

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患政策研究事業

## 希少てんかんに関する包括的研究

課題番号 20FC1039

令和2年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 井 上 有 史

令和3（2021）年3月

## 目 次

### I. 総括研究報告

稀少てんかんに関する包括的研究	1
井上有史	
(資料 I-1) 指定難病 144, 145, 146, 147, 148 の概要の修正申請	18
(資料 I-2) スタージ・ウェーバー症候群の診断基準・重症度分類	24
(資料 I-3) 指定難病追加申請：視床下部過誤腫症候群	28
(資料 I-4) レジストリ登録のてんかんにかかわる既知遺伝子 (166)	33
(資料 I-5) 稀少てんかんに関する調査研究(JRESG-RES-R)実施計画書 ver5	34
(資料 I-6) 2020 年度稀少疾患レジストリ登録状況	48
(資料 I-7) レジストリ横断登録 2110 例のまとめ	51
(資料 I-8) 教育・啓発活動	61

### II. 分担研究報告

1. 小児病院の結節性硬化症診療の現状から見た地域難病ケアシステムの課題に関する研究	63
浜野晋一郎	
2. 稀少てんかんに関する包括的研究	69
福山哲広	
3. 稀少てんかんに関する包括的研究	70
本田涼子	
4. 日本神経学会との連携と、進行性ミオクロオヌステんかん症候群 および自己免疫性てんかんのレジストリー構築	73
池田昭夫	
5. ドラベ症候群の診断基準と、てんかんの食事療法の普及状況に関する研究	80
今井克美	
6. 稀少てんかんに関する包括的研究	83
石井敦士	
7. 乳児期発症難治性てんかんにおける入浴、水泳に関する研究	86
伊藤 進	
(資料 II-7-1) てんかんのある小児における水泳・入浴のアンケート調査	90
8. てんかんの死因に関する横断調査	95
神 一敬	
(資料 II-8-1) てんかんの死因に関する横断調査研究計画書	97
(資料 II-8-2) 死因統計	103
9. 統計解析に関する研究	105
嘉田晃子	

10. 稀少てんかんに関する包括的研究 柿田明美	107
11. Aicardi症候群、神経細胞移動異常症、先天性核上性球麻痺に関する研究 加藤光広	110
(資料 II-11-1) 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 (修正版) v1	116
(資料 II-11-2) アイカルディ症候群 診療ガイドライン(案) v0.2	123
(資料 II-11-3) 神経細胞移動異常症 診療ガイドライン案 v0.5	133
12. 稀少てんかんに関する包括的研究 川合謙介	145
13. 稀少てんかんに関する包括的研究 九鬼一郎	147
14. 稀少てんかんに関する包括的研究 小林勝弘	154
15. 筑後地区における稀少難治てんかんに関する研究 松石豊次郎	159
16. 稀少てんかんに関する包括的研究 松尾 健	162
17. 稀少てんかんに関する包括的研究 青天目 信	164
18. 稀少難治性てんかんのレジストリ構築およびビタミンB6依存性てんかんの実態解明 に関する研究 奥村彰久	167
(資料 II-18-1) ビタミン B6 依存性てんかんの全国調査登録項目 (二次調査票)	170
19. データベース構築・登録・解析 齋藤明子	173
20. 稀少てんかんに関する包括的研究 齋藤貴志	178
21. 結節性硬化症患者における知的予後関連因子の検討 佐久間 啓	181
22. 希少難治性てんかんのレジストリ構築による総合的研究：北海道地区 白石秀明	183
23. 稀少てんかんに関する包括的研究 白水洋史	187
24. 稀少てんかんに関する包括的研究 菅野秀宣	191
25. Rasmussen脳炎 (症候群) の診断カスケードの作成 高橋幸利	196



# I. 総括研究報告

稀少てんかんに関する包括的研究

研究代表者 井上 有史 静岡てんかん・神経医療センター 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り、また難治な発作は日常・社会生活に著しい支障を生じるため、適切な診療体制の普及と有効な治療法の開発、および予防とケアシステムの確立が喫緊の課題である。稀少てんかんの指定難病はこれらの代表的疾患であり、担当研究班（先天性核上性球麻痺、アイカルディ症候群、片側巨脳症、限局性皮質異形成、神経細胞移動異常症、ドラベ症候群、海馬硬化症を伴う内側側頭葉てんかん、ミオクロニー欠神てんかん、ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん、レノックス・ガストー症候群、ウエスト症候群、大田原症候群、早期ミオクロニー脳症、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん、片側痙攣片麻痺てんかん症候群、環状20番染色体症候群、ラスムッセン脳炎、PCDH19関連症候群、徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症、ランドウ・クレフナー症候群、スタージ・ウェーバー症候群、アンジェルマン症候群、進行性ミオクロヌステんかんを担当）として、疾患概要、診断基準、重症度分類を検証、診療ガイドライン作成に取り組んだ。

今年度より担当したアンジェルマン症候群については実態調査のため全国の専門医にアンケートを送付した。指定難病の10疾患（アイカルディ症候群、片側巨脳症、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、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、環状20番染色体症候群、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）とその他の2疾患（ビタミンB6依存性てんかん、視床下部過誤腫症候群）を小児慢性特定疾病に申請した。小児期から発病するこれらの疾患につき、他疾患と同様の処遇を求めためである。また、指定難病に新たに1疾患（視床下部過誤腫症候群）を申請した。さらに指定難病につき、通知の変更に関する調査票（要望）を提出した。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については、医師および患者に誤解を招かないように、また指定難病登録が円滑にすすむように、概要の大幅な修正を申請した。スタージ・ウェーバー症候群については、学会承認による診断基準と重症度分類の大きな変更を要請した。

指定難病以外の7疾患（自己免疫介在性脳炎・脳症、異形成性腫瘍、CDKL5遺伝子関連てんかん、血管奇形を伴うてんかん、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、外傷によるてんかん、各種遺伝子変異をもちてんかんを発症する先天異常症候群）についても病状を分析し、ビタミンB6依存性てんかんと欠神を伴う眼瞼ミオクロヌスではアンケート調査を行い、診断基準案の作成を考慮中である。レット症候群や結節性硬化症についてもてんかんの側面から研究をすすめている。

3 疾患（先天性核上性球麻痺、アICALディ症候群、神経細胞移動異常症）についてCQ作成、システマティックレビューを完了し、診療ガイドライン案を作成した。他の疾患についてもすすめている。

疾患レジストリでは、横断的疫学研究を継続した。現在までに3194症例が登録され、今後、二次調査も予定している。死因研究のレジストリを継続し、62症例が登録され、突然死が3割を占めていた。てんかん難病にかかわる遺伝子解析結果をレジストリに積極的に登録することとし、既知遺伝子として166遺伝子を抽出し、クリニカルエクソーム解析の結果を登録する準備を整えた。

移行医療および地域難病ケアシステムの構築について研究をすすめた。成長に応じた心身の変化に対応する体制、地域内の病院間格差の是正、疾病学習や啓発活動の重要性を考察した。ケトン食についての全国調査、患者家族会と溺水（入浴および水泳）に関するアンケート調査も行った。次年度に結果を解析する。なお、AMED班の医師主導治験の対照研究を行い、科学的に妥当な結果を得た。

以上、指定難病23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、運用・利用状況を検証した。診断基準、疾患概要等、修正が必要な項目は要請を行った。小児慢性特定疾病から指定難病への円滑な移行が行われるよう、12疾患を小児慢性特定疾病に申請した。他の7類縁疾患についても診断基準案等の作成を考慮した。成人期へのシームレスな診療移行のために必要な事項の研究をすすめた。また、難病患者を有する家族生活および学校生活への影響、食事治療の現状を調査した。難病の教育・啓発活動の必要性を考察し、実践した。さらに他研究班との連携研究も行った。疾患レジストリ、死因研究は、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。

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  
 福山哲広 信州大学医学部講師  
 本田涼子 長崎医療センター小児科医師  
 池田昭夫 京都大学大学院医学研究科特定教授  
 今井克美 静岡てんかん・神経医療センター副院長  
 石井敦士 福岡大学医学部准教授  
 伊藤 進 東京女子医科大学医学部准講師  
 神 一敬 東北大学大学院医学系研究科准教授  
 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

九鬼一郎 大阪市立総合医療センター小児神経内科医長  
 小林勝弘 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科教授  
 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 大阪大学大学院医学系研究科講師  
 奥村彰久 愛知医大医学部小児科教授  
 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  
 齋藤貴志 国立精神・神経医療研究センター小児神経診療部医長  
 佐久間 啓 東京都医学総合研究所脳・神経科学研究分野プロジェクトリーダー  
 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

菅野秀宣 順天堂大学脳神経外科先任准教授  
高橋幸利 静岡てんかん・神経医療センター  
院長

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

池田浩子 静岡てんかん・神経医療センター  
小児科医長

池田 仁 静岡てんかん・神経医療センター  
神経内科医長

臼井直敬 静岡てんかん・神経医療センター  
臨床研究部長

#### A. 研究目的

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

「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年度～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。

「希少てんかんに関する調査研究」班（平成29年度～令和元年度）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ために調査研究を行った。

本研究班「希少てんかんに関する包括的研究」班（令和2年度～）は、これまでの研究を引き



継ぐとともに、指定難病201を追加し、23疾患を対象として研究を行う。レジストリは4000例の登録を目標とする。特定の cohorts での二次調査、他のデータベースやレジストリとの統合も考慮する。海外を含めた積極的な情報収集とともに、これらの成果を、予後・治療効果、併存症、QOL・生活状態の判定に役立て、また軽症例の実態把握の検討にも活用する。なお、病理については中央診断を行い、またてんかんの死因についてのレジストリ登録を継続する。さらに遺伝子変異データベースを継続し、正確な診断に貢献する。診断基準、重症度分類、診療ガイドラインの見直しには、学会と連携して初年度よりとりかかる。難病の重症度の実態調査、患児の入園や学校での実態、家族の社会的調査、早期医療や移行医療を含む難病医療ケア連携体制の整備に必要な情報収集を行い、成果を検証し提言する。災害対応にも取り組む。これらには関係学会や家族会の協力を得る。医療・福祉等関係者、患者・家族、市民への情報提供・教育・啓発活動は関連諸団体と連携しつつ、全班員が積極的に行う。

## B. 研究方法

### 1) 研究対象

当班が担当する指定難病は次の23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)、ミオクロニー欠伸てんかん(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)、アンジェルマン症候群(201、白石)、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包括的に検証し、最新の知見を導入するとともに、教育・啓発にも注力する。

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う。

レジストリでは指定難病を含めた稀少てんかん疾患を可能なかぎり網羅し、さらに原因別にも登録している。疾患登録レジストリ/データベースの目的は、臨床研究立案に必要な基礎データを得ることである。臨床研究における経験の豊富な名古屋医療センター臨床研究センターと協議し、患者登録レジストリ/データベースの既知の問題点を考慮しながら、労力と品質の最適化を検討して立案し、電子的データ収集(Electronic Data Capture, EDC)システムを用いている(斎藤)。

なお、円滑に登録をすすめるために、症例登録の進捗状況を監視し、著しく登録数が少ないと判断された地域では、各ブロックの分担者がコーディネータとなり、登録推進の啓発を重点的に行い、また、各学会担当者(てんかん学会：斎藤、小児神経学会：伊藤、奥村、神経学会：池田、脳神経外科学会：川合)、他研究班との

連携（佐久間、松石、福山、菅野）、既存のネットワークや患者団体等との連携（佐久間、本田、浜野、白石、福山、伊藤）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目的とする。

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

また、指定難病制度の利用状況と重症度に関する調査結果に基づいた重症度評価の評価、患児の入園や学校での実態、家族の社会的調査、早期医療や移行医療を含む難病医療ケア連携体制の整備に必要な情報収集を初年度に行い、疾病学習についての方法の展開も試みる。

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。遺伝子解析に際しては、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針を遵守する。

## 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23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。

2020年度に、アICALディ症候群（指定難病135）、片側巨脳症（136）、ミオクロニー欠伸てんかん（142）、ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん（143）、大田原症候群（146）、早期ミオクロニー脳症（147）、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん（148）、環状20番染色体症候群（150）、PCDH19関連症候群（152）、徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症（154）、およびビタミンB6依存性てんかん、視床下部過誤腫症候群の12疾患を小児慢性特定疾病に申請した。小児期から発病するこれらの疾患につき、他疾患と同様の処遇を求めるためである。

指定難病につき、指定難病の研究進捗状況修正を提出したが、先天性核上性球麻痺（132）、アICALディ症候群（135）、片側巨脳症（136）、神経細胞移動異常症（138）、レノックス・ガストー症候群（144）、大田原症候群（146）、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん（148）、PCDH19関連症候群（152）、スタージ・ウェーバー症候群（157）、アンジェルマン症候群（201）については患者数の修正を、進行性ミオクロヌステんかん（309）については発病の機構について、ドラベ症候群（140）については治療法の開発について、先天性核上性球麻痺（132）については長期の療養について進捗を報告した。

指定難病につき、通知の変更に関する調査票（要望）を提出した。軽微なものが多いが、レノックス・ガストー症候群（144）、ウエスト症候群（145）、大田原症候群（146）、早期ミオクローネー脳症（147）、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん（148）については、医師および患者に誤解を招かないように、また指定難病登録が円滑にすすむように、概要の大幅な修正を申請した（資料I-1）。スタージ・ウェーバー症候群（157）については、学会承認による診断基準と重症度分類の大きな変更を要請した（資料I-2）。

さらに、視床下部過誤腫症候群を指定難病に新規申請した（資料I-3）。

先天性核上性球麻痺（132）、アイカルディ症候群（135）、神経細胞移動異常症（138）、についてCQを作成し、システムティックレビューを完了し、診療ガイドライン案を作成した。（資料4-6）。ウエスト症候群（145）については、日本小児神経学会医療安全委員会（当班員参加）で「West症候群に対するACTH療法を安全に施行するための手引き（案）」が策定され、同学会理事会における承認、パブリック・コメントの募集まで完了している。また結節性硬化症（158）のてんかんについては、同学会結節性硬化症ガイドライン委員会（当班員参加）でACTH療法、VGBについてのCQを含む「結節性硬化症てんかん治療ガイドライン」を策定中である。

自己免疫介在性脳炎・脳症、異形成性腫瘍、CDKL5 遺伝子関連てんかん、血管奇形に伴うてんかん、ビタミンB6依存性てんかん、欠神を伴う眼瞼ミオクローヌスについては、難病申請を想定してデータの蓄積およびレビューを行っている。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、調査研究の状況などを下に記す：

### 132 先天性核上性球麻痺

CQを作成し、システムティックレビューを完了し、診療ガイドライン案を作成した。それを旧「傍シルビウス裂症候群」研究（平成23-25年度厚生労働科学研究費）班員に周知し、メール審議において討議した。班員の意見に応じ、一部を修正した（資料II-11-1）。（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。

MINDS診療ガイドライン作成マニュアルに基づき、作成したCQに引き続き、ガイドラインの草案を作成し、班員が検討した（資料資料II-11-2）。また家族会に意見を求めた。家族会はCOVID-19の影響により開催できなかった。（加藤）

### 136 片側巨脳症

レジストリには28症例が登録された。個票、診断・治療指針の改訂を慎重に検討した結果、改定の優先度は低いと判断し、改定の要望は行わなかった。一方で、小児慢性特定疾患採用への要望を行なった。

なお、乳幼児期に切除術を受けた就学中の患者17人に、同意を得て、KINDL、Vineland-2の社会心理学的検査および医療上、生活上の問題点や支援ニーズに関するアンケート調査のデータ収集を行った。今後、解析を行う。

（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は209例に達している。発症年齢の中間値は2歳で、臨床所見はこれまで海外から報告されたもの

とほぼ同様であった。およそ8割が焦点性、2割が全般性のでんかんとなり、後者ではWest症候群で発症、知的障害につながると推定される。実際、知的障害がないのは45%、軽度が24%だったが、32%は中等度以上の知的障害を有していた。およそ半数で外科治療が行われていたが、実際の外科治療施行率については登録バイアスが排除できず不明である。限局性皮質異形成に対する切除術のでんかん発作消失に対する有効性はほぼ確立されているが、West症候群で発症した重症性に対する治療にはさらなる研究が必要である。

最新の診断法、治療法、治療成績について文献を検索し、文献を収集して発表した((Inaji et al. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2020 Dec 2))。これまで得られた限りでは、画像診断支援の工夫の報告が複数あるがガイドラインに採用できるほどの根拠はない。新しい治療としては本邦未承認のレーザー焼灼術の成績が報告され始めているが、症例数は一桁と未だ限られている。今後さらに検討が必要である。(川合)

AMED研究班(加藤班)と協力し、シロリムス臨床治験の対照群として、限局性皮質異形成II型のでんかん発作の前向きコホート研究(発作が月2回以上、6歳以上65歳以下)を行い、63例を登録し、60例の経過を分析した。治験群とは有意な差がみられ、治験研究に貢献した。(嘉田、井上)

### 138 神経細胞移動異常症

レジストリの登録が72例である。診療ガイドラインを新たに作成し(資料資料 II-11-3)、研究班員で討議し、滑脳症親の会の代表を通じて家族会全員に意見を求めた。

画像所見に基づく推定原因遺伝子を Sanger 法でシーケンスし、LIS1 変異を14例中3例、DCX 変異を10例中5例、TUBA1A 変異を15例

中3例で原因変異を同定した。全エクソーム解析を65例で行い、9例で原因変異を同定した。これまでに集積した34例の LIS1 変異例の臨床データをまとめる予定である。

なお、患者家族会の定例会に併せて予定していた講演と個別相談の会は COVID-19 の流行により中止された。(加藤)

### 140 ドラベ症候群

レジストリの登録は115例である。本邦未承認薬の臨床試験についても本レジストリのデータ活用を検討している。

ドラベ症候群の診断基準を満たすが、その他のでんかん(CSWSを伴うてんかん、遊走焦点発作を有する乳児てんかんが各1例)を2例認めた。これらを除外するためには、乳児期の脳波では顕著な脳波異常を認めないことを診断基準に追加することが妥当と考えられた。診断の false positive, false negative な症例について今後も検討が必要である。

食事療法(ケトン食などのでんかん食)はドラベ症候群に対する有効な治療法の一つであるが、食事療法の全国の病院における対応状況を調査し、てんかんの食事療法を施行中の小児もしくは成人が何らかの急性・慢性疾患で食事療法導入病院とは異なる病院へ入院する必要が生じた際に生じる問題解決へ向けての情報を収集する。年度末までに、全国の2,501病院にアンケートを送付した。(今井)

なお、ドラベ症候群患児の入浴、水泳に関する保護者へのアンケート調査を実施した。(項目9を参照、伊藤)

### 141 海馬硬化を伴う内側側頭葉てんかん

レジストりに登録された症例は227例である。

本疾患の手術の件数につき、全国のでんかん外科治療を行っている施設にアンケート調

査を行い、27施設から回答を得て、結果を解析した。2013-2015年度には年間110例以上の手術が行われていたが、2016-2018年度では、年間100例に満たない状態である(図1)。

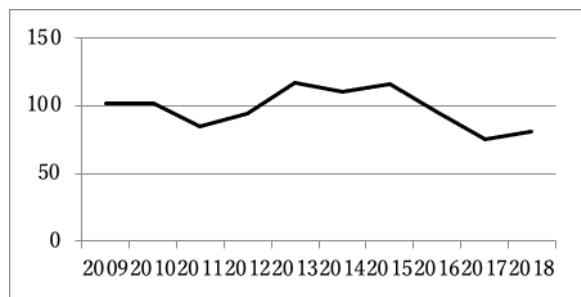


図1. 国内27施設での内側側頭葉てんかん手術数の年次推移

しかし、てんかん外科術前カンファレンス時における平均罹病期間、既使用薬剤数をみると、てんかん外科適応検討対象症例全体では新薬の導入による術前罹病期間の延長はみられず、外科症例数の減少にはつながっていないと推測される(図2)。

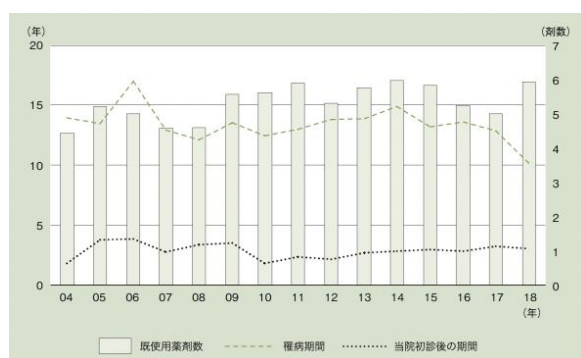


図2. てんかん外科術前カンファレンス時における平均罹病期間、既使用薬剤数(静岡てんかん・神経医療センターのデータより)

海外では、てんかん外科手術の対象患者の多くを占めていた内側側頭葉てんかん症例の全体数は減っており、その一方で、側頭葉外てんかんの手術が増加傾向にある。今後、本邦でも同様の傾向が明らかになってくる可能性があるが、現時点ではいまだ十分に外科治療がゆきわたっているとはいえない現状であり、適応があっても手術に至っていない内側側頭葉てんかん症例がまだ多く存在する可能性が

ある(臼井直敬。日本の内側側頭葉てんかんは本当に減ったのか? *Epilepsy* 2020; 14: 17-22)。

なお、新型コロナ蔓延により教育講座を開催できなかったため、代替として「臨床検査技師のためのてんかんデジタル脳波検査ガイドブック」を作成して、全国の関連機関に配布した。(井上、研究協力者・臼井直敬)

#### 142 ミオクロニー欠神てんかん

レジストリ登録は8人であった。診療ガイドライン策定のため文献レビューを行っている。なお、新型コロナ蔓延のため、公開講座を開催できなかった。一般向け書籍「新てんかんテキスト」を作成中である。(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22例である。診断基準、重症度分類について、従来の診断基準、重症度分類に変更を及ぼす報告は見当たらず、現時点では妥当と判断し、指定難病の通知の変更は必要としないと判断した。なお、日本てんかん協会東京都支部と共催で患者家族向けに「乳幼児てんかんの治療と日常生活」を講演した。(伊藤)

#### 144 レノックス・ガストー症候群

レジストリでは131例登録されている。ガイドライン修正のため、諸資料を収集している。指定難病の概要の修正を申請した。

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欠損症の患者会でオンラインの勉強会・交流会を行った。(青天目)

#### 145 ウエスト症候群

レジストリにて475例集積されている。

日本小児神経学会より「West症候群に対するACTH療法を安全に施行するための手引き」

案が公開され、パブリック・コメント結果を検討中である。

患者家族会と溺水（入浴および水泳）に関するアンケート調査を、啓発を兼ねて行い、今後解析を行う。（伊藤）

#### 146 大田原症候群

登録を続行中であり、28例が登録されている。

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

てんかん学・脳波学の初学者向けのセミナーをWEBで開催した。また一般医向けの文書を作成した。（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。両者とも新生児期に発症していた。1例で遺伝子異常が判明していた（遺伝子名等の詳細不明）。診断や治療法について、文献の検索を中心とした情報収集を行ったが、新たな診断法、治療法はなかった。個票・通知の改定の要望を提出した。専門職向け、特別支援学校教員向け、一般医療スタッフ向けの啓発事業を行った。（齋藤）

#### 148 遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん

18例が登録されている。発症年齢は16例（89%）で0歳。9例で原因遺伝子が明らかになっており、5例で*KCNT1*、2例で*SCN1A*、2例は遺伝子名の詳細不明であり、既報の通り、*KCNT1*の変異が原因となっている例が最も多くみられた。認知機能の登録がある15例のうち、最重度、重度、中等度の知的障害は、それぞれ12例（80%）、2例（13%）、1例（7%）

であり、知的予後が不良であった。個票・通知の改定の要望を提出した。診断や治療法について、文献の検索を中心とした情報収集を行ったが、新たな診断法、治療法はなかった。専門職向け、特別支援学校教員向け、一般医療スタッフ向けの啓発事業を行った。（齋藤）

#### 149 片側痙攣・片麻痺・てんかん症候群

レジストリでは7例が登録されている。本疾患は世界的に減少が報告されており、本邦での現状について検証が必要である。てんかん患者向けの公開講座を開催した。（浜野）

#### 150 環状20番染色体症候群

レジストリには18例が登録されている。診療ガイドライン作成のため、文献を収集し、レビューを行っているところである。

市民対象の公開講座および医療従事者対象の教育はコロナ禍で行えなかったが、一般向け書籍「てんかんテキスト」を作成中であり、また検査技師のための脳波検査ガイドブックを作成した。（井上、研究協力者・池田仁）

#### 151 ラスムッセン脳炎

レジストリでは35例が登録された。細胞傷害性T細胞（CTL）から放出されるgranzyme B（GrB）は診断マーカーの一つとされており、髄液GrB濃度を用いた診断カスケードを作成するために測定を開始した。その結果、MP前髄液GrBは、てんかん発病6か月以内およびてんかん発病後24か月以降では感度が低いことがわかり、RSの診断基準に組み込んでいく必要がある。啓発事業は継続している。（高橋）

#### 152 PCDH19関連症候群

レジストリでは現時点で11人を登録し、継続中である。現在までに10例の本症例の遺伝子診断を行っている。本年度は、臨床的にDravet

症候群またはPCDH19関連てんかんを疑われた45症例で114遺伝子のキャプチャードエクソームシーケンスを行い、19症例に遺伝子異常を認めたが、PCDH19遺伝子異常はみられなかった。(石井)

#### 154 徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症

レジストリには50症例が登録された。診療ガイドライン作成のため、文献を収集し、レビューを行っているところである。医師のための書籍「てんかん症候群」を翻訳中である。(井上、池田浩)

#### 155 ランドウ・クレフナー症候群

レジストリは1例の登録にとどまっている。稀少てんかんの中でも特に稀少な症候群である。てんかん患者向けの公開講座を開催した。(浜野)

#### 157 スタージ・ウェーバー症候群

レジストリには50例が登録されている。論文のレビューをすすめている。

スタージウェーバー症候群の診断を確定し治療を行った112例につき、頭蓋内軟膜毛細血管奇形の罹患範囲より、両側半球、片側半球、片側多脳葉、単脳葉の4群に分けててんかん重症度と治療成績について検討を行った。てんかん発作発症年齢は両側半球および片側半球で有意に早かった。月1回以上の頻回な発作を有した患者は両側半球および片側半球でそれぞれ88.9%と80.6%だった。これらの群では77.8%と88.1%でてんかん外科治療を要した。多脳葉群においても46.8%で外科治療を必要とした。月1回以上の頻回なてんかん発作が要外科治療の予測因子であった。両側半球および片側半球群が他群と比較し有意に神経症状が悪化していた。これらより、頭蓋内毛細血管奇形の罹患

範囲が広い症例においてはてんかんの重症度が増しており、てんかん外科治療の必要性があることが示唆された。

学会承認による診断基準と重症度分類の大きな変更を要請した(資料I-2)

家族会に併設した市民公開講座は、Covid-19感染予防のためオンラインは中止せざるを得なかったが、Web開催した。(菅野、協力者・川上)

#### 201 アンジェルマン症候群

本年度より当班が担当する。レジストリの登録は34例(登録時年齢中央値は12歳)である。女性18例、男性16例、てんかん発症年齢の中央値2歳(0-11歳)、知的障害は全例あり、最重度が23例、重度が8例である。自閉症は10例、失調12例、四肢麻痺6例、睡眠障害が13例で報告されている。主発作は全般発作、焦点発作多岐にわたり、発作頻度は月単位以上が20例、発作消失は5例である。20歳以上の9症例のうち7例で生活介護が必要であった。

実態調査を行うためのアンケートを2021年度末に日本国内の小児神経科専門医に送付した。(白石)

#### 309 進行性ミオクローヌステんかん

レジストリでは48例が登録されている。BAFM E5例、ULG2例、DRPLA8例などである。BAFME(良性成人型家族性ミオクローヌステんかん)について、レジストリーによる多数例解析から、変性疾患としての特徴抽出と加齢と症状の相関を検討中である。啓発文書の配布、市民講座などで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、他研究班と連携して研究をすすめている。

レット症候群は58例を登録し、さらに実態把握をすすめるため、全国的な登録の推進をはかる。CQを作成中である。本疾患の長期経過に関する研究を発表した。市民公開講座、患者会との合同の勉強会を今年はCOVID19の影響で見合わせた。(松石)

結節性硬化症のレジストリ登録は109例である。知的予後のリスク因子を明らかにするため、登録患者70人を解析したところ、てんかん発症年齢(1歳以下)、cortical tuberのサイズ(3cm以上)、部位(後頭葉病変)と知的障害の程度に関連が見られた。最近の文献から、新規のCACNA1G遺伝子変異は早期発症のてんかん性脳症を発症し、レット症候群類似の症状を認める事がわかった(Kunii et al *J Neurol Sci*, 2020 Jul 17;416:117047)。またレット症候群患者会と医師の共同研究で102人のデータベースが確立され、単変量、多変量解析を行い、10歳児の歩行獲得状態は有意語の獲得と有意な相関がわかった(Saikusa et al *Brain Dev* 2020;42:705-712)。

2018年に改訂された「結節性硬化症の診断基準及び治療ガイドライン」に記載されている診断基準と重症度分類が、てんかんを含む実地臨床において普及し、問題なく活用されていることを確認した。日本小児神経学会より「結節性硬化症診療ガイドライン」を策定予定であり、CQを作成中である。なお、多臓器病変を呈する結節性硬化症53例の成人移行期における転医の現状を確認し、その課題を検討した。(佐久間)

## 2) 指定難病候補疾患

あらたに指定難病の候補となりうる疾患を検討した：

### ・自己免疫介在性脳炎・脳症

レジストリでは63例が登録されている。抗NMDAR抗体脳炎は5例、抗VGKC複合体抗体脳

炎は8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、厚労省神経免疫班会議(千葉大学神経内科教授の桑原聡班長)と綿密な連絡を取り合い、本年度は神経免疫班より指定難病への申請を行った。てんかん月間2020市民公開講座(於:アルカディア市ヶ谷, 東京, 2020年10月31日)においてYoutube配信と合わせて講演会を開催した。(池田)

### ・異形成性腫瘍

レジストリでは33例が登録されている。胚芽異形成性神経上皮腫瘍は20例、神経節腫は13例である。発作消失率は48%であった。発作消失例はすべて外科治療群であるが、外科治療群に限定した場合でも発作消失率は61%であり、既報よりも低い水準であった。さらに、合併する発達障害、高次機能障害により社会生活に一定の制限がある。さらに症例を集積し、指定難病の申請必要性につき引き続き検討していく。(松尾)

### ・視床下部過誤腫症候群

レジストリに登録された視床下部過誤腫によるてんかん症例は89例となっている。このうち82例が西新潟中央病院の症例である。全例で外科的治療が施されている。その手法について論文を発表した。外科治療(定位温熱凝固術)による発作転帰はおおむね良好であるものの、依然として治療困難な症例も認められることも明らかとなった。また、てんかん発作の転帰のみならず、併存症(知的障害や行動異常)も問題になることが明らかとなってきており、長期にわたる治療・療養が必要な症例も少なからず含まれることも判明してきており、これらの知見を基に、小児慢性特定疾患、指定難病疾患に申請を行った(資料I-3)。現在、視床下部過誤腫、および視床下部過誤腫症候群に関する、患者向けの情報ウェブサイトを作成中である



(白水)

・CDKL5遺伝子関連てんかん

指定難病登録にむけて他研究班や患者会と協力しながら情報収集を継続している。レジストりに登録されたCDKL5遺伝子関連てんかんは9例である。(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33例、脳動静脈奇形13例、もやもや病2例が登録されている。登録症例数は少しずつ増えているが、後2者では原疾患の頻度が少ないため、登録も多くは見込めない。(白水)

・その他の脳血管障害によるてんかん

脳梗塞や脳出血など、ポピュラーな脳卒中疾患が原因になり得ることから、今後も増加していくことが予想され、また登録可能施設の増加により、さらに登録症例の増加が見込まれることも考えられる。

・ビタミンB6依存性てんかん

既診断症例の症例報告などをもとに暫定診断基準を作成しているが、それを用いて確診例および疑い例の臨床情報を収集するために全国調査を行なった。まず小児神経専門医に症例の有無を確認する一次調査を行った。症例があり研究へ参加可能との返答のあった施設に対して二次調査票を送付し、臨床情報を収集する予定である(資料II-18-1)。(奥村)

・欠神を伴う眼瞼ミオクローヌス

実態調査を行うためのアンケートを2021年度末に日本国内の小児神経科専門医に送付した。レジストリの登録は1例である。(白石)

・外傷によるてんかん

本年度はレジストリに11例の追加登録があり、41例となっている。外科治療が行われている症例も一部にあるが、その術後発作転帰はさほど思わしくない。(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

RESRに登録されている症例では、約5%(157例)で染色体異常を認め、15番染色体、21番染色体、20番染色体で56%を占め、てんかん症候群ではWest症候群が37例(27.8%)で最多であった。レジストリーでの更なる症例の蓄積が重要である。(九鬼)

3) 疾患登録

平成26年11月から疾患登録をすすめているが、令和3年3月現在での登録症例は3194例である。2020年9月に研究計画書を一部改定した(資料I-5)。2019年11月30日までに登録された症例2561例のうち横断研究として諸データが入力された例2209例を検討した(資料I-6)。(井上)

なお、レジストリのアクセスは利便性がよく、入力と比較的スムーズに行われ、重複などのトラブルはほとんどなく、研究班が構築した登録システムは優れていることが実証されている。このRESRを基に病理研究、死因研究が行われ、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下にある。(斎藤、嘉田)

4) 死因研究

てんかんの死因・死亡状況に関するレジストリを継続している(資料II-8-1)。データを集積することにより、ケアの改善に資する。現在、11施設から62例が登録されており、死因の内訳は突然死SUDEP 18例、病死 27例、溺死(入浴中・浴槽内) 3例、自殺 5例、てんかん重積3例、発作による外傷・転落死2例、不明4例であった。もっとも頻度の多かったSUDEP例(29%)の死亡時の年齢は5~99歳まで広く分布していた。16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10例、強直間代発作を有する例が11例と過半数を占めた(資料

II-8-2)。(神)

#### 5) 病理研究

稀少難治てんかんにおいて外科治療は重要な治療オプションとなっており、てんかん脳病巣の臨床病理学的スペクトラムを明らかにすることにより、正確な臨床診断、画像診断、術前診断に貢献することが期待される。これまでに150例の稀少てんかんの組織診断を行い、多くが乳幼児期あるいは小児期の発症例であった。

稀少てんかんの病理に関する中央診断システムを立ち上げ、レジストリを構築していたが、事業開始後2年7ヶ月の登録期間中に登録した症例数は16例に留まり、目標登録数に到達することが困難な状況であることから、2020年10月30日をもって、研究終了とすることになった。今後も要望に応じて、病理組織学的診断は引き続き行う。なお、病理所見に関する観察項目をRES-Rに追加して、RES-R入力画面において他の入力項目と同じ様に班員(主治医)が病理診断日や病理組織像(病理学的診断名)を入力し、病理像に関する情報が追加できる様に変更した。(柿田)

#### 6) 稀少難治性てんかんの遺伝子解析

Dravet症候群/PCDH19関連てんかンを疑われた45症例(2020年度)に114遺伝子のキャプチャードエクソームシーケンスを行ったところ、19症例に遺伝子異常を認めた。SCN1A遺伝子に16症例、CACNA1A、CDKL5、KCNH5には各1症例ずつ認め、PCDH19遺伝子にはみられなかった。遺伝子異常が見られなかった26症例でのエクソームでは1症例に新規遺伝子の異常と先に1症例が報告された遺伝子の異常が見られた。女性のみで発症するPCDH19関連てんかんの頻度は低いことが予想された。

これらの研究のためのデータベース(遺伝子変異データベース: <https://www.scn1a.net>)は運用を継続している。(石井)

今年度より、てんかん難病にかかわる遺伝子解析結果を稀少てんかんレジストリ(RESR)に登録することとした。発達性てんかん性脳症の既知遺伝子として166遺伝子(資料I-4)を抽出し、クリニカルエクソーム解析の結果をRESRに登録する。現在、94検体のエクソーム解析を行っている。(加藤、石井)

#### 7) 他研究班との共同研究

AMED加藤班と連携し、限局性皮質異形成II型ので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月より登録を開始し、2020年3月までに63例を登録し、2020年9月までの観察結果を入力した。3例がプロトコル逸脱のため除外され、60例について治験対照群として解析し、治験群との間に有意な差を得た。(加藤、井上、嘉田)

#### 8) 稀少てんかん疾患を対象とした地域難病ケアシステム

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

多臓器病変を呈する結節性硬化症53例の成人移行期における転医の現状を確認し、その課題を検討した。院内診療状況は、併診科数の中央値は4科(1~7)であった。神経科では12例が15歳~20歳までの間に転医した。単一施設への転医が7例、3例はそれぞれ3科、3施設に転医し、1例は5施設6科への転医と2極化を示した。

12例中8例67%が居住区外への転医であった。以上から、成人診療科への転医において、結節性硬化症の年齢に応じて特異性のある全身性の多臓器病変を管理する環境作りは現時点では困難だった。院内の結節性硬化症ボードの設立のみならず、地域で多施設を包含した、いわば地域ボードの設立、もしくは各医療機関のボード相互の連携が必要と考えられた。（浜野）

難病の地域医療体制構築の一側面の研究として、家族会、難病の診療に携わる医師、一般市民などを対象に、現状把握、問題点抽出、情報収集を行った。思春期から青年期にかけての心身の変化に対応する相談体制、病院間での診断・治療の差、オンライン診療・遠隔診療のメリット/デメリット、新規発売のレスキュー薬による難病の救急医療体制の変化などが今後検証されるべき問題点としてあげられた。（九鬼）

#### 9) 乳児期発症難治性てんかんにおける入浴、水泳に関する研究

てんかん患者家族会（ドラベ症候群DS患者家族会、ウエスト症候群WS患者家族会）と共同で、患者家族会に所属する保護者を対象に、乳児期発症難治性てんかんにおける、（1）家庭での入浴、（2）保育・療育・教育機関での水泳について、溺水事故の予防啓発を兼ねて無記名のインターネット・アンケートによる実態調査を実施した（資料II-7-1）。

（1）では186名より回答を得た。入浴による発作誘発はDS92.7%、WS10.0%（ $p < 0.0001$ ）に認めた。DS9名（9.4%）、WS4名（4.4%）の計13名（7.0%）に溺水の経験があり、うち12名は浴室内で家族同伴中にあった。

（2）では116名より回答を得た。水泳による発作誘発はDS24.7%、WS0.0%（ $p < 0.001$ ）に認めた。DS5名（6.4%）、WS1名（2.7%）の計6名（5.2%）に溺水の経験があり、うち5名（1名不

詳）はプール内で監視者同伴中にあった。

このように、約20人に1人以上に溺水の経験があること、監視者が同伴していても溺水の可能性があること、溺水の予防のためには主治医から家族および施設への一層の説明と指導、指示が必要であることが判明した。（伊藤）

#### 10) 疾病学習

疾患について患者・家族がよく理解することは生活の質を高め、また疾患への取り組みを改善する。これまでに翻訳導入した子どもと親のための疾患教育プログラムfamosesを、Webシステムを用いて実施することを予定している。（福山）

#### 11) 啓発活動

指定難病制度の普及のため、医療関係者、非医療専門職（教育関係者、社会サービス提供者等）および患者・家族を含む一般対象の啓発事業を積極的に行う予定であったが、コロナ禍のため対面での公開講座や相談会が開催できず、縮小、もしくはWEB開催にせざるをえなかった（資料I-8）。

#### D. 考察

指定難病23疾患および近縁のてんかん難病の研究に取り組んでいる。

今年度は指定難病の10疾患とその他の2疾患を小児慢性特定疾病に申請した。小児期から発病するこれらの疾患につき、他疾患と同様の処遇を求めためである。また、指定難病に新たに1疾患を申請した。

指定難病につき、通知の変更に関する調査票（要望）を提出した。レノックス・ガストー症候群（144）、ウエスト症候群（145）、大田原症候群（146）、早期ミオクロニー脳症（147）、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん（148）に

については、医師および患者に誤解を招かないように、また指定難病登録が円滑にすすむように、概要の大幅な修正を申請した。スタージ・ウェーバー症候群（157）については、学会承認による診断基準と重症度分類の大きな変更を要請した。

3疾患についてCQ作成、システマティックレビューを完了し、診療ガイドライン案を作成した。他の疾患についてもすすめている。

ビタミンB6依存性てんかん、アンジェルマン症候群（201）、ジーボンス症候群については専門医にアンケート調査をおこなった。またケトン食についての全国調査、患者家族会と連携して溺水（入浴および水泳）に関するアンケート調査を行った。次年度に結果を解析する。

レット症候群（156）や結節性硬化症（158）についてもてんかんの側面から研究をすすめている。医師主導治験研究との連携研究を行い、科学的に妥当な結果を得た。

疾患登録・横断研究レジストリには3194例が登録され、進行性ミオクロヌステんかんについては二次研究を予定している。死因研究は62例登録があり、他国で指摘されている突然死の多さが本邦でも再現されている。

今年度よりてんかん難病にかかわる遺伝子解析結果を稀少てんかんレジストリ（RESR）により積極的に登録することとし、発達性てんかん性脳症の既知遺伝子として166遺伝子を抽出し、クリニカルエクソーム解析の結果をRESRに登録する準備を整えた。

移行医療および地域難病ケアシステムの構築について研究をすすめている。成長に応じた心身の変化に対応する相談体制の構築、地域内の病院間格差の是正が必要である。疾病学習や啓発活動も重要な要素と考え、取り組んでいる。

## E. 結論

指定難病23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、疾患概要等、修正が必要な項目は要請を行った。小児慢性特定疾病から指定難病への円滑な移行が行われるよう、小児慢性特定疾病でカバーされていない指定難病およびその他の疾患を小児慢性特定疾病に申請した。成人期へのシームレスな診療移行のために必要な事項の研究をすすめた。また、難病患児を有する家族生活および学校生活への影響、食事治療の現状も調査した。難病の教育・啓発活動の必要性を考察し、実践した。さらに他研究班との連携研究も行った。

疾患レジストリ、死因研究は、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。

## F. 健康危険情報

報告なし

## G. 研究発表

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

### 論文発表

1. Yamamoto Y, Takahashi Y, Ikeda H, Imai K, Kagawa Y, Inoue Y. Impact of CYP2C19 Phenotypes on Clinical Efficacy of Stiripentol in Japanese Patients With Dravet Syndrome. *Ther Drug Monit.* 2020 Apr;42(2):302-308. doi: 10.1097/FTD.0000000000000676.
2. Terada K, Inoue Y, Nishida T, Mishiro D, Yamano M, Aoyagi T, Tadokoro Y. Nurse teachers' knowledge about epilepsy and communication issues between schools and medical institutions: A na

- tionwide questionnaire survey in Japan. *Epilepsia Open*. 2020 Apr 12;5(2):220-229. doi: 10.1002/epi4.12390.
3. Suzuki T, Suzuki T, Raveau M, Miyake N, Sudo G, Tsurusaki Y, Watanabe T, Sugaya Y, Tatsukawa T, Mazaki E, Shimohata A, Kushima I, Aleksic B, Shiino T, Toyota T, Iwayama Y, Nakaoka K, Ohmori I, Sasaki A, Watanabe K, Hirose S, Kaneko S, Inoue Y, Yoshikawa T, Ozaki N, Kano M, Shimoji T, Matsumoto N, Yamakawa K. A recurrent PJA1 variant in trigonocephaly and neurodevelopmental disorders. *Ann Clin Transl Neurol*. 2020 Jun 12; 7(7): 1117-31. doi: 10.1002/acn3.51093.
  4. 美根潤、大谷英之、西田拓司、西村亮一、山崎美鈴、高橋輝、原稔枝、松田春美、杉山理彩、鈴木健之、井上有史。てんかんのある子どもとその家族のためのてんかん学習プログラムfamosesの導入および有用性に関する研究。てんかん研究 2020; 38(1): 43-53.
  5. Niestroj LM, Perez-Palma E, Howrigan DP, Zhou Y, Cheng F, Saarentaus E, Nürnberg P, Stevelink R, Daly MJ, Palotie A, Lal D; Epi25 Collaborative. Epilepsy subtype-specific copy number burden observed in a genome-wide study of 17 458 subjects. *Brain*. 2020 Jul 1;143(7):2106-2118. doi: 10.1093/brain/awaa171.
  6. Rektor I, Krauss GL, Inoue Y, Kaneko S, Williams B, Patten A, Malhotra M, Laurenza A, Wechsler RT. Assessment of the long-term efficacy and safety of adjunctive perampanel in tonic-clonic seizures: Analysis of four open-label extension studies. *Epilepsia*. 2020 Jul;61(7):1491-1502. doi: 10.1111/epi.16573..
  7. Nishida T, Terada K, Ikeda H, Inoue Y. Seizures, accidental injuries at work, and reasons for resignation in people with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2020 Oct;111:107237. doi: 10.1016/j.yebeh.2020.107237.
  8. Usui K, Shinozaki J, Usui N, Terada K, Matsuda K, Kondo A, Tottori T, Nagamine T, Inoue Y. Retained absolute pitch after selective amygdalohippocampectomy. *Epilepsy Behav Rep*. 2020 Jul 3;14:100378. doi:10.1016/j.ebr.2020.100378.
  9. de Vries PJ, Belousova E, Benedik MP, Carter T, Cottin V, Curatolo P, D'Amato L, Beure d'Augères G, 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, Zonneberg B, Kingswood JC, Jansen AC; TOSCA Consortium and TOSCA Investigators. Natural clusters of tuberous sclerosis complex (TSC)-associated neuropsychiatric disorders (TAND): new findings from the TOSCA TAND research project. *J Neurodev Disord*. 2020 Sep 1;12(1):24. doi: 10.1186/s11689-020-09327-0.
  10. Yamada M, Suzuki K, Matsui D, Inoue Y, Ohtsuka Y. Long-term safety and effectiveness of stiripentol in patients with Dravet syndrome: Interim report of a post-marketing surveillance study in Japan. *Epilepsy Research* 170 (20

21) 106535. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2020.106535.

11. Punyawai P, Usui N, Kondo A, Ichikawa N, Tottori T, Terada K, Takahashi Y, Inoue Y. Semiological differences of focal onset bilateral motor (convulsive) seizure between mesial temporal lobe epilepsy and neocortical epilepsy. *Epilepsy Res.* 2021 Feb;170:106553. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2021.106553.

#### 総説他

1. 井上有史。MOSES/famosesとは？ 波 2020;44(5): 104-6.
2. 井上有史。18歳以上の日本人成人てんかん患者1641例に対するペランパネルの安全性評価。 *Clinician* 2020; 681: 148-55.

