A, Schuele S, Steinhoff B, Szabo C, Tandon N, Terada K, Van Emde Boas W, Widdess-Walsh P, Kahane P	Critique of the 2017 epileptic seizure and epilepsy classifications	Epilepsia	60	1032-1039	2019
Maki T, Matsumoto R, Kohara N, Takahashi R	Images of a case with rippling muscle disease	Neurology and Clinical Neuroscience	7	99-100	2019
Chihara N, Matsumoto R, Yamamura T	Plasmablasts and neuroimmunological disorders	Immunol Med	29	1-5	2019

Ohuchi Y, Akiyama T, Matsuhashi M, Kobayashi K	High-frequency oscillations in a spectrum of pediatric epilepsies characterized by sleep-activated spikes in scalp EEG	Clin Neurophysiol	139	1971-1989	2019
Chihara N, Matsumoto R, Yamamura T.	Plasmablasts and neuroimmunological disorders.	Immunol Med.	29	1-5	2019
Ohuchi Y, Akiyama T, Matsuhashi M, Kobayashi K	High-frequency oscillations in a spectrum of pediatric epilepsies characterized by sleep-activated spikes in scalp EEG	Clin Neurophysiol.	139	1971-1989	2019
Takeyama H, Matsumoto R, Usami K, Nakae T, Kobayashi K, Shimota ke A, Kikuchi T, Yoshida K, Kunieda T, Miyamoto S, Takahashi R, Ikeda A	Human entorhinal cortex electrical stimulation evoked short-latency potentials in the broad neocortical regions: Evidence from cortico-cortical evoked potential recordings.	Brain Behav.	9	e01366	2019
Murai T, Hitomi T, Matsuhashi M, Matsumoto R, Kawamura Y, Kanda M, Takahashi R, Ikeda A	Scalp-EEG could record both ictal DC shift and HFO together even with time constant 2 sec.	J Clin Neurophysiol.	37	191-194	2019
Akio Ikeda, Hirofumi Takeyama, Christophe Bernard, Mitsuyoshi Nakatani, Akihiro Shimotake, Masako Daifu, Masao Matsuhashi, Takayuki Kikuchi, Takeharu Kunieda, Riki Matsumoto, Tamaki Kobayashi, Kazuaki Sato	Active direct current (DC) shifts and “Red slow” : two new concepts for seizure mechanisms and identification of the epileptogenic zone.	Neuroscience Research.	epub	epub	2020
Namiki T, Tsuda I, Tadokoro S, Kajikawa S, Kunieda T, Matsumoto R, Matsuhashi M, Ikeda A.	Mathematical Structures for Epilepsy: High-Frequency Oscillation and Interictal Epileptic Slow (Red Slow)	Neuroscience Research.	epub	epub	2019
Jong-Hyeon Seo, Ichiro Tsuda, Young Ju Lee, Akio Ikeda, Masao Matsuhashi, Riki Matsumoto, Takayuki Kikuchi, Hunseok Kang	Pattern Recognition in Epileptic EEG Signals via Dynamic Mode Decomposition	Mathematics	In press	In press	2020

十河正弥、井内盛遠、松本理器、澤本伸克、池田昭夫、高橋良輔	橋病変が脱力発作と半側顔面けいれん発作に関与したと診断した難治てんかん発作の一例	臨床神経学	In press	In press	2020
高谷美和、大井和起、邊見名見子、池田昭夫	てんかん患者での光くしゃみ反射：てんかん性の光過敏性との異同は？	脳神経内科	In press	In press	2020
Kazuki Fukuma, Katsufumi Kajimoto, Tomotaka Tanaka, Shigetoshi Takaya, Katsuya Kobayashi, Akihiro Shimotake, Riki Matsumoto, Akio Ikeda, Kazunori Toyoda and Masafumi Ihara	Visualizing prolonged hyperperfusion in post-stroke epilepsy using postictal subtraction SPECT	Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism	Epub ahead of print	Epub ahead of print	2020
Maria Luisa Saggio <sup>1</sup> , Dakota Crisp, Jared Scott, Phillippa J. Karoly, Levin Kuhlmann, Mitsuyoshi Nakatani <sup>1</sup> , Tomohiko Murai, Matthias Dümpelmann, Andreas Schulze-Bonhage, Akio Ikeda, Mark Cook, Stephen V. Gliske, Jack Lin, Christophe Bernard <sup>1</sup> , Viktor Jirsa <sup>1</sup> , William Stacey	Epidynamics characterize and navigate the map of seizure dynamics	bioRxiv	preprint	preprint	2020
塚本剛士、梶川駿介、人見健文、舟木健史、漆谷真、高橋良輔、池田昭夫	急性外傷性脳損傷後に時定数2秒の頭皮上脳波で皮質拡散興奮 (Cortical spreading depolarizations; CSD)が記録された一例	臨床神経学	In press	In press	2020
Takuro Nakae <sup>1</sup> , Riki Matsumoto, Takanori Akeharu Kunieda <sup>1</sup> , Yoshiki Arakawa, Katsuya Kobayashi, Akihiro Shimotake, Yukihiro Yamao, Takayuki Kikuchi, Toshihiko Aso, Masao Matsunashi, Kazumichi Yoshida, Akio Ikeda, Ryosuke Takahashi, Matthew A. Lambon Ralph, Susumu Miyamoto <sup>1</sup>	Connectivity Gradient in the Human Left Inferior Frontal Gyrus: Intraoperative Cortico-Cortical Evoked Potential Study	Cerebral cortex	In press	In press	2020

