

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

平成29年度～令和元年度 総合研究報告書

研究代表者 井 上 有 史

令和2(2020)年3月

## 目 次

I . 総合研究報告	
稀少てんかんに関する調査研究	1
井上有史	
(資料1) 132先天性核上性球麻痺のCQとガイドライン	26
(資料2) 135アイカルディ症候群のCQとガイドライン	29
(資料3) 疾患概要の修正、重症度分類の修正	41
(資料4) 指定難病類縁疾患の個票案	63
(資料5) 指定難病制度の利用状況	87
(資料6) レジストリ登録状況および各疾患の比較	94
(資料7) 縦断研究の結果	102
II . 研究成果の刊行に関する一覧表	110

# 1. 総合研究報告

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ICALディ症候群、片側巨脳症、限局性皮質異形成、神経細胞移動異常症、ドラベ症候群、海馬硬化症を伴う内側側頭葉てんかん、ミオクロニー欠神てんかん、ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん、レノックス・ガストー症候群、ウエスト症候群、大田原症候群、早期ミオクロニー脳症、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん、片側痙攣片麻痺てんかん症候群、環状20番染色体症候群、ラスムッセン脳炎、PCDH19関連症候群、徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症、ランドウ・クレフナー症候群、スタージ・ウェーバー症候群、進行性ミオクローヌステんかんを担当)として、疾患概要、診断基準、重症度分類、臨床調査個人票、指定難病の運用状況・利用状況を検証した。今後のさらなるエビデンスや知識の蓄積により診断基準や疾患概要のアップデートを行うが、現時点でもいくつかの修正が望まれ、提案した。1304人の検討では、指定難病の重症度基準にあてはまらない人が23.8%おり、併存症等を考慮した重症度基準の改善を提案した。1647人の調査では、指定難病制度の利用率は9.6%と低く、啓発だけではなく、年齢帯および疾患による不利用の理由を検証し対策を講じる必要がある。いくつかの疾患について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、各種遺伝子変異を持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、一部個票案を作成し、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。

前研究班から引き継いだ疾患レジストリでは、疾患分類を拡大(7症候群を追加して31疾患・症候群)・細分化(24の下位症候群を追加)し、また横断的疫学研究を延長した。これにより、さらに遺伝性てんかん症候群、反射てんかん症候群、新生児てんかん、乳幼児期のてんかん、素因性てんかん症候群、高齢者を含む焦点てんかん等でも細分化したデータの蓄積が期待される。なお、原因分類は変更していない。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、福祉の処遇を個別に考慮する必要がある。40症例の2年間の縦断研究では、発作の改善および全般改善度はそれぞれ52%、55%、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。

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。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たところ、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 の実践を開始し、推進した。

難治てんかんでは突然死を含めた死亡率が一般より高いため、死因研究のレジストリをあらたに開始した。現在までに42症例が登録され、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、術前診断に貢献できるようにした。さらに、遺伝子変異データベースを開始し、ドラベ症候群等の遺伝的背景を明らかにできるようにした。AMED他班との共同研究もおこない、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東京や大阪で開催した。

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兼科長

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 東北大院医てんかん学分野准教授

嘉田晃子 名古屋医療センター臨床研究センター生物統計学研究室室長

柿田明美 新潟大学脳研究所神経病理学教授

加藤光広 昭和大学医学部小児科教授

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

小国弘量 東京女子医科大学小児科教授

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

須貝研司 国立精神・神経医療研究センター小児神経科主任医長

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前任准教授

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

これまでの厚労省研究班「乳幼児破局てんかんの実態と診療指針に関する研究」（平成21～23年度）で、多くの稀少てんかん症例で発達が重度に障害されていたこと(Oguni et al, Brain Development 2013; 35: 786-92)、追跡調査では、3年後の発作消失率は外科治療群で52.4%、薬物治療群で15.7%であり、発達予後も外科治療群で有意に良好であったこと(Otsuki et al, Brain & Development, 2016)が示され、適切な診断と治療選択が極めて重要であることが認識された。予備調査では、稀少てんかんは10万人あたり4人程度の患者数と推定され、国内で数千人規模と予想された。

これらの研究を受け、「希少難治性てんかんのレジストリ構築による総合的研究」班（平成26～28年度）では、希少難治性てんかん症候群およびその原因疾患につきレジストリを構築し、全国規模で症例を集積し、さらに追跡調査を行って、我が国における希少難治性てんかんの病態、発達・併存障害、治療反応、社会生活状態に関する疫学的な根拠を得ることを目的とした。横断研究にて1316例の解析を行い、多くの患者が幼小児期に発病し（中央値2歳）、複数の発作型を有し(56%)、発作頻度が多く（27%で日単位）、併存症（知的37%、身体37%、精神13%、認知発達障害26%）を有している実態が

明らかになった。また、51%で原因が不明であり、50%が特定の症候群に属していなかった。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。

## 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)、ミオクロニー欠神てんかん(142、研究協力者・池田浩)、ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん(143、小国)、レノックス・ガストー症候群(144、青天目)、ウエスト症候群(145、小国)、大田原症候群(146、小林)、早期ミオクロニー脳症(147、須貝)、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん(148、須貝)、片側痙攣片麻痺てんかん症候群(149、浜野)、環状20番染色体症候群(150、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、川上)、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)。これまでの登録状況を鑑み、あらたにレジストリに追加すべき疾患の有無、疾患登録の内容について検証した。

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:齋藤、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に連結する派生研究を考慮する。また増大する遺伝子情報を管理する遺伝子変異データベースの構築も考慮する。さらにAMED研究班と協力する。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。

疾患概要・診断基準は、班員でとりまとめた指標を日本てんかん学会ガイドライン委員会の協力を得て検証し、また日本小児神経学会、日本神経学会、日本てんかん外科学会の承認を得て、書籍「稀少てんかんの診療指標」(診断と治療社、2017年)にまとめて出版した。なお、この診療指標には、指定難病以外の疾患およびてんかんを部分症状とする関連疾患(指定難病を含む)も含めている。

重症度分類については、精神保健福祉手帳診断書における「G40てんかん」の障害等級判定区分および障害者総合支援法の障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を組み合わせている。

てんかんを主症状とする当研究班が担当する指定難病およびてんかんのあるその他の指定難病を一般向けに平易に解説し、利用手続きや情報リソースも掲載して制作した56頁の啓発本「てんかんの指定難病ガイド」を全国の関連機関および患者団体等に配布した。2020年3月には改訂第2版を発行し配布した。今後の啓

発に活用できる。

一方、非典型例や不全型で指定難病の診断基準を満たさず、難病制度に該当しない症例もあり、軽症例も含めて、医療費の助成や研究の進展などの恩恵を受けられない症例が存在する。また、指定難病について情報をもたない、あるいはもっていても利用しない人もあり、制度の現状には問題点があることがわかった。

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、研究期間内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、ラスムッセン脳炎につき CQ および診療ガイドライン草案を策定した。片側巨脳症、神経細胞移動異常症では CQ を設定した。レット症候群、結節性硬化症、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を設定し、さらに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、CQを作成し、さらに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

個票の診断基準で一部誤解を招く表現があるため、修正が必要である（生理学的所見：患側に焦点性突発性異常波 患側に突発性異常波）。

レジストリには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、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型のと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。知的発達に正常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、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。

7つのCQを作成した。これに沿って、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)

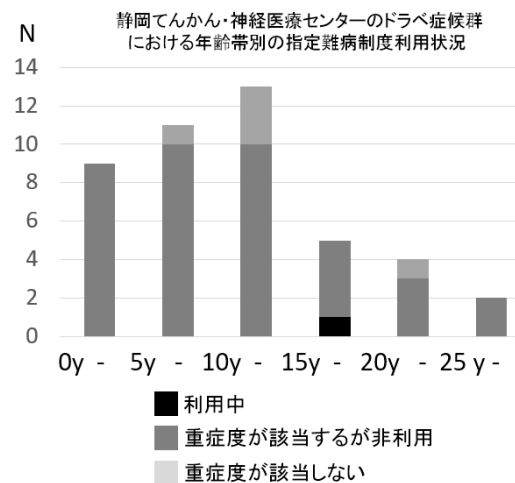
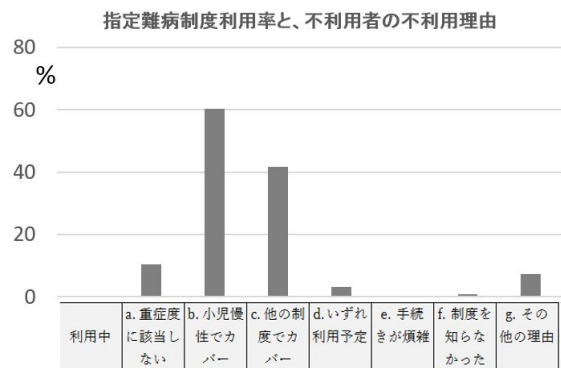
#### 140 ドラベ症候群

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

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

さらに、静岡てんかん・神経医療センターの

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



ドラベ症候群患者の発作と内科的治療状況を調べるアンケートを行い、130の有効回答を分析した。その結果、成人例が過少診断されていること、発作は思春期に減少するも知的障害は重度になること、発作悪化につなが

るカルバマゼピンやラモトリギンの処方がいまなお多いことがわかった。啓発の必要がある。

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、EIEE 4 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。(今井)

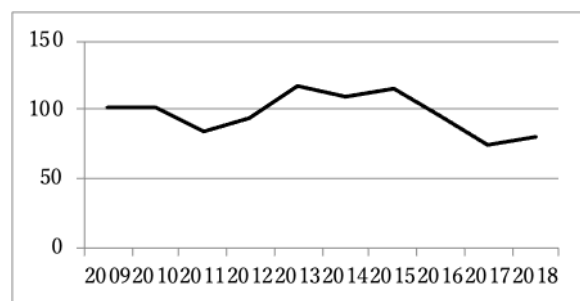
なお、ドラベ症候群の正確な診断を可能にし、指定難病制度の公平な運用に役立てるため、遺伝子型と臨床表現型を明らかにするデータベース (SCN1A 遺伝子変異データベース) を構築した(廣瀬)

#### 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、生活介護が必要なものは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。



国内27施設での内側側頭葉てんかん手術数の年次推移

40人の制度利用状況、重症度の評価を調査した。制度を利用していた人はいなかったが、今後利用予定が35%あり、また35%は制度の存在を知らなかった。指定難病の基準を満たす重症度を有する症例は35%にすぎなかったが、片側焦点の症例が多く登録されていたためと思われる。

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、知的発達は正常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。重症度の評価で、指定難病に非該当の症例があった。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。

発作時脳波の特徴をまとめて日本臨床神経生理学会に報告した。また国際抗てんかん連盟の脳波診断基準作成に参画。その他、ケトン食療法の実態をまとめた。なお、患者家族向けの一般公開講座を複数回行った。（小国、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。

なお、指定難病の疾患概要にはレノックス・ガストー症候群および関連脳症として他疾患も含めてあるが、概要の記載がレノックス・ガストー症候群に偏っており、誤解を招き、登録に支障をきたしているため、独立した記載を求めた。

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。また公開講座を東京・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例は未定顎、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治療を受け(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、ウエスト症候群個票修正分を厚生労働省に提出した。概要の記載がウエスト症候群に特異的でなく、誤解を招き、登録に支障をきたしているためである。

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

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例で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例が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められているが、

概要の記載が大田原症候群に特異的でなく、誤解を招き、登録に支障をきたしているため、独立した記載を求めている。

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。なお、指定難病の疾患概要では本症候群はレノックス・ガストー症候群および関連脳症に含まれているが、概要の記載が本症候群に特異的でなく、誤解を招き、登録に支障をきたしているため、独立した記載を求めた。また個票にて誤解を避けるため表現の修正(脳波では正常な背景活動や睡眠活動はなく、覚醒・睡眠時ともにサプレッション・バーストパターンを示す 生理学的検査:脳波では正常な背景活動や睡眠活動はなく、サプレッション・バーストパターンを示す(睡眠時に目立ち、覚醒時には目立たないこともある))を求めた。(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。

なお、指定難病の疾患概要では本症候群はレノックス・ガストー症候群および関連脳症に含まれているが、概要の記載が本症候群に特異的でなく、誤解を招き、登録に支障をきたしているため、独立した記載を求めた。また個票の記述で修正(生理学的検査:初期にはてんかん性波はまれで、背景波が徐波化を示す。その後、

多焦点性棘波が出現する。 生理学的検査:脳波は初期にはてんかん性発作波はまれで、背景波が徐波化を示す。その後、多焦点性棘波、鋭波が出現する。)を求めた。(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。

本疾患は成人へ移行するが、指定難病制度利用者は少なく、情報の周知が大切であり、一般啓発事業を行った。(浜野)

#### 150 環状20番染色体症候群

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。

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。

なお、9人の制度利用状況、重症度の評価を調査したところ、全例が重症度基準に該当し、3人が制度を利用していた。また3人は今後利用予定であった。啓発活動が重要であるた

め、市民対象の公開講座および医療従事者対象の教育を行った。(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：疫学部分、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、頻度は日単位は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

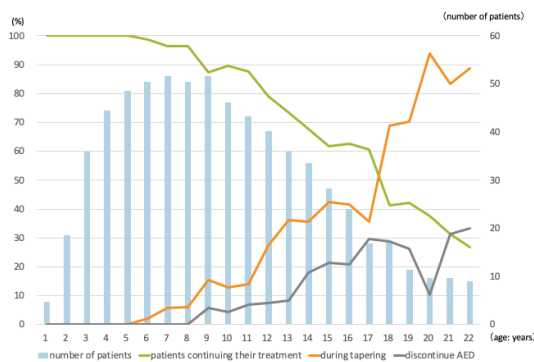
登録症例を含めた90例(発症0.8-9.3歳、調査時年齢5.3-42.4歳)の病歴調査を後方視的に行い、0.6-37.5年(平均9.9年)の経過を検討した。84%は発作が消失し、このうち約半数で治療が中止された(9-25歳、平均17歳)。20歳以上では、80%以上で治療の中止か薬物の減量が試みられていた。

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(図)。

徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症の長期経過



Graphical representation of the situation of AED treatment at different ages. Small number of the patients (<10 patients) aged 23 years or older were excluded.

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例に認められた。主発作型は焦点発作21例、欠伸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。

なお、40例で調査を行ったところ、重症度認定されたのは10人であった。制度利用は1人で、いずれ利用予定は1人、5人は制度の存在を知らなかった。今後、経過や併存症への理解をさら

に深め、重症度を再検討する必要がある。(井上、研究協力者: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。本疾患も成人へ移行するが、指定難病制度利用はなかった。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。このため、日本てんかん学会、日本小児神経学会、日本皮膚科学会、日本眼科学会、日本形成外科学会の承認を得て、改訂版を申請した。



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）に認められた。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

平成29年4月より指定難病となった。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後方視的症例蓄積検討で明らかにした。解説や啓發文書の作成、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。知的発達は正常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例が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) 指定難病関連疾患

あらたに指定難病の候補となりうる疾患を検討し、個票案を作成した（資料4）：

・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)。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コ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。(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する。新規症候群として確立されれば診療ガイドラインを作成する。現在、レジストリでは、代謝障害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。(岡本)

### 3) 指定難病制度の利用状況

難病医療ケア体制の実態を把握するために、各班員が、それぞれの患者につき、指定難病制度の利用状況と重症度を評価した。対象は37の指定難病であり、制度利用に関しては1647人のデータ、重症度評価については1304人の結果を得た。また、年齢要因を考慮するため、レジストリに登録された809人のデータも分析した(資料5)。

1304人のうち、重症度から指定難病の基準にあてはまらない人は311人(23.8%)であった。重症非該当の患者を除くと、指定難病制度の利用率は8.5~9.6%と低かった。不利用の理由は、小児慢性特定疾患、小児医療費助成制度、各種福祉手帳などの既利用が多く、成人例では重症非該当や制度周知不足も一定数見られた。手続きが煩雑という意見はほとんどなかった。年齢帯および指定難病名によ

って不利用の理由が異なる場合があり、指定難病ごとに今後さらなる検討が必要である。てんかんの併存症による能力障害で生活上の困難を有するものの、G40 てんかん障害 1-3 級に該当しないために重症非該当となり、指定難病制度の認定を受けることのできない症例が少なからず存在することが明らかとなった。(今井)

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

NCNPでは、136例調査し、障害等級1級程度96、2級程度8、3級程度11、非該当21例であった。指定難病制度不利用の理由は、利用中4、重症度に該当しない11、小児慢性でカバーされている46、他の制度でカバーされており(おもに乳児医療)メリットがない83、いずれ利用予定0、手続きが煩雑0、制度を知らなかった0、その他の理由2であり、自己負担率が高い点で利用されていなかった。(須貝)

上記のように、てんかんの併存症による能力障害で生活上の困難を有するものの、G40てんかん障害1-3級に該当しないために重症非該当

となり、指定難病制度の認定を受けることのできない症例が少なからず存在することがあったため、重症度評価を見直し、改訂案を作成した。

#### 4) 疾患登録

平成26年11月から疾患登録をすすめているが、平成29年12月現在での登録症例1688例のうち873例(52%)が「その他」のてんかんであり、特にその他の焦点てんかんが多かった(43.7%)。

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

現在、この新しい疾患登録システムで入力すすめているが、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6)。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6)。アICAL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ICAL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で多かった。

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。

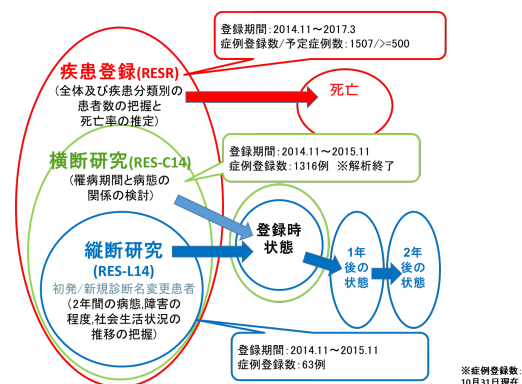
発作が日単位でみられるのはアイカルディ症候群、環状 20 番染色体症候群、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん、ウエスト症候群、CDKL5 遺伝子関連てんかん、大田原症候群、レノックス・ガストー症候群、ミオクロニー

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)



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)

### 縦断研究

平成26年11月から平成27年11月末までの13ヶ月間に登録された症例のうち、新規に発症した希少難治てんかんまたは新たな診断名に移行した対象者について縦断的観察研究に登録した。登録時の主発作は複雑部分発作が最も多く、55.5%が月単位以上の発作の頻度を有していた。1年後の状態が観察されたのは43人であり、2年後の状態が観察されたのは42人であった。2年後の発作経過の全体評価では、改善が22人(52.4%)、不変が15人(35.7%)、悪化が5人(11.9%)であった。全般改善度は、改善が23人(54.8%)、不変が14人(38.1%)、悪化が5人(4.8%)であった。

完全なデータが得られた40例(そのうち27例はウエスト症候群)の分析では、発作は半数以上で改善が得られているものの、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。全般的な改善は55%にとどまっていた。ウエスト症候群のみについても結果はほぼ同様であり、ただ知的発達の遅滞がより顕著であった。医療・福祉的対策が望まれる結果であった(資料7)。(嘉田)

### 5) 死因研究

てんかん、特に難治てんかんでは突然死を含めた死亡率が一般より高いため、死因・死亡状況に関するデータを集積することにより、ケアの改善に資する。てんかんの死因に関する横断調査を行うため、新たなレジストリを構築した。死亡例の全例登録を試み、てんかんにみられる予期せぬ突然死(SUDEP)の発生割合、発生時

の状況を明らかにすることを目的としている。死亡例の登録であり本人からの同意は得られないため、ホームページでオプトアウトの機会を保障する。

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5~99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。(神)

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)

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

試験名	IRB 承認施設数	症例登録数
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)	5(症例登録施設、解析1施設)	414 (目標 150例)

### 7) 稀少難治性てんかんの遺伝子解析ケーステーション

ドラベ症候群あるいはPCDH19 関連てんかんを疑われる症例での遺伝子解析を行い、診断を確定し、同時に表現型がドラベ症候群もしくはPCDH19 関連てんかんと一致するものの遺伝的に多様な症例を明らかにする。また、上記以外の早発型てんかん性脳症を疑われる症例での遺伝子解析を行い、その遺伝的背景を明らかにする。同時に早発型てんかん性脳症の遺伝的多様性を明らかにする。これらの研究のためのデータベース(遺伝子変異データベース: <https://www.scn1a.net>)を構築した。

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。(廣瀬)

### 8) 他研究班との共同研究

AMED加藤班と連携し、限局性皮質異形成II型 の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)

### 9) 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。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、診療指標・項目の評価時期、頻度を明記した。さらに転医をふまえ、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年の長期的な成人期移行診療を行うためのプログラムのフローチャートを作成した。

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±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設診療科(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)

#### 10) 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

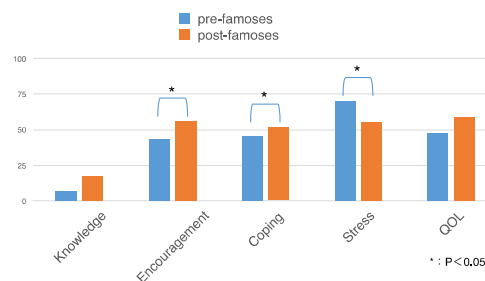
匿名形式のウェブアンケート調査を実施した。計89名より回答を得た。保育所への通園経験は49.4%にあり、入園や通園の条件や制限は24.4%、通園時間内にてんかん発作は75.0%、重積発作は12.5%、発作による救急車搬送は22.5%、発作に関連した外傷は10.0%にあった。また、母親のうち22.9%に就労に影響があった。このように、一部のてんかんの患児においては入園や通園に条件や制限があり、また、その母親においては就労への影響があることが示唆され、てんかんのある乳幼児における保育のガイドラインの策定の必要性が明らかになった。(伊藤)

#### 11) 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。

Assessment of family

n=11



参加家族の評価(一部) n=11



## 12) 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。

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（特に157ステージ・ウェーバー症候群、135アイカルディ症候群）、重症度分類の見直し（特に132先天性核上性球麻痺）、および誤解を避けるための字句の修正（136片側巨脳症、147早期ミオクロニー脳症、148遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん）、疾患概要の修正（144レノックス・ガストー症候群、145ウエスト症候群、146大田原症候群、147早期ミオクロニー脳症、148遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん、）が必要ながわかった。疾患概要の修正は、登録症例が適切に選択されるためである。今後、さらに診断基準や概要についてアップデートするためのエビデンスを求めて調査研究を行う必要がある。

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。

重症度については、1304人の検討で、重症度から指定難病の基準にあてはまらない人は311人（23.8%）であった。主要な指定難病名のうち、ウエスト症候群、ドラベ症候群、レノック

スガストー症候群、結節性硬化症、環状20番染色体症候群、ラスムッセン脳炎では大多数がてんかん障害1級であった。徐波睡眠期持続性棘徐波てんかん性脳症とミオクロニー脱力発作てんかんではてんかん障害が1-3級に該当しない場合が大多数を占めていた。限局性皮質異形成、神経細胞移動異常症、グルコーストランスポーター1欠損は様々な重症度の患者が含まれていた。てんかん発作は軽くなっているために重症度基準を満たさない場合にも、てんかんの併存症状としての知的障害、運動障害、自閉スペクトラム症などによってQOLが損われたり介助や介護を要する場合が少なくなく、てんかん障害が1-3級に該当しない場合にも能力障害の程度によって重症認定できるような重症度基準の改善の検討が必要であると考えられた。このため、障害者総合支援法における「精神症状・能力障害二軸評価」(2)能力障害評価とmRSと能力障害評価を統合したものを採用した重症度評価を提案した。これにより、てんかんの併存症状としての知的障害、運動障害、自閉スペクトラム症などによって支援・介助や介護を要するものの、G40てんかん障害1-3級に該当しないために重症非該当となり、指定難病制度の認定を受けることのできない症例が減少すると考えられる。

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

要性を感じていないことが確認された。しかし、上記の制度は小児期限定のものであり、指定難病の多くは成人期以降にも継続して医療が必要となる。埼玉の調査で、今後、指定難病の医療費助成制度を利用する予定としたものは7%のみであり、本制度を知らないとしたものは26%にのぼったことから、今後の課題としては、自治体の乳幼児医療費助成制度が利用できなくなる成人期への診療移行の際に、シームレスに医療費助成の制度を指定難病に移行できるよう、情報の周知が大切であり、それを念頭に置いた地域難病ケアシステムの構築が必要と考えられた。

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。その一助として、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、また、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、5～8年の長期的な成人期移行診療を行うためのプログラムのフローチャートを作成した。患児の自立が望める場合は、自身のてんかんのエキスパートになれるよう、患児の年代、自立の程度に応じて医師や養育者が役割を変えて行くことが望ましい。患者教育プログラム famoses はその際に有効なツールとなる。Famoses は子ども（およそ8-12歳相当）をバーチャルな船旅に連れて行き、遊びを通しててんかんについて学ぶもので、複数のトレーナーが～10人の小グループで7回のセッションを行い、てんかんと向き合い、てんかんをもちながら主体的・積極的に日常生活や社会生活を送ることをサポートする。成人版のMOSESでは、てんかんの知識、QOLとともに

病気への適応が有意に改善することが示されており、famosesでも同様の効果が期待される。

指定難病の多くが小児期に発病することは、その家族にも大きな影響をもたらす。伊藤が行った調査では、てんかんが重度であるほど就園率が低くなり、また、入園に際して一定の条件や制限が多かった。より安全で適切な保育のために一定の指針を定めたガイドラインの策定、障害児専門保育や居宅訪問型保育事業の整備・拡充や、「療保連携型」の保育所の整備、拡充が望まれるとともに、さらに、父母ともに就業について一定の影響を受けており、母親が父親よりも就業への影響を受けやすい状況が明らかとなったことから、発作性疾患であるてんかんは突発的な対応を必要とすることが多いため、保育所通園時間内にてんかん発作を起こしても、その程度に応じて対応できるよう、保育所への啓発活動やガイドラインの策定が望まれる。なお、上記 famoses には家族コースもあり、てんかんだけではなく、発達の問題、こどもの成長の可能性、てんかんが学校や家庭での生活におよぼす影響についても学ぶ。同じ病気をもつ子どもや親と交流することも有益である。