#### 書籍

1. 井上有史、川口典彦、鈴木菜摘、高橋輝、

寺田清人。臨床検査技師のためのてんかんデジタル脳波検査ガイドブック。日興美術、2021.2

#### 発表・講演等

1. 井上有史。稀少てんかん症候群登録システム。シンポジウム「NH0グループによる大規模レジストリ研究」、第74回国立病院総合医学会、Web、2020.10
2. 井上有史。てんかんの診療に大切なこと。令和2年度てんかん医療地域連携事業鳥取県東部地区研修会、WEB、2021.3
3. 井上有史。てんかんをめぐる最近の動き。てんかん治療WEB講演会、松本、2021.2.26

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他

## 資料 I-1 指定難病 144, 145, 146, 147, 148 の概要の修正申請

- 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

### 概要

#### 1. 概要

乳幼児期に発症するてんかんの中には、年齢依存性に発症し発作予後や知的 予後が不良なてんかん症候群が複数ある。それぞれ、特有の発作症状と脳波の特徴を有し、極めて難治に経過するものもある。治療は、それぞれのでんかん症候群により異なる。ここでは、こうした症候群のうち、ウエスト症候群、レノックス・ガストー症候群、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を取り上げた。

1) レノックス・ガストー症候群 (Lennox-Gastaut syndrome: LGS) : 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、①強直発作や非定型欠伸発作、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、②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) ウエスト症候群 (West syndrome) : 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、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。

3) 大田原症候群: 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。焦点発作を伴うこともある。脳波ではサブレッション・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。

4) 早期ミオクロニー脳症: 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焦点運動発作

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、てんかん性スパズムを示す。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。

5) 遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん： けいれん発症までの発達が正常な生後6ヶ月未満の児におけ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、あるいは焦点起始両側強直間代発作など多様に変化する。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、てんかん性スパズムやミオクローヌスを示すことはほぼない。既存の抗てんかん薬やステロイド、ビタミン剤、ケトン食などは無効で、臭化カリウムが最も有効であるが、発作予後、発達予後ともに極めて不良であり、重度の精神運動発達遅滞となる。発症時の頭部MRIには異常はない。発症の原因となる遺伝子異常が判明しつつある。

## 2. 原因

1) レノックス・ガストー症候群：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*, *STXBPI*, *DNMI*, *FOXG1*, *CHD2*の遺伝子変異を有する症例が報告されている。

2) ウエスト症候群：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①潜因性と、異常の存在する②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*, *SPTANI*, *STXBPI*などの遺伝子変異が発見されてきている。

3) 大田原症候群：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*, *STXBPI*, *CASK*, *KCNQ2*, *SCN2A*など)を背景としていることもある。

4) 早期ミオクロニー脳症：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*, などの遺伝子異常が見つかった。

5) 遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん：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きており、*KCNT1*, *SCN2A*, *SCN1A*の異常の頻度が高い。

## 3. 症状

1) レノックス・ガストー症候群：中心的な発作は、強直発作、非定型欠伸発作、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。非定型欠伸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。運動失調や痙性麻痺などによる歩行障害、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。

- 2) ウエスト症候群： i) 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。  
ii) てんかん発作型：覚醒直後に好発するてんかん性スパズムで、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。てんかん性スパズムはその体幹の動きの方向より①屈曲型（34%）、②伸展型（25%）、③混合型（42%）、④非対称型（<1%）に分類される。また四肢の動きに注目して①対称型、②非対称型/非同同期型、③焦点型、④焦点発作と併存型、⑤微細型、⑥短時間の脱力先行型、⑦非臨床型などに分類される場合もある。シリーズ形成中、てんかん性スパズム開始当初より時間と共に徐々にてんかん性スパズムの動きの程度が弱くなる。治療の過程や年齢で単発のてんかん性スパズムが混在してくることがある。  
iii) 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。  
iv) 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。

3) 大田原症候群： 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。焦点発作を伴うこともある。脳波ではサプレッション・バーストパターンが覚醒時・睡眠時間問わず出現する。

4) 早期ミオクローニー脳症： 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、四肢の小さなびくつきで始まり、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、焦点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焦点発作を示す。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てんかん性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。

5) 遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん： 一側の焦点運動発作で初発し、半数の例で焦点起始両側強直間代発作をきたす。発作焦点部位の移動に伴い、眼球・頭部の偏位、眼瞼のびくつきや眼球の間代、上下肢や顔面・口角の間代や強直、咀嚼、強直間代発作など多様に変化し、無呼吸、顔面紅潮、流涎などの自律神経症状を高頻度に伴い、特に無呼吸発作は初期には半数で認められ、経過中には3/4で認められる。発作の部位と症状は、移動する脳波焦点に相応する。てんかん性スパズムやミオクローニーはみられない。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

- 1) レノックス・ガストー症候群：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。
- 2) ウェスト症候群：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ビガバトリンも第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。
- 3) 大田原症候群：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。
- 4) 早期ミオクロニー脳症：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) 遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん：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、ビガバトリン、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、スチリペントール、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

- 1) レノックス・ガストー症候群：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焦点てんかんに変容することがある。発作は減少しても、知的障害や運動症状、行動障害などが残存し、ほぼ全例が自立不可能である。抗てんかん薬は、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。
- 2) ウェスト症候群：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。
- 3) 大田原症候群：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。
- 4) 早期ミオクロニー脳症：Erratic myoclonusは2-3週~2-3ヶ月で消失するが、焦点起始発作は

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。

5) 遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん：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

### 1. 患者数

- 1) レノックス・ガストー症候群：約3,500人
- 2) ウエスト症候群：約4,000人
- 3) 大田原症候群：約500人
- 4) 早期ミオクロニー脳症：100人未満
- 5) 遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん：約225人。

### 2. 発病の機構

- 1) レノックス・ガストー症候群：不明（脳内ネットワークの異常）
- 2) ウエスト症候群：不明
- 3) 大田原症候群：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り、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。）
- 4) 早期ミオクロニー脳症：不明（基礎疾患はあっても多様、遺伝子異常も希である。）
- 5) 遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん：不明（遺伝子異常が見つかりつつある。）

### 3. 効果的な治療方法

- 1) レノックス・ガストー症候群：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。）
- 2) ウエスト症候群：ある程度確立（ACTH治療、ビガバトリン）
- 3) 大田原症候群：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) 早期ミオクロニー脳症：未確立（極めて難治で、通常の抗てんかん薬は無効。）
- 5) 遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん：未確立（極めて難治で、通常の抗てんかん薬は無効。）

### 4. 長期の療養

- 1) レノックス・ガストー症候群：必要（知的障害を合併し、ほぼ全例で自立困難。）
- 2) ウエスト症候群：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。）
- 3) 大田原症候群：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。）
- 4) 早期ミオクロニー脳症：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。）
- 5) 遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん：必要（発作予後、発達予後ともに極めて不良で、多くの例で寝たきりの重度精神運動発達遅滞となる。）

## 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、日本てんかん学会にて承認済み）

## 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

「希少てんかんに関する包括的研究」

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 客員研究員 井上有史

分担研究者 大阪大学小児科 講師 青天目 信

分担研究者 東京女子医科大学 小児科 准講師 伊藤進

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

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 齋藤貴志

日本てんかん学会（青天目 信、伊藤進、小林勝弘、齋藤貴志）

## 資料 I-2 スタージ・ウェーバー症候群の診断基準・重症度分類

### <診断基準>

#### A 基本所見

- 1 頭蓋内軟膜毛細血管奇形
- 2 顔面ポートワイン母斑（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軟膜毛細血管奇形、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：頭蓋内軟膜毛細血管奇形部位の低血流域

FDG-PET：頭蓋内軟膜毛細血管奇形部位の糖低代謝

##### 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母斑（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>

### てんかんおよび精神運動発達遅滞

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

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

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

てんかん発作のタイプと頻度	等級
ハ、ニの発作が月に1回以上ある場合	1 級程度
イ、ロの発作が月に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、ロの発作が月に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
- 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

判定に当たっては、以下のことを考慮する。

- ① 日常生活あるいは社会生活において必要な「支援」とは助言、指導、介助などをいう。
- ② 保護的な環境(例えば入院・施設入所しているような状態)でなく、例えばアパート等で単身生活を行った場合を想定して、その場合の生活能力の障害の状態を判定する。

1 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。

- 適切な食事摂取、身の清潔保持、金銭管理や買い物、通院や服薬、適切な対人交流、身の安全保持や危機対応、社会的手続きや公共施設の利用、趣味や娯楽あるいは文化的社会的活動への参加などが自発的に出来るあるいは適切に出来る。
- 精神障害を持たない人と同じように日常生活及び社会生活を送ることが出来る。

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。

- 「1」に記載のことが自発的あるいは概ね出来るが、一部支援を必要とする場合がある。

- 例えば、一人で外出できるが、過大なストレスがかかる状況が生じた場合に対処が困難である。
- デイケアや就労継続支援事業などに参加するもの、あるいは保護的配慮のある事業所で、雇用契約による一般就労をしている者も含まれる。日常的な家事をこなすことは出来るが、状況や手順が変化したりすると困難が生じることがある。清潔保持は困難が少ない。対人交流は乏しくない。引きこもりがちではない。自発的な行動や、社会生活の中で発言が適切に出来ないことがある。行動のテンポはほぼ他の人に合わせる事ができる。普通のストレスでは症状の再燃や悪化が起きにくい。金銭管理は概ね出来る。社会生活の中で不適切な行動をとってしまうことは少ない。

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。

- 「1」に記載のことが概ね出来るが、支援を必要とする場合が多い。
- 例えば、付き添われなくても自ら外出できるものの、ストレスがかかる状況が生じた場合に対処することが困難である。医療機関等に行くなどの習慣化された外出はできる。また、デイケアや就労継続支援事業などに参加することができる。食事をバランスよく用意するなどの家事をこなすために、助言などの支援を必要とする。清潔保持が自発的かつ適切にはできない。社会的な対人交流は乏しいが引きこもりは顕著ではない。自発的な行動に困難がある。日常生活の中での発言が適切にできないことがある。行動のテンポが他の人と隔たってしまうことがある。ストレスが大きいと症状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理ができない場合がある。社会生活の中でその場に適さない行動をとってしまうことがある。

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。

- 「1」に記載のことは常時支援がなければ出来ない。
- 例えば、親しい人との交流も乏しく引きこもりがちである、自発性が著しく乏しい。自発的な発言が少なく発言内容が不適切であったり不明瞭であったりする。日常生活において行動のテンポが他の人のペースと大きく隔たってしまう。些細な出来事で、病状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理は困難である。日常生活の中でその場に適さない行動をとってしまいがちである。

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。

- 「1」に記載のことは支援があってもほとんど出来ない。
- 入院・入所施設等患者においては、院内・施設内等の生活に常時支援を必要とする。在宅患者においては、医療機関等への外出も自発的にできず、付き添いが必要である。家庭生活においても、適切な食事を用意したり、後片付けなどの家事や身の周りの清潔保持も自発的には行えず、常時支援を必要とする。

## 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。

#### 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



○ 概要

1. 概要

先天性の奇形病変である視床下部過誤腫により引き起こされる病態。笑い発作という特異なてんかん発作と、思春期早発症を特徴とする。視床下部過誤腫によるてんかんでは、笑い発作の他にも様々なてんかん発作を合併し、また半数以上に知的発達障害、独特な行動異常（攻撃性、易刺激性、多動など）を併発し、特徴的な症候群を呈する。

2. 原因

視床下部過誤腫は先天性の奇形であり、胎生 35～40 週にはすでに発生し始めていると言われる。ある種の遺伝子異常（GLI3, OFD 1 など）が関与していると言われるが、完全には解明されていない。視床下部過誤腫内部にてんかんの発生源があり、接続する視床下部を介して脳内の笑いに関するネットワークにてんかん性放電が伝播し、笑い発作を生じる事がわかっている。その他の発作や、知的障害・行動異常などは、そこからさらに様々な部位の脳に影響が及んだ結果とされており、二次性てんかん原性・てんかん性脳症の形成がなされるとすいていされているが、完全には解明されていない。

3. 症状

てんかんと思春期早発症が特徴である。てんかんは、笑い発作という特異なてんかん発作が最も特徴的である。その他にも高率に様々な焦点起始・全般起始発作を合併する。また、約半数に知的発達障害、行動異常を伴う。行動異常は、攻撃性・暴力性、易刺激性、多動などを特徴とする。

4. 治療法

視床下部過誤腫によるてんかん、特に笑い発作は極めて薬剤抵抗性である。従って、笑い発作に対して、外科的治療が適応となる。全摘出ではなく、視床下部過誤腫を視床下部から離断するような手術が望まれる。近年では、定位的焼灼手術が主流となっている。笑い発作以外のてんかん発作も外科治療に反応することがあるが、反応しない場合には、長期的な抗てんかん薬治療の継続が必要となる。

5. 予後

笑い発作は、定位的焼灼術により 7～9 割は消失する。いったん笑い発作の消失が得られれば、効果はほとんどの場合で永続する。笑い発作以外の発作も 5～7 割ほど消失するが、残存してしまった場合には薬剤抵抗性に経過することがほとんどで、長期にわたる抗てんかん薬の服薬が必要となる。特に、罹患歴が長期化した成人例では、非笑い発作が手術に反応しない傾向が高くなる。発作残存例では、頻度は不明だが、生涯にわたり突然死のリスクを伴う。発作が消失すれば、行動異常も改善することが多い。知的発達障害は、中等度以上の障害がある場合には、改善することは困難である。特に成人例ではほとんど改善の見込みはない。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 250 人
2. 発病の機構  
十分には解明されていない（視床下部過誤腫の発生には GLI3、OFD1 などの遺伝子異常の関与が疑われている。二次性てんかん原性・てんかん性脳症の発症機構は十分に解明されていない。）
3. 効果的な治療方法  
一部確立（笑い発作には手術。残存した非笑い発作、知的発達障害には、効果的な治療がなく、薬物療法、対症療法の対象となる。）
4. 長期の療養  
必要（長期にわたる抗てんかん薬治療、および知的発達障害に対するケアが必要。）
5. 診断基準  
あり（稀少てんかんのレジストリ構築による総合的研究班作成の稀少てんかん診療指標）
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包括的研究」

研究代表者 国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター臨床研究部（客員研究員） 井上有史  
「日本てんかん学会」

代表者 国立病院機構西新潟中央病院 脳神経外科医長・視床下部過誤腫センター長 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. 笑い発作
2. 種々の焦点起始・全般起始発作
3. 知的発達障害
4. 行動異常（攻撃性・暴力性、易刺激性、多動など）

## B 検査所見

### 1. 血液・生化学的検査所見

視床下部過誤腫に特異的な所見はない。思春期早発症がある場合には、LH や FSH の高値を認める（診断は思春期早発症に準ずる）。

### 2. 画像検査所見

頭部 MRI により、視床下部に付着する腫瘍性病変を確認する。付着側は、片側、両側いずれもありうる。信号強度は均一であることがほとんどで、T1 強調画像でやや低信号、T2 強調画像/FLAIR 画像で等信号からやや高信号を呈することが多い。造影効果は認めることはなく、造影検査は基本的には不要である。極めて稀ではあるが、内部に嚢胞や石灰化を伴うこともある。

### 3. 生理学的所見

脳波でてんかん性の異常を認める事がある。所見は、局在性、全般性など様々で、特異的な所見はない。異常が認められるのは全体の半数程度であり、脳波異常がないからと言っててんかんを否定できない。

### 4. 病理所見

正常に近い神経細胞、グリア細胞を認めるのみである。

### 5. 神経心理検査

年齢、発達の具合に応じた発達検査、知能検査を行い、発達障害・知的機能障害の程度を判定する。

## C 鑑別診断

### 1. その他のてんかん（前頭葉てんかん、側頭葉てんかん、頭頂葉てんかんなど）

笑い発作があり、視床下部過誤腫と思われる画像所見がはっきりしない場合は、これらの焦点性てんかんも疑う必要がある。

### 2. その他の腫瘍性病変（神経膠腫、頭蓋咽頭腫など）

通常、その他の腫瘍性病変で笑い発作を呈することはなく、鑑別は容易である。

## <診断のカテゴリー>

Definite : A-1 + B-2 があり、A-1 以外の A のうち 1 項目以上を満たすもの

Probable : A-1 + B-2 があるもの

Possible : B-2 があり、A のうち 1 項目以上を満たすもの

## <重症度分類>

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

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

精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分

てんかん発作のタイプと頻度	等級
ハ、ニの発作が月に1回以上ある場合	1 級程度
イ、ロの発作が月に1回以上ある場合	2 級程度
ハ、ニの発作が年に2回以上ある場合	
イ、ロの発作が月に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
- ロ 意識を失い、行為が途絶するが、倒れない発作
- ハ 意識障害の有無を問わず、転倒する発作
- ニ 意識障害を呈し、状況にそぐわない行為を示す発作

精神症状・能力障害二軸評価 (2) 能力障害評価

○ 判定に当たっては以下のことを考慮する。

- ① 日常生活あるいは社会生活において必要な「支援」とは助言、指導、介助などをいう。
- ② 保護的な環境(例えば入院・施設入所しているような状態)でなく、例えばアパート等で単身生活を行った場合を想定して、その場合の生活能力の障害の状態を判定する。

1	<p>精神障害や知的障害を認めないか、または、精神障害、知的障害を認めるが、日常生活および社会生活は普通に出来る。</p> <p>○ 適切な食事摂取、身の清潔保持、金銭管理や買い物、通院や服薬、適切な対人交流、身の安全保持や危機対応、社会的手続きや公共施設の利用、趣味や娯楽あるいは文化的社会的活動への参加などが自発的に出来るあるいは適切に出来る。</p> <p>○ 精神障害を持たない人と同じように日常生活及び社会生活を送ることが出来る。</p>
2	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に一定の制限を受ける。</p> <p>○ 「1」に記載のことが自発的あるいは概ね出来るが、一部支援を必要とする場合がある。</p> <p>○ 例えば、一人で外出できるが、過大なストレスがかかる状況が生じた場合に対処が困難である。 ○ デイケアや就労継続支援事業などに参加するもの、あるいは保護的配慮のある事業所で、雇</p>

	<p>用契約による一般就労をしている者も含まれる。日常的な家事をこなすことは出来るが、状況や手順が変化したりすると困難が生じることがある。清潔保持は困難が少ない。対人交流は乏しくない。引きこもりがちではない。自発的な行動や、社会生活の中で発言が適切に出来ないことがある。行動のテンポはほぼ他の人に合わせることができる。普通のストレスでは症状の再燃や悪化が起きにくい。金銭管理は概ね出来る。社会生活の中で不適切な行動をとってしまうことは少ない。</p>
3	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、時に応じて支援を必要とする。</p> <p>○ 「1」に記載のことが概ね出来るが、支援を必要とする場合が多い。</p> <p>○ 例えば、付き添われなくても自ら外出できるものの、ストレスがかかる状況が生じた場合に対処することが困難である。医療機関等に行くなどの習慣化された外出はできる。また、デイケアや就労継続支援事業などに参加することができる。食事をバランスよく用意するなどの家事をこなすために、助言などの支援を必要とする。清潔保持が自発的かつ適切にはできない。社会的な対人交流は乏しいが引きこもりは顕著ではない。自発的な行動に困難がある。日常生活の中で発言が適切にできないことがある。行動のテンポが他の人と隔たってしまうことがある。ストレスが大きいと症状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理ができない場合がある。社会生活の中でその場に適さない行動をとってしまうことがある。</p>
4	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、常時支援を要する。</p> <p>○ 「1」に記載のことは常時支援がなければ出来ない。</p> <p>○ 例えば、親しい人との交流も乏しく引きこもりがちである、自発性が著しく乏しい。自発的な発言が少なく発言内容が不適切であったり不明瞭であったりする。日常生活において行動のテンポが他の人のペースと大きく隔たってしまう。些細な出来事で、病状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理は困難である。日常生活の中でその場に適さない行動をとってしまいがちである。</p>
5	<p>精神障害、知的障害を認め、身の回りのことはほとんど出来ない。</p> <p>○ 「1」に記載のことは支援があってもほとんど出来ない。</p> <p>○ 入院・入所施設等患者においては、院内・施設内等の生活に常時支援を必要とする。在宅患者においては、医療機関等への外出も自発的にできず、付き添いが必要である。家庭生活においても、適切な食事を用意したり、後片付けなどの家事や身の清潔保持も自発的には行えず、常時支援を必要とする。</p>

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

<対象となる者の割合>

上記<重症度分類>を用いた場合、対象となる患者のおおよその割合(%)は50～60%である。

資料I-4 レジストリ登録のてんかんにかかわる既知遺伝子 (166)

AARS	GABRB1	PIGA	SMC1A
ACTL6B	GABRB2	PIGB	SPTAN1
ADAM22	GABRB3	PIGC	ST3GAL3
AKT1	GABRG2	PIGG	STXBP1
AKT3	GBA	PIGH	SYNGAP1
ALDH4A1	GLS	PIGK	SYNJ1
ALDH7A1	GNAO1	PIGL	SZT2
ALG13	GOSR2	PIGM	TBC1D24
AP3B2	GOT2	PIGN	TBC1D7
ARHGEF9	GPAA1	PIGO	TRAK1
ARV1	GPHN	PIGP	TSC1
ARX	GRIN2A	PIGQ	TSC2
ATN1	GRIN2B	PIGS	UBA5
ATP1A2	GRIN2D	PIGT	UBE3A
CACNA1A	GUF1	PIGU	UGDH
CACNA1E	HCN1	PIGV	UGP2
CAD	HNRNPU	PIGW	WDR45
CDK19	IQSEC2	PIGY	WWOX
CDKL5	ITPA	PIK3CA	YWHAG
CHD2	KCNA2	PIK3R1	
CHRNA2	KCNB1	PIK3R2	
CHRNA4	KCNC1	PLCB1	
CHRN2	KCNH5	PLPBP	
CLCN4	KCNQ2	PNKP	
CLN3	KCNQ3	PNPO	
CLN5	KCNT1	PRICKLE1	
CLN6	KCNT2	PRRT2	
CLN8	LGI1	PTEN	
CNPY3	MDH1	RAC1	
CPLX1	MDH2	RHEB	
CSTB	MECP2	RHOBTB2	
CUX2	MOCS1	RNF13	
CYFIP2	MOCS2	RPS6KA3	
DALR3	MT-T	SAMD12	
DALRD3	MTOR	SCARB2	
DENND5A	NECAP1	SCN1A	
DEPDC5	NEU1	SCN1B	
DMXL2	NEUROD2	SCN2A	
DNM1	NHLRC1	SCN3A	
DOCK7	NPRL2	SCN8A	
EEF1A2	NPRL3	SCN9A	
EPM2A	NTRK2	SIK1	
FGF12	PACS2	SLC12A5	
FOXP1	PARS2	SLC13A5	
FRRS1L	PCDH19	SLC1A2	
GABBR2	PGAP1	SLC25A12	
GABRA1	PGAP2	SLC25A22	
GABRA2	PGAP3	SLC2A1	
GABRA5	PHACTR1	SLC35A2	

課題名：希少てんかんに関する調査研究

研究代表者所属：国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター

研究代表者名：井上 有史

第1版 平成26年9月16日

第2版 平成29年7月24日

第3版 平成29年10月18日

第4版 平成29年12月19日

第5版 令和2年9月29日

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

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

## 概要

1) シェーマ（研究概要図）略

2) 目的

◇ 本研究は希少難治性てんかんのレジストリ構築による総合的研究（H26-難治等（難）-一般-051）および希少てんかんに関する調査研究（H29-難治等（難）-一般-010）を引き継ぎ、希少てんかん（てんかんを伴う希少代謝性疾患や染色体異常等を含む）を全国規模で集積し、疫学的な根拠を得ることを目的とする。

疾患登録の目的は、全体及び疾患分類別の患者数の把握と死亡率の推定である。縦断研究の目的は、2年間の病態、障害の程度、社会生活状況の推移の把握である。

3) 主な適格基準

疾患登録、縦断研究共通

➤ 選択基準

◇ 以下に該当するてんかん

1. 早期ミオクロニー脳症
2. 大田原症候群
3. 遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん
4. West 症候群（點頭てんかん）

5. Dravet 症候群 (乳児重症ミオクロニーてんかん)
6. 非進行性疾患のミオクロニー脳症
7. ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん
8. ミオクロニー欠伸てんかん
9. Lennox-Gastaut 症候群
10. 徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症
11. Landau-Kleffner 症候群
12. 進行性ミオクローヌステんかん
13. 海馬硬化症を伴う内側側頭葉てんかん
14. Rasmussen 症候群
15. 視床下部過誤腫による笑い発作
16. 片側痙攣片麻痺てんかん症候群
17. Aicardi 症候群
18. Angelman 症候群
19. Rett 症候群
20. PCDH19 関連症候群
21. 環状 20 番染色体症候群
22. 特発性全般てんかん症候群
23. 家族性てんかん症候群
24. 自然終息性 (良性) 小児てんかん
25. 反射てんかん症候群
26. Jeavons 症候群
27. 新生児てんかん
28. 高齢 (初発) てんかん
29. その他の焦点てんかん
30. その他の全般てんかん
31. その他の未決定てんかん

➤ 除外基準

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

縦断研究

上記のうち、新規に発症した希少てんかん、または新たな診断名に移行した対象者

4) 目標登録症例数

- 疾患登録の登録者数として 4 0 0 0 症例

5) 試験期間

- 疾患登録

患者登録期間：倫理審査委員会承認後から 9 年 5 ヶ月間



(予定期間：2014年11月～2024年3月まで)

観察（追跡）期間：

(予定期間：2014年11月～2024年3月まで)

➤ 縦断研究

患者登録期間：倫理審査委員会承認後から1年1ヶ月間

(予定期間：2014年11月～2015年11月まで)

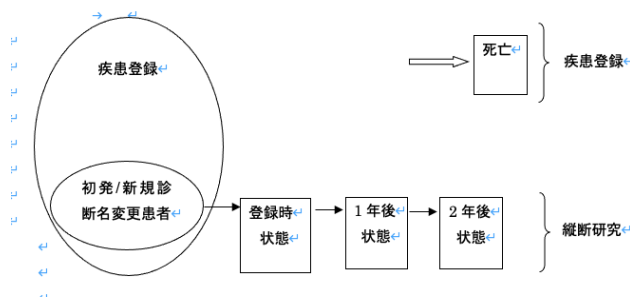
観察（追跡）期間：登録後2年

(予定期間：2014年11月～2017年11月まで)

6) 試験デザイン

本研究は疾患登録と観察研究（縦断研究）から構成される。

- 疾患登録（発症時診断+死亡）：全体及び疾患分類別の患者数と死亡率の推定、及び希少てんかん患者の病態の把握
- 縦断研究：新規に希少てんかんと診断された対象者、または新たに診断名が変更された対象者について、2年間の病態、障害の程度、社会生活状況の推移の把握



7) 研究代表者連絡先

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

目的

- ◇ 本研究は希少難治性てんかんのレジストリ構築による総合的研究 (H26-難治等 (難) -一般-051) および希少てんかんに関する調査研究 (H29-難治等 (難) -一般-010) を引き継ぎ、希少てんかん（てんかんを伴う希少代謝性疾患や染色体異常等を含む）を全国規模で集積し、疫学的な根拠を得ることを目的とする。

疾患登録の目的は、全体及び疾患分類別の患者数の把握と死亡率の推定である。縦断研究の目的は、2年間の病態、障害の程度、社会生活状況の推移の把握である。

背景と根拠

希少難治性てんかんはその多くが乳幼児・小児期にてんかん性脳症を来し重篤な発達障害をきたすといわれ、患者・家族の負担および医療経済的負担は大きく、適切な診療体制の普及と有効な治療法の開発、および予防が喫緊の課題である（文献1）。しかし国内外における詳細な実態は明ら

かでない。

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

平成 24～25 年度の厚生労働省「希少難治性てんかんに関する調査研究」班（主任研究者：大槻泰介）では、希少難治性てんかんの疾患概念と診断基準及び診療マニュアルを、30 名の研究者の協力を得て作成した（文献 4）。対象とされたのは 27 疾患であり、これらの疾患の患者予備調査を北海道、中部などの地域で行なった結果、10 万人あたり 4 人程度の患者数と推定され、国内で数千人規模と予想された（文献 5）。

これらの研究を受け、希少難治性てんかんのレジストリ構築による総合的研究（H26-難治等（難）一般-051）では、27 疾患を含む 21 の希少難治性てんかん症候群およびそれ以外の希少難治性てんかんと 24 の原因疾患を対象にレジストリを構築し、全国規模で症例を集積し、さらに追跡調査を行って、我が国における希少難治性てんかんの病態、発達・併存障害、治療反応、社会生活状態に関する疫学的な根拠を得ることを目的とした。希少てんかんに関する調査研究（H29-難治等（難）一般-010）では、さらに対象を 31 症候群に広げ、難治性てんかんに限らず希少てんかんを網羅することとした。本研究はこれを引き継ぐ。この研究により、診断基準、重症分類、診療・治療およびケアの指針を作成・改訂・普及し、適切な医療支援・福祉政策に役立てることができる。

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

- 1) <本研究のエビデンスを踏まえた今後の目的>診断基準、重症分類、診療・治療のガイドラインを作成・改訂・普及し、医療水準の向上に貢献する。
- 2) QOL 向上のためのケアに関する指針を作成・改善し、医療支援・福祉政策の提言を行う。
- 3) データベースを活用して、臨床研究／治験の推進に役立てる。
- 4) 遺伝子解析のキーステーション、手術標本の病理診断レジストリとリンクすることにより、診断精度の向上、基礎から臨床への橋渡しに協力する。

## 薬物情報/機器情報

該当なし。

## 診断基準

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

・てんかん症候群：乳幼児・小児・青年期のてんかん学第 5 版。井上有史監訳、中山書店、2014 (Bureau M et al eds., Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence, John Libbey Eurotext, 2012) (文献 1)

・大槻、井上、須貝、小国、永井編：稀少難治てんかん診療マニュアル：疾患の特徴と診断のポイント、診断と治療社、東京、2013（文献4）

・日本てんかん学会編：希少てんかんの診療指標、診断と治療社、東京、2017（文献7）

## 適格基準

疾患登録、縦断研究共通

### 1) 選択基準

➤ 以下に該当するてんかん

1. 早期ミオクロニー脳症
2. 大田原症候群
3. 遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん
4. West 症候群（點頭てんかん）
5. Dravet 症候群（乳児重症ミオクロニーてんかん）
6. 非進行性疾患のミオクロニー脳症
7. ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん
8. ミオクロニー欠伸てんかん
9. Lennox-Gastaut 症候群
10. 徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症
11. Landau-Kleffner 症候群
12. 進行性ミオクロヌステんかん
13. 海馬硬化症を伴う内側側頭葉てんかん
14. Rasmussen 症候群
15. 視床下部過誤腫による笑い発作
16. 片側痙攣片麻痺てんかん症候群
17. Aicardi 症候群
18. Angelman 症候群
19. Rett 症候群
20. PCDH19 関連症候群
21. 環状 20 番染色体症候群
22. 特発性全般てんかん症候群
23. 家族性てんかん症候群
24. 自然終息性（良性）小児てんかん
25. 反射てんかん症候群
26. Jeavons 症候群
27. 新生児てんかん
28. 高齢（初発）てんかん
29. その他の焦点てんかん
30. その他の全般てんかん
31. その他の未決定てんかん

## 2) 除外基準

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

### 縦断研究

上記のうち、新規に発症した希少てんかん、または新たな診断名に移行した対象者

## 説明と同意

当試験では、既存資料（カルテ等）から病歴・検査データ等を収集する。希少てんかんを有する患者のデータを集積することが医療・ケア・福祉の進展に役立ち、さらに治験の推進や治療法の開発にも有効であることを説明し、登録内容や登録方法、登録にあたっての危険性や不利益、費用、情報の使用法、保存、報告、同意しないことによる不利益がないこと、同意を撤回できる権利の保証について説明し、説明文書（添付）を用いて同意書（添付）への署名を求める。知的障害等により同意能力がないと客観的に判断される場合、20歳未満の場合には代諾者（当該被験者の法定代理人等、被験者の意思及び利益を代弁できると考えられる者）から同意を取得し、筆記が困難な場合には代筆者により署名を得る。同意撤回書にも同様の署名を得る。同意書は医療機関に診療録とともに保管する。説明文書改訂にあたっては倫理委員会の承認を得る。

本試験開始以降、平成29年12月以前は、前述の通り被験者又は代諾者より文書による同意を得て実施されたが、本研究は、新たに試料・情報を取得することはなく、既存情報のみを用いて実施する学術研究であるため再考され、研究に関する情報を公開（RESR 及び研究代表者施設のホームページへの掲載）し、研究が実施されることに対する拒否機会を保障して行うオプトアウト形式を採用する。当試験の参加について被験者又は代諾者からの辞退の申し出には適切に対応する。

なお、公開する情報は、以下の内容を含むものとする。

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

## 症例登録・割付

### 1) 症例登録

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

- 2) 割付手順・方法と割付調整因子  
該当なし。

### 治療計画

該当なし。

### 有害事象の評価・報告

該当なし。

### 観察・検査・報告項目とスケジュール

1) 試験期間

➤ 疾患登録

患者登録期間：倫理審査委員会承認後から9年5ヶ月間

(予定期間：2014年11月～2024年3月まで)

観察（追跡）期間：

(予定期間：2014年11月～2024年3月まで)

➤ 縦断研究

患者登録期間：倫理審査委員会承認後から1年1ヶ月間

(予定期間：2014年11月～2015年11月まで)

観察（追跡）期間：登録後2年

(予定期間：2014年11月～2017年11月まで)

2) 観察項目

発症時、登録時および追跡時の観察項目は以下の通りである。

発症時

➤ 被験者背景

居住地域（都道府県）、性別、生年月日、診察券番号、イニシャル、双胎の有無

➤ てんかん症候群および原因疾患

てんかん症候群名、原因疾患名、遺伝子異常の有無、染色体・アレイ CGH 異常の有無

登録時

➤ 身体・精神状態

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

➤ てんかん発作の状態

発症年齢、発作型、発作頻度、誘因

➤ 検査所見

脳波所見、画像所見、病理標本の有無

➤ 治療歴

これまでに行われた治療、手術の有無

- 社会生活状態  
社会生活の現状、医療・福祉制度の利用の有無

#### 追跡時

- イベントの有無  
死亡の有無とその詳細
- てんかん症候群および原因疾患（診断名が変更した場合は新規に疾患登録）  
てんかん症候群名および変容の有無、原因疾患名
- 身体・精神状態  
知的発達状態、その他の発達・認知状態、神経学・身体所見、精神症状、その他の併存症の有無と変容
- てんかん発作の状態  
発作型、発作頻度とその変容
- 検査所見  
脳波所見、画像所見、遺伝子異常の有無、染色体異常の有無、病理標本の有無
- 治療歴  
登録時以降に行われた治療、手術の有無
- 社会生活状態  
社会生活の現状、医療・福祉制度の利用の有無

病理所見は以下のものを観察項目とする。

- 病理所見  
病理診断日、病理組織像（病理学的診断名）

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

### 3) 検査項目

当研究のための新たな検査は行わない。

### 4) 観察スケジュール

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

## 目標登録症例数と試験期間

### 1) 目標登録症例数

疾患登録の登録者数として4000症例

### 2) 試験期間

- 疾患登録  
患者登録期間：倫理審査委員会承認後から9年5ヶ月間

(予定期間：2014年11月～2024年3月まで)

観察（追跡）期間：

(予定期間：2014年11月～2024年3月まで)

➤ 縦断研究

患者登録期間：倫理審査委員会承認後から1年1ヶ月間

(予定期間：2014年11月～2015年11月まで)

観察（追跡）期間：登録後2年

(予定期間：2014年11月～2017年11月まで)

## 評価項目の定義

➤ 疾患登録の評価項目

・てんかんの診断と原因

・死亡率

イベントの定義はあらゆる原因による死亡とする。

発病日から死亡日、または追跡調査日までを観察期間とする。

死亡率はイベント数／観察期間（人年）により推定する。

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

➤ 縦断研究の評価項目

・患者情報の経時的な推移（知的発達障害、神経・精神所見、併存障害、発作、脳波・画像所見、治療歴、社会生活状況）

・発症または診断名変更時から2年後の改善度（知的発達障害、発作型、全体の改善度）

## 統計学的考察

1) 目標登録症例数の設定根拠

希少難治性てんかんは、予備的調査では10万人あたり4人程度と予想され、我が国には4,000人相当の患者の存在が想定される。ほぼすべての患者が医療機関を受診していると考えられるが、本研究が医療機関すべてをカバーするのは困難である。希少難治性てんかんのレジストリ構築による総合的研究の2019年度末で2,700例を超えているため、さらに3年の実施期間の延長および対象の拡大により4,000例を目標とする。

発症率にほぼ地域的偏りはないと仮定し、症例登録の進捗状況の監視から著しく登録数が少ないと判断された地域では、各ブロックに配するレジストリ・コーディネータにより登録推進の啓発を重点的に行う予定である。

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

2) 解析対象集団

全体の解析対象集団：

登録された症例のうち解析対象集団は下記の通りである。

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

疾患登録の解析対象集団：

全体の解析対象集団のうち、疾患登録の時期で限定した症例

縦断研究の解析対象集団：

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

### 3) 解析項目・方法

疾患登録

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

縦断研究

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

### 4) 中間解析と解析時期

疾患登録の解析は、毎年 11 月までの登録例を用いて実施する。目的は、登録実態の把握、登録推進の啓発のための資料入手、およびその時点での患者情報を分析して研究班、厚生労働省および患者家族を含めた一般人に成果を公開するためである。疾患登録の死亡の解析は、2023 年 11 月までの登録例を用いて実施する。縦断研究の最終解析は登録例の 2 年後の観察終了しデータ固定を行った後に実施する。

## 症例報告書の記入と提出

### 1) 様式と提出期限

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

### 2) 記入方法

症例報告書の WEB 入力は医師（あるいは医療事務補助者）が行い、画面上の指示に従い、必須



設定されたすべての項目およびオプション項目に入力する。

### 3) 送付方法

該当なし

### 4) 症例報告書内容の確認と問い合わせ

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

## 試験管理

### 1) 進捗管理

当該試験の進捗状況は、研究代表者および研究分担者が監視し、各地域に配するレジストリ・コーディネータおよび各学会担当者（てんかん学会、小児神経学会、神経学会、脳神経外科学会）、既存のてんかん診療ネットワークや患者団体等との連携を活用して周知し、登録を推進する。

### 2) 試験の品質管理

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

## 各種委員会

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

## 倫理的事項

### 1) 遵守すべき諸規則

- 世界医師会ヘルシンキ宣言
- 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針

### 2) 説明文書・同意書（様式）の作成と改訂

- 説明文書・同意書および同意撤回書の様式（第1～第3版まで使用）
  - ◇ 別紙様式参照
- 情報公開文書の様式（2017年12月19日以降は情報公開文書を使用）
  - ◇ 別紙様式参照
- 承認・改訂の手続き
  - ◇ 説明文書、同意書、情報公開文書および同意撤回書については研究代表者が主体となって作成し、承認・改訂については倫理審査委員会の承認を得るものとする。
- 代諾者について
  - ◇ 知的障害等により同意能力がないと客観的に判断される場合、および20歳未満の場合には代諾者（当該被験者の法定代理人等、被験者の意思及び利益を代弁できると考えられる者）から同意を取得する。

### 3) 実施医療機関における実施許可の取得

- 当該試験の実施にあたっては各実施医療機関に設置する倫理審査委員会（もしくは審査を委託している倫理審査委員会）での承認後、各実施医療機関の長の許可を必要とする。

### 4) 個人情報の保護

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

## 試験の費用負担

### 1) 資金源及び財政上の関係

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

### 2) 臨床試験に関する費用

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

### 3) 健康被害に対する補償

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

## 研究計画書の改訂および研究責任者の変更

研究計画書の改訂および研究責任者の改訂にあたっては、各実施医療機関に設置する倫理審査委員会（もしくは審査を委託している倫理審査委員会）での承認後、各実施医療機関の長の許可を必要とする。

## 試験の早期中止

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

## 試料等の保存

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

## 試験の公表と成果の帰属

### 1) 臨床試験登録

UMIN 臨床試験登録 ID : UMIN000015074

### 2) 成果の帰属

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

## 試験組織

研究代表者：井上有史

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

試験事務局：希少てんかん症候群登録システム RES-R 事務局 井上有史

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

統計解析責任者：嘉田晃子（名古屋医療センター）

データマネジメント責任者：齋藤明子（名古屋医療センター）

イベント評価委員：今井克美（静岡てんかん神経医療センター）

画像評価担当：白石秀明（北海道大学）

病理組織担当：柿田明美（新潟大学脳研究所）

症例登録センター：名古屋医療センター臨床研究センター

連絡先：愛知県名古屋市中区三の丸4-1-1

## 文献

1. Bureau M, Genton P, Dravet C, Delgado-Escueta AV, Tassinari CA, Thomas P et al eds., Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence, 5<sup>th</sup> edition. Montrouge, John Libbey Eurotext, 2012（井上有史監訳：てんかん症候群：乳幼児・小児・青年期のてんかん学第5版、

中山書店、2014)

2. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「乳幼児破局てんかんの実態と診療指針に関する研究（大槻班）」平成 23 年度総括分担研究報告書, 2012
3. Oguni H, Otsuki T, Kobayashi K, Inoue Y, Watanabe E, Sugai K et al. Clinical analysis of catastrophic epilepsy in infancy and early childhood: Results of the Far-East Asia Catastrophic Epilepsy (FACE) study group. Brain Development 2013;35:786-92.
4. 大槻泰介、井上有史、須貝研司、小国弘量、永井利三郎編：稀少難治てんかん診療マニュアル：疾患の特徴と診断のポイント、診断と治療社、東京、2013.
5. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業「稀少難治てんかんに関する調査研究（大槻班）」平成 24-25 年度総合研究報告書、2014.3
6. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Helen Cross J, van Emde Boas W et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009Epilepsia, 2010;51(4):676–685.
7. 日本てんかん学会編：希少てんかんの診療指標、診断と治療社、東京、2017

#### 別添書類

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

資料 I-6 2020 年度稀少疾患レジストリ登録状況

2020 年度 RES-R 登録状況 (2020 年 11 月 30 日時点の固定データ)

症候群	対象者数	%
その他の焦点てんかん	1345	43.8
West 症候群 (點頭てんかん)	468	15.3
海馬硬化症を伴う内側側頭葉てんかん	226	7.3
その他の全般てんかん	147	4.8
Lennox-Gastaut 症候群	126	4.1
Dravet 症候群 (乳児重症ミオクロニーてんかん)	109	3.6
特発性全般てんかん症候群	103	3.4
視床下部過誤腫による笑い発作	88	2.9
その他の未決定てんかん	76	2.5
Rett 症候群	51	1.7
徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症	49	1.6
進行性ミオクロヌステんかん	46	1.5
Angelman 症候群	34	1.1
Rasmussen 症候群	31	1.0
大田原症候群	28	0.9
ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん	22	0.7
自然終息性 (良性) 小児てんかん	20	0.7
遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん	18	0.6
環状 20 番染色体症候群	17	0.6
高齢 (初発) てんかん	12	0.4
PCDH19 関連症候群	10	0.3
Aicardi 症候群	9	0.3
新生児てんかん	8	0.3
ミオクロニー欠伸てんかん	7	0.2
片側痙攣片麻痺てんかん症候群	7	0.2
非進行性疾患のミオクロニー脳症	3	0.1
家族性てんかん症候群	2	0.1
早期ミオクロニー脳症	2	0.1
反射てんかん症候群	2	0.1
Jeavons 症候群	1	0.0
Landau-Kleffner 症候群	1	0.0
合計	3068	100

	原因疾患	対象者数
神経皮膚症候群	結節性硬化症	106
	Sturge-Weber 症候群	48
	その他の神経皮膚症候群	16
皮質発達異常による奇形	片側巨脳症	31
	限局性皮質異形成	209
	異所性灰白質	30
	多小脳回、傍シルビウス裂症候群、裂脳症	44
	その他の脳奇形	65
ミトコンドリア病	MELAS	5
	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	2
	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	14
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	7
	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テんかん	5
	アルツハイマー病	1
	その他の変性疾患	8
腫瘍に帰するてんかん	胚芽異形成性神経上皮腫瘍	19
	神経節膠腫	13
	海綿状血管腫	33
	視床下部過誤腫	89
	扁桃体腫大	15

原因疾患		対象者数
	その他の腫瘍	49
脳血管障害に帰するてんかん	脳動静脈奇形	12
	もやもや病	2
	その他の脳血管障害	55
		94
低酸素性虚血性疾患		110
感染症に帰するてんかん		5
免疫介在性てんかん	抗 NMDAR 抗体脳炎	6
	抗 VGKC 複合体抗体脳炎	42
	その他	2
	不明	41
外傷に帰するてんかん		654
上記にあてはまらない原因疾患		175
原因疾患なし		1039
不明		3068
合計		

遺伝子異常・染色体異常		対象者数	
遺伝子異常	ARX	3	
	ATN1	3	
	CACN*	1	
	CDKL5	9	
	CSTB	4	
	KCNQ*	4	
	KCNT1	5	
	PCDH19	10	
	SCN1A	87	
	その他の SCN	9	
	STXBP1	12	
	リピート伸長	7	
	その他の遺伝子	170	
	判明せず・不明	4	
		合計	328
	染色体異常		157

資料 I-7 レジストリ横断登録 2110 例のまとめ

(レジストリ症例から特発性全般てんかんと自然終息性てんかんを除いた)

Table 1

Demographics and clinical features of 2110 cases registered in Epilepsy Syndrome Registry.

Gender; n	Female 1021, male 1089
Ages (range, median); years	Age at registration, 0-85, 17; age at seizure onset, 0-83, 3
Main seizure	Focal impaired awareness seizure 723 (34.3%), spasm 323 (15.3%), bilateral tonic-clonic seizure 310 (14.7%), focal aware seizure 292 (13.8%), tonic 198 (9.4%), gelastic 76 (3.6%), myoclonus 55 (2.6%), clonic 35 (1.7%), absence 27 (1.3%), atonic 12 (0.6%), nonconvulsive status 19 (0.9%), convulsive status 14 (0.5%), others 16
Seizure type	Single 954 (45.2%), multiple 1156 (54.8%)
Frequency of main seizure	Daily 578 (27.4%), weekly 356 (16.9%), monthly 395 (18.7%), yearly 266 (12.6%), less than yearly or disappeared 515 (24.4%)
Neurological findings	No neurological findings 1391 (65.9%); hemiparesis 146 (6.9%), diplegia 21 (1.0%), quadriplegia 176 (8.3%), ataxia 121 (5.7%), involuntary movement 66 (3.1%), dysphagia 86 (4.1%), others 105 (overlapping) (5.0%), bedridden 205 (9.7%), no head control 84 (4.0%), artificial respiration 12 (0.6%), unknown 20
Intellectual impairment*	Not impaired 843 (40.0%); mild 334 (15.8%), moderate 248 (11.8%), severe 633 (30.0%), unknown 52
Neuropsychiatric findings	ASD 355 (16.8%), ADHD 39 (1.8%), memory disturbance 104 (4.9%), aphasia 17 (0.8%), executive dysfunction 46 (2.2%), other cognitive dysfunctions 28 (1.3%); delusion-hallucination 45 (2.1%), affective disorder 53 (2.5%), personality disorder 76 (3.6%), sleep disturbance 49 (2.3%), other psychiatric symptoms 38 (1.8%)
Laboratory testing	Gene mutation 228/301 (75.7%); SCN1A (71 cases), PCDH19 (9), CDKL5 (8), KCNT1 (6), STXBP1 (6) and others Cytogenetic abnormality 104/332 (31.3%): chromosomes 21 (23 cases), 15 (23), 20 (16), 1 (6) and others



EEG	Normal 159 (7.5%); suppression-burst 22 (1.0%), hypsarrhythmia 148 (7.0%), generalized spike-waves 292 (13.8%), CSWS 19 (0.9%), focal spikes 892 (42.3%), multifocal spikes 360 (17.1%), other paroxysms 88 (4.2%), rapid/fast rhythm 67 (3.2%), abnormal background activity 308 (14.6%); information not available 32
CT/MRI	Abnormal 1290 (61.1%) (bilateral 363); information not available 43
Etiology	Malformation of cortical development 264 (12.5%), tumor 176 (8.3%), neurocutaneous syndrome 117 (5.5%), infection 76 (3.6%), hypoxic-ischemic encephalopathy 69 (3.3%), cerebrovascular disorder 50 (2.4%), trauma 34 (1.6%), immune-mediated disorder 32 (1.5%), metabolic 25 (1.2%), degenerative disorder 18 (0.9%), others 486 (23.0%), unknown 767 (36.4%)
Therapy	Drug 2031 (96.3%), hormone (ACTH, steroid) 349 (16.5%), diet 65 (3.1%), surgery 547 (25.9%) (resection 327, hemispherotomy/-rectomy 37, callosotomy 102, stereotactic surgery 69, vagus nerve stimulation 68, other 12: multiple surgery 60); no previous treatment 39
Social status	Preschool 476 (22.6%), school 642 (30.4%) (school for disabled 420), employed 428 (20.3%) (employment for disabled 105), housekeeping 126 (6.0%), job training 44 (2.1%), job seeking 187 (8.9%), in need of life care 167 (7.9%) [150/956 (15.7%) of those aged $\geq$ 20 years]

ASD, autism spectrum disorder; ADHD, attention deficit hyperactivity disorder; CSWS, continuous spike waves during sleep; diet, ketogenic diet therapy

\* Intellectual impairment: mild, IQ/DQ between 50-69; moderate, IQ/DQ between 35-49; severe, IQ/DQ less than 35. Assessed by the test results in 969 cases, otherwise from the information of caregivers.