Kimura N, Takahashi Y, Shigematsu H, <u>Imai K</u> , Ikeda H, Otani H, Takayama R, Mogami Y, Kimura N, Baba K, Matsuda K, Tottori T, Usui N, Kondou S, Inoue Y.	Risk factors of cognitive impairment in pediatric epilepsy patients with focal cortical dysplasia.	Brain Dev	41	77-84	2019
Yamamoto Y, Takahashi Y, <u>Imai K</u> , Ohta A, Kagawa Y, Inoue Y.	<u>Prevalence and risk factors for hyponatremia in adult epilepsy patients: Large-scale cross-sectional cohort study.</u>	Seizure	73	26-30	2019
Yamamoto Y, Takahashi Y, Ikeda H, <u>Imai K</u> , Kagawa Y, Inoue Y.	<u>Impact of CYP2C19 phenotypes on clinical efficacy of stiripentol in Japanese patients with Dravet syndrome.</u>	Ther Drug Monit	Jul 15	Epub ahead	2019
Yoshitomi S, Takahashi Y, Yamaguchi T, Oboshi T, Horino A, Otani H, Ikeda H, <u>Imai K</u> , Shigematsu H, Inoue Y, Okanishi T, Nakashima M, Matsumoto, Yoshimoto J, Ishii A, Hirose S.	Quinidine therapy and therapeutic drug monitoring in four patients with KCNT1 mutation.	Epileptic Disord	21	48-54	2019

<p>Takata A, Nakashima M, Saitsu H, Mizuguchi T, Mitsuhashi S, Takahashi Y, Okamoto N, Osaka H, Nakamura K, Tohyama J, Haginoya K, Takeshita S, Kuki I, Okanishi T, Goto T, Sasaki M, Sakai Y, Miyake N, Miyatake S, Tsuchida N, Iwama K, Minase G, Sekiguchi F, Fujita A, Imagawa E, Koshimizu E, Uchiyama Y, Hamanaka K, Ohba C, Itai T, Aoi H, Saida K, Sakaguchi T, Den K, Takahashi R, Ikeda H, Yamaguchi T, Tsukamoto K, Yoshitomi S, Oboshi T, <u>Imai K</u>, Kimizu T, Kobayashi Y, Kubota M, Kashii H, Baba S, Iai M, Kira R, Hara M, Ohta M, Miyata Y, Miyata R, Takanashi JI, Matsui J, Yokochi K, Shimono M, Amamoto M, Takayama R, Hirabayashi S, Aiba K, Matsumoto H, Nabatane S, Shiihara T, Kato M, Matsumoto N.</p>	<p>Comprehensive analysis of coding variants highlights genetic complexity in developmental and epileptic encephalopathy.</p>	<p>Nat Commun</p>	<p>10</p>	<p>2506 doi.org /10.1038/s41467-019-10482-9</p>	<p>2019</p>
<p>Yamamoto T, Imaizumi T, Yamamoto-Shimajima K, Lu Y, Yanagishita T, Shimada S, Chong PF, Kira R, Ueda R, Ishiyama A, Takeshita E, Momosaki K, Ozasa S, Akiyama T, Kobayashi K, Oomatsu H, Kitahara H, Yamaguchi T, <u>Imai K</u>, Kurahashi H, Okumura A, Oguni H, Seto T, Okamoto N.</p>	<p>Genomic backgrounds of Japanese patients with undiagnosed neurodevelopmental disorders.</p>	<p>Brain Dev</p>	<p>41</p>	<p>776-782</p>	<p>2019;</p>
<p>Akiko Kada, Jun Tohyama, Hideaki Shiraishi, Yukitoshi Takahashi, Eiji Nakagawa, Tomoyuki Akiyama, Akiko M Saito, Yushi Inoue, Mitsuhiko Kato.</p>	<p>A single-arm open-label clinical trial on the efficacy and safety of sirolimus for epileptic seizures associated with focal cortical dysplasia type II: a study protocol.</p>	<p>Kurume Med J.</p>	<p>In press</p>		<p>2020</p>

Shirozu H, Hashizume A, Masuda H, Kakita A, Otsubo H, Kameyama S.	Surgical strategy for focal cortical dysplasia based on the analysis of the spike onset and peak zones on magnetoencephalography.	J Neurosurg			2020 In press
Suzuki H, Sugano H, Nakajima M, Higo T, Iimura Y, Mitsuhashi T, Fusegi K, Kakita A, Otsubo H, Arai H.	The epileptogenic zone in pharmacy-resistant temporal lobe epilepsy with amygdala enlargement.	Epileptic Disord	21 (3)	252-264	2019
Matsumura N, Nobusawa S, Ito J, Kakita A, Suzuki H, Fujii Y, Fukuda M, Iwasaki M, Nakasato N, Yominaga T, Natsume A, Mikami Y, Shinojima N, Yamazaki T, Nakazato Y, Hirato J, Yokoo H.	Multiplex ligation-dependent probe amplification analysis is useful for detecting a copy number gain of the <i>FGFR1</i> tyrosine kinase domain in dysembryoplastic neuroepithelial tumors.	J Neurooncol	143 (1)	27-33	2019
Ishishita Y, Kawai K, et al.	Deviance detection is the dominant component of auditory contextual processing in the lateral superior temporal gyrus: A human ECoG study.	Human Brain Mapp	40	1184-1194	2019
Emami A, Kawai K, et al.	Seizure detection by convolutional neural network-based analysis of scalp electroencephalography plot images.	Neuroimage Clin	22	101684	2019
Emami A, Kawai K, et al.	Autoencoding of long-term scalp electroencephalogram to detect epileptic seizure for diagnosis support system.	Comput Biol Med	110	227-233	2019
川合謙介	【指定難病ペディア2019】個別の指定難病 神経・筋系 限局性皮質異形成[指定難病137].	日本医師会雑誌	148巻特別1	S112-S113	2019
川合謙介	大脳半球切除術と離断術の歴史と進歩.	脳神経外科	47	1021-1036	2019