上記の指定難病以外に、あらたに指定難病の候補となりうる疾患を検討したところ、8つの疾患があげられた(自己免疫介在性脳炎・脳症、異形成性腫瘍、視床下部過誤腫症候群、CDKL5 遺伝子関連てんかん、血管奇形に伴うてんかん、ビタミンB6依存性てんかん、欠神を伴う眼瞼ミオクローヌス、外傷によるてんかん、各種遺伝子変異を持ちてんかんを発症する先天異常症候群)。このうち、自己免疫介在性脳炎・脳症は、平成30年4月より小児慢性特定疾病に承認された。これらについて個票や診断アルゴリズムの作成を試みた。ビタミンB6依存性てんかんでは診断基準を作成した。今後、レジストリ症例を積み上げ、また文献を精査しながら、学会

等と協力して疾患概要・診断基準等を確立し、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、疾患分類を拡大・細分化し、また横断的疫学研究を延長することとした。これにより、幅広い疾患で、難病行政に貢献するデータが得られると思われる。特に、特に、遺伝性てんかん症候群（廣瀬）、反射てんかん症候群（白石）、新生児てんかん（奥村）、乳幼児期のてんかん（山本）、素因性てんかん症候群（小林、井上）、高齢者を含む焦点てんかん（神、本田、菅野）等で、これまでに得られなかったデータが蓄積されるはずである。アクセスのよい比較的簡便な負担の少ない入力で登録でき、オプトアウト形式を採用したことが相俟って、症例数が飛躍的に増加することが期待される。

2年間の40例の縦断研究では、発作の改善は半数以上であったものの、知的発達正常は20%にとどまり、半数で悪化が認められ、自閉症の合併や異常神経所見が多くみられ、1/3が寝たきりであり、全般的な改善度は低かった。このため、積極的な医療・福祉的対策の必要性が再認識された。

てんかんでは突然死を含めた死亡率の高さが大きな問題の一つであり、特に難治てんかんが高い。今回、死因研究につきレジストリを構築した。登録は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構築することができ、手術例のてんかん病巣の臨床病理学的スペクトラムが明らかになることにより、正確な臨床診断、画像診断、術前診断に貢献することが期待される。また、稀少難治性てんかんの遺伝子解析キーテーションを構築し、ドラベ症候群遺伝子

変異データベースにより類似の症状を呈するPCDH19関連てんかんを正確に鑑別することができ、また、他の早発型てんかん性脳症を疑われる症例での遺伝子解析を行うことによって、その遺伝的背景を明らかにすることができる。すでに早発型てんかん性脳症の29%で病的変異が同定されており、新規の遺伝子変異も発見した。

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試験（単群試験）の比較参照研究を行っている。さらにAMED寺田班とは、地域難病連携ケアシステムの整備や災害対応につき、連携を行った。

なお、教育・啓発活動は指定難病制度の定着のために必須であり、学会等の関連機関や患者団体と連携して積極的に行った。研究班主催の講演会も東京と大阪で開催した。特に、ドラベ症候群についての発作と内科的治療に関するアンケートで発作や併存症の実態、薬物治療の実態調査では、特に成人での過少診断、発作を悪化させる薬剤の使用が少なくないことが判明したため、医師に対する知識の普及も必要である。当研究班と日本てんかん学会が共同作成した「稀少てんかんの診療指標」（診断と治療社）を広報するとともに、当研究班オリジナルの冊子（稀少難治性てんかんのレジストリ構築による総合的研究班。てんかんの指定難病ガイド。日興美術、静岡、2017）を全国に配布するとともに、2020年3月に改訂版（第2版）を発行し、今後の啓発に役立てたい。

## 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、難病患者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の実践に関わった。

疾患レジストリは疾患分類を拡大・細分化して継続する。死因研究、病理中央診断、遺伝子変異データベースとともに、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。

当研究班が作成に関与した書籍

・稀少難治性てんかんのレジストリ構築による

総合的研究班。てんかんの指定難病ガイド第2班。日興美術、静岡、2020

F．健康危険情報  
報告なし

G．研究発表  
別紙（下記）

H．知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

## 資料 1

### 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, Griebel 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腦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, Peudener 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 指定難病および候補難病個票修正、重症度評価修正

### 資料3-1

#### 136 片側巨脳症の個票再修正分

##### 概要

##### 1. 概要

先天的な脳の形成異常で、一側大脳半球が2脳葉以上にわたって対側よりも大きい状態のことであり、難治てんかん、不全片麻痺、精神運動発達遅滞の三主徴を呈する。片側巨脳症だけの孤発性、神経皮膚症候群などの基礎疾患を伴う症候性、患側の脳幹と小脳の肥大も伴う全片側巨脳症の3型がある。

##### 2. 原因

脳の発生過程における神経細胞の増殖、遊走、分化の障害による大脳半球の過誤腫性過成長であり、幹細胞の異常な増殖の結果である。症候性では神経皮膚症候群に高率に合併し、表皮母斑症候群、伊藤白斑に高率で、色素失調症、Klippel-Trénaunay-Weber 症候群、Proteus 症候群、結節性硬化症、神経線維腫症 型に合併することがある。孤発性では、本症の脳の病変切除組織から mTOR シグナル経路の遺伝子、PIK3CA、MTOR、AKT3 のいずれかの変異が見つかっている。ただし、血液細胞からは同じ変異は検出されず、新生モザイク変異であり、また解析した患者の30%にしか検出されていないので、他の原因遺伝子や他の原因の可能性が大きい。家族発生例は一卵性双生児を除きほとんど知られていない。孤発例では基本的に遺伝的素因はないとされている。

##### 3. 症状

難治てんかん、不全片麻痺、精神運動発達遅滞の三主徴を呈する。てんかんは、大部分は新生児期～乳幼児期に部分発作で発症し、患側と反対側の片側性強直発作、左右差の目立たない全身性強直発作、シリーズ形成性スパズムが多く、極めて頻発する。大田原症候群、West 症候群を示すことが少なくない。てんかん以外の症状では、大頭が胎児期から出生時まで指摘されることが多く、皮膚の異常、顔面脂肪腫、片側肥大は生下時に気がつかれる。精神運動発達遅滞は首がすわる3-4ヵ月まで顕在化しないこともある。半側視野欠損は固視、追視の獲得以前は気がつかれない。不全片麻痺は乳児期後半に顕在化する。多くの場合てんかん発作の頻発によりてんかん性脳症を呈し、発達の停滞と退行を来し、重度の発達障害に至る。

##### 4. 治療法

てんかんは抗てんかん薬に極めて難治で、ACTH療法も無効であり、早期の外科手術、特に大脳半球離断術をなるべく早期に行うことが望ましい。これにより、孤発性では発作消失率は高く、発達も期待できるが、症候性では再発も多く、発達も芳しくない。乳児期後期発症では、抗てんかん薬でてんかん発作を抑制できる場合もある。

##### 5. 予後

発作が抑制されない場合は重度の精神運動発達障害に至る。一方、乳児期早期の半球離断術により、発作の消失と発達の改善が見込めるが、症候性では再発も多く、発達も芳しくない。

要件の判定に必要な事項

## 患者数

250人程度と推測される。

## 発病の機構

不明(一部の患者では遺伝子異常の関与が示唆される)

## 効果的な治療方法

未確立(てんかん外科手術が効果的な例がある。)

## 長期の療養

必要(慢性的なてんかん重積状態と重度の発達遅滞の進行。)

## 診断基準

あり(研究班作成、日本てんかん学会にて承認済み)

## 重症度分類

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

「G40 てんかん」の障害等級 能力障害評価

1級程度 1～5すべて

2級程度 3～5のみ

3級程度 4～5のみ

## 情報提供元

「稀少てんかんに関する調査研究」

研究代表者 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター 院長 井上有史

担当者 国立精神・神経医療研究センター 小児神経科 須貝研司、齋藤貴志

日本てんかん学会(齋藤貴志)

## <診断基準>

### 片側巨脳症の診断基準

#### A. 症状

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

#### B. 検査所見

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

#### C. 鑑別診断

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

< 診断のカテゴリー >

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

< 重症度分類 > 変更なし

## 資料 3-2

### 144 レノックス・ガストー症候群の個票再修正分

#### 概要

##### 1. 概要

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

##### 2. 原因

基礎疾患として脳形成異常や、低酸素性虚血性脳症、外傷後脳損傷、脳腫瘍、代謝異常、染色体異常、先天奇形症候群、遺伝子異常などがあるが、共通する病態は見出されていない。近年、レノックス・ガストー症候群の中に、*GABRB3*, *ALG13*, *SCN8A*, *STXBP1*, *DNM1*, *FOXG1*, *CHD2* の遺伝子変異を有する症例が報告されている。

##### 3. 症状

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

発作以外の症状では、知的障害をほぼ全例に認め、多くは中等度以上の知的障害で、自立は困難である。運動失調や痙攣性麻痺などによる歩行障害を有したり、てんかん発作による転倒の危険もあり、歩行も介助や見守りが必要なことが多い。

##### 4. 治療法

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

##### 5. 予後

完全に発作が消失する例は少なく、慢性に経過する。長期経過中にレノックス・ガストー症候群の特徴が消え、症候性全般てんかんや部分てんかんに変容することがある。発作は減

少しでも、知的障害や運動症状、行動障害などが残存し、ほぼ全例が自立は不可能である。抗てんかん薬内服は生涯にわたって必要である。死亡率は不明だが、発作そのものよりも合併症や事故により死亡する症例が多い。

#### 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 3,500 人
2. 発病の機構  
不明（脳内ネットワークの異常）
3. 効果的な治療方法  
未確立（抗てんかん薬の調整、てんかん外科手術、食事療法等で一部改善する場合もあるが、寛解しない）
4. 長期の療養  
必要（知的障害を合併し、ほぼ全例で自立困難。）
5. 診断基準  
あり（稀少難治性てんかんに関する調査研究（H24-難治等（難）-一般-029）班作成の稀少難治てんかん診療マニュアル、日本てんかん学会編：稀少てんかんの診療指標）
6. 重症度分類  
精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分、および障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。  
「G40 てんかん」の障害等級 能力障害評価  

1 級程度	1 ~ 5 すべて
2 級程度	3 ~ 5 のみ
3 級程度	4 ~ 5 のみ

#### 情報提供元

難治性疾患政策研究事業 「稀少てんかんに関する調査研究」

研究代表者 国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター院長 井上有史

研究分担者 大阪大学小児科助教 青天目信

日本てんかん学会（青天目信）

<診断基準> <診断のカテゴリー> <重症度分類> に変更はない

<軽症者の割合>

レノックス・ガストー症候群

上記<重症者分類>を適応した場合、重症度を満たさず軽症となる患者のおおよその割合(%)は、0%である。

### 資料 3-3

145 ウエスト症候群の個票再修正分

#### 概要

## 1. 概要

欧米では乳児攣縮とも呼ばれることもある。その成因は多彩であり、出生前由来の結節性硬化症から後天的な急性脳炎後遺症まで様々である。発症前の発達は、重度の遅れがある場合から正常発達までである。好発年齢は1歳以下で、2歳以上は稀である。その発作は特異であり、座位や立位では頭部を一瞬垂れることから、日本では點頭発作と呼ばれている。以前はミオクロニー発作に分類されたり、強直発作に近いということで強直スパズムと呼ばれたりした時期もあったが、最近では独立した発作型概念として「てんかん性スパズム(Epileptic spasms: ES)」として分類されるようになった。発作は単独でも出現するが、多くは「シリーズ形成」と称される様に周期性(5~40秒毎)に出現するのが特徴である。脳波所見も特徴的で、Gibbsらにより「ヒプスアリスミア」と命名された無秩序な高振幅徐波と棘波から構成される特異な発作間欠期脳波を呈する。覚醒時、睡眠時を問わずほぼ連続して高度の全般性異常波が出現し、ウエスト症候群が属する「てんかん性脳症」の概念の中核を成す所見である。発作予後、知的予後は不良とされ、急速な精神運動発達の停止や退行は不可逆性の場合が多い。治療法には限界があるが、ACTH療法やピガバトリンが本症候群治療の主流を成している。てんかん発作の予後として30~40%の症例は、その後にレノックス・ガストー症候群に移行する。

## 2. 原因

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

## 3. 症状

1. 発症年齢：好発年齢は生後3~11ヶ月で2歳以上の発症は稀である。

2. てんかん発作型：覚醒直後に好発するESで、約5~40秒周期(約10秒程度が多い)で出現する極短時間の四肢の筋攣縮(座位では一瞬の頭部前屈を伴う)が特徴である。ESはその体幹の動きの方向より 屈曲型(34%)、 伸展型(25%)、 混合型(42%)、 非対称型(<1%)に分類される。また四肢の動きに注目して 対称型、 非対称型/非同期型、 焦点型、 部分発作と併存型、 微細型、 短時間の脱力先行型、 非臨床型などに分類される場合もある(1)。シリーズ形成中、ES開始当初より時間と共に徐々にESの動きの程度が弱くなる。治療の過程や年齢で単発のESが混在してくることがある。

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

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

## 4. 治療法

有効率の観点より第1選択薬はACTH治療であるが、特に結節性硬化症においてはピガバトリンも第1選択薬となる。ACTH治療は副作用も多いため、まず有効性は劣るがより副作用の



少ないゾニサミド、バルプロ酸、クロナゼパムやビタミン B6 大量療法が試みられている。また、ケトン食療法も選択肢となる。頭部画像診断で限局性皮質脳異形性や片側巨脳症が存在し、切除可能な場合にはてんかん外科治療も行われる。

## 5. 予後

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

### 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 4,000 人
2. 発病の機構  
不明
3. 効果的な治療方法  
ある程度確立 (ACTH 治療、ピガバトリン)
4. 長期の療養  
必要 (成人に至っても自立した生活を送ることが困難な場合が多い)
5. 診断基準  
あり (稀少難治性てんかんに関する調査研究 (H24-難治等(難)一般-029) 班作成の稀少難治てんかん診療マニュアル、日本てんかん学会編: 稀少てんかんの診療指標)
6. 重症度分類  
精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分、および障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

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

### 情報提供元

難治性疾患政策研究事業 「稀少てんかんに関する調査研究」  
 研究代表者 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター 院長 井上有史  
 研究分担者 東京女子医科大学 小児科 教授 小国弘量  
 東京女子医科大学 小児科 助教 伊藤進  
 日本てんかん学会 (伊藤進)

< 診断基準 > < 診断のカテゴリー > < 重症度分類 > に変更なし

## < 軽症者の割合 >

上記 < 重症度分類 > を適応した場合、重症度を満たさず軽症となる患者のおおよその割合 (%) は 10 ~ 20% と推測される。

### 資料 3-4

146 大田原症候群個票修正分

#### 概要

##### 1. 概要

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

##### 2. 原因

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

##### 3. 症状

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

##### 4. 治療法

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

##### 5. 予後

てんかん発作は難治であり、重度の知的障害や運動障害を伴う。

#### 要件の判定に必要な事項

##### 患者数

極めてまれで、日本全体でも 100 人未満と推測される。

##### 発病の機構

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

##### 効果的な治療方法

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

##### 長期の療養

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

## 診断基準

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

## 重症度分類

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

「G40 てんかん」の障害等級 能力障害評価

1 級程度	1～5 すべて
2 級程度	3～5 のみ
3 級程度	4～5 のみ

## 情報提供元

難治性疾患政策研究事業 「稀少てんかんに関する調査研究」

研究代表者 国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター 院長 井上有史

分担研究者 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科発達神経病態学 教授 小林勝弘

## < 診断基準 >

Definite を対象とする。

大田原症候群の診断基準

A 症状

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

B 検査所見

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

C 遺伝学的検査

*STXBP1*, *ARX*, *KCNQ2*, *SCN2A* などの遺伝子の変異（ただし遺伝子変異を認めない症例は多い）

D 鑑別診断

早期ミオクロニー脳症、ウエスト症候群（大田原症候群からの変容を除く）

## < 診断のカテゴリー >

Definite：A + B を満たし D の鑑別すべき疾患を除外するもの

Possible：A あるいは B を満たすもの

## < 重症度分類 >

変更なし

## 資料 3-5

147 早期ミオクロニー脳症の個票再修正分

## 概要

### 1. 概要

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

### 2. 原因

種々の代謝異常症(非ケトン性高グリシン血症、D-グリセリン酸血症、メチルマロン酸血症、カルバミルリン酸合成酵素による高アンモニア血症、プロピオン酸血症など)が多いとされているが、わが国では脳形成異常が少なくない。非定型的であるがピリドキシン依存性もある。一部の症例からは、*SLC25A22*、*SIK1*、*ERBB4*、*AMT*、*PIGA*、*KCNQ2*、*GABRB2*などの遺伝子異常が見つまっている。

### 3. 症状

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

### 4. 治療法

ビタミンB6依存症が原因である場合はビタミンB6が著効するなど、代謝異常症が基礎にある場合はその治療で改善する場合もあるが極めてまれである。臭化カリウムで発作が減少する例が少なくない。リドカイン静注で発作の群発を抑制でき、その後カルバマゼピンで発作群発を抑制できた例がある。それ以外では有効な治療方法はなく、通常の抗てんかん薬やホルモン治療(ACTHなど)、ケトン食療法は無効である。不規則ミオクローヌスは数週間あるいは数ヶ月後に消失するが、焦点発作は持続し、治療に抵抗する。

### 5. 予後

Erratic myoclonusは2-3週~2-3ヶ月で消失するが、部分発作はきわめて難治で、抗てんかん薬でもACTHでも抑制できず、発作予後・発達予後共にきわめて不良であり、半数以上は1歳以内に死亡し、生存例でも最重度の精神運動発達遅滞となり、全例寝たきりになる。

## 要件の判定に必要な事項

患者数

100人未満

発病の機構

不明（基礎疾患はあっても多様、遺伝子異常も希である）

効果的な治療方法

未確立（極めて難治で、通常の抗てんかん薬は無効。）

長期の療養

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

診断基準

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

重症度分類

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

「G40 てんかん」の障害等級 能力障害評価

1 級程度	1 ～ 5 すべて
2 級程度	3 ～ 5 のみ
3 級程度	4 ～ 5 のみ

#### 情報提供元

難治性疾患政策研究事業 「稀少てんかんに関する調査研究」

研究代表者 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター 院長 井上有史

研究分担者 国立精神・神経医療研究センター小児神経科医長 須貝研司、齋藤貴志

日本てんかん学会（齋藤貴志）

< 診断基準 >

確定診断例を対象とする。

早期ミオクロニー脳症の診断基準

A 症状

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

B. 検査所見

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

D. 鑑別診断

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

E. 遺伝学的検査

一定した遺伝子変異は知られていない。

< 診断のカテゴリー >

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

< 重症度分類 > 変更なし

< 軽症者の割合 >

上記 < 重症度分類 > を適応した場合、重症度を満たさず軽症となる患者のおおよその割合 (%) は 0% である。

## 資料 3-6

### 148 遊走性焦点発作を伴う乳児てんかんの個票再修正分

#### 概要

#### 1. 概要

けいれん発症までの発達が正常な生後 6 ヶ月未満の児におこるてんかん性脳症で、発作中に脳波焦点が対側または同側の離れた部分に移動してそれに相応する多様な焦点性運動発作を示し、後に多焦点性の発作がほぼ連続するようになる。発作焦点部位の移動に伴い、眼球・頭部の偏位、瞬目、上下肢や顔面・口唇・口角・眼球の間代や部分強直、咀嚼、無呼吸、顔面紅潮、流涎、あるいは二次性全般化強直間代発作など多様に变化する。初期には無呼吸、チアノーゼ、顔面紅潮などの自律神経症状が目立つことがあるが、スパズムやミオクローヌスを示すことはほばない。既存の抗てんかん薬やステロイド、ビタミン剤、ケトン食などは無効で、臭化カリウムが最も有効であるが、発作予後、発達予後ともに極めて不良であり、重度の精神運動発達遅滞となる。発症時の頭部 MRI には異常はない。遺伝子異常が判明しつつある。

#### 2. 原因

かつては原因不明とされたが、現在では、患者の一部は遺伝子異常が原因で発症することがわかっている。*KCNT1*、*SCN1A*、*PLCB1*、*SCN2A*、*SCN8A*、*TBC1D24*、*SLC25A22*、*SLC12A5*、*QARS* などの遺伝子異常が見つかっており、最も頻度が高いのは *KCNT1* である。

#### 3. 症状

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

作が始まる。

#### 4．治療法

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

#### 5．予後

発作予後、発達予後ともに極めて不良であり、発症前は正常発達だが、けいれんは極めて難治で、発症から数ヶ月以内に認知機能や有目的運動を失い、後天性に小頭症と筋緊張低下を示し、全員寝たきりの重度精神運動発達遅滞となる。報告時点で報告例の 25%（大部分は 1 歳未満）は死亡とされているが、わが国の報告や自験例では報告時の死亡例は約 10%であり、諸外国よりは少ない。

### 要件の判定に必要な事項

#### 患者数

165 人以下。

#### 発病の機構

不明（遺伝子異常が見つかりつつある。）

#### 効果的な治療方法

未確立（極めて難治で、通常の抗てんかん薬は無効。）

#### 長期の療養

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

#### 診断基準

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

#### 重症度分類

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

「G40 てんかん」の障害等級 能力障害評価

1 級程度 1～5 すべて

2 級程度 3～5 のみ

3 級程度 4～5 のみ

### 情報提供元

難治性疾患政策研究事業 「稀少てんかんに関する調査研究」

研究代表者 国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター 院長 井上有史

分担研究者 国立精神・神経医療研究センター小児神経科医長 須貝研司、齋藤貴志

日本てんかん学会（齋藤貴志）

<診断基準>と<重症度分類>に変更なし

<軽症者の割合>

上記<重症度分類>を適応した場合、重症度を満たさず軽症となる患者のおおよその割合(%)は0%である。

### 資料 3-7

152 PCDH19 関連症候群の個票再修正分

#### 概要

##### 1. 概要

正常または軽度の発達の遅れを有する乳幼児期の女兒に、しばしば発熱・感染症等を契機にてんかんを発症する。男児は通常発症しない。てんかん発作は一度出現すると高率に群発し(日に何度も繰り返す)、以降も有熱時や無熱時の頑固な発作群発を繰り返す。発症後はしばしば知的障害が進行し、自閉、多動、種々の精神症状を伴うことも多い。

##### 2. 原因

X 染色体長腕 Xq22.1 に存在する *PCDH19* 遺伝子のヘテロの機能喪失異常。これまでに点変異(部位はエクソン1に集中) 遺伝子欠失等が同定されている。変異保因男性は基本的に健常であるが、モザイクで変異を持つ男性は発症する可能性がある。

##### 3. 症状

てんかん発作は乳児期から幼児期早期に発症する。1回の発作持続時間は短いが生に何度も繰り返し(発作群発)、各群発は日～週単位で持続する。発作型は焦点発作や全身のけいれん性発作(強直、強直間代)が主体で、ミオクロニー・欠神・脱力発作は稀である。発作頻度は患者によってさまざまであるが、多くは幼児期には月～数か月単位と多く、その後徐々に減少し、思春期以後に寛解する例が多い。発作間欠期脳波ではしばしば焦点性棘波や鋭波、基礎波や背景活動の徐波化がみられる。

##### 4. 治療法

有効な治療法は確立していない。てんかん発作に対しては発作型に対応した種々の抗てんかん薬が用いられるが、しばしば治療抵抗性である。発作群発の抑制にはベンゾジアゼピン系薬剤が有効な可能性がある。成人期にも抗てんかん薬の継続的投与を要することが多く、認知・精神・行動障害に対して長期療養が必要となる。

##### 5. 予後

てんかん発作は思春期以降に寛解することが多いが、一部の患者では成人期にも継続して出現する。また、しばしば種々の程度の知的障害(軽度～重度)や、自閉、多動、様々な精神症状を合併し、発作寛解後も社会生活上で大きな問題となる。運動発達は初期に遅れることもあるが、長期的には良好である。

#### 要件の判定に必要な事項

患者数

100人未満

発病の機構



不明 (PCDH19 遺伝子異常によるが、PCDH19 の正確な機能や、疾患発症の機構は不明。)

効果的な治療方法

未確立 (てんかん発作や精神・行動障害等に対する対象療法のみである。)

長期の療養

必要 (てんかん発作は思春期以降に減少するが、その後も知的障害・行動異常などが残存する。)

診断基準

あり (研究班作成の診断基準あり、日本てんかん学会にて承認済み)

重症度分類

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

「G40 てんかん」の障害等級 能力障害評価

1 級程度	1 ~ 5 すべて
2 級程度	3 ~ 5 のみ
3 級程度	4 ~ 5 のみ

#### 情報提供元

「希少てんかんに関する調査研究」

研究代表者 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター 院長 井上有史

研究分担者 福岡大学小児科 主任教授 廣瀬伸一

日本てんかん学会 (廣瀬伸一)

< 診断基準 >

確定診断された例 (Definite) を対象とする。

PCDH19 関連症候群の診断基準

A . 症状 (下記の特徴、特に 1 ~ 6 を満たす場合、本症を疑う)

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

B . 検査所見

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

C . 鑑別診断

PCDH19 遺伝子に病的異常が同定されれば診断は確実であるが、臨床的には SCN1A 遺伝子異常に伴うドラベ (Dravet) 症候群、脳炎・脳症、良性乳児部分てんかん、軽症胃腸炎関連けいれん、など

発作群発を呈する疾患が鑑別となる。

#### D．遺伝学的検査

*PCDH19* 遺伝子解析で機能喪失異常を同定

ただし、男児では異常がモザイクであることを証明する必要あり。

<診断のカテゴリー> <重症度分類> に変更なし

### 資料 3-8

157 スタージ・ウェーバー症候群の個票および臨床調査個人票の修正

#### 概要

##### 1．概要

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

##### 2．原因

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

##### 3．症状

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

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

##### 4．治療法

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

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

緑内障には内科的および外科的治療があるが、進行性であるため、効果に乏しい。

##### 5．予後

てんかん発作は抗てんかん薬治療と手術治療によりコントロールされる例もあるが、広範

な軟膜血管腫をもつ例では、発作を完全に抑制する有効な方法がない。精神運動発達遅滞は軽度のものから重度のものまで様々であるが、てんかん発作の抑制が予後良好因子になる。緑内障は漸次進行性であり、時に失明を来す。