Table 2. Seizure characteristics and associated symptoms of patients with various epileptic syndromes.

	n	Gender (female/male)	Age at registration (range, median)	Age at seizure onset (range, median)	Type of main seizure: n (%)	A: Frequency of main seizure: $\geq$ monthly n (%)	Multiple seizure type: n (%)	Therapy other than ASM: n (%)	B: Intellectual impairment*: n (%)	C: Prominent neurologic/psychiatric symptoms: n (%)	Either A or B/C or both: n (%)
Dravet syndrome	89	47/42	0-38 (10)	0	GTC 51 (57.3), focal 18 (20.2)	67 (75.3)	71 (79.8)	Diet 8 (9.0)	75 (84.3)	Ataxia 43 (48.3), ASD 45 (50.6)	86 (96.6)
Epilepsy of infancy with migrating focal seizures	15	10/5	0-15 (3)	0-2 (0)	Focal 7 (46.7), tonic 6 (40)	13 (86.7)	13 (86.7)	Surgery 2 (13.3)	15 (100)	Bedridden 10 (66.7)	15 (100)
Epilepsy with myoclonic atonic seizures	11	3/8	3-15 (6)	0-5 (3)	Myoclonic atonic 11 (100)	7 (63.6)	9 (81.8)	Diet 4 (36.4)	6 (54.5)	ASD 4 (36.4)	9 (81.8)
Epileptic encephalopathy with CSWS	36	11/25	4-19 (9)	0-7 (3)	Focal 21 (58.3), absence 8 (22.2)	12 (33.3)	28 (77.8)	Surgery 6 (16.7)	26 (72.2)	ASD 16 (44.4), paresis 10 (27.8)	33 (91.7)
Lennox-Gastaut syndrome	85	50/35	5-50 (17)	0-11 (2)	Tonic 58 (68.2),	75 (88.2)	80 (94.1)	Hormone 29 (34.1), surgery 37 (43.5)	84 (98.8)	ASD 22 (25.6), paresis 17 (20.0)	85 (100)
Ohtahara syndrome	24	8/16	0-19 (4)	0	Tonic 11 (45.8), spasm 8 (33.3)	17 (70.8)	11 (45.8)	Surgery 10 (41.7)	22 (91.7)	Bedridden 14 (58.3)	24 (100)

Progressive myoclonus epilepsy	31	17/14	4-80 (33)	1-52 (12)	Myoclonus 16 (51.6), GTC 11 (35.5)	20 (64.5)	20 (64.5)	Others 2 (6.5)	17 (54.8)	Involuntary movement 17 (54.8), ataxia 11 (35.5),	29 (93.5)
West syndrome including Aicardi syndrome	303	147/156	0-51 (3)	0-2 (0)	Spasm 263 (86.8),	226 (74.6)	137 (45.2)	Hormone 217 (71.6), surgery 48 (16.0)	259 (85.5)	Bedridden 108 (35.6), ASD 40 (13.2)	289 (95.4)

ASM, antiseizure medication; ASD, autism spectrum disorder; ADHD, attention deficit hyperactivity disorder; CSWS, continuous spike waves during sleep; Diet, ketogenic diet therapy; GTC, generalized tonic-clonic seizure; Hormone, ACTH or steroid therapy.

\* Surgical therapy includes vagus nerve stimulation. \*\* Impairment: IQ/DQ less than 70.

Table 3. Seizure characteristics and associated symptoms of patients with epilepsy grouped according to etiology.

Etiology	n	Gender (female /male)	Age at registration (range, median)	Age at seizure onset (range, median)	Type of main seizure: n (%)	A: Frequency of main seizure: $\geq$ monthly n (%)	Multiple seizure types: n (%)	Therapy other than ASM: n (%)	B: Intellectual impairment: n (%)	C: Prominent neurologic/ psychiatric symptoms: n (%)	Either A or B/C or both: n (%)
Structural											
Focal cortical dysplasia	108	63/45	0-67 (17)	0-42 (3)	Focal 91 (84.3)	69 (63.9)	49 (45.4)	Surgery 53 (49.1)	54 (50.0)	ASD 21 (19.4), paresis 15(13.9)	96 (88.9)
Neuronal migration disorders	37	21/16	0-48 (18)	0-28 (5)	Focal 29 (78.4)	26 (70.3)	22 (59.5)	Surgery 5 (13.5)	22 (59.5)	Paresis 6 (16.2)	36 (97.3)
Hypothalamic hamartoma	72	33/39	2-53 (10)	0-10 (0)	Gelastic 72 (100), focal 24 (33.3)	20 (27.8)	48 (66.7)	Surgery 70 (97.2)	25 (34.7)	ADHD 7 (9.7)	42 (58.3)
Cavernous hemangioma	25	14/11	2-76 (40)	1-73 (24)	Focal 23 (92.0)	15 (60.0)	15 (60.0)	Surgery 9 (36.0)	3 (12.0)	Memory disturbance 3 (12.0)	16 (64.0)
Dysplastic tumor*	24	11/13	2-52 (20)	0-36 (4)	Focal 24 (100)	9 (37.5)	13 (54.2)	Surgery 19 (79.2)	10 (41.7)	ASD 6 (25.0), memory disturbance 3 (12.5)	17 (70.8)

Trauma	32	5/27	5-77 (43)	0-73 (18)	Focal 28 (87.5)	12 (37.5)	19 (59.4)	Surgery 7 (21.9)	15 (46.9)	Paresis 12 (37.5), executive dysfunction 5 (15.6)	27 (84.4)
Hypoxic-ischemic encephalopathy	29	9/20	1-53 (20)	0-20 (2)	Focal 22 (75.9)	22 (75.9)	16 (55.2)	Surgery 2 (6.9)	25 (86.2)	Paresis 14 (48.3), Bedridden 5 (17.2)	29 (100)
Vascular disorder	41	11/30	6-69 (37)	0-66 (24)	Focal 35 (85.4)	17 (41.5)	18 (43.9)	Surgery 7 (17.1)	13 (31.7)	Paresis 14 (34.1), memory disturbance 7 (17.1)	32 (78.0)
Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis	197	109/88	4-77 (41)	0-75 (11)	Focal 197 (100)	122 (61.9)	116 (58.9)	Surgery 117 (59.4)	38 (19.3)	Memory disturbance 26 (13.2)	153 (77.7)
Sturge-Weber syndrome	35	18/17	0-60 (5)	0-27 (0)	Focal 22 (62.9)	17 (48.6)	22 (62.9)	Surgery 25 (71.4)	21 (60.0)	Paresis 13 (37.1)	32 (91.4)
Tuberous sclerosis complex	51	24/27	0-48 (11)	0-16 (0)	Focal 32 (62.7), tonic 9 (17.6)	37 (72.5)	31 (60.8)	Surgery 15 (29.4)	40 (78.4)	ASD 15 (29.4)	48 (94.1)
Other structural	161	80/81	0-85 (28)	0-83 (9)	Focal 125 (77.6), tonic 18 (11.2)	113 (70.2)	80 (49.7)	Surgery 40 (24.8)	75 (46.6)	Paresis 30 (18.6), bedridden 14 (8.7)	105 (65.2)
Genetic											

	Angelman syndrome	26	11/15	1-41 (10)	0-31 (1)	Tonic 5 (19.2), myoclonus 5 (19.2)	16 (61.5)	12 (46.2)	0	26 (100)	Ataxia 8 (30.8), sleep disturbance 10 (38.5)	26 (100)
	Ring 20 epilepsy syndrome	16	11/5	6-65 (20)	1-14 (7)	Focal 10 (62.5) NCSE 4 (25.0)	16 (100)	11 (68.8)	Surgery 2 (12.5)	10 (62.5)	0	16 (100)
	Rett syndrome	37	37/0	5-44 (14)	0-17 (4)	Focal 12 (32.4), tonic 10 (27.0)	16 (43.2)	10 (27.0)	0	37 (100)	ASD 25 (67.6), sleep disturbance 14 (37.8), bedridden 10 (27.0)	37 (100)
	Other genetic	62	36/26	1-36 (9.5)	0-25 (0)	Focal 28 (45.2), GTC 11 (17.7)	34 (54.8)	33 (53.2)	Hormone 6 (9.7)	57 (91.9)	ASD 22 (35.5), bedridden 12 (19.4)	60 (96.8)
Metabolic												
	Metabolic disorder	17	5/12	1-47 (7)	0-42 (1)	Focal 8 (47.1), tonic 4 (23.5)	10 (58.8)	7 (41.2)	Diet 4 (23.5)	14 (82.3)	Paresis 7 (41.2), bedridden 5 (29.4)	15 (88.2)
Infectious												
	Infectious disease	60	24/36	1-55 (26)	0-38 (7)	Focal 54 (90.0)	45 (75.0)	38 (63.3)	Surgery 12 (20.0)	42 (70.0)	Paresis 13 (21.7)	57 (95.0)
Immune												

Rasmussen encephalitis	20	9/11	10-48 (19)	0-25 (4)	Focal 20 (100)	19 (95.0)	2 (10.0)	Hormone 11 (55.0), surgery 9 (45.0)	14 (70.0)	Paresis 15 (75.0)	20 (100)
Other autoimmune disorder	28	18/10	6-75 (41)	1-74 (22)	Focal 26 (92.9)	23(82.1)	16 (57.1)	Immune 9 (32.1), surgery 4 (14.3)	5 (17.9)	Memory disturbance 8 (28.6)	26 (92.9)
Unknown											
Other focal epilepsy without known etiology	342	155/187	0-85 (27)	0-83 (10)	Focal 333 (97.4)	198 (57.9)	157 (45.9)	Surgery 35 (10.2), hormone 12 (3.5)	128 (37.4)	ASD 68 (19.9), memory disturbance 24 (7.0), paresis 16 (4.7)	267 (78.1)
Other generalized epilepsy without known etiology	58	26/32	1-63 (20.5)	0-42 (6.5)	GTC 26 (44.8), absence 10 (17.2)	30 (51.7)	28 (48.3)	Hormone 3 (5.5)	27 (46.6)	ASD 10 (17.2)	45 (77.6)
Unclassified epilepsy without known etiology	27	9/18	0-63 (25)	0-49 (9)	GTC 13 (48.1), focal 6 (22.2)	10 (37.0)	13 (48.1)	Others 2 (7.4)	13 (48.1)	Ataxia 3 (11.1), involuntary movement 3 (11.1)	19 (70.4)

NCSE, nonconvulsive status epilepticus.

\*Dysplastic tumor includes dysembryoplastic neuroepithelial tumor and ganglioglioma.

Table 4  
 Number of patients with seizures occurring less than monthly and without comorbidities

	n	Seizure frequency: yearly n (%)	Seizure frequency: < yearly or none n (%)	Total n(%)
Angelman syndrome	26	0	0	0
Dravet syndrome	89	3	0	3 (3.4)
Epilepsy due to autoimmune disease	28	1	1	2 (7.1)
Epilepsy due to cavernous hemangioma	25	3	6	9 (36.0)
Epilepsy due to dysplastic tumor	24	1	6	7 (29.2)
Epilepsy due to focal cortical dysplasia	108	7	6	13 (12.0)
Epilepsy due to hypothalamic hamartoma	72	0	28	28 (38.9)
Epilepsy due to hypoxic-ischemic encephalopathy	29	0	0	0
Epilepsy due to infectious disease	60	2	1	3 (5.0)
Epilepsy due to metabolic disorders	17	0	2	2 (11.8)
Epilepsy due to neuronal migration disorders	37	1	0	1 (2.7)
Epilepsy due to other genetic disorders	62	2	0	2 (3.2)
Epilepsy due to other structural disorders	161	9	10	19 (11.8)
Epilepsy due to trauma	32	1	4	5 (15.6)
Epilepsy due to vascular disorder	41	3	5	8 (19.5)
Epilepsy of infancy with migrating focal seizures	15	0	0	0
Epilepsy with myoclonic atonic seizures	11	0	2	2 (18.2)
Epileptic encephalopathy with CSWS	36	1	2	3 (8.3)
Lennox-Gastaut syndrome	85	0	0	0
Mesial temporal lobe epilepsy	197	12	27	39 (19.8)
Ohtahara syndrome	24	0	0	0
Other epileptic syndromes	11	1	0	1 (9.1)
Other focal epilepsy without known etiology	342	39	31	70 (20.5)
Other generalized epilepsy without known etiology	58	3	8	11 (19.0)
Progressive myoclonus epilepsy	31	0	2	2 (6.5)



Rasmussen encephalitis	20	0	0	0
Rett syndrome	37	0	0	0
Ring 20-epilepsy syndrome	16	0	0	0
Sturge-Weber syndrome	35	1	2	3 (8.6)
Tuberous sclerosis complex	51	0	3	3 (5.9)
Unclassified epilepsy without known etiology	27	3	5	8 (29.6)
West syndrome incl Aicardi syndrome	303	1	10	11 (3.6)
Total	2110	94	161	255 (12.1)

## 資料 I-8 教育・啓発活動

### ■井上有史

てんかんの診療に大切なこと。令和2年度てんかん医療地域連携事業鳥取県東部地区研修会、WEB、2021.3  
てんかんをめぐる最近の動き。てんかん治療 WEB 講演会、松本、2021.2.26

### ■浜野晋一郎

県民のための医療セミナー 2020 埼玉県立小児医療センター第 30 回記念セミナーてんかん教室『小児  
てんかんについて～子どもたちのために知ってほしいこと』、埼玉県男女共同参画推進センター(With  
You さいたま)4 階セミナー室、埼玉県立小児医療センター・埼玉県男女共同参画推進センター 共催事  
業、令和2年10月24日(土)13:10～16:20

### ■本田涼子

第3回パープルデー長崎2020、患者・家族・一般の方から集まったアート作品の展示、長崎県美術館運  
河ギャラリー、2020/3/21-29、後日作品集の出版。

教育機関向け研修会「てんかんを知ってもらうために」

①校内医ケア研修会（長崎県立諫早特別支援学校、参加者70名、2020/8/25）

②てんかんに関する研修会（長崎県立島原特別支援学校、参加者93名、2020/8/25）

### ■池田昭夫

「高齢者のてんかん」、てんかん月間 2020 市民公開講座、アルカディア市ヶ谷、東京、Youtube 配信  
(<https://youtu.be/vahl0fFaKSs>)、2020年10月31日。

### ■今井克美

てんかん重積における頬粘膜ミダゾラム製剤使用法、ドラベ症候群患者家族会対象のウェブ講演会、  
2021.1.24

### ■伊藤進

ドラベ症候群の遺伝子（学的）検査と最新治療. DFK2020（ドラベ症候群患者家族会）. 2020年9月6日  
乳幼児てんかんの治療と日常生活—ケトン食療法から保育所通園まで—. 赤ちゃんのてんかんファミリ  
ーサポートセミナー（日本てんかん協会東京都支部）. 2021年3月6日

### ■加藤光広

第62回日本小児神経学会学術集会において「遺伝子解析の現状と今後：研究から保険診療への課題」  
と題するシンポジウムを開催し、Dravet 症候群家族会と West 症候群家族会の各会長に講演を依頼し、  
それぞれの家族に対するアンケート調査結果を報告していただき、家族会のメンバーと情報を共有し  
た。

### ■九鬼一郎

小児てんかんに関する市民公開講座（大阪、web 配信）：こどものひきつけ 2020“Online” 新型コロナ  
ウイルス（COVID19）とてんかん患者と家族、2020年9月10日～15日

ドラベ症候群家族交流会（DFK2020、web）：2020年9月6日

ウエスト症候群患者家族会（West 症候群の基礎知識、web）：2020年9月20日

こどもの高次脳機能障害の理解と支援（大阪、てんかん啓発を含めた内容）：令和2年度堺市高次脳機  
能障害及びその関連障害に対する支援普及事業：2020年10月11日

OHANA 小児青年てんかん勉強と交流の会（大阪、web）：2020年12月5日

てんかん初期治療に関する講演：大阪小児科医会（大阪、ハイブリット形式）：2021年2月14日  
パープルディ大阪（大阪、web）：2021年3月20日

■小林勝弘

ビギナーズ小児脳波ハンズオンセミナー、2020年9月25日

小児てんかんの新たなパラダイムの構築に向けて、高知県Webセミナー「こどもの成長と発達を考える会」。高知online：2020, 10, 8.

■松石豊次郎

かんさい情報ネットten. 女の子の難病レット症候群 第2章 2020年8月13日放送 読売テレビ  
NNNドキュメント パパって呼んで～女の子の難病 レット症候群に薬を～2020年9月28日、BS  
日テレ

■松尾 健

てんかん診療最前線。令和2年度 第一回都民公開講座、2020.11.2-2020.11.16

■青天目信

GLUT1欠損症について、新型コロナウイルス感染症(COVID-19)とGLUT1欠損症、2020年度glut1異常症患者会オンライン勉強会・交流会、2021.1.31

■奥村彰久

子どものけいれん・てんかん What to do or not to do. MOSNET. 2020.7.18. 長久手

子どものけいれん・てんかんの考え方. 小児てんかんWebセミナー. 2020.10.15. 名古屋

■齋藤貴志

学校生活上の対応。2020年度てんかん地域診療連携体制整備事業 てんかん診療支援コーディネーター  
研修会 2020年8月8日 web開催

てんかんの基礎。東京都立田園調布特別支援学校理解促進講習。2021年1月6日、東京

■白石秀明

FM北海道におけるてんかん啓発CM放送・3月26日ラジオ出演

■菅野秀宣

2021年3月7日 スタージウェーバー家族会

■高橋幸利

ラジオNIKKEI：「小児科診療UP-to-DATE」出演、難治てんかんに対するケトン食療法の現状と課題、2020  
年6月16日、23：15-23：30放送.

朝日新聞朝刊：「小児のてんかん薬増える選択肢」取材記事、2020年6月17日.

## II. 分担研究報告

小児病院の結節性硬化症診療の現状から見た地域難病ケアシステムの課題に関する研究

分担研究者 浜野晋一郎 埼玉県立小児医療センター神経科 部長

研究要旨：

小児専門病院では、てんかんなどの慢性疾患の成人移行期診療，ならびに成人医療機関への転医は極めて重要な課題で，特に多臓器病変を有する稀少てんかん症例では成人医療施設への転医に困難を来すことが多い．今回は多臓器病変を呈する結節性硬化症の成人移行期における転医の現状を確認し，その課題を明らかにする．対象は1983年4月から2020年9月の間に埼玉県立小児医療センター神経科に受診した結節性硬化症53例の，紹介元，主訴，初診時年齢，性別，合併症，転医先を調査した．院内診療状況としては，神経科単科の受診は3例，2科併診が9例で，残り41例は3科以上の併診で，最大7科の併診例が3例で，併診科数の中央値は4科であった．神経科診療状況として，経過観察継続例は18例で，12例が15歳5か月～20歳4か月の間に転医した．単一施設への転医が7例で，うち4例は精神神経科単科へ，1例は泌尿器科への転医であった．他，3例はそれぞれ3科，3施設に転医し，1例は5施設6科への転医と2極化を示した．更に，転医先を居住区内，居住区外に分けると，12例中8例67%が居住区外への転医であり，4例33%は県外，いずれも東京都内への転医であった．以上から，成人診療科への転医において，結節性硬化症の年齢に応じて特異性のある全身性の多臓器病変を管理する環境作りは現時点では困難だった．院内の結節性硬化症ボードの設立のみならず，地域で多施設を包含した，いわば地域ボードの設立，もしくは各医療機関のボード相互の連携が必要と考えられた．

A. 研究目的：

小児専門病院である我々の施設においては，てんかんなどの慢性疾患の成人移行期診療，ならびに成人医療機関への転医は極めて重要な課題である．埼玉県では2012年3月に埼玉県てんかん医療ネットワークが開設され，44施設59名の医師が参加した．このことにより埼玉県内のてんかん診療の地域連携機能の強化が図られ，埼玉県てんかん医療ネットワーク開設当初では日本てんかん学会てんかん専門医が8名のみであったが，2020年には22名に増加し，てんかん患児の成人医療施設への転医は円滑に実施できつつある．当センターにおいては最近では1年間で30名

以上が成人診療機関に転医している．しかし，胃瘻造設，気管カニューレ留置がなされている重度の重複障害を有する症例や，多臓器病変を有する稀少てんかんの症例では成人医療機関への転医に困難を来すことが多い．小児期は，多臓器病変を有する疾患でも一人の小児（神経）科医のもとで総合的な診療が実践されていることが稀ではない．しかし，臓器別の診療体制が確立している成人領域では，臓器別の診療科において専門的な領域に限定して個別の対応がなされることが多いため，小児科から成人診療科に移行する際に患者と家族は戸惑うことが稀ではない．さらに，小児科医にとっても，年齢に応じ異なる臓器に新規の病変が出現する多臓器疾患で

は、移行すべき診療科、移行に適した時期の判断が難しい課題となる。例えば結節性硬化症では、小児期は心臓腫瘍からてんかん、知的障害等まで全て小児科において診療されているが、成人期では、てんかん、知的障害、自閉症への対応は神経内科、精神神経科、心臓腫瘍は循環器内科、思春期に発現する腎血管筋脂肪腫は泌尿器科、腎臓内科が対応することが多いと思われる。そして、肺リンパ管筋腫は壮年期になって好発するため、成人移行期の時点で呼吸器内科に紹介することは困難で、必要な時期の受診が遅延することも稀ではない。ダウン症候群、先天多発奇形症候群等においても同様の課題が考えられる。更に、当施設のような小児専門の医療機関では、小児科分野が細分化されているため、小児期においても、循環器科、神経科、腎臓科、精神科などの分野別診療が必要となり、成人期の課題が前倒しされている。今回は年齢に応じて発現時期が異なる多臓器病変を呈する希少てんかんの代表例として、結節性硬化症の成人移行期における転医を円滑に行うための課題を明らかにして、多臓器病変を有しててんかんを呈する希少疾患の成人移行期診療を議論する。

#### B. 研究方法：

1983年4月から2020年9月の間に埼玉県立小児医療センター神経科に結節性硬化症で受診した症例を検索する。それらの症例の診療記録から、紹介元、主訴、初診時年齢、性別、経過観察中も含めた神経科からの他科依頼・併診状況、合併症の検査状況、及び成人移行期における転医先を調査し、経過観察期間における結節性硬化症としての全身合併症把握と成人期に向かっての転医の状況を評価した。

#### (倫理面への配慮)

世界医師会ヘルシンキ宣言、臨床研究、疫学研究に関する倫理指針を遵守し、個人情報に関して十分な配慮を行う。本研究では、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。本研究の成果は医学雑誌や学会などを通じて公表されるが、番号化するため患者や個人の名前、身元が明らかになることはなく患者のプライバシーは保護される。

#### C. 研究結果：

1983年4月から2020年9月の間に神経科を受診した結節性硬化症は53例(男児20例)だった。初診時年齢は中央値1.0歳(日齢0~16歳6か月)で、神経科への紹介元は、院外からの紹介が39例で、14例は院内紹介だった。院外紹介の内訳は、総合病院から23例、診療所が11例、大学病院からの紹介が5例で、院内紹介の内訳では循環器科から5例、総合診療科(2002年4月創設)から3例、新生児科2例で、遺伝科、泌尿器科、脳神経外科、感染免疫アレルギー科からそれぞれ1例であった。神経科受診の主訴は30例がてんかん発作で、うち9例はてんかん性スパズムだった。他23例は結節性硬化症としての確定診断に基づき、その時点では神経症候が明らかではないが、今後の経過観察目的での紹介であり、結節性硬化症診断の発端は心臓腫瘍が18例と最多だった。なお、遺伝子診断が実施された症例は7例で、TSC1変異が1例、TSC2変異が6例(うち2例は姉弟例)だった。

院内における診療状況としては、神経科単科の受診は3例、2科併診が9例で、残り41例は3科以上の併診で、最大7科の

併診例が3例で、併診科数の中央値は4科であった。脳波、MRI実施例はそれぞれ49例、43例であったが、その他の全身臓器の検索としては、腹部エコー検査の実施が30例、心エコー検査が28例、胸部CTは5例に留まった。神経科において結節性硬化症以外の診断名として確定したものとしてはてんかんが48例、知的障害・自閉症が29例で1年間以上の抗てんかん薬内服を継続した症例は40例、エベロリムス継続例が3例（全例が脳室上衣下巨大細胞性星状細胞腫）だった。神経学的病変として確認されたものは皮質結節52例、脳室上衣下結節52例、脳室上衣下巨大細胞性星状細胞腫8例だった。神経系以外の病変としては、心臓腫瘍32例、眼腫瘍17例、腎の血管筋脂肪腫・嚢腫15例が確認された。

53例の神経科の診療状況としては、最終受診年齢は中央値9.9歳（2か月～20歳6か月）で経過観察期間の中央値は1.0年間、（1日～19年1か月）だった。2020年9月現在で、経過観察が継続されている症例は18例だった。2例で死亡が確認（心臓腫瘍1例、感染症後の突然死1例）され、20例は受診目的の達成（初診のみの2例等を含む）、転居、てんかん外科治療目的での転医、などのため担当医の認識の下、経過観察が終了となっていた。1例は抗てんかん薬終了後、10年以上非来院で、残り12例が成人移行期に成人医療施設へ転医となっている。転医時期は、患児の年齢が15歳5か月から20歳4か月で、主に精神・神経系の専門診療科への転医が中心となっていた。転医先としては、単一施設への転医が7例で最多、2例は単一施設への転医だが、施設内で神経内科と循環器科へ転医

した。単一施設への転医の7例中4例は精神神経科のみで、残り1例は泌尿器科のみであった。3例は3科、3施設に転医し、1例は5施設6科への転医だった。更に、転医先を居住区内、居住区外に分けると、12例中8例67%が居住区外への転医であり、4例33%は県外、いずれも東京都内への転医であった。

#### D. 考察：

神経系症候を認め、てんかんとして紹介を受けることが過半数であったが、妊娠中、新生児期の検査等から結節性硬化症と診断され、神経合併症のリスクが高いため神経症候の出現前に当科へ紹介受診となっている症例も40%以上にのぼった。外来診療は3科以上で併診している症例が77%にのぼっているが、神経系の検査として、脳波、頭部MRIの実施率は高いが、学童期以降でリスクの高まる腎血管筋脂肪腫などの同定を目的とした腹部超音波検査は半数に留まり、神経系以外の他臓器病変検出を目的とする検査が充分とは言えなかった。

成人施設への転医は、15歳5か月～20歳6か月の間に12例で実施されていた。8例は17歳以下で転医し、4例は18歳以降に転医した。なお、現在18歳以上だが転医せず、当センターに通院を継続している症例は2例だった。転医先は、多種の診療科を有する大規模病院1施設での診療よりも、保護者が必要とする診療科、施設を選択し転医しており、一部は一診療科のみの転医であった。この事は、年齢に応じ病変が出現する臓器が変化する結節性硬化症において、適切な診療が遅延するリスクを高めていると思われた。転医先が患児居住区

外であることが67%と過半数で、しかも33%は県外（東京都内）と居住区内で診療が充足できていない可能性が高く、これは埼玉県医療環境の根本に由来する可能性が高いと思われた。

以上から、結節性硬化症のような年齢に応じて多臓器の病変が出現する全身性の多臓器疾患では、年齢と病態に応じた系統的な多科診療の連携が重要と思われるが、小児病院内でもその実践は困難である状況が明らかとなった。さらに、成人移行期をへて成人診療科に転医する時点では、全身性の多臓器病変を管理する環境はより困難で希薄であることが明らかになった。院内での結節性硬化症ボードの設立のみならず、地域で多施設を包含した、いわば地域ボードの設立、もしくはボード相互の連携が必要と考えられた。結節性硬化症のシステムティックで洩れのない診療のためには、地域の連携が不可欠であり、結節性硬化症は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確認できた。

なお、今回の調査では、当センターでは対応ができていない合併症の知的障害、自閉症等に対する療育指導の状況などに関しては全く調査できなかった。

#### E. 結論：

結節性硬化症症例の成人移行期の転医は、12例で実施され、単一施設への転医が7例で、3例はそれぞれ3科、3施設に転医し、1例は5施設6科への転医と、転医先の数で2極化を示した。更に、転医先を居住区内、居住区外に分けると67%が居住区外への転医であり、4例33%は東京都内への転医であった。以上から、成人診療科へ

の転医において、結節性硬化症の年齢に応じて特異性のある全身性の多臓器病変を管理する環境作りは現時点では困難だった。院内の結節性硬化症ボードの設立のみならず、地域で多施設を包含した、いわば地域ボードの設立、もしくは各医療機関のボード相互の連携が必要と考えられた。

研究により得られた成果の今後の活用・提供：小児病院における院内の結節性硬化症ボードの設立のみでは、成人移行期診療への対応は不十分と思われ、地域で多施設を包含した、いわば地域ボードの設立、もしくは各医療機関のボード相互の連携が必要と考えられた。

#### F. 健康危険情報：

該当無し

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Matsuura R, Hamano S, Daida A, Noyama H, Kubota J, Ikemoto S, Hirata Y, Koichihara R, Kikuchi K, Yamaguchi A, Sakuma H, Takahashi Y. Serum matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 levels in autoimmune encephalitis. *Brain Dev* 2020; 42:264-269
- 2) Matsuura R, Hamano S, Hiwatari E, Ikemoto S, Hirata Y, Koichihara R, Kikuchi K: Zonisamide therapy for patients with paroxysmal kinesiogenic dyskinesia, *Pediatr Neuro* 2020;111:23-6
- 3) Ikemoto S, Hamano S, Yokota S, Koichihara R, Hirata Y, Matsuura R.



- High-power, frontal-dominant ripples in absence status epilepticus during childhood. *Clinical Neurophysiology* 2020;131:1204-1209
- 4) Ikemoto S, Hamano S, Kikuchi K, Koichihara R, Hirata Y, Matsuura R, Hiraide T, Nakashima M, Inoue K, Kurosawa K, Saitsu H. A recurrent TMEM106B mutation in hypomyelinating leukodystrophy: A rapid diagnostic assay. *Brain Dev* 2020; 42: 603-6
  - 5) 浜野晋一郎: 點頭てんかんの治療 up to date. *小児内科* 2020;52:396-399
  - 6) 浜野晋一郎, 松浦隆樹, 平田佑子, 池本智, 小一原玲子, 代田惇朗, 野々山葉月: 小児てんかん診療の均質化と成人期移行を見据えた対応, 埼玉小児医療センター医学誌 2020;35:3-8
  - 7) 菊池健二郎: けいれん重積状態 小児けいれん重積治療ガイドライン2017. *小児診療ガイドラインのダイジェスト解説&プロGRESS*, 小児科. 2020; 61:532-539
  - 8) 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*. 2020;73: 183-188
  - 9) 菊池健二郎、浜野晋一郎、松浦隆樹、野々山葉月、代田惇朗、平田佑子、小一原玲子: 小児けいれん重積治療ガイドライン発刊後の治療薬選択の現状と改訂の要望, *日児誌*. 2020;124:1490-1498
  - 10) 松浦隆樹, 浜野晋一郎, 菊池健二郎, 小一原玲子, 平田佑子, 代田惇朗, 野々山葉月, 小川潔: 小児期発症てんかん患者の成人医療機関への移行の現状と課題, *埼玉県医学会雑誌* 2020;55: 311-315
  - 11) 平田佑子, 浜野晋一郎, 池本智, 菊池健二郎, 小一原玲子, 松浦隆樹, 代田惇朗, 野々山葉月: 焦点性発作とepileptic spasmsが併存する小児てんかん患者におけるvigabatrinの有効性, てんかん研究. 2020 ; 38 : 139-46
  - 12) 池本智, 浜野晋一郎, 小一原玲子, 代田惇朗, 野々山葉月, 樋渡えりか, 平田佑子, 松浦隆樹, 神部友香. 当センターにおける點頭てんかんに対するビガバトリン治療成績-ACTH療法との比較-, *てんかん研究* 2020 ; 38 : 3-11
2. 学会発表
    - 1) Kikuchi K, Hamano S, Matsuura R, Nonoyama H, Daida A, Hirata Y, Koichira R, Tani M, Niitsu T, Ueta I: Choice and efficacy of intravenous antiepileptic drugs for status epilepticus in Dravet syndrome, The 21th Annual Meeting of the Infantile Seizure Society. Okayama. 2020. 6. 19
    - 2) 菊池健二郎、浜野晋一郎、松浦隆樹: 小児てんかん重積状態治療に関するアンケート調査, 第63回日本小児神経学会. 東京. 2020. 8. 18
    - 3) Ryuki Matsuura, Shin-ichiro Hamano, Atsuro Daida, Hazuki Nonoyama, Jun Kubota, Satoru Ikemoto, Yuko Hirata, Reiko Koichihara, Kenjiro Kikuchi: Efficacy and safety of zonisamide therapy in patients with paroxysmal kinesigenic dyskinesia

esia. 第62回日本小児神経学会学術集会. 東京. 2020. 8. 18

- 4) Ryuki Matsuura, Shin-ichiro Hamano, Atsuro Daida, Hazuki Nonoyama, Yuko Hirata, Reiko Koichihara, Kenjiro Kikuchi, Akira Yamaguchi, Hiroshi Sakuma, Yukitoshi Takahashi: Serum biomarkers for neurological prognosis in pediatric patients with autoimmune encephalitis. 第62回日本小児神経学会学術集会. 東京. 2020. 8. 18
- 5) 平田佑子, 浜野晋一郎, 野々山葉月, 代田惇朗, 松浦隆樹, 小一原玲子, 菊池健二郎: 焦点発作を有するEpileptic spasmsにおけるACTH療法とVigabatrinの有効性, 第62回日本小児神経学会学術集会. 東京. 2020. 8. 18
- 6) 平田佑子, 浜野晋一郎, 野々山葉月, 代田惇朗, 松浦隆樹, 小一原玲子, 菊池健二郎: 小児てんかん患者におけるラコサミドの有効性と酵素誘導薬併用の関係, 第123回日本小児科学会学術集会. 神戸. 2020. 8. 23
- 7) 野々山葉月, 菊池健二郎, 竹田里可子, 堀口明由美, 代田惇朗, 平田佑子, 松浦隆樹, 小一原玲子, 浜野晋一郎: 片側けいれん-片麻痺-てんかん症候群の発症予測因子についての検討. 第62回日本小児神経学会. 東京(web). 2020. 8. 18

### 3. 啓発にかかる活動

県民のための医療セミナー 2020 埼玉県立小児医療センター第 30 回記念セミナーてんかん教室『小児てんかんについて～子どもたちのために知ってほしいこと』令和 2 年 10 月 24 日(土)13:10～16:20

埼玉県男女共同参画推進センター(With You さいたま)4 階セミナー室, 埼玉県立小児医療センター・埼玉県男女共同参画推進センター 共催事業

### H. 知的財産権の出願・登録状況 (当該研究費に関連するもののみ) (予定を含む)

#### 1. 特許取得

該当無し

#### 2. 実用新案登録

該当無し

#### 3. その他

該当無し

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

稀少てんかんに関する包括的研究

分担研究者 福山哲広 信州大学医学部 講師

研究要旨

円滑なトランジションを目的としたてんかん患者教育およびてんかん地域難病ケアシステムの構築のための準備を行った。

A. 研究目的：

稀少てんかん患者では小児期から成人期への円滑なトランジションが難しいことが課題になっている。その要因として患者自身への自律（自立）支援の不足、地域てんかんケア連携体制の不十分さが挙げられている。そこで、新たな自律（自立）支援体制および地域ケアシステムの構築を行うことを目的として、その課題と方法について研究を行う。

B. 研究方法：

a. 稀少てんかん患者の地域ケアシステムの構築

・小児期発症稀少てんかん患者の医療及び福祉の現状調査をアンケート形式で行う。結果を踏まえて問題点の抽出を行い、改善点を検討する。

b. 在宅および施設での検査を目的とした簡易ビデオ脳波モニタリングの確立

特に運動障害を伴うてんかん患者では、てんかん発作とてんかん発作様運動の区別がつきにくい。装着が簡単な簡易脳波モニタリング装置を開発し、てんかん発作検出の条件を検討する。

c. Webシステムを用いた患者教育プログラム

の開発。

既存の患者教育（自律支援）プログラムであるMOSESを基盤として、参加しやすいWebシステムの構築を行い、その有用性について検討する。  
（倫理面への配慮）

いずれの研究も信州大学医学部倫理委員会の審査を受けて実施している。

C. 研究結果：

- ・貴重な症例の報告を行った。
- ・a, b, cの研究は着手したばかりであり、現段階では結果が得られていない。

G. 研究発表

1. 論文発表（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）

てんかん発作を契機に診断された48, XXYY男性の1例. 脳と発達53巻・2021 (印刷準備中).

2. 学会発表

なし

3. 啓発にかかる活動

なし

稀少てんかんに関する包括的研究

研究分担者 本田涼子 国立病院機構長崎医療センター小児科

研究要旨

希少難治性てんかんに全国規模で集積し、疾患登録と観察研究を行う目的で、九州沖縄地区の基幹病院のひとつである当院における対象疾患の症例登録を行う。

A. 研究目的

H26年度からの研究継続として、希少難治てんかんの全国規模のレジストリ構築のために、九州沖縄地区のコーディネーターとして登録を進める。また*CDKL5*遺伝子関連てんかんの指定難病登録を目標に国内における患者の実態把握と診断基準の作成を進める。

B. 研究方法

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

（倫理面への配慮）

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

C. 研究結果

長崎医療センターは希少難治性てんかんレジストリに2014年11月から登録を開始した。2019年度までの5年間の累計登録患者数は135例。男女比は男性65例、女性70例であった。2020年度は新たに28人の患者登録を行った。男女比は男性13人、女性15人。診断の内訳は大

田原症候群が1人、West症候群が5人、Dravet症候群が1人、Lennox-Gastaut症候群が3人、その他の焦点てんかんが13人、特発性全般てんかんが4人、片側痙攣・片麻痺・てんかん症候群1例であった。また原因疾患の内訳は神経皮膚症候群が4人（Sturge-Weber症候群1人、結節性硬化症3人）、皮質発達異常による奇形が9人（片側巨脳症2人、FCD6人、異所性灰白質1人）、腫瘍が1人（詳細不明）、脳血管障害が1人、低酸素性虚血性脳症が1人、外傷が1人、上記にあてはまらない原因疾患が2人（*CDKL5*遺伝子関連てんかん1人、Dravet症候群1人）、不明が9人。これまでの傾向と同じく器質的異常を伴う症例が多いのが特徴である。うち2例はRES-P17にて病理組織診断を行っていただいた。

D. 考察

当院の症例の特徴として器質的異常を伴う症例が多いことと原因不明が1/3を占めるのは例年と同様。RES-P17を通して病理診断が確定した症例については臨床診断と病理診断の一致が確認でき、今後の治療方針の決定に大いに役立った。また遺伝子検査にて*CDKL5*遺伝子関連てんかんが1例新規で確認することができており、これまで原因不明とされていた症例の診断が進んでいくことが今後も期待される。

## E. 結論

今後もRESR登録を継続していく。

またCDKL5遺伝子関連てんかんについては指定難病登録にむけて他研究班や患者会と協力しながら情報収集を継続していく。またレジストリ登録と併せてRESRでの遺伝子解析を積極的にお願いして原因検索を進め、稀少てんかんの全体像の把握に努めていきたい。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Ryoko Honda, Hiroshi Baba, Kohei Adachi, Rika Koshimoto, Tomonori Ono, Keisuke Toda, Shigeki Tanaka, Shiro Baba, Kazumi Yamasaki<sup>i</sup>, and Hiroshi Yatsunami. Developmental outcome after corpus callosotomy for infants and young children with drug-resistant epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2021 Feb 17;117:107799. doi: 10.1016/j.yebeh.2021.107799. Online ahead of print.
- 2) Yu Kobayashi, Jun Tohyama, Yukitoshi Takahashi, Tomohide Goto, Kazuhiro Haginoya, Takeshi Inoue, Masaya Kubota, Hiroshi Fujita, Ryoko Honda, Masahiro Ito, Kanako Kishimoto, Kazuyuki Nakamura, Yasunari Sakai, Jun-ichi Takanashi, Manabu Tanaka, Koichi Tanda, Koji Tominaga, Seiichiro Yoshioka, Mitsuhiko Kato, Mitsuko Nakashima, Hiroto Saito, Naomichi Matsumoto. Clinical manifestations and epilepsy treatment in Japanese patients with pathogenic CDKL5 variants. *Brain Dev* 2021;4

3:505-14

### 2. 学会発表

- 1) 本田涼子, 小野智憲, 渡邊嘉章, 安忠輝, 田中茂樹, 戸田啓介, 馬場啓至. ビデオ同時脳波記録でわかること. 第62回日本小児神経学会学術集会 Web 開催. 2020. 8. 18-20.
- 2) 本田涼子. 私が考える TSC 治療. 第123回日本小児科学会学術集会 Web 開催. 2020. 8. 22.
- 3) 本田涼子, 小野智憲, 戸田啓介, 渡邊嘉章, 安忠輝, 田中茂樹, 馬場啓至. 難治性てんかんに対する脳梁離断術後に二期的に焦点切除術を施行した 38 例についての検討. サテライトシンポジウム 小児脳機能研究会 第50回日本臨床神経生理学会学術大会. 京都. 2020. 11. 26
- 4) 本田涼子. てんかんの薬剤調整～重症心身障害児施設での使用を念頭に～. 第4回てんかん診療を考える会. 諫早. 2020. 11. 12
- 5) 本田涼子. てんかん診療における病棟薬剤師との連携. 第42回日本病院薬剤師会近畿学術大会 Web 開催. 2021. 1. 31
- 6) 本田涼子. 発作マネジメントの啓発、教育活動の実践. 第8回全国てんかんセンター協議会総会 Web 開催. 2021. 2. 14
- 7) 本田涼子, 小野智憲, 戸田啓介, 渡邊嘉章, 安忠輝, 田中茂樹, 馬場啓至. 難治性てんかんに対する脳梁離断術後に二期的に焦点切除術を施行した 38 例についての検討. 第28回九州山口てんかん外科研究会 Web 開催. 2021. 2. 27
- 8) 本田涼子. これからの小児てんかん診療～患者ニーズに応える診療. これからのてんかん治療を考える会. Web 開催. 2021. 3. 10

- 9) 本田涼子. 当院におけるてんかん診療.  
尼崎小児神経フォーラム Web 開催.  
2021. 3. 22

3. 啓発にかかる活動

・第3回パープルデー長崎2020

新型コロナウイルス感染拡大防止のため  
市民公開講座・ワークショップは中止し、  
患者・家族・一般の方から集まったア  
ート作品の展示を長崎県美術館運がギャ  
ラリーにて行った（2020/3/21-29）。後日  
作品集の出版も行った。

・教育機関向け研修会「てんかんを知っ  
てもらうために」

①校内医ケア研修会（長崎県立諫早特  
別支援学校、参加者70名、2020/8/25）

②てんかんに関する研修会（長崎県立  
島原特別支援学校、参加者93名、2020/8/  
25）

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患研究事業）

分担研究報告書

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

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

研究要旨

日本神経学会との連携と、進行性ミオクロノステんかん症候群と自己免疫性てんかんのレジストリー構築を目的とした。てんかん症候群のなかで、てんかんの側面以外に多彩な神経症状を示す点から神経疾患として認識される進行性ミオクロノステんかん症候群と、新しいてんかん病因として注目されている自己免疫性てんかんを主な対象として、病態、治療反応、社会生活状態、死亡に関する疫学的な根拠を得るために、疾患登録と観察研究の基礎資料とレジストリー構築を実践した。BAFMEの遺伝子異常が報告され、臨床像と遺伝子異常の相関、治療反応性などを今後レジストリーの二次解析により明らかにしていく。さらに、疾患の啓発・広報活動も同時に行った。

研究協力者

人見健文：同臨床病態検査学 講師  
本多正幸：同臨床病態検査学 医員  
下竹昭寛：同臨床神経学講座 助教  
宇佐美清英：同てんかん・運動異常生理学助教  
戸島麻耶：同臨床神経学講座（大学院博士課程）  
林梢：同臨床神経学講座（大学院博士課程）  
立岡悠：同臨床神経学講座（大学院博士課程）  
山中治郎：同臨床神経学講座（大学院博士課程）

A. 研究目的

希少難治性てんかん（難治のてんかんを伴う希少代謝性疾患や染色体異常等を含む）を全国規模で集積し、さらに追跡調査を行って、病態、発達・併存障害、治療反応、社会生活状態、死亡に関する疫学的な根拠を得る。本研究は疾患登録と観察研究（横断研究、縦断研究）から構成される。疾患登録の目的は、

全体及び疾患分類別の患者数の把握と死亡率の推定である。横断研究の目的は、本邦における希少難治てんかん患者の病態の現状把握、罹病期間と病態の関係の検討である。縦断研究の目的は、2年間の病態、障害の程度、社会生活状況の推移の把握である。「希少てんかんレジストリー」を推進し、その成果（予後・治療効果、QOL・生活状態の現状、軽症例の実態把握、死因等）をもとに、また他のレジストリーと連携しつつ、てんかんが主症状である23の指定難病および類縁疾患について診断基準、重症度分類、診療ガイドラインの策定・改訂を各学会と協力して行い、関連研究基盤の整備、情報提供、教育・啓発活動を行うことを目的とする。

当院では、特にてんかん症候群のなかで、てんかんの側面以外に多彩な神経症状を示す点から神経疾患として認識される<1>進行性ミオクロノステんかん症候群と、新しいてんかん病因として注目されている<2>自己免疫性てんかんを対象とした。<1>のうち、小児慢性特定疾病とは別途に

現在厚労省難病指定されたものは、ウンフェルリヒト・ルントボルク (Unverricht-Lundborg 病:ULD), ラフォラ病 (Lafora 病) 及び良性成人型家族性ミオクローヌステんかん (benign adult familial myoclonus epilepsy:BAFME) の3疾患であり、BAFME は最も有病率が高い。とくに BAFME について、レジストリーによる多数例解析から、(1) 変性疾患としての特徴抽出、(2) 加齢と症状の相関、(3) AMPA 受容体拮抗薬への反応性、一部の症例では遺伝子異常との相関の検討を行う。また中長期的には、異なる染色体上にも関わらず、共通する TTTTA/TTTCA リピート延長により臨床的にはほぼ共通する臨床症状を呈する機構と、それらの臨床的相違に関する検討を本レジストリー研究から明らかにできるか今後検討する。

<2>については、近年疾患概念が確立されてきた疾患であり、当科では積極的に自己抗体含めた各種の検査を行い、本疾患を示唆する所見が得られ次第登録を進めた。本分担研究者がすでに発表提唱した診断アルゴリズム (坂本ら、臨床神経 2018) を operational definition として、レジストリー研究において臨床病態の特徴抽出を行い、診断基準の策定、病態把握と治療選択へのプロトコル確立を試みる。また関連研究グループ (関西医大脳神経内科、神戸大学脳神経内科) との共同研究で免疫学的検討を進めており、レジストリー研究成果に免疫学的検討を加味した病態機構の解明を進める。また、指定難病への申請を検討する。

## B. 研究方法および倫理面への配慮

当試験では、既存資料 (診療録等) から病歴・検査データ等を収集する; 診断名、診察券番号、イニシャル、生年月日、性別、居住都道府県、発病日、原因疾患、遺伝子検査など。さらに、

診察の所見、身体・精神状態およびその他の併存症の有無と内容、発作型と頻度、検査所見 (頭部MRI, 脳波, 神経心理検査, FDG-PETなど), 治療内容 (抗てんかん薬, 免疫療法, 外科療法), 現在の社会生活状況, 利用制度も必要に応じて登録する。また、登録にあたっては、倫理面にも配慮し、当院倫理委員会の承認を受け、本登録システムに登録する目的のために特別に追加で検査が行われることはなく、危険や不利益を与えることはないこと、いかなる場合であっても、それぞれの患者さんを特定できるような情報を公開することはないことを伝え、了承を得ている。