Inoue T, Akiyama T, Hanaoka Y, Oka M, Kobayashi K.	A case of vitamin B6-responsive West syndrome caused by severe traumatic brain injury	Epilepsy & Seizure	10 (1)	114-119	2019
Yamamoto T, Imaizumi T, Yamamoto-Shimojima K, Lu Y, Yanagishita T, Shimada S, Chong PF, Kira R, Ueda R, Ishiyama A, Takeshita E, Momosaki K, Ozasa S, Akiyama T, Kobayashi K, Oomatsu H, Kitahara H, Yamaguchi T, Imai K, Kurahashi H, Okumura A, Oguni H, Seto T, Okamoto N	Genomic backgrounds of Japanese patients with undiagnosed neurodevelopmental disorders.	Brain Dev	41 (9)	776-782	2019
Ohuchi Y, Akiyama T, Matsushita M, Kobayashi K	High-frequency oscillations in a spectrum of pediatric epilepsies characterized by sleep-activated spikes in scalp EEG	Clin Neurophysiol	130 (10)	1971-1980	2019
Kobayashi K, Endoh F, Ohmori I, Akiyama T	Action of antiepileptic drugs on neurons.	Brain Dev	42 (1)	2-5	2020
西本静香, 吉永治美, 遠藤文香, 才津浩智, 松本直通, 小林勝弘	乳児期から成人期への長期経過で多彩なてんかんの病像変容を認めたBPANの臨床・脳波学的報告	脳と発達	51(5)	323-327	2019
Iwama K, Mizuguchi T, Takeshita E, <u>Matsuishi T</u> (46番目), Goto Y, Matsumoto N.	Genetic landscape of Rett syndrome-like phenotypes revealed by whole exome sequencing	J Med Genet	;56	396-407	2019
廣恒実加, 下野九理子, 林 良子, 橘 雅弥, 岩谷祥子, 富永康仁, 松下賢治, 青天目 信, 谷池雅子, 大園恵一	West症候群に対するvigabatrinの有効性	脳と発達	51(4)	240-244	2019
桑山良子, 青天目 信, 中井理恵, 谷河純平, 岩谷祥子, 富永康仁, 下野九理子, 柿田明美, 貴島晴彦, 大園恵一	West症候群を発症し、焦点発作が難治に経過したsolitary cortical tuberの1例	大阪てんかん研究会雑誌	30(1)	13-17	2019

青天目 信	レノックス・ガストー症候群	指定難病ペディア2019, 日本医師会雑誌	148(1)	S103-104	2019
青天目 信, 酒井規夫	グルコーストランスポーター1欠損症	指定難病ペディア2019, 日本医師会雑誌	148(1)	S281	2019
Takata A, Nakashima M, Saitsu H, Mizuguchi T, Mitsuhashi S, Takahashi Y, Okamoto N, Osaka H, Nakamura K, Tohyama J, Haginoya K, Takeshita S, Kuki I, Okanishi T, Goto T, Sasaki M, Sakai Y, Miyake N, Miyatake S, Tsuchida N, Iwama K, Minase G, Sekiguchi F, Fujita A, Imagawa E, Koshimizu E, Uchiyama Y, Hamanaka K, Ohba C, Itai T, Aoi H, Saida K, Sakaguchi T, Den K, Takahashi R, Ikeda H, Yamaguchi T, Tsukamoto K, Yoshitomi S, Oboshi T, Imai K, Kimizu T, Kobayashi Y, Kubota M, Kashii H, Baba S, Iai M, Kira R, Hara M, Ohta M, Miyata Y, Miyata R, Takanashi J I, Matsui J, Yokochi K, Shimono M, Amamoto M, Takayama R, Hirabayashi S, Aiba K, Matsumoto H, Nabatame S, Shiihara T, Kato M, Matsumoto N	Comprehensive analysis of coding variants highlights genetic complexity in developmental and epileptic encephalopathy	Nat Commun	10(1)	2506	2019
Itoh M, Dai H, Horike S I, Gonzalez J, Kitani Y, Meguro-Horike, Kuki I, Shimakawa S, Yoshinaga H, Ota Y, Okazaki T, Maegaki Y, Nabatame S, Okazaki S, Kawawaki H, Ueno N, Goto Y I, Kato, Y.	Biallelic KARS pathogenic variants cause an early-onset progressive leukodystrophy	Brain	142(3)	560-573	2019
岡本伸彦	先天性グリコシル化異常症	小児科	60巻	899-905	2019

岡本伸彦	低身長を伴う遺伝性(先天性)症候群 Cockayne症候群	日本臨床	別冊内 内分泌症 候群	418-422	2019
Oguni H, Nishikawa A, Sato Y, Otsu Y, <u>Ito S</u> , Nagata S, et al.	A missense variant of SMC1A causes periodic pharmaco-resistant cluster seizures similar to PCDH19-related epilepsy.	Epilepsy Res	155	106149	2019
Okanishi T, Fujimoto A, Kanai S, Sakuma S, <u>Ito S</u> , Okanari K, et al.	Association between diffuse cerebral MRI lesions and the occurrence and intractability of West syndrome in tuberous sclerosis complex.	Epilepsy Behav		106535	2019
<u>伊藤進</u>	30 ウエスト症候群 [ 指定難病 145 ]	日本医師会雑誌	148特別 号(1)	106	2019
<u>伊藤進</u>	62 ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん [ 指定難病 143 ]	日本医師会雑誌	148特別 号(1)	125-126	2019
Okumura A, Kurahashi H, Iwayama H, Numoto S	Serum carnitine levels of children with epilepsy: Related factors including valproate	Brain Dev	41(6)	516-521	2019
Okumura A, Shimojima K, Kurahashi H, Numoto S, Shimada S, Ishii A, Ohmori I, Takahashi S, Awaya T, Kubota T, Sakakibara T, Ishihara N, Hattori A, Torisu H, Toyama J, Inoue T, Haibara A, Nishida T, Yuhara Y, Miya K, Tanaka R, Hirose S, Yamamoto T.	PRRT2 mutations in Japanese patients with benign infantile epilepsy and paroxysmal kinesigenic dyskinesia. Seizure	Seizure	71(10)	1-5	2019