#### 要件の判定に必要な事項

患者数

約 1,000 人

発病の機構

不明（遺伝子異常が推定されている。）

効果的な治療方法

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

長期の療養

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

診断基準

あり（研究班作成の診断基準あり。日本てんかん学会、日本小児神経学会、日本皮膚科学会、日本眼科学会、日本形成外科学会にて承認済み）

重症度分類

(1) てんかんおよび精神運動発達遅滞

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

「G40 てんかん」の障害等級 能力障害評価

1 級程度	1～5 すべて
2 級程度	3～5 のみ
3 級程度	4～5 のみ

(2) 運動麻痺

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

(3) 視力・視野障害

中等症以上を対象とする。

#### 情報提供元

「稀少てんかんに関する調査研究」

研究代表者 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター院長 井上 有史

研究分担者 順天堂大学脳神経外科准教授 菅野 秀宣

研究分担者 東北医科薬科大学医学部皮膚科教授 川上民裕

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

研究代表者 福岡大学医学部形成外科・創傷再生学講座教授 秋田定伯

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

「皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究」

研究代表者 久留米大学医学部皮膚科学教室 教授 橋本 隆

研究分担者 東北医科薬科大学医学部皮膚科教授 川上民裕

日本てんかん学会(菅野秀宣)、日本小児神経学会、日本皮膚科学会(川上民裕)、日本眼科学会、日本形成外科学会(秋田定伯)

<診断基準>

スタージ・ウェーバー症候群の診断基準

A 基本所見

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

B 症状

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

C 検査所見

1 画像検査所見

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

CT: 頭蓋内石灰化を認める

SPECT: 頭蓋内軟膜血管腫部位の低血流域

FDG-PET: 頭蓋内軟膜血管腫部位の糖低代謝

2 生理学的所見

脳波: 患側の低電位徐波、発作時の律動性棘波または鋭波

D 鑑別診断

その他の神経皮膚症候群

E 遺伝学的検査

*GNAQ* 遺伝子の変異

頭蓋内軟膜血管腫と顔面ポートワイン斑(毛細血管奇形)に関して

<診断のカテゴリー>

以下の場合に確定診断される。

Aの1項目以上満たし、かつBの2項目以上を有するもの

<重症度分類>

(1) てんかんおよび精神運動発達遅滞

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

とする。

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

精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分

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

「てんかん発作のタイプ」

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

能力障害評価

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

## (2) 運動麻痺

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

軽症：0-2

中等症：3-4

重症：5

Modified Rankin Scale

0 まったく症候がない。

1 症候があっても明らかな障害はない。日常の勤めや活動は行える。

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

- 3 中等度の障害：何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える。
- 4 中等度から重度の障害：歩行や身体的要求には介助が必要である。
- 5 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする。

#### 参考

- 0 自覚症状および他覚徴候がともにない状態である。
- 1 自覚症状および他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である。
- 2 発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である。
- 3 買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である。
- 4 通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である。
- 5 常に誰かの介助を必要とする状態である。

### (3) 視力・視野障害

下記の尺度を用いて、中等症以上に該当する患者を対象とする。

- 軽症：1  
 中等症：2  
 重症：3-4

判定に当たっては、矯正視力、視野ともに良好な目の測定値を用いる。

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

#### 臨床調査個人票に挿入する事項

< 臨床所見（該当する項目に☑を記入する） >

てんかん発作型（複数選択可）

全般発作    単純部分発作    複雑部分発作    二次性全般化発作    てんかん重積状態

頭蓋内軟膜血管腫の脳内局在

前頭葉    側頭葉    頭頂葉    後頭葉    その他    両側

てんかん外科治療

焦点切除術    脳梁離断術    多脳葉手術    半球離断術    迷走神経刺激療法

顔面ポートワイン斑（毛細血管奇形）

顔面の 5%以下    顔面の 5%-30%    顔面の 30%以上

運動麻痺

なし    あり

視力・視野障害

なし    あり

片頭痛

なし    あり

資料 3-9

てんかん関連疾患の重症度分類

現在の重症度分類の概念 < てんかん関連疾病共通 >

重症度分類に関する事項（該当する項目に☑を記入する）

精神保健福祉手帳診断基準における「G40 てんかん」の障害等級判定区分

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

障害者総合支援法による障害支援区分

精神症状・能力障害二軸評価（2）能力障害評価

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

重症度評価：下記が該当

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



## てんかんを有する難病（てんかん関連疾患）の新たな重症度評価案

### 重症度評価案

てんかん疾患の場合の重症度（以下のいずれかに該当）

- ・発作症状の2か3に該当し、能力障害評価 1～5 のいずれかを満たす
- ・発作症状の1に該当し、能力障害評価 2～5 のいずれかを満たす
- ・発作は消失しているが、能力障害評価 3～5 のいずれかを満たす

### 発作症状

- 0 発作は消失している
- 1 イ、口の発作が月に1回未満、またはハ、二の発作が年に2回未満である（3級程度）
- 2 イ、口の発作が月に1回以上、またはハ、二の発作が年に2回以上ある（2級程度）
- 3 ハ、二の発作が月に1回以上ある（1級程度）

### てんかん発作のタイプ

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

（出典：精神保健福祉手帳診断基準における「G40 てんかん」の障害等級判定区分）

### 修正能力障害評価（提案）

- 0 全く症候がない
- 1 症候はあっても明らかな障害はない：日常生活および社会生活は普通に出来る
- 2 軽度の障害：日常生活または社会生活に一定の制限を受ける
- 3 中等度の障害：日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、時に応じて介助・支援を必要とする
- 4 中等度から重度の障害：日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、常時介助・支援を要する
- 5 重度の障害：身の回りのことはほとんど出来ない  
（障害者総合支援法における「精神症状・能力障害二軸評価」(2)能力障害評価とmRSと能力障害評価を統合したもの）

## 資料 4 指定難病類縁疾患の個票案

### 資料 4-1

自己免疫介在性脳炎・脳症個票案

#### 概要

##### 1. 概要

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

急性期治療が奏功し予後良好な群もあるが、急性期からの回復後も認知機能、運動機能の障害を残し、てんかんを発症すると薬剤抵抗性にあるいは長期に経過することがある。

##### 2. 原因

急性脳炎・脳症による脳組織の障害に加えて、複数の脳組織抗原に対する自己免疫異常も関与すると考えられている。現在までに、抗 NMDAR ( N-methyl-D-aspartate receptor)抗体、抗 LGI1( leucine-rich glioma-inactivated 1)抗体、抗 VGKC( voltage-gated potassium channel )複合体抗体などの神経細胞表面構造物に対する自己抗体および抗 GAD(Glutamic Acid Decarboxylase)抗体が病因に関与していると考えられている。加えて、その他及び未知の抗神経抗体の関与や傍腫瘍性の原因が指摘されている。

##### 3. 症状

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

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

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

急性期からの回復後も脳の障害部位により、認知機能障害、高次脳機能障害、運動

機能障害などを様々な程度で合併する。てんかんを発症すると薬剤抵抗性にあるいは長期に経過することがある。てんかん発作は、焦点性発作とその二次性全般化発作、あるいは全般性発作である。

#### 4．治療法

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

急性期治療後の維持療法を行うかどうかは、一致した見解とエビデンスはない。抗てんかん薬、免疫修飾療法(ステロイド、免疫抑制剤)、てんかん外科治療(脳葉切除、半球離断術など)、リハビリテーションなどが集学的に行われる。

#### 5．予後

細胞表面抗原を標的とする抗体(VGKC複合体抗体、LG11抗体、NMDA受容体抗体等)が関与する脳炎・脳症は、免疫療法に比較的反応しやすい。一方、傍腫瘍性神経症候群としての脳炎、あるいは抗GAD抗体のように細胞内の抗原を標的とする抗体の関与が疑われる脳炎・脳症では免疫療法が奏功しにくく、難治性に経過することが多い。抗てんかん薬では十分な効果の得られないことが多く、その他の治療についてもまったく治療成績は得られていないのが現状である。

### 要件の判定に必要な事項

#### 患者数

約1000人

#### 発病の機構

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

#### 効果的な治療方法

未確立(免疫修飾療法(ステロイドパルス、免疫抑制剤、血漿交換など)、抗てんかん薬、補助的に外科手術、リハビリなど)

#### 長期の療養

必要(認知機能障害、高次脳機能障害、運動機能障害、てんかんが永続する)

#### 診断基準

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

#### 重症度分類

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

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

#### 情報提供元

「希少難治性てんかんのレジストリ構築による総合的研究」(H26-難治等(難)-一般-051)  
 研究代表者 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター 院長 井上有史  
 研究分担者 京都大学大学院医学研究科てんかん・運動異常生理学講座 教授 池田昭夫

#### < 診断基準 >

Definite、Probable を対象とする。

自己免疫介在性脳炎・脳症の診断基準

#### A 主要症状

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

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

#### B 支持症状

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

#### C 検査所見

1. 髄液異常（髄液蛋白 40 mg/dl 以上、髄液細胞数 5/μl 以上、オリゴクローナルバンド陽性）
2. 脳 MRI で、内側側頭葉または脳実質に T2WI/FLAIR で高信号病変を認める
3. FDG-PET で局所性に糖代謝亢進、あるいは脳血流シンチで局所性の血流増加がみられる
4. 脳波で広汎性の背景活動徐波化、局在性あるいは全般性のてんかん性発射を認める

#### D 抗体検査

血清あるいは髄液検査で抗神経抗体（抗 NMDAR 抗体、抗 VGKC 複合体抗体、抗 LGI1 抗体、抗 GAD 抗体など）が証明される

#### E 鑑別診断

ウイルス性脳炎、その他の急性脳症、代謝性疾患、脳血管炎、脳腫瘍等を鑑別する。

< 診断のカテゴリー >

Definite :

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

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

Probable :

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

< 重症度分類 >

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

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

精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分

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

「てんかん発作のタイプ」

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

精神症状・能力障害二軸評価 (2) 能力障害評価

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

## 5. 精神障害、知的障害を認め、身の回りのことはほとんど出来ない。

### 資料 4-2

#### 異形成性腫瘍個票案

##### 概要

##### 1. 概要

異形成性腫瘍は、てんかんに関連して大脳半球にみられる神経細胞系および神経細胞グリア細胞混合腫瘍であり、glioneuronal tumor と呼ばれる。代表は神経節膠腫 (ganglioglioma) と胚芽異形成性神経上皮腫瘍 (dysembryoplastic neuroepithelial tumor; DNT) で、若年成人までに発見されることが多い。腫瘍の増大はみられないかきわめて緩徐、側頭葉に好発する。高頻度で大脳皮質形成異常を合併し、80-100%の割合で薬剤抵抗性てんかンを呈する。本腫瘍に特異的なてんかん症候群やてんかん発作はない。Ganglioglioma は脳腫瘍の約 2%にすぎないが、てんかん外科で切除される腫瘍では約 60%と最も多い。画像では嚢胞と石灰化を伴う壁在結節が特徴である。DNT は約 20%を占め、多房性の嚢胞状で造影はされない。標準的な外科治療適応は、薬剤抵抗性てんかンを呈する場合か腫瘍の増大を認める場合である。亜全摘手術により良好な腫瘍制御と約 80%で発作消失が得られるが、側頭葉に発生した場合には認知機能障害などが生涯持続するものもある。

##### 2. 原因

不明である。

##### 3. 症状

高率に薬剤抵抗性てんかンを呈する。まれに増大する腫瘍があり、周辺脳の圧迫により発生部位に応じたさまざまな神経症状を呈する。

##### 4. 治療法

開頭手術による腫瘍摘出が原則である。可能な限り全摘出を目標とするが、発生部位によっては全摘出が困難なことも多い(言語野、視覚野、運動野など、機能的重要な部位に腫瘍が存在した場合)。また、てんかん治療としての手術であり、腫瘍の全摘出とともに、てんかん原性領域の切除または遮断も必要となる。

##### 5. 予後

手術例の約 80%で腫瘍制御と発作消失が得られるが、残りの患者では、難治性てんかんの持続やさまざまな神経機能障害が生涯持続する。

##### 要件の判定に必要な事項

##### 患者数

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

##### 発病の機構

不明(腫瘍抑制遺伝子の異常の可能性がある)。

## 効果的な治療方法

外科治療により約 80%の患者で腫瘍制御と発作消失が得られるが、残りの患者では、難治性てんかんの持続やさまざまな神経機能障害が生涯持続する。

## 長期の療養

必要（外科治療無効患者では長期の療養が必要である）

## 診断基準

あり（稀少難治性てんかんに関する調査研究班作成の稀少てんかんの診療指針）

## 重症度分類

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

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

## 情報提供元

「稀少難治性てんかんのレジストリ構築による総合的研究」(H26-難治等(難)-一般-051)  
(研究代表者 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター 院長 井上有史)  
分担研究者 東京都立神経病院 脳神経外科 松尾 健

## < 診断基準 >

Definite、Probable を対象とする。

## 異形成性腫瘍の診断基準

### A 症状

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

### B 検査所見

1. 血液・生化学的検査所見：特異的所見なし。
2. 画像所見

#### (1) Ganglioglioma

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

#### (2) DNT

MRI では、T1 強調画像で低信号、T2 強調画像で高信号高信号を呈し、典型的には、中隔を有する多房性の嚢胞状である（図 5）。造影はされない。側頭葉に好発し、以下、頭頂葉、尾状核、透明中隔にも認められる。新皮質に発生した場合、皮質を底

辺とし白質側に突出する三角形の形状をとることが多い。

3 . 生理学的所見：脳波所見では腫瘍発生部位に応じたてんかん性異常波を認める。

4 . 病理学的所見：

1) Ganglioglioma

分化した大型の神経節細胞と異型性のあるグリア細胞が特徴である。グリア細胞の密度が低く異型性のない場合は神経節細胞腫 (gangliocytoma) である。細胞間に Rosenthal fiber や eosinophilic granular body などがしばしば出現する。免疫組織学的には、神経節細胞は synaptophysin、MAP-2、NeuN、NFP などのマーカーに陽性となる。グリア細胞には GFAP、S-100 蛋白などが陽性となる。まれに悪性化の報告がある。

2) DNT

粘液を入れた微小嚢胞状の基質と乏突起膠細胞様細胞の索状配列、そして基質に浮かぶ異型性のない小型神経細胞 (floating neuron) が特徴で、specific glioneuronal element と呼ばれる。これらの所見のみのもを simple form、glial nodule など副病変を伴うものを complex form と分けることがあるが、臨床像に差異はない。免疫組織学的所見としては、origodendroglia-like cell の多くが S-100 蛋白要請を示す。

5 . 髄液所見：特異的所見なし。

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

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

D 遺伝学的検査

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

< 診断のカテゴリー >

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

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

< 重症度分類 >

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



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

#### 精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分

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

#### 「てんかん発作のタイプ」

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

#### 精神症状・能力障害二軸評価 (2) 能力障害評価

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

#### 資料 4-3

##### 視床下部過誤腫症候群個票案

#### 概要

##### 1. 概要

視床下部過誤腫は、視床下部に接して発生する先天的な神経組織に類似する異所性形成異常である。腫瘍ではなく、基本的に増大することはない。しかし、極めて薬剤難治性の特異なてんかん発作（笑い発作）を生じ、またその他のてんかん発作や、認知行動障害も併発しうる。

## 2．原因

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

## 3．症状

### 1) 笑い発作

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

### 2) その他のてんかん発作

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

### 3) 認知行動障害

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

### 4) 思春期早発症

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

## 4．治療法

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

## 5．予後

難治性のてんかん発作に対して、薬物治療のみで完全に発作を抑制できることは稀である。開頭手術や神経内視鏡による手術、定位放射線治療では、効果は限定的(15

～50%)である。定位温熱凝固術は、特に笑い発作に対し高い効果を示している(約70%)が、施行できる施設が限定されていること、再手術を要する症例があること、等の問題点がある。発作が抑制されれば、多くの例で行動異常、知的機能が改善されるが、重度な知的障害では改善に乏しい。

#### 要件の判定に必要な事項

患者数

約500人

発病の機構

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

効果的な治療方法

一部確立(笑い発作に対しては、手術療法、特に定位温熱凝固術が有効。)

長期の療養

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

診断基準

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

重症度分類

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

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

#### 情報提供元

難治性疾患政策研究事業 「稀少てんかんに関する調査研究」

研究代表者 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター 院長 井上有史

研究分担者 国立病院機構西新潟中央病院 脳神経外科医長 白水洋史

< 診断基準 >

Definite、Probableを対象とする。

視床下部過誤腫症候群の診断基準

A症状

1. てんかん性笑い発作
2. その他のてんかん発作(強直発作、強直間代発作、複雑部分発作、脱力発作、てんかん性スパズムなど)

- 3 . 精神発達遅滞
- 4 . 行動異常（攻撃性、衝動性、易刺激性、集中力低下など）
- 5 . 思春期早発症

B 検査所見

- 1 . 血液・生化学的検査所見：思春期早発症に対応するホルモン異常（性腺刺激ホルモン）を認めることがある。Pallister-Hall 症候群では、下垂体前葉機能低下を認めることがある。
- 2 . 画像検査所見：視床下部過誤腫を認めることが必須（MRI で、特に冠状断、thin slice での検索が重要）
- 3 . 生理学的所見：脳波では、局在性の異常から全般性の異常まで様々な様相を呈し、特異的な所見は認めない。異常を認めないこともある。

C 鑑別診断

笑い発作を呈する側頭葉てんかん、前頭葉てんかん、頭頂葉てんかん。

D 遺伝学的検査

なし。GLI3、OFD1 遺伝子の変異を認めることがある。

< 診断のカテゴリー >

B-2 は必須。

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

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

Possible：A-2～4 のうち 1 項目以上を満たし、C の鑑別すべき疾患を除外したもの。

< 重症度分類 >

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

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

精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分

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

### 「てんかん発作のタイプ」

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

### 精神症状・能力障害二軸評価 (2) 能力障害評価

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

## 資料 4-4

### CDKL5 遺伝子関連てんかん個票案

#### 概要

#### 1. 概要

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

#### 2. 原因

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

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

#### 3. 症状

てんかんの発症は多くが新生児期～乳児期早期と早く、薬剤抵抗性に難治に経過する。その臨床経過は年齢依存性に 3 つのステージに分けられる。発症時(ステージ 1) は 1～10 週で、焦点性発作や全身性强直間代発作を頻回にくり返すが、間欠期脳波で

は異常を示さないことが多い。その後6ヶ月～3歳くらいまでにWest症候群へと変容し(ステージ2)、さらに年齢が進むと強直発作やミオクロニー発作が主体となり、間欠期脳波は多焦点性棘徐波複合を示す難治性てんかんへと進展していく(ステージ3)。

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

#### 4. 治療法

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

#### 5. 予後

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

### 要件の判定に必要な事項

#### 患者数

100人未満

#### 発病の機構

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

#### 効果的な治療方法

未確立(対症療法のみ)

#### 長期の療養

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

#### 診断基準

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

#### 重症度分類

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

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

## 情報提供元

難治性疾患政策研究事業 「稀少てんかんに関する調査研究」

研究代表者 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター 院長 井上有史

研究分担者 国立病院機構 長崎医療センター 小児科 本田涼子

### < 診断基準 >

確定診断された例 (Definite) を対象とする。

CDKL5 遺伝子関連てんかんの診断基準

#### A 症状

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

#### B 検査所見

1. 血液・生化学的検査所見：特異的所見なし
2. 画像検査所見：特異的所見なし。
3. 生理学的所見：脳波 (間欠期脳波で発症初期に異常がないかあっても軽度、その後ヒプスアリスミアを経て多焦点性へと変容していく)

#### C 鑑別診断

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

#### D 遺伝学的検査

CDKL5 遺伝子の変異

### < 診断のカテゴリー >

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

### < 重症度分類 >

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

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

精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分

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

「てんかん発作のタイプ」

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

精神症状・能力障害二軸評価 (2) 能力障害評価

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

資料 4-5

多発性海綿状血管奇形に由来するてんかん個票案

概要

1. 概要

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

2. 原因

詳細な原因は不明である。家族性のものがあり、常染色体優性遺伝形式をとる。7q、7p、3qの3ヶ所にそれぞれCCM1、CCM2、CCM3の遺伝子が同定されたという報告があるが、血管奇形形成に関わるメカニズムはいまだ解明されていない。また、放射線治



療後に発生することも知られており、小児における放射線治療後の累積発生率は、5年で2.24%、10年で3.86%、15年で4.95%、20年で6.74%という報告もある。

### 3. 症状

#### 1) てんかん発作

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

#### 2) 局所神経症状

血管腫の出血に伴い、その局在に関連した局所神経症状を呈する。

#### 3) 頭痛

血管奇形の出血に伴い、頭痛を訴えることもある。

### 4. 治療法

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

### 5. 予後

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

## 要件の判定に必要な事項

### 患者数

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

### 発病の機構

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

### 効果的な治療方法

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

### 長期の療養

必要（難治てんかん例では、長期にわたる治療が必要となる。）

### 診断基準

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

### 重症度分類

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

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

#### 情報提供元

難治性疾患政策研究事業 「稀少てんかんに関する調査研究」

研究代表者 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター 院長 井上有史

研究分担者 国立病院機構西新潟中央病院 脳神経外科医長 白水洋史

#### < 診断基準 >

Definite、Probable を対象とする。

多発性海綿状血管奇形に由来するてんかんの診断基準

#### A 症状

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

#### B 検査所見

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

#### C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

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

#### D 遺伝学的検査

家族性のもので CCM 遺伝子（CCM1、CCM2、CCM3）の変異

< 診断のカテゴリー >

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

Probable : A-1、家族歴があり、B-2-(2)で疑われ、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの

< 重症度分類 >

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

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

精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分

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

「てんかん発作のタイプ」

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

精神症状・能力障害二軸評価 (2) 能力障害評価

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

## 資料 4-6

### ビタミン B6 依存性てんかん個票案（作成中）

#### 概要

##### 1. 概要

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

##### 2. 原因

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

##### 3. 症状

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

##### 4. 治療法

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

##### 5. 予後

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

#### 要件の判定に必要な事項

##### 患者数

不明であるが、100 例未満と推測される

##### 発病の機構

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

##### 効果的な治療方法

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

##### 長期の療養

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

##### 診断基準

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

診断基準)

#### 重症度分類

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

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

#### 情報提供元

難治性疾患政策研究事業 「稀少てんかんに関する調査研究」

研究代表者 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター 院長 井上有史

研究分担者 愛知医科大学医学部小児科 教授 奥村彰久

< 診断基準 >

Definite、Probable を対象とする。

#### 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。

#### C 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)

#### D 遺伝学的検査

- 1) ALDH7A1 遺伝子異常
- 2) PNPO 遺伝子異常
- 3) PROSC 遺伝子異常

< 診断のカテゴリー >

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。

<重症度分類>

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

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

精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分

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

「てんかん発作のタイプ」

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

精神症状・能力障害二軸評価 (2) 能力障害評価

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

**資料 4+7**

欠神を伴う眼瞼ミオクローヌス個票案

概要

1. 概要

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

## 2．原因

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

## 3．症状

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

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

## 4．治療法

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

## 5．予後

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

### 要件の判定に必要な事項

#### 患者数

約 33,500 人。

#### 発病の機構

不明であるが、家系内発症があり、遺伝的負因が予想されている。

#### 効果的な治療方法

未確立（抗てんかん薬で一部の発作症状が減じるが、治癒はしない。）

#### 長期の療養

必要（生涯にわたって必要）

#### 診断基準

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

## 重症度分類

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

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

## 情報提供元

難治性疾患政策研究事業 「稀少てんかんに関する調査研究」

研究代表者 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター 院長 井上有史

研究分担者 北海道大学病院小児科・てんかんセンター 講師 白石秀明

## < 診断基準 >

Definite、Probable を対象とする。

欠神を伴う眼瞼ミオクローヌスの診断基準

### A 症状

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

### B 検査所見

1. 血液・生化学的検査所見：特異的所見なし
2. 画像検査所見：特異的所見なし
3. 生理学的所見：脳波（正常背景活動、発作時：閉眼で誘発される 3～6Hz の全般性多棘徐波、発作間欠時：全般性多棘徐波）

### C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

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

## < 診断のカテゴリー >

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

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



<重症度分類>

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

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

精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分

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

「てんかん発作のタイプ」

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

精神症状・能力障害二軸評価 (2) 能力障害評価

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

資料 5

てんかん関連疾患の難病重症度・制度未利用に関する調査結果

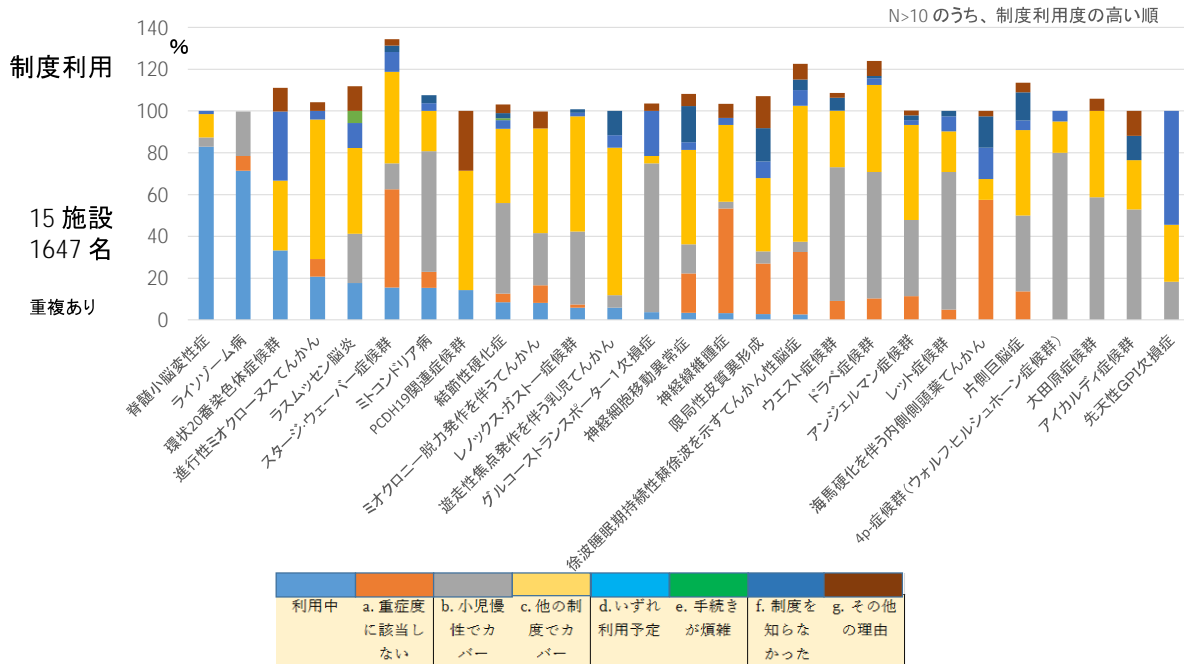
指定難病制度の利用状況と利用されない場合の理由を調査することにより、てんかんに関連する指定難病制度の問題点を明らかにし、制度の利用度改善につなげることを目的とした。