<1><2>とも、積極的に疾患登録を進めるとともに、てんかん診療支援センターにおける常時情報提供 (『てんかんの指定難病ガイド第2版』のwebページ上および院内における資料配布) ・ (『側頭葉てんかんと扁桃体腫大』などのwebページ上および院内における資料配布) を行っていく。

## C. 研究結果

### C-1 レジストリー登録と今後の展開

当院からは主に進行性ミオクローヌステんかん (計 48 例), 自己免疫性てんかん (計 58 例)、およびその類縁疾患である BAFME の患者を主たる対象疾患として登録継続している。新規に BAFME 9 例, 自己免疫てんかんは 10 例のレジストリー登録を追加できた。

#### 1. 進行性ミオクローヌステんかん

(1) 皮質ミオクローヌスに対してペランパネルが著効し ADL 改善に寄与する (Oi K and Neshige S et al. Clinical Neurophysiology. 2019) (戸島ら, 神経治療学会 2019) ことは、諸外国からも同様の症例蓄積研究がなされており (Goldsmith et al. Epilepsy Behav. 2016), 今後本邦でもレジストリー登録症例を対象とした症例蓄積研究を行うかを検討する。



(2) BAFME の原因遺伝子として、SAMD12 における TTTTA/TTTCA リピート延長 (Ishiura H et al. Nat Genet. 2018) の報告に次いで、2 番染色体上の STRAD7 (Intron) での ATTTTC 延長 (Corbett MA et al. Nat commun. 2019)、ヨーロッパ家系からの MARCH6 における TTTTA/TTTCA リピート延長 (Florian RT et al. Nat commun. 2019) が報告されている。即ち、異なる染色体にもかかわらず共通する TTTTA/TTTCA リピート延長が、ほぼ共通する臨床症状を呈する機構を、本研究から明らかにできるか今後検討する。本分担研究者からすでに、

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

B) ホモ接合体患者の症状が脊髄小脳変性疾患の特徴を示す

C) 加齢と症状の相関、および検査所見が悪化する

D) AMPA 受容体拮抗作用を有する抗てんかん薬が特効薬的作用を示す

ことを日本の多数例解析で報告してきた。今後、本レジストリーによる多数例解析から、上記の B, C, D の多数例での解析と、一部の症例では遺伝子異常との相関の研究が検討される。

(3) BAFME では症状が振戦様ミオクローヌスのみでてんかん発作を認めない症例があり、就職などの際に「てんかん」という病名で問題がある場合があった。このような場合に「皮質振戦」という病名の使用が検討可能なように、厚生労働省の指定難病 309 進行性ミオクローヌステんかんの BAFME の診断基準の変更申請を行った。上記の遺伝子異常も診断基準に含めるように変更申請を行った。

尚、国際抗てんかん連盟 (ILAE)、同アジア

オセアニア領域業務執行理事会の連携で、アジアオセアニア地域におけるてんかんのレジストリー研究が計画され、ニュージーランドの Epinet のレジストリー研究システムの中で行うことが過去 1 年間の検討の上で合意された。本レジストリー研究では進行性ミオクローヌステんかんは一つのテーマであり、2021 年中に開始予定で準備中であり、本研究班での協力を積極的に検討中である。

## 2. 自己免疫性てんかん

近年疾患概念が確立されてきた疾患であり、積極的に自己抗体含めた各種の検査を行い、本疾患を示唆する所見が得られ次第登録した。現在小児のみ厚生労働省の指定難病になっているが、年齢的多様性 (若年女性から高齢者まで)、発病病態と経過の多様性 (急性, 亜急性, 慢性), 治療効果の多様性 (易治から難治), 症状の多様性 (認知症主体からてんかん発作主体) と、最近の研究で多彩な特徴を示すことが明らかになった。厚生労働省神経免疫班会議 (千葉大学神経内科教授, 桑原聡班長) と綿密な連絡を取り合い、本年度は神経免疫班より指定難病への申請を行うこととした。

当院からは、前述の本分担研究者が既に発表提唱した診断アルゴリズムをもとに、レジストリー研究での臨床病態の特徴抽出を開始している。また、診断基準の策定、病態の把握と治療選択への protocol 確立を試みる。本分担研究者は既に関連研究グループ (関西医大脳神経内科, 神戸大学脳神経内科) との共同研究で、免疫学的検討を進めており、レジストリー研究成果に免疫学的検討を加味した病態機構の解明を進める。

## C-2 啓発・広報活動

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

1) 患者向けの広報活動の1つとして、てんかん月間2020市民公開講座(於:アルカディア市ヶ谷, 東京)においてYoutube配信(<https://youtu.be/vah10fFaKSs>)と合わせて「高齢者のてんかん」を開催した(2020年10月31日)。

2) てんかん診療支援センターにおける常時情報提供(『てんかんの指定難病ガイド第2版』のwebページ上および院内における資料配布)・(『側頭葉てんかんと扁桃体腫大』などの30種以上, webページ上<[http://epilepsy.med.kyoto-u.ac.jp/supportcenter\\_j/information](http://epilepsy.med.kyoto-u.ac.jp/supportcenter_j/information)>および院内における資料配布)を行った。

(2) 日本てんかん学会近畿地方会と企業3社との産学連携教育セミナー

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

(3) 第13回AOEC(2021/6/10-14)において, “art around epilepsy “のweb開催を国際てんかん協会(International Bureau of Epilepsy)、国際抗てんかん連名(ILAE)、日本てんかん学会の共同開催で、現在準備中である。

#### D. 考察

研究計画の履行に関して着実に進歩が見られた。この研究により, 診断基準, 重症分類, 診療・治療およびケアの指針を作成・改訂・普及し, 適切な医療支援・福祉政策に役立てることが期待される。

1) BAFMEの診断基準変更がなされれば, てんかん発作のない症例には皮質振戦の病名呼称が可能となり, 就職や自動車運転などてんかんに対する社会的 stigma を避けられる可能性がある。

2) 自己免疫性てんかんは病態や治療法に関

してまだ不明な点が多く, レジストリー研究を進めることで多施設・多数例における病態解明に貢献できる。さらに厚生労働省の指定難病となれば, 症例数や臨床像の把握が進み, 病態解明に役立つと考えられる。

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

#### E. 結論

希少てんかんの包括的研究として, 当院の担当する進行性ミオクローヌスてんかん症候群と, 新しいてんかん病因として注目されている自己免疫性てんかんに上記の通り予想以上の進捗がみられた。神経学会会員を主体として構成されている厚生労働省の神経免疫班会議と, 指定難病申請を合同で行うことができた。2疾患に関して, レジストリー構築を実践できた。病態, 治療反応, 社会生活状態, 死亡に関する疫学的な根拠を得ることが全国的に可能となった。レジストリー構築をさらに促進するには, 同時に継続的な啓発・広報活動が肝要である。また世界的にもてんかんの正しい理解を深めるための情報発信を今後も継続できることを計画する。

#### F. 研究発表

論文発表

- 1) Kazuki Fukuma, Katsufumi Kajimoto, Tomotaka Tanaka, Shigetoshi Takaya, Katsuya Kobayashi, Akihiro Shimotake, Riki Matsumoto, Akio Ikeda, Kazunori Toyoda, Masafumi Ihara. Visualizing prolonged hyperperfusion in post-stroke epilepsy using postictal subtraction SPECT. J Cereb Blood Flow Metab 2020;41:146-156.
- 2) 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* 2020;156:95-101
- 3) Yukako Nakagami, Genichi Sugihara, Noriyuki Nakashima, Masaaki Hazama, Shuraku Son, Shuhe Ma, Riki Matsumoto, Toshiya Murai, Akio Ikeda, Kosaku Murakami. Anti-PDHA1 antibody is detected in a subset of patients with schizophrenia. *Scientific Reports* 2020;10:7906.
  - 4) Masato Kinboshi, Akio Ikeda, Yukihiro Ohno. Role of astrocytic inwardly rectifying potassium (Kir) 4.1 channels in epileptogenesis. *Front Neurol* 2020;11:626658.
  - 5) Kenji Yoshinaga, Masao Matsuhashi, Tatsuya Mima, Hidenao Fukuyama, Ryosuke Takahashi, Takashi Hanakawa, Akio Ikeda. Comparison of Phase Synchronization Measures for Identifying Stimulus-Induced Functional Connectivity in Human Magnetoencephalographic and Simulated Data. *Front Neurosci* 2020;14:648.
  - 6) Takuro Nakae, Riki Matsumoto, Takeharu Kunieda, Yoshiki Arakawa, Katsuya Kobayashi, Akihiro Shimotake, Yukihiro Yamao, Takayuki Kikuchi, Toshihiko Aso, Masao Matsuhashi, Kazumichi Yoshida, Akio Ikeda, Ryosuke Takahashi, Matthew A. Lambon Ralph, Susumu Miyamoto. Connectivity Gradient in the Human Left Inferior Frontal Gyrus: Intraoperative Cortico-Cortical Evoked Potential Study. *Cereb Cortex* 2020;30:4633-4650.
  - 7) Katsuya Kobayashi, Riki Matsumoto, Kiyohide Usami, Masao Matsuhashi, Akihiro Shimotake, Takayuki Kikuchi, Kazumichi Yoshida, Takeharu Kunieda, Susumu Miyamoto, Ryosuke Takahashi, Akio Ikeda. Cortico-cortical evoked potential by single-pulse electrical stimulation is a generally safe procedure. *Clin Neurophysiol*, in press.
  - 8) Maria Luisa Saggio, Dakota Crisp, Jared M Scott, Philippa Karoly, Levin Kuhlmann, Mitsuyoshi Nakatani, Tomohiko Murai, Matthias Dümpelmann, Andreas Schulze-Bonhage, Akio Ikeda, Mark Cook, Stephen V Gliske, Jack Lin, Christophe Bernard, Viktor Jirsa, William C Stacey. A taxonomy of seizure dynamotypes. *Elife* 2020;9:e55632.
  - 9) Siming Chen, Satomi Yoshida, Riki Matsumoto, Akio Ikeda, Koji Kawakami. Prescription patterns of antiepileptic drugs for adult patients with newly diagnosed focal epilepsy from 2006 to 2017 in Japan. *Epilepsy Res* 2021;169:106503.
  - 10) Masayuki Honda, Akihiro Shimotake, Takefumi Hitomi, Akira Kuzuya, Ryosuke Takahashi, Akio Ikeda. “Eating, Laughing, and Tonic Seizing”, that is a Laughter-induced Syncope in Elderly. *Neurology and Clinical Neuroscience* 2020;9:140-142
  - 11) Takao Namiki, Ichiro Tsuda, Satoru Tadokoro, Shunsuke Kajikawa, Takeharu Kunieda, Riki Matsumoto, Masao

- Matsuhashi, Akio Ikeda. Mathematical structures for epilepsy: High-frequency oscillation and interictal epileptic slow (red slow). *Neurosci Res* 2020;156:178-187.
- 12) Jong-Hyeon Seo, Ichiro Tsuda, Young Ju Lee, Akio Ikeda, Masao Matsuhashi, Riki Matsumoto, Takayuki Kikuchi, Hunseok Kang. Pattern Recognition in Epileptic EEG Signals via Dynamic Mode Decomposition. *Mathematics* 2020;8:481.
- 13) Tomohiko Murai, Takefumi Hitomi, Masao Matsuhashi, Riki Matsumoto, Yuki Kawamura, Masutaro Kanda, Ryosuke Takahashi, Akio Ikeda. Scalp EEG Could Record Both Ictal Direct Current Shift and High-Frequency Oscillation Together Even With a Time Constant of 2 Seconds. *J Clin Neurophysiol* 2020;37:191-194.
- 14) Taku Inada, Katsuya Kobayashi, Takayuki Kikuchi, Masao Matsuhashi, Riki Matsumoto, Yuki Takahashi, Takuro Nakae, Sumiya Shibata, Yukihiro Yamao, Masako Daifu, Jumpei Togawa, Kazumichi Yoshida, Takeharu Kunieda, Kobayashi K, Akio Ikeda, Susumu Miyamoto. Effects of a stable concentration of propofol upon interictal high-frequency oscillations in drug-resistant epilepsy. *Epileptic Disord* 2020, in press.
- 15) Takeshi Inoue, Katsuya Kobayashi, Riki Matsumoto, Morito Inouchi, Masaya Togo, Jumpei Togawa, Kiyohide Usami, Akihiro Shimotake, Masao Matsuhashi, Takayuki Kikuchi, Kazumichi Yoshida, Hisashi Kawawaki, Nobukatsu Sawamoto, Takeharu Kunieda, Susumu Miyamoto, Ryosuke Takahashi, Akio Ikeda. Engagement of cortico-cortical and cortico-subcortical networks in a patient with epileptic spasms: An integrated neurophysiological study. *Clin Neurophysiol* 2020;131:2255-2264
- 16) Mitsuyoshi Nakatani, Riki Matsumoto, Katsuya Kobayashi, Takefumi Hitomi, Morito Inouchi, Masao Matsuhashi, Masako Kinoshita, Takayuki Kikuchi, Kazumichi Yoshida, Takeharu Kunieda, Susumu Miyamoto, Ryosuke Takahashi, Nobutaka Hattori, Akio Ikeda. Electrical Cortical Stimulations Modulate Spike and Post-Spike Slow-Related High-Frequency Activities in Human Epileptic Foci. *Clin Neurophysiol* 2020;131:1741-1754.
- 17) Nancy Volkens, Samuel Wiebe, Ali Akbar Asadi - Pooya, Ganna Balagura, Patricia Gómez - Iglesias, Alla Guekht
- 18) Julie Hall, Akio Ikeda, Nathalie Jetté, Nirmeen A. Kishk, Peter Murphy, Emilio Perucca, Juan Carlos Pérez - Poveda, Emmanuel O. Sanya, Eugen Trinkka, Dong Zhou, J. Helen Cross: The initial impact of the SARS - CoV - 2 pandemic on epilepsy research, *Epilepsia Open*, 2021 (in press)
- 19) 高谷美和, 邊見名見子, 大井和起, 池田昭夫. てんかん患者での光くしゃみ反射:てんかん性の光過敏性との異同は? *脳神経内科* 2020;92:1-2.
- 20) 真田悠希, 梶川駿介, 小林勝哉, 葛谷聡, 松本理器, 池田昭夫, 高橋良輔. 発作時カタトニア (ictal catatonia) を呈した非けいれん性てんかん重積の一例. *臨床神経* 2020, in press.
- 21) 井上岳司, 小林勝哉, 宇佐美清英, 下竹昭寛, 井内盛遠, 酒井達也, 池田昭夫, 高橋良輔. 新規抗てんかん薬での paradoxical effect : レベチラセタムによる発作抑制効果がUカーブを示した3例の

- 検討. 臨床神経 2020, in press.
- 22) 齋藤和幸, 大井和起, 稲葉 彰, 小林正樹, 池田昭夫, 和田義明. 長期経過で持続した Lance-Adams 症候群の重症ミオクローヌスにペランパネルが奏効した 1 例. 臨床神経 2021;61:18-23.
  - 23) 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 1 例. 臨床神経 2020;60:362-266.
  - 24) 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脱分極(cortical spreading depolarizations; CSD)が記録された 1 例. 臨床神経 2020;60:473-478.
  - 25) 千葉智哉, 邊見名見子, 音成秀一郎, 高田和城, 池田昭夫, 高橋良輔, 横江勝. 一過性てんかん性健忘の発作時脳波記録: 非ヘルペス性辺縁系脳炎に出現した 1 例. 臨床神経 2020;60:446-451.
  - 26) 林梢, 井上岳司, 九鬼一郎, 碓井太雄, 池田昭夫, 神田益太郎. 神経調節性失神に伴うけいれん性失神(convulsive syncope)と特発性全般てんかんに伴う全般強直間代発作(convulsive seizure)の並存・移行と判断された 1 例. 臨床神経 2020;60:627-630.
- 書籍
- 1) 池田昭夫主編集: てんかん、早わかり！診療アルゴリズムと病態別アトラス、東京、南江堂、総ページ数: 222p, 2020
  - 2) 音成秀一郎、池田昭夫: 脳波判読オープンキャンパス: 誰でも学べる 7 step、東京、診断と治療社、総ページ,300p, 2021
  - 3) 本多正幸(分担執筆), 池田昭夫編集. 「神経線維腫症 I 型」てんかん, 早わかり！診療アルゴリズムと病態別アトラス, 南江堂 2020,p32-33.
  - 4) 本多正幸(分担執筆), 池田昭夫編集. 「神経皮膚症候群(結節性硬化症)」てんかん, 早わかり！診療アルゴリズムと病態別アトラス, 南江堂 2020, p34-35.
  - 5) 小林勝哉(分担執筆), 池田昭夫編集. 「第 II 章 1. 診断の手順とポイント」てんかん, 早わかり！診療アルゴリズムと病態別アトラスてんかん, 早わかり！診療アルゴリズムと病態別アトラス, 南江堂 2020, p78-82.
  - 6) 武山博文, 宇佐美清英, 松本理器. 「抗てんかん薬」脳科学辞典(web), 2020.
  - 7) 池田昭夫: ミオクローニー発作, 今日の疾患辞典(仮), 株式会社プレジジョン, 2020 WEB 書籍
  - 8) 池田昭夫: 進行性ミオクローヌステんかん, 今日の疾患辞典(仮), 株式会社プレジジョン, 2020 WEB 書籍
  - 9) 池田昭夫: てんかん重積, 今日の疾患辞典(仮), 株式会社プレジジョン, 2020 WEB 書籍
- G. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得  
なし
  2. 実用新案登録  
なし
  3. その他  
なし

ドラベ症候群の診断基準と、てんかんの食事療法の普及状況に関する研究

分担研究者 今井克美 国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター 副院長

研究要旨

診断基準に合致しない2症例の解析によりドラベ症候群の診断基準の再検討を行った。てんかんの食事療法中の患者がてんかん以外の急性疾患・慢性疾患のためにてんかん食導入とは異なる病院に入院する可能性があるため、全国の2501病院に対しててんかん食への対応状況を調査するアンケートを実施した。解析は2021年度に行う。

A. 研究目的

1) ドラベ症候群の診断基準と治療における問題点を明らかにすることで、より適切な診断基準と治療指針を作ること

2) てんかんの食事療法（ケトン食などのてんかん食）に対する全国の病院における対応状況を調査し、てんかんの食事療法を施行中の小児もしくは成人が何らかの急性・慢性疾患で食事療法導入病院とは異なる病院へ入院する必要が生じた際に生じる問題解決へ向けての情報を収集する。

3) 稀少てんかんレジストリを継続することで、稀少てんかんの本邦における実態を明らかにする。

B. 研究方法および倫理面への配慮

1) 現在のドラベ症候群診断基準を満たすにも関わらず実際にはドラベ症候群ではなかった症例を集積することにより、特異度と感度を両立する診断基準の確立を目指す。海外で承認されているが本邦では未承認の抗てんかん薬について臨床試験の実施に向けて調整を継続する。

2) 全国の大学病院、地方自治体病院、その他

の公的病院、民間病院を含む2,501病院へ、てんかん食への今までの対応状況と今後の対応予定を調査するアンケートを院内倫理委員会の承認を得て送付した。新型コロナ流行が落ち着くのを待って2021年3月上旬に発送し、アンケート回収は次年度に持ち越されることになる。次年度にアンケート結果を解析予定である。

3) 1, 2) とともに個人の特定につながる情報は扱わなかった。3) についてはオプトアウトによる参加拒否を可能にしている。

C. 研究結果

1) ドラベ症候群の診断基準を満たすが、その他のてんかん（CSWSを伴うてんかん、遊走焦点発作を有する乳児てんかんが各1例）を2例認めた。これらを除外するためには、乳児期の脳波では顕著な脳波異常を認めないことを診断基準に追加することが妥当と考えられた。本邦未承認薬の臨床試験はフェンフルミンが組み入れを終えて長期追跡期間に入っており、今後はカンナビジオールの臨床試験開始へ向けて関係省庁・機関とも調整していく予定である。

2) 全国の2501病院におけるてんかんの食事

療法への対応状況に関するアンケート結果は2021年3月末の時点で280部が回収されており、次年度に回収されるものも含めて次年度に解析する予定である。

3) 稀少てんかんレジストリへの登録は静岡てんかん・神経医療センターからは1396名に達し、登録総数2984名の46.7%を占めている。ドラベ症候群の登録は60名で、登録総数107名の56.1%を占めている。

#### D. 考察

1) ドラベ症候群の診断基準は世界的には確立されたものはなく、引き続きより適切な診断基準になるよう検討が必要であるが、稀少てんかんレジストリへのドラベ症候群の登録はまだ107例と決して多くはなく、今後の症例登録の増加によって。質を高めることが期待される。本邦未承認薬の臨床試験についても本レジストリのデータ活用を検討している。

2) 病院の運営母体（大学病院、地方自治体病院、その他の公的病院、民間病院）、病院の規模、主な診療科（小児科の有無など）によっても急性・慢性疾患患者に対するてんかん食への対応状況は異なると考えられ、各要因が及ぼす影響を明らかにすることができれば、てんかん食に対応できる病院の増加につながることを考えると考えられる。

3) レジストリ登録は順調に進んでおり、新規発症者を中心に今後も登録を継続していく。

#### E. 結論

1) ドラベ症候群診断にあたって、診断基準が甘い場合には異なるてんかんが紛れ込むことによって異なるてんかんに対してドラベ症候群の治療が行われる可能性があるが、診断基準を厳しく設定すると非定型的なドラベ症候群が指定難病の対象から外れることにもつながるため、より正確な診断基準を設定する

必要がある。診断の false positive, false negativeな症例について今後も検討が必要である。

2) てんかん食への全国の一般病院、リハビリ病院における対応状況の調査によって、てんかん食に対する認識の改善が期待でき、対応できる病院が増えることが期待できる。

3) レジストリは順調に継続することができしており、さらに症例登録が進むことで二次調査への発展を期待できる。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表

##### 論文発表

- 1) Yamamoto Y, Shiratani Y, Asai S, Usui N, Nishida T, Imai K, Kagawa Y, Takahashi Y. Pharmacokinetics, tolerability, and clinical effectiveness of perampanel in Japanese patients with epilepsy. Seizure. 2020; 83: 181-186.
- 2) Yamamoto Y, Terada K, Araki Y, Fukushima Y, Imai K, Kagawa Y, Takahashi Y. Therapeutic Monitoring of Lacosamide in Japanese Patients With Epilepsy: Clinical Response, Tolerability, and Optimal Therapeutic Range. Ther Drug Monit. 2020; 42: 754-759. Kimizu T, Takahashi Y, Oboshi T, Horino A, Omatsu H, Koike T, Yoshitomi S, Yamaguchi T, Otani H, Ikeda H, Imai K, Shigematsu H. Methylprednisolone pulse therapy in 31 patients with refractory epilepsy: A single-center retrospective analysis. Epilepsy Behav. 2020;109:107-116

- 3) Akiyama T, Hyodo Y, Hasegawa K, Oboshi T, Imai K, Ishihara N, Dowa Y, Koike T, Yamamoto T, Shibasaki J, Shimbo H, Fukuyama T, Takano K, Shiraku H, Takeshita S, Okanishi T, Baba S, Kubota M, Hamano SI, Kobayashi K. Pyridoxal in the Cerebrospinal Fluid May Be a Better Indicator of Vitamin B6-dependent Epilepsy Than Pyridoxal 5'-Phosphate. *Pediatr Neurol.* 2020; 113: 33-41.
- 4) Kuhara T, Akiyama T, Ohse M, Koike T, Shibasaki J, Imai K, Cooper AL. Identification of new biomarkers of pyridoxine-dependent epilepsy by GC/MS-based urine metabolomics. *Anal Biochem.* 2020; 604: 113739. doi: 10.1016

学会発表

なし

啓発にかかると活動

・2021/1/24に「てんかん重積における類粘膜ミダゾラム製剤使用法」についてドラベ症候群患者家族会対象にウェブ講演を実施した

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし



稀少てんかんに関する包括的研究

研究分担者 石井敦士 福岡大学医学部 准教授

研究概要

「稀少てんかんレジストリ」に疾患遺伝子変異情報を提供するため、ドラベ症候群、PCDH19関連てんかん、発達性てんかん性脳症、焦点性てんかん、自然終息性家族性非家族性乳児てんかん、自然終息性家族性非家族性新生児てんかん、素因性全般てんかんの遺伝子解析を行った。キャプチャードエクソームシーケンスをてんかんで報告されている114の遺伝子の変異の有無を検索した。更に遺伝子変異同定が同定されなかった症例はエクソーム解析を行った。研究方法は福岡大学医の倫理委員会で審議され承認されている。発達性てんかん性脳症では2例目の報告となる遺伝子異常や新規の遺伝子の異常がみられた。

A. 研究目的

「稀少てんかんレジストリ」に疾患遺伝子変異情報を提供して、その情報をもとに、また他のレジストリと連携しつつ、てんかんが主症状である23の指定難病および類縁疾患について診断基準、重症度分類、診療ガイドラインの策定・改訂を各学会と協力して行い、さらに、実態調査に基づいた包括的な難病医療ケア体制のサポート、関連研究基盤の整備、情報提供、教育・啓発活動を行う。このため、ドラベ症候群、PCDH19関連てんかん、発達性てんかん性脳症、焦点性てんかん、自然終息性家族性非家族性乳児てんかん、自然終息性家族性非家族性新生児てんかん、素因性全般てんかんといった遺伝子異常が原因と考えられる症例に対して遺伝子解析を行う。

B. 研究方法

ドラベ症候群、PCDH19関連てんかん、発達性てんかん性脳症、焦点性てんかん、自然終息性家族性非家族性乳児てんかん、自然終息性家族性非家族性新生児てんかん、素因性全般てんかん

と臨床診断された症例に対して、両親を含めたトリオ検体を収集した。

2020年4月から9月までに78症例に次世代シーケンサーを用いた、キャプチャードエクソームシーケンスを実施した。具体的には発端者の検体に対しアジレントのハロプレックスを用いて、114のてんかんで報告されている遺伝子の変異の有無を検索した。114の遺伝子には、*SCN1A*, *2A*, *8A*, *1B*等のNa<sup>+</sup>チャンネル遺伝子、*GABRG2*等のGABA<sub>A</sub>受容体関連の遺伝子、*CACNA1A*, *ATPIA2*, *SCN1A*, *PRRT2*, *PCDH19*, *KCNQ2*, *KCNQ3*, *KCNT1*等様々な候補遺伝子が含まれている。同定されなかった症例ではエクソーム解析を行った。

（倫理面への配慮）

研究対象者に対する人権擁護上の配慮のため、本研究方法による研究対象者に対する不利益、危険性の排除や説明と同意（インフォームド・コンセント）を十分行ったのち、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（平成25年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号）、人を対象とする医学系研究に関する倫理

指針（平成26年文部科学省・厚生労働省告示第3号）に基づき、すべての検体を匿名化された状態で遺伝子解析を行った。本研究は福岡大学医の倫理委員会で承認された方法により行われた。

#### C. 研究結果

2020年4月から9月までに78症例中、臨床的にDravet症候群またはPCDH19関連てんかんを疑われた症例は45症例だった。114遺伝子のキャプチャーエクソームシーケンスでは、45症例中19症例に遺伝子異常を認めた。*SCN1A*遺伝子に16症例、*CACNA1A*、*CDKL5*、*KCNH5*には各1症例づつ認め、*PCDH19*遺伝子にはみられなかった。

遺伝子異常が見られなかった26症例でのエクソームでは1症例に新規遺伝子の異常と先に1症例が報告された遺伝子の異常が見られた。

#### D. 考察

エクソーム解析の結果より、新規遺伝子の1例報告であり病的バリエーションと判定できなかったが、今回2症例目が同定され、病的バリエーションをもつ遺伝子と判断できた。新規遺伝子は、自閉スペクトラム症と言語発達遅滞を症状とする神経発達症で報告されている遺伝子で、てんかん患者での報告は見られなかった。

#### E. 結論

Dravet症候群やPCDH19関連てんかんが疑われる症例で遺伝子変異の同定率は高くなかった。女性のみで発症するPCDH19関連てんかんの頻度は低かった。

エクソーム解析を行ったDravet症候群の中に過去に1例報告されたカリウムイオンチャネル遺伝子、神経発達症を主とする疾患で同定された遺伝子がみられた。てんかんと神経発達症の分子病態の共通性が示唆された。

研究により得られた成果の今後の活用・提供：得られた成果と表現型の相関を検討するとともに、てんかん病型を前向きに検討していく。

#### F. 健康危険情報

特記すべきことなし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Shibata M, Ishii A, Goto A, Hirose S. Comparative characterization of PCDH19 missense and truncating variants in PCDH19-related epilepsy. *Journal of human genetics*. 2020.
- 2) Shibata A, Kasai M, Terashima H, Hoshino A, Miyagawa T, Kikuchi K, Ishii A, Matsumoto H, Kubota M, Hirose S, Oka A, Mizuguchi M. Case-control association study of rare nonsynonymous variants of SCN1A and KCNQ2 in acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion. *J Neurol Sci*. 2020;414:116808.
- 3) Kasai M, Shibata A, Hoshino A, Maegaki Y, Yamanouchi H, Takanashi JJ, Yamagata T, Sakuma H, Okumura A, Nagase H, Ishii A, Goto T, Oka A, Mizuguchi M. Epidemiological changes of acute encephalopathy in Japan based on national surveillance for 2014-2017. *Brain & development*. 2020;42(7):508-14.
- 4) Hoshino H, Takayama K, Ishii A, Takahashi Y, Kanemura H. Glucose transporter type 1 deficiency syndrome associated with autoantibodies to glutamate receptors. *Brain &*

development. 2020;42(9):686-90.

- 5) Hirose S, Tanaka Y, Shibata M, Kimura Y, Ishikawa M, Higurashi N, Yamamoto T, Ichise E, Chiyonobu T, Ishii A. Application of induced pluripotent stem cells in epilepsy. Mol Cell Neurosci. 2020;108:103535.

## 2. 学会発表

なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

### 1. 特許取得

該当なし

### 2. 実用新案登録

該当なし

### 3. その他

該当なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
研究分担報告書

乳児期発症難治性てんかんにおける入浴、水泳に関する研究

分担研究者 伊藤 進 東京女子医科大学小児科 准講師

研究要旨

てんかんのある患者において溺死は主要な死因のひとつであり、小児患者においても入浴中や水泳中の適切な監視が溺死の予防に重要となるが、本邦におけるその実態についてはいまだに明確となっていない。我々はてんかん患者家族会と共同で、乳児期発症難治性てんかんにおける、家庭での入浴、保育・療育・教育機関での水泳について、溺水事故の予防啓発を兼ねて実態調査を実施した。2020年12月1日～31日に、ドラベ症候群患者家族会、ウエスト症候群患者家族会に所属する患者保護者を対象に、てんかんと入浴、水泳に関する無記名形式のインターネット・アンケート調査を実施した。家庭での入浴に関する調査においては、Dravet症候群（DS）96名、West症候群（WS）90名の計186名より回答を得た。入浴による発作誘発はDS92.7%、WS10.0%（ $p < 0.0001$ ）に認められた。DS9名（9.4%）、WS4名（4.4%）の計13名（7.0%）に溺水の経験があり、うち12名は浴室内で家族同伴中であった。溺水のリスクについては35.1%、入浴時の見守りについては31.5%の保護者のみが、主治医からの説明があった・ややあったと回答した。保育・療育・教育機関での水泳に関する調査においては、DS79名、WS37名の計116名より回答を得た。84.5%が水泳に参加していた。水泳による発作誘発はDS24.7%、WS0.0%（ $p < 0.001$ ）に認められた。DS5名（6.4%）、WS1名（2.7%）の計6名（5.2%）に溺水の経験があり、うち5名（1名不詳）はプール内で監視者同伴中であった。主治医からの水泳の参加や見守りについての説明があった・ややあったと回答した保護者は36.0%のみであった。乳児期発症難治性てんかんのある小児患者においては、約20人に1人以上に溺水の経験があること、監視者が同伴していても溺水の可能性があること、溺水の予防のためには主治医から家族および施設への一層の説明と指導、指示が必要である。

研究協力者

西川愛子 東京女子医科大学 小児科助教

A. 研究目的

てんかんのある患者においては、溺死は主要な死因のひとつであり、その死亡率は0.43/1,000 観察人年、標準化死亡比は18.0と報告されている。また、小児患者を含むコホートにおける標準化死亡比は7.76と、小児患者を含まないコホートにおける標準化死亡比の20.04と比較して0.39倍となることから、監視者の存在により死亡率が低下すると推察

されている<sup>1)</sup>。また、様々な慢性疾患のあり溺死した小児患者のコホートにおいては、18.9%が浴槽、32.1%がプールで溺死しており、唯一、てんかんのある小児患者のみで溺死のリスクが上昇しており、他方、適切な監視がなされていて溺死した小児患者はいなかったと報告されている<sup>2)</sup>。

よって、てんかんのある小児患者においては、入浴中や水泳中の適切な監視が溺死の予防に重要となるが、本邦におけるその実態についてはいまだに明確となっておらず、ガイドライン等も策定されていない。そこで、我々

はてんかん患者家族会と共同で、乳児期発症難治性てんかんにおける、家庭での入浴、保育・療育・教育機関での水泳について、溺水事故の予防啓発を兼ねて実態調査を実施した。

## B. 研究方法

2020年12月1日～31日に、本邦における主要な乳児期発症難治性てんかんの患者家族会である、ドラベ症候群患者家族会、ウエスト症候群患者家族会に所属する患者保護者を対象に、てんかんと入浴、水泳に関する無記名形式のインターネット・アンケート調査 (SurveyMonkey, San Mateo, CA, U.S.A., <https://jp.surveymonkey.com/>) を実施した (資料 II-7-1)。なお、本調査は、本学倫理審査委員会 (承認番号 2020-0004)、各患者家族会理事会の承認の上で患者保護者より同意を得た。

## C. 研究成果

### a. 家庭での入浴に関する調査

Dravet 症候群 (DS) 96 名、West 症候群 (WS) 90 名の計 186 名より回答を得た。年齢は 0～15 歳 (中央値 6 歳)、うち男児 47.3% であった。発作頻度は毎日 27.4%、週 1 回以上 10.8%、月 1 回以上 19.4%、月 1 回未満 22.0%、年 1 回未満 5.9%、2 年以上抑制 14.5%、また、抗てんかん薬内服数は 0～7 剤 (中央値 3 剤) であった。入浴による発作誘発は DS92.7%、WS10.0% (カイ二乗検定、 $p < 0.0001$ ) に認めた。入浴中の発作頻度は毎日 4.3%、週 1 回以上 5.4%、月 1 回以上 9.7%、月 1 回未満 23.2%、年 1 回未満 8.6%、2 年以上なし 23.8%、既往なし 24.9% であった。DS9 名 (9.4%)、WS 4 名 (4.4%) の計 13 名 (7.0%) に溺水の経験 (1～20 回、中央値 3 回) があった。12 名は浴室内で家族同伴中、1 名は浴室外から家族見守りにあり、うち 3 名は病院受診 (1 名 1 回、2 名 2 回、い

ずれも入院なし) を必要とした。てんかんによる溺死のリスクについて 84.9% の保護者が 2 倍以上との知識があったが、溺水のリスクについては 35.1%、入浴時の見守りについては 31.5% の保護者のみが、主治医からの説明があった・ややあったと回答した。

### b. 保育・療育・教育機関での水泳に関する調査

DS79 名、WS37 名の計 116 名より回答を得た。年齢は 0～14 歳 (中央値 6 歳)、うち男児 47.4% であった。発作頻度は毎日 12.1%、週 1 回以上 21.7%、月 1 回以上 30.4%、月 1 回未満 6.1%、年 1 回未満 20.0%、2 年以上抑制 9.6%、また、抗てんかん薬内服数は 0～6 剤 (中央値 3 剤) であった。84.5% が水泳に参加していた。監視体制は、24.5% が通常、16.3% がプールサイドから監視者加配、67.3% がプール内に同伴者加配、13.3% が水泳帽色変更 (重複あり) していた。水泳による発作誘発は DS24.7%、WS0.0% (カイ二乗検定、 $p < 0.001$ ) に認めた。水泳中の発作頻度は毎日 4.1%、週 1 回以上 11.2%、月 1 回以上 9.2%、月 1 回未満 8.2%、年 1 回未満 8.2%、2 年以上なし 11.2%、既往なし 48.0% であった。DS5 名 (6.4%)、WS1 名 (2.7%) の計 6 名 (5.2%) に溺水の経験 (1～8 回、中央値 2.5 回) があった。5 名 (1 名不詳) はプール内で監視者同伴中にあり、うち 1 名は病院受診 (2 回、入院なし) を必要とした。主治医からの水泳の参加や見守りに関する説明があった・ややあったと回答した保護者は 36.0% のみであった。また、主治医から施設への指示方法は書面 40.0%、口頭 42.7%、なし 17.3% であった。

## D. 考察

本調査の結果から、主要な乳児期発症難治性てんかんである Dravet 症候群および West 症候

群のある小児患者においては、本邦においても、入浴中には7%、水泳中には約5%と、約20人に1人以上に1回以上の溺水の経験があることが明確となった。また、入浴中には浴室内で家族同伴下においても、水泳中にはプール内で監視者同伴下においても、溺水のリスクがあることが明確となった。さらに、Dravet症候群においては、既知である入浴による発作誘発のみならず、水泳によっても発作が誘発されることが示唆された。よって、さらなる溺水の予防のためには、発作の頻度、発作型等により個別化した対応と、監視中における一層の注意が必要と考えられる。

また、溺水のリスクについて、8割以上の保護者に適切な知識があると考えられたが、一方、6割以上の保護者が主治医からの説明が十分にはなかったと感じており、主治医から施設への書面による指示も4割に留まることから、さらなる溺水の予防のためには、主治医から家族および施設への一層の説明と指導、書面による指示が必要であると考えられる。

ただし、今回の調査は、てんかんのある患者のうち乳児期発症難治性てんかんのある小児患者の一部のみを対象としていることから、本邦における実態をさらに明確とし、ガイドラインを策定していくためには、様々なてんかんのある小児患者を対象とした全国規模の実態調査が必要と考えられる。

#### E. 結論

乳児期発症難治性てんかんのある小児患者においては、約20人に1人以上に溺水の経験があること、監視者が同伴していても溺水の可能性があること、溺水の予防のためには主治医から家族および施設への一層の説明と指導、指示が必要である。

#### 文献

1) Bell GS, Gaitatzis A, Bell CL, Johnson AL, Sander JW. Drowning in people with epilepsy: how great is the risk? *Neurology* 2008;71:578-582.

2) Franklin RC, Pearn JH, Peden AE. Drowning fatalities in childhood: the role of pre-existing medical conditions. *Arch Dis Child* 2017;102:888-893.

研究により得られた成果の今後の活用・提供：てんかんにおける溺水に関する全国規模の実態調査の基礎資料として活用していく。また、学会、患者向け公開講座等においててんかんと溺水の啓発活動に活用していく。

#### F. 健康危険情報

なし。

#### G. 研究発表

##### 論文発表

1) Shimomura R, Ito S\*, Kurotaki N, Saito K, Nagata S. Psychogenic seizures in a child with infantile convulsions and choreoathetosis. *Pediatr Int* 2021 Mar 1 [accepted]

2) Suzuki Y, Ito S\*, Otani Y, Nishikawa A, Eto K, Hara K, Oguni H, Nagata S. Unexpected elevation in valproic acid concentration and agranulocytosis in a patient with short-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Brain Dev* 2021 Feb 3 [in press]

3) Ito S, Nagumo K, Nishikawa A, Oguni H, Nagata S. Low-dose phenobarbital for epilepsy with myoclonic absences: A case report. *Brain Dev* 2021 Jan 15 [in press]

4) Korematsu S, Miyamoto Y, Muramatsu K,

- Yamanaka G, Hoshide M, Miyata R, Ito S, Shimokawa S, Mimaki M, Yamanouchi H. A fact-finding survey of the recommendation on sedation during physiological examinations such as electroencephalogram in Japan. *Brain Dev* 43:208-213, 2021.
- 5) 伊藤進. 小児・思春期てんかんの薬物治療. てんかん専門医ガイドブック (第2版). 日本てんかん学会 (編). 診断と治療社. 東京. p.168-170, 2020.
- 6) 伊藤進. ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん. てんかん専門医ガイドブック (第2版). 日本てんかん学会 (編). 診断と治療社. 東京. p.253-256, 2020.
- 7) 小川優里子, 伊藤進\*, 宮本卓哉, 西川愛子, 小國弘量, 永田智. バルプロ酸ナトリウムにより軽微な点状出血を伴うフィブリノゲン低下を呈したミオクロニー脱力発作を伴うてんかんの一例. *東女医大誌* 2020;90:132-136, 2020
- 8) 山田紗也子, 伊藤進\*, 永田智. 「小児の鎮静」の将来. *小児科診療* 83:1802-1804, 2020.
- 9) 伊藤進, 西川愛子. てんかん児の就園をめぐる問題. *Epilepsy* 14:34-36, 2020.
- 10) Nishikawa A, Otani Y, Ito S, Nagata S, Shiota M, Takanashi J, Nakashima M, Saitsu H, Matsumoto N, Oguni H. A de novo GABRB2 variant associated with myoclonic status epilepticus and rhythmic high-amplitude delta with superimposed (poly) spikes (RHADS). *Epileptic Disord* 22:476-481, 2020
- 11) 伊藤進. てんかんとケトン食. *Nutrition Care* 13:10-16, 2020.

\* Corresponding author

#### 学会発表

- 1) 西川愛子, 伊藤進, 柳下友映, 大谷ゆい, 永田智. West症候群の断薬例に対する臨床像についての検討. 第62回日本小児神経学会学術集会. 2020年8月19日
- 2) Ito S. Burden of developmental and epileptic encephalopathy (DEE) -affected children on families, nursery schooling, and employment in Japan. *International Symposium of the Pathophysiology of Developmental and Epileptic Encephalopathy (ISDEE2020)*. Jun 21 2021.