Yamamoto T, Imaizumi T, Yamamoto -Shimojima K, Lu Y, Yanagishita T, Shimada S, Chong PF, Kira R, Ueda R, Ishiyama A, Takeshita E, Momosaki K, Ozasa S, Akiyama T, Kobayashi K, Oomatsu H, Kitahara H, Yamaguchi T, Imai K, Kurahashi H, Okumura A, Oguni H, Seto T, Okamoto N.	Genomic backgrounds of Japanese patients with undiagnosed neurodevelopmental disorders	Brain Dev	41(9)	776-782	2019
Yamoto K, Saitsu H, Nishimura G, Kosaki R, Takayama S, Haga N, Tonoki H, Okumura A, Horii E, Okamoto N, Suzumura H, Ikegawa S, Kato F, Fujisawa Y, Nagata E, Takada S, Fukami M, Ogata T.	Comprehensive clinical and molecular studies in split-hand/foot malformation: identification of two plausible candidate genes (LRP6 and UBA2).	Eur J Hum Ge	27(12)	1845-1857	2019
奥村章久	小児急性脳症診療ガイドラインのポイント	脳と発達	51巻3号	159-161	2019
奥村章久	けいれん重積型（二相性）急性脳症	小児科	60巻6号	933-940	2019
Shiraishi H, Yamada K, Oki E, Ishige M, Fukao T, Hamada Y, Sakai N, Ochi F, Watanabe A, Kawakami S, Kuzume K, Watanabe K, Sameshima K, Nakamagoe K, Tamaoka A, Ahsahina N, Yokoshiki S, Miyakoshi T, Oba K, Isoe T, Hayashi H, Yamaguchi S, Sato N.	Open-label clinical trial of bezafibrate treatment in patients with fatty acid oxidation disorders in Japan; 2nd report QOL survey.	Mol Genet Metab Rep.	25	20:1004-10096	2019
西野瑛理, 生田目紀子, 河野修, 江川潔, 小笠原卓, 金田眞, 白石秀明	日齢55よりnusinersenによる治療を開始した脊髄性筋萎縮症I型の1例	脳と発達	52	38-40	2020
白石秀明	新規抗てんかん薬の作用機序から見た難治てんかんへの使い方	脳と発達	51	106-109	2019
Kawano O, Egawa K, Shiraishi H	Perampanel for nonepileptic myoclonus in Angelman syndrome.	Brain Dev.	In press		

Kayemaya S, <u>Shirozu H</u> , Masuda H	Asymmetric gelastic seizure as a lateralizing sign in patients with hypothalamic hamartoma.	Epilepsy and Behavior	94	35-40	2019
<u>Shirozu H</u> , Masuda H, Kameyama S	Repeat stereotactic radiofrequency thermocoagulation in patients with hypothalamic hamartoma and seizure recurrence.	Epilepsia Open	5 (1)	107-120	2020
小谷敦奈, 短田浩一, 山田勇氣, 木原美奈子, 濱田裕之, 木崎善郎, 白水洋史, 増田 浩, 亀山茂樹	異なる治療方針を選択した視床下部過誤腫の2例	小児科臨床	72(5)	595-600	2019
<u>Saito T</u> , Sugai K, Takahashi A, Ikegaya N, Nakagawa E, Sasaki M, et al	Transient water-electrolyte disturbance after hemispherotomy in young infants with epileptic encephalopathy	Child 's Nervous System	2019 Dec 16		2019
Aoki Y, Hanai S, Sukigara S, Otsuki T, <u>Saito T</u> , Nakagawa E, Kaido T, Kaneko Y, Takahashi A, Ikegaya N, Iwasaki M, Sugai K, Sasaki M, Goto Y, Oka A, Ito M.	Altered Expression of Astrocyte-Related Receptors and Channels Correlates With Epileptogenesis in Hippocampal Sclerosis	Pediatr Dev Pathol.	Jun 5;10935266 19855488		2019
Ikegaya N, Nakagawa E, Sugai K, Sasaki M, <u>Saito T</u> , Sumitomo N, Iijima K, Kimura Y, Kaneko Y, Iwasaki M	Ictal deafness in drug-resistant MRI-negative epilepsy.	Epileptic Disorders.	21(2)	215-220	2019
<u>齋藤貴志</u>	希少難治性てんかん	ともしび	9月号	3-11	2019
Andica C, Hagiwara A, Horii M, Kamagata K, Koshino K, Maekawa T, Suzuki M, Fujiwara H, Ikeno M, Shimizu T, Suzuki H, Sugano H, Arai H, Aoki S.	Review of Synthetic MRI in Pediatric brains: Basic Principle of MR Quantification, Its Features, Clinical Applications, and Limitations	J Neuroradiol	46	268-275	2019
Mitsuhashi T, Sugano H, Asano K, Nakajima T, Nakajima M, Okura H, Iimura Y, Suzuki H, Tange Y, Tanaka T, Aoki S, Arai H	Functional MRI and Structural Connectome Analysis of Language Networks in Japanese-English Bilinguals.	Neuroscience	431	17-24	2019

菅野秀宣、原恵子、前澤聡、中野美佐、安元佐和、山内秀雄	都市部におけるてんかん診療連携の現状と問題点、その課題と方策について。	てんかん研究	37	755-765	2019
Sugano H	Epileptic focus detection from interictal epileptic discharges using multiband entropy-based feature-extraction method	Clinical Neurophysiol	130	216	2019
Andica C, Hagiwara A, Hori M, Haruyama T, Fujita S, Maekawa T, Kamagata K, Yoshida MT, Suzuki M, Sugano H, Arai H, Aoki S.	Aberrant myelination in patients with Sturge-Weber syndrome analyzed using synthetic quantitative magnetic resonance imaging.	Neuroradiology	61	1055-1066	2019
Iimura Y, Sugano H, Nakajima M, Higo T, Suzuki H, Mitsuhashi T, Ueda T, Karagiozov K, Igarashi A, Otsubo H, Arai H.	Is decremental modulation index on scalp EEG a sign of good seizure outcome? A Sturge-Weber syndrome case with epileptic spasms.	Clinical neurophysiol	130	1499-1501	2019
Suzuki H, Sugano H, Nakajima M, Higo T, Iimura Y, Mitsuhashi T, Fusegi K, Kakita A, Otsubo H, Arai H	The epileptogenic zone in pharmaco-resistant temporal lobe epilepsy with amygdala enlargement	Epileptic disorders	21	252-264	2019
上田哲也、菅野秀宣、飯村康司、三橋匠、中島円、新井一	てんかん外科治療後に精神症状を顕在化したために術後早期に抗てんかん薬を減量した一例	てんかん研究	37	60-66	2019
菅野秀宣	小児てんかん 難治性てんかんの治療、てんかん外科治療。	小児看護	422	1705-1709	2019
Shinsaku Yoshitomi, Yukitoshi Takahashi, Tokito Yamaguchi, Taikai Oboshi, Asako Horino, Hideyuki Ohtani, Hiroko Ikeda, Katsumi Imai, Hideo Shigematsu, Yushi Inoue, Toru Okanishi, Mitsuko Nakashima, Naomichi Matsumoto, Jun Yoshimoto, Atsushi Ishii, Shinichi Hirose	Quinidine therapy and therapeutic drug monitoring in four patients with KCNT1 mutation.	Epileptic Disorders	21(1)	48-54	2019