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

1. 指定難病制度の利用

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

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



## 2. 重症度評価

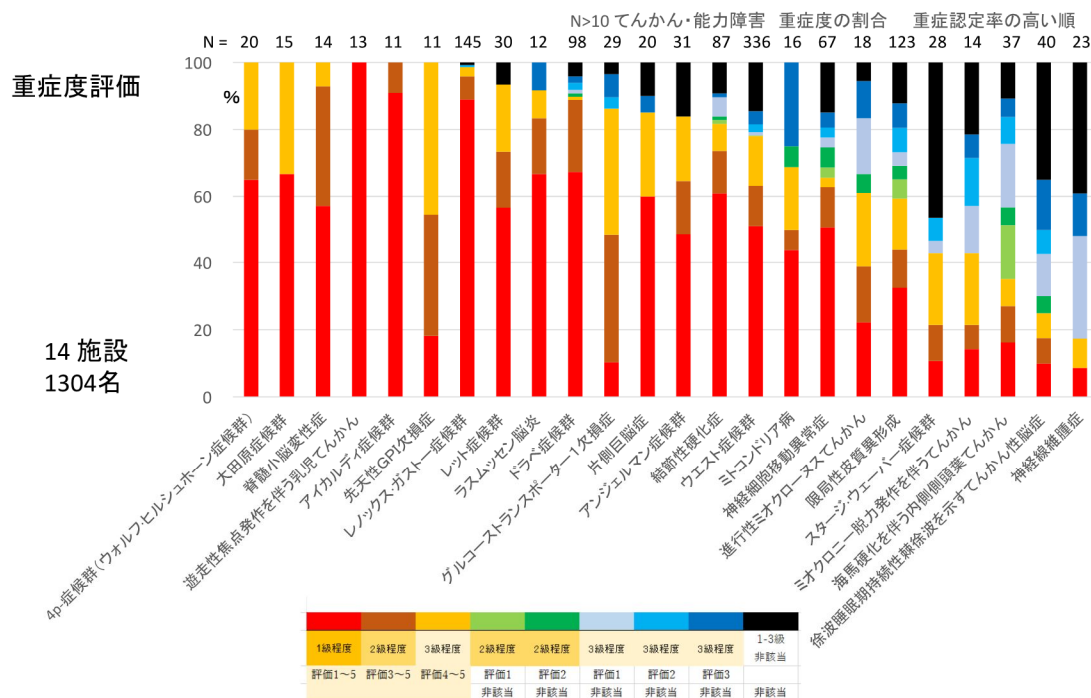
1304 人のうち、重症度から指定難病の基準にあてはまらない人は 311 人 (23.8%) であった。

### 重症度評価

14 施設

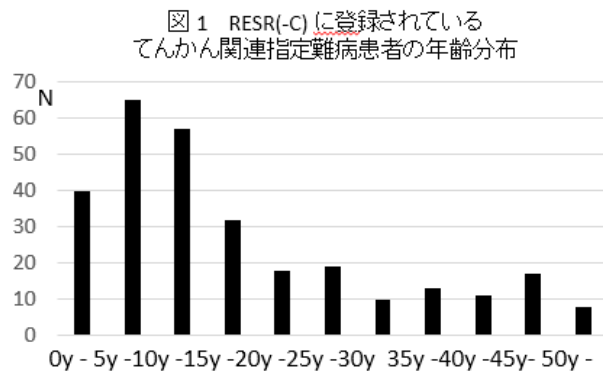
1304名

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



### 3. 年齢を考慮した評価

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



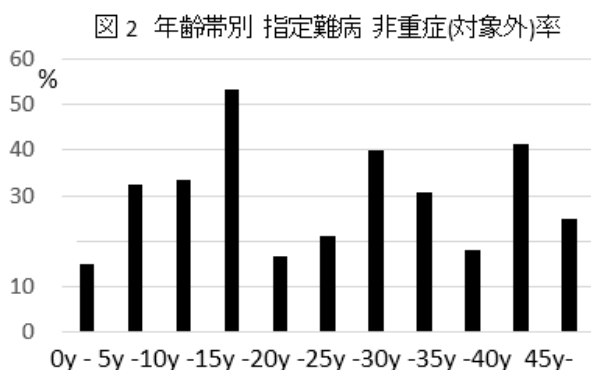
16 名の患者では複数の指定難病名を有しており (表 1)、すべて稀少てんかん症候群と稀少原因疾患の組み合わせであった。

表1 指定難病重複例

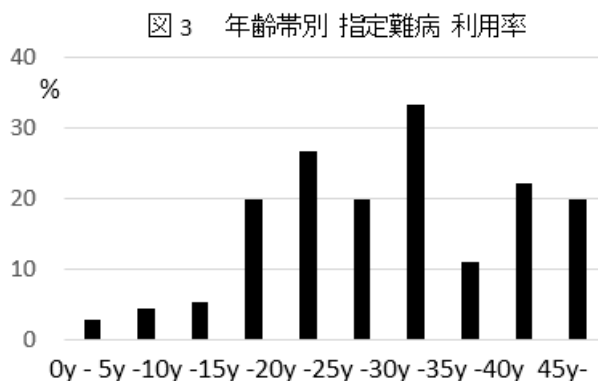
	大田原 症候群	ウエスト 症候群	徐波睡眠期 持続性棘徐波
限局性皮質異形成	1	4	1
神経細胞移動異常症	2	2	3
結節性硬化症		3	

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

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

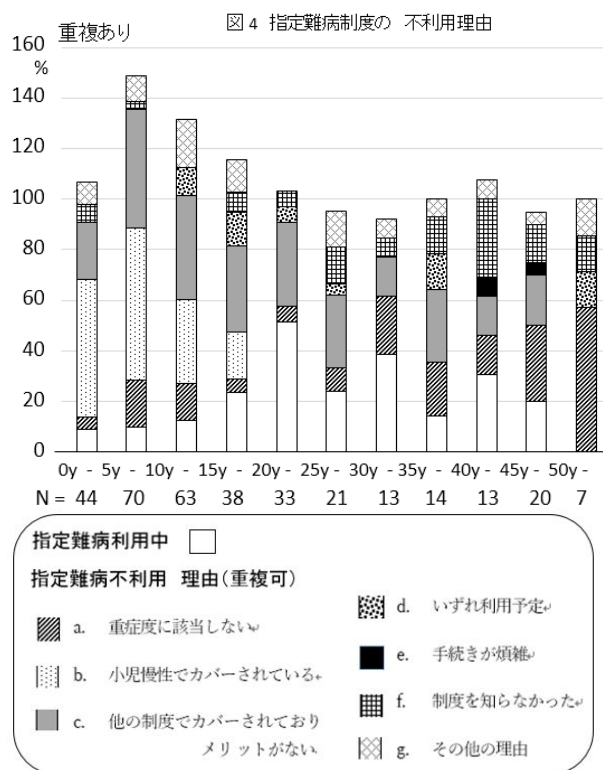


重症非該当の症例を除外した、指定難病の指定を受けることができると考えられる患者における、年齢帯別の指定難病利用率は、15 歳以下の利用が極めて低く、16 歳以上では年齢帯別の違いには一定の傾向はなかった（図 3）。



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

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



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

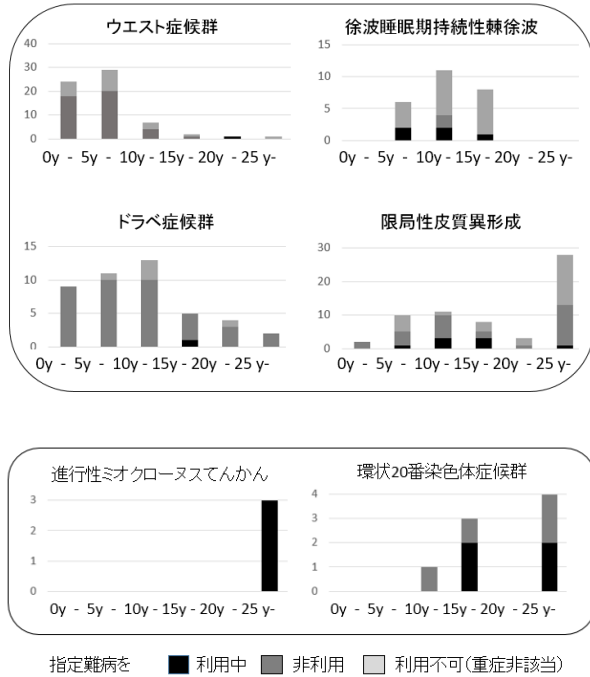
表2 指定難病別の指定難病制度利用率

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

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

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

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

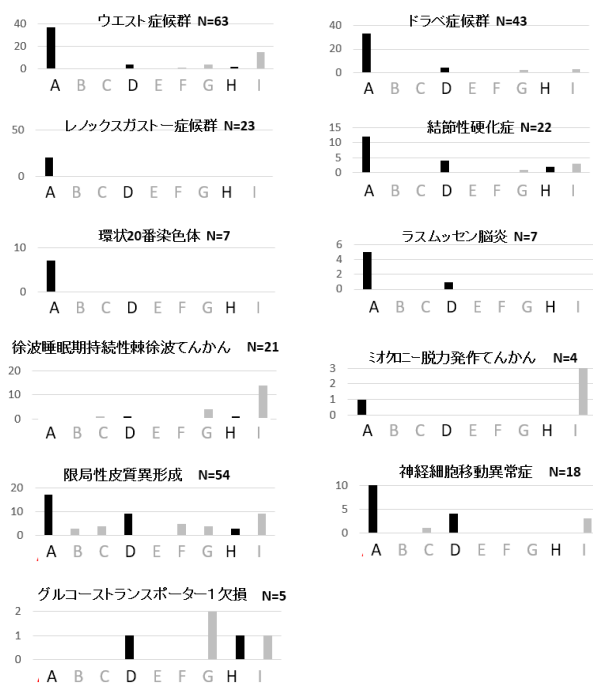


最後に、RESR(-C)登録で指定難病名を有する 286 名に、稀少てんかんレジストリには登録されていないが医事課において指定難病制度を利用していることが確認できた 46 名を追加した 332 名について、てんかん障害と能力障害の程度を調査した(図 6)。主要な指定難病名のうち、ウエスト症候群、ドラベ症候群、レノックスガストー症候群、結節性硬化症、環状 20 番染色体症候群、ラスムッセン脳炎では大多数がてんかん障害 1 級であった。徐波睡眠期持続性棘徐波てんかん性脳症とミオクローネー脱力発作てんかんではてんかん障害が 1-3 級に該当しない場合が大多数を占めていた。限局性皮質異形成、神経細胞移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

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

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

(■ 重症該当重症 □ 同非該当)



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

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



## 資料6

## 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ムスてんかん	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

## 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)
ステ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
ミオクロニー欠神てんかん(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、未定頸 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
ミオクローニー欠神てんかん(142)	6		日単位 2 例、消失 2 例		4
ミオクローニー脱力発作を伴うてんかん(143)	11	ミオクローニー脱力以外は、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 4 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
ミオクロニー欠神てんかん (142)	6		外科治療なし	普通学級 3 例、特別支援 3 例
ミオクロニー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	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
異形成性腫瘍	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7 縦断研究の結果

縦断研究 (RESL)

登録期間：2014年11月11日～2015年11月30日

解析対象：登録時データ45例、1年後データ41例、2年後データ40例

解析結果（解析結果報告書1.0版(2018年9月18日作成)より抜粋）

診断名	度数	パーセント	累積度数	累積パーセント
West 症候群（点頭てんかん）	31	68.89	31	68.89
その他の焦点てんかん	8	17.78	39	86.67
Angelman 症候群	1	2.22	40	88.89
Landau-Kleffner 症候群	1	2.22	41	91.11
その他の未決定てんかん	1	2.22	42	93.33
徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症	1	2.22	43	95.56
大田原症候群	1	2.22	44	97.78
遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん	1	2.22	45	100.00

原因疾患	度数	パーセント	累積度数	累積パーセント
不明	11	24.44	11	24.44
皮質発達異常による奇形	8	17.78	19	42.22
上記に当てはまらない原因疾患	7	15.56	26	57.78
原因疾患なし	5	11.11	31	68.89
神経皮膚症候群	5	11.11	36	80.00
低酸素性虚血性疾患	5	11.11	41	91.11
外傷に帰するてんかん	1	2.22	42	93.33
感染症に帰するてんかん	1	2.22	43	95.56
腫瘍に帰するてんかん	1	2.22	44	97.78
免疫介在性てんかん	1	2.22	45	100.00

### 主発作型

	登録時	1年目	2年目
スパスム	28	26	23
強直発作	4	5	7
間代発作	2	3	3
欠神発作	1	2	1
複雑部分発作	3	3	6
強直間代発作	1	1	0
非けいれん重積	1	0	0

### 1年後の状況

1年後の主発作頻度	日単位		週単位		月単位		年単位		年単位以上		発作消失		合計
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N
登録時の主発作頻度	11	34.4	3	9.4	1	3.1	.	.	.	.	17	53.1	32
日単位													
週単位	1	50.0	1	50.0	.	.	.	.	.	.	.	.	2
月単位	.	.	.	.	.	.	1	50.0	.	.	1	50.0	2
年単位	.	.	.	.	.	.	1	50.0	1	50.0	.	.	2
発作消失	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	3	100.0	3

1年後の発作経過の全体評価	度数	パーセント	累積度数	累積パーセント
著明改善	15	36.59	15	36.59
やや改善	11	26.83	26	63.41
不変	11	26.83	37	90.24
悪化	3	7.32	40	97.56
不明	1	2.44	41	100.00

1年後の全般改善度	度数	パーセント	累積度数	累積パーセント
著明改善	9	21.95	9	21.95
やや改善	14	34.15	23	56.10

1年後の全般改善度	度数	パーセント	累積度数	累積パーセント
不変	15	36.59	38	92.68
悪化	2	4.88	40	97.56
不明	1	2.44	41	100.00

## 2年後の状況

2年後の主発作頻度	日単位		週単位		月単位		年単位		年単位以上		発作消失		合計
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N
登録時の主発作頻度	10	32.3	3	9.7	1	3.2	1	3.2	.	.	16	51.6	31
日単位													
週単位	1	50.0	1	50.0	.	.	.	.	.	.	.	.	2
月単位	.	.	.	.	1	50.0	.	.	.	.	1	50.0	2
年単位	.	.	.	.	.	.	.	.	1	50.0	1	50.0	2
発作消失	.	.	1	33.3	.	.	1	33.3	.	.	1	33.3	3

2年後の発作経過の全体評価	度数	パーセント	累積度数	累積パーセント
著明改善	13	32.50	13	32.50
やや改善	8	20.00	21	52.50
不変	15	37.50	36	90.00
悪化	4	10.00	40	100.00

2年後の全般改善度	度数	パーセント	累積度数	累積パーセント
著明改善	3	7.50	3	7.50
やや改善	19	47.50	22	55.00
不変	14	35.00	36	90.00
悪化	4	10.00	40	100.00

脳波検査と画像検査、治療

脳波にてんかん性異常			
	登録時	1年目	2年目
異常	40	30	28
正常	0	10	12

画像所見			
	登録時	1年目	2年目
異常	26	28	28
正常	14	12	12

	登録時	1年目	2年目
外科治療	4	1	0
食事治療	0	2	2
免疫治療	21	10	5

知的発達

	登録時	1年目	2年目
正常	12	8	8
軽度	7	4	3
中等度	4	10	7
重度	7	8	9
最重度	6	9	12
不明	4	1	1

	2年目-登録時
改善	5
変化なし	15
悪化	19
不明	1

その他の発達・認知障害

	登録時	1年目	2年目
なし			
自閉症 spectrum	1	3	7
ADHD		1*	1*

LD			1*
記憶障害		1	1
失語	1		
その他			2

\*併存

#### 神経・精神・身体所見

	登録時	1年目	2年目
なし	15	17	15
麻痺 bedridden	11	16	13
麻痺 座位のみ可	1	4	6
麻痺	5	2	4
摂食障害	2	0	0
失調	1	0	1
その他	5	1	1

#### 社会生活状態

	登録時	1年目	2年目
小児慢性特定疾病	21	25	28
特別児童扶養手当	3	6	9
身障手帳	2	9	10
療育手帳	0	1	8
精神手帳	0	1	0
重度心身助成	0	0	1
その他	1	2	5

#### ウエスト症候群における解析 (n=27)

病因：外傷 1、結節性硬化症 4、低酸素性虚血性疾患 4、皮質発達異常による奇形 5、その他 4、不明 9

発症年齢は 25 例で 1 歳未満

発作型

	登録時	1年目	2年目
スパズム	26	24	21
強直発作	1	3	6

主発作型の発作頻度と発作経過の全体評価

	登録時	1年目	2年目
日単位	26	9	8
週単位	0	2	4
月単位	0	1	0
年単位	0	0	1
発作消失	1	15	14

	1年目	2年目
著名改善	13	11
やや改善	4	3
不変	9	11
悪化	1	2
不明	1	0

脳波検査と画像検査、治療

脳波にてんかん性異常			
	登録時	1年目	2年目
異常	40	20	19
正常	0	6	7

画像所見			
	登録時	1年目	2年目
異常	19	19	20
正常	8	8	7

	登録時	1年目	2年目
外科治療	2	0	0
食事治療	0	1	1
免疫治療	19	10	5
薬物治療	22	23	23

なし	3	2	4
----	---	---	---

#### 知的発達

	登録時	1年目	2年目
正常	7	3	2
軽度	5	3	3
中等度	1	8	5
重度	4	5	7
最重度	6	7	9
不明	4	1	1

	2年目-登録時
改善	3
変化なし	8
悪化	15
不明	1

#### 神経・精神・身体所見

	登録時	1年目	2年目
なし	5	9	9
麻痺 bedridden	10	13	10
麻痺 座位のみ可	1	3	5
麻痺	3	1	2
摂食障害	3	2	1
その他の身体障害	4	1	1
不明	3	0	0
自閉 spectrum 症	1	1	5
睡眠障害	0	1	0

#### 社会生活状態

	登録時	1年目	2年目
小児慢性特定疾病	20	23	25

特別児童扶養手当	1	6	7
身障手帳	0	8	8
療育手帳	0	0	7
精神手帳	0	1	0
その他	1	0	0

全般改善度

	1年目	2年目
著名改善	8	3
やや改善	6	11
不変	12	11
悪化	0	2
不明	1	0



## ・ 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 CA, 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・ランドボルグ病	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		今日の間診票	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)		今日の間診票	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 眞生, 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ー基礎と臨床		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, Lodenkemper 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ールシリーズ 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(amide EEG)	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
藤森朝美、 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 (GLUT1) 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 - 1514
浜野晋一郎	West症候群の治療アップデート	日本小児神経学会教育委員会	小児神経学の進歩(第47集)	診断と治療社	東京	2018	2-16
浜野晋一郎	Kleine-Levin症候群		別刷 日本臨床領域別症候群シリーズ No.1 内分泌症候群(第3版)- その他の内分泌疾患を含めて- I	日本臨床社	東京	2018	20-24
Ikedo A	Subdural EEG in frontal lobe epilepsy, In Invasive studies of the human epileptic brain	Lhatoo S, Kahane P, Luders HO	Invasive studies of the human epileptic brain	Oxford University Press		2019	312-325
十河正弥、十河純平、音成秀一郎、池田昭夫	第60章 脳の活動状態:睡眠,脳波,てんかん,精神病,認知症	John E. Hall, 監訳 石川義弘、岡村康司、尾仲達史、河野憲二	ガイドン生理学 原著第13版	エルゼビア・ジャパン株式会社	東京	2018	684-693

十川純平、池田昭夫	てんかん	門脇孝、小室一成、宮地良樹監修	日常診療に活かす診療ガイドラインUP-TO-DATE 2018-2019			2019	509-516
村井智彦、人見健文、池田昭夫	進行性ミオクローヌス てんかん-成人、希少てんかんの診療指標	日本てんかん学会「希少てんかん診療指標」編集委員編	希少てんかんの診療指標	診断と治療社	東京	2018	75-78
坂本光弘、松本理器、池田昭夫	自己免疫介助性脳炎・脳症	日本てんかん学会「希少てんかん診療指標」編集委員編	希少てんかんの診療指標	診断と治療社	東京	2018	146-149
金星匡人、大野行弘、池田昭夫	てんかん発症におけるイオンチャネルおよび受容体の機能異常	加藤天美編	ペランパネルによるてんかん治療ストラテジー	先端医学社		2018	先端医学社
今井克美	Q25 食事療法はどのように行われますか？	谷口豪、西田拓司、廣實真弓編「てんかん支援Q&A-リハリ・生活支援の実践」	医歯薬出版株式会社	p66-67、	東京	2018	41-44
北浦弘樹、柿田明美	AMPA型グルタミン酸受容体の構造とシナプス伝達機構	加藤天美	ペランパネルによるてんかんの治療ストラテジー	先端医学社	東京	2019	17-21
加藤光広	大脳皮質形成異常	「小児内科」「小児外科」編集委員会	小児疾患の診断治療基準第5版 小児内科増刊号	東京医学社	東京	2018	708-709
川合謙介	てんかん	一杉正仁、武原格	臨床医のための疾病と自動車運転	三輪書店	東京	2018	49-57
倉橋宏和、奥村章久	てんかん	日本小児栄養消化器肝臓学会	小児臨床栄養学	診断と治療社	東京	2018	302-305

白石秀明	ペランパネル		日本臨床・特集 てんかん診療 - 全ての医師の ための診断・治療 のコツ - : . てんかんの最新 医療	日本臨床 社	東京	2018	PP 970- 974
白石秀明	意識障害を主症状と するてんかん		小児内科・特集 けいれん・意識障 害	東京医学 社	東京	2018	PP 633- 638
白石秀明	全般てんかん		小児内科・小児疾 患の診断治療基 準第5版	東京医学 社	東京	2018	PP 764- 765
白石秀明	北海道てんかん診療 ネットワークに根ざ した遠隔てんかん診 療の試み	千葉伸太郎、千葉 茂	睡眠医療・特集遠 隔睡眠学	ライフ・サ イエンス	東京	2018	PP 177- 182
Kiyoshi Egawa, Yukitoshi Takahashi	Epilepsy in Dentat o-rubro-pallido-luy sian atrophy (DRPL A).	SHORVON et al	The Causes of E pilepsy	Cambridge Universi ty Press	UK	2018	330-335
高橋幸利	抗GluR抗体陽性自己 免疫性辺縁系脳炎	永井良三、他	今日の疾患辞典 ～検査処方例つ き～	カイ書林		2018	
高橋幸利、最上友紀 子、山口解冬、山崎 悦子、吉富晋作、美 根潤、堀野朝子、小 池敬義、大松泰生、 森岡景子、福岡正隆	脳炎によるてんかん とペランパネルによ るアプローチ	加藤天美	ペランパネルに よるてんかん治 療のストラテジ ー	先端医学 社	東京	2018	67-72
山本 仁	憤怒けいれん	福井次矢	今日の治療指針	医学書院	東京	2018	1464 - 1 465

Matsudaira T, Inoue Y	Startle-Induced and Other Sensory-Induced Epilepsy	Shorvon S, Guerrini R, Schachter S, Trinka E	The Causes of Epilepsy	Cambridge University Press	London	2019	872-7
浜野晋一郎	Landau-Kleffner症候群	日本てんかん学会	稀少難治てんかんの診療指標	診断と治療社	東京	2017	67-70
浜野晋一郎	片側けいれん・片麻痺・てんかん症候群	日本てんかん学会	稀少難治てんかんの診療指標	診断と治療社	東京	2017	82-85
浜野晋一郎	片側けいれん・片麻痺・てんかん症候群	稀少難治性てんかんのレジストリ構築による総合的研究班	てんかんの指定難病ガイド	日興美術	静岡	2017	34-35
浜野晋一郎	Landau-Kleffner症候群	稀少難治性てんかんのレジストリ構築による総合的研究班	てんかんの指定難病ガイド	日興美術	静岡	2017	44-45
林雅晴	小児慢性特定疾病と指定難病	日本てんかん学会	稀少てんかんの診療指標	診断と治療社	東京	2017	241-244
林雅晴	結節性硬化症	日本てんかん学会	稀少てんかんの診療指標	診断と治療社	東京	2017	101-104
池田昭夫	てんかん問題解説	日本神経学会	神経内科専門医試験問題解答と解説	南江堂	東京	2017	75-76 163-166
人見健文、池田昭夫	Benign adult familial myoclonus epilepsy (BAFME): 良性成人型家族性ミオクローヌステんかん	日本てんかん学会	てんかん用語辞典	診断と治療社	東京	2017	18 - 19
金星匡人、大野行弘、池田昭夫	分子標的治療、てんかんを中心に	祖父江 元	神経疾患治療ストラテジー	中山書店	東京	2017	47 - 55
池田昭夫	成人てんかん治療: 薬剤と生理学的手法の可能性	鶴紀子 田中達也 池田昭夫	てんかんフロンティア 未来へのnew trend	新興医学	東京	2017	38 - 46