#### 教育・啓発事業にかかる実績：

- 1) 伊藤進. ドラベ症候群の遺伝子 (学的) 検査と最新治療. DFK2020 (ドラベ症候群患者家族会). 2020年9月6日
- 2) 伊藤進. 乳幼児てんかんの治療と日常生活—ケトン食療法から保育所通園まで—. 赤ちゃんのてんかんファミリーサポートセミナー (日本てんかん協会東京都支部). 2021年3月6日

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

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

## 資料 II-7-1 てんかんのある小児における水泳・入浴のアンケート調査

### 研究の背景と目的及び意義

小児においては、「不慮の事故」は主要な死因の一つであり、平成28年度の小児の死因においては、0歳の第4位、1~4歳の第2位、5~9歳の第2位、10~14歳の第3位と、いずれの年齢層においても高い順位を占めている。その中でも、「溺死」は平成22年から平成26年の5年間で1~14歳のいずれの年齢においても不慮の事故の原因として2~3位を占めており、計466件の溺死事故が発生している。また、溺死事故の発生場所として、屋外(自然の水域)が189件(40.6%)、浴槽内が165件(35.4%)、プールが13件(2.8%)、その他・詳細不明が99件(21.2%)と報告されている(文献1)。てんかんのある小児においては、特に溺死のリスクが高いことが報告されており、例えば、オーストラリアにおける10年間にわたる0~14歳の溺死した全小児を対象とした調査においては、小児疾患のうちではてんかんのみが溺死の危険因子(相対リスク2.4~5.8)として報告されている(文献2)。しかし、本邦においては、てんかんのある小児における溺死事故の実態は明確となっておらず、保育・教育施設における管理方法のガイドラインや、患児や保護者への教育・指導のガイドラインも作成されていない。そこで、本研究においては、てんかんのある小児について、保育・教育施設における水泳、家庭における入浴の実態を明確とすることを目的とする。また、それらの実態が明確となることにより、てんかんのある小児における、保育・教育施設における水泳の管理方法や、家庭における入浴の教育・指導が確立し、最終的には溺死事故を減少させることができる意義があると確信する。

### 研究対象者および適格性の基準

(1) 研究対象者 東京女子医科大学小児科に通院中または入院中のてんかん患者及びその保護者、及び、研究協力機関(下記)に所属するてんかん患者及びその保護者を対象とする。

#### (2) 選択基準

1 てんかんと診断されている患者及びその保護者

2 本研究の参加にあたり十分な説明を受けた後、十分な理解の上、患者本人(代諾者が必要な場合は代諾者)の自由意思による文書同意が得られた患者 上記1~2をすべて満たす患者を対象とする。

#### (3) 除外基準

1 研究責任者が研究対象者として不適当と判断した患者

(4) 代諾者による同意が必要な研究対象者とその理由 本研究では未成年者を対象に加える。本研究の対象疾患の年齢構成を考えると、未成年者を研究対象者に加えなければ研究自体の遂行が困難であると判断されるためである。尚、代諾者としては、研究対象者の家族構成等を勘案して、研究対象者の意志および利益を代弁できると考えられる者を選択することを基本とし、以下の者とする。患者の保護者(父母、祖父母)

### 研究の内容

(1) 東京女子医科大学倫理委員会及び研究協力機関理事会の承認

本研究は、東京女子医科大学倫理委員会及び各研究協力機関理事会等の承認後に開始する (2) 研究のためのアンケート調査項目

年齢、性別、居住地、てんかん(診断、発症年齢、発作型、頻度、誘因)、抗てんかん薬、合併症(身体障害、精神障害、発達遅滞、医療的ケア、他)、保育・教育施設(種別、告知、指示)、主治医(説明、



指示)、水泳参加方法、入浴方法、見守り方法、溺水既往、溺水知識

(3) 研究対象者からの試料の採取とその測定項目 1 試料の採取

使用しない

(4) 研究終了後の対応 本研究終了後は、この研究で得られた成果も含めて、研究責任者は研究対象者に対し最も適切と考える医療を提供する。

(5) アンケート調査の募集方法及び収集方法

東京女子医科大学小児科においては、研究責任者、研究分担者、担当医師が研究対象者(患者の保護者)に同意説明文書(別添)を配布する。

研究協力機関においては、研究責任者より各研究協力機関代表に同意説明文書を郵送もしくはメール添付し、各研究協力機関代表より研究対象者(患者の保護者)に同意説明文書を郵送配布もしくはメール配布のみする。

アンケート調査は、学術アンケート調査において汎用されている、SurveyMonkey(<https://jp.surveymonkey.com/>)により収集する。アンケート内容には氏名、生年月日等の個人情報含まれず、回答は TLS 暗号化プロトコルにより暗号化され送信される。

アンケート結果は、東京女子医科大学小児科のみが収集し、各研究協力機関は閲覧できない。

評価項目(エンドポイント)

(1) 主要評価項目

溺水の回数の平均値

(2) 副次的評価項目

- 1 溺水の回数と入浴の見守り方法との相関
- 2 溺水の回数と水泳の見守り方法との相関
- 3 溺水の回数とてんかん発作の重症度との相関

研究実施体制 本研究は以下の体制で実施する。

【研究代表者】

東京女子医科大学 小児科 伊藤 進 東京都新宿区河田町 8-1

【研究協力機関】

日本てんかん協会(会長 梅本里美)

ドラベ症候群患者家族会(会長 黒岩ルビー)

ウエスト症候群患者家族会(代表 本田香織)

てんかんのある子どもの保育・教育施設における水泳(2019 年度)のアンケート調査ご協力をお願い

私たちは、「てんかんのある小児における水泳・入浴のアンケート調査」という調査研究を行います。これまでに、てんかんのある子どもにおいては、溺水事故の危険性が高いことが明らかになっていますが、国内におけるてんかんのある子どもの溺水事故については、十分な見解が得られていません。そこで、このアンケート調査は、現在 1 歳以上 15 歳以下のてんかんのある子どものうち、2019 年度の水泳開始時点で保育・教育機関に通園・通学しており、その時点でてんかんを発症していた子

どもとその保護者の方を対象として、保育・教育施設における水泳の実態について調べることを主な目的として実施します。この研究についての説明をお読みいただき、研究の内容を十分にご理解いただいた上で、あなたの自由意思でこの研究に参加していただけるかどうかについてお決めください。

**【倫理審査について】** このアンケート調査研究は、東京女子医科大学倫理審査委員会において審査され、承認を受けて行われます。

研究期間は以下のとおりです。倫理審査委員会承認日から 2025 年 3 月 31 日まで

**【アンケートへのご協力について】** このアンケート調査へのご協力は自由意思です。ご協力いただける場合にはアンケートの同意確認欄にチェックをしてください。また、あなたのお子さんにも、このアンケート調査について理解が可能な範囲でご説明していただき、ご協力いただける場合には同様にこの同意確認欄にチェックをしてください。なお、このアンケート調査にご協力いただけない場合でも、あなたが不利益な対応を受けることは決してありません。このアンケートは無記名で回答いただきます。アンケート回収後に同意撤回した場合は、該当アンケートを特定することが困難であるため、データを除外できません。

**【資料の保管、廃棄方法について】** 回収したアンケートや研究に付随する資料は、研究終了後は 5 年間もしくは当該研究の結果の最終の公表について報告された日から 5 年を経過した日のいずれか遅い日までの期間、研究責任者が責任を持って適切な管理を行います。情報を廃棄する場合は、個人を識別できない状態で適切に廃棄いたします。

**【個人情報の取扱について】** 回収したアンケートは、研究責任者と研究分担者が研究の目的のみに利用し、その他の機関へ提供する事はありません。研究の成果は、学会や科学専門誌などの発表に使用される場合がありますが、名前など個人を特定するような情報が公表されることはなく、個人情報は守られます。

**【研究担当者と連絡先(相談窓口)】** この研究について、何か聞きたいことやわからないこと、心配なことがありましたら、以下の研究担当者におたずねください。

**【研究担当者】**

◎ 伊藤 進 平澤恭子 衛藤 薫 中務秀嗣 西川愛子 柳下友映 下村里奈 小川優里子

(◎ 研究責任者) 東京女子医科大学 小児科

**【連絡先】**

東京女子医科大学 小児科

住 所:東京都新宿区河田町 8-1

電 話:03-3353-8111(内線 36351)(東 3 階病棟)

03-3353-8111(内線 21125)(小児科外来)

**アンケートへのご回答**

現在 1 歳以上 15 歳以下のてんかんのある子どものうち、2019 年度の水泳開始時点で 保育・教育機関に通園・通学しており、その時点でてんかんを発症していた子どもとその保護者の方が対象となります。

以下のウェブサイトよりご回答ください。

- パソコン、タブレット、スマートフォンから回答することができます
- 質問は 4 ページ、計 46 問で構成されており、回答に 8 分程度のお時間をいただきます

● 回答を途中で中断した場合でも、同一の端末、ブラウザであれば、完了するまでは途中からの回答の再開がおおむね可能です(端末、ブラウザの設定により再開できない場合もあります)

## てんかんのある子どもの家庭における入浴のアンケート調査 ご協力をお願い

私たちは、「てんかんのある小児における水泳・入浴のアンケート調査」という調査研究を行います。これまでに、てんかんのある子どもにおいては、溺水事故の危険性が高いことが明らかになっていますが、国内におけるてんかんのある子どもの溺水事故については、十分な見解が得られていません。そこで、このアンケート調査は、15歳以下のてんかんのある子どもとその保護者の方を対象とし、家庭における入浴の実態について調べることを主な目的として実施します。この研究についての説明をお読みいただき、研究の内容を十分にご理解いただいた上で、あなたの自由意思でこの研究に参加していただけるかどうかについてお決めください。

【倫理審査について】 このアンケート調査研究は、東京女子医科大学倫理審査委員会において審査され、承認を受けて行われます。

研究期間は以下のとおりです。倫理審査委員会承認日から2025年3月31日まで

【アンケートへのご協力について】 このアンケート調査へのご協力は自由意思です。ご協力いただける場合にはアンケートの同意確認欄にチェックをしてください。また、あなたのお子さんにも、このアンケート調査について理解が可能な範囲でご説明していただき、ご協力いただける場合には同様にアンケートの同意確認欄にチェックをしてください。なお、このアンケート調査にご協力いただけない場合でも、あなたが不利益な対応を受けることは決してありません。このアンケートは無記名で回答いただきます。アンケート回収後に同意撤回した場合は、該当アンケートを特定することが困難であるため、データを除外できません。

【資料の保管、廃棄方法について】 回収したアンケートや研究に付随する資料は、研究終了後は5年間もしくは当該研究の結果の最終の公表について報告された日から5年を経過した日のいずれか遅い日までの期間、研究責任者が責任を持って適切な管理を行います。情報を廃棄する場合は、個人を識別できない状態で適切に廃棄いたします。

【個人情報の取扱について】 回収したアンケートは、研究責任者と研究分担者が研究の目的のみに利用し、その他の

機関へ提供する事はありません。研究の成果は、学会や科学専門誌などの発表に使用される場合がありますが、名前など個人を特定するような情報が公表されることはなく、個人情報は守られます。

【研究担当者と連絡先(相談窓口)】 この研究について、何か聞きたいことやわからないこと、心配なことがありましたら、以下の研究担当者におたずねください。

### 【研究担当者】

◎ 伊藤 進 平澤恭子 衛藤 薫 中務秀嗣 西川愛子 柳下友映 下村里奈 小川優里子

(◎ 研究責任者) 東京女子医科大学 小児科

### 【連絡先】

東京女子医科大学 小児科

住 所:東京都新宿区河田町8-1

電 話:03-3353-8111(内線 36351)(東 3 階病棟)

03-3353-8111(内線 21125)(小児科外来)

アンケートへのご回答

15 歳以下のてんかんのある子どもとその保護者の方が対象となります。

以下のウェブサイトよりご回答ください。

- パソコン、タブレット、スマートフォンから回答することができます
- 質問は 4 ページ、計 40 問で構成されており、回答に 7 分程度のお時間をいただきます
- 回答を途中で中断した場合でも、同一の端末、ブラウザであれば、完了するまでは途中からの回答の再開がおおむね可能です(端末、ブラウザの設定により再開できない場合もあります)

てんかんの死因に関する横断調査

研究分担者 神 一敬 東北大学大学院てんかん学分野 准教授

研究要旨

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

A. 研究目的

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

B. 研究方法

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

カルテなどの情報

- ・死因
- ・突然死の状況・場所・死亡時の姿勢、死亡の季節
- ・剖検の有無・種類
- ・背景情報（死亡時年齢、性別、発症年齢、てんかん分類、発達遅滞、主な発作型、全発作頻度、強直間代発作の頻度、てんかん重積の既往、

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

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

（倫理面への配慮）

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

C. 研究結果

2018年3月より症例登録が開始され、2021年3月時点で62例（0～99歳、男41例・女21例）の登録が完了している。死因の内訳はSUDEP 18例（29.0%）、病死 27例（43.5%）、自殺 5例（8.1%）、溺死（入浴中・浴槽内）3例（4.8%）、てんかん重積 3例（4.8%）、てんかん発作による外傷死・転落死 2例（3.2%）、不明 4例（6.5%）であった（資料II-8-1）。SUDEP 18例の死亡時の年齢は5～99歳まで広く分

布していた。16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10例、強直間代発作を有する例が11例と過半数を占めた。1年以上発作消失していた例が5例、抗てんかん薬の単剤療法を受けていた例が5例含まれていた（資料II-8-2）。

#### D. 考察

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

#### E. 結論

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

研究により得られた成果の今後の活用・提供：学会発表、論文掲載を行う。啓発活動に用いる。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表

論文発表

- 1) Gabriel F, Kakisaka Y, Jin K, Osawa S, Iwasaki M, Tominaga T, Nakasato N. External validation of the Epilepsy Surgery Grading Scale in a Japanese

cohort of patients with epilepsy.

Epileptic Disord 23:104-110, 2021 (PMID: 33570038)

- 2) Itabashi I, Jin K, Sato S, Suzuki H, Iwasaki M, Kitazawa Y, Kakisaka Y, Nakasato N. Initial delta and delayed theta/alpha pattern in the temporal region on ictal EEG suggests purely hippocampal epileptogenicity. Clin Neurophysiol 132:737-743, 2021 (PMID: 33561726)
- 3) Suzuki M, Jin K, Kitazawa Y, Fujikawa M, Kakisaka Y, Sato S, Mugikura S, Nakasato N. Diagnostic yield of seizure recordings and neuroimaging in patients with focal epilepsy without interictal epileptiform discharges. Epilepsy Behav 112:107468, 2020 (PMID: 33181891)
- 4) Ishida M, Jin K, Kakisaka Y, Kanno A, Kawashima R, Nakasato N. Awake state-specific suppression of primary somatosensory evoked response correlated with duration of temporal lobe epilepsy. Sci Rep 10:15895, 2020 (PMID: 32985579)

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

##### 1. 特許取得

なし。

##### 2. 実用新案登録

なし。

##### 3. その他

なし。

## 資料 II-8-1 てんかんの死因に関する横断調査

実施計画書 研究計画書番号: JRESG-COD

研究代表者

東北大学大学院 てんかん学分野/東北大学病院 てんかん科 神 一敬

Ver. 1 2017年10月31日 Ver. 1.1 2017年12月6日 Ver. 1.2 2017年12月25日 Ver. 1.3 2018年1月15日 Ver. 1.4 2020年11月25日

機密情報に関する注意 本研究計画書は、機密情報であり、本研究に参加する研究実施機関、研究責任者、研究分担者、CRC、研究審査委員会、臨床研究審査委員会、中央判定委員会、データセンター、モニター、監査 責任者・担当者、検査実施機関、開発業務受託機関等の研究関係者に対して提供されるものです。本研究計画書は、研究対象者に対して本研究の内容を説明する場合を除き、研究責任者の文書による同意なしに、いかなる第三者にも開示又は本研究の目的以外に利用することはできません。

### 1. 研究の目的

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

### 2. 研究の背景及び意義

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

SUDEPの年間1,000人当たりの発生率は海外の地域ベースの疫学研究で0.09-2.3件、てんかん専門施設における研究で1.1-9.3件と報告されているが、わが国における疫学調査は行われていない。SUDEPの危険因子として、1 高い発作頻度、2 強直間代発作の存在、3 抗てんかん薬の多剤併用、4 頻回の薬剤変更、5 怠薬や急な服薬中断、6 夜間監視の欠如、7 長い罹病期間、8 若年成人、9 男性などが挙げられているが、わが国での現状は把握されていない。

### 3. 研究対象者及び適格性の基準

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

#### 3.1. 研究対象患者

2018年1月(倫理委員会承認後)から2023年9月30日までに研究グループにおいて、てんかんと診断された症例のうち、死亡が確認された症例を対象とする。

### 3.2. 選択基準

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

### 3.3. 除外基準

- (1) 代諾者又は法定代理人などより研究協力に対する辞退の申し出がある患者

## 4. 研究の方法

### 4.1. 研究の種類・デザイン

横断研究

### 4.2. 研究・調査項目

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

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

### 4.3. 二重登録への対応

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

## 5. 評価項目

死因、突然死(SUDEP)死亡時の状況、剖検の有無およびその種類

## 6. 統計的事項

### 6.1. 目標症例数

120例

設定根拠：研究期間内に登録される症例数とする。2020年11月16日現在、参加医療機関11施設より52例の登録がある。登録期間延長に伴い参加医療機関増加を考慮し、1施設あたり約4-5例登録される見積もりで、120例ほどの登録が予想される。

### 6.2. 統計解析の方法

死因別の頻度集計を行う。死因別に患者背景、死亡時の状況について要約統計量または頻度集計を行う。



## 7. スケジュールあるいは研究期間

2018年1月(倫理委員会承認後)～西暦2023年9月30日

## 8. 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益

### 8.1. 負担並びに予測されるリスク

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

### 8.2. 予測される利益

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

## 9. 研究の変更、中止・中断、終了

### 9.1. 研究の変更

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

### 9.2. 試験の中止

以下のいずれかに該当する場合は、研究対象者の試験を中止する

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

### 9.3. 研究の中止、中断

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

### 9.4. 研究の終了

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

## 10. 研究の科学的合理性の根拠

本研究の目的について検討した研究は少ないため、横断研究で情報を収集する。目標症例数の設定根拠及び統計解析の方法は、6. 統計的事項に示す。

## 11. 研究対象者からインフォームド・コンセントを受ける手続き

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

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

## 12. 個人情報等の取扱い

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

## 13. 情報の保管及び廃棄の方法

研究責任者は、研究等の実施に関わる文書(申請書類の控え、通知文書、研究対象者識別コードリスト、症例報告書、その他データの信頼性を保証するのに必要な書類または記録など)を適切に保管する。本研究は、研究代表者が分担研究者となっている平成29年度厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業))「希少てんかんに関する調査研究(H29-難治等(難)一般-010)、代表:井上有史(国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター)」班(井上班)が主体となつて行う。井上班は全国30施設以上から成る多施設共同研究を実施する研究班であり、これまで3研究以上の臨床研究を実施してきた。データ管理はいずれも名古屋医療センターデータセンターが担当しており、本研究においても同じ電子データ収集システム(electronic data capture, EDC), "Ptosh"を用いて、電子的症例報告書(electronic case report form, eCRF)を構築した。eCRFを介して入手した被験者臨床情報等に関しては、研究実施中は研究代表者の指示の下、データセンターにて管理し、研究終了後は研究代表者にて、研究の終了について報告された日から5年を経過した日又は当該研究の結果について最終公表が行われた日から3年を経過した日のいずれか遅い日まで、適切に保管・管理される。原資料については参加施設にて上記と同等期間、適切に保管される。

#### 14. 研究機関の長への報告内容及び方法

以下の場合に文書にて研究機関の長に報告する。

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

#### 15. 研究対象者の費用負担、謝礼

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

#### 16. 研究結果の公表

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

#### 17. 研究資金及び利益相反

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

#### 18. 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応

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

研究代表者およびその連絡先は以下の通りである。

神 一敬

東北大学大学院 てんかん学分野

東北大学病院 てんかん科

〒980-8575 宮城県仙台市青葉区星陵町2-1 Tel: 022-717-7343, Fax: 022-717-7346

#### 19. 研究業務の委託

研究に関する業務の委託はない。

#### 20. 研究の実施体制

本研究は、研究代表者が分担研究者となっている平成29年度厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業))「希少てんかんに関する調査研究(H29-難治等(難)一般-010)、代表:井上有史(国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター)」班(井上班)が主体となって行う。井上班は全国30施設以上から成る多施設共同研究を実施する研究班であり、これまで3研究以上

の臨床研究を実施してきた。データ管理はいずれも名古屋医療センターデータセンターが担当しており、本研究における症例登録、データ管理、中央モニタリングも同センターが担当する。

#### 20.1. 研究代表者

神 一敬

東北大学大学院 てんかん学分野

東北大学病院 てんかん科

〒980-8575 宮城県仙台市青葉区星陵町 2-1

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

E-mail: jink@med.tohoku.ac.jp 業務: 研究計画書の最終承認を行い、研究運営委員会を通じて研究全体を統括する。

#### 20.2. データ管理

名古屋医療センター 臨床研究センター 臨床研究事業部

データ管理室

齋藤 明子 業務: 本研究における症例登録、データ管理、中央モニタリングを行う。

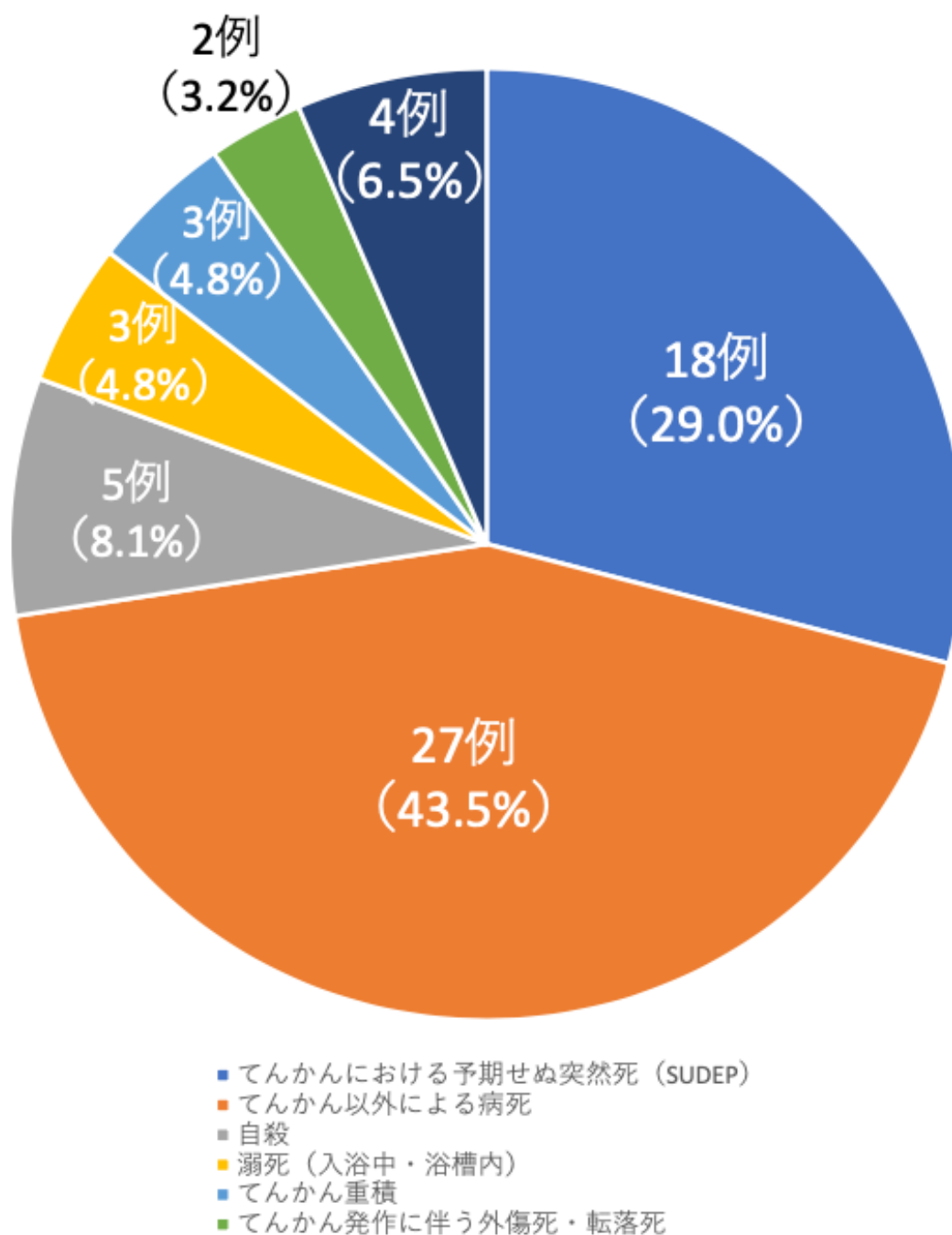
#### 20.3. 研究参加予定施設 略

### 21. 参考資料・文献リスト

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

資料 II-8-2 死因統計

(1) 現在までの登録症例の死因の内訳



(2) 現在までの SUDEP 登録症例

死亡時年齢 (歳)	性別	発症年齢 (歳)	てんかんの分類	死亡時の状況	死亡場所	発達遅滞	主な発作型	全発作頻度	GTCS頻度	てんかん重積 の既往	最終発作 からの期間	AED数
24	男性	0	Dravet	おそらく睡眠中	自宅	あり	CPS/Absence	週に1~6回	年に1回未満	あり	1日~1週間	5
56	男性	50	MSNPE	おそらく睡眠中	病院・施設	あり	Myoclonic	日に1回以上	なし	なし	1日未満	3
63	男性	40	症候性局在関連	おそらく睡眠中	自宅	なし	CPS/Absence	週に1~6回	年に1回未満	なし	1週間~1ヶ月	3
5	男性	0	症候性局在関連	おそらく睡眠中	その他	なし	CPS/Absence	日に1回以上	なし	なし	1日未満	4
39	男性	26	症候性局在関連	おそらく睡眠中	自宅	なし	CPS/Absence	月に1~3回	なし	なし	1日未満	4
82	男性	76	症候性局在関連	おそらく睡眠中	自宅	なし	CPS/Absence	不明	不明	なし	不明	1
18	男性	2	症候性全般	おそらく睡眠中	自宅	あり	CPS/Absence	日に1回以上	週に1~6回	あり	1日~1週間	3
63	男性	2	症候性全般	おそらく睡眠中	自宅	なし	CPS/Absence	年に1回未満	年に1回未満	なし	1年以上	1
48	男性	3	症候性全般	おそらく睡眠中	自宅	あり	Tonic/Atonic/Astatic	日に1回以上	なし	あり	1日未満	不明
20	男性	14	特発性全般	おそらく睡眠中	自宅	なし	GTCS	年に1~11回	年に1~11回	不明	1ヶ月~1年	1
53	男性	8	症候性局在関連	入浴中(浴槽内)	自宅	なし	SPS	月に1~3回	年に1回未満	なし	1年以上	3
48	女性	26	症候性局在関連	歩行中・活動中	自宅	あり	GTCS	年に1回未満	年に1回未満	なし	1年以上	4
77	男性	12	症候性局在関連	その他	自宅	なし	GTCS	年に1回未満	年に1回未満	不明	1年以上	3
23	男性	16	特発性全般	その他	自宅	なし	GTCS	年に1~11回	年に1~11回	なし	1週間~1ヶ月	2
32	女性	6	症候性局在関連	不明	病院・施設	なし	GTCS	月に1~3回	月に1~3回	なし	1日~1週間	3
99	男性	61	症候性局在関連	不明	自宅	なし	CPS/Absence	年に1回未満	なし	なし	1年以上	1
41	男性	5	症候性局在関連	不明	自宅	なし	GTCS	不明	不明	なし	不明	3
16	男性	8	特発性全般	不明	自宅	なし	GTCS	年に1~11回	年に1~11回	なし	不明	1

統計解析に関する研究

研究分担者 嘉田 晃子 名古屋医療センター臨床研究センター生物統計研究室長

研究要旨

疾患登録に2020年11月30日までに登録された対象者数は3157人であり、症候群別の人数は、その他の焦点てんかんが1402人と最も多く（44.4%）、West症候群、海馬硬化症を伴う内側側頭葉てんかんが次に多かった。原因疾患は、皮質発達異常による奇形が387人（12.3%）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1746人（55.3%）を占めた。限局性皮質異形成II型のでんかん発作の前向きコホート研究では、解析対象の60例が限局性皮質異形成II型のでんかん発作に対する医師主導治験の外部対照群となった。

A. 研究目的

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

2) 限局性皮質異形成II型のでんかん発作の前向きコホート研究のデータを解析する。「シロリムスの有効性と安全性に関する無対照非盲検試験」（医師主導治験）の外部対照群を確定する。

B. 研究方法

1) 統計解析計画書に基づき解析を実施する。発病時年齢、性別、初発時住所、てんかんの診断分類、てんかんの原因疾患等の頻度分布を算出する。2020年11月30日までに登録された疾患登録のデータを用いて、解析を実施する。

2) 統計解析計画書および症例の取り扱いを確定し、統計解析計画書に基づき解析を実施する。医師主導治験の外部対照群を確定する。

（倫理面への配慮）

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

C. 研究結果

1) 解析対象者数は疾患登録3157人であった。疾患登録において、発症時年齢は中央値3歳（範囲：0～89歳）であり、1歳未満が1106人（35.0%）であった。男性が1629人（51.6%）であった。30の症候群それぞれに登録があり、症候群別の人数は、その他の焦点てんかんが1402人と最も多く（44.4%）、次にWest症候群（點頭てんかん）が473人（15.0%）、海馬硬化症を伴う内側側頭葉てんかんが227人（7.2%）、その他の全般てんかんが150人（4.8%）、Lennox-Gastaut症候群127人（4.0%）であった。てんかんの原因疾患は、皮質発達異常による奇形が387人（12.3%）であったが、分類にあてはまらないものや不明が1746人（55.3%）と多かった。限局性皮質異形成は210人含まれていた。登録例のうち29人の死亡があった。

5人において診断の移行が確認された。遺伝子異常が349人に、染色体異常が162人に認められた。

2) 63例が登録され、解析対象は60名であった。発症時年齢は中央値3歳（範囲：0～20）であり、1歳未満が19人（31.7%）、男性が25人（41.7%）

であった。部分発作の発現頻度（回/28日）の中央値（範囲）は、ベースラインにおいて28（22～31）、6か月後において8（0～280）であり、発現頻度の減少率（%）は中央値 0.5（範囲：-5367～100）であった。

#### D. 考察

本研究は、全国規模で希少難治性てんかんのレジストリを構築し、2014年から状況の把握を継続している。疾患登録の集計では、幅広い年齢層からの登録があり、希少難治性てんかんの乳児期に多く発症し、その後継続していく様子が捉えられた。

治療法開発が進みにくい希少疾患ではレジストリを効率的に活用することが望まれる。今回、レジストリに含まれている疾患である限局性皮質異形成II型の前向きコホート研究のデータを、医師主導治験の外部対照群として提供した。今後も、この疾患登録を利用した病態解明や、特定の疾患群における治療法開発への積極的な活用を検討していきたい。

#### E. 結論

2020年11月30日までに疾患登録には希少難治性てんかんの30の症候群から3157人が登録された。疾患分類別人数、原因疾患を把握した。限局性皮質異形成II型のてんかん発作の前向きコホート研究では、解析対象の60例が限局性皮質異形成II型のてんかん発作に対する医師主導治験の外部対照群となった。

研究により得られた成果の今後の活用・提供：外部対照群を用いた解析は医薬品開発の参考資料となる。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

なし

#### H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし



稀少てんかんに関する包括的研究

研究分担者 柿田明美 新潟大学脳研究所 教授

研究要旨

希少難治性てんかん患者の病態を理解する上で、てんかん原性脳病巣の病理組織学的知見を得ることはきわめて重要である。そこで、てんかん焦点切除術により摘出された脳組織を対象に、その病理組織学的診断情報をレジストリ登録する事業：「希少難治性てんかんの臨床病理像に関する多施設共同観察研究（RES-P17）」を進めた。全国各地のRES-R事業参加施設で行われた外科手術を対象とする計画であった。しかしながら、2年7か月間の登録期間中に登録した症例数は16例に留まり、目標登録数に到達することが困難な状況であることから、2020年10月30日をもって、研究終了とすることになった。病理所見に関する観察項目をRES-Rに追加して頂いた。RES-R入力画面において他の入力項目と同じ様に、班員（主治医）が病理診断日や病理組織像（病理学的診断名）を入力し、病理像に関する情報が追加できる様になった。

A. 目的

希少難治性てんかん患者の多くは乳幼児期あるいは小児期に発症し、重度の発達障害に至ることから、適切な診療体制の普及と新規治療法の開発およびその予防が重要な課題となっている。本調査研究班の目的は、全国規模の「稀少てんかんレジストリ」を推進し、その成果をもとに、指定難病および類縁疾患について、診断基準等の策定と関連研究基盤の整備を進めることにある。

本分担研究の目的は、全国各地のRES-R事業参加施設等からの依頼を受け、難治てんかん原性脳病巣に対する外科的摘出組織に対する正確な病理組織診断を行うこと、ならびにその情報をレジストリ登録し、またその情報を臨床医に提供し、本研究事業を推進することにある。そこで、「希少難治性てんかんの臨床病理像に関する多施設共同観察研究（RES-P17）」を推進した。

B. 研究方法

病理組織診断依頼を受けたてんかん外科症例を対象とした。ホルマリン固定パラフィン包埋切片を作製し、hematoxylin-eosin染色、Klüver-Barrera染色、GFAP免疫染色、Neu-N免疫染色を全例に行い、また症例ごとに必要な追加染色を行った。

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

名古屋医療センターの主導で開発した病理データベース(RES-P17)に登録するためには、各施設で倫理承認を取る必要がある。そのために必要な書類を作成し、班員に公開した。

（倫理面への配慮）

新潟大学倫理審査状況及び利益相反等の管理について：新潟大学倫理審査委員会に本事業「希少難治性てんかんの臨床病理像に関する多施設共同観察研究」を申請し、2018年2月15日付および2020年1月14日付で承認の答申を得

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

### C. 結果

RES-R事業参加施設と非参加施設から病理組織診断依頼を受けた。本事業開始後令和2年度末までに新たに150例を組織診断した。診断対象症例の多くが乳幼児期あるいは小児期の発症例であった。病理組織学的に、本研究事業が対象とする疾患群：限局性皮質異形成、結節性硬化症、異形成性腫瘍、海馬硬化症、などと診断した。

「希少難治性てんかんの臨床病理像に関する多施設共同観察研究（RES-P17）」は、事業開始後2年7ヶ月の登録期間中に登録した症例数は16例に留まり、目標登録数に到達することが困難な状況であることから、2020年10月30日をもって、研究終了とすることになった。

しかしながら、RES-R事業参加施設のてんかん外科症例において、病理組織学的診断のご要望があれば引き続きこれを行う。

なお、病理所見に関する観察項目をRES-Rに追加して頂いた。RES-R入力画面において他の入力項目と同じ様に、班員（主治医）が病理診断日や病理組織像（病理学的診断名）を入力し、病理像に関する情報が追加できるようになった。

### D. 考察

病理学的に診断が確定した症例数は順調に増えた。その多くは、本研究班が対象疾患としている希少疾患群である。病因論的にも多彩な像を示していた。

本研究班レジストリ RES-P に病理診断名を直接入力することは、患者情報保護とレジストリへのアクセス権、加筆修正権の観点から難し

い。そのため、病理情報を入力する独自のデータベース RES-P17 を構築した。しかしながら、本研究班員が所属するそれぞれの施設において、「希少難治性てんかんの臨床病理像に関する多施設共同観察研究」についての新たな倫理承認を取得する必要がある、患者へのインフォームドコンセントも独自の書式を求める必要があるなど、日常の臨床診療に加え更に事務的作業を必要とするなど、その実施には少し負担があり、予定していた登録数には至らなかった。

しかしながら、病理診断は、希少難治性てんかん患者の病態を理解する上で重要であり、その情報を臨床に還元することは、対象患者の診療や治療、あるいは医療行政や研究のために重要なものである。今後はRES-Rの追加項目として病理診断情報が追加されることになり、より簡便に情報がデータベース化される現実的な形になったと思われる。

### E. 結論

全国各地のてんかんセンターで行われた外科手術によって摘出された脳組織を対象に、病理組織学的診断を行った。その情報をレジストリ登録する事業：「希少難治性てんかんの臨床病理像に関する多施設共同観察研究（RES-P17）」は研究終了となった。今後はRES-Rの追加項目として病理診断情報が記載されることとなった。

研究により得られた成果の今後の活用・提供：

- ・希少難治性てんかん患者の病態を理解する上で、てんかん原性脳病巣に対する病理診断を確定することはきわめて重要である。本事業の患者レジストリ（RES-R）に病理診断情報が追加されることとなった。今後、対象患者の診療や治療、あるいは医療行政や研究のためにも重要な情報となる。

- ・本研究班を通じて、全国各地のてんかんセンター等で行われているてんかん外科手術標本

を、本分担研究者が中央診断を行い、また標本の管理体制が整った。このことは、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てきた点において重要である。

・手術標本に対する正確な病理組織診断とともに分子遺伝学的研究用資源が蓄積された。こうした情報がレジストリ登録されていることは、希少てんかん病態の病態解明に向けた今後の研究展開に有用である。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 柿田明美. てんかん原性の病理. てんかん専門医ガイドブック 改定第2版. 日本てんかん学会 (編集). 診断と治療社. 東京. 2020, pp. 26-29.
- 2) Shirozu H, Hashizume A, Masuda H, Kakita A, Otsubo H, Kameyama S. Surgical strategy for focal cortical dysplasia based on the analysis of the spike onset and peak zones on magnetoencephalography. *J Neurosurg* 2020; 133 (6): 1850-1862.
- 3) Furukawa A, Kakita A, Chiba Y, Kameyama S, Shimada A. Proteomic profile differentiating between mesial temporal lobe epilepsy with and without hippocampal sclerosis. *Epilepsy Res* 2020; 168: 106502.

##### 2. 学会発表

- 1) 北浦弘樹、福多真史、藤井幸彦、柿田明美. 結節性硬化症のてんかん焦点組織特性. 第61回日本神経病理学会 金沢 (Web) 2020年10月16日
- 2) 柿田明美. 小児神経疾患の病理学: 症例に学ぶ病態. 第62回日本小児神経学会 教育

講演 新潟 (Web) 2020年9月7日

- 3) 柿田明美. てんかんの外科病理学. 第44回 日本てんかん外科学会 合同教育セミナー 新潟 (Web) 2021年1月22日

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

Aicardi症候群、神経細胞移動異常症、先天性核上性球麻痺に関する研究

研究分担者 加藤光広 昭和大学医学部小児科学講座 教授

研究要旨

指定難病であるAicardi症候群(135)、神経細胞移動異常症(138)、先天性核上性球麻痺(132)の診断基準と重症度分類の見直し、MINDS診療ガイドライン作成マニュアルに準じた診療ガイドラインの作成を行う。また、稀少てんかんでは原因遺伝子が多数判明しており、発達性てんかん性脳症の遺伝素因診断を行い遺伝相談に寄与する。Aicardi症候群(135)、先天性核上性球麻痺(132)については昨年作成した診療ガイドライン案を、ステークホルダーである家族会と旧研究班班員から寄せられた意見に基づき一部を修正し、信頼性と実用性を担保した。神経細胞移動異常症(138)の診療ガイドラインを新たに作成し、研究班員で討議し、家族会に意見を求めた。発達性てんかん性脳症の原因として判明している166遺伝子を抽出しクリニカルエクソームの体制を整備した。診療ガイドラインは研究班と関連学会の承認を得て公開する。発達性てんかん性脳症の原因遺伝子は毎月のように報告されおり、候補遺伝子リストは順次更新が必要である。

研究協力者

小倉加恵子: 国立成育医療研究センターこころの診療部 臨床研究員

本年度は、神経細胞移動異常症の診療ガイドライン作成と先天性核上性球麻痺の診療ガイドライン改訂、発達性てんかん性脳症の原因遺伝子検索の準備を行う。

A. 研究目的

平成 27 年 7 月に指定難病に指定された Aicardi 症候群(135)、神経細胞移動異常症(138)、先天性核上性球麻痺(132)が新たに指定難病に指定された。本研究では 3 疾患の診断基準と重症度分類の見直し、診療ガイドラインの作成を主目的とする。また、稀少てんかんの多くは発達性てんかん性脳症であり、遺伝子解析手法の発展とともに発達性てんかん性脳症の原因遺伝子が多数判明している。本研究においても今年度から発達性てんかん性脳症の原因遺伝子検索を行い、遺伝学的な診断を行い遺伝相談に寄与するとともに、将来的には遺伝子変異に応じた薬剤療法の開発に寄与することを目的とする。

B. 研究方法

研究分担者および研究協力者の診療施設およびこれまでに診療もしくは遺伝子解析の相談を受けた症例の臨床情報と、本研究班のレジストリデータベースRES-Rに登録された臨床情報をもとに診断基準と重症度分類を再検討する。診療ガイドラインは、MINDS診療ガイドライン作成マニュアルに基づいて作成を試みたが、希少疾患のため多くが症例報告やケースシリーズでエビデンスレベルが低く、また、①ガイドライン統括委員会、②ガイドライン作成グループ、③システマティックレビューチームの三層構造の担当組織の設置など困難な要件が多いため、可能な範囲でMINDS診療ガイドライン作成マニュアルに準じて作成した。Aicardi

症候群(135)と先天性核上性球麻痺(132)については昨年度、診療ガイドライン案を作成しており、臨床現場で使用し、旧「傍シルビウス裂症候群」研究(平成23-25年度厚生労働科学研究費)班員間でメールを用いて討議し、実用性を検証した。神経細胞移動異常症(138)については、Pubmedと医中誌の検索結果に基づいて作成する。Aicardi症候群の診療ガイドライン案を姫君会の代表を通じて全会員にメールで送付し意見を求めた。また神経細胞移動異常症の診療ガイドライン案を滑脳症親の会の代表を通じて全会員にメールで送付し意見を求めた。原因遺伝子検索は、血液から抽出した患者DNA検体を用いエクソーム解析を行い、レジストリ登録予定の既知遺伝子について病的候補変異を探索した。既知遺伝子の抽出については、0 MIMに病的候補変異にEpileptic encephalopathy, early infantile (EIEE)として登録されている遺伝子のほかに、これまでRES-Rに登録されていた原因遺伝子を整理し、てんかん発作を併発する代謝性疾患や進行性ミオクローヌステんかん、遺伝性GPI欠損症、mTOR経路、最新の論文報告を参考にして原案を作成し、本研究班員が確認修正を行った。エクソーム解析で抽出された病的候補変異は、患者と両親のDNA検体をSanger法でシークエンスし、病原性予測アルゴリズムの結果とともに疾患原因かどうかを判定した。(倫理面への配慮)

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

### C. 研究結果

COVID-19の流行により予定していたAicardi症候群家族の姫君会と滑脳症親の会

での講演・相談活動は中止された。先天性核上性球麻痺の診療ガイドライン案を班員の意見に応じ、一部を修正した。Aicardi症候群の診療ガイドライン案について、姫君会の会員から多数の質問と意見をいただき、個々に回答した(別添1)。神経細胞移動異常症(138)の診療ガイドラインとして、昨年度までに選定した7つのクリニカルクエスチョンCQのうち、「神経細胞移動異常症に必要な脳形態画像検査はなにか?」は、「神経細胞移動異常症の診断の具体的手順はどうすべきか?」と内容が重複するため除外した。以下の6つのCQに対して、診療ガイドラインを作成した(別添2)。

#### 1. 診断・分類、鑑別

Q1:神経細胞移動異常症の診断の具体的手順はどうすべきか?

Q2:神経細胞移動異常症と鑑別されるべき疾患はなにか?

#### 2. 検査

Q3:神経細胞移動異常症における脳波検査の意義はなにか?

#### 3. 治療

Q4:神経細胞移動異常症のてんかん発作での選択薬はなにか?

Q5:神経細胞移動異常症における外科治療の適応はなにか?

#### 6. その他

Q6:神経細胞移動異常症における遺伝相談をどのように行うか?

発達性てんかん性脳症の原因遺伝子診断のために、発達性てんかん性脳症の原因遺伝子として報告のある166遺伝子を抽出した(表)。また、検体の送付方法を作成した(図)。遺伝子検索の対象症例として、これまでに、74症例を集積した。この74症例と過去にエクソーム解析を行い原因遺伝子が同定されなかった発達性てんかん性脳症10症例の両親合計94検体のエクソーム解析を行っている。

#### D. 考察

Aicardi 症候群の診療ガイドライン案をステークホルダーである家族会会員に送り意見を求めたところ多数の質問と意見が寄せられた。診断や治療に対して現状の課題を実体験から指摘する意見があり、診療ガイドラインへの期待の大きさが推察された。神経細胞移動異常症の診療ガイドラインは国内でも海外でも検索できなかった。大脳皮質形成異常の診断手法については、2020 年に欧米を中心とした国際的な勧告が発表されている[Oegema R. et al, Nat Rev Neurol, 2020;16:618-635]。本研究の診療ガイドライン作成でも参考にしたが、大脳皮質形成異常の原因診断は遺伝学的検査の占める割合が大きく、欧米と日本で遺伝学的検査体制が大きく異なる現状では、国内の体制に合ったガイドラインに修正が必要であった。

今回は発達性てんかん性脳症の既知遺伝子として 166 遺伝子を抽出したが、新しい原因遺伝子がほぼ毎月報告されており、今後も更新する必要がある。

#### E. 結論

先天性核上性球麻痺と Aicardi 症候群の診療ガイドライン案をステークホルダーの意見に応じて一部修正し信頼性と実用性を担保した。国内の遺伝子解析の実状にあった神経細胞移動異常症の診療ガイドライン案を作成した。発達性てんかん性脳症の遺伝素因診断のために、クリニカルエクソームの体制を整備した。研究により得られた成果の今後の活用・提供：診療ガイドラインは研究班と関連学会の承認を得て、Web 等で公表し広く活用していただく予定である。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 論文発表

1. Hinokuma N, Nakashima M, Asai H, Nakamura K, Akaboshi S, Fukuoka M, Togawa M, Oana S, Ohno K, Kasai M, Ogawa C, Yamamoto K, Okumiya K, Chong PF, Kira R, Uchino S, Fukuyama T, Shinagawa T, Miyata Y, Abe Y, Hojo A, Kobayashi K, Maegaki Y, Ishikawa N, Ikeda H, Amamoto M, Mizuguchi T, Iwama K, Itai T, Miyatake S, Saito H, Matsumoto N, Kato M. Clinical and genetic characteristics of patients with Doose syndrome. *Epilepsia Open* 5:442-450, 2020
2. Endo W, Ikemoto S, Togashi N, Miyabayashi T, Nakajima E, Hamano SI, Shibuya M, Sato R, Takezawa Y, Okubo Y, Inui T, Kato M, Sengoku T, Ogata K, Hamanaka K, Mizuguchi T, Miyatake S, Nakashima M, Matsumoto N, Haginoya K. Phenotype-genotype correlations in patients with *GNBI* gene variants, including the first three reported Japanese patients to exhibit spastic diplegia, dyskinetic quadriplegia, and infantile spasms. *Brain Dev* 42:199-204, 2020
3. Hiromoto Y, Azuma Y, Suzuki Y, Hoshina M, Uchiyama Y, Mitsunashi S, Miyatake S, Mizuguchi T, Takata A, Miyake N, Kato M, Matsumoto N. Hemizygous *FLNA* variant in West syndrome without periventricular nodular heterotopia. *Hum Genome Var* 7:43, 2020
4. Sugawara Y, Mizuno T, Moriyama K,

- Ishiwata H, Kato M, Nakashima M, Mizuguchi T, Matsumoto N. Cerebrospinal fluid abnormalities in developmental and epileptic encephalopathy with a de novo *CDK19* variant. *Neurol Genet* 6:e527, 2020
5. 生田陽二, 浅井秀幸, 川口隆弘, 秋山聡香, 林健太, 大場邦弘, 住田朋子, 香取竜生, 加藤光広: 新生児発作および有熱時発作と軽度発達遅滞を主徴とする *KCNQ2* 関連てんかんの1例. *脳と発達*. 52(1): 26-29, 2020
  6. 加藤光広. エクソーム解析で原因が判明した難治性乳幼児てんかん—PHACTR1, West 症候群など. *小児内科*. 52(3): 371-374, 2020
  7. 加藤光広: 皮質形成異常. 水口雅、市橋光、崎山弘、伊藤秀一編 今日の小児治療指針 第17版. 東京: 医学書院 685-686, 2020
  8. 加藤光広: その他のてんかん発作を呈する神経疾患の遺伝子異常(脳形成異常・PME). 日本てんかん学会編 てんかん専門医ガイドブック. 改訂第2版 東京: 診断と治療社 21-23, 2020
- 学会発表
1. Mitsuhiro Kato: Genetics in Brain malformation and Epilepsy. Future Leaders in Child Neurology Association (FLICNA): Live talk on the Web, December 17, 2020 (invited lecture)
  2. Mitsuhiro Kato: Genetics of neonatal-onset epileptic encephalopathies: A tribute to Prof. Ohtahara. The 21<sup>st</sup> Annual Meeting of the Infantile Seizure Society (ISS): International Symposium on the Pathophysiology of Developmental and Epileptic Encephalopathy (ISDEE2020) Web, June 19, 2020 (invited lecture)
  3. 加藤光広: てんかん診療における遺伝子検査の重要性と課題. シンポジウム 7: 遺伝子解析の現状と今後: 研究から保険診療への課題 第62回日本小児神経学会学術集会: Web 2020年8月18日-20日 (招待講演)
  4. 中島光子、加藤光広、松倉幹、吉良龍太郎、三橋里美、才津浩智、松本直通: De novo variants in *CUL3* are associated with global developmental delays with or without infantile spasm. 日本人類遺伝学会第65回大会: Online 2020年11月18日-12月2日
  5. 宮本祥子、加藤光広、平出拓也、塩浜直、後藤知英、北條彰、江畑晶夫、鈴木学、小林梢、チョンピンフイー、吉良龍太郎、松下浩子、池田浩子、星野恭子、松藤まゆみ、森山伸子、古山政幸、中島光子、才津浩智: 脳梁欠損を呈する16症例における網羅的遺伝子解析. 日本人類遺伝学会第65回大会: Online 2020年11月18日-12月2日
  6. Satoko Miyatake, Mitsuhiro Kato, Naomichi Matsumoto: The de novo hotspot variant in *SCN3A* cause polymicrogyria: report of patients and literature review. 第61回日本神経学会学術大会: 岡山 Hybrid online 2020年8月31日-9月2日
  7. Kazuyuki Nakamura, Chihiro Abe, Ken Inoue, Aritoshi Iida, Takahiro Abiko, Yu-ichi Goto, Mitsuhiro Kato: IQSEC2 pathogenic variant causes West syndrome with severe intellectual disability in a male patient. 第62回日本

- 小児神経学会学術集会:Online 2020 年 8 月 18 日-20 日
8. 小林梢、宮本祥子、北條彰、中島光子、才津浩智、加藤光広: *TCTN2* 遺伝子の変異を認め 16 歳でてんかんを初発した Varadi 症候群の 1 例. 第 62 回日本小児神経学会学術集会: Online 2020 年 8 月 18 日-20 日
  9. 谷藤幸子、高橋幸利、井田久仁子、永井康平、福岡正隆、小池敬義、大松泰生、美根潤、大谷英之、池田浩子、今井克美、重松秀夫、加藤光広、三橋里美、松本直通: 次世代シーケンサーによる copy number variation(CNV)解析によって 2q24 領域の重複が明らかとなった一例. 第 62 回日本小児神経学会学術集会: Online 2020 年 8 月 18 日-20 日
  10. 小林悠、平岩明子、放上萌美、大野武、岡崎健一、遠山潤、加藤光広、才津浩智、松本直通: *CDKL5* 遺伝子異常による発達性てんかん性脳症 29 例の臨床的特徴. 第 62 回日本小児神経学会学術集会: Online 2020 年 8 月 18 日-20 日
  11. 山口明日香、有坂敦子、宮田理英、加藤光広、土田奈緒美、宮武聡子、松本直通: 乳児期早期から発達性てんかん性脳症を呈し、Muenke 症候群に好発する *FGFR3* 変異を認めた男児例. 第 62 回日本小児神経学会学術集会: Online 2020 年 8 月 18 日-20 日
  12. 大松泰生、高橋幸利、植田佑樹、永井康平、井田久仁子、臼井大介、山口解冬、大谷英之、池田浩子、重松秀夫、今井克美、加藤光広、山本俊至: *STXBPI* 遺伝子異常 10 症例のてんかんの特徴. 第 62 回日本小児神経学会学術集会: Online 2020 年 8 月 18 日-20 日
  13. Lenin C. Kandasamy, Yuki Kobayashi, Mitsuhiro Kato, Naomichi Matsumoto, Junji Takeda, Shigeyoshi Itoharu, Sonoko Ogawa, Larry J Young, Qi Zhang: The important roles of the *PIGA* gene in brain development and epileptic encephalopathy revealed by tissue-specific knockout. 第 43 回日本神経科学大会: Online 2020 年 7 月 29 日
  14. 小林未奈、島田正晴、石北悦子、齊藤亜希子、関根和彦、浦野博央、袖野玲子、鈴木尊裕、大木康史、桑島信、加藤光広: 大頭症を契機に診断された 巨脳症-多指症-多小脳回症-水頭症 (Megalencephaly with polymicrogyria, polydactyly and hydrocephalus; MPPH) 症候群の 1 例. 第 214 回日本小児科学会群馬地方会: Online 2020 年 12 月 6 日
  15. 松倉幹、中島光子、三橋里美、加藤光広、才津浩智、松本直通、吉良龍太郎: 原因不明の発達性てんかん性脳症、知的発達症で経過し、*CUL3* 遺伝子異常が同定された一例. 第 15 回日本てんかん学会九州地方会: online 2020 年 7 月 11 日
  16. 瀬島斉、遠藤充、西村洋子、前垣義弘、加藤光広: *ALG13* 遺伝子変異による West 症候群の女児例. 第 14 回日本てんかん学会中四国地方会: 米子 2020 年 2 月 15 日
  17. 林未奈、島田正晴、石北悦子、齊藤亜希子、関根和彦、浦野博央、袖野玲子、鈴木尊裕、大木康史、桑島信、加藤光広: 胎児脳室拡大・頭囲拡大を契機に診断された、Megalencephaly with polymicrogyria、polydactyly and hydrocephalus (MPPH) 症候群の 1 例. 第 36 回群馬周産期研究会総会: Online 2020 年 10 月 17 日



### 3. 啓発にかかる活動

第62回日本小児神経学会学術集会において「遺伝子解析の現状と今後：研究から保険診療への課題」と題するシンポジウムを開催し、Dravet症候群家族会とWest症候群家族会の各会長に講演を依頼し、それぞれの家族に対するアンケート調査結果を報告していただき、家族会のメンバーと情報を共有した。

### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

#### 1. 特許取得

なし

#### 2. 実用新案登録

なし

#### 3. その他

なし

## 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構造異常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 (ウースター・ドロート症候群) は、Worster-Drought が 200 例の症例検討から球症状を主徴とする脳性麻痺の一つの臨床症候群として提唱した (Worster-Drought, 1956; Worster-Drought, 1974)。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、出生時からの嚙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 (Clark, Harris, et al. 2010)。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、意図して表情を表出することができない一方で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 (Branden, et al. 2019)。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、限局性学習症、模倣能力の低下、注意欠如・多動症 (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 (Clark, Chong, et al. 2010)。脳性麻痺の国際診断基準に合致する症状を呈するが、他の脳性麻痺の型と比べると行動や認知面の問題、てんかんの合併率が高い (Clark, et al. 2000)。

先天性核上性球麻痺は偽性球麻痺を主症状とする臨床症候群であり、脳血管障害や中枢神経系感染症による獲得性の脳構造異常による Foix-Chavany-Marie syndrome (Weller, 1993) とは区別する。狭義の先天性核上性球麻痺 (指定難病 132) は脳構造異常を伴わないと定義される (Braden, et al.