Shinsaku Yoshitomi, Yukitoshi Takahashi Tokito Yamaguchi, Katsumi Imai, Atsushi Ishii, Shinichi Hirose, Yushi Inoue	Efficacy and tolerability of perampanel in pediatric patients with Dravet syndrome.	Epilepsy Research	154	34-38	2019
Anna C. Jansen, Elena Belousova, Mirjana P. Benedik, Tom Carter, Vincent Cottin, Paolo Curatolo, Maria Dahlin, Lisa D´Amato, Guillaume B. d´Augères, Petrus J. de Vries, José C. Ferreira, Martha Feucht, Carla Fladrowski, Christoph Hertzberg, Sergiusz Jozwiak, John A. Lawson, Alfons Macaya, Ruben Marques, Rima Nabbout, Finbar O´Callaghan, Jiong Qin, Valentin Sander, Matthias Sauter, Seema Shah, Yukitoshi Takahashi, Renaud Touraine, Sotiris Youroukos, Bernard Zonnenberg, John C. Kingswood on behalf of TOSCA Consortium and TOSCA Investigators,	Clinical Characteristics of Subependymal Giant Cell Astrocytoma in Tuberous Sclerosis Complex.	Front. Neurol.	03 July		2019

<p>Anna C. Jansen, Petrus J. de Vries, Carla Fladrowski, Guillaume B. d'Augères, Tom Carter, Elena Belousova, Mirjana P. Benedik, Vincent Cottin<sup>9</sup>, Paolo Curatolo, Maria Dahlin, Lisa D'Amato, José C. Ferreira<sup>13</sup>, Martha Feucht<sup>14</sup>, Christoph Hertzberg<sup>15</sup>, Sergiusz Jozwiak, John A. Lawson, Alfons Macaya, Ruben Marques, Rima Nabbout, Finbar O'Callaghan, Jiong Qin, Valentin Sander, Matthias Sauter, Seema Shah, Yunitoshi Takahashi, Renaud Touraine, Sotiris Youroukos, Bernard Zonnenberg and J Chris Kingswood on behalf of TOSCA Consortium and TOSCA Investigators,</p>	<p>Newly Diagnosed and Growing Subependymal Giant Cell Astrocytoma in Adults with Tuberous Sclerosis Complex: Evidence from the International TOSCA Study.</p>	<p>Front. Neurol.</p>	<p>02 August</p>		<p>2019</p>
<p>Ruben Marques, Elena Belousova, Mirjana P. Benedik Tom Carter, Vincent Cottin, Paolo Curatolo, Maria Dahlin, Lisa D'Amato, Guillaume B. d'Augères, Petrus J. de Vries, José C. Ferreira, Martha Feucht, Carla Fladrowski, Christoph Hertzberg, Anna C. Jansen Sergiusz Jozwiak, John C. Kingswood, John A. Lawson, Alfons Macaya, Finbar O'Callaghan, Jiong Qin, Valentin Sander, Matthias Sauter, Seema Shah, Yunitoshi Takahashi, Renaud Touraine, Sotiris Youroukos, Bernard Zonnenberg, Rima Nabbout on behalf of TOSCA Consortium and TOSCA Investigators</p>	<p>The TOSCA Registry for Tuberous Sclerosis - Lessons Learnt for Future Registry Development in Rare and Complex Diseases.</p>	<p>Front. Neurol.</p>	<p>13 November</p>		<p>2019</p>

Yoshiaki Yamamoto, Yukitoshi Takahashi, Katsumi Imai, Akiko Ohta, Yoshiyuki Kagawa, Yushi Inoue	Prevalence and risk factors for hyponatremia in adult epilepsy patients: Large-scale cross-sectional cohort study.	Seizure: European Journal of Epilepsy	73	26-30	2019
--	---	--	----	-------	------

<p>Atsushi Takata, Mitsuko Nakashima, Hiroto Saito, Takeshi Mizuguchi, Satomi Mitsuhashi, Yukitoshi Takahashi, Nobuhiko Okamoto, Hitoshi Osaka, Kazuyuki Nakamura, Jun Tohyama, Kazuhiro Haginoya, Saoko Takeshita, Ichiro Kuki, Tooru Okanishi, Tomohide Goto, Masayuki Sasaki, Yasunari Sakai, Noriko Miyake, Satoko Miyatake, Naomi Tsuchida, Kazuhiro Iwama, Gaku Minase, Futoshi Sekiguchi, Atsushi Fujita, Eri Imagawa, Eriko Koshimizu, Yuri Uchiyama, Kohei Hamanaka, Chihiro Ohba, Toshiyuki Itai, Hiromi Aoi, Ken Saida, Tomohiro Sakaguchi, Kouhei Den, Rina Takahashi, Hiroko Ikeda, Tokito Yamaguchi, Kazuki Tsukamoto, Shinsaku Yoshitomi, Taikan Oboshi, Katsumi Imai, Tomokazu Kimizu, Yu Kobayashi, Masaya Kubota, Hirofumi Kashii, Shimpei Baba, Mizue Iai, Ryutaro Kira, Munetsugu Hara, Masayasu Ohta, Yohane Miyata, Rie Miyata, Jun-ichi Takanashi, Jun Matsui, Kenji Yokochi, Masayuki Shimono, Masano Amamoto, Rumiko Takayama, Shinichi Hirabayashi, Kaori Aiba, Hiroshi Matsumoto, Shin Nabatame, Takashi Shiihara, Mitsuhiro Kato, Naomichi Matsumoto</p>	<p>Comprehensive analysis of coding variants highlights genetic complexity in developmental and epileptic encephalopathy.</p>	<p>Nature Communications</p>	<p>10</p>	<p>2506</p>	<p>2019</p>
--	---	------------------------------	-----------	-------------	-------------