池田昭夫	第60章 脳の活動状態：睡眠，脳波，てんかん，精神病，認知症	John E. Hall, 監訳 石川義弘、岡村康司、尾仲達史、河野憲二	ガイドン生理学原著第13版	エルゼビア・ジャパン株式会社	東京	2018	684-693
川合謙介、増井憲太、小森隆司	Dysembryoplastic neuroepithelial tumor	若林俊彦、渋谷一郎、廣瀬隆則、小森隆司	脳腫瘍臨床病理カラーアトラス	医学書院	東京	2017	73-74
國井尚人、川合謙介	迷走神経刺激療法	辻省次、祖父江元	神経疾患治療ストラテジー	中山書店	東京	2017	
須貝研司	早期ミオクロニー脳症	日本てんかん学会（編）	稀少てんかんの診療指標	診断と治療社	東京	2017	34-37
須貝研司	遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん	日本てんかん学会（編）	稀少てんかんの診療指標	診断と治療社	東京	2017	41-44
須貝研司	進行性ミオクローヌステんかん - 小児	日本てんかん学会（編）	稀少てんかんの診療指標	診断と治療社	東京	2017	71-74
白石秀明	てんかんの脳磁図	日本てんかん学会	てんかん学用語辞典	診断と治療社	東京	2017	92-93
白石秀明	エベロリムス・シロリムスの使い方	高橋幸利	プライマリ・ケアのための新規抗てんかん薬マスターブック	診断と治療社	東京	2017	112-114
柿田明美	Focal cortical dysplasia (FCD).	日本てんかん学会	てんかん学用語事典	診断と治療社	東京	2017	59-60
柿田明美	稀少てんかんの病理	日本てんかん学会	稀少てんかんの診療指針	診断と治療社	東京	2017	28-31
青天目信, 永井利三郎	Lennox-Gastaut症候群	日本てんかん学会	稀少てんかんの診療指標	診断と治療社	東京	2017	60-63
青天目信	ミトコンドリア病	日本てんかん学会	稀少てんかんの診療指標	診断と治療社	東京	2017	113-120
青天目信, 永井利三郎	Dravet症候群 旧: Severe myoclonic epilepsy in infancy (SMEI)	日本てんかん学会	てんかん学用語事典 改訂第2版	診断と治療社	東京	2017	36-37

山本 仁	海馬萎縮と内側側頭葉てんかん.	新島新一	子供の神経の診かた	診断と治療社	東京	2017	108
山本 仁	てんかん	新島新一	子供の神経の診かた	診断と治療社	東京	2017	100-107
岡本伸彦	ヌーナン症候群の身体・発達の特徴	緒方勤	ヌーナン症候群のマネジメント	メディカルレビュー社	東京	2017	25-31
岡本伸彦	最先端のゲノム医療と遺伝カウンセリング	大阪母子医療センター	こどもと妊婦の病気・治療がわかる本 大阪母子医療センターの今	バリューメディカル	東京	2018	132-137
岡本伸彦	染色体異常とてんかん	日本てんかん学会	稀少てんかんの診療指標	診断と治療社	東京	2017	8-11
岡本伸彦	神経皮膚症候群とてんかん 総論	日本てんかん学会	稀少てんかんの診療指標	診断と治療社	東京	2017	97-100
岡本伸彦	てんかんと遺伝カウンセリング	日本てんかん学会	稀少てんかんの診療指標	診断と治療社	東京	2017	220-223
奥村彰久	新生児期のてんかん管理	日本てんかん学会	稀少てんかんの診療指標	診断と治療社	東京	2017	178-181
小林勝弘、白石秀明	生理検査	日本てんかん学会	稀少てんかんの治療指針	診断と治療社	東京	2017	154-158
小林勝弘	大田原症候群 (suppression-burstを伴う早期乳児てんかん性脳症, EIEE)	日本てんかん学会	稀少てんかんの治療指針	診断と治療社	東京	2017	38-40
小林勝弘、吉永治、美、秋山倫之、岡牧郎、遠藤文香	てんかんおよびその他の発作性疾患	日本小児神経学会	小児神経専門医テキスト	診断と治療社	東京	2017	270-292
加藤光広	脳・脊髄形成異常、皮質形成異常、Dandy-Walker奇形、Chiari奇形、二分脊椎	遠藤文夫	最新ガイドライン準拠 小児科診断・治療指針改訂第2版	中山書店	東京	2017	803-807



加藤光広	皮質形成異常とてんかん	日本てんかん学会	稀少てんかんの診療指標	診断と治療社	東京	2017	16-19
加藤光広	Aicardi症候群	日本てんかん学会	稀少てんかんの診療指標	診断と治療社	東京	2017	86-89
加藤光広	神経細胞移動異常症	日本てんかん学会	稀少てんかんの診療指標	診断と治療社	東京	2017	131-134
Yuki toshi Takahashi et al.,	Autoimmune-mediated encephalitis with antibodies to NMDA-type GluRs: Early clinical diagnosis.	Yamanouchi H, et al.,	Acute Encephalopathy and Encephalitis in Infancy and Its Related Disorders.	Elsevier		2017	151-156
高橋幸利、大松泰生	免疫とてんかん	日本てんかん学会	稀少てんかん診療指標	診断と治療社	東京	2017年 4/17	23-27
高橋幸利、堀野朝子	Rasmussen脳炎（症候群）	日本てんかん学会	稀少てんかん診療指標	診断と治療社	東京	2017年 4/17	142-145
高橋幸利、小池敬義	その他の内科的薬物治療	日本てんかん学会	稀少てんかん診療指標	診断と治療社	東京	2017年 4/17	203-206
高橋幸利	小児の抗てんかん薬開始量、血中濃度、有効性	高橋幸利	プライマリ・ケアのための新規抗てんかん薬マスターブック 改訂第2版	診断と治療社	東京	2017年 11/9	
最上友紀子、高橋幸利	新規発病症例の抗てんかん薬選択：小児	高橋幸利	プライマリ・ケアのための新規抗てんかん薬マスターブック 改訂第2版	診断と治療社	東京	2017年 11/9	24-31

高橋幸利	難治てんかん症例の 抗てんかん薬付加選 択：小児	高橋幸利	プライマリ・ケア のための新規抗 てんかん薬マス ターブック 改 訂第2版	診断と治 療社	東京	2017 年 11/9	42-49
吉富晋作、 高橋幸利	アレルギー疾患合併 例の抗てんかん薬選 択と管理	高橋幸利	プライマリ・ケア のための新規抗 てんかん薬マス ターブック 改 訂第2版	診断と治 療社	東京	2017 年 11/9	67-69
美根潤、 高橋幸利	発達障害のある症例 の抗てんかん薬選択	高橋幸利	プライマリ・ケア のための新規抗 てんかん薬マス ターブック 改 訂第2版	診断と治 療社	東京	2017 年 11/9	70-73
山崎悦子、 高橋幸利	ラモトラギンの使い 方：成人	高橋幸利	プライマリ・ケア のための新規抗 てんかん薬マス ターブック 改 訂第2版	診断と治 療社	東京	2017 年 11/9	86-87
大谷英之、 高橋幸利	レベチラセタムの使 い方：小児	高橋幸利	プライマリ・ケア のための新規抗 てんかん薬マス ターブック 改 訂第2版	診断と治 療社	東京	2017 年 11/9	88-89
高橋幸利	スチリペントールの 使い方	高橋幸利	プライマリ・ケア のための新規抗 てんかん薬マス ターブック 改 訂第2版	診断と治 療社	東京	2017 年 11/9	94-96
山口解冬、 高橋幸利	ピガバトリンの使い 方	高橋幸利	プライマリ・ケア のための新規抗 てんかん薬マス ターブック 改 訂第2版	診断と治 療社	東京	2017 年 11/9	109-111

高橋幸利	成人の抗てんかん薬 開始量、血中濃度、有効性	高橋幸利	プライマリ・ケア のための新規抗 てんかん薬マ スターブック 改 訂第2版	診断と治 療社	東京	2017 年 11/9	
高橋幸利	免疫介在性てんかん/ 抗体介在性てんかん (てんかんの自己抗 体を含む)	須貝研司	てんかん学用語 事典 改訂第2版	診断と治 療社	東京	2017	77
松石豊次郎	1 - 16 . Rett症候群 . 稀少てんかん診療指 針 .	日本てんかん学 会	稀少てんかんの 診療指標	診断と治 療社	東京	2017 年	頁90 - 93
松石豊次郎	21 . レット症候群 .	厚生労働省科学 研究補助金 難 治性疾患政策研 究事業「稀少難病 てんかんのレジ ストリ構築によ る総合的研究」班	てんかんの指定 難病ガイド	日興美術 株式会社	東京	2017 年	頁46 - 47
小国弘量	West症候群(點頭てん かん)	日本てんかん学 会編集	稀少てんかんの 診療視標	診断と治 療社	東京	2017	45-48
小国弘量	ミオクロニー脱力発 作を伴うてんかん (Doose 症候群)	日本てんかん学 会編集	稀少てんかんの 診療視標	診断と治 療社	東京	2017	53-56
小国弘量		小国弘量、編	図とイラストで 学ぶ小児てんか んのインフォー ムドコンセント 入門	医薬ジャ ーナル社	東京	2017	
井上有史		日本てんかん学 会編(井上有史、 小国弘量、須貝研 司、永井利三郎 編)	稀少てんかんの 診療指標	診断と治 療社	東京	2017	

井上有史	てんかん	日本てんかん学会編	てんかん学用語事典改定第2版	診断と治療社	東京	2017	45-46
井上有史	ラコサミドの使い方	高橋幸利編	新規抗てんかん薬マスターブック改訂第2版	診断と治療社	東京	2017	103-105
井上有史		てんかんと雇用に関する研究会・青柳智夫編	てんかんのある方々の雇用100事例集	日本てんかん協会 神奈川県支部	神奈川	2017	
廣澤太輔、井上有史	てんかん		病気とくすり 2017	南山堂	東京	2017	94-100

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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
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 Disorders	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 Disorders	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 Disorders	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	Ther Drug Monit	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
Ikemoto S, Hamano S, Hirata Y, Matsuura R, Koichihara R.	Perampanel in lissencephaly-associated epilepsy.	Epilepsy Behav Case Rep	11	67-69	2019
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	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	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	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- $\kappa$ B activation via the P2Y <sub>12</sub> receptor.	Eur J Immunol	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, 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.	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 Reports.	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)	1097-1106.	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 Oitani, 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 Matsuhashi, 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 1	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
Masaya Togo, 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, 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 運動誘発性舞蹈アテトーゼが併存し たPRRT2 (proline-rich transmembr ane 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 neocort ical regions: Evidence from corti co-cortical evoked potential reco rdings.	Brain and Behavior	in press	in press	2019
Li F, Egawa N, Yoshimoto S, Mizu tani H, Kobayashi K, Tachibana N, Takahashi R	Potential clinical applications and future prospect of wireless ambu latory mobile electroencephalography on the assessment of cognitive imp airment	Bioelectronic	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F0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, Takefumi Hitomi, Katsuya Kobayashi, Masao Matsuhashi, Akihiro Shimotake, Daiki Fujii, Riki Matsumoto, Shuhei Kasama, Masutaro Kanada, 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	130	1804-1812	2019
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	58	849-854	2019
Shuichiro Neshige, Katsuya Kobayashi, Masao Matsuhashi, Masaya Togo, Mitsuhiro Sakamoto, Akihiro Shimotake, Takefumi Hitomi, 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	in press	in press	2019
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	Multiple Sclerosis and Related Disorders	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 Disord	Epileptic Disord	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
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, Nabatame S, Shiihara T, Kato M, Matsumoto N.	Comprehensive analysis of coding variants highlights genetic complexity in developmental and epileptic encephalopathy.	Nat Commun	10	2506 doi.org /10.1038/s41467-019-10482-9	2019
Akiko Kada, Jun Tohyama, Hideaki Shiraishi, Yukitoshi Takahashi, Eiji Nakagawa, Tomoyuki Akiyama, Akiko M Saito, Yushi Inoue, Mitsuhiko 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		2020
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 plots.	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, 大藪恵一	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, 大藪恵一	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
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.	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, Otani 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 Beh		106535	2019
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)	106	2019
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)	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
Yamato K, Saito 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	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, Aleyahina N, Yokoshiki S, Miyakoshi T, Oba K, Ise 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

Shirozu H, Masuda H, Kaneyama 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
Saito T, 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, 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	Pediatr Dev Pathol.	Jun 5;10935266 19855488		2019
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 Disorders.	21(2)	215-220	2019
齋藤貴志	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
Jansen AC, Belousova E, Benedik MP, Carter T, Cottin V, Curatolo P, Dahlin M, D'Amato L, d'Augères GB, de Vries PJ, Ferreira JC, Feucht M, Fladrowski C, Hertzberg C, Jozwiak S, Lawson JA, Macaya A, Marques R, Nabbout R, O'Callaghan F, Qin J, Sander V, Sauter M, Shah S, Takahashi Y, Touraine R, Youroukos S, Zonnenberg B, Kingswood JC.	Clinical Characteristics of Subependymal Giant Cell Astrocytoma in Tuberous Sclerosis Complex.	Front. Neurol. 03 July	10	705	2019

Jansen AC, Belousova E, Benedik MP, Carter T, Cottin V, Curatolo P, D'Amato L, Beure d'Augères G, de Vries PJ, Ferreira JC, Feucht M, Fladrowski C, Hertzberg C, Jozwiak S, Lawson JA, Macaya A, Marques R, Nabbout R, O'Callaghan F, Qin J, Sander V, Sauter M, Shah S, Takahashi Y, Touraine R, Youroukos S, Zonnenberg B, Kingswood JC.	Newly Diagnosed and Growing Subependymal Giant Cell Astrocytoma in Adults with Tuberous Sclerosis Complex: Evidence from the International TOSCA Study.	Front. Neuro I. 02 August	10	821	2019
Marques R, Belousova E, Benedik MP, Carter T, Cottin V, Curatolo P, Dahlin M, D'Amato L, Beure d'Augères G, de Vries PJ, Ferreira JC, Feucht M, Fladrowski C, Hertzberg C, Jansen AC, Jozwiak S, Kingswood JC, Lawson JA, Macaya A, O'Callaghan F, Qin J, Sander V, Sauter M, Shah S, Takahashi Y, Touraine R, Youroukos S, Zonnenberg B, Nabbout R.	The TOSCA Registry for Tuberous Sclerosis - Lessons Learnt for Future Registry Development in Rare and Complex Diseases.	Front. Neurol. 13 November	10	1182	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
Ryuki Matsuura, Shin-ichiro Hamano, Atsuro Daida, JIKEI Nonoyama, JIKEI Kubota, JIKEI Ikenoto, 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 Internationa l.				in Press
Shinsaku Yoshitomi, Naotaka Usui, Akihiko Kondo, Katsumi Imai, Yukitoshi Takahashi	Verbal function recovery in a postoperative case with epileptic encephalopathy.	Pediatrics Internationa l.				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) の女兒例.	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	123	1654- 1659	2019	
池邊記土、塙淳美、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



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
Hamano S, Nagai T, Matsuura R, Hirata Y, Ikemoto S, Oba A, Hiwatari E.	Treatment of infantile spasms by pediatric neurologists in Japan.	Brain and Development	40/8	685-692.	2018
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	396	150-158	2018
Matsuura R, Hamano S, Iwamoto T, Shimizu K, Ohashi H.	First Patient With Salla Disease Confirmed by Genomic Analysis in Japan. 2018;81:52-53.	Pediatric Neurology	81	52-53	2018
Hirata Y, Hamano S, Ikemoto S, Oba A, Matsuura R.	Quantitative evaluation of regional cerebral blood flow changes during childhood using 123I-N-isopropyl-iodoamphetamine single-photon emission computed tomography.	Brain and Development	40/10	841-849	2018
Ikemoto S, Hamano S, Hirata Y, Matsuura R, Kikuchi K.	Maturational Changes of Gamma-Aminobutyric Acid A Receptors Measured With Benzodiazepine Binding of Iodine 123 Iomazenil Single-Photon Emission Computed Tomography.	Pediatric Neurology	82	19-24	2018
Ikemoto S, Hamano S, Yokota S, Koichihara R, Hirata Y, Matsuura R.	Enhancement and bilateral synchronization of ripples in atypical benign epilepsy of childhood with centrotemporal spikes.	Clinical Neurophysiology	129/9	1920-1925	2018

Daida A , Hamano S, Ikenoto S, Matsuura R, Nakashima M, Matumoto N, Kato M.	Biallelic loss-of-function UBA5 mutations in a patient with intractable West syndrome and profound failure to thrive.	Epileptic Disorders	20/4	313-318	2018
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, 平田佑子, 小一原玲子 .	欠神発作重積状態に対してlevetiracetam静注が有用であった2例	脳と発達	50/6	439-440	2018
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
久保田淳, 浜野晋一郎, 代田惇朗, 樋渡えりか, 池本智, 松浦隆樹, 小一原玲子, 南谷幹之, 小川潔	重症筋無力症の胸腺摘出術周術期における免疫グロブリン大量静注療法の有用性 .	埼玉県医学会雑誌	53	276-279	2018
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 Development	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 Seizures (Journal of JES)	2018(10)	22-32	2018
林雅晴.	てんかん診療Update 病因と疫学.	Pharma Medica	36(8)	9-12	2018
林雅晴.	浸透圧脳圧降下薬の作用機序と使用上の注意点.	小児内科	50(4)	590-592	2018
Tanaka Y, Sone T, Higurashi N, Sakuma T, Suzuki S, Ishikawa M, Yamamoto T, Mitsui J, Tsuji H, Okano H, Hirose S.	Generation of D1-1 TALEN isogenic control cell line from Dravet syndrome patient iPSCs using TALEN-mediated editing of the SCN1A gene.	Stem Cell Research	28	100-4	2018

Tanaka Y, Higurashi N, Shirasu N, Yasunaga S, Moreira KM, Okano H, <u>Hirose S.</u>	Establishment of a human induced stem cell line (FUi002-A) from Dravet syndrome patient carrying heterozygous R1525X mutation in SCN1A gene.	Stem Cell Res	31	11-5	2018
Okumura A, Maruyama K, Shibata M, Kurahashi H, Ishii A, Numoto S, <u>Hirose S</u> , Kawai T, Iso M, Kataoka S, Okuno Y, Muramatsu H, Kojima S.	A patient with a GNAO1 mutation with decreased spontaneous movements, hypotonia, and dystonic features.	Brain Dev	40(10)	926-30	2018
Nakayama T, Ishii A, Yoshida T, Nasu H, Shimojima K, Yamamoto T, Kure S, <u>Hirose S.</u>	Somatic mosaic deletions involving SCN1A cause Dravet syndrome.	Am J Med Genet A	176(3)	657-62	2018
Ito T, Narugami M, Egawa K, Yamamoto H, Asahina N, Kohsaka S, Ishii A, <u>Hirose S</u> , Shiraishi H.	Long-term follow up of an adult with alternating hemiplegia of childhood and a p.Gly755Ser mutation in the ATP1A3 gene.	Brain Dev	40(3)	226-8	2018
Hayashida T, Saito Y, Ishii A, Yamada H, Itakura A, Minato T, Fukuyama T, Maegaki Y, <u>Hirose S.</u>	CACNA1A-related early-onset encephalopathy with myoclonic epilepsy: A case report.	Brain Dev	40(2)	130-3	2018
Hayashida T, Saito Y, Ishii A, <u>Hirose S</u> , Hiraiwa R, Maegaki Y, Ohno K.	Further characterization of CAPOS/CAOS syndrome with the Glu818Lys mutation in the ATP1A3 gene: A case report.	Brain Dev	40(7)	576-81	2018
Bailey JN, de Nijs L, Bai D, Suzuki T, Miyamoto H, Tanaka M, Patterson C, Lin YC, Medina MT, Alonso ME, Serratos JM, Duron RM, Nguyen VH, Wright JE, Martinez-Juarez IE, Ochoa A, Jara-Prado A, Guilhoto L, Molina Y, Yacubian EM, Lopez-Ruiz M, Inoue Y, Kaneko S, <u>Hirose S.</u> et al.	Variant Intestinal-Cell Kinase in Juvenile Myoclonic Epilepsy.	N Engl J Med	378(11)	1018-28	2018

Baba H, Toda K, Ono T, Honda R, Baba S	Surgical and developmental outcomes of corpus callosotomy for West syndrome in patients without MRI lesions	Epilepsia	59	2231-39	2018
.Hitomi, M. Inouchi, H. Takeyama, K. Kobayashi, S. Sultana, T. Inoue, Y. Nakayama, A. Shimotake, M. Matsuhashi, R. Matsumoto, K. Chin, R. Takahashi, and A. Ikeda	Sleep is associated with reduction of epileptiform discharges in benign adult familial myoclonus epilepsy.	Epilepsy Behav Case Rep	11,	18-21	2018
H. Yoshimura, R. Matsumoto, H. Ueda, K. Ariyoshi, A. Ikeda, R. Takahashi, and N. Kohara	Status epilepticus in the elderly: Comparison with younger adults in a comprehensive community hospital.	Seizure	61	23-29	2018
M. Togo, T. Hitomi, T. Murai, H. Yoshimura, M. Matsuhashi, R. Matsumoto, M. Kawamoto, N. Kohara, R. Takahashi, and A. Ikeda	Short "Infraslow" Activity (SISA) With Burst Suppression in Acute Anoxic Encephalopathy: A Rare, Specific Ominous Sign With Acute Posthypoxic Myoclonus or Acute Symptomatic Seizures	J Clin Neurophysiol	35(6)	496-503	2018
S. Neshige, R. Matsumoto, M. Inouchi, K. Kobayashi, A. Shimotake, H. Maruyama, R. Takahashi, and A. Ikeda	Absence of an Autonomic Sign Assists in the Diagnosis of Extratemporal Lobe Epilepsy Manifesting Generalized Convulsion with Retained Awareness.	Intern Med	1740-18		2018
S. Neshige, M. Matsuhashi, K. Kobayashi, T. Sakurai, A. Shimotake, T. Hitomi, T. Kikuchi, K. Yoshida, T. Kunieda, R. Matsumoto, R. Takahashi, S. Miyamoto, H. Maruyama, M. Matsumoto, and A. Ikeda,	Multi-component intrinsic brain activities as a safe alternative to cortical stimulation for sensori-motor mapping in neurosurgery.	Clin Neurophysiol	129(9)	2038-2048	2018
T. Mukai, M. Kinboshi, Y. Nagao, S. Shimizu, A. Ono, Y. Sakagami, A. Okuda, M. Fujimoto, H. Ito, A. Ikeda, and Y. Ohno,	Antiepileptic Drugs Elevate Astrocytic Kir4.1 Expression in the Rat Limbic Region	Front Pharmacol,	9	845	2018

Kinboshi M, Shimizu S, Mashimo T, Serikawa T, Ito H, Ikeda A, Takahashi R, Ohno Y	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	In press	In press	2018
K. Kobayashi, T. Hitomi, R. Matsumoto, M. Watanabe, R. Takahashi, and A. Ikeda	Nationwide survey in Japan endorsed diagnostic criteria of benign adult familial myoclonus epilepsy.	Seizure	61	14-22	2018
H. Ishiura, K. Doi, J. Mitsui, J. Yoshimura, M.K. Matsukawa, A. Fujiyama, Y. Toyoshima, A. Kakita, H. Takahashi, Y. Suzuki, S. Sugano, W. Qu, K. Ichikawa, H. Yurino, K. Higasa, S. Shibata, A. Mitsue, M. Tanaka, Y. Ichikawa, Y. Takahashi, H. Date, T. Matsukawa, J. Kanda, F.K. Nakamoto, M. Higashihara, K. Abe, R. Koike, M. Sasagawa, Y. Kuroha, N. Hasegawa, N. Kanesawa, T. Kondo, T. Hitomi, M. Tada, H. Takano, Y. Saito, K. Sanpei, O. Onodera, M. Nishizawa, M. Nakamura, T. Yasuda, Y. Sakiyama, M. Otsuka, A. Ueki, K.I. Kaida, J. Shimizu, R. Hanajima, T. Hayashi, Y. Terao, S. Inomata-Terada, M. Hamada, Y. Shiota, A. Kubota, Y. Ugawa, K. Koh, Y. Takiyama, N. Ohsawa-Yoshida, S. Ishiura, R. Yamasaki, A. Tamaoka, H. Akiyama, T. Otsuki, A. Sano, A. Ikeda, J. Goto, S. Morishita, and S. Tsuji,	Expansions of intronic TTCA and TTTA repeats in benign adult familial myoclonic epilepsy	Nat Genet	50(4)	581-590	2018

T. Inoue, M. Inouchi, M. Matsuhashi, R. Matsumoto, T. Hitomi, M. Daifu-Kobayashi, K. Kobayashi, M. Nakatani, K. Kanazawa, A. Shimotake, T. Kikuchi, K. Yoshida, T. Kunieda, S. Miyamoto, R. Takahashi, and A. Ikeda	Interictal Slow and High-Frequency Oscillations: Is it an Epileptic Slow or Red Slow?	J Clin Neurophysiol		53 - 67	2018
S. Inaida, K. Kanemoto, S. Tanaka, Y. Gouji, T. Oshima, R. Matsumoto, A. Ikeda, and K. Kawakami,	Psychogenic non-epileptic seizures in Japan: Trends in prevalence, delay in diagnosis, and frequency of hospital visit.	Epilepsy and Seizure (Journal of Japan Epilepsy Society)	10	73-86T.	2018
Fumuro, M. Matsuhashi, R. Matsumoto, K. Usami, A. Shimotake, T. Kunieda, T. Kikuchi, K. Yoshida, R. Takahashi, S. Miyamoto, and A. Ikeda	Do scalp-recorded slow potentials during neuro-feedback training reflect the cortical activity?	Clin Neurophysiol	129(9)	1884-1890	2018
C.G. Dulla, D. Janigro, P. Jiruska, J.V. Raimondo, A. Ikeda, C.K. Lin, H.P. Goodkin, A.S. Galanopoulou, C. Bernard, and M. de Curtis	How do we use in vitro models to understand epileptiform and ictal activity? A report of the TASK1-WG4 group of the ILAE/AES Joint Translational Task Force.	Epilepsia Open	3(4)	460-473	2018
O. Akman, Y.H. RaoI, S. Auvin, M.A. Cortez, H. Kubova, M. de Curtis, A. Ikeda, F.E. Dudek, and A.S. Galanopoulou	Methodologic recommendations and possible interpretations of video-EEG recordings in immature rodents used as experimental controls: A TASK1-WG2 report of the ILAE/AES Joint Translational Task Force.	Epilepsia Open	3(4)	437-459	2018
Aya Kanno, Rei Enatsu, Satoshi Ookawa, Shouhei Noshiro, Shunya Ohtaki, Kengo Suzuki, Yuto Suzuki, Rintaro Yokoyama, Satoko Ochi, Yukinori Akiyama, Takeshi Mikami, Takuro Nakae, Takayuki Kikuchi, Takeharu Kunieda, Susumu Miyamoto, Riki Matsumoto, Nobuhiro Mikuni	Interhemispheric asymmetry of network connecting between frontal and temporo-parietal cortices: a cortico-cortical evoked potential study.	World Neurosurgery	Dec;120	e628- e636	2018