2019)。しかし、Worster - Drought に報告された症例の中にシルビウス裂近傍領域の神経細胞移動症 (指定難病 138) を伴う症例が含まれることが報告されており (Leventer et al. 2010)、これらが一つの連続体である可能性が指摘されている (Clark, Chong et al. 2010; Clark and Neville. Am J Med Genet 2008; Guerreiro et al., 2000)。そのため、シルビウス裂近傍領域の脳構造異常を伴う場合も臨床症状が合致すれば先天性核上性麻痺と呼ばれることがある (広義の先天性核上性麻痺)

(Arbelaez, et al. 2000) ことから、定義の範囲に留意する必要がある。狭義の先天性核上性麻痺 (指定難病 132) の診断においては、臨床所見として偽性球麻痺を呈するものであり、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構造異常がないことを確認する (Q3 参照)。

### 検索式・参考にした二次資料

PubMed 検索: 2020 年 12 月 5 日

(“Worster Drought syndrome” OR “Congenital suprabulbar palsy” OR “Congenital suprabulbar paresis” AND diagnosis) Filters: English; Japanese

#1 Worster Drought syndrome” OR “Congenital suprabulbar palsy” OR “Congenital suprabulbar paresis” AND diagnosis 24 件

#2 Filters: English; Japanese 21 件

医中誌検索 : 2020 年 12 月 6 日

(ウースター・ドロート症候群/TH or ウースター・ドロート症候群/AL) or (Woster-Drought 症候群/TH or Woster-Drought 症候群/AL) or (先天性核上性麻痺/TH or 先天性核上性麻痺/AL) and (診断/TH or 診断/AL) 0 件

## 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形成異常による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)の運動障害をきたし、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。脳性麻痺の一型とされるが上下肢の運動障害は軽度であり(Clark, Chong et al. 2010; Clark, et al. 2000)、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(Braden, et al. 2019; Clark, Harris, et al. 2010)。

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構造異常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(指定難病 132)においては、脳構造異常は伴わない。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)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(Braden et al. 2019; Leventer, et al. 2010)。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(Weller, 1993.)。いずれも、頭部 MRI による画像所見により脳構造異常を確認することで除外することが可能である(Q3 参照)。

検索式・参考にした二次資料

PubMed 検索 : 2020 年 12 月 5 日

(“Worster Drought syndrome” OR “Congenital suprabulbar palsy” OR “Congenital suprabulbar paresis” AND diagnosis) Filters: English; Japanese

#1 “Worster Drought syndrome” OR “Congenital suprabulbar palsy” OR “Congenital suprabulbar paresis” AND diagnosis 24 件

#2 Filters: English; Japanese 21 件

医中誌検索 : 2020 年 12 月 6 日

(ウースター・ドロート症候群/TH or ウースター・ドロート症候群/AL) or (Woster-Drought 症候群

/TH or Woster-Drought/AL) or (先天性核上性麻痺/TH or 先天性核上性麻痺/AL) and (診断/TH or 診断 /AL) 0 件

## 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】

偽性球麻痺症状を呈する疾患として先天性核上性球麻痺(指定難病 132)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を伴う疾患がある。これらの疾患との鑑別のために、頭部 MRI 検査が有用である。

先天性核上性球麻痺は頭部 MRI 画像において異常所見を認めない(Braden, et al. 2019; Christen et al. 2000)。一方で、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(Barkovich et al. 1999; Takanashi and Barkovich. 2003)。また、Foix-Chavany-Marie syndrome は、シルビウス裂近傍領域の脳梗塞や中枢神経感染症などの獲得性脳損傷所見によって診断される(Nowak et al. 2010; Weller, 1993)。

検索式・参考にした二次資料

PubMed 検索: 2020 年 12 月 5 日

(“Worster Drought syndrome” OR “Congenital suprabulbar palsy” OR “Congenital suprabulbar paresis”) AND (“magnetic resonance imaging” OR “tomography, X-ray computed”)  
Filters: English; Japanese

#1 “Worster Drought syndrome” OR “Congenital suprabulbar palsy” OR “Congenital suprabulbar paresis” AND diagnosis 10 件

#2 Filters: English; Japanese 8 件

医中誌検索: 2020 年 12 月 6 日

(ウースター・ドロート症候群/TH or ウースター・ドロート症候群/AL) or (Woster-Drought 症候群 /TH or Woster-Drought 症候群/AL) or (先天性核上性麻痺/TH or 先天性核上性麻痺/AL) and (診断 /TH or 診断/AL) 0 件

## 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 (Clark, et al. 2000; Neville, 1997)。先天性核上性球麻痺に特異的な治療方法はなく (Clark, Harris, et al. 2010)、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 (Pennington et al, 2019)。(脳性麻痺リハビリテーションガイドライン 12) 参照)

検索式・参考にした二次資料

PubMed 検索: 2020 年 12 月 5 日

(“Worster Drought syndrome” OR “Congenital suprabulbar palsy” OR “Congenital suprabulbar paresis”) AND (therapy OR treatment) Filters: English; Japanese

#1 “Worster Drought syndrome” OR “Congenital suprabulbar palsy” OR “Congenital suprabulbar paresis” AND diagnosis 7 件

#2 Filters: English; Japanese 6 件

医中誌検索: 2020 年 12 月 6 日

(ウースター・ドロート症候群/TH or ウースター・ドロート症候群/AL) or (Woster-Drought 症候群/TH or Woster-Drought 症候群/AL) or (先天性核上性麻痺/TH or 先天性核上性麻痺/AL) and (診断/TH or 診断/AL) 0 件

### 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 (Clark, Harris, et al. 2010)。先天性核上性球麻痺に特異的な治療方法はなく、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 12) 参照)

検索式・参考にした二次資料

PubMed 検索: 2020 年 12 月 5 日

(“Worster Drought syndrome” OR “Congenital suprabulbar palsy” OR “Congenital suprabulbar paresis”) AND (therapy OR treatment) Filters: English; Japanese

#1 “Worster Drought syndrome” OR “Congenital suprabulbar palsy” OR “Congenital suprabulbar paresis” AND diagnosis 7 件

#2 Filters: English; Japanese 6 件

医中誌検索: 2020 年 12 月 6 日

(ウースター・ドロート症候群/TH or ウースター・ドロート症候群/AL) or (Woster-Drought 症候群

/TH or Woster-Drought 症候群/AL) or (先天性核上性麻痺/TH or 先天性核上性麻痺/AL) and (診断/TH or 診断/AL) 0 件

#### 【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>  
(2020/12/05 アクセス)

先天性核上性麻痺 (指定難病 132) ; 難病情報センター<https://www.nanbyou.or.jp/entry/4333>  
(2020/12/05 アクセス)

SUPRABULBAR PARESIS, CONGENITAL; <https://www.omim.org/entry/185480> (2020/12/05 アクセス)

#### 【文献】

1. Arbelaez A, Castillo M, Tennison M. MRI in a patient with the Worster-Drought syndrome. *Neuroradiology*. 2000 Jun;42(6):403-5. doi: 10.1007/s002340000297.
2. Barkovich AJ1, Hevner R, Guerrini R; Syndromes of bilateral symmetrical polymicrogyria. *AJNR Am J Neuroradiol* 199; 20: 1814 - 1821.
3. Baş F, Darendeliler F, Yapici Z, Gökalp S, Bundak R, Saka N, Günöz H. Worster-Drought syndrome (congenital bilateral perisylvian syndrome) with posterior pituitary ectopia, pituitary hypoplasia, empty sella and panhypopituitarism: a patient report. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2006 Apr;19(4):535-40.
4. 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.
5. 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 Feb;42(2):122-32. doi: 10.1017/s001216220000232.
6. Clark M, Carr L, Reilly S, Neville BG. Worster-Drought syndrome, a mild tetraplegic perisylvian cerebral palsy. Review of 47 cases. *Brain*. 2000 Oct;123 ( Pt 10):2160-70. doi: 10.1093/brain/123.10.2160.
7. Clark M, Chong WK, Cox T, Neville BG. Congenital perisylvian dysfunction - is it a spectrum? *Dev Med Child Neurol*. 2010 Jan;52(1):33-9. doi: 10.1111/j.1469-8749.2009.03348.x. Epub 2009 Jun 22.
8. Clark M, 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 Jan;52(1):27-32. doi: 10.1111/j.1469-8749.2009.03475.x. Epub 2009 Oct 12.
9. Clark M, Neville BG. Familial and genetic associations in Worster-Drought syndrome and perisylvian disorders. *Am J Med Genet A*. 2008 Jan 1;146A(1):35-42. doi: 10.1002/ajmg.a.32015.

10. Gordon N. Worster-drought and congenital bilateral perisylvian syndromes. *Dev Med Child Neurol.* 2002 Mar;44(3):201-4. doi: 10.1017/s0012162201001931.
11. Guerreiro MM, Andermann E, Guerrini R, Dobyns WB, Kuzniecky R, Silver K, Van Bogaert P, Gillain C, David P, Ambrosetto G, Rosati A, Bartolomei F, Parmeggiani A, Paetau R, Salonen O, Ignatius J, Borgatti R, Zucca C, Bastos AC, Palmini A, Fernandes W, Montenegro MA, Cendes F, Andermann F. Familial perisylvian polymicrogyria: a new familial syndrome of cortical maldevelopment. *Ann Neurol.* 2000 Jul;48(1):39-48.
12. 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.
13. Mason SM, Mellor DH. Brain-stem, middle latency and late cortical evoked potentials in children with speech and language disorders. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1984 Jul;59(4):297-309. doi: 10.1016/0168-5597(84)90047-9.
14. Miller N, Pennington L, Robson S, Roelant E, Steen N, Lombardo E. Changes in voice quality after speech-language therapy intervention in older children with cerebral palsy. *Folia Phoniater Logop.* 2013;65(4):200-7. doi: 10.1159/000355864. Epub 2014 Feb 1.
15. McMillan HJ, Holahan AL, Richer J. Worster-Drought Syndrome Associated With LINS Mutations. *Child Neurol Open.* 2018 Aug 2;5:2329048X18791083. doi: 10.1177/2329048X18791083. eCollection 2018.
16. MorganBarry RA. EPG treatment of a child with the Worster-Drought syndrome. *Eur J Disord Commun.* 1995;30(2):256-63. doi: 10.3109/13682829509082536. PMID: 7492856
17. Neville B. The Worster-Drought syndrome: a severe test of paediatric neurodisability services? *Dev Med Child Neurol.* 1997.
18. Nevo Y, Segev Y, Gelman Y, Rieder-Grosswasser I, Harel S. Worster-Drought and congenital perisylvian syndromes—a continuum? *Pediatr Neurol.* 2001 Feb;24(2):153-5. doi: 10.1016/s0887-8994(00)00245-9.
19. Nowak DA, Griebel G, Dabitz R, Ochs G; Bilateral anterior opercular (Foix-Chavany-Marie) syndrome. *J Clin Neurosci* 2010; 17: 1441 - 1442.
20. Patton MA, Baraitser M, Brett EM. A family with congenital suprabulbar paresis (Worster-Drought syndrome). *Clin Genet.* 1986 Feb;29(2):147-50. doi: 10.1111/j.1399-0004.1986.tb01239.x.
21. Pennington L, Roelant E, Thompson V, Robson S, Steen N, Miller N. Intensive dysarthria therapy for younger children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 2013 May;55(5):464-71. doi: 10.1111/dmcn.12098. Epub 2013 Feb 26.
22. Shevell MI, Majnemer A, Morin I. Etiologic yield of cerebral palsy: a contemporary case series. *Pediatr Neurol.* 2003 May;28(5):352-9. doi: 10.1016/s0887-8994(03)00006-7.
23. Suresh PA, Deepa C. Congenital suprabulbar palsy: a distinct clinical syndrome of heterogeneous aetiology. *Dev Med Child Neurol.* 2004 Sep;46(9):617-25. doi: 10.1017/s0012162204001045.

24. Takanashi J, Barkovich AJ; The changing MR imaging appearance of polymicrogyria: a consequence of myelination. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003; 24: 788 - 793.)
25. Villemagne VL, Pike K, Pejoska S, Boyd A, Power M, Jones G, Masters CL, Rowe CC. 11C-PiB PET ABri imaging in Worster-Drought syndrome (familial British dementia): a case report. *J Alzheimers Dis.* 2010;19(2):423-8. doi: 10.3233/JAD-2010-1241.
26. Weitz R, Varsano I, Geifman M, Grunebaum M, Nitzan M. Cricopharyngeal achalasia associated with congenital suprabulbar paresis. *Helv Paediatr Acta.* 1976 Oct;31(3):271-4.
27. 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.
28. Williams LZJ. Repurposing a rare opportunity: a brief insight into how implicit bias towards biomedicine impacts the care received by patients with a rare illness. *Orphanet J Rare Dis.* 2019 Feb 28;14(1):53. doi: 10.1186/s13023-019-1024-6.
29. Wilson MC, Laskin DM. Surgical management of limited mouth opening associated with congenital suprabulbar paresis: report of a case. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009 Mar;67(3):650-2. doi:10.1016/j.joms.2008.08.003.
30. Worster-Drought C. Congenital suprabulbar paresis. *J Laryngol Otol.* 1956 Aug;70(8):453-63. doi: 10.1017/s0022215100053184.
31. Worster-Drought C. Suprabulbar Paresis. Congenital suprabulbar paresis and its differential diagnosis, with special reference to acquired suprabulbar paresis. *Dev Med Child Neurol Suppl.* 1974;30:Suppl 30:1-33.
32. 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 II-11-2 アイカルディ症候群 診療ガイドライン(案) v0.2

### 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)、點頭てんかん、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)。點頭てんかん(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、多くは女兒であるが、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、点頭てんかんをきたし Aicardi 症候群と診断された女兒で 1p36 領域に 6.4Mb の欠失が報告されている(Bursztein 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%にしか認められない(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脳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  
#1and#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

#1and#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%、ミオクローニー発作が 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、初期からビ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

#1and#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

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が、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 #1and#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)。点頭てんかん、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 (Bursztejn 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, Lerique-Koechlin A. A new syndrome: spasms in flexion, callosal agenesis, ocular abnormalities. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1965; 19: 609-10.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Devinsky O, Verducci C, Thiele EA, Laux LC, Patel AD, Filloux F, et al. Open-label use of highly purified CBD (Epidiolex(R)) in patients with CDKL5 deficiency disorder and Aicardi, Dup15q, and Doose syndromes. *Epilepsy Behav* 2018; 86: 131-7. Donnenfeld AE, Packer RJ, Zackai EH, Chee CM, Sellinger B, Emanuel BS. Clinical, cytogenetic, and pedigree findings in 18 cases of Aicardi syndrome. *Am J Med Genet* 1989; 32(4): 461-7.

Frye RE, Polling JS, Ma LC. Choroid plexus papilloma expansion over 7 years in Aicardi syndrome. *J Child Neurol* 2007; 22(4): 484-7.

Gacio S, Lescano S. Foetal Magnetic Resonance Images of Two Cases of Aicardi Syndrome. *J Clin Diagn Res* 2017; 11(7): SD07-SD9.

Govil-Dalela T, Kumar A, Agarwal R, Chugani HT. Agenesis of the Corpus Callosum and Aicardi Syndrome: A Neuroimaging and Clinical Comparison. *Pediatr Neurol* 2017; 68: 44-8 e2.

Grigoriou E, DeSabato JJ, Colo D, Dormans JP. Scoliosis in Children With Aicardi Syndrome. *J Pediatr Orthop* 2015; 35(5): e38-42.

Hoag HM, Taylor SA, Duncan AM, Khalifa MM. Evidence that skewed X inactivation is not needed for the phenotypic expression of Aicardi syndrome. *Hum Genet* 1997; 100(3-4): 459-64.

Hopkins B, Sutton VR, Lewis RA, Van den Veyver I, Clark G. Neuroimaging aspects of Aicardi syndrome. *Am J Med Genet A* 2008; 146A(22): 2871-8.



Hopkins IJ, Humphrey I, Keith CG, Susman M, Webb GC, Turner EK. The Aicardi syndrome in a 47, XXY male. *Aust Paediatr J* 1979; 15(4): 278–80.

Indrieri A, van Rahden VA, Tiranti V, Morleo M, Iaconis D, Tammaro R, et al. Mutations in COX7B cause microphthalmia with linear skin lesions, an unconventional mitochondrial disease. *Am J Hum Genet* 2012; 91(5): 942–9. Jovic-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.

Kiristioglu 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, Gorroneo 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.

1. 診断・分類、鑑別

Q1:神経細胞移動異常症の診断の具体的手順はどうすべきか？

てんかん発作や発達遅滞を認める場合に、頭部 MRI 検査を行い、大脳皮質形成異常、異所性灰白質を確認する。(グレードB) 非対称性の多小脳回では、胎内感染を考え、頭部CTで石灰化を確認する。(グレードB)

【解説】

神経細胞移動異常症は、脳の発生過程における神経細胞の移動が何らかの原因によって障害されることにより、脳の形態異常をきたした状態である[32]。その結果として認知機能の異常や運動障害、てんかん発作などの神経症状を示す[1]。神経細胞の移動は大脳から脊髄まで全ての部位においてみられるが、ヒトの疾患として移動障害の影響がもっとも顕著に現れるのは大脳皮質(特に新皮質)である。大脳皮質の層構造は、神経細胞である錐体細胞と非錐体細胞の移動と定着によって形成される。神経細胞移動異常症では、層構造の乱れ(滑脳症、多小脳回、敷石様皮質異形成、裂脳症、孔脳症)や異所性の神経細胞群の定着(異所性灰白質、丸石様皮質異形成)をきたす。従来は剖検脳の病理所見によって診断されてきたが、現在では頭部 MRI によって代替される[24]。神経細胞移動異常症を含む大脳皮質形成異常でよくみられる臨床所見として、表に示す特徴が挙げられている[1]。焦点起始の初回発作では、頭部MRIで3%に大脳皮質の形成異常が認められる[48]。難治性てんかんの患者では8-12%に大脳皮質の形成異常を認める[45,54]。また、難治性てんかんと発達遅滞を併発する小児例の14%に大脳皮質の形成異常が認められる[47,58]。てんかん発作や発達遅滞を認める場合は、神経細胞移動異常症を鑑別診断の一つに挙げて、頭部 MRI の適応を検討する。先天性サイトメガロウイルス感染症など胎内感染では、非対称性の多小脳回のほか約半数に脳石灰化を認める[17]。石灰化は頭部 MRI では検出が難しく、非対称性の多小脳回を認める場合は頭部CTを追加して行うことが望ましい。

表1 大脳皮質形成異常でよくみられる臨床所見[1]

胎児期	乳児期	小児期
・胎動減少	・発達遅滞	・脳性麻痺
・羊水過多	・低緊張/過緊張	・てんかん発作
・超音波/MRI異常	・哺乳困難/摂食困難	・言語発達遅滞
出生時	・生後の小頭/大頭	・認知機能発達遅滞
・小頭/大頭	・脳性麻痺	・流涎/先天性核上性球麻痺
・奇形徴候	・點頭てんかんを含むてんかん	・視覚異常
・先天異常	・MRI/CT異常	・眼球運動失行
・筋緊張異常		・MRI/CT異常
・哺乳困難		思春期・成人期
・呼吸困難		・てんかん
・頭蓋超音波/MRI/CT異常		・知的障害
		・低緊張/過緊張
		・MRI/CT異常

検索式・参考にした二次資料

PubMed 検索:2020 年 11 月 1 日

((“Neuronal migration disorders” OR “lissencephaly” OR “heterotopia” OR “polymicrogyria” OR “schizencephaly” OR “porencephaly” OR “Miller-Dieker syndrome”) AND “clinical diagnosis”) Filters: English; Japanese

#1 (“Neuronal migration disorders” OR “lissencephaly” OR “heterotopia” OR “polymicrogyria” OR “schizencephaly” OR “porencephaly” OR “Miller-Dieker syndrome”) AND “clinical diagnosis” 31 件

#2 Filters: English; Japanese 29 件

医中誌検索:2020 年 11 月 1 日

#1 神経細胞移動異常症 or 滑脳症 or 異所性灰白質 or 多小脳回 or 裂脳症 or 孔脳症 or ミラー・ディーカー症候群 or Miller-Dieker 症候群 1854 件

#2 臨床診断/AL 7,417 件

#3 #1 and #2 3 件

Q2:神経細胞移動異常症と鑑別されるべき疾患はなにか？

神経細胞の移動障害に起因しない脳形成異常をきたす疾患が鑑別に挙げられる。(グレード B)

小頭症/大頭症、全前脳胞症、水頭症、結節性硬化症、後天的な脳損傷、萎縮性脳回を鑑別する。(グレード B)

### 【解説】

神経細胞移動異常症には古典型滑脳症(無脳回と厚脳回)、異所性灰白質(皮質下帯状異所性灰白質と脳室周囲結節状異所性灰白質)、多小脳回、敷石様皮質異形成、裂脳症、孔脳症が含まれる。神経細胞移動異常症は、病理学的に皮質層構造の異常もしくは異所性灰白質を確認し診断されるが、現在は頭部 MRI 検査により診断されることが多く、微細な構造異常は正確な診断が難しいことがある。神経細胞の移動異常に起因しない脳形成異常として、1. 腹側誘導の異常(全前脳胞症)、2. 神経とグリアの増殖異常もしくはアポトーシス(小頭症、大頭症、異常な細胞の増殖を伴う皮質異形成)[24]、3. 髄液循環障害(水頭症)、4. 腫瘍性疾患(結節性硬化症、神経節細胞腫、胚芽異形成性神経上皮腫瘍、視床下部過誤腫)、5. 神経細胞の移動完了後に生じた脳損傷(低酸素、虚血、脳出血、外傷、感染による瘢痕脳回などの脳構造異常)が挙げられる。画像所見上、無脳回は水頭症に伴う脳室拡大による脳溝の消失との鑑別、異所性灰白質は白質病変を主体とする変性疾患や結節性硬化症の脳室壁在結節との鑑別、多小脳回・裂脳症は出産時や以後の循環障害による萎縮性脳回の集合との鑑別、孔脳症は後天的な脳出血や外傷後の脳欠損などとの鑑別が必要である。

検索式・参考にした二次資料

PubMed 検索:2020 年 11 月 1 日

((“Neuronal migration disorders” OR “lissencephaly” OR “heterotopia” OR “polymicrogyria” OR “schizencephaly” OR “porencephaly” OR “Miller-Dieker syndrome”) AND “differential diagnosis”) Filters: English; Japanese

#1 (“Neuronal migration disorders” OR “lissencephaly” OR “heterotopia” OR “polymicrogyria” OR “schizencephaly” OR “porencephaly” OR “Miller-Dieker syndrome”) AND “differential diagnosis” 361

件

#2 Filters: English; Japanese 314 件

医中誌検索:2020年11月1日

#1 (神経細胞移動異常症 or 滑脳症 or 異所性灰白質 or 多小脳回 or 裂脳症 or 孔脳症 or ミラー・ディー  
ーカー症候群 or Miller-Dieker 症候群) 1,854 件

#2 (鑑別診断/TH or 鑑別診断/AL) 168,948 件

#3 #1 and #2 71 件

## 2. 検査

Q3:神経細胞移動異常症における脳波検査の意義はなにか？

神経細胞移動異常症ではてんかん発作の併発頻度が高いため脳波検査が必要である。(グレード A)

### 【解説】

神経細胞移動異常症ではてんかん発作の併発頻度が高い。外性器低形成を伴う X 連鎖性滑脳症では 100%[37]、古典型滑脳症では 90%以上[7]、皮質下帯状異所性灰白質では 93%[41]、裂脳症では 81%[52]、多小脳回では 78%[28]、典型的な両側性脳室周囲結節状異所性灰白質では 72%[33]にてんかん発作の併発が認められる。古典型滑脳症では 75%の症例が生後 6 か月以前にてんかん発作を発症する。35%-85%の古典型滑脳症の症例は点頭てんかんを示すが、脳波ではヒプスアリスミアを示さないこともある[36]。古典型滑脳症にかなり特異的な脳波所見として、広汎性に高振幅な速波リズムが認められる[57]。皮質下帯状異所性灰白質では、多焦点性、全般性にてんかん性異常波が認められるが、ヒプスアリスミアは 10%程度と少ない[41]。裂脳症 9 例の解析では裂脳症の部位に一致して焦点性にてんかん性異常波が認められた[51]。てんかんを併発した多小脳回 87 例の解析では、てんかん発作の発症は平均 6 歳、中央値 3 歳(新生児~37 歳)で、64.6%が焦点てんかん、23.0%が焦点てんかんと全般てんかんの混在、6.9%が全般てんかん、5.7%が局在不明を示した[23]。36 例の片側性多小脳回と 15 例の片側性 closed-lip 裂脳症を比較した報告では、てんかん発作の併発はそれぞれ 28 例(77.7%)、7 例(46.6%)で、てんかん性スパズムの併発は両者ともみられず、発作間欠期脳波はともに焦点起始で、発作消失はそれぞれ 23 例(82%)、5 例(71.4%)であった[39]。また、同報告では、てんかん発作を有する片側性多小脳回 28 例中 21 例(75%)に陰性ミオクローヌスを伴う非定型欠神発作を認め、21 例全例が覚醒時脳波で非対称性両側性棘波を呈し、睡眠時には突発波の頻度が増加し、9 例で徐波睡眠期持続性棘徐波が認められた[39]。同じ著者らはその後 66 例の片側性多小脳回を報告し、53例(80%)にてんかんを併発し、焦点性運動発作を全例に、二次性全般化発作を 25 例に認め、発作間欠期には焦点性棘波を全例に、両側性の異常波を 11 例(20%)に認めた。53 例中 43 例の脳波変化では、29 例(67%)が徐波睡眠時に 80%以上の棘徐波を示し、14 例(33%)は徐波睡眠時に 80%未満の棘徐波を示した[22]。通常の頭皮脳波、特に乳幼児の大脳皮質形成異常の発作時脳波は、てんかん外科手術の成績とは相関しない[44,50,56]。ステレオ脳波を用いた脳室周囲結節状異所性灰白質 8 例の評価では、てんかん焦点が異所性灰白質、新皮質、海馬とさまざまで、てんかん外科手術のための焦点同定には侵襲的脳波記録が必要とされている[34]。

検索式・参考にした二次資料

PubMed 検索:2020年11月3日

(“Neuronal migration disorders” AND EEG) Filters: English; Japanese

#1 (“Neuronal migration disorders” OR “lissencephaly” OR “heterotopia” OR “polymicrogyria” OR “schizencephaly” OR “porencephaly” OR “Miller-Dieker syndrome”) AND EEG 549 件

#2 Filters: English; Japanese 509 件

医中誌検索:2020 年 11 月 1 日

#1 神経細胞移動異常症 or 滑脳症 or 異所性灰白質 or 多小脳回 or 裂脳症 or 孔脳症 or ミラー・ディーカー症候群 or Miller-Dieker 症候群 1854 件

#2 (脳波/TH or 脳波/AL) 58,109 件

#1 and #2 162 件

### 3. 治療

Q4:神経細胞移動異常症のてんかん発作での選択薬はなにか?

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】

神経細胞移動異常症のてんかん発作は難治性であることが多く[55]、薬剤の有効性については、多くは症例報告もしくはケースシリーズ研究に限られる。Cieuta らは、脳形成異常の分布により分類し、広汎性もしくは両側性(無脳回-厚脳回、広汎性の帯状異所性灰白質、両側性傍シルビウス裂もしくは頭頂後頭多小脳回)では、焦点起始発作の発作抑制がもっとも得られやすく、てんかん性スパズムは抑制されることもあり、全般起始発作がもっとも難治であり、それと対照的に片側性の脳形成異常(限局性皮質異形成、片側巨脳症)では、てんかん性スパズムは抗てんかん薬に反応するが、焦点起始発作はより難治であると述べている[53]。Saito らは、両側性脳形成異常の小児 23 例を解析し、強直発作と不規則なピクつき(erratic twitching)にはフェノバルビタール、ゾニサミド、臭化カリウムが有効であり、てんかん性スパズムには副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)療法が有効であることを報告している[31]。Caraballo らは、片側性の多少脳回に徐波睡眠期持続性棘徐波を示す陰性ミオクローヌスが多く、発症前にカルバマゼピンが 6 例、オクスカルバゼピンが 2 例で使用されていたことから、薬剤選択に注意を促している[39]。同じ著者らは、その後片側性多小脳回 66 例中 53 例のてんかん併発例を解析し、抗てんかん薬はバルプロ酸 32 例、ラモトリギン 14 例、トピラマート 14 例、カルバマゼピン 13 例、オクスカルバゼピン 12 例、フェノバルビタール 12 例、プリミドン 8 例、クロナゼパム 6 例、レベチラセタム 5 例などが投与され、エトスクシミド、クロバザム、スルチアム、バルプロ酸、レベチラセタム、コルチコステロイド、ケトン食療法の有効性を報告している[22]。Coppola らは 3 歳から 43 歳まで(平均 15 歳)の焦点性もしくは全般性発作が月 2 回以上ある神経細胞移動異常症 69 例に対するルフィナミドの効果を検討した。43 例(62%)は発作が 50%以上減少し、2 例(3%)は発作が消失し、18 例(26%)は発作が変化なく、6 例(8.7%)は発作が悪化したと報告している[20]。

検索式・参考にした二次資料

PubMed 検索:2019 年 12 月 2 日

(“Neuronal migration disorders” OR “lissencephaly” OR “heterotopia” OR “polymicrogyria” OR

“schizencephaly” OR “porencephaly” OR “Miller-Dieker syndrome”) AND (therapy OR “Antiepileptic drug” OR anticonvulsant)) Filters: English; Japanese

#1 (“Neuronal migration disorders” OR “lissencephaly” OR “heterotopia” OR “polymicrogyria” OR “schizencephaly” OR “porencephaly” OR “Miller-Dieker syndrome”) AND (therapy OR “Antiepileptic drug” OR anticonvulsant) 904 件

#2 Filters: English; Japanese 809 件

医中誌検索:2020年11月6日

#1 神経細胞移動異常症 or 滑脳症 or 異所性灰白質 or 多小脳回 or 裂脳症 or 孔脳症 or ミラー・ディーカー症候群 or Miller-Dieker 症候群 1854 件

#2 抗けいれん剤 or 抗てんかん薬 43,359 件

#1 and #2 94 件

#### Q5:神経細胞移動異常症における外科治療の適応はなにか？

難治性のもてんかん発作併発例ではてんかん外科手術が勧められる。(グレード B)ただし、古典型滑脳症と皮質下帯状異所性灰白質では焦点切除術の効果は限定的である。(グレードC)

#### 【解説】

神経細胞移動異常症は、難治性のもてんかん発作の併発が多く、てんかん外科手術を行った症例が多数報告されている。1971年から2000年までの限局性皮質異形成(FCD)を含む大脳皮質形成異常に対する手術成績の発表論文のまとめでは、術後1年の発作消失患者割合は45%(FCDのみもしくはFCDが主体の症例では40%)で、術後2年では43%(FCDでは39%)であった[43]。また、1年後、2年後の発作消失率を手術年齢で比較すると、1歳未満では56%, 57%、1歳から16歳では45%, 40%、17歳以上では30%, 36%と、手術時の年齢が若いほど発作消失率は高いが、発作経過期間が異なり単純な比較はできない[43]。Saitoらは、両側性脳形成異常の失立発作に対する脳梁離断術の有効性を報告している[31]。古典型滑脳症と皮質下帯状異所性灰白質に対するてんかん外科手術は報告が少なく症例報告が散見されるのみである。KamidaらはWest症候群を伴う古典型滑脳症(グレード3後頭優位)の11か月女児に完全脳梁離断術を行い、発作頻度が減少したと報告している[35]。Bernasconiらは難治性の焦点起始発作を伴う皮質下帯状異所性灰白質8例に対し、2例に軟膜下多切術、1例に前頭の病変切除、5例に海馬扁桃体を含む側頭葉切除、1例に前方脳梁離断の追加術を行った。5例は有意な改善を得られず、皮質下帯状異所性灰白質ではてんかん焦点が比較的局在している場合でも焦点切除を支持しないと結論している[42]。Francoらは2例の皮質下帯状異所性灰白質に視床前核の深部刺激を行い、1例で発作頻度の減少、もう1例で一時的な発作の消失後に術前と同様の発作頻度への回帰を報告している[19]。脳室周囲結節状異所性灰白質のメタアナリシスでは、ステレオ脳波ガイド下のラジオ波凝固療法は38%の患者で発作が消失し、81%の患者が有効であり、外科手術の場合の第一選択として勧められている[3,13,27]。国内では未承認だが、埋め込み型の脳刺激装置「RNSシステム」(NeuroPace)を8例の脳室周囲結節状異所性灰白質に使用し、平均85.7%発作が減少し、7例は50%以上の発作減少、うち2例は発作消失効果が得られている[6]。多少脳回は他の神経細胞移動異常症と比較して原因や部位が多様で、発作原性も患者毎に異なる。MRIによる病変局在だけではなく、ステレオ脳波による発作焦点の確認が勧められている[8,15]。トロント小児病院で行われた12例の多小脳回に対する手術成績(切除術7例、機能的半球離断術5例)では、

完全切除もしくは離断を行った 7 例中 6 例(86%)、部分切除を行った 5 例中 3 例(60%)で発作消失が得られた[9]。多小脳回の範囲はてんかん外科手術の可能性を狭めることにはならない[18]。半球性の多小脳回で、特に対側の片麻痺がある場合は半球離断術が勧められる[8]。Cossu らは MRI で多小脳回と診断された 64 例を非手術群40例、手術群 24 例に分けて検討した。発作消失はそれぞれ 8 例(20%)、18 例(66.7%)、抗てんかん薬の中止は 1 例(2.5%)、6 例(25%)で、ともに有意差を認め、適切に選択された多小脳回に関連する難治てんかんでは薬物療法よりもてんかん外科手術に優位性があることを示唆した[16]。

PubMed 検索:2020 年 11 月 6 日

((“Neuronal migration disorders” OR “lissencephaly” OR “heterotopia” OR “polymicrogyria” OR “schizencephaly” OR “porencephaly” OR “Miller–Dieker syndrome”) AND (surgery OR “vagal nerve stimulation”)) Filters: English; Japanese

#1 (“Neuronal migration disorders” OR “lissencephaly” OR “heterotopia” OR “polymicrogyria” OR “schizencephaly” OR “porencephaly” OR “Miller–Dieker syndrome”) AND (surgery OR “vagal nerve stimulation”)  
943 件

#2 Filters: English; Japanese 846 件

医中誌検索:2020 年 11 月 6 日

#1 神経細胞移動異常症 or 滑脳症 or 異所性灰白質 or 多小脳回 or 裂脳症 or 孔脳症 or ミラー・ディーカー症候群 or Miller–Dieker 症候群 1854 件

#2 外科手術 or 外科治療 2,170,676 件

#1 and #2 151 件

## 6. その他

Q6:神経細胞移動異常症における遺伝相談をどのように行うか？

頭部画像所見と臨床所見に基づいて病型分類を行い、遺伝要因が疑われる場合は原因遺伝子の検索結果を基に遺伝相談を行う。(グレード B)

### 【解説】

神経細胞移動異常症は先天的な異常であり、遺伝相談を求められることが多い。まず、遺伝子やゲノムの異常に起因する genetic と、家系内の遺伝を意味する inherit との違いを理解する必要がある。神経細胞移動異常症の原因は病型によってさまざまであり、古典型滑脳症は遺伝性 genetic だが、多小脳回ではサイトメガロウイルスの胎内感染など環境要因の頻度も高い。まずは、頭部MRI画像で、病型を正確に診断することが求められる。遺伝性 genetic か環境要因かを考える画像上の特徴は、形成異常の左右対称性である。遺伝子変異による脳形成異常では、多くが左右対称性の病変を生じる。その一方、サイトメガロウイルスや脳血管障害などの環境要因では両側性であっても、病変の分布と程度は左右非対称であることが多い。ただし、染色体異常(22q11.2 欠失, 1p36.3 欠失など)や一部の遺伝子変異(*TUBA1A*, *TUBA8*, *TUBB2B*, *TUBB3*, *COL4A1*, *COL4A2*など)では、非対称性病変を呈するので、非対称性であっても遺伝性 genetic を否定できない。

古典型滑脳症 811 例の遺伝子解析では 81%に変異を同定し、内訳は *LIS1* 40%, *DCX* 23%, *TUBA1A* 5%, *ARX* 4%, *DYNC1H1* 3%で、他 12 遺伝子は 1%以下の同定率であった[11]。グレード1の無脳回に顔貌異常や内臓奇



形を伴う典型的な Miller-Dieker 症候群は、*LIS1* から *YWHAE* までが欠失した隣接遺伝子症候群であり、FISH で *LIS1* の欠失が同定される[40]。他の奇形徴候を伴わない古典型滑脳症では、*LIS1* 欠失の FISH 同定率は 40%で、Sanger 法による *LIS1* 変異例が 20%、*DCX* 変異例が 10%である[29]。FISH や Sanger 法で変異を同定できない場合でも MLPA 法で、52 例中 18 例(35%)に *LIS1* 遺伝子内欠失もしくは重複変異、9 例(17%)に *DCX* 遺伝子内欠失もしくは重複変異が同定される[30]。古典型滑脳症は、頭部画像所見と臨床所見で原因遺伝子の推定が可能である。*LIS1* 変異は後頭優位の病変をきたし、*DCX* 変異は前頭優位の病変をきたす[40]。脳全体が厚脳回で脳梁欠損がなく、小脳低形成を伴う場合は *RELN* 変異が疑われる。後頭優位の古典型滑脳症もしくは単純脳回で脳梁欠損、基底核異常を伴い、脳幹・小脳が正常な場合は *ARX* 変異が疑われ、生後 24 時間以内に痙攣をきたし、外性器異常(46,XY で女性型もしくは小陰茎、精巣低形成)を伴う場合は *ARX* 変異が原因である[37]。また、古典型滑脳症に脳梁欠損、橋小脳低形成、小頭症を伴う場合は *TUBA1A* 変異の頻度が高い。*DCX*と *ARX*は X 連鎖性、*RELN*は常染色体劣性遺伝であり、より慎重な遺伝相談が求められる。

脳室周囲結節状異所性灰白質は、*FLNA* のほかに数多くの単一遺伝子異常とコピー数変化(copy number variations)が報告されている[1,4]。脳室周囲結節状異所性灰白質は、単独で存在する場合と、他の先天異常症候群に併発する場合がある。X 連鎖性の家族性脳室周囲結節状異所性灰白質は *FLNA* 変異が原因である[33]。両側性の典型的な脳室周囲結節状異所性灰白質では *FLNA* 変異が 26%を占める。脳室周囲結節状異所性灰白質に Ehlers-Danlos 症候群を併発する場合も *FLNA* 変異が疑われる。*FLNA* は X 連鎖性であり、男性は胎内致死と考えられ女性優位であるが、7%は男性患者であり、男性で必ずしも重度の神経症状を示すわけではないことに留意が必要である。

多小脳回の原因は、遺伝要因と環境要因のどちらかが考えられる。多小脳回の原因は先天性サイトメガロウイルス感染症が 12-30%と考えられており[1]、大脳白質の異常を伴う場合はさらにサイトメガロウイルスの胎内感染の可能性が高くなる[17,38]。トキソプラズマ、梅毒、帯状疱疹ウイルス、ジカウィルスの胎内感染も多小脳回の原因として報告され[5]、双胎も多小脳回のリスク因子となる[12]。多小脳回の原因遺伝子は多数報告されているが、原因遺伝子が同定される割合は 20%程度である[1]。奇形徴候、多発性の先天異常、巨脳症、白質異常のない小頭症の併発は、多小脳回が遺伝性であることを示唆する。巨脳症と多小脳回の併発は、mTOR 経路の *PIK3R2*, *PIK3CA* などの変異が疑われる[2,26]。多小脳回に重度の白質脳症と顔貌異常、肝腫大、著明な低緊張を伴う場合は、ペルオキシソーム病を疑い、極長鎖脂肪酸の検査を優先して行う[49]。

敷石様皮質異形成は、国内では福山型先天性筋ジストロフィーの比率が高い。福山型先天性筋ジストロフィーは常染色体劣性遺伝であり、次子の再発率は 25%である[46]。その他の敷石様皮質異形成(Walker-Warburg 症候群、筋・眼・脳病、等)も現時点では全て常染色体劣性遺伝である[14]。

孔脳症と裂脳症の原因は、遺伝要因と環境要因に分かれるが、遺伝要因として判明している *COL4A1*, *COL4A2*でも血管病変による非対称性の破壊性変化を呈し、画像による両者の区別は困難である[10,21,25]。孔脳症では 61 例中 10 例(16%)に、裂脳症では 10 例中 5 例(50%)に *COL4A1* 変異が見出される[21]。

脳形成異常の分子遺伝学的知見は急速に進歩しており、最新の情報を得ることが重要である。

PubMed 検索:2020 年 11 月 7 日

("Neuronal migration disorders" OR "lissencephaly" OR "heterotopia" OR "polymicrogyria" OR "schizencephaly" OR "porencephaly" OR "Miller-Dieker syndrome") AND "genetic counseling" Filters: English; Japanese

#1 ("Neuronal migration disorders" OR "lissencephaly" OR "heterotopia" OR "polymicrogyria" OR "schizencephaly" OR "porencephaly" OR "Miller-Dieker syndrome") AND "genetic counseling" 90 件

#2 Filters: English; Japanese 85 件

医中誌検索:2020年11月7日

#1 神経細胞移動異常症 or 滑脳症 or 異所性灰白質 or 多小脳回 or 裂脳症 or 孔脳症 or ミラー・ディ  
ーカー症候群 or Miller-Dieker 症候群 1854 件

#2 (遺伝相談/TH or 遺伝相談/AL) 8341 件

#1 and #2 21 件

#### 【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> (2020/11/04 アクセス)

#### 【文献】

- 1) Oegema R, Barakat TS, Wilke M, Stouffs K, Amrom D, Aronica E, Bahi-Buisson N, Conti V, Fry AE, Geis T, Andres DG, Parrini E, Pogledic I, Said E, Soler D, Valor LM, Zaki MS, Mirzaa G, Dobyns WB, Reiner O, Guerrini R, Pilz DT, Hehr U, Leventer RJ, Jansen AC, Mancini GMS, Di Donato N. International consensus recommendations on the diagnostic work-up for malformations of cortical development. *Nat Rev Neurol*. 2020 Sep 7, 10.1038/s41582-020-0395-6: doi:10.1038/s41582-020-0395-6
- 2) Shi X, Lim Y, Myers AK, Stallings BL, McCoy A, Zeiger J, Scheck J, Cho G, Marsh ED, Mirzaa GM, Tao T, Golden JA. PIK3R2/Pik3r2 Activating Mutations Result in Brain Overgrowth and EEG Changes. *Ann Neurol*. 2020 Aug 27, 10.1002/ana.25890: doi:10.1002/ana.25890
- 3) Bourdillon P, Rheims S, Catenoix H, Montavont A, Ostrowsky-Coste K, Isnard J, Guenot M. Malformations of cortical development: New surgical advances. *Rev Neurol (Paris)*. 2019 Mar, 175(3): 183-188. doi:10.1016/j.neurol.2019.01.392
- 4) Cellini E, Vetro A, Conti V, Marini C, Doccini V, Clementella C, Parrini E, Giglio S, Della Monica M, Fichera M, Musumeci SA, Guerrini R. Multiple genomic copy number variants associated with periventricular nodular heterotopia indicate extreme genetic heterogeneity. *Eur J Hum Genet*. 2019 Jun, 27(6): 909-918. doi:10.1038/s41431-019-0335-3
- 5) de Vries LS. Viral Infections and the Neonatal Brain. *Semin Pediatr Neurol*. 2019 Dec, 32(100769). doi:10.1016/j.spen.2019.08.005
- 6) Nune G, Arcot Desai S, Razavi B, Agostini MA, Bergey GK, Herekar AA, Hirsch LJ, Lee RW, Rutecki PA, Srinivasan S, Van Ness PC, Tcheng TK, Morrell MJ. Treatment of drug-resistant epilepsy in patients with periventricular nodular heterotopia using RNS(R) System: Efficacy and description of chronic electrophysiological recordings. *Clin Neurophysiol*. 2019 Aug, 130(8): 1196-1207. doi:10.1016/j.clinph.2019.04.706
- 7) Parrini E, Guerrini R. Agyria-Pachygyria Band Spectrum. In: Shorvon S, Guerrini R, Schachter S, Trinka E eds, *The Causes of Epilepsy: Common and Uncommon Causes in Adults and Children*. 2nd ed. United Kingdom: Cambridge University Press:466-474, 2019
- 8) Maillard L, Ramantani G. Epilepsy surgery for polymicrogyria: a challenge to be undertaken. *Epileptic Disord*. 2018 Oct 1, 20(5): 319-338. doi:10.1684/epd.2018.1004
- 9) Jalloh I, Cho N, Nga VDW, Whitney R, Jain P, Al-Mehmadi S, Yau I, Okura H, Widjaja E, Otsubo H, Ochi A, Donner E, McCoy B, Drake J, Go C, Rutka JT. The role of surgery in refractory epilepsy secondary to polymicrogyria in the pediatric population. *Epilepsia*. 2018 Oct, 59(10): 1982-1996. doi:10.1111/epi.14556
- 10) Zagaglia S, Selch C, Nisevic JR, Mei D, Michalak Z, Hernandez-Hernandez L, Krithika S, Vezyroglou K, Varadkar SM, Pepler A, Biskup S, Leao M, Gartner J, Merckenschlager A, Jaksch M, Moller RS, Gardella E, Kristiansen BS, Hansen LK, Vari MS, Helbig KL, Desai S, Smith-Hicks CL, Hino-Fukuyo N, Talvik T,