Nobusuke Kimura, Yukitoshi Takahashi, Hideo Shigematsu, Katsumi Imai, Hiroko Ikeda, Hideyuki Ootani, Rumiko Takayama, Yukiko Mogami, Noriko Kimura, Koichi Baba, Kazumi Matsuda, Takayasu Tottori, Naotaka Usui, Satohiko Kondou, Yushi Inoue	Risk factors of cognitive impairment in pediatric epilepsy patients with focal cortical dysplasia.	Brain & Development	41	77-84	2019
Takenobu Murakami, Setsu Nakatani-Enomoto, Hiroyuki Enomoto, Yukitoshi Takahashi, Yoshikazu Ugawa	A unique shape of the brainstem lesion causing orthostatic hypotension in anti-NMDAR encephalitis.	Internal Medicine			in Press
Yoshiaki Yamamoto, Yukitoshi Takahashi, Hiroko Ikeda, Katsumi Imai, Yoshiyuki Kagawa, Yushi Inoue	Impact of CYP2C19 phenotypes on clinical efficacy of stiripentol in Japanese patients with Dravet syndrome.	Therapeutic Drug Monitoring			in Press
Ryuki Matsuura, Shin-ichiro Hamano, Atsuro Daida, JIKEI Nonoyama, JIKEI Kubota, JIKEI Ikemoto, Yuko Hirata, Reiko Koichihara, Kenjiro Kikuchi, Akira Yamaguchi, Hiroshi Sakuma, Yukitoshi Takahashi	Serum matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 levels in autoimmune encephalitis.	Brain & Development			in Press
Tomoe Yanagishita, Keiko Yamamoto-Shimajima, Takayoshi Koike, Hirosato Nasu, Yukitoshi Takahashi, Tomoyuki Akiyama, Satoru Nagata, Toshiyuki Yamamoto	Compound Heterozygous ALDH7A1 Mutation Causes the Hemi-Allelic Expression in a Patient with Pyridoxine-Dependent Epilepsy.	Tokyo Women's Medical University Journal			in Press
Mari Tani, Yukihiko Konishi, Tomoko Nishida, Yukitoshi Takahashi, Takashi Kusaka	A case of Kleine-Levin syndrome with positive anti-NMDA-type glutamate receptor antibodies.	Pediatrics International			in Press
Shinsaku Yoshitomi, Naotaka Usui, Akihiko Kondo, Katsumi Imai, Yukitoshi Takahashi	Verbal function recovery in a postoperative case with epileptic encephalopathy.	Pediatrics International			in Press

Takashi Matsudaira, Tatsuhiro Terada, Tomokazu Obi, Masamichi Yokokura, Yukitoshi Takahashi, Yasuomi Ouchi,	Coexistence of cerebral hypometabolism and neuroinflammation in the thalamo-limbic-brainstem region in young women with functional somatic syndrome.	EJNMMI Research			in Press
小松原孝夫、眞柄慎一、小林悠、放上萌美、皆川雄介、岡崎実、遠山潤、高橋幸利	てんかん発作が先行せずに発症した Rasmussen 脳炎 (RE with delayed seizures onset) の女児例.	脳と発達	51	254-259	2019
高橋幸利、福岡正隆	指定難病ペディア 2019 ラスムッセン脳炎.	日本医師会雑誌	148(1) 特別号	S120	2019
吉田太郎、亀井淳、高橋幸利、赤坂真奈美、荒谷菜海、浅見麻取、谷藤幸子、草野修司、小山耕太郎	インフルエンザ感染後に辺縁系症状を繰り返した自己免疫性脳炎.	日本小児科学会雑誌	123	1654-1659	2019
池邊記士、埴淳美、田中竜太、福島富士子、京戸玲子、河野達夫、高橋幸利、泉維昌	小脳腫脹が急速に進行し救命できなかった急性小脳炎例.	日本小児科学会雑誌	123 (12)	1793-1799	2019
千葉悠平、勝瀬大海、斎藤知之、須田顕、鎌田鮎子、伊倉崇浩、阿部紀絵、戸代原奈央、山口博行、佐藤由佳、高橋幸利、平安良雄	慢性自己免疫性脳炎を疑った際の検査、治療についての取り組みの紹介.	精神科治療学			印刷中
高橋卓巳、荒井三記子、高橋幸利、加藤温	マイコプラズマ肺炎に伴って統合失調症様症状で発症し、NMDA 型 GluR 抗体(ELISA)陽性であった急性脳症の一例.	総合病院精神医学			印刷中
高橋幸利、井田久仁子、浅見麻取、谷藤幸子、福岡正隆、小池敬義、大松泰生	ケトンフォーミュラ供給実態調査.	特殊ミルク情報			印刷中
Hisako Yamamoto, Yusaku Miyamoto, <u>Hitoshi Yamamoto</u>	A case of bacterial meningitis with burst waves of local onset on ictal EEG	Pediatrics International	11	1-2	2019
原 恵子、宮本雄策、渡辺雅子、 <u>山本 仁</u>	日本におけるてんかん専門医が勤務する診療所の現状について	てんかん研究	37	743 - 754	2020

令和 2 年 3 月 9 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 独立行政法人  
静岡てんかん・

所属研究機関長 職名 院長

氏名 高橋 幸利



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 稀少てんかんに関する調査研究
- 研究者名 (所属部局・職名) 臨床研究部・客員研究員  
(氏名・フリガナ) 井上 有史・イノウエ ユウシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	静岡てんかん・神経医療センター	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 2 年 3 月 11 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 埼玉県立小児医療センター

所属研究機関長 職名 病院長

氏名 小川 潔



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 稀少てんかんに関する調査研究
- 研究者名 (所属部局・職名) 神経科 部長  
(氏名・フリガナ) 浜野晋一郎・ハマノシンイチロウ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	埼玉県立小児医療センター 倫理委員会	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和2年3月19日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 淑徳大学  
所属研究機関長 職名 学長  
氏名 磯岡 哲也



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 稀少てんかんに関する調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 淑徳大学看護栄養学部看護学科 教授 (医学系)  
(氏名・フリガナ) 林 雅晴 ・ ハヤシ マサハル