Kikuchi, T, Abekura, Y, Arai, D, Ikeda, H, Funaki, T, Ishii, A, Yoshida, K, Takagi, Y, Miyamoto, S	A Treatment Strategy for Basilar Bifurcation Aneurysm Associated with Moyamoya Disease: A Case Successfully Treated by Combined STA-MCA Anastomosis and Stent-assisted Coil Embolization.	Journal of Neuroendovascular Therapy			2018
Matsuo H, Handa T, Tsuchiya M, Kubo T, Yoshizawa A, Nakayama Y, Shiga S, Hitomi T, Adachi S, Date H, Hirai T, Ichiyama S.:	Progressive Restrictive Ventilatory Impairment in Idiopathic Diffuse Pulmonary Ossification.	Internal Medicine	Jan 11.		2018
谷岡洸介、人見健文、佐藤和明、音成秀一郎、塚田剛史、藤井大樹、井上岳司、吉村元、小林勝哉、下竹昭寛、松本理器、高橋良輔、池田昭夫	てんかん病診連携システムから見えるてんかん診療のニーズ～大学病院てんかん専門外来でのサンプル調査～	てんかん研究	35	684-692	2018
梶川駿介、小林勝哉、宇佐美清英、松本理器、池田昭夫、高橋良輔.	前知謬 (promnesia) を呈した部分てんかん患者4例の特徴と特異度.	臨床神経	58	513-516	2018
大井由貴、小林勝哉、人見健文、松本理器、池田昭夫、高橋良輔	皮質ミオクローヌスと歩行恐怖症に低容量ペランパネルが著効した Unverricht-Lundborg 病の1例	臨床神経	58	622-625	2018
坂本光弘、松本理器、十川純平、端祐一郎、武山博文、小林勝哉、下竹昭寛、近藤誉之、高橋良輔、池田昭夫	自己免疫性てんかんにおける診断アルゴリズムの提唱とその有用性の予備的検討	臨床神経	58	609-616	2018
谷岡洸介、人見健文、佐藤和明、音成秀一郎、塚田剛史、藤井大樹、井上岳司、吉村元、小林勝哉、下竹昭寛、松本理器、高橋良輔、池田昭夫	てんかん病診連携システムから見えるてんかん診療のニーズ～大学病院てんかん専門外来でのサンプル調査～	てんかん研究	35	684-692	2018
松本理器、下竹昭寛、山尾幸広、菊池隆幸、國枝武治	松本理器、下竹昭寛、山尾幸広、菊池隆幸、國枝武治	神経心理学	34(2)	124-134	2018
村井智彦、人見健文、竹島多賀夫、池田昭夫	てんかん発作と片頭痛の共通点と相違点・臨床神経生理学の新しい視点から	臨床神経生理学	46(1)	25-32	2018

稲田拓, 菊池隆幸, 小林勝哉, 中江卓郎, 西田誠, 高橋由紀, 小林環, 永井靖識, 松本直樹, 下竹昭寛, 山尾幸広, 吉田和道, 國枝武治, 松本理器, 池田昭夫, 宮本享	アンカーボルトを用いた定位的深部電極挿入術 (stereotactic EEG insertion) の初期経験 - 課題の抽出と挿入精度向上の検討.	脳神経外科	46(10)	917-924	2018
中谷光良, 井内盛遠, 前原健寿, 池田昭夫,	) Wide-band EEG を用いた焦点診断 - グリアとニューロン両者からのアプローチ	脳神経外科	46(4)	339-353	2018
井内盛遠, 中谷光良, 池田昭夫 : Wide band EEG の有用性 (slow) . 臨床神経生理学 2017, 45: 520-524 . 稲田拓, 菊池隆幸, 小林勝哉, 中江卓郎, 西田誠, 高橋由紀, 小林環, 永井靖識, 松本直樹, 下竹昭寛, 山尾幸広, 吉田和道, 國枝武治, 松本理器, 池田昭夫, 宮本享	アンカーボルトを用いた定位的深部電極挿入術 (stereotactic EEG insertion) の初期経験 - 課題の抽出と挿入精度向上の検討 - V	No Shinkei Geka	46(10)	917-924	2018
Yanagishita T, Yamamoto-Shimajima K, Nakano S, Sasaki T, Shigematsu H, <u>Imai K</u> , Yamamoto T.	Phenotypic features of 1q41q42 microdeletion including WDR26 and FBXO28 are clinically recognizable: The first case from Japan.	Brain Dev	41 (5)	452-455	2019
Yamamoto T, Yamamoto-Shimajima K, Ueda Y, <u>Imai K</u> , Takahashi Y, Imagawa E, Miyake N, Matsumoto N.	<u>Independent occurrence of de novo HSPD1 and HIP1 variants in brothers with different neurological disorders - leukodystrophy and autism.</u>	Hum Genome Var	5	18	2018
Takayama R, <u>Imai K</u> , Ikeda H, Baba K, Usui N, Takahashi Y, Inoue Y.	<u>Successful hemispherotomy in two refractory epilepsy patients with cerebral hemiatrophy and contralateral EEG abnormalities.</u>	Brain Dev	40 (7)	601-606	2018
<u>今井克美.</u>	「指定難病ベディア 2019」ドラベ症候群	日本医師会雑誌	特別号		2019
張 璐, 田中英智, 柿田明美.	病理所見を理解する基礎 - 海馬硬化 -	てんかん研究	39 (3)	664-666	2019



Tainaka K, Murakami TC, Susaki EA, Shizimu C, Saito R, Takahashi K, Hayashi-Takagi A, Sekiya H, Arima Y, Nojima S, Ikemura M, Ushiku T, Shimizu Y, Murakami M, Tanaka KF, Lino M, Kasai H, Sasaoka T, Kobayashi K, Miyazono K, Morii E, Isa T, Fukayama M, Kakita A, Ueda HR.	Chemical landscape for tissue clearing based on hydrophilic reagents.	Cell Rep	24 (8)	2196-2210.e9.	2018
Kitaura H, Shirozu H, Masuda H, Fukuda M, Fujii Y, Kakita A.	Pathophysiological characteristics of the subiculum associated with epileptogenesis in human hippocampal sclerosis.	EBioMedicine	29	38-46	2018
北浦弘樹, 柿田明美.	フラビン蛍光イメージングによるてんかん原性の解析.	Clin Neurosci	36 (8)	970-972	2018
Mutoh H, Kato M, Akita T, Shibata T, Wakamoto H, Ikeda H, Kitaura H, Aoto K, Nakashima M, Wang T, Ohba C, Miyatake S, Miyake N, Kakita A, Miyake K, Fukuda A, Matsumoto N, Saito H	Biallelic variants in <i>CNYP3</i> , which encodes an endoplasmic reticulum chaperone, cause early-onset epileptic encephalopathy.	Am J Hum Genet	102 (2)	321-329	2018
Sumitomo N, Ishiyama A, Shibuya M, Nakagawa E, Kaneko Y, Takahashi A, Otsuki T, Kakita A, Saito Y, Sato N, Sugai K, Sasaki M	Intractable epilepsy due to a rosette-forming glioneuronal tumor with dysembryoplastic neuroepithelial background.	Neuropathology	38 (3)	300-304	2018
Hirose T, Nobusawa S, Sugiyama K, Fujimoto N, Sasaki A, Mikami Y, Kakita A, Tanaka S, Yokoo H	Astroblastoma: a distinct tumor entity characterized by alterations of the X chromosome and <i>MN1</i> rearrangement.	Brain Pathology	28 (5)	684-694	2018
Kitamura Y, Komori T, Shibuya M, Ohara K, Saito Y, Hayashi S, Sasaki A, Nakagawa E, Tomio R, Kakita A, Nakatsukasa M, Yoshida K, Sasaki H	Comprehensive genetic characterization of rosette-forming glioneuronal tumors: independent component analysis by tissue microdissection.	Brain Pathology	28 (1)	87-93	2018

Sato T, <u>Kato M</u> , Moriyama K, et al.	A case of tubulinopathy presenting with porencephaly caused by a novel missense mutation in the <i>TUBA1A</i> gene.	Brain Dev	40	819-823	2018
Mutoh H*, <u>Kato M*</u> , Akita T*, et al. (*co-first author)	Biallelic Variants in <i>CNYP3</i> , Encoding an Endoplasmic Reticulum Chaperone, Cause Early-Onset Epileptic Encephalopathy.	<i>Am J Hum Genet</i>	102	321-329	2018
Miyatake S, <u>Kato M</u> , Sawaishi Y, et al.	Recurrent <i>SCN3A</i> p.Ile875Thr variant in patients with polymicrogyria.	Ann Neurol	84	159-161	2018
Akita T*, Aoto K*, <u>Kato M*</u> , et al. (*co-first author)	<i>De novo</i> variants in <i>CAMK2A</i> and <i>CAMK2B</i> cause neurodevelopmental disorders.	Ann Clin Transl Neurol	5	280-296	2018
加藤光広	新生児科医が知っておきたい脳の新発生と脳形成異常	日本周産期・新生児学会雑誌	53(5)	1250-1253	2018
Matsuo T, Kawai K, Ibayashi K, et al.	Disconnection surgery for intractable epilepsy with a structural abnormality in the medial posterior cortex.	World Neurosurg	116	e577-e587	2018
Ishishita Y, Kawai K (10人中6番目), et al.	Deviance detection is the dominant component of auditory context processing in the lateral superior temporal gyrus: A human ECoG study.	Human Brain Mapp	128(4)	Epub 2018/10/26	2018
Ibayashi K, Kawai K (7人中6番目), et al.	Decoding speech with integrate hybrid signals recorded from the human ventral motor cortex.	Front Neurosci	12	221	2018
中嶋剛、川合謙介	小児てんかんに対する外科治療	小児科臨床	71	1677-1683	2018
中嶋剛、川合謙介	難治てんかんの外科治療	小児科診療	81	55-59	2018

山本貴道、川合謙介(5人中4番目)	難治性てんかんに対する発作感知型デバイスによる新たな治療選択肢 Aspire SR & RNS System	脳神経外科	46	247-262	2018
川上 民裕	血管腫の新分類 - ISSVA 分類 -	日本小児皮膚科学会誌	37	9-14	2018
Kobayashi K, Ohuchi Y, Shibata T, Hanaoka Y, Akiyama M, Oka M, Endoh F, Akiyama T	Detection of fast (40- 150 Hz) oscillations from the ictal scalp EEG data of myoclonic seizures in pediatric patients	Brain Dev	40(5)	397-405	2018
小林勝弘	てんかん診療におけるデジタル脳波計の活用	小児科診療「ここまでの小児神経筋疾患の診断・治療」	81(1)	23-30	2018
小林勝弘、遠藤文香、寺崎智行	小児てんかんの病態の年齢的变化	BIO Clinic	33(11)	1037-1041	2018
Saikusa T, Hara M, Iwama K, Yuge K, Ohba C, Okada J, Hisano T, Yamashita Y, Okamoto N, Saitsu H, Matsumoto N, <u>Matsuishi T</u>	De novo HDAC8 mutation causes Rett-related disorder with distinctive facial features and multiple congenital anomalies	Brain Dev	40	406-409	2018
Yuge K, Iwama K, Yonee C, Matsufuji M, Sano N, Saikusa T, Yae Y, Yamashita Y, Mizuguchi T, Matsumoto N, <u>Matsuishi T</u>	A novel STXBP1 mutation causes atypical Rett syndrome in a Japanese girl	Brain Dev	40	493-497	2018
高橋知之, 弓削康太郎, <u>松石豊次郎</u> , 山下裕史朗	レット症候群の病態とMeCP2の多様な役割. 総説 医学・医療の最前線シリーズ	久留米医学会雑誌	81(11・12)	1 - 8	2018
Yae Y, Kawano G, Yokochi T, Imagi T, Akita Y, Ohbu K, <u>Matsuishi T</u>	Fulminant acute disseminated encephalomyelitis in children	Brain Dev		S0387-7604(18)30260-2.	2018

中村美彩, 河野 剛, 松下美由紀, 八戸由佳子, 横地賢興, 今城 透, 秋田幸大, 大部敬三, 高橋幸利, 松石豊次郎	早期に免疫修飾療法を開始したRasmussen症候群と考えられる6歳女児	日本小児救急医学雑誌	17	477-481	2018
Ibayashi K, Kunii N, Matsuo T, Ishishita Y, Shimada S, Kawai K, et al	Decoding Speech With Integrated Hybrid Signals Recorded From the Human Ventral Motor Cortex	Front Neurosci	12	221	2018
Matsuo T, Kawai K, Ibayashi K, Shirouzu I, Sato M	Disconnection Surgery for Intractable Epilepsy with a Structural Abnormality in the Medial Posterior Cortex	World Neurosurg	116	e577-587	2018
青天目信	グルコーストランスポーター1欠損症	小児内科	50	772-773	2018
Imaizumi T, Mogami Y, Okamoto N, Yamamoto-Shimojima K, Yamamoto T.	A de novo 1p35.2 microdeletion including PUM1 identified in a patient with sporadic West syndrome	Congenit Anom (Kyoto)	Online		2018
Ueda K, Yanagi K, Kaname T, Okamoto N	A novel mutation in the GATAD2B gene associated with severe intellectual Disability	Brain Dev	41	276-279	2019
Okamoto N	Okamoto syndrome has features overlapping with Au-Kline syndrome and is caused by HNRNP K mutation	Am J Med Genet A	Online		2019
Yamamoto-Shimojima K, Okamoto N, Matsumura W, Okazaki T, Yamamoto T.	Three Japanese patients with 3p13 microdeletions involving FOXP1	Brain Dev	41	257-262	2019
Yamamoto-Shimojima K, Kouwaki M, Kawashima Y, Itomi K, Momosaki K, Ozasa S, Okamoto N, Yokochi K, Yamamoto T	Natural histories of patients with Wolf-Hirschhorn syndrome derived from variable chromosomal abnormalities	Congenit Anom (Kyoto)	Online		2018

Hori I, Miya F, Negishi Y, Hattori A, Ando N, Boroevich KA, <u>Okamoto N</u> , Kato M, Tsunoda T, Yamasaki M, Kanemura Y, Kosaki K, Saitoh S	A novel homozygous missense mutation in the SH3-binding motif of STAMPB causing microcephaly-capillary malformation syndrome	J Hum Genet	63	957-963	2018
Fassio A, Esposito A, Kato M, Saitou H, Mei D, Marini C, Conti V, Nakashima M, <u>Okamoto N</u> , Olmez Turker A, Albuz B, Semerci Gündüz CN, Yanagihara K, Belmonte E, Maragliano L, Ramsey K, Balak C, Siniard A, Narayanan V; C4RCD Research Group, Ohba C, Shiina M, Ogata K, Matsumoto N, Benfenati F, Guerrini R	De novo mutations of the ATP6V1A gene cause developmental encephalopathy with epilepsy	Brain	141	1703-1718	2018
<u>Okamoto N</u> , Kohmoto T, Naruto T, Masuda K, Imoto I.	Primary microcephaly caused by novel compound heterozygous mutations in ASPM	Hum Genome Var	5	18015	2018
Shimajima K, <u>Okamoto N</u> , Ohmura K, Nagase H, Yamamoto T	Infantile spasms related to a 5q31.2-q31.3 microdeletion including PURA	Hum Genome Var	5	18007	2018
Saikusa T, Hara M, Iwama K, Yuge K, Ohba C, Okada JI, Hisano T, Yamashita Y, <u>Okamoto N</u> , Saitou H, Matsumoto N, Matsuishi T	De novo HDAC8 mutation causes Rett-related disorder with distinctive facial features and multiple congenital anomalies	Brain Dev	40	406-409	2018
Mizuguchi T, Nakashima M, Kato M, <u>Okamoto N</u> , Kurahashi H, Ekhilevitch N, Shiina M, Nishimura G, Shibata T, Matsuo M, Ikeda T, Ogata K, Tsuchida N, Mitsuhashi S, Miyatake S, Takata A, Miyake N, Hata K, Kaname T, Matsubara Y, Saitou H, Matsumoto N	Loss-of-function and gain-of-function mutations in PPP3CA cause two distinct disorders	Hum Mol Genet	27	1421-1433	2018

Mogami Y, Suzuki Y, Murakami Y, Ikeda T, Kimura S, Yanagihara K, <u>Okamoto N</u> , Kinoshita T	Early infancy-onset stimulation-induced myoclonic seizures in three siblings with inherited glycosylphosphatidylinositol (GPI) anchor deficiency	Epileptic Disorders	20	42-50	2018
Taniguchi-Ikeda M, Morisada N, Inagaki H, Ouchi Y, Takami Y, Tachikawa M, Satake W, Kobayashi K, Tsuneishi S, Takada S, Yamaguchi H, Nagase H, Nozu K, <u>Okamoto N</u> , Nishio H, Toda T, Morioka I, Wada H, Kurahashi H, Iijima K T, Matsubara Y, Saitsu H, Matsumoto N	Two patients with PNKP mutations presenting with microcephaly, seizure, and oculomotor apraxia.	Clin Genet.	93	931-933	2018
伊藤進, 黒岩ルビー, 浅川奈緒子, 本田香織, 森 祐子, 林優子	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	36	42-51	2018
Shimada S, Oguni H, Otani Y, Nishikawa A, Ito S, Eto K, Nakazawa T, Yamamoto-Shimajima K, Takanashi J, Nagata S, Yamamoto T	An episode of acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion followed by hemiplegia and intractable epilepsy observed in a patient with a novel frameshift mutation in HNRNPU	Brain and Development	40	813-818	2018
伊藤進	てんかんと食事療法(ケトン食療法)	ともしび	585	3-11	2018
Yanagishita T, Ito S, Ohtani Y, Eto K, Kanbayashi T, Oguni H, Nagata S	Two cases of childhood narcolepsy mimicking epileptic seizures in video-EEG/EMG	Brain and Development	40	939-942	2018
<u>Okumura A</u> , Maruyama K, Shibata M, Kurahashi H, Ishii A, Numoto S, Hirose S, Kawai T, Iso M, Kataoka S, Okuno Y, Muramatsu H, Kojima S.	A patient with a GNAO1 mutation with decreased spontaneous movements, hypotonia, and dystonic features.	Brain Dev	40(10)	926-930	2018

Okumura A, Ida S, Mori M, Shimizu T; Committee on Pediatric Nutrition of the Child Health Consortium of Japan.	Vitamin B1 Deficiency Related to Excessive Soft Drink Consumption in Japan.	J Pediatr Gastroenterol Nutr	66(5)	8380842	2018
Nakajima M., et al	Advanced dynamic statistical parametric mapping with MEG in localizing epileptogenicity of the bottom of sulcus dysplasia.	Clin Neurophysiol.	129	1182-91	2018
Yamada K, Shiraishi H., et al	Open-label clinical trial of bezafibrate treatment in patients with fatty acid oxidation disorders in Japan.	Mol Genet Metab Rep.	15	55-63	2018
Takeguchi R, Haginoya K, Uchiyama Y, Fujita A, Nagura M, Takeshita E, Inui T, Okubo Y, Sato R, Miyabayashi T, Togashi N, <u>Saito T</u> , Nakagawa E, Sugai K, Nakashima M, Saitu H, Matsumoto N, Sasaki M.	Two Japanese cases of epileptic encephalopathy associated with an FGF12 mutation.	Brain Dev	40	728-732	2018
Miyatake S, Kato M, Sawaishi Y, <u>Saito T</u> , Nakashima M, Mizuguchi T, Mitsunashi S, Takata A, Miyake N, Saitu H, Matsumoto N.	Recurrent SCN3A p.Ile875Thr variant in patients with polymicrogyria.	Ann Neurol	84	159-161	2018
Chougar L, Hagiwara A, Maekawa T, Hori M, Andica C, Iimura Y, Sugano H, Aoki S.	Limitation of neurite orientation dispersion and density imaging for the detection of focal cortical dysplasia with a "transmantle sign".	Phys Med.	52	183-184	2018
Nami Araya, <u>Yukitoshi Takahashi</u> , Masayuki Shimono, Tomofumi Fukuda, Mitsuhiro Kato, Mitsuko Nakashima, Naomichi Matsumoto, Hiroto Saitu	A Recurrent Homozygous NHLRC1 Variant in Siblings with Laffora disease.	Human Genome Variation	5	16	2018

Rumiko Takayama, Katsumi Imai, Hiroko Ikeda, Koichi Baba, Naotaka Usui, Yukitoshi Takahashi, Yushi Inoue	Successful hemispherotomy in two refractory epilepsy patients with cerebral hemiatrophy and contralateral EEG abnormalities.	Brain & Development	40	601-606	2018
Taisei Mushiroda, <u>Yukitoshi Takahashi</u> , Teiichi Onuma, Yoshiaki Yamamoto, Tetsumasa Kamei, Toru Hoshida, Katsuya Takeuchi, Kotaro Otsuka, Mitsutoshi Okazaki, Masako Watanabe, Kosuke Kanemoto, Atsushi Watanabe, Kayoko Saito, Hisashi Tanii, Yasushi Shimo, Minoru Hara, Shinji Saitoh, Toshihiko Kinoshita, Masaki Kato, Naoto Yamada, Naoki Akamatsu, Toshihiko Fukuchi, Shigenobu Ishida, Shingo Yasumoto, Atsushi Takahashi, for the GENCAT Study Group Takeshi Ozeki, Takahisa Furuta, Yoshiro Saito, Nobuyuki Izumida, MEcon; Yoko Kano, Tetsuo Shiohara, Michiaki Kubo	Prospective HLA-A*31:01 screening and the incidence of carbamazepine-induced cutaneous adverse reactions in the Japanese patients.	JAMA Neurology	75(7)	842-849	2018
Toshiyuki Yamamoto, Keiko Shimojima, Yuki Ueda, Katsumi Imai, <u>Yukitoshi Takahashi</u> , Eri Imagawa, Noriko Miyake, Naomichi Matsumoto	Independent occurrence of de novo HSPD1 and HIP1 variants in male brothers with different neurological disorders - leukodystrophy and autism.	Human Genome Variation	5	18	2018



<p>Kingswood JC, Belousova E, Benedik MP, Carter T, Cottin V, Curatolo P, Dahlin M, D' Amato L, d' Augères GB, de Vries PJ, Ferreira JC, Feucht M, Fladrowski C, Hertzberg C, Jozwiak S, Lawson JA, Macaya A, Marques R, Nabbout R, O'Callaghan F, Qin J, Sander V, Sauter M, Shah S, <u>Takahashi Y</u>, Touraine R, Youroukos S, Zonnenberg B, Jansen AC, TOSCA Consortium and TOSCA Investigators</p>	<p>Renal angiomyolipoma in patients with tuberous sclerosis complex: findings from the Tuberous Sclerosis registry to increase disease Awareness.</p>	<p>Nephrol Dial Transplant</p>	<p>Apr 25</p>		<p>2018</p>
<p>Keiko Hatano, Hideyuki Matsumoto, Akihiko, Mitsutake, Junko Yoshimura, Aya Nomura, Sumihisa Imakado, <u>Yukitoshi Takahashi</u>, Hideji Hashida</p>	<p>Toxic epidermal necrolysis in autoimmune limbic encephalitis with anti-glutamate receptor antibodies.</p>	<p>Case Reports in Neurology</p>	<p>10</p>	<p>207-212</p>	<p>2018</p>
<p>Go Taniguchi, Hitomi Fuse, Yumiko Okamura, Harushi Mori, Shinsuke Kondo, Kiyoto Kasai, <u>Yukitoshi Takahashi</u>, Keiko Tanaka</p>	<p>Improvement of anti-N-methyl-D-aspartate- receptor-antibodies-mediated temporal lobe epilepsy with amygdala enlargement without immunotherapy.</p>	<p>Epilepsy &amp; Behavior Case Reports</p>	<p>10</p>	<p>96-98</p>	<p>2018</p>
<p>Petrus J de Vries, Elena Belousova, Mirjana P Benedik, Tom Carter, Vincent Cottin, Paolo Curatolo, Maria Dahlin, Lisa D' Amato, Guillaume B d' Augères, José C Ferreira, Martha Feucht, Carla Fladrowski, Christoph Hertzberg, Sergiusz Jozwiak, John C Kingswood, John A Lawson, Alfons Macaya, Ruben Marques, Rima Nabbout, Finbar O' Callaghan, Jiong Qin, Valentin Sander, Matthias Sauter, Seema Shah, <u>Yukitoshi Takahashi</u>, Renaud Touraine, Sotiris Youroukos, Bernard Zonnenberg, Anna C Jansen on behalf of TOSCA Consortium and TOSCA Investigators</p>	<p>TSC-associated neuropsychiatric disorders (TAND): Findings from the TOSCA natural history study, Orphanet Journal of Rare Diseases.</p>	<p>Orphanet Journal of Rare Diseases</p>	<p>13</p>	<p>157</p>	<p>2018</p>