- Laugesaar R, Ilves P, Ounap K, Korber I, Hartlieb T, Kudernatsch M, Winkler P, Schimmel M, Hasse A, Knuf M, Heinemeyer J, Makowski C, Ghedia S, Subramanian GM, Striano P, Thomas RH, Micalef C, Thom M, Werring DJ, Kluger GJ, Cross JH, Guerrini R, Balestrini S, Sisodiya SM. Neurologic phenotypes associated with COL4A1/2 mutations: Expanding the spectrum of disease. *Neurology*. 2018 Nov 27, 91(22): e2078-e2088. doi:10.1212/WNL.0000000000006567
- 11) Di Donato N, Timms AE, Aldinger KA, Mirzaa GM, Bennett JT, Collins S, Olds C, Mei D, Chiari S, Carvill G, Myers CT, Riviere JB, Zaki MS, University of Washington Center for Mendelian G, Gleeson JG, Rump A, Conti V, Parrini E, Ross ME, Ledbetter DH, Guerrini R, Dobyns WB. Analysis of 17 genes detects mutations in 81% of 811 patients with lissencephaly. *Genet Med*. 2018 Nov, 20(11): 1354-1364. doi:10.1038/gim.2018.8
  - 12) Ascherl R, Sorge I, Thome U, Hirsch FW, Bläser A, Kiess W, Merckenschlager A. Severe gyration and migration disorder in fetofetal transfusion syndrome: two case reports and a review of the literature on the neurological outcome of children with lesions on neuroimaging. *Childs Nerv Syst*. 2018 Jan, 34(1): 155-163. doi:10.1007/s00381-017-3595-7
  - 13) Bourdillon P, Cucherat M, Isnard J, Ostrowsky-Coste K, Catenox H, Guénot M, Rheims S. Stereo-electroencephalography-guided radiofrequency thermocoagulation in patients with focal epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*. 2018 Dec, 59(12): 2296-2304. doi:10.1111/epi.14584
  - 14) Dobyns WB, Leventer RJ, Guerrini R. Malformations of cortical development. In: Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, Schor NF, Finkel RS, Gropman AL, Pearl PL, Shevell M eds, Swaiman's Pediatric Neurology. 6th ed: Elsevier 2018
  - 15) Maillard LG, Tassi L, Bartolomei F, Catenox H, Dubeau F, Szurhaj W, Kahane P, Nica A, Marusic P, Mindruta I, Chassoux F, Ramantani G. Stereoelectroencephalography and surgical outcome in polymicrogyria-related epilepsy: A multicentric study. *Ann Neurol*. 2017 Nov, 82(5): 781-794. doi:10.1002/ana.25081
  - 16) Cossu M, Pelliccia V, Gozzo F, Casaceli G, Francione S, Nobili L, Mai R, Castana L, Sartori I, Cardinale F, Lo Russo G, Tassi L. Surgical treatment of polymicrogyria-related epilepsy. *Epilepsia*. 2016 Oct 25, 10.1111/epi.13589: doi:10.1111/epi.13589
  - 17) Uematsu M, Haginoya K, Kikuchi A, Hino-Fukuyo N, Ishii K, Shiihara T, Kato M, Kamei A, Kure S. Asymptomatic congenital cytomegalovirus infection with neurological sequelae: A retrospective study using umbilical cord. *Brain Dev*. 2016 Oct, 38(9): 819-826. doi:10.1016/j.braindev.2016.03.006
  - 18) Wang DD, Knox R, Rolston JD, Englot DJ, Barkovich AJ, Tihan T, Auguste KI, Knowlton RC, Cornes SB, Chang EF. Surgical management of medically refractory epilepsy in patients with polymicrogyria. *Epilepsia*. 2016 Jan, 57(1): 151-161. doi:10.1111/epi.13264
  - 19) Franco A, Pimentel J, Campos AR, Morgado C, Pinelo S, Ferreira AG, Bentes C. Stimulation of the bilateral anterior nuclei of the thalamus in the treatment of refractory epilepsy: two cases of subcortical band heterotopia. *Epileptic Disord*. 2016 Dec 1, 18(4): 426-430. doi:10.1684/epd.2016.0878
  - 20) Cusmai R, Verrotti A, Moavero R, Curatolo P, Battaglia D, Matricardi S, Spalice A, Vigeveno F, Pruna D, Parisi P, D'Aniello A, Di Gennaro G, Coppola G. Rufinamide for the treatment of refractory epilepsy secondary to neuronal migration disorders. *Epilepsy Res*. 2014 Mar, 108(3): 542-546. doi:10.1016/j.eplepsyres.2014.01.013
  - 21) Yoneda Y, Haginoya K, Kato M, Osaka H, Yokochi K, Arai H, Kakita A, Yamamoto T, Otsuki Y, Shimizu S, Wada T, Koyama N, Mino Y, Kondo N, Takahashi S, Hirabayashi S, Takanashi J, Okumura A, Kumagai T, Hirai S, Nabetani M, Saitoh S, Hattori A, Yamasaki M, Kumakura A, Sugo Y, Nishiyama K, Miyatake S, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Matsumoto N, Saitsu H. Phenotypic Spectrum of COL4A1 Mutations: Porencephaly to Schizencephaly. *Ann Neurol*. 2013 Jan, 73(1): 48-57. doi:10.1002/ana.23736
  - 22) Caraballo RH, Cersosimo RO, Fortini PS, Ornella L, Buompadre MC, Vilte C, Princich JP, Fejerman N. Congenital hemiparesis, unilateral polymicrogyria and epilepsy with or without status epilepticus during sleep:

- a study of 66 patients with long-term follow-up. *Epileptic Disord.* 2013 Dec, 15(4): 417-427. doi:10.1684/epd.2013.0612
- 23) Shain C, Ramgopal S, Fallil Z, Parulkar I, Alongi R, Knowlton R, Poduri A. Polymicrogyria-associated epilepsy: a multicenter phenotypic study from the Epilepsy Phenome/Genome Project. *Epilepsia.* 2013 Aug, 54(8): 1368-1375. doi:10.1111/epi.12238
  - 24) Barkovich AJ, Guerrini R, Kuzniecky RI, Jackson GD, Dobyns WB. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development: update 2012. *Brain.* 2012 Mar 16, 135(1348-1369). doi:10.1093/brain/aws019
  - 25) Yoneda Y, Haginoya K, Arai H, Yamaoka S, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Yokochi K, Osaka H, Kato M, Matsumoto N, Saitu H. De novo and inherited mutations in *COL4A2*, encoding the type IV collagen alpha2 chain cause porencephaly. *Am J Hum Genet.* 2012 Jan 13, 90(1): 86-90. doi:10.1016/j.ajhg.2011.11.016
  - 26) Riviere JB, Mirzaa GM, O'Roak BJ, Beddaoui M, Alcantara D, Conway RL, St-Onge J, Schwanzentruber JA, Gripp KW, Nikkel SM, Worthylake T, Sullivan CT, Ward TR, Butler HE, Kramer NA, Albrecht B, Armour CM, Armstrong L, Caluseriu O, Cytrynbaum C, Drolet BA, Innes AM, Lauzon JL, Lin AE, Mancini GM, Meschino WS, Reggin JD, Saggar AK, Lerman-Sagie T, Uyanik G, Weksberg R, Zirn B, Beaulieu CL, Finding of Rare Disease Genes Canada C, Majewski J, Bulman DE, O'Driscoll M, Shendure J, Graham JM, Jr., Boycott KM, Dobyns WB. De novo germline and postzygotic mutations in *AKT3*, *PIK3R2* and *PIK3CA* cause a spectrum of related megalencephaly syndromes. *Nat Genet.* 2012 Aug, 44(8): 934-940. doi:10.1038/ng.2331
  - 27) Schmitt FC, Voges J, Buentjen L, Woermann F, Pannek HW, Skalej M, Heinze HJ, Ebner A. Radiofrequency lesioning for epileptogenic periventricular nodular heterotopia: a rational approach. *Epilepsia.* 2011 Sep, 52(9): e101-105. doi:10.1111/j.1528-1167.2011.03116.x
  - 28) 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 May, 133(Pt 5): 1415-1427. doi:awq078 [pii] 10.1093/brain/awq078
  - 29) Dobyns WB. The clinical patterns and molecular genetics of lissencephaly and subcortical band heterotopia. *Epilepsia.* 2010 Feb, 51 Suppl 1(5-9). doi:10.1111/j.1528-1167.2009.02433.x
  - 30) Haverfield EV, Whited AJ, Petras KS, Dobyns WB, Das S. Intragenic deletions and duplications of the *LIS1* and *DCX* genes: a major disease-causing mechanism in lissencephaly and subcortical band heterotopia. *Eur J Hum Genet.* 2009 Jul, 17(7): 911-918. doi:ejhg2008213 [pii]10.1038/ejhg.2008.213
  - 31) Saito Y, Sugai K, Nakagawa E, Sakuma H, Komaki H, Sasaki M, Maegaki Y, Ohno K, Sato N, Kaneko Y, Otsuki T. Treatment of epilepsy in severely disabled children with bilateral brain malformations. *J Neurol Sci.* 2009 Feb 15, 277(1-2): 37-49. doi:10.1016/j.jns.2008.10.009
  - 32) 加藤光広. 神経細胞移動障害の分子機構. *日本小児科学会雑誌.* 2007 111(11): 1361-1374.
  - 33) Parrini E, Ramazzotti A, Dobyns WB, Mei D, Moro F, Veggiotti P, Marini C, Brilstra EH, Dalla Bernardina B, Goodwin L, Bodell A, Jones MC, Nangeroni M, Palmeri S, Said E, Sander JW, Striano P, Takahashi Y, Van Maldergem L, Leonardi G, Wright M, Walsh CA, Guerrini R. Periventricular heterotopia: phenotypic heterogeneity and correlation with Filamin A mutations. *Brain.* 2006 Jul, 129(Pt 7): 1892-1906.
  - 34) Aghakhani Y, Kinay D, Gotman J, Soualmi L, Andermann F, Olivier A, Dubeau F. The role of periventricular nodular heterotopia in epileptogenesis. *Brain.* 2005 Mar, 128(Pt 3): 641-651. doi:10.1093/brain/awh388
  - 35) Kamida T, Maruyama T, Fujiki M, Kobayashi H, Izumi T, Baba H. Total callosotomy for a case of lissencephaly presenting with West syndrome and generalized seizures. *Childs Nerv Syst.* 2005 Jan 15:
  - 36) Guerrini R, Filippi T. Neuronal migration disorders, genetics, and epileptogenesis. *J Child Neurol.* 2005 Apr, 20(4): 287-299.

- 37) Kato M, Dobyns WB. X-linked lissencephaly with abnormal genitalia as a tangential migration disorder causing intractable epilepsy: proposal for a new term, "interneuronopathy". *J Child Neurol*. 2005 Apr, 20(4): 392-397.
- 38) van der Knaap MS, Vermeulen G, Barkhof F, Hart AA, Loeber JG, Weel JF. Pattern of white matter abnormalities at MR imaging: use of polymerase chain reaction testing of Guthrie cards to link pattern with congenital cytomegalovirus infection. *Radiology*. 2004 Feb, 230(2): 529-536. doi:10.1148/radiol.2302021459
- 39) Caraballo RH, Cersosimo RO, Fejerman N. Unilateral closed-lip schizencephaly and epilepsy: a comparison with cases of unilateral polymicrogyria. *Brain Dev*. 2004 Apr, 26(3): 151-157.
- 40) Kato M, Dobyns WB. Lissencephaly and the molecular basis of neuronal migration. *Hum Mol Genet*. 2003 Apr 1, 12 Spec No 1(R89-96).
- 41) D'Agostino MD, Bernasconi A, Das S, Bastos A, Valerio RM, Palmi A, Costa da Costa J, Scheffer IE, Berkovic S, Guerrini R, Dravet C, Ono J, Gigli G, Federico A, Booth F, Bernardi B, Volpi L, Tassinari CA, Guggenheim MA, Ledbetter DH, Gleeson JG, Lopes-Cendes I, Vossler DG, Malaspina E, Franzoni E, Sartori RJ, Mitchell MH, Mercho S, Dubeau F, Andermann F, Dobyns WB, Andermann E. Subcortical band heterotopia (SBH) in males: clinical, imaging and genetic findings in comparison with females. *Brain*. 2002 Nov, 125(Pt 11): 2507-2522.
- 42) Bernasconi A, Martinez V, Rosa-Neto P, D'Agostino D, Bernasconi N, Berkovic S, MacKay M, Harvey AS, Palmi A, da Costa JC, Paglioli E, Kim HI, Connolly M, Olivier A, Dubeau F, Andermann E, Guerrini R, Whisler W, de Toledo-Morrell L, Morrell F, Andermann F. Surgical resection for intractable epilepsy in "double cortex" syndrome yields inadequate results. *Epilepsia*. 2001 Sep, 42(9): 1124-1129.
- 43) Sisodiya SM. Surgery for malformations of cortical development causing epilepsy. *Brain*. 2000 Jun, 123 ( Pt 6)(1075-1091. doi:10.1093/brain/123.6.1075
- 44) Doring S, Cross H, Boyd S, Harkness W, Neville B. The significance of bilateral EEG abnormalities before and after hemispherectomy in children with unilateral major hemisphere lesions. *Epilepsy Res*. 1999 Mar, 34(1): 65-73. doi:10.1016/s0920-1211(98)00101-6
- 45) Semah F, Picot MC, Adam C, Broglin D, Arzimanoglou A, Bazin B, Cavalcanti D, Baulac M. Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? *Neurology*. 1998 Nov, 51(5): 1256-1262. doi:10.1212/wnl.51.5.1256
- 46) Kobayashi K, Nakahori Y, Miyake M, Matsumura K, Kondo-Iida E, Nomura Y, Segawa M, Yoshioka M, Saito K, Osawa M, Hamano K, Sakakihara Y, Nonaka I, Nakagome Y, Kanazawa I, Nakamura Y, Tokunaga K, Toda T. An ancient retrotransposal insertion causes Fukuyama-type congenital muscular dystrophy. *Nature*. 1998 Jul 23, 394(6691): 388-392. doi:10.1038/28653
- 47) Steffenburg U, Hedstrom A, Lindroth A, Wiklund LM, Hagberg G, Kyllerman M. Intractable epilepsy in a population-based series of mentally retarded children. *Epilepsia*. 1998 Jul, 39(7): 767-775. doi:10.1111/j.1528-1157.1998.tb01163.x
- 48) Everitt AD. The NSE MRI study : structural brain abnormalities in adult epilepsy patients and healthy controls. *Epilepsia*. 1998 1998, 39(6): 140.
- 49) Barkovich AJ, Peck WW. MR of Zellweger syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1997 Jun-Jul, 18(6): 1163-1170.
- 50) Wyllie E, Comair YG, Kotagal P, Raja S, Ruggieri P. Epilepsy surgery in infants. *Epilepsia*. 1996 Jul, 37(7): 625-637. doi:10.1111/j.1528-1157.1996.tb00626.x
- 51) Granata T, Battaglia G, D'Incerti L, Franceschetti S, Spreafico R, Battino D, Savoiaro M, Avanzini G. Schizencephaly: neuroradiologic and epileptologic findings. *Epilepsia*. 1996 Dec, 37(12): 1185-1193.
- 52) Granata T, Battaglia G, D'Incerti L, Franceschetti S, Spreafico R, Savoiaro M, Avanzini G. Schizencephaly: Clinical findings. In: Guerrini R, Andermann F, Canapicchi R, Canapicchi R, Roger J, Zifkin BG, Pfanner P eds, *Dysplasias of Cerebral Cortex and Epilepsy*. Philadelphia: Lippincott-Raven:407-415, 1996

- 53) Cieuta C, Guerrini R, Ferrari AR, Dulac O. Antiepileptic drug treatment and intractability of epilepsy related to cortical dysplasia. In: Guerrini R, Andermann F, Canapicchi R, Canapicchi R, Roger J, Zifkin BG, Pfanner P eds, *Dysplasias of Cerebral Cortex and Epilepsy*. Philadelphia: Lippincott-Raven:337-344, 1996
- 54) Li LM, Fish DR, Sisodiya SM, Shorvon SD, Alsanjari N, Stevens JM. High resolution magnetic resonance imaging in adults with partial or secondary generalised epilepsy attending a tertiary referral unit. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995 Oct, 59(4): 384-387. doi:10.1136/jnnp.59.4.384
- 55) Raymond AA, Fish DR, Sisodiya SM, Alsanjari N, Stevens JM, Shorvon SD. Abnormalities of gyration, heterotopias, tuberous sclerosis, focal cortical dysplasia, microdysgenesis, dysembryoplastic neuroepithelial tumour and dysgenesis of the archicortex in epilepsy. Clinical, EEG and neuroimaging features in 100 adult patients. *Brain*. 1995 Jun, 118 ( Pt 3)(629-660.
- 56) Hirabayashi S, Binnie CD, Janota I, Polkey CE. Surgical treatment of epilepsy due to cortical dysplasia: clinical and EEG findings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1993 Jul, 56(7): 765-770. doi:10.1136/jnnp.56.7.765
- 57) Quirk JA, Kendall B, Kingsley DP, Boyd SG, Pitt MC. EEG features of cortical dysplasia in children. *Neuropediatrics*. 1993 Aug, 24(4): 193-199. doi:10.1055/s-2008-1071538
- 58) Brodtkorb E, Nilsen G, Smevik O, Rinck PA. Epilepsy and anomalies of neuronal migration: MRI and clinical aspects. *Acta neurologica Scandinavica*. 1992 Jul, 86(1): 24-32. doi:10.1111/j.1600-0404.1992.tb08049.x

稀少てんかんに関する包括的研究

研究分担者 川合謙介 自治医科大学脳神経外科 教授

研究要旨

限局性皮質異形成に伴う難治性てんかんについて、全国規模で症例を集積し、その臨床的特徴を解析した。発症年齢の中間値は2歳で、焦点てんかんが82%、全般てんかんが18%であった。知的障害がないのは45%、軽度が24%だったが、32%は中等度以上の知的障害を有していた。15%が West症候群で発症して全般性てんかんとして知的障害に至ると推定された。47%に外科治療が行われていた。

限局性皮質異形成に伴う難治性てんかんについて、最新の診断法、治療法、治療成績について文献を検索し、文献を収集したが、ガイドラインに採用できるほどの根拠を有する新たな診断治療法に関する情報は得られなかった。

A. 研究目的

本分担研究は、限局性皮質異形成に伴う難治性てんかんについて全国規模で症例を集積し、追跡調査を行って、病態、発達・併存障害、治療反応、社会生活状態、死亡に関する疫学的根拠を得ることを目的とする。また、限局性皮質異形成について、新知見等の情報収集を行い、必要に応じて診断基準や診療ガイドラインの改訂を行う。日本脳神経外科学会と協力して、てんかん外科の内容や治療成績を明らかにする。

B. 研究方法

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

（倫理面への配慮）

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

C. 研究結果

RES-R登録症例中、てんかんの原因疾患が皮質発達異常による奇形でその分類が限局性皮質異形成であるものは209例であった。発症年齢は0～42歳（中間値2歳）で、登録時年齢は0～67歳（中間値13歳）であった。てんかんの診断名は、その他の焦点てんかん171例、West症候群31例、徐波睡眠期持続性棘波を示すてんかん性脳症3例、新生児発症難治性てんかん1例、大田原症候群1例であった。すなわちおよそ82%が焦点性てんかんであり、15%がWest症候群であった。その他の焦点てんかんの細分類では、前頭葉35例、側頭葉17例、後部皮質16例、一次感覚運動野が4例、多葉が8例、その他が4例であった。知的障害の程度は、なし79例、軽度42例、中等度34例、重度15例、最重度7例であった。主たる発作型は焦点性が126例、スパズムが34例であった。入力があった181全例でMRI病変の診断が行われ、177例で病変有りと診断されていた。外科治療は85例（47%）で施行されていた。また、福祉制度は121例で利用されていたが、47例では利用なく、不明が13例であった。

また、文献検索では画像診断支援の工夫の報告が複数されていたが、ガイドラインに採用できるほどの根拠はない。また、新しい治療として本邦未承認のレーザー焼灼術の成績が報告され始めているが、症例数は一桁といまだ限られたものである。なお、切除不能な病変に対して欧米では発作反応型・埋込型脳電気刺激装置の導入が進んでいる(論文発表)。

#### D. 考察

わが国における本レジストリ登録症例における限局性皮質異形成の臨床所見は、これまで海外から報告されたものとほぼ同様であった。およそ8割が焦点性、2割が全般性のでんかんとなり、後者ではWest症候群で発症、知的障害につながると推定される。およそ半数で外科治療が行われていたが、実際の外科治療施行率については登録バイアスが排除できず不明である。限局性皮質異形成に対する切除術のでんかん発作消失に対する有効性はほぼ確立されているが、West症候群で発症した重症性に対する治療にはさらなる研究が必要である。

#### E. 結論

限局性皮質異形成に伴う難治性てんかんについて、レジストリ登録データからその臨床的特徴を明らかにした。

82%の症例が焦点性であり、およそ半数に外科治療が行われていた。

研究により得られた成果の今後の活用・提供：  
論文発表、学会発表、啓発活動での利用

#### F. 健康危険情報

なし。

#### G. 研究発表

論文発表、著書

Inaji M, Yamamoto T, Kawai K, Maehara T,

Doyle W. Responsive neurostimulation as a novel palliative option in epilepsy surgery. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 61: 1-11, 2021.  
Doi:10.2176/nmc.st.2020-0172.

H. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む。)

なし



稀少てんかんに関する包括的研究

研究分担者 九鬼一郎 大阪市立総合医療センター小児神経内科 医長

研究要旨

1) 難病の地域医療体制

目的：難病医療ケア連携体制の現状把握、問題点抽出、情報収集を行うことを目的とし、特に指定難病であるドラベ症候群とウエスト症候群について焦点を当てる。

方法：難病（とくに指定難病のドラベ症候群とウエスト症候群を中心に）の患者およびその保護者に対して、主にWebを通じて以下に示す場で講義および交流を実施した。難病を有する患者および保護者が有している課題や問題点の抽出を行い、ディスカッションを行った。※COVID19による影響で、ZOOMを用いたweb開催形式・ハイブリッド形式、YOUTUBE配信で実施。

結果：ドラベ症候群家族交流会、ウエスト症候群患者家族会では、講師として講演を行った。小児てんかんに関する市民公開講座、こどもの高次脳機能障害の理解と支援、OHANA小児青年てんかん勉強と交流の会、てんかん初期治療に関する講演を行った。市民に対するてんかん啓発運動としてパープルディ大阪を開催した。

考察：ドラベ症候群やウエスト症候群では、思春期から青年期にかけての相談先が少ないことや病院間での治療の差について課題が指摘された。また本年度はCOVID19の影響により、難病のある保護者や医療者の関心が例年度とは異なっていたことが予想されるが、オンライン診療・遠隔診療についての大きな改革が期待された。また、新規薬剤への期待も高かった。来年度以降は、これらが実際にどこまで難病の地域医療体制に変革をもたらすかの検証が必要となる。

2) 先天異常を伴うてんかん

目的：先天異常に伴うてんかんに関して、染色体検査（CGHアレイを含む）で異常が同定されているてんかん症例の臨床像を調査する。

方法：RESR（2020年11月30日まで）に登録されているてんかん症例のうち、染色体検査（CGHアレイを含む）で異常が記載されている症例について後方視的に調査した。

結果：全症例3050例のうち染色体検査（CGHアレイを含む）の結果が登録されているのは505例（16.6%）。そのうち「異常あり」は157例（全症例の5.1%、検査結果登録例の31%）であった。133例で詳細解析を実施した。該当した症例数は、15番染色体、21番染色体、20番染色体で75症例（56.4%）を占めた。てんかん分類は、West症候群：37例が最多であった。

考察：異常が検出された染色体番号には偏りが見られた。環状20番染色体症候群やAngelman症候群など臨床的に確立されたてんかん症候群は比較的多くみられた。今後CGHアレイやWhole exome

sequenceなどで見つかる先天異常は多岐にわたると推測されるため、レジストリーでの更なる症例の蓄積が重要となる。

## A. 研究目的

1) 難病医療ケア連携体制の現状把握、問題点抽出、情報収集を行うことを目的とし、特に指定難病であるドラベ症候群とウエスト症候群について焦点を当てる。

2) 先天異常に伴うてんかんに関して、染色体検査（CGHアレイを含む）で異常が同定されているてんかん症例の臨床像を調査する。

## B. 研究方法および倫理面に対する配慮

1) 難病（とくに指定難病のドラベ症候群とウエスト症候群を中心に）の患者およびその保護者に対して、主にWebを通じて以下に示す場で講義および交流を実施した。

- (1) ドラベ症候群家族交流会（web）
- (2) ウエスト症候群患者家族会（web）
- (3) 小児てんかんに関する市民公開講座（YOUTUBE配信）
- (4) こどもの高次脳機能障害の理解と支援
- (5) OHANA小児青年てんかん勉強と交流の会（web）
- (6) てんかん初期治療に関する講演
- (7) パープルディ大阪（web）

難病を有する患者および保護者が有している課題や問題点の抽出を行い、ディスカッションを行った。※COVID19による影響で、ZOOMを用いたweb開催形式・ハイブリッド形式、YOUTUBE配信で実施。

2) RESR（2020年11月30日まで）に登録されているてんかん症例のうち、染色体検査（CGHアレイを含む）で異常が記載されている症例について、異常が検出された染色体番号、その染色体番号とてんかん症候群との関連などにつき

登録データをもとに後方視的に調査した。本研究は当院およびRESRに参加している各施設での倫理委員会で承認を得ている。

## C. 研究結果

### 1) 難病の地域医療体制

(1) ドラベ症候群家族交流会ではアドバイザーとしてグループディスカッションに参加し、家族と直接のディスカッションを行った。ドラベ症候群で生じる可能性のある急性脳症に関する患者手引きや治療内容について、また思春期を迎える症例での思春期特有の課題（女兒例では生理や発作の悪化など）について課題が多いことが判明した。さらにそれらの相談場所が少ないことも分かった。

(2) ウエスト症候群患者家族会では、講師として講演を行った。ウエスト症候群の定義、基礎疾患、治療、予後などについて包括的にスライドを用いて説明をおこなった。その後の質疑応答では、病院間により発作診断や治療アルゴリズムが異なることやこれからの治療候補などについて活発な議論が展開された。

(3) 小児てんかんに関する市民公開講座では、新型コロナウイルス（COVID19）とてんかん患者について説明を行った。COVID19 関連健康被害の認識の重要であり、こどもの場合は感染自体以上に注意が必要であること、てんかん診療への影響として、少なからず治療への影響、検査の延期・治療方法の変更もありうること、一部の抗てんかん薬とCOVID 治療薬は影響しあうことを報告した。SNSを使用したアンケートでは、多彩な不安と遠隔診療への期待があり、その背景として約2割の患者さんでてんかん病態悪化、約6割の保護者は遠隔診療に期待している点が判明した。

(4) こどもの高次脳機能障害の理解と支援では、こどもは脳損傷後に高次脳機能障害を残すことが言われているが、てんかんの後遺症も多い。またてんかん自体および治療としての抗てんかん薬自体も認知面への影響を与える。そのため、治療も高次脳機能障害の認知面・精神面に注意しながら選択していく必要がある。てんかんを含めた小児の高次脳機能障害診療可能な施設の少なさや、診断の難しさなどについて、参加者と議論した。

(5) OHANA小児青年てんかん勉強と交流の会では、難病の地域救急医療体制に関して「こどものてんかん発作時の救急対応」について、ZOOMによる講義形式で配信した。ZOOMのためチャットによる質問を受け付け、ミダゾラム類粘膜炎製剤に関する質問が多数を占め、実践的な対応の関心の高さがうかがわれた。

(6) てんかん初期治療に関する講演では、難病の救急治療を担う小児科医へ向けて、新規薬剤（ロラゼパムとミダゾラム類粘膜炎製剤を中心に）について紹介し、会場およびZOOMを通じて議論を行った。

(7) パープルディ大阪では、COVIDの影響のため、youtube配信となった。内容は「てんかんがあるお友達について ―これだけは知ってほしい―」として、小学生を対象にてんかん啓発活動を行った。

## 2) 先天異常に伴うてんかん

(1) 全症例3050例のうち染色体検査（CGHアレイを含む）の結果が登録されているのは505例（16.6%）。そのうち「異常あり」は157例（全症例の5.1%、検査結果登録例の31%）であった。詳細データのない24例は詳細解析から削除し、133例で詳細解析を実施した。

(2) 染色体異常は15種類の染色体に限定され、3番染色体、6番染色体、8番染色体、10番染色体、11番染色体、12番染色体、16番染色体、1

9番染色体、Y染色体の9種類については該当例がなかった。該当した症例数は、1番染色体：5例、2番染色体：5例、4番染色体：10例、5番染色体：4例、7番染色体：2例、9番染色体：3例、13番染色体：3例、14番染色体：3例、15番染色体：32例、17番染色体：1例、18番染色体：5例、20番染色体：16例、21番染色体：27例、2番染色体：4例、X染色体：5例、派生染色体8例であった。15番染色体、21番染色体、20番染色体で75症例（56.4%）を占めた。派生染色体として（1, 18）、（1, 3）、（12, 20）、（13, 14）、（1, 3, 15）、（13, 15）、（14, 21）、（7, 14）であり、（1, 2, 20）以外は染色体異常と登録されている。

(3) 15番染色体と登録されている症例のうちAngelman症候群は21例（66%）、20番染色体と登録されている全例で環状20番染色体症候群、21番染色体と登録されている症例ではWest症候群の登録が17例（63%）、18番染色体ではWest症候群の登録が4例（80%）であった。

4) てんかん分類は、West症候群：37例、LGS：11例、焦点てんかん：23例、全般てんかん：15例、Angelman症候群：21例、環状20番染色体症候群：16例、その他：10例であった。

## D. 考察

### 1) 難病の地域医療体制

家族会、難病の診療に携わる医師、一般市民などを対象に、現状把握、問題点抽出、情報収集を行うために、主にwebを使用して実際的な調査を行った。

まず、ドラベ症候群やウエスト症候群では、乳幼児期にはてんかん診療が密に行われ、医療者やリハビリ・療育施設との関わりが多いため、きめ細かな診療が自然になされていることが多い。一方、思春期になるとある程度治療が固定されてくることも少なくなく、それに合わせて診療頻度も少なくなる。また思春期から青年期にかけて、身体的な急激な成長やホルモンバ

ランスの変化により、今までになかった様々な変化がきたし得るが、相談先が少ないことが問題である。また、学校生活も、短期間のうちに様々変化するため、ゆとりをもってトランジションに関して議論できていないのが実情であろう。更なる情報収集と解決方法を模索する必要がある。

また本年度はCOVID19の影響により、難病のある保護者や医療者の関心が例年度とは異なると推測される。市民公開講座でCOVID19とてんかんについて講義を行ったが、2020年4月30日に日本てんかん学会から「新型コロナウイルス感染症（COVID19）流行期におけるてんかん診療指針」が出され、てんかんを診療する医師へ向けに、CQ（Clinical Question: クリニカクエスション：臨床上の疑問）として項目立てて記載された。検査については、入院での検査は最小限にするように提言され、治療についてはCOVID19で使用される薬剤と抗てんかん薬との相互作用に注意する必要があると記載されている。また、オンライン診療についてその有用性と展望について記載されている。実際、救急受診や血液検査・脳波検査・画像検査などでは、病院受診が避けられないが、問診、発作症状（ビデオ動画）の共有、てんかん診断、発作数の変化、副作用（眠気など）の確認など大部分については、オンライン診療で十分対応可能と推測される。将来、発作動画の共有や発作数の変化に関しては、通常の対面診察によりも、クラウドを利用したソフトやアプリを用いたほうが、情報量が格段に多いことが推測される。てんかん、特に難病を基盤にもつ場合は、小児といえどもCOVID19による影響は少なくないと考えられるため、今後オンライン診療・遠隔診療については診療報酬を含めた大きな改革が期待される。

2019年からロラゼパムやミダゾラム類粘膜炎製剤などの登場により、難病での救急診療体制

に変化が訪れようとしている。特に病院初期治療と病院前治療では、これらの薬剤の活躍が大いに期待される。また、講演では実践的な質疑応答となったことから、患者家族や医師からの関心が高いことがうかがえる。来年度以降は、これらが実際にどこまで難病の地域医療体制に変革をもたらすかの検証が必要となる。

## 2) 先天異常に伴うてんかん

異常が検出された染色体番号には偏りが見られた。環状20番染色体症候群やAngelman症候群など臨床的に確立されたてんかん症候群は比較的多くみられたが、派生染色体はそれぞれ頻度が少なく多彩であった。15番染色体、21番染色体、20番染色体で56%を占め、これらは臨床所見や特徴的な脳波所見から疑うことが比較的容易である。Angelman症候群では、G分染法での検出は稀で、FISH法やメチル化解析、シーケンスが必要になる。また環状20番染色体では検討する細胞数を増やすことで診断に至る場合もある。21番染色体と18番染色体はともにtrisomyである可能性が高く、いずれもWest症候群の割合が高かった。詳細な記載はないが、1番染色体は1p36欠失症候群、4番染色体は4番染色体短腕欠失症候群、5番染色体は5番染色体短腕欠失症候群、22番染色体は22q11.2欠失症候群との関連が示唆されたが、詳細な欠失情報がないため確定はできない。2番染色体にはsodium channelのクラスターがあること、14番染色体は環状14番染色体症候群と関連があるかもしれない。今回の該当症例はG分染法で検出できた症例が多いと推測されるが、今後CGHアレイやWhole exome sequenceなどで見つかる先天異常は多岐にわたると推測されるため、レジストリーでの更なる症例の蓄積が重要となる。

## E. 結論

## 1) 難病の地域医療体制

難病医療ケア連携体制について、ドラベ症候群とウエスト症候群では、思春期の診療体制や病院間での診断・治療の差についてについて課題があることが判明した。また、救急診療体制を担う医師からは新規薬剤への期待と実践的な内容について関心があった。この点においては引き続き検討を続けていきたい。研究により得られた成果の今後の活用・提供としては、COVID19渦においても、webツールを使用することで難病のある患者および支援者との交流が可能であること、新規情報を収集・発信できたことは今後につながる。

## 2) 先天異常に伴うてんかん

RESRに登録されている症例では、約5%で染色体異常を認め、15番染色体、21番染色体、20番染色体で56%を占め、てんかん症候群ではWest症候群が37例(27.8%)で最多であった。

研究により得られた成果の今後の活用・提供：染色体異常を背景に持つてんかんの全体像の基礎データとなり、染色体検査を実施していない症例での検査の説明に役立つ(染色体検査結果は健康管理や出生前診断に役立つが、一方で将来にわたり変化しないため、実施に際しては十分な遺伝カウンセリングが必要である)。

## F. 健康危険情報

特記事項なし

## G. 研究発表

### 論文発表

- 1) 九鬼一郎. 結節性硬化症とてんかん 最新の進歩 *Epilepsy*;14巻:2号:79-86
- 2) Yamamoto N, Kuki I, Nagase S, Inoue T, Nukui M, Okazaki S, Furuichi Y, Adachi K, Nanba E, Sakai N, Kawawaki H. A

case of infantile Tay-Sachs disease with late onset spasms. *Brain Dev.* 2021;S0387-7604(20)30351-X.

- 3) Fukuoka M, Okazaki S, Kim K, Nukui M, Inoue T, Kuki I, Kawawaki H, Nakashima M, Matsumoto N. Preliminary report for Epilepsia Open A case of West syndrome with severe global developmental delay and confirmed KIF5A gene variant. *Epilepsia Open.* 2021;6(1):230-234.
- 4) Inoue T, Uda T, Kuki I, Yamamoto N, Nagase S, Nukui M, Okazaki S, Kawashima T, Nakanishi Y, Kunihiro N, Matsuoka Y, Kawawaki H, Otsubo H. Distinct dual cortico-cortical networks successfully identified between supplemental and primary motor areas during intracranial EEG for drug-resistant frontal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav Rep.* 2021;15:100429.
- 5) Horino A, Kuki I, Inoue T, Nukui M, Okazaki S, Kawawaki H, Togawa M, Amo K, Ishikawa J, Ujiro A, Shiomi M, Sakuma H. Intrathecal dexamethasone therapy for febrile infection-related epilepsy syndrome. *Ann Clin Transl Neurol.* 2021;8(3):645-655.
- 6) Yamamoto N, Kuki I, Nagase S, Inoue T, Nukui M, Okazaki S, Furuichi Y, Adachi K, Nanba E, Sakai N, Kawawaki H. A case of infantile Tay-Sachs disease with late onset spasms. *Brain Dev.* 2021;S0387-7604(20)30351-X.
- 7) Sakakibara-Hayashi K, Inoue T, Kuki I, Usui M, Ikeda A, Kanda M. Convulsive syncope then convulsive seizure occurred in the long clinical course: a c

ase report. Rinsho Shinkeigaku. 2020; 60(9):627-630.

- 8) Itai T, Miyatake S, Taguri M, Nozaki F, Ohta M, Osaka H, Morimoto M, Tando u T, Nohara F, Takami Y, Yoshioka F, Shimokawa S, Okuno-Yuguchi J, Motobayashi M, Takei Y, Fukuyama T, Kumada S, Miyata Y, Ogawa C, Maki Y, Togashi N, Ishikura T, Kinoshita M, Mitani Y, Kanemura Y, Omi T, Ando N, Hattori A, Saitoh S, Kitai Y, Hirai S, Arai H, Ishida F, Taniguchi H, Kitabatake Y, Ozono K, Nabatame S, Smigiel R, Kato M, Tanda K, Saito Y, Ishiyama A, Noguchi Y, Miura M, Nakano T, Hirano K, Honda R, Kuki I, Takanashi JI, Takeuchi A, Fukasawa T, Seiwa C, Harada A, Yachi Y, Higashiyama H, Terashima H, Kumagai T, Hada S, Abe Y, Miyagi E, Uchiyama Y, Fujita A, Imagawa E, Azuma Y, Hamanaka K, Koshimizu E, Mitsuhashi S, Mizuguchi T, Takata A, Miyake N, Tsurusaki Y, Doi H, Nakashima M, Saitou H, Matsumoto N. Prenatal clinical manifestations in individuals with COL4A1/2 variants. J Med Genet. 2020:jmedgenet-2020-106896.
- 9) 九鬼 一郎. 結節性硬化症とてんかん 最新の進歩. Epilepsy 2020;14(2):79-86

学会、講演、シンポジウム等

- 1) 九鬼一郎. てんかん症状を伴う結節性硬化症患者での診療・治療の実際-てんかんを伴う結節性硬化症に対する治療戦略症例提示とその考察-. 第62回日本小児神経学会 (web)
- 2) 九鬼一郎. てんかん症状を伴う結節性硬化症患者での診療・治療の実際-てんかん

を伴う結節性硬化症に対する治療戦略症例提示とその考察-. 第62回日本小児神経学会 (web)

- 3) 山本直寛、九鬼一郎、井上岳司、温井めぐみ、岡崎伸、川脇壽. X染色体の異常を伴うてんかん. 第84回関西ディスモルフォロジー研究会 2020年11月7日、大阪 (web)
- 4) Coffin-Siris 症候群を疑う1例. 井上岳司、九鬼一郎、永瀬静香、山本直寛、温井めぐみ、岡崎伸、川脇壽. 第83回関西ディスモルフォロジー研究会 2020年6月20日、大阪 (web)

教育・啓発事業

- 1) 小児てんかんに関する市民公開講座 (大阪、web配信) : こどものひきつけ2020"online" 新型コロナウイルス (COVID19) とてんかん患者と家族 : 2020年9月10日~15日
  - 2) ドラベ症候群家族交流会 (DFK2020、web) : 2020年9月6日
  - 3) ウエスト症候群患者家族会 (West症候群の基礎知識、web) : 2020年9月20日
  - 4) こどもの高次脳機能障害の理解と支援 (大阪、てんかん啓発を含めた内容) : 令和2年度堺市高次脳機能障害及びその関連障害に対する支援普及事業:2020年10月11日
  - 5) OHANA小児青年てんかん勉強と交流の会 (大阪、web) : 2020年12月5日
  - 6) てんかん初期治療に関する講演 : 大阪小児科医会 (大阪、ハイブリット形式) : 2021年2月14日
  - 7) パープルディ大阪 (大阪、web) : 2021年3月20日
- H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

稀少てんかんに関する包括的研究

分担研究者 小林勝弘 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 発達神経病態学 教授

研究要旨

稀少てんかんのレジストリ調査を中国・四国地区で進めている。岡山大学病院では 2020 年度に入ってから 25 例を登録することができた。岡山大学病院からのレジストリは累計で 101 例を登録しており、診断時年齢群に分けると乳児期：39 例、1～4 歳：31 例、5～9 歳：18 例、10～14 歳：9 例で 15 歳以上：4 例であった。「てんかんの死因に関する横断調査」は継続しているが、2020 年度中に該当者はいなかった。

大田原症候群の患者は2020年までで、全国で計 28 症例がレジストリ登録された。

また小児期稀少難治てんかんの病態解明のための脳波分析研究として、結節性硬化症の小児てんかん患者25例の頭皮脳波速波振動 (fast oscillation: FO)/高周波振動 (high-frequency oscillation: HFO)の解析を行った。その結果、合計 107 件の脳波記録を分析し、計 10,274 個の FO を発作間欠時脳波から検出した。この中、10,036 個 (97.7%) がてんかん発射に伴い、残りの 238 個 (2.3%) はてんかん発射に伴っていない。症例毎のてんかん発射に伴う FO の個数は中央値 145 個 (範囲 0 個～2,691 個) で、伴わない FO の中央値 5 個 (範囲 0 個～57 個) より有意に多かった ( $p=0.0001$ 、Wilcoxon 符号順位検定)。乳児期に West 症候群を発症しその最中と後に脳波を記録できた 8 例では、ACTH 療法前のてんかん発射に伴う FOs の数は中央値 242 (範囲 95～723) で、West 症候後の時期の中央値 0 (範囲 0～124) より有意に多かった ( $p=0.0078$ 、Wilcoxon 符号順位検定)。てんかん発射に伴わない FO についてはそれぞれ中央値 3 (範囲 0～19) と中央値 0 (範囲 0～14) で有意差はなかった ( $p=0.6875$ )。以上よりてんかん発射に伴う FO がてんかん性であって特に重要で、West 症候群のてんかん性脳症の病態に関わることが示唆された。

研究協力者

土屋 弘樹 岡山大学病院医員

A. 研究目的

稀少難治性てんかんの全貌を患者数・臨床所見や経過を含めて明らかにし、治療法の開発に資するというレジストリの全体的目標のために研究を進めている。特に全国での大田原症候群のレジストリ登録の集計を行った。また中国・四国地区で稀少難治性てんかんの患者登録を推進している。

このレジストリと平行して小児期稀少難治てんかんの病態解明のための分析の一環として、「小児結節性硬化症患者におけるてんかんの臨床経過と頭皮上脳波で記録された高周波振動の関連に関する研究」を行っている。結

節性硬化症 (tuberous sclerosis complex: TSC) にはてんかんが高率に合併し、難治である上に非常に複雑な臨床経過を呈することが知られている。年齢と共にてんかん性ネットワークが進展し、発作像やてんかん症候群が変化・変容することもしばしば見受けられる。

近年、脳波 FO/HFO が、てんかん原性と関連することが示唆されている。FO はガンマ (40～80 Hz) 帯域と ripple (80～200/250 Hz) 帯域を含み、HFO は ripple 帯域から fast ripple (200/250～500/600 Hz) 帯域に亘る。HFO は主として頭蓋内電極脳波で記録されるが、その非侵襲的記録での反映である頭皮脳波の FO は、てんかん原性のみならず、てんかん特にてんかん性脳症における病勢も反映すると考えられる。



てんかん性 FOは個々の患者毎で年齢依存的に長期的な変化を呈すると考えられるが、その一般的な変化に関してはまだ十分に解明されていない。West 症候群の発作間欠期の hypsarrhythmiaにおいてはFOがとりわけ大量に出現するが、それが各患者の長期経過の中でどう変動するかは未解明である。そこで長期に亘る複雑な病状を示す小児期の TSCに伴うてんかんの臨床経過と頭皮FOの経時的な関連について調査した。

## B. 研究方法

### 1 & 2. レジストリ登録

疾患レジストリ (RES-R) を継続することによる。

### 3. 小児結節性硬化症患者におけるてんかんの臨床経過と頭皮上脳波で記録された高周波振動の関連に関する研究

2000年1月1日以後に出生し、岡山大学病院を2018年5月31日までに受診した小児で、TSCの臨床的あるいは遺伝学的診断基準を満たす患者について調査した。その全例がてんかンを発症していた。この研究の対象は、10歳未満で脳波のデジタル記録がある症例に限定した。

分析方法は、頭皮上睡眠時脳波からアーチファクトのない部分を60秒間選び、両側連結耳朶を不感電極とする基準電極導出法で、既に報告している von Ellenrieder らのツールを用いて半自動的に検出した。ツールで検出された FO 候補は視察的に確認し、明瞭な FO のみを選び、その個数、10 Hz 刻みの周波数および持続時間を検討した。またこの FO が棘波に伴うものか否かについても検討した。異なる電極で認められた FO は別個にカウントした。乳児期は半年単位、それ以降は1年単位で評価した。

(倫理面への配慮)

この後方視的研究は岡山大学において倫理審査を受け承認されている。介入や侵襲のない既存資料を用いるのみの観察研究であり、患者のプライバシーにも十分配慮しており、問題はない。

## C. 研究結果

### 1. 希少難治てんかんのレジストリ登録

稀少てんかんレジストリで岡山大学病院では2020年度に入ってから25例を登録することができた。岡山大学病院からのレジストリは累計で101例を登録しており、その内訳は病型としては West 症候群 (類縁病型含む) 23例、皮質形成異常に伴う焦点てんかん5例、Lennox-Gastaut 症候群5例、Dravet 症候群4例、睡眠時持続性棘徐波 (CSWS) を示すてんかん性脳症 (類縁病型含む) 5例、内側側頭葉てんかん3例、Panayiotopoulos 症候群5例、結節性硬化症に伴う焦点てんかん4例、皮質形成異常に伴うその他の全般てんかん2例、Angelman 症候群2例、Aicardi 症候群1例、視床下部過誤腫による笑い発作1例、MELAS に伴う焦点てんかん1例、Landau-Kleffner 症候群1例、環状20番染色体症候群1例、中心・側頭部脳波焦点を示す小児てんかん2例、若年欠神てんかん1例、若年ミオクロニーてんかん2例、進行性ミオクロヌステんかんを示す歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症 (DRPLA) 2例、小児欠神てんかん2例、ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん1例、胚芽異形成神経上皮腫瘍に伴うてんかん1例、滑脳症に伴うてんかん1例、片側巨脳症に伴うてんかん1例、全般強直発作のみを示すてんかん1例、ミオクロニー欠神発作を示すてんかん1例、他の全般てんかん1例、他の焦点てんかん20例、未決定てんかん2例である。性別では男56例、女45例で

あり、診断時年齢群に分けると乳児期 39 例、1～4 歳 31 例、5～9 歳 18 例、10～14 歳 9 例で 15 歳以上 4 例であった。

「てんかんの死因に関する横断調査」は学内倫理で研究承認を受け、登録を継続しているが 2020 年度中に該当者はいなかった。

## 2. 大田原症候群のレジストリ登録

大田原症候群は 2020 年の時点で、全国で計 28 症例が登録された。

## 3. 小児結節性硬化症患者におけるてんかんの臨床経過と頭皮上脳波で記録された高周波振動の関連に関する研究

TSC の当該 25 症例中で、10 歳未満での脳波記録と臨床情報が得られた 23 名(男児 15 名、女児 8 名)について分析した。除外した 2 例は主として他病院で検査・治療をされていた。

岡山大学病院における初診時月齢は中央値 12 カ月(範囲: 0～116 カ月)、最初の脳波記録時月齢は中央値 15 カ月(範囲: 1～117 カ月)、そして追跡期間は中央値 62 カ月であった。全例てんかんを発症しており、発作発症時月齢は中央値 8 カ月(範囲: 0～36 カ月)であった。

West 症候群を発症したのは 11 例(Group A)で、これを更に West 症候群発症前から追跡しえた Subgroup A-1 の 5 例、初診時に West 症候群と診断された Subgroup A-2 の 3 例、そして他病院で診断された後に紹介された Subgroup A-3 の 3 例に分けた。West 症候群の症例は全例で合成 ACTH 療法を受け、3 例が vigabatrin 投与を受け、2 例が手術を受けていた。他の West 症候群を発症していない 12 例(Group B)は、焦点てんかんと診断された 9 例(Subgroup B-1)、幼児期に脳波記録がない 1 例(Subgroup B-2)、そして 3 歳から epileptic spasms を発症して脳波上で混在す

る全般・多焦点性てんかん発射を認め全般てんかんと推定された 2 例(Subgroup B-3)に分けた。

全部で 107 件の脳波記録を分析し、計 10,274 個(Group A: 6,521 個, Group B: 3,753 個)の F0 を発作間欠時脳波から検出した。この中、10,036 個(97.7%)がてんかん発射(棘波)に伴い(Group A: 6,367 個, Group B: 3,669 個)、残りの 238 個(2.3%)は棘波に伴っていない(Group A: 154 個, Group B: 84 個)。症例毎の棘波に伴う F0 の個数は中央値 145 個(範囲 0 個～2,691 個)で、棘波に伴わない F0 の中央値 5 個(範囲 0 個～57 個)より有意に多かった( $p=0.0001$ , Wilcoxon 符号順位検定)。幼児期の Group A と B で、棘波に伴う F0 はそれぞれ中央値 16 (範囲 0～83)と中央値 1.5 (範囲 0～97) ( $p=0.3367$ )、棘波に伴わない F0 は中央値 1 (範囲 0～17)と中央値 1 (範囲 0～9) ( $p=0.3599$ )でいずれも有意差はなかった(Mann Whitney U 検定)。

乳児期に West 症候群を発症しその最中と後に脳波を記録できた 8 例(Subgroups A-1 と A-2)では、ACTH 療法前の棘波に伴う F0s の数は中央値 242 (範囲 95 - 723)で、West 症候後の時期の中央値 0 (範囲 0～124)より有意に多かった( $p=0.0078$ , Wilcoxon 符号順位検定)。棘波に伴わない F0 についてはそれぞれ中央値 3 (範囲 0～19)と中央値 0 (範囲 0～14)で有意差はなかった( $p=0.6875$ )。

## D. 考察

### 1 & 2. レジストリ登録

疾患レジストリに関しては、今後に向けた登録症例の蓄積が何より重要と考えられる。登録の説明と同意に関してオプトアウトが認められていることを利して、登録症例数の増加を図ることができた。

3. 小児結節性硬化症患者におけるてんかんの臨床経過と頭皮上脳波で記録された高周波振動の関連に関する研究

殆どのF0は従来のてんかん原性のバイオマーカーである棘波に伴っており、経過中にWest症候群を発症した症例でその時期と後の時期の多寡の変化と、従来の研究結果を考え併せ、棘波に伴うF0がてんかん性であること、棘波に伴わないF0のてんかん原性との関連は低いことが推測された。またTSCにおいても他の病因のてんかんと同様に、West症候群の時には特異的にhypsarhythmiaに伴いF0が激増することが示され、この特殊なてんかん性脳症の病態の根本に病的F0が関与することが示唆された。検出されたF0の周波数に年齢依存的な変化について今後検討する予定である。

#### E. 結論

てんかんのレジストリ登録の有用性は今後一層高まると予想される。特に大田原症候群に代表される希少難治てんかんの全貌を把握するためには、このレジストリは必須である。

頭皮上脳波で記録されたてんかん性のF0は、てんかんを合併した小児TSC患者においても、てんかん性脳症の重症度、特にWest症候群発症時に関連することが確認された。研究により得られた成果の今後の活用・提供：論文等で発表する。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

論文発表

- 1) Kobayashi K, Endoh F, Ohmori I, Akiyama T. Action of antiepileptic drugs on neurons. *Brain Dev.* 2020; 42 (1):2-5.