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東京医科歯科大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

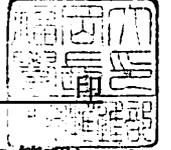
令和2年3月10日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 福岡大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 朔 啓二郎



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 稀少てんかんに関する調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・教授  
(氏名・フリガナ) 廣瀬 伸一 (ヒロセ シンイチ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	福岡大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

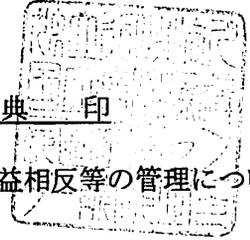
令和 2 年 3 月 30 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 独立行政法人国立病院機構  
長崎医療センター

所属研究機関長 職 名 院長

氏 名 江崎 宏典 印



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 稀少てんかんに関する調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 小児科・医師  
(氏名・フリガナ) 本田 涼子・ホンダ リョウコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	静岡てんかん・神経医療センター	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

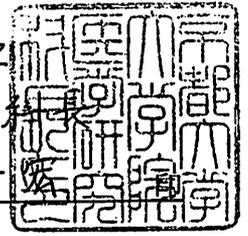
当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和2年3月26日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 京都大学  
所属研究機関長 職名 医学研究科  
氏名 岩井 一



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 2. 研究課題名 稀少てんかんに関する調査研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学研究科・特定教授  
(氏名・フリガナ) 池田昭夫・イケダアキオ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	京都大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

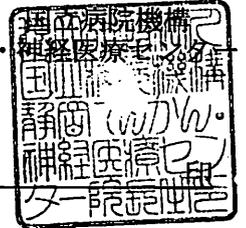
令和 2 年 3 月 9 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 独立行政法人  
静岡てんかん・

所属研究機関長 職 名 院長

氏 名 高橋 幸利



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 稀少てんかんに関する調査研究

3. 研究者名 (所属部局・職名) 臨床研究部・副院長

(氏名・フリガナ) 今井 克美・イマイ カツミ

#### 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	静岡てんかん・神経医療センター	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

#### 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

#### 6. 利益相反の管理

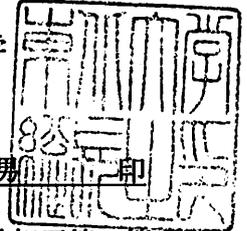
当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する口チェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和2年 3月 31日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東北大学  
所属研究機関長 職名 総長  
氏名 大野 英男



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 稀少てんかんに関する調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学系研究科 准教授  
(氏名・フリガナ) 神 一敬 (ジン カズタカ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東北大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (有の場合はその理由: 研究実施の際の留意点を示した )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

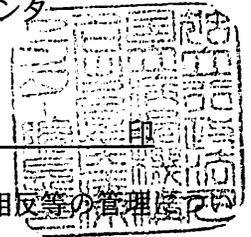
2020年3月16日

国立保健医療科学院長 殿

独立行政法人国立病院機構  
機関名 名古屋医療センター

所属研究機関長 職名 院長

氏名 長谷川 好規



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 2. 研究課題名 稀少てんかんに関する調査研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 臨床研究センター 臨床研究企画管理部 生物統計研究室長  
(氏名・フリガナ) 嘉田 晃子・カダ アキコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	静岡てんかん・神経医療センター	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

統計解析としての役割のため、代表者施設の倫理審査委員会で審議

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

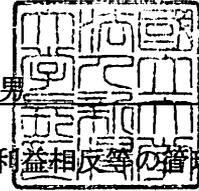
(留意事項) ・該当する口チェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人新潟大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 牛木 辰男 印



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 稀少てんかんに関する調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 脳研究所 教授  
(氏名・フリガナ) 柿田 明美 (カキタ アキヨシ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	新潟大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

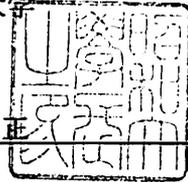
6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する口チェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 昭和大学  
 所属研究機関長 職名 学長  
 氏名 久光 正 印



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 稀少てんかんに関する調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・教授  
 (氏名・フリガナ) 加藤 光広 ・ カトウ ミツヒロ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	昭和大学医学部	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

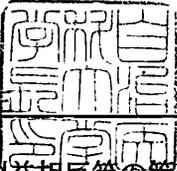
6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 2 年 3 月 25 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 自治医科大学  
所属研究機関長 職名 学長  
氏名 永井良三  印

次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 稀少てんかんに関する調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部 ・ 教授  
(氏名・フリガナ) 川合 謙介 (カワイ ケンスケ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	自治医科大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

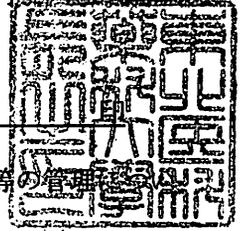
令和2年3月12日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東北医科薬科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 高柳 元明



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 研究課題名 希少てんかんに関する調査研究
- 研究者名 （所属部局・職名） 医学部・教授  
（氏名・フリガナ） 川上 民裕（カワカミ タミヒロ）

#### 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東北医科薬科大学病院	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

#### 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

#### 6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

（留意事項） ・該当する口にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

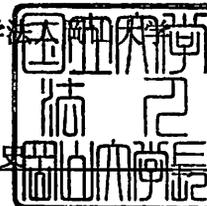
令和 2年 4月 1日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 榎野 博史



印

次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

2. 研究課題名 稀少てんかんに関する調査研究

3. 研究者名（所属部局・職名） 大学院医歯薬学総合研究科・教授

（氏名・フリガナ） 小林 勝弘・コバヤシ カツヒロ

#### 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	岡山大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること （指針の名称： )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

#### 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

#### 6. 利益相反の管理

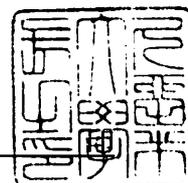
当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由： )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合は委託先機関： )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由： )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> （有の場合はその内容： )

（留意事項） ・ 該当する口にチェックを入れること。  
・ 分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2020年3月25日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 久留米大学  
所属研究機関長 職名 学長  
氏名 内村 直尚