Rima Nabhout, Elena Belousova, Mirjana P. Benedik, Tom Carter, Vincent Cottin, Paolo Curatolo, Maria Dahlin, Lisa D'Amato, Guillaume Beure d'Augères, Petrus J. de Vries, José C. Ferreira, Martha Feucht, Carla Fladrowski, Christoph Hertzberg, Sergiusz Jozwiak, John A. Lawson, Alfons Macaya, Ruben Marques, Finbar O'Callaghan, Jiong Qin, Valentin Sander, Matthias Sauter, Seema Shah, Yukitoshi Takahashi, Renaud Touraine, Sotiris Youroukos, Bernard Zonnenberg, Anna Jansen, J Chris Kingswood on behalf of TOSCA Consortium and TOSCA Investigators	Epilepsy in Tuberous Sclerosis Complex: Findings from the TOSCA Study.	Epilepsia Open		1-12	2018
高橋幸利、森岡景子、大松泰生	プライマリ・ケア医がおさえておきたい薬、抗てんかん薬.	medicina	55(4)	58-62	2018
高橋幸利、森岡景子、大松泰生、小池敬義、山口解冬、北原光、長瀬朋子	抗てんかん薬の作用機序と副作用.	小児内科	50(4)	549-553	2018
高橋幸利、最上友紀子、山口解冬、山崎悦子、吉富晋作、美根潤、堀野朝子、小池敬義、大松泰生、森岡景子、福岡正隆	脳症後てんかんの病態・治療.	臨床精神薬理	21(6)	741-749	2018
永瀬静香、親里嘉展、多屋馨子、高橋幸利、新井智、奥野英雄、黒田誠、高崎智彦、片野晴隆、荻美貴、近平雅嗣、押部智宏、中谷尚子、中尻智史、米谷昌彦	詳細な検索によりウイルス感染の関与が示された抗NMDA型GluRに対する抗体陽性脳炎の小児3症例.	Neuroinfection	23(1)	127-133	2018
上野弘恵、池田ちづる、島津智之、岡田拓巳、澤田貴彰、水上智之、石津棟暎、松田悠子、佐々木征行、高橋幸利	免疫療法が著効し、自己免疫による発達退行と考えられた1例.	脳と発達	50	282-287	2018
小沢昌慶、内田温、井上和成、廣木昌彦、高橋幸利、菊地和徳	肺小細胞癌を合併した抗NMDA型グルタミン酸受容体抗体脳炎の1剖検例.	診断病理	35(1)	41-46	2018
高橋幸利、江川潔	小児疾患の診断治療基準：進行性ミオクローヌスてんかん.	小児内科	50巻 増刊号	762-763	2018

加藤歩、高柳勝、宮林拓矢、鈴木佐和子、相原悠、守谷充司、鈴木力生、川合英一郎、北村太郎、西尾利之、村田祐二、大浦敏博、佐々木和人、高橋幸利	抗グルタミン酸受容体抗体が陽性であった Bickerstaff型脳幹脳炎の男児例.	仙台市立病院医誌	38	33-37	2018
高橋幸利	続編：てんかんを分かり易く理解するための神経科学、免疫-2: Ramsussen症候群.	てんかん研究	36	667-671	2019
山本 仁	新生児けいれん 小児科領域における診断・治療の現状.	技術情報	1	419 - 424	2018
Takayama R, Imai K, Ikeda H, Baba K, Usui N, Takahashi Y, Inoue Y	Successful hemispherotomy in two refractory epilepsy patients with cerebral hemiatrophy and contralateral EEG abnormalities	Brain Dev	40(7)	601-606	2018
Ogiwara I, Miyamoto H, Tatsukawa T, Yamagata T, Nakayama T, Atapour N, Miura E, Mazaki E, Ernst SJ, Cao D, Ohtani H, Itohara S, Yanagawa Y, Montal M, Yuzaki M, Inoue Y, Hensch TK, Noebels JL, Yamakawa K	Nav1.2 haplo deficiency in excitatory neurons causes absence-like seizures in mice	COMMUNICATIONS BIOLOGY	1:96		2018
Usui N, Kondo A, Nitta N, Tottori T, Inoue Y	Surgical Resection of Amygdala and Uncus	Neurologia medico-chirurgica	58	377-83	2018
Usui K, Terada K, Usui N, Matsuda K, Kondo A, Tottori T, Shinozaki J, Nagamine T, Inoue Y.	Working memory deficit in drug-resistant epilepsy with an amygdala lesion	Epilepsy Behav Case Rep	10	86-91	2018
Yamamoto Y, Takahashi Y, Horino A, Usui N, Nishida T, Imai K, Kagawa Y, Inoue Y	Influence of Inflammation on the Pharmacokinetics of Perampanel	Ther Drug Monit	40	725-729	2018
Kimura N, Takahashi Y, Shigematsu H, Imai K, Ikeda H, Ootani H, Takayama R, Mogami Y, Kimura N, Baba K, Matsuda K, Tottori T, Usui N, Kondou S, Inoue Y	Risk factors of cognitive impairment in pediatric epilepsy patients with focal cortical dysplasia	Brain Dev	41	77-84	2019

Usui N, Akamatsu N, Nakasato N, Ohnishi A, Kaneko S, Hiramatsu H, Saeki K, Miyagishi H, Inoue Y	Long-term tolerability, safety and efficacy of adjunctive perampanel in the T open-label, dose-ascending Study 231 and extension Study 233 in Japanese patients with epilepsy	Seizure	62	26-32	2018
Matsudaira T, Terada T, Araki Y, Ikeda H, Obi T, Inoue Y.	HyperCKemia associated with lacosamide therapy in an elderly patient with focal onset epilepsy	Seizure	63	14-16	2018
Sato W, Kochiyama T, Uono S, Usui N, Kondo A, Matsuda K, Usui K, Toichi M, Inoue Y.	Analyzing Neural Activity and Connectivity Using Intracranial EEG Data with SPM Software	J Vis Exp	140		2018
Kimizu T, Takahashi Y, Oboshi T, Horino A, Omatsu H, Koike T, Yoshitomi S, Yamaguchi T, Otani H, Ikeda H, Imai K, Shigematsu H, Inoue Y	Chronic dysfunction of blood-brain barrier in patients with post-encephalitic/encephalopathic epilepsy	Seizure	63	85-90	2018
Wu L, Yagi K, Hong Z, Liao W, Wang X, Zhou D, Inoue Y, Ohtsuka Y, Sasagawa M, Terada K, Du X, Muramoto Y, Sano T.	Adjunctive levetiracetam in the treatment of Chinese and Japanese adults with generalized tonic-clonic seizures: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial	Epilepsia Open	3	474-484	2018
Kashida Y, Usui N, Matsuda K, Terada K, Baba K, Kondo A, Hirozawa D, Tottori T, Mihara T, Hanaya R, Arita K, Inoue Y.	Is additional mesial temporal resection necessary for intractable epilepsy with cavernous malformations in the temporal neocortex?	Epilepsy Behav	92	145-153	2019

Begemann A, Acuña MA, Zweier M, Vincent M, Steindl K, Bachmann-Gagescu R, Hackenberg A, Abela L, Plecko B, Kroell-Seger J, Baumer A, Yamakawa K, Inoue Y, Asadollahi R, Sticht H, U H Zeilhofer and Rauch A	Further corroboration of distinct functional features in SCN2A variants causing intellectual disability or epileptic phenotypes	Molecular Medicine	25(1)	6	2019
Inoue Y, Kaneko S, Hsieh PF, Meshram C, Lee SA, Aziz ZA, Nabangchang C, Dash A	A post hoc analysis of the long-term safety and efficacy of perampanel in Asian patients with epilepsy	Epilepsia	60 Suppl 1	60-67	2019
藤岡真生、井上有史	臨床薬学のための病態生理（8）てんかん	医薬ジャーナル	54	1889-94	2018
西村亮一、井上有史	産業精神保健に役立つてんかん診療の知識	臨床精神薬理	21	1353-62	2018
井上有史	高齢発症てんかんの記憶障害～健忘発作をめぐって	Epilepsy	12	83-87	2018
Matsuura R, Hamano SI, Ikemoto S, Hirata Y, Suzuki K, Kikuchi K, Takahashi Y	Epilepsy with myoclonic atonic seizures and chronic cerebellar symptoms associated with antibodies against glutamate receptors N2B and D2 in serum and cerebrospinal fluid.	Epileptic Disord.	19/1	94-99	2017
Kozuka J, Uno A, Matsuda H, Toyoshima Y, Hamano S	Relationship between the change of language symptoms and the change of regional cerebral blood flow in the recovery process of two children with acquired aphasia.	Brain Dev	39/6	493-505	2017
Kikuchi K, Hamano S, Matsuura S, Tanaka M, Minamitani M	Effects of various antiepileptic drugs in benign infantile seizures with mild gastroenteritis.	Epilepsy & Seizure	9/1	25-31	2017

小一原玲子, 浜野晋一郎, 池本智, 樋渡えりか, 平田佑子, 松浦隆樹, 南谷幹之	潜在性ウエスト症候群における知能予後良好例の臨床経過.	てんかん研究	35/1	23-30	2017
野々山葉月, 南谷幹之, 浜野晋一郎, 田中, 折津友隆, 高橋幸利	急性小脳失調症として経過観察された縦隔内 ganglioneuroblastoma による傍腫瘍性神経症候群の1例,	小児科臨床	70/8	1243-1250	2017
浜野晋一郎	ピガバトリン	小児科臨床	70/8	1217-1224	2017
池本智, 浜野晋一郎	ピガバトリン 臨床薬理	Epilepsy: てんかんの総合学術誌	11 Suppl	39-44	2017
池本智, 菊池健二郎, 松浦隆樹, 加藤光弘, 村上良子, 才津浩智, 松元直通, 浜野晋一郎	多発奇形, 特徴的な画像所見, ミオクロニー発作を呈しPIGA変異を認めた先天性GPIアンカー欠損症の1例.	小児科臨床	70/3	365-369	2017
Igarashi A, Sakuma H, Hayashi M, Noto D, Miyake S, Okumura A, Shimizu T	Cytokine-induced differentiation of hematopoietic cells into microglia-like cells in vitro.	Clin Exp Neuroimmunol		DOI: 10.1111/cen.12429	2017
Uchida T, Lossin C, Ihara Y, Deshimaru M, Yanagawa Y, Koyama S, Hirose S.	Abnormal gamma-aminobutyric acid neurotransmission in a Kcnq2 model of early onset epilepsy.	Epilepsia	58	1430-9.	2017
Takaori T, Kumakura A, Ishii A, Hirose S, Hata D.	Two mild cases of Dravet syndrome with truncating mutation of SCN1A.	Brain Dev.	39	72-4.	2017
Saito T, Ishii A, Sugai K, Sasaki M, Hirose S.	A de novo missense mutation in SLC12A5 found in a compound heterozygote patient with epilepsy of infancy with migrating focal seizures.	Clin Genet.	92	654-8.	2017

Numata T, Tsumoto K, Yamada K, Kurokawa T, Hirose S, Nomura H, Kawano M, Kurachi Y, Inoue R, Mori Y.	Integrative Approach with Electrophysiological and Theoretical Methods Reveals a New Role of S4 Positively Charged Residues in PKD2L1 Channel Voltage-Sensing.	Sci Rep.	7	9760.	2017
Ishii A, Watkins JC, Chen D, Hirose S, Hammer MF.	Clinical implications of SCN1A missense and truncation variants in a large Japanese cohort with Dravet syndrome.	Epilepsia.	58	2-90.	2017
Ishii A, Kang JQ, Schornak CC, Hernandez CC, Shen W, Watkins JC, Macdonald RL, Hirose S.	A de novo missense mutation of GABRB2 causes early myoclonic encephalopathy.	J Med Genet.	54	202-11	2017
Ishii A, Hirose S.	New Genes for Epilepsy - Autism Comorbidity.	J Pediatr Neurol.	15	105-14.	2017
Hanaya R, Niantiarno FH, Kashida Y, Hosoyama H, Maruyama S, Otsubo T, Tanaka K, Ishii A, Hirose S, Arita K.	Vagus nerve stimulation for genetic epilepsy with febrile seizures plus (GEFS+) accompanying seizures with impaired consciousness.	Epilepsy Behav Case Rep.	7	16-9.	2017
Hammer MF, Ishii A, Johnstone L, Tchourbanov A, Lau B, Sprissler R, Hallmark B, Zhang M, Zhou J, Watkins J, Hirose S.	Rare variants of small effect size in neuronal excitability genes influence clinical outcome in Japanese cases of SCN1A truncation-positive Dravet syndrome.	PLoS ONE.	12	e0180485.	2017
本田涼子	てんかんの治療 外科治療.	小児看護	40	793-800	2017
小出憲呼、本田涼子、日宇健、安忠輝、田中茂樹、北島翼、堤圭介	経時的なMR angiography所見の变化によって椎骨動脈解離の診断に至った多発性脳梗塞の2男児例.	脳と発達	49	401-404	2017

Somagawa C, Ono T, Honda R, Baba H, Hiu T, Ushijima R, Toda K, Sato K, Ito M, Tsutsumi K	Frequent vomiting attacks in a patient with Lhermitte-Duclos disease: a rare pathophysiology of cerebellar lesions?	J Neurosurg Pediatr.	20	298-301	2017
M. Kinboshi T. Mukai Y. Nagao Y. Matsuba Y. Tsuji S. Tanaka K. Tokudome S. Shimizu H. Ito, A. Ikeda A. Inanobe Y. Kurachi S. Inoue Y. Ohno	Inhibition of inwardly rectifying potassium (Kir) 4.1 channels facilitates brain-derived neurotrophic factor (BDNF) expression in astrocytes.	Front. Mol. Neurosci.	doi: 10.3389	fnmol.2017.00408	2017
Raimondo JV, Heinemann U, de Curtis M, Goodkin HP, Dulla CG, Janigro D, Ikeda A, Lin CCK, Jiruska P, Galanopoulou AS, Bernard C, TASK1-WG4 group of the AES/ILAE	Translational Task Force of the Neurobiology Commission of the ILAE: Methodological standards for in vitro models of epilepsy and epileptic seizures,	Epilepsia.	58	40-52	2017
Kadam SD, D'Ambrosio R, Duveau V, Roucard, Corinne R, Garcia-Cairasco N, Ikeda A, de Curtis M, Galanopoulou A, Kelly K	Methodological standards and interpretation of video-EEG in adult control rodents. A TASK1-WG1 report of the AES/ILAE Translational Task Force of the ILAE	Epilepsia	58	10 - 27	2017
Zijlmans M, Worrell G, Duempelmann M, Stieglitz T, Barborica A, Heers M, Ikeda A, Usui N, Le Van Quyen M	How to record high frequency oscillations in epilepsy: a practical guideline,	Epilepsia	58	1305 - 1315	2017
Moyer JT, Gratkovsky V, Ono T, Otahal J, Wagenaar J, William C. Stacey W, Noebels J, Ikeda A, Staley K, de Curtis M, Litt B, Galanopoulou AS	Standards for data acquisition and software-based analysis of in vivo electroencephalography recordings from animals: report from the ILAE-AES joint translational task force	Epilepsia	58	53 - 67	2017
Usami K, Matsumoto R, Kobayashi K, Hitomi T, Matsuhashi M, Shimotake A, Kikuchi T, Yoshida K, Kunieda T, Mikuni N, Miyamoto S, Takahashi R, Ikeda A.	Phasic REM transiently approaches wakefulness in the human cortex - a single-pulse electrical stimulation study,	Sleep	40	8	2017



Borgil B, Matsuhashi M, Fumuro T, Nohira H, Nakano N, Iida K, Katagiri M, Shimotake A, Matsumoto R, Kikuchi T, Kunieda T, Kato A, Takahashi R, <u>Ikeda A</u>	We could predict good responders to vagus nerve stimulation: a surrogate marker by slow cortical potential shift,	Clin Neurophysiol	128	1583-1589	2017
Takeuchi M, Yano I, Ito S, Sugimoto M, Yonezawa A, <u>Ikeda A</u> , Matsubara K	Population pharmacokinetics of topiramate in Japanese pediatric and adult patients with epilepsy using routinely monitored data.	Ther Drug Monit	39	124-131	2017
Fumoto N, Matsumoto R, Kawamata J, Koyasu S, Kondo T, Shimotake A, Kitamura K, Koshiha Y, Kinoshita M, Kawasaki J, Yamashita H, Takahashi R, <u>Ikeda A</u>	Novel LGI1 mutation in a Japanese autosomal dominant lateral temporal lobe epilepsy family	Neurol Clin Neurosci	5	44-45	2017
Yamao Y, Suzuki K, Kunieda T, Matsumoto R, Riki; Arakawa Y, Nakae T, Nishida S, Inano R, Shibata S, Akihiro, Shimotake A, Kikuchi, T, Sawamoto N, Mikuni N, <u>Ikeda A</u> , Fukuyama H, Miyamoto S	Clinical impact of intraoperative CCEP monitoring in evaluating the dorsal language white matter pathway	Human Brain Mapping	38	1977-1991	2017
Fujiwara Y, Matsumoto R, Nakae T, Usami K, Matsuhashi M, Kikuchi T, Yoshida K, Kunieda T, Miyamoto S, Mima T, <u>Ikeda A</u> , Osu R	neuronal pattern similarity between contra- and ipsilateral movements in high-frequency band of human electrocorticograms	Human Brain Mapping	147	302-313	2017
Shibata S, Matsuhashi M, Kunieda T, Yamao Y, Rika Inano R, Kikuchi T, Imamura H, Takaya S, Matsumoto R, <u>Ikeda A</u> , Takahashi Re, Mima T, Fukuyama H, Mikuni N, Miyamoto S	Magnetoencephalography with temporal spread imaging to visualize propagation of epileptic activity	Clin Neurophysiol	128	734-743	2017
Iha HA, Kunisawa N, Shimizu S, Tokudome K, Mukai T, Kinboshi M, <u>Ikeda A</u> , Ito H, Serikawa T, Ohno Y	Nicotine elicits convulsive seizures by activating amygdala neurons via 7 nicotinic acetylcholine receptors	Frontiers in Pharmacology	Feb 9	8:57	2017

Kinoshita H, Maki T, Hata M, Nakayama Y, Yamashita H, Sawamoto N, Ikeda A, Takahashi R	Convergence paralysis caused by a localized cerebral infarction affecting the white matter underlying the right frontal eye field,	J Neurol Sci	375	94-96	2017
藤井大樹、池田昭夫	フィコンパ® (ペランパネル)、 連載企画「注目の新薬」	診断と治療	105	399 - 403	2017
矢野育子、池田昭夫	抗てんかん薬、新薬展望2017、 第III部 治療における最近の新 薬の位置付け 薬効別) ~新薬の 広場~	医薬ジャーナ ル	53	463 - 470	2017
田中智貴、松本理器、池田昭夫	脳血管障害に伴う慢性期症状の管 理 脳卒中後てんかん	日本医師会雑 誌	146	289 - 292	2017
谷岡洸介、人見健文、松本理器、高橋良輔、飛松省三、犬塚貴、吉良潤一、楠進、池田昭夫	日本神経学会における脳波判読セ ミナー受講者のアンケート調査： 脳波教育の過去5年間の実態、ニー ズおよびその変遷	臨床神経	57	110 - 117	2017
月田和人、下竹昭寛、中谷光良、高橋幸利、池田昭夫、高橋良輔	辺縁系脳炎で発症した神経梅毒の 1例	臨床神経	57	37 - 40	2017
井内盛遠、中谷光良、池田昭夫	Wide band EEGの有用性	臨床神経生理 学	45	1 - 5	2017
Kawai K, Tanaka T, Baba H, et al.	Outcome of vagus nerve stimulation for drug-resistant epilepsy: the first three years of a prospective Japanese registry	Epileptic Disord	19	327-338	2017
Shimada S, Kunii N, Kawai K, et al.	Impact of volume-conducted potential in interpretation of cortico-cortical evoked potential: detailed analysis of high-resolution electrocorticography using tow mathematical approaches	Clin Neurophysiol	128	549-557	2017

Ibayashi K, Kunii N, Kawai K, Saito N.	A secure approach to the inferior horn using the deep medullary vein as an anatomic guide	World Neurosurg	108	325-327	2017
國井尚人、川合謙介	てんかんの外科治療	診断と治療	105	883-887	2017
松尾健、川合謙介	迷走神経刺激療法	Clin Neurosci	35	866-868	2017
Kumada T, Imai K, Takahashi Y, Nabatame S, Oguni H.	Ketogenic diet using a Japanese ketogenic milk for patients with epilepsy: A multi-institutional study.	Brain Dev	40	188-195	2017
Yamamoto Y, Usui N, Nishida T, Mori M, Takahashi Y, Imai K, Kagawa Y, Inoue Y.	Influence of Renal Function on Pharmacokinetics of Antiepileptic Drugs Metabolized by CYP3A4 in a Patient With Renal Impairment.	Ther Drug Monit	40	144-147	2018
Ikeda H, Imai K, Ikeda H, Matsuda K, Takahashi Y, Inoue Y.	Ictal single photon emission computed tomography of myoclonic absence seizures.	Brain Dev	40	126-129	2018
Yamamoto Y, Usui N, Nishida T, Takahashi Y, Imai K, Kagawa Y, Inoue Y.	Therapeutic Drug Monitoring for Perampanel in Japanese Epilepsy Patients: Influence of Concomitant Antiepileptic Drugs.	Ther Drug Monit	39	446-449	2017
Kimizu T, Takahashi Y, Oboshi T, Horino A, Koike T, Yoshitomi S, Mori T, Yamaguchi T, Ikeda H, Okamoto N, Nakashima M, Saitsu H, Kato M, Matsumoto N, Imai K.	A case of early onset epileptic encephalopathy with de novo mutation in SLC35A2: Clinical features and treatment for epilepsy.	Brain Dev	39	256-260	2017
Jogamoto T, Yamamoto Y, Fukuda M, Suzuki Y, Imai K, Takahashi Y, Inoue Y, Ohtsuka Y.	Add-on stiripentol elevates serum valproate levels in patients with or without concomitant topiramate therapy.	Epilepsy Res	130	7-12	2017

Akiyama T, Akiyama M, Hayashi Y, Shibata T, Hanaoka Y, Toda S, Imai K, Hamano SI, Okanishi T, Yoshinaga H, Kobayashi K.	Measurement of pyridoxal 5'-phosphate, pyridoxal, and 4-pyridoxic acid in the cerebrospinal fluid of children.	Clin Chim Acta	466	1-5	2017
Yamamoto Y, Takahashi Y, Imai K, Kagawa Y, Inoue Y.	Effect of CYP Inducers/Inhibitors on Topiramate Concentration: Clinical Value of Therapeutic Drug Monitoring.	Ther Drug Monit	39	55-61	2017
四家達彦, 高橋幸利, 木村暢佑, 今井克美, 山本俊至, 高橋孝雄.	治療戦略の変更によりADLを改善し得たCDKL5異常症による難治性てんかんの女兒例.	脳と発達	49	28-31	2017
高橋幸利, 今井克美, 山口解冬, 大星大観, 池田浩子, 吉富晋作, 木水友一, 小池敬義, 堀野朝子, 大松泰生.	ケトンフォーミュラの難治性てんかん症例における治療効果.	脳と発達	50	44-49	2018
Kitaura H, Sonoda H, Teramoto S, <u>Shirozu H</u> , Shimizu H, Kimura T, Masuda H, Ito Y, Takahashi H, Kwak S, Kaneyama S, and Kaki ta A	Ca <sup>2+</sup> -permeable AMPA receptors associated with epileptogenesis of hypothalamic hamartoma	Epilepsia	58	e59- e63	2017
Sonoda M, Masuda H, Shirozu H, Ito Y, Akazawa K, Asano E, Shigeki K	Predictors of cognitive function in patients with hypothalamic hamartoma following stereotactic radiofrequency thermocoagulation surgery	Epilepsia	58	1556- 65	2017
Saito T, Ishii A, <u>Sugai K</u> , Sasaki M, Hirose S.	A de novo missense mutation in SLC12A5 found in a compound heterozygote patient with epilepsy of infancy with migrating focal seizures.	Clin Genet	92	654-658	2017

Hanai S, Sukigara S, Dai H, Owa T, Horike SI, Otsuki T, Saito T, Nakagawa E, Ikegaya N, Kaido T, Sato N, Takahashi A, Sugai K, Saito Y, Sasaki M, Hoshino M, Goto YI, Koizumi S, Itoh M.	Pathologic Active mTOR Mutation in Brain Malformation with Intractable Epilepsy Leads to Cell-Autonomous Migration Delay.	Am J Pathol	187	1177-1185	2017
須貝研司	血中濃度の意義	Clinical Neuroscience	35	835-839	2017
Ito T., et al	Long-term follow up of an adult with alternating hemiplegia of childhood and a p.Gly755Ser mutation in the ATP1A3 gene.	Brain Dev.	40	226-8	2017
Suzuki H., et al	The Involvement of Sensory-motor Networks in Reflex Seizure.	NMC Case Rep J.	4	127-30	2017
Shiraishi H., et al	fficacy of perampanel for controlling seizures and improving neurological dysfunction in a patient with dentatorubral-pallidoluyasian atrophy (DRPLA).	Epilepsy Behav Case Rep.	8	44-6	2017
恩田哲雄他	都市部以外の地域医療における内側型側頭葉てんかん3手術例	てんかん研究	35	715 - 21	2017
白石秀明	PETの難治性てんかんへの応用	脳神経外科	45	933 - 942	2017
Kitaura H, Shirozu H, Masuda H, Fukuda M, Fujii Y, Kakita A	Pathophysiological characteristics of the subiculum associated with epileptogenesis in human hippocampal sclerosis.	EBioMedicine			2018 in press

Mutoh H, Kato M, Akita T, Shibata T, Wakamoto H, Ikeda H, Kitaura H, Aoto K, Nakashima M, Wang T, Ohba C, Miyatake S, Miyake N, Kakita A, Miyake K, Fukuda A, Matsumoto N, Saitsu H	Biallelic variants in <i>CNPy3</i> , which encodes an endoplasmic reticulum chaperone, cause early-onset epileptic encephalopathy.	Am J Hum Genet				2018 in press
Sumitomo N, Ishiyama A, Shibuya M, Nakagawa E, Kaneko Y, Takahashi A, Otsuki T, Kakita A, Saito Y, Sato N, Sugai K, Sasaki M	Intractable epilepsy due to a rosette-forming glioneuronal tumor with dysembryoplastic neuroepithelial background.	Neuropathology				2018 in press
Hirose T, Nobusawa S, Sugiyama K, Fujimoto N, Sasaki A, Mikami Y, Kakita A, Tanaka S, Yokoo H	Astroblastoma: a distinct tumor entity characterized by alterations of the X chromosome and <i>MN1</i> rearrangement.	Brain Pathology				2018 in press
Kitamura Y, Komori T, Shibuya M, Ohara K, Saito Y, Hayashi S, Sasaki A, Nakagawa E, Tomio R, Kakita A, Nakatsukasa M, Yoshida K, Sasaki H	Comprehensive genetic characterization of rosette-forming glioneuronal tumors: independent component analysis by tissue microdissection.	Brain Pathology	28	87-93		2018
Nakayama Y, Masuda H, Shirozu H, Ito Y, Higashijima T, Kitaura H, Fujii Y, Kakita A, Fukuda M	Features of amygdala in patients with mesial temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis: an MRI volumetric and histopathological study.	Epilepsy Res	135	50-55		2017
Kitaura H, Sonoda M, Teramoto S, Shirozu H, Shimizu H, Kimura M, Masuda H, Ito Y, Takahashi H, Kwak S, Kameyama S, Kakita A	Ca <sup>2+</sup> -permeable AMPA receptors associated with epileptogenesis of hypothalamic hamartoma.	Epilepsia	58	e59-e63		2017
Kumada T, Imai K, Takahashi Y, Nabatame S, Oguni H.	Ketogenic diet using a Japanese ketogenic milk for patients with epilepsy: A multi-institutional study.	Brain Dev	40	188-95		2017