- 2) Miyahara H, Akiyama T, Hasegawa K, Akiyama M, Oka M, Kobayashi K, Tsukahara H. Laboratory changes during ACTH therapy associated with renal calcified lesions. *Pediatr Int.* 2020;62 (5):587-592.

- 3) Akiyama T, Toda S, Kimura N, Mogami Y, Hanaoka Y, Tokorodani C, Ito T, Miyahara H, Hyodo Y, Kobayashi K. Vitamin B6 in acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion. *Brain Dev.* 2020;42 (5):402-407.

- 4) Akiyama T, Saigusa D, Hyodo Y, Umeda K, Saijo R, Koshida S, Kobayashi K. Metabolic profiling of the cerebrospinal fluid in pediatric epilepsy. *Acta Medica Okayama.* 2020;74 (1):65-72.

- 5) Tsuchiya H, Endoh F, Akiyama T, Matsuhashi M, Kobayashi K. Longitudinal correspondence of epilepsy and scalp EEG fast (40-200 Hz) oscillations in pediatric patients with tuberous sclerosis complex. *Brain Dev.* 2020; 42 (9):663-674.

- 6) 小林勝弘. 小児の痙攣. 永井良三、編「今日の診断指針(第8版)」東京:医学書院. 2020;22-25.

- 7) 小林勝弘. てんかん症候群. 水口雅、市橋光、崎山弘、伊藤秀一、編「今日の小児治療指針(第17版)」東京:医学書院. 2020;657-659.

学会発表

- 1) Kobayashi K. Presidential Lecture. The International Symposium on Pathophysiology of Developmental and Epileptic Encephalopathy (ISDEE2020): 21st An

nual Meeting of the Infantile Seizure Society (ISS). Okayama Online: 2020, 6, 19.

- 2) 小林勝弘. てんかんの病態解明における広帯域脳波の意義と治療戦略. 第49回大阪てんかん研究会. 大阪: 2020, 1, 18.
- 3) 小林勝弘. 新たな小児てんかん治療パラダイムの構築に向けて. 第4回 KCNN (Keio Child Neurology Network). Online: 2020, 8, 28.
- 4) 小林勝弘. 小児てんかんの新たなパラダイムの構築に向けて. 高知県Webセミナー「こどもの成長と発達を考える会」. 高知online: 2020, 10, 8.

#### 啓発にかかる活動

「ビギナーズ小児脳波ハンズオンセミナー」2020年9月25日

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

該当なし

筑後地区における稀少難治てんかんに関する研究

研究分担者 松石 豊次郎 久留米大学高次脳疾患研究所 客員教授

研究要旨

久留米市には福岡県が指定する2つの総合周産期母子医療センターがある。久留米市、筑後市、八女市、大牟田市などの広域医療圏の筑後地区には母子搬送を含め重症新生児が多く入院する。稀少難治てんかんの原因疾患として新生児低酸素性虚血性脳症による West 症候群、その後の Lennox-Gastaut 症候群などが多い事が予測される。また、種々の奇形症候群、および急性脳炎、脳症患者の患者が近隣の地区からも搬送されてくる。筑後地区における稀少てんかんの実態を把握するため、久留米大学小児科、聖マリア病院小児科、新生児科に稀少難治てんかん患者さんを集めて外来通院患者、入院患者の登録をおこなう。更に、Rett 症候群の登録を重点的におこなう。

研究協力者

河野 剛、七種朋子 聖マリア病院小児科  
弓削 康太郎、八戸由佳子、原 宗嗣 久留米大学小児科

A. 研究目的

筑後地区の中核病院である久留米大学、聖マリア病院に稀少難治てんかん患者さんを集めて患者登録を進める。久留米大学の倫理委員会、聖マリア病院の承認も得られ、入院加療、通院された患者さんの登録もおこない筑後地区の患者発生の実態を明らかにする。

B. 研究方法

過去3年半の間、久留米大学外来通院中、入院患者の中から稀少難治性疾患の対象となっている疾患の患者さんの登録をおこなう。筑後地区の詳細な実態把握のため、聖マリア病院小児科に協力してもらい、正確な実態の把握を試みる。

（倫理面への配慮）

本研究は、研究対象が発達期である児童であ

ることを十分に配慮し、信頼関係が構築された患者さんの両親、養育者に研究参加への申し込みをおこなう。研究の主旨、内容が理解できた保護者で、十分なインフォームドコンセントが得られた者のみを対象とする。遺伝子検査の結果が判明している患者さんもいるため、個人情報への扱いには十分に配慮する。世界医師会ヘルシンキ宣言、臨床研究、疫学研究に関する倫理指針を遵守し、個人情報に関して十分な配慮を行う。

C. 研究結果

久留米市、筑後市、八女市、大牟田市を含む広域医療圏の筑後地区には2つの総合周産期母子医療センターがある。久留米大学病院、聖マリア病院を中心に、West症候群、Lennox-Gastaut症候群、Angelman症候群、結節性硬化症、その他の疾患で登録の重複がないように確認しながら登録を進める。その原因疾患も可能な限り精査する。また、レット症候群は難治てんかんの代表であり当地区に患者が集中しているので実態を調査する。令和2年、11月2日までに登録できた患者数は レット症候群全

国登録数51人、その内、久留米大学、聖マリア38人で37人が女兒、1人は典型例の男児であった。Lennox-Gastaut症候群10人、West症候群5人、Angelman症候群2人、自己免疫性脳炎、脳症後2人、Rasmussen脳炎1人、その他の焦点てんかん、全般てんかん3人であった。

#### 今後の解決すべき問題点

レット症候群に関しては、いかにして関東（東京、神奈川、北関東）、関西圏（大阪、兵庫、その他登録を増やすか、北海道、中国、四国、沖縄なども射程に入れる。

#### D. 考察

筑後地区では、2つの総合母子医療センターがあるため、NICUに重度の新生児低酸素性虚血性脳症患者が入院する。West症候群、Lennox-Gastaut症候群の発生が多い事が予想される。また、Rett症候群のてんかん患者さんを多数把握しフォローアップしているため、難治てんかんの代表疾患であるレット症候群の実態把握も進める。

#### E. 結論

二重の登録にならないように情報を共有して進める。

#### F. 健康危険情報

本研究は、通常診療でおこなわれている検査、定期的に発達評価、治療評価などを行うが、被検者に身体的な危険は無く、心理的に有害な影響もない。

#### G. 研究発表

##### 論文発表

1. Shimomura G, Nagamitsu S, Suda M, Ishii R, Yuge K, Matsuoka M, Shimomura K, Matsuishi T, Kurokawa M, Yamagata Z,

Yamashita Y. Association between problematic behaviors and individual / environmental factors in difficult children. *Brain Dev* 2020;42:431-437.

2. Suda M, Nagamitsu S, Obara H, Shimomura G, Ishii R, Yuge K, Matsuoka M, Shimomura K, Kurokawa M, Matsuishi T, Yamagata Z, Yamashita Y. Association between children's sleep pattern and problematic behavior at age 5. *Pediatr Int* 2020;62:1189-1196. doi: 10.1111 / ped. 14267.

3. Kunii M, Doi H, Hashiguchi S, Matsuishi T, Sakai Y, Iai M, Okubo M, Nakamura H, takahashi K, Kitazawa Y, Katsumoto A, Takeuchi H, Ishikawa T, Miyake N, Saito H, Matsumoto N, Tanaka F. De novo CACNA1G variants in developmental delay and early-onset epileptic encephalopathies. *J Neurol Sci*, 2020; 2020 Jul 17; 416:117047. doi:10.1016 /j. jns. 2020. 117047.

4. Sakata K, Kawano G, Suda M, Yokochi T, Yae Y, Imagi T, Akita Y, Ohbu K, Matsuishi T. Determinations of outcomes for acute encephalopathy with reduced subcortical diffusion. *Scient Reports*. 2020;10:9134/https://doi.org/10.1038 /s41598-020-66167-7.

5. Saikusa T, Kawaguchi M, Tanioka T, Nabatame S, Takahashi S, Yuge K, Nagamitsu S, Takahashi T, Yamashita Y, Kobayashi Y, Hirayama C, Kakuma T, Matsuishi T, Itoh M. Meaningful word acquisition is associated with walking ability over 10 years in Rett syndrome. *Brain Dev* 2020;42:705-712.

学会、講演、シンポジウム等

なし

教育・啓発事業

COVID-19の影響で当初予定していた患者会の勉強会は中止となった。

テレビ放映

- 1) かんさい情報ネットten. 女の子の難病  
レット症候群 第2章 2020年8月13日放  
送 読売テレビ
- 2) NNNドキュメント パパって呼んで ~女  
の子の難病 レット症候群に薬を ~20  
20年9月28日、BS日テレ

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

令和2年4月21日(登録日)

発明の名称 グレリンを有効成分として含有  
するレット症候群(RTT)の予防・治療薬

特許第6694216号 特許権者 学校法  
人久留米大学、発明者 松石豊次郎、児島将  
康、弓削康太郎、原 宗嗣、山下裕史朗。

2. 実用新案登録

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究年次報告書

稀少てんかんに関する包括的研究

研究分担者 松尾 健 東京都立神経病院 医長

研究要旨

レジストリを通じて本邦の異形成性腫瘍に関連したてんかんの実態を把握し、診断基準の改定、指定難病申請等の必要性を検討した。登録症例の発作消失率は48%であり、発達障害、高次機能障害の合併例が多くみられた。さらに症例を集積し、診断基準の見直し、指定難病の申請必要性につき引き続き検討していく。

研究協力者

福田 光成 都立神経病院 小児神経科部長

A. 研究目的

レジストリを通じて本邦の異形成性腫瘍に関連したてんかんの実態を把握し、診断基準の改定、指定難病申請等の必要性を検討する。

B. 研究方法および倫理面への配慮

本研究の前身である「稀少てんかんに関する調査研究」および本研究にてレジストリ登録したデータをもとに、異形成性腫瘍に関連したてんかん患者の背景、治療、発作予後等を集計し、実態を把握する。また、異形成性腫瘍に伴うてんかんは現時点では指定難病となっていないが、発作予後や合併症の重症度の検討により申請必要性を判定する。

C. 研究結果

2020年10月時点で、胚芽異形成性神経上皮腫瘍19例、神経節膠腫13例の計32例が登録されており、昨年度に比べ胚芽異形成性神経上皮腫瘍が4例追加された。

発症年齢は0-36歳（平均7.3歳、中央値5歳）、男/女=19/13例。発作型は焦点意識減

損発作、焦点起始強直間代発作、スパズムなどの複数の型が確認された。腫瘍の局在は内側側頭葉17例、側頭葉（内側以外）14例、前頭葉4例、頭頂葉2例、後頭葉2例、不明4例であり（複数選択あり）、28例中24例（86%）が側頭葉を含む病変であった（局在不明4名は除外）。

治療に関しては薬物治療+外科治療23例、薬物治療のみ5例、不明4例であり、発作転機は発作消失14例（48%）、年単位6例、月単位3例、週単位4例、日単位2例、不明3例であった。外科治療群のみに限定すると、発作消失率は61%（14/23例）であり、発作消失例はすべて外科治療群であった。

IQ/DQ（N=22）は37-135（平均75.4、中央値76.5）であり、その他の発達・高次脳機能障害として自閉症スペクトラム障害6例、記憶障害3例であった。

患者の社会生活状態としては就学前4例、学生（普通7例、特別支援級4例）、就労（普通）8例、就労訓練1例、生活介護1例、家事1例、無職2例、不明3例であった。

D. 考察

本レジストリに登録されている患者群にお



いては、発作消失率は 48%であった。発作消失例はすべて外科治療群であるが、外科治療群に限定した場合でも発作消失率は 61%であり、既報よりも低い水準であった。対象が 32 例と少ないことから、症例登録を引き続き進めていく必要があると考える。

また、異形成性腫瘍に関連したてんかんは発作消失率が必ずしも高くないうえ、若年発症、側頭葉好発であることなどから、発達障害、記憶障害の合併例が多く、疾患による社会生活への影響が大きいと考えられる。

#### E. 結論

異形成腫瘍に関連したてんかんは過去の報告よりも発作消失率が低い傾向が見られた。さらに、合併する発達障害、高次機能障害により社会生活に一定の制限があることがわかった。さらに症例を集積し、指定難病の申請必要性につき引き続き検討していく。

#### F. 健康危険情報

なし。

#### G. 研究発表

学会発表

- 1) 松尾 健。小児の難治てんかん。第 50 回 小児神経学セミナー 症例から学ぶ小児神経の世界、2020. 11. 30-2021. 1. 7
- 2) 土屋貴裕、松尾 健。後天性半球障害に対する機能的な脳半球離断術前に TMS によって運動機能の両側支配獲得を確認した 1 例。第 44 回日本てんかん外科学会

啓発にかかわる活動

松尾 健。てんかん診療最前線。令和 2 年度第一回都民公開講座、2020. 11. 2-2020. 11. 16

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

なし

## 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

### 分担研究報告書

#### 稀少てんかんに関する包括的研究

研究分担者 青天目 信 大阪大学大学院医学系研究科小児科学 講師

#### 研究要旨

レノックス・ガストー症候群は、多彩なてんかん発作と特徴的な脳波異常で規定される代表的な難治てんかんの1つである。

本レジストリ事業により、縦断的研究のRES-Cは、平成26年11月から27年11月の13か月間の登録期間に36名の登録がなされた。そしてその後、横断的研究のRES-Rで、令和3年3月の6年4か月間の登録期間に131名の登録がなされた。

登録している病院名と各地域のてんかん専門診療施設を照合することにより、国内の患者の実数を推定可能であり、登録時に得られるそのほかの情報により、原疾患や発作・障害の状況、治療内容などが判明することが期待される。

#### A. 研究目的

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

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

#### B. 研究方法

本研究でレジストリに登録されたLGSの患者について、情報をまとめた。

#### （倫理面への配慮）

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

#### C. 研究結果

RES-Rに登録されているLGSの患者については、平成26年11月から平成27年11月までに、RES-Cで登録された患者数は36名であった。その後、登録された患者数は、平成29年12月時点で69名、平成31年2月時点で82名、令和1年12月時点で85名、令和3年3月現在で131名であった。

#### D. 考察

LGSの患者登録は、RES-Rが開始して13か月で33名が追加され、その後24か月で33名、14か月で13名、10か月で3名と徐々に追加登録は少なくなっていた。その後15か月で46名の追加があった。これは、令和2年度から本研究の参加協力施設が、増加したことによると思われる。今後、RES-Rに登録されたデータを解析すること

で、これまでの研究で明らかになってきた以上の精度の高い臨床像研究が得られると思われる。

#### E. 結論

LGSの患者は、令和3年3月現在、131名が登録されていた。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 論文発表

- 1) Itai T, Miyatake S, Taguri M, Nozaki F, Ohta M, Osaka H, Morimoto M, Tando T, Nohara F, Takami Y, Yoshioka F, Shimokawa S, Okuno-Yuguchi J, Motobayashi M, Takei Y, Fukuyama T, Kumada S, Miyata Y, Ogawa C, Maki Y, Togashi N, Ishikura T, Kinoshita M, Mitani Y, Kanemura Y, Omi T, Ando N, Hattori A, Saitoh S, Kitai Y, Hirai S, Arai H, Ishida F, Taniguchi H, Kitabatake Y, Ozono K, Nabatame S, Smigiel R, Kato M, Tanda K, Saito Y, Ishiyama A, Noguchi Y, Miura M, Nakano T, Hirano K, Honda R, Kuki I, Takanashi JI, Takeuchi A, Fukasawa T, Seiwa C, Harada A, Yachi Y, Higashiyama H, Terashima H, Kumagai T, Hada S, Abe Y, Miyagi E, Uchiyama Y, Fujita A, Imagawa E, Azuma Y, Hamanaka K, Koshimizu E, Mitsuhashi S, Mizuguchi T, Takata A, Miyake N, Tsurusaki Y, Doi H, Nakashima M, Saitu H, Matsumoto N. Prenatal clinical manifestations in individuals with COL4A1/2 variants. *J Med Genet* in press.
- 2) Natsume J, Ishihara N, Azuma Y, Nakat

a T, Takeuchi T, Tanaka M, Sakaguchi Y, Okai Y, Ito Y, Yamamoto H, Ohno A, Kidokoro H, Hattori A, Nabatame S, Kato K. Lenticular nuclei to thalamic ratio on PET is useful for diagnosis of GLUT1 deficiency syndrome. *Brain Dev* 2021;43(1):69-77.

- 3) Kagitani-Shimono K, Kato H, Kuwayama R, Tominaga K, Nabatame S, Kishima H, Hatazawa J, Taniike M. Clinical evaluation of neuroinflammation in childhood-onset focal epilepsy: a translocator protein PET study. *J Neuroinflammation* 2021;18(1):8.
- 4) Takeguchi R, Takahashi S, Akaba Y, Tanaka R, Nabatame S, Kurosawa K, Matsuishi T, Itoh M. Early diagnosis of MECP2 duplication syndrome: Insights from a nationwide survey in Japan. *J Neurol Sci* 2021;422:117321.

##### 学会発表

- 1) 6th Congress of the European Academy of Neurology : 20.04.30, パリ The effect of additional antiepileptic drugs for epilepsy in glucose transporter 1 deficiency syndrome. Nabatame S, Shima M, Nakai R, Kuwayama R, Tanigawa J, Tominaga K, Kagitani-Shimono K, Ozono K
- 2) 第123回 日本小児科学会学術集会 : 20.4.10-12, Web開催 早期にケトン食療法を導入したグルコーストランスポーター1(GLUT1)欠損症の1例 浜野彰太, 青天目 信, 大藪恵一
- 3) 第40回 日本骨形態計測学会 : 20.6.18-20, Web開催 グルコーストランスポーター1型異常症の顎顔面口腔領域の形態的特

- |   |                 |
|---|-----------------|
| 徴について 黒坂 寛, 伊藤慎将, 村田有香, 森田千里, 下野九理子, 青天目 信, 大藺恵一, 山城 隆  | (予定を含む。)        |
| 4) 第62回 日本小児神経学会学術集会 : 20.08.18-20, Web開催 先天性十二指腸閉鎖を伴い, 知的障害が軽度であった先天性GPI欠損症の1女兒例 白井謙太朗, 渡辺章充, 今村公俊, 堀 哲夫, 青天目 信, 桑山良子, 村上良子                                | 1. 特許取得<br>なし   |
| 5) 第62回 日本小児神経学会学術集会 : 20.08.18-20, Web開催 KCNA遺伝子変異を認めたepisodic ataxia type1の1家族例 島 盛雅, 青天目 信, 中井理恵, 桑山良子, 谷河純平, 岩谷祥子, 富永康仁, 下野九理子, 久保田智哉, 高橋正紀, 大藺恵一       | 2. 実用新案登録<br>なし |
| 6) 第68回 日本小児神経学会近畿地方会 : 20.10.17, 大阪 焦点発作の群発およびstroke-like episodeで発症した、不完全型Sturge-Weber症候群の一例 小川勝洋, 島 盛雅, 中井理恵, 桑山良子, 谷河純平, 岩谷祥子, 富永康仁, 下野九理子, 青天目 信, 大藺恵一 | 3. その他<br>なし    |
| 7) 第16回 日本てんかん学会近畿地方会 : 21.01.17 比較的広範囲の白質石灰化を伴った限局性皮質異形成Type II bの一例 小川勝洋, 島 盛雅, 佐藤和明, 谷河純平, 岩谷祥子, 富永康仁, 下野九理子, 青天目 信, 押野 悟, 村山繁雄, 貴島晴彦, 大藺恵一              |                 |

#### 教育・啓発事業

2020年度glut1異常症患者会オンライン勉強会・交流会 GLUT1欠損症について 新型コロナウイルス感染症(COVID-19)とGLUT1欠損症  
青天目信 (2021/1/31)

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

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

研究分担者 奥村彰久 愛知医科大学小児科 教授

研究要旨

我が国における稀少難治性てんかんの全体像を明らかにし、治療・診療経過研究を円滑に行えるようにするために本研究を行なった。我々は、診療中の難治性てんかん症例のレジストリへの登録を行い、横断的・縦断的に症例の経過を追跡した。当該年度までに登録した症例は點頭てんかん23例を含む計33例であった。また、稀少難治性てんかんの一つであるビタミンB6依存性てんかんの実態を明らかにするために、診断基準案を作成し、全国調査を開始した。これらの成果により、稀少難治性てんかんの実態解明が進むと考えられる。

A. 研究目的

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

B. 研究方法

稀少難治性てんかん全体に対しては、愛知医科大学病院で診療している稀少難治性てんかん症例のレジストリへの登録を行った。登録を行った各症例について、てんかんの発症時期、遺伝学的背景その他のてんかんを惹起したと考えられる原因、知的障害の有無とそ

の程度、画像異常の有無、治療内容などについての情報を提供した。そのデータを用いて、各疾患の年間発生数などの横断的研究（RESR-C14）、および、年次経過ごとの変化についての縦断的研究（RESR-L14）を行った。

ビタミンB6依存性てんかんについては、既診断症例の症例報告などをもとに、暫定診断基準を作成している。それを用いて確診例および疑い例の臨床情報を収集するために全国調査を行なった。まず日本小児神経学会から提供をうけた小児神経専門医名簿をもとに、症例の有無を確認する一次調査を行った。症例があり研究へ参加可能との返答のあった施設に対して二次調査票を送付し、臨床情報を収集する（資料II-18-1）。

（倫理面への配慮）

本研究については、愛知医科大学医学部倫理委員会の承認を得た。本研究では臨床情報の登録を行うのみで、採血その他の患者に侵襲を与える行為は行なわなかった。レジストリに登録する個人情報、生年月日および各施設におけるIDのみとし、当施設以外ではレジストリから個人の特特定を行うことができない

ように配慮した。本研究についての情報を当施設のホームページに掲載し、本研究についての問い合わせ、および参加の是非についての患者の希望を表明できるようにした。ビタミンB6依存性てんかんの全国調査についても愛知医科大学医学部倫理委員会の承認を得た。臨床情報の収集にあたっては匿名化を行い個人の特定を行うことができないよう配慮する。

### C. 研究結果

レジストリ登録は、当該年度までの登録症例は點頭てんかん23例、Dravet症候群2例、進行性ミオクローヌステんかん（PME）1例、*P**CDH19*関連てんかん1例、遊走性焦点発作を伴う焦点てんかん1例、その他のてんかん5例の登録を行った。點頭てんかん症例の原因疾患は、結節性硬化症、21トリソミー、周産期脳障害（低酸素性虚血性脳障害）、*LIS1*遺伝子異常による滑脳症、*PPP3C*遺伝子変異など多彩であった。治療については、ほとんどの症例でACTH治療を行った。ACTH治療に対する反応は、一部の症例で複数回のACTH治療を要したものの、おおむね症例で良好であった。再発を認めた2例に対し、通常のACTH治療後に週1回のACTHを継続するweekly ACTH療法を行なった。1例では発作の再々発を認めなかったものの、もう一例ではweekly ACTH施行中に再々発を認めた。Weekly ACTHの治療効果については症例の蓄積が必要であると考えられた。

PMEの1例（RESR-498）は11歳発症で、日常生活でのミオクローヌス、全身痙攣、音過敏を認めた。体性感覚誘発電位にて巨大SEPを認め、PMEと診断した。CSTB遺伝子に変異を認め、Unverricht-Lundborg病と診断した。ピラセタム、レベチラセタム、VPA、クロナゼパムの投与を行ったが症状は変動した。15歳時に迷走神経刺激を導入した。その後PERを追加したが、自制内の眠気を認めるもののミオクローヌ

ス・発作ともに改善傾向で、本人の希望のもと内服を継続している。

*PPP3CA*遺伝子、*CDKL5*遺伝子に変異を認めた症例は點頭てんかんの発作は収まったが、その後焦点発作が出現し、それぞれ難治に経過している。

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

ビタミンB6依存性てんかんについては、てんかん発作に対し臨床的にビタミンB6が有効であるという経過および、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*）変異を土台とした診断基準案を作成している。今年度はこの基準を使った全国調査を開始した。現在、症例の有無およびその数を把握するため、一次調査票の収集中である。

### D. 考察

レジストリへの継続的な症例登録により、多彩な臨床経過についての情報が蓄積されつつある。また、ペランパネルなどの新規抗てんかん薬が我が国でも単剤使用可能となり、難治てんかんに対する治療選択肢も広がっている。本研究で全国的なレジストリ登録を行うことによって、症例の把握とともに、より効果的な治療方針の開発につなげたい。

ビタミンB6依存性てんかんについては、本研究によって我が国の症例数、病型、治療内容などの情報を収集することが、本疾患の実態を明らかにするとともに、診断および治療を含む包括的な診療指針を作成することにつながると考えられる。

## E. 結論

本研究では、レジストリへの登録を継続して行い、登録症例は35例となった。登録された症例の大部分は非常に難治な症例であった。また、ビタミンB6依存性てんかんについて全国調査を開始した。これらの研究の継続が稀少難治性てんかんの実態解明につながると考えられる。

## G. 研究発表

### 論文発表

- 1) Okumura A, Saitoh S, Natsume J, Yamamoto H, Kurahashi H, Numoto S. Attitudes of school teachers toward epilepsy in Nagoya, Japan. *Epilepsy Behav.* 2020;103 (Pt A):106359.
- 2) Okumura A, Muto T, Nakamura N, Masuda Y, Kodama S. A pilot study of serum free carnitine levels in hospitalized febrile children. *Pediatr Int.* 2020 Dec5. doi:10.1111/ped.14360. Online ahead of print.
- 3) Okumura A, Morioka I, Arai H, Hayakawa M, Maruo Y, Kusaka T, Kunikata T, Kumada S. A nationwide survey of bilirubin encephalopathy in preterm infants in Japan. *Brain Dev.* 2020;42:730-7.
- 4) 奥村彰久. 子どものけいれん up to date. 日本小児科医会会報. 2020.59:25-8.
- 5) 奥村彰久. 新生児発作. 水口雅、市橋光、崎山弘、伊藤秀一、総編集. 今日の小児治療指針第17版. 東京:医学書院、2020. pp.121-3.
- 6) 奥村彰久. てんかんの診断 新生児. 日本てんかん学会 編集、小林勝弘 編集長. てんかん専門医ガイドブック改訂第2版. 東京:診断と治療社、2020. pp.37-9.

- 7) 奥村彰久. 自然終息性家族性新生児てんかん・自然終息性新生児発作. 日本てんかん学会 編集、小林勝弘 編集長. てんかん専門医ガイドブック改訂第2版. 東京:診断と治療社、2020. pp.243-5.
- 8) 奥村彰久. 症候性新生児発作. 日本てんかん学会 編集、小林勝弘 編集長. てんかん専門医ガイドブック改訂第2版. 東京:診断と治療社、2020. pp.246-7.

### 学会発表

- 1) 奥村彰久、倉橋宏和、岩山秀之、沼本真吾. 専門外来に紹介されたEpilepsy Mimickers. 第62回日本小児神経学会学術集会 (オンライン開催). 2020.8.18-20. 東京
- 2) 奥村彰久. レジストリーの経過と成果: 東海小児神経研究会の歩み. 第62回日本小児神経学会学術集会 (オンライン開催). 2020.8.18-20. 東京, 第73回日本小児神経学会関東地方会 (オンライン開催). 2020.10.3. 相模原

### 啓発にかかる活動

- 1) 奥村彰久. 子どものけいれん・てんかん What to do or not to do. MOSNET. 2020.7.18. 長久手
- 2) 奥村彰久. 子どものけいれん・てんかんの考え方. 小児てんかんWebセミナー. 2020.10.15. 名古屋

## 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 II-18-1 ビタミン B6 依存性てんかんの全国調査登録項目 (二次調査票)

記入者名 \_\_\_\_\_ 所属 \_\_\_\_\_  
メールアドレス \_\_\_\_\_  
記入日 20 \_\_\_\_ 年 \_\_\_\_ 月 \_\_\_\_ 日

下線部分に記載、または、当てはまるものを○で囲ってください。

1. 基本情報

患者符号 ( \_\_\_\_\_ ) 性別 男・女 生年月 \_\_\_\_ 年 \_\_\_\_ 月  
ビタミン B6 依存性てんかん 確実例・疑い例 診断時期 \_\_\_\_ 年 \_\_\_\_ 月  
ビタミン B6 製剤開始時期 \_\_\_\_ 年 \_\_\_\_ 月  
現在の状態 通院中・転院 ( 転院先 \_\_\_\_\_ )・死亡  
在胎週数 \_\_\_\_ 週 \_\_\_\_ 日、出生体重 \_\_\_\_ g、頭位 \_\_\_\_ cm  
周産期異常 なし・あり ( \_\_\_\_\_ )  
家族歴 なし・あり ( \_\_\_\_\_ )

\*書ききれない場合は、裏に家系図など記載ください。

2. てんかん

<発症時>

発作出現時期 \_\_\_\_ 年 \_\_\_\_ 月 (生後1か月未満の場合は、生後 \_\_\_\_ 日)  
てんかん発作型 (あてはまるものに○をつけてください)  
焦点起始運動発作 (意識 保持・減損・不明)  
焦点起始非運動発作 (意識 保持・減損・不明)  
焦点起始両側強直間代発作・強直間代発作・間代発作・ミオクロニー発作  
てんかん性スパズム・その他 ( \_\_\_\_\_ )

てんかん重積状態 なし・あり

<経過中>

てんかん発作型 (経過中に認めた発作に○をつけてください (複数選択可))  
焦点起始運動発作 (意識 保持・減損・不明)  
焦点起始非運動発作 (意識 保持・減損・不明)  
焦点起始両側強直間代発作・強直間代発作・間代発作・ミオクロニー発作  
てんかん性スパズム・その他 ( \_\_\_\_\_ )  
てんかん重積状態 なし・あり

感染症罹患時に、発作の増悪 (break-through seizure) がありましたか? はい・いいえ  
はいの場合、感染症や症状増悪の内容を記載ください。



( )

<ビタミン B6 治療>

現在の治療

(薬剤名 \_\_\_\_\_、投与量 \_\_\_\_\_ mg/日( \_\_\_\_\_ mg/kg/日))

ビタミン B6 製剤を中止したことはありますか? はい・いいえ

はいの場合、発作はどうなりましたか?

増加した・不変・その他 ( \_\_\_\_\_ )

<その他の治療>

抗てんかん薬 \*書ききれない場合は、余白に記入ください。

(種類 \_\_\_\_\_) 効果：発作消失・著効・有効・不変・悪化 中止・継続中

(種類 \_\_\_\_\_) 効果：発作消失・著効・有効・不変・悪化 中止・継続中

(種類 \_\_\_\_\_) 効果：発作消失・著効・有効・不変・悪化 中止・継続中

ケトン食 効果：発作消失・著効・有効・不変・悪化 中止・継続中

その他 ( \_\_\_\_\_ ) 効果：発作消失・著効・有効・不変・悪化 中止・継続中

\* 著効…発作頻度が 90%以上減少、有効…同 50%減少

3. 代謝マーカー検査

未施行・施行 (結果 \_\_\_\_\_)

\*検査結果レポートなど検査結果がわかるものを、個人情報を消去 (黒塗りなどして) の上添付いた  
いてもよいです\*

未施行の場合、検査希望はありますか? はい・いいえ

4. 遺伝子解析

未施行・ALDH7A1・PNPO・PLPBP(PROSC)・その他 ( \_\_\_\_\_ )

変異内容 \_\_\_\_\_

\*検査結果レポートなど検査結果がわかるものを、個人情報を消去 (黒塗りなどして) の上添付いた  
いてもよいです\*

未施行の場合、検査希望はありますか? はい・いいえ

5. 脳波

<発症時>

発作間欠期脳波 異常なし・あり

ありの場合：サブレスションバースト・ヒプスアリスミア

全般性棘波・棘徐波・その他の全般性異常 ( \_\_\_\_\_ )

多焦点性棘波・棘徐波・その他の焦点性異常 ( \_\_\_\_\_ )

<経過中> 経過中に見られたものすべてに○をつけてください。

発作間欠期脳波 異常 なし・あり

ありの場合：サブプレッションバースト・ヒプスアリスミア

全般性棘波・棘徐波・その他の全般性異常（\_\_\_\_\_）

多焦点性棘波・棘徐波・その他の焦点性異常（\_\_\_\_\_）

## 6. 頭部 MRI

<発症時>

撮影 なし・あり 異常 なし・あり (内容：\_\_\_\_\_)

<経過中>

撮影年月 (\_\_\_\_年 \_\_\_\_月) 異常 なし・あり (内容：\_\_\_\_\_)

撮影年月 (\_\_\_\_年 \_\_\_\_月) 異常 なし・あり (内容：\_\_\_\_\_)

撮影年月 (\_\_\_\_年 \_\_\_\_月) 異常 なし・あり (内容：\_\_\_\_\_)

## 7. 発達

発達の遅れ なし・あり (明らかにになった時期 \_\_\_\_\_年 \_\_\_\_月頃)

発達検査 未施行・施行 (\_\_\_\_年 \_\_\_\_月) : DQ \_\_\_\_\_、検査方法 \_\_\_\_\_

未施行の場合、遅れの程度 最重度・重度・中等度・軽度・なし

## 8. その他の症状

いらいら (Irritability)・睡眠障害・振戦・脳波変化を伴わないミオクローヌス

その他 (月齢と内容を簡単に余白に書いてください)

以上

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

分担研究報告書

データベース構築・登録・解析

研究分担者 齋藤明子 独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター  
臨床研究企画管理部 臨床疫学研究室 室長

研究要旨

希少疾患難治性てんかんにおいて、疾患登録レジストリ／データベースの構築は臨床研究立案に必要な基礎データが得られることより重要である。一方、他の分野で疾患登録レジストリ／データベースを運用している研究者らの多くがそのデータマネジメントとデータ解析における労力と品質確保の面について苦慮している。そこで、疾患登録レジストリ／データベースの既知の問題点を洗い出し、予め対策を講じることで、労力と品質の最適化を試みた。プロトコル作成時に論文完成時の予想図表をもとに研究者、生物統計家、データマネージャー、システムエンジニアが一同に介して議論を重ねる手法をとり、またデータ取得、データマネジメントに電子的データ収集(Electronic Data Capture, EDC)システムを導入し効率的に実施した。結果的に本研究は、疾患レジストリ(RESR)と縦断研究(RES-L)、横断研究(RES-C)の3研究から構成されるデザインとし、これを実現するためのシステム構築、データマネジメント計画を立て、同時にスタートした。取得項目を解析に必要な必要最小限に抑えた結果、順調に症例集積とデータ回収に繋がっている。必要最小限のデータ収集後、不整合確認とクエリ発行によるデータクリーニングを行ってデータ固定し、年次報告等も対応している。解析責任者に送付する解析用データセットの整形に関しても、その作業工程は効率化され、迅速かつ質を維持したまま解析担当者に渡されている。H28年度にRES-C及びRES-Lの追跡1年目の中間解析結果確認を行った。H29年度も、引き続きデータマネジメント計画に沿いRESRとRES-Lのデータマネジメント業務を実施し、RES-Lの追跡2年目の最終解析用の固定データを提出し、最終解析結果のレビューを行った。加えて、RES-C終了に伴い、RESRの調査項目にRES-Cの詳細取得項目を見直した上で統合追加し、長期的に詳細なレジストリ情報が集約できるようプロトコル改訂を行った。更にRESRを基に、R元年度中に新規研究（病理研究RES-P17、死因研究J-RESG-COD）が立案、開始され、データ管理支援を行ってきた。病理研究RES-P17に関しては、症例リクルートなどの問題があり、RES-Rに組み込むことが計画され、R2年度中にRESRのプロトコル改訂を対応した。なお、同時にRESRのプロトコル改訂（遺伝子検査項目の追加、研究期間延長）を行った。

A. 研究目的

希少難治てんかんの病態解明を目的とした各種研究、新治療法開発を目的とした臨床研究及び疫学研究は、当該疾患領域の診療の質を向上させる上で必要不可欠である。この実現を目的として、希少難治てんかん研究グループが企

画するレジストリ研究と2つの観察研究の質管理担当部門として、研究協力を行う。すなわち、臨床研究より得られる結果の質を確保する為、中央データセンターとして、臨床研究の企画から、結果公表に至る一連の作業を監視し、正確な情報発信を速やかに行う事により、科学的エ

ビデンスの創生に努めることが我々の使命である。特殊な実験的環境下で得られる臨床研究の成果をより広い患者集団へ適用することの妥当性評価を行うためには、臨床研究参加から漏れた患者・疾患情報の把握が必要であり、これをレジストリ研究で補うことが可能である。特殊な疾患群の長期予後把握の為にはコホート集団を定めたフォローアップの仕組みが必要になる。このような研究者側からの要望に併せた臨床研究支援基盤の確立と、その運用を通じて体制全体の有効性検討を行うことを本研究の目的とした。

## B. 研究方法

1. 難治性てんかんという希少疾患領域の特殊性を考慮し、病態、発達・併存障害、治療反応、社会生活状態、及び予後に関する情報を得るという極めて広範囲にわたる研究目的を達成するための適切な試験デザインの検討を行う。
2. 試験デザインを実現するためのシステム構築と、当該システムを利用して質の高い臨床研究結果を得るためのデータマネジメント計画をたて、データマネジメント計画に添った運用を行い、科学的データの取得に関する有効性を評価する。

### (倫理面への配慮)

本研究はヘルシンキ宣言、臨床研究に関する倫理指針、疫学研究に関する倫理指針に基づいて行われ、研究開始に先立ち、各施設の倫理審査委員会あるいはIRBより審査承認を得て行われる。登録に先立ち、被験者より（説明をした上での）文書による同意を得る。知的障害など同意能力がないと客観的に判断される場合、15歳未満の場合は代諾者（当該被験者の法定代理人等、被験者の意思及び利益を代弁できると考えられる者）から同意を取得し、筆記困難な被験者については代筆者より署名を得る。

本研究では、通常診療で行われる検査に加え、

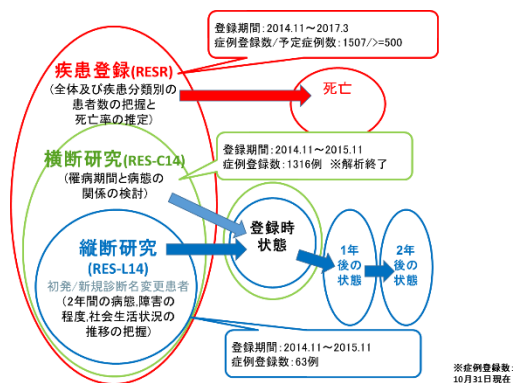
定期的にてんかん発作の状況や日常生活の満足度に関するアンケートや聞き取り調査、及び発達と行動の評価を行う。被験者への身体的危険、心理的に有害な影響はなく、被験者や家族のプライバシーには十分配慮し、個人情報や調査結果の漏洩等、調査に伴う不利益が生じないよう配慮する。

## C. 研究結果

### 1. 適切な試験デザインの選択とシステム構築

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

(図1. 目的と研究デザイン)

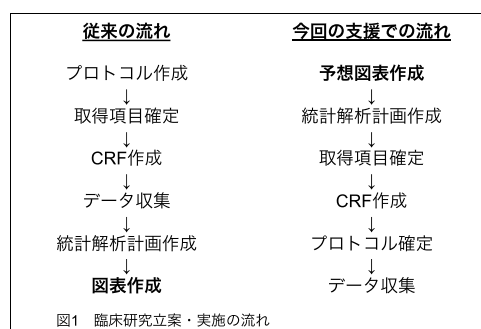


### 2. システム構築とデータマネジメント計画立案

データ取得、データマネジメントについて、労力と品質の最適化をはかるため、プロトコル作成時に論文完成時の予想図表を作成し、これを基に、研究者、生物統計家、データマネージャー、システムエンジニアが一同に介して議論を重ねる手法をとった。データ解析時に得られるであろう予想図表 (Mockups) を

研究者と共に作成し、これを実現するための統計解析計画(Statistical Analysis Plan, SAP)を作成した。SAPにより研究代表者の研究目的をより明確化し、そこから疾患レジストリ/データベースの構造決定、横断的臨床研究、縦断的臨床研究を分離、取得するデータ項目の確定を行った後、症例報告書(Case Report Form, CRF)作成、最後にプロトコルを確定した(図2)。

(図2. 臨床研究立案・実施の流れ)



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

### 3. データマネジメント計画の運用を通じた有効性検討

2014年5月頃より試験開始準備に取り組んだ後、2014年11月より登録を開始した。試験開始後は、下記の通り予定を上回る速度で疾患登録・症例登録が進み(表1)、データマネジメント計画に併せた実務遂行が出来た。具体的には、EDCに内蔵させたシステムを利用し、必要な調査票未提出症例に関する督促メール送信、不

整合箇所を確認するためのクエリ発行、施設からの修正依頼への対応としてのデータクリーニングを行った。

(表1. 2020年11月14日現在までの試験進捗)

試験名	IRB 承認施設数	症例登録数
疾患登録 (RESR)	27施設 37診療科	2935 (予定 4000)

CRFでの取得項目は、一般的に臨床研究の収集項目と中央モニタリング用項目に大別出来る。本研究では、前者に力点を置き、後者を徹底的に排除するCRF設計を採用していた。つまり解析用収集項目に注力した設計としたため、参加施設の負担は軽減され、データ収集が速やかに遂行出来た。更に、収集されたデータは、データマネージャーにより解析用データセットに整形する作業工程を計画に含めているが、収集項目が解析項目に極力限定されていたことから、データセット整形にかかる工程数を通常より少なくすることができ、解析担当者への速やかなデータ提出に繋げることが可能であった。

疾患登録(RESR)の第1回解析用データ及び横断研究(RES-C14)の最終解析用データはいずれも、2015年11月30日までの登録例を対象としており、2016年2月までにデータクリーニングを行い統計解析責任者へデータ提出した。RESRに関して、第2回解析用データ(2016年11月30日までの登録例)について、データクリーニングを行い、2017年1月に統計解析責任者にデータを提出した。第3回解析用データ(2017年11月30日までの登録例)について、データクリーニングを行い、2018年3月に統計解析責任者にデータを提出した。第4回解析用データとして、2018年11月30日までの登録例について、データクリーニングを行い、2019年3月に統計解析責任者にデータを提出した。第5回解析用データとして、2019年11月30日までの登録例

について、データクリーニングを行い、2019年12月に統計解析責任者にデータを提出した。今回、2020年11月30日までの登録例について、データクリーニングを行い、2021年2月に統計解析責任者にデータを提出した。統計解析責任者より解析結果が提出された後、内容をレビューする。

また、R3年度中にRES-P17終了に伴いRESR研究への組み込みを行い、合わせて研究期間延長、及び遺伝子解析項目追加などのプロトコル改訂対応を行った。

本研究の疾患登録の情報などを基に新たに、下記2つの研究実施支援を行い、試験を開始した後、円滑に遂行されるようデータ管理をはじめとする研究実施支援を行った。

(1) 希少難治性てんかんの臨床病理像に関する多施設共同観察研究 (RES-P17, 病理研究) [研究代表：新潟大学・柿田明美先生]

希少難治性てんかん病巣の臨床病理学的スペクトラムを明らかにし、また臨床診断と病理診断の一致率を検証し、MRI画像所見や初発年齢等の臨床所見と病理組織像との関連を明らかにする横断研究であり、外科的治療が行われた患者検体を用いて、新潟大学において中央診断を行う予定であった。症例リクルートの問題があり、本研究の内容をRESR研究に組み込むこととなった。

(表1. 2020年10月30日現在までの試験進捗)

試験名	IRB 承認施設数	症例登録数
希少難治性てんかんの臨床病理像に関する多施設共同観察研究 (RES-P17)	6 (症例登録4施設、解析1施設)	16 (目標 150例)

(2) てんかんの死因に関する横断調査 (JRES

G-COD, 死因研究) [研究代表：東北大学・神一敬先生]

わが国におけるてんかん患者の死因を調査し、sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) の発生割合を明らかにすること、およびSUDEPに至った患者の臨床的特徴および死亡状況を明らかにすることを目的とする横断研究であり、死亡確認された症例を登録する。

(表1. 2020年10月30日現在までの試験進捗)

試験名	IRB 承認施設数	症例登録数
てんかんの死因に関する横断調査 (J-RESG-COD)	11 (予定33)	52 (目標 165例)

#### D. 考察

難治希少てんかんレジストリ構築支援経験を通して、疾患登録レジストリ/データベース構築を行いたいという研究者の要望にこたえるため、

- ・全体像把握を目的とした、継続的な疫学的研究「疾患登録レジストリ (RESR)」
- ・特定コホートの経時的変化の観察を目的とした「前向き観察研究 (RES-L14)」
- ・現時点での疾患の全体像把握を目的とした「横断研究 (RES-