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 稀少てんかんに関する調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 高次脳疾患研究所 客員教授  
(氏名・フリガナ) 松石 豊次郎 (マツイシ トヨジロウ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	久留米大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和2年3月26日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東京都立神経病院

所属研究機関長 職名 院長

氏名 磯崎 英治



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 稀少てんかんに関する調査研究
- 研究者名 (所属部局・職名) 脳神経外科 医長  
(氏名・フリガナ) 松尾 健 (マツオ タケシ)

#### 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東京都立神経病院	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

#### 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

#### 6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

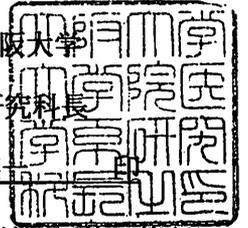
2020 年 1 月 30 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人大阪大学

所属研究機関長 職名 大学院医学系研究科長

氏名 森井 英



次の職員の令和 元 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 稀少てんかんに関する調査研究

3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学系研究科・講師

(氏名・フリガナ) 青天目 信 (ナバタメ シン)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	大阪大学医学部附属病院 観察研究倫理審査委員会	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 2年 3月11日

国立保健医療科学院長 殿

地方独立行政法人大阪府立病院機構  
機関名 大阪母子医療センター

所属研究機関長 職名 総長

氏名 倉智博久



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 稀少てんかんに関する調査研究
- 研究者名 (所属部局・職名) 遺伝診療科、研究所 ・ 主任部長、研究所長  
(氏名・フリガナ) 岡本 伸彦 ・ オカモト ノブヒコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	大阪母子医療センター	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

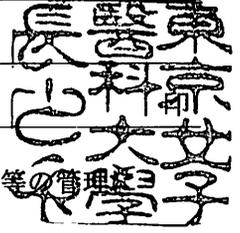
(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東京女子医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 丸 義朗



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 稀少てんかんに関する調査研究

3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・助教

(氏名・フリガナ) 伊藤 進・イトウ ススム

## 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査(※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東京女子医科大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

## その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

## 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

## 6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

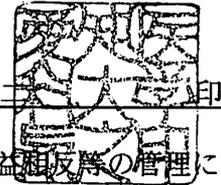
2020年3月10日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 愛知医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 佐藤 啓二



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 2. 研究課題名 稀少てんかんに関する調査研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・教授  
(氏名・フリガナ) 奥村 彰久 (オクムラ アキヒサ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	愛知医科大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

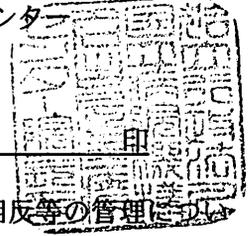
2020年3月16日

国立保健医療科学院長 殿

独立行政法人国立病院機構  
機関名 名古屋医療センター

所属研究機関長 職名 院長

氏名 長谷川 好規



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 2. 研究課題名 稀少てんかんに関する調査研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 臨床研究センター 臨床研究企画管理部 臨床疫学研究室長  
(氏名・フリガナ) 齋藤 明子・サイトウ アキコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	静岡てんかん・神経医療センター	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

データベース構築・登録・解析としての役割のため、代表者施設の倫理審査委員会で審議

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

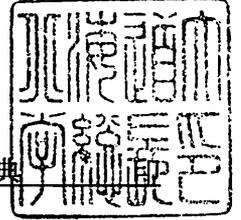
(留意事項) ・該当する口にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 北海道大学

所属研究機関長 職名 総長職務代理

氏名 笠原正典



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 稀少てんかんに関する調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 北海道大学病院・講師  
(氏名・フリガナ) 白石 秀明・シライシ ヒデアキ

## 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	北海道大学病院	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

## 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

## 6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する口にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

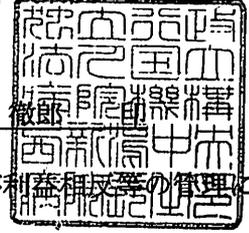
令和2年3月19日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 独立行政法人国立病院機構  
西新潟中央病院

所属研究機関長 職名 院長

氏名 大平



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 稀少てんかんに関する調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 脳神経外科 ・ 医長  
(氏名・フリガナ) 白水 洋史 (シロズ ヒロシ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	西新潟中央病院	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

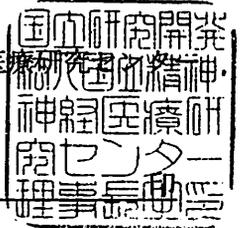
当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和2年3月18日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立精神・神経医療研究センター  
所属研究機関長 職名 理事長  
氏名 水澤 英洋



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 稀少てんかんに関する調査研究
- 研究者名 (所属部局・職名) 国立精神・神経医療研究センター病院小児神経診療部 医長  
(氏名・フリガナ) 齋藤 貴志 (サイトウ タカシ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立精神・神経医療研究センター	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

機関名 順天堂大学  
所属研究機関長 職名 学長  
氏名 新井 一



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 2. 研究課題名 稀少てんかんに関する調査研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・前任准教授  
(氏名・フリガナ) 菅野 秀宣・スガノ ヒデノリ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	順天堂大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する口をチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

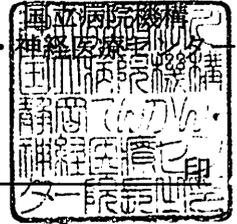
令和 2 年 3 月 9 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 独立行政法人  
静岡てんかん・

所属研究機関長 職名 院長

氏名 高橋 幸利



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 稀少てんかんに関する調査研究

3. 研究者名 (所属部局・職名) 臨床研究部・院長

(氏名・フリガナ) 高橋 幸利・タカハシ ユキトシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	静岡てんかん・神経医療センター	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

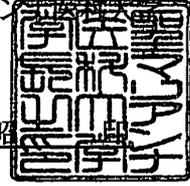
当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する口チェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2020年5月20日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 聖マリアンナ医科大学  
所属研究機関長 職名 学長  
氏名 北川 博昭



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 稀少てんかんに関する調査研究
- 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・特任教授  
(氏名・フリガナ) 山本 仁・ヤマモト ヒトシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	聖マリアンナ医科大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称： )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する口チェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。