Tanigawa J, Mimatsu H, Mizuno S, Okamoto N, Fukushi D, Tominaga K, Kidokoro H, Muramatsu Y, Nishi E, Nakamura S, Motooka D, Nomura N, Hayasaka K, Niihori T, Aoki Y, Nabatame S, Hayakawa M, Natsume J, Ozono K, Kinoshita T, Wakamatsu N, Murakami Y.	Phenotype-genotype correlations of PIG0 deficiency with variable phenotypes from infantile lethality to mild learning difficulties.	Hum Mutat	38	805-15	2017
Minase G, Miyatake S, Nabatame S, Arai H, Koshimizu E, Mizuguchi T, Nakashima M, Miyake N, Saito H, Miyamoto T, Sengoku K, Matsumoto N.	An atypical case of SPG56/CYP2U1-related spastic paraplegia presenting with delayed myelination.	J Hum Genet	62	997-1000	2017
松尾 健、川合 謙介	迷走神経刺激療法	Clinical Neuroscience	35	866-868	2017
松尾 健	てんかんの外科治療と看護- 迷走神経刺激術	ブレインナーシング	33	51-55	2017
Takada K, Matsuda H, Miyamoto Y, Yamamoto H	Structural brain network analysis of children with localization-related epilepsy	Brain & Development	39	678-686	2017
Mogami Y, Suzuki Y, Murakami Y, Ikeda T, Kimura S, Yanagihara K, Okamoto N, Kinoshita T.	Early infancy-onset stimulation-induced myoclonic seizures in three siblings with inherited glycosylphosphatidylinositol (GPI) anchor deficiency.	Epileptic Disord.	in press		2018

Takata A, Miyake N, Tsurusaki Y, Fukai R, Miyatake S, Koshimizu E, Kushima I, Okada T, Morikawa M, Uno Y, Ishizuka K, Nakamura K, Tsujii M, Yoshikawa T, Toyota T, Okamoto N, Hiraki Y, Hashimoto R, Yasuda Y, Saitoh S, Ohashi K, Sakai Y, Ohga S, Hara T, Kato M, Nakamura K, Ito A, Seiwa C, Shirahata E, Osaka H, Matsumoto A, Takeshita S, Tohyama J, Saikusa T, Matsuishi T, Nakamura T, Tsuboi T, Kato T, Suzuki T, Saito H, Nakashima M, Mizuguchi T, Tanaka F, Mori N, Ozaki N, Matsumoto N.	Integrative Analyses of De Novo Mutations Provide Deeper Biological Insights into Autism Spectrum Disorder.	Cell Rep.	22	734-747	2018
Taniguchi-Ikeda M, Morisada N, Inagaki H, Ouchi Y, Takami Y, Tachikawa M, Satake W, Kobayashi K, Tsuneishi S, Takada S, Yamaguchi H, Nagase H, Nozu K, Okamoto N, Nishio H, Toda T, Morioka I, Wada H, Kurahashi H, Iijima K.	Two patients with PNKP mutations presenting with microcephaly, seizure, and oculomotor apraxia.	Clin Genet			2017
Okamoto N, Tsuchiya Y, Kuki I, Yamamoto T, Saito H, Kitagawa D, Matsumoto N	Disturbed chromosome segregation and multipolar spindle formation in a patient with CHAMP1 mutation.	Mol Genet Genomic Med	5	585-591	2017
Shimojima K, Okamoto N, Goel H, Onda Y, Yamamoto T.	Familial 9q33q34 microduplication in siblings with developmental disorders and macrocephaly.	Eur J Med Genet.	60	650-654	2017
Hanafusa H, Morisada N, Ishida Y, Sakata R, Morita K, Miura S, Ye MJ, Yamamoto T, Okamoto N, Nozu K, Iijima K.	The smallest de novo 20q11.2 microdeletion causing intellectual disability and dysmorphic features.	Hum Genome Var.	4	17050	2017



Hayashi S, Uehara DT, Tanimoto K, Mizuno S, Chinen Y, Fukumura S, Takanashi JI, Osaka H, Okamoto N, Inazawa J.	Comprehensive investigation of CASK mutations and other genetic etiologies in 41 patients with intellectual disability and microcephaly with pontine and cerebellar hypoplasia (MICPCH)	PLoS One	12	e0181791	2017
Okamoto N, Tsuchiya Y, Miya F, Tsunoda T, Yamashita K, Boroevich KA, Kato M, Saitoh S, Yamasaki M, Kanemura Y, Kosaki K, Kitagawa D.	A novel genetic syndrome with STARD9 mutation and abnormal spindle morphology.	Am J Med Genet A	173	2690-2696	2017
Sollis E, Deriziotis P, Saito H, Miyake N, Matsumoto N, Hoffer MJV, Ruivenkamp CAL, Alders M, Okamoto N, Bijlsma EK, Plomp AS, Fisher SE	Equivalent missense variant in the FOXP2 and FOXP1 transcription factors causes distinct neurodevelopmental disorders.	Hum Mutat	38	1542-1554	2017
Shimajima K, Ondo Y, Okamoto N, Yamamoto T.	A 15q14 microdeletion involving MEIS2 identified in a patient with autism spectrum disorder.	Hum Genome Var	4	17029	2017
Okamoto N, Miya F, Hatsukawa Y, Suzuki Y, Kawato K, Yamamoto Y, Tsunoda T, Kato M, Saitoh S, Yamasaki M, Kanemura Y, Kosaki K.	Siblings with optic neuropathy and RTN4IP1 mutation.	J Hum Genet	62	927-929	2017
Hori I, Otomo T, Nakashima M, Miya F, Negishi Y, Shiraishi H, Nonoda Y, Magara S, Tohyama J, Okamoto N, Kumagai T, Shimoda K, Yukitake Y, Kajikawa D, Morio T, Hattori A, Nakagawa M, Ando N, Nishino I, Kato M, Tsunoda T, Saito H, Kanemura Y, Yamasaki M, Kosaki K, Matsumoto N, Yoshimori T, Saitoh S.	Defects in autophagosome-lysosome fusion underlie Vici syndrome, a neurodevelopmental disorder with multisystem involvement.	Sci Rep	7	3552	2017
Okamoto N, Miya F, Tsunoda T, Kato M, Saitoh S, Yamasaki M, Kanemura Y, Kosaki K.	Novel MCA/ID syndrome with ASH1L mutation	Am J Med Genet A	173	1644-1648	2017

Kato K, Miya F, Hori I, Ieda D, Ohashi K, Negishi Y, Hattori A, Okamoto N, Kato M, Tsunoda T, Yamasaki M, Kanemura Y, Kosaki K, Saitoh S.	A novel missense mutation in the HECT domain of NEDD4L identified in a girl with periventricular nodular heterotopia, polymicrogyria and cleft palate	J Hum Genet	62	861-863	2017
Yamamoto T, Shimojima K, Ondo Y, Shimakawa S, Okamoto N	MED13L haploinsufficiency syndrome: A de novo frameshift and recurrent intragenic deletions due to parental mosaicism.	Am J Med Genet A	173	1264-1269	2017
Tanigawa J, Mimatsu H, Mizuno S, Okamoto N, Fukushi D, Tominaga K, Kidokoro H, Muramatsu Y, Nishi E, Nakamura S, Motooka D, Nomura N, Hayasaka K, Niihori T, Aoki Y, Nabatame S, Hayakawa M, Natsume J, Ozono K, Kinoshita T, Wakamatsu N, Murakami Y	Phenotype-genotype correlations of PIG0 deficiency with variable phenotypes from infantile lethality to mild learning difficulties	Hum Mutat	38	805-815	2017
Negishi Y, Miya F, Hattori A, Johmura Y, Nakagawa M, Ando N, Hori I, Togawa T, Aoyama K, Ohashi K, Fukumura S, Mizuno S, Umemura A, Kishimoto Y, Okamoto N, Kato M, Tsunoda T, Yamasaki M, Kanemura Y, Kosaki K, Nakanishi M, Saitoh S.	A combination of genetic and biochemical analyses for the diagnosis of PI3K-AKT-mTOR pathway-associated megalencephaly.	BMC Med Genet.	18	4	2017
Fukuoka M, Kuki I, Kawawaki H, Okazaki S, Kim K, Hattori Y, Tsuji H, Nukui M, Inoue T, Yoshida Y, Uda T, Kimura S, Mogami Y, Suzuki Y, Okamoto N, Saitoh H, Matsumoto N.	Quinidine therapy for West syndrome with KCNT1 mutation: A case report.	Brain Dev.	39	80-83	2017

Hamada N, Negishi Y, Mizuno M, Miya F, Hattori A, Okamoto N, Kato M, Tsunoda T, Yamasaki M, Kanemura Y, Kosaki K, Tabata H, Saitoh S, Nagata KI.	Role of a heterotrimeric G-protein, Gi2, in the corticogenesis: Possible involvement in periventricular nodular heterotopia and intellectual disability.	J Neurochem.	140	92-95	2017
Matsuo M, Yamauchi A, Ito Y, Sakauchi M, Yamamoto T, Okamoto N, Tsurusaki Y, Miyake N, Matsumoto N, Saito K.	Mandibulofacial dysostosis with microcephaly: A case presenting with seizures.	Brain Dev.	39	177-181	2017
Okumura A, Abe S, Nakazawa M, Ikeno M, Igarashi A, Takasu M, Shimizu T.	Attitudes toward driver's licenses for people with epilepsy: 2012 versus 2014.	Pediatr Int	59	185-189	2017
Takasu M, Kubota T, Tsuji T, Kurahashi H, Numoto S, Watanabe K, Okumura A.	The semiology of febrile seizures: Focal features are frequent.	Epilepsy Behav	73	59-63	2017
Ito G, Okumura A, Kanemoto K.	Efficacy of a third or later antiepileptic drug regimen according to epilepsy syndrome among adult patients.	Epilepsy Res	136	103-108	2017
Numoto S, Kurahashi H, Azuma Y, Numaguchi A, Nakahara K, Tainaka T, Takasu M, Yamakawa K, Nago N, Muto T, Kitagawa Y, Okumura A.	Fournier's gangrene during ACTH therapy.	Brain Dev	39	435-438	2017
Hanaoka Y, Yoshinaga H, Kobayashi K	A ten-year follow-up cohort study of childhood epilepsy: Changes in epilepsy diagnosis with age.	Brain Dev	39	312-320	2017
Kobayashi Y, Hanaoka Y, Akiyama T, Ohmori I, Ouchida M, Yamamoto T, Okamoto M, Yoshinaga H, Kobayashi K	A case of Dravet syndrome with cortical myoclonus indicated by jerk-locked back-averaging of electroencephalogram data	Brain Dev	39	75-79	2017

Kobayashi K, Endoh F, Agari T, Akiyama T, Akiyama M, Hayashi H, Shibata T, Hanaoka Y, Oka M, Yoshinaga H, Date I	Complex observation of scalp fast (40- 150 Hz) oscillations in West syndrome and related disorders with structural brain pathology	Epilepsia Open	2	260-266	2017
Kobayashi K, Akiyama T, Agari T, Sasaki T, Shibata T, Hanaoka H, Akiyama M, Endoh F, Oka M, Date I	Significance of high-frequency electrical brain activity	Acta Medica Okayama	71	191-200	2017
Frauscher B, Bartolomei F, Kobayashi K, Cimbalnik J, van 't Klooster MA, Rampp S, Otsubo H, Höller Y, Wu JY, Asano E, Engel J, Jr. Kahane P, Jacobs J, Gotman J	High-frequency oscillations (HFOs): the state of clinical research	Epilepsia	58	1316-1329	2017
Kobayashi K, Ohuchi Y, Shibata T, Hanaoka Y, Akiyama M, Oka M, Endoh F, Akiyama T	Detection of fast (40- 150 Hz) oscillations from the ictal scalp EEG data of myoclonic seizures in pediatric patients	Brain Dev	in press		2018
Kato K, Miya F, Hori I, Ieda D, Ohashi K, Negishi Y, Hattori A, Okamoto N, Kato M, Tsunoda T, Yamasaki M, Kanemura Y, Kosaki K, Saitoh S.	A novel missense mutation in the HECT domain of <i>NEDD4L</i> identified in a girl with periventricular nodular heterotopia, polymicrogyria and cleft palate.	<i>J Hum Genet</i>	62	861-863	2017
Abe Y, Matsuduka A, Okanari K, Miyahara H, Kato M, Miyatake S, Saitsumi H, Matsumoto N, Tomoki M, Ihara K	A severe pulmonary complication in a patient with <i>COL4A1</i> -related disorder: A case report.	<i>Eur J Med Genet</i>	60	169-171	2017
Toshihiro Jogamoto, <u>Yukitoshi Takahashi</u> et al.,	Add-on stiripentol elevates serum valproate levels in patients with or without concomitant topiramate therapy.	Epilepsy Research	130	7-12	2017

Shin-Seok Lee, <u>Yukitoshi Takahashi</u> et al.,	Anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibodies are associated with fibromyalgia in patients with systemic lupus erythematosus: a case-control study.	Clinical and Experimental Rheumatology	35 (suppl. 105)	s54-s60	2017
Takahiro Kido, <u>Yukitoshi Takahashi</u> , et al.,	Combined Therapy for Anti-N-methyl D-aspartate Receptor Encephalitis	Int J Pediatr	5	5687-5691	2017
John C Kingswood, <u>Yukitoshi Takahashi</u> et al.,	Tuberous Sclerosis registry to increase disease Awareness (TOSCA) - baseline data on 2093 patients.	Orphanet Journal of Rare Diseases	12	2	2017
Taku Omata, <u>Yukitoshi Takahashi</u> et al.,	Ovarian Teratoma Development after Anti-NMDA Receptor Encephalitis Treatment.	Brain & Development	39	448-451	2017
Kiyotaka Nakamagoe, , <u>Yukitoshi Takahashi</u> et al.,	The Successful Application of Plasmapheresis in the Treatment of a Patient with Opsoclonus and Autoantibodies to Glutamate Receptor 2.	Intern Med	9	252-256	2017
Hideyuki Matsumoto, Yukitoshi Takahashi et al.,	Dystonic Seizures and Intense Hyperperfusion of the Basal Ganglia in a Patient with Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis.	Case Rep Neurol	9	252-256	2017
Oikawa Y, <u>Takahashi Y</u> et al.,	Initial vasodilatation in a child with reversible cerebral vasoconstriction syndrome.	J Clin Neurosci	39	108-110	2017
Ichiro Kuki, <u>Yukitoshi Takahashi</u> et al.,	Functional Neuroimaging in Rasmussen Syndrome.	Epilepsy Research	140	120-127	2018
Hiroko Ikeda, <u>Yukitoshi Takahashi</u> et al.,	Ictal single photon emission computed tomography of myoclonic absence seizures.	Brain & Development	40	126-129	2018

Tohru Okanishi, <u>Yukitoshi Takahashi</u> et al.,	Epileptic spasms secondary to acute cerebral and cerebellar encephalitis.	Brain & Development	40	218-221	2018
Yuki Nagasako, <u>Yukitoshi Takahashi</u> et al.,	Subacute lobar encephalitis presenting as cerebellar ataxia and generalized cognitive impairment with positive anti-glutamate receptor antibodies.	Neurology and Clinical Neuroscience			in press
Tomohiro Kumada, <u>Yukitoshi Takahashi</u> et al.,	Ketogenic diet using a Japanese ketogenic milk for patients with epilepsy: A multi-institutional study.	Brain & Development			in press
高橋幸利、他	ラスムッセン脳炎の特徴と治療の実際.	新薬と臨床	66(5)	684-689	2017
高橋幸利、他	非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の分子病態.	Neuroinfection	22(1)	56-61	2017
濱田匡章、 高橋幸利、他	ヒトパピローマウイルスワクチン接種後に高熱を繰り返す1女児例.	小児科臨床	70(7)	1146-1152	2017
高橋幸利、他	ペランパネル水和物.	小児科臨床	70(8)	1210-1216	2017
高橋幸利、松平敬史	ヒトパピローマウイルス(子宮頸がん)ワクチン後にみられる中枢神経関連症状.	日本内科学会 中枢神経誌	106(8)	1591-1597	2017
崎山快夫、 高橋幸利、他	インフルエンザB、ノロウイルス感染症解熱後意識障害が遷延した82歳女性例.	日本神経救急 学会雑誌	29(2)	28-32	2017
月田和人、 高橋幸利、他	縁系脳炎で発症した神経梅毒の1例.	臨床神経	57	37-40	2017

野々山葉月、 高橋幸利、他	急性小脳失調症として経過観察された縦隔内 ganglioneuroblastoma による傍腫瘍性神経症候群の1例.	小児科臨床	70(8)	1243-1250	2017
阿部恭大、 高橋幸利、他	リツキシマブが有効であった難治性非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の女児例.	小児科臨床	70	1414-1418	2017
高橋幸利、他	小児臨床検査のポイント2017、神経疾患関連抗体:NMDA型グルタミン酸受容体抗体(抗NMDA受容体抗体)	小児内科	49増刊号	404-407	2017
高橋幸利、他	第一選択薬に過敏症あり!そのとき薬物治療をどう行うか?! 10) 抗てんかん薬	薬局	3月号		2018 印刷中
Okabe R, Okamura H, Egami C, Tada Y, Anai C, Mukasa A, Iemura A, Nagamitsu S, Furusho J, Matsuishi T, Yamashita Y.	Increased cortisol awakening response after completing the summer treatment program in children with ADHD.	Brain Dev	39巻7号	583-592	2017
Kida H, Takahashi T, Nakamura Y, Kinoshita T, Hara M, Okamoto M, Okayama S, Nakamura K, Kosai K-I, Yamashita Y, Matsuishi T.	Pathogenesis of lethal aspiration pneumonia in <i>Mecp2</i> -null mouse model for Rett syndrome.	Scient Rep	20巻7号(1)	12032. doi: 10.1038/s41598-017-12293-8.	2017
Yuge K, Hara M, Okabe R, Nakamura Y, Okamura H, Nagamitsu S, Yamashita Y, Orimoto K, Kojima M, Matsuishi T	Ghrelin improves dystonia and tremor in patients with Rett syndrome: A pilot study	J Neurol Sci	377	219-223	2017
Suda M, Nagamitsu S, Kinoshita M, Matsuoka M, Ozono S, Otsu Y, Yamashita Y, Matsuishi T	A child with anorexia nervosa presenting with severe infection with cytopenia and hemophagocytosis: a case report	Biopsychosoc Med	11	24	2017
Sugano H	Surgery for Brain Lesions of Tuberous Sclerosis complex	No Shinkei Geka	45	1039-49	2017

Koutroumanidis M, Arzimanoglou A, Caraballo R, Goyal S, Kaminska A, Laoprasert P, Oguni H, Rubboli G, Tatum W, Thomas P, Trinka E, Vignatelli L, Moshé SL.	The role of EEG in the diagnosis and classification of the epilepsy syndromes: a tool for clinical practice by the ILAE Neurophysiology Task Force (Part 1)	Epileptic Disord.	19	233-298	2017
Kumada T, Imai K, Takahashi Y, Nabatame S, Oguni H.	Ketogenic diet using a Japanese ketogenic milk for patients with epilepsy: A multi-institutional study.	Brain&Dev		In press	2017
大谷ゆい,小国弘量,西川愛子,伊藤進衛藤薫,永田智.	ケトン食療法が著効した徐波睡眠持続性棘徐波を呈する非定型良性部分てんかんの男児例	脳と発達	49	413-417	2017
西川 愛子、小国弘量	てんかんの治療・薬物療法	小児看護	40	786-792	2017
小国弘量 小児科診療	難治てんかんの食事療法	小児科診療	81	61-65	2018
Oguni H, Ito Y, Otani Y, Nagata S.	Questionnaire survey on the current status of ketogenic diet therapy in patients with glucose transporter 1 deficiency syndrome (GLUT1DS) in Japan.	Eur J Paediatr Neurol.		Epub ahead of print	2017 Dec 26.
Koutroumanidis M, Arzimanoglou A, Caraballo R, Goyal S, Kaminska A, Laoprasert P, Oguni H, Rubboli G, Tatum W, Thomas P, Trinka E, Vignatelli L, Moshé SL.	The role of EEG in the diagnosis and classification of the epilepsy syndromes: a tool for clinical practice by the ILAE Neurophysiology Task Force (Part 2).	Epileptic Disord	19	385-437	2017
井上有史、越阪部徹、平野京子、清水さおり	日本人及び中国人成人てんかん患者に対する新規抗てんかん薬 lacosamide併用療法の忍容性：二重盲検比較試験及び非盲検継続試験結果の二次解析	臨床精神薬理	20	439-453	2017



Hosoyama H, Matsuda K, Mihara T, Usui N, Baba K, Inoue Y, Tottori T, Otsubo T, Kashida Y, Iida K, Hirano H, Hanaya R, Arita K	Long-term outcomes of epilepsy surgery in 85 pediatric patients followed up for over 10 years: a retrospective survey.	J Neurosurg Pediatr	19	606-615	2017
Sato W, Kochiyama T, Uono S, Matsuda K, Usui K, Usui N, Inoue Y, Toichi M.	Bidirectional electric communication between the inferior occipital gyrus and the amygdala during face processing	Hum Brain Mapp	38	4511-4524	2017
Hirozawa D, Terada K, Matsuda K, Usui K, Usui N, Tottori T, Kondo A, Araki Y, Omote Y, Kashida Y, Mochizuki H, Inoue Y	Characteristics of EEG Seizure-Onset Patterns Recorded From Subdural Electrodes Over MRI-Visible Frontal Focal Cortical Dysplasia Type IIb Lesions	J Clin Neurophysiol	34	427-433	2017
Kawai K, Tanaka T, Baba H, Bunker M, Ikeda A, Inoue Y, Kameyama S, Kaneko S, Kato A, Nozawa T, Maruoka E, Osawa M, Otsuki T, Tsuji S, Watanabe E, Yamamoto T	Outcome of vagus nerve stimulation for drug-resistant epilepsy: the first three years of a prospective Japanese registry	Epileptic Disord	19	327-338	2017
Ikeda H, Imai K, Ikeda H, Matsuda K, Takahashi Y, Inoue Y	Ictal single photon emission computed tomography of myoclonic absence seizures	Brain Dev	40	126-129	2017
大槻泰介、久保田有一、川合謙介、島由季子、尾関宏文、井上有史	てんかんの三次診療施設への紹介によりもたらされる患者ベネフィット	臨床医薬	33	645-654	2017
Matsudaira T, Omote Y, Terada T, Kondo A, Obi T, Ouchi Y, Inoue Y	Reversible amygdala enlargement: a longitudinal observation of a patient with elderly onset temporal lobe epilepsy	J Neurol	264	2487-2490	2017
Mihara T, Usui N, Matsuda K, Tottori T, Kondo A, Terada K, Inoue Y.	A classification system for verifying the long-term efficacy of resective surgery for drug-resistant seizures	Epilepsy Res	141	23-30	2018

Kuki I, Matsuda K, Kubota Y, Fukuyama T, Takahashi Y, Inoue Y, Shintaku H.	Functional neuroimaging in Rasmussen syndrome	Epilepsy Res	140	120-127	2018
山崎洋平、西田拓司、井上有史	てんかん患者学習プログラム MOSESの有用性に関する予備的調査	てんかん研究	35	702-709	2018
Nishida T, Lee SK, Inoue Y, Saeki K, Ishikawa K, Kaneko S	Adjunctive perampanel in partial-onset seizures: Asia-Pacific, randomized phase III study	Acta Neurol Scand	137	392-399	2018
Bailey JN, de Nijs L, Bai D, Suzuki T, Miyamoto H, Tanaka M, Patterson C, Lin YC, Medina MT, Alonso ME, Serratosa JM, Durn RM, Nguyen VH, Wight JE, Mart-nez-Jurez IE, Ochoa A, Jara-Prado A, Guilhoto L, Molina Y, Yacubian EM, Lopez-Ruiz M, Inoue Y, Kaneko S, Hirose S, Osawa M, Oguni H, Fujimoto S, Grisar TM, Stern JM, Yamakawa K, Lakaye B, Delgado-Escueta AV	Variant Intestinal-Cell Kinase in Juvenile Myoclonic Epilepsy	N Engl J Med	378	1018-1028	2018
Maizuliana H, Ikeda H, Hiyoshi T, Nishida T, Matsuda K, Inoue Y	Simple partial status epilepticus presenting with jargon aphasia and focal hyperperfusion demonstrated by ictal pulsed arterial spin labeling MRI.	Neurology Asia	23	77-83	2018
松平敬史、中村成美、井上有史	社会人のてんかん治療：就労とてんかん治療	Progress in Medicine	37		2017
井上有史	特集にあたって。改正道路交通法と医療の視点	精神医学	59	291	2017
井上有史	てんかん白書～てんかん医療の将来展望	Clinician	64	539-546	2017
廣澤太輔、井上有史	ペランパネルの臨床薬理	Epilepsy	11 suppl	9-14	2017
井上有史	てんかんとアート	Epilepsy	11	72-73	2017

井上有史	希少てんかんレジストリ	Epilepsy	11	103-106	2017
山本吉章、井上有史	抗てんかん薬の個別化治療の可能性	臨床精神薬理	21	227-231	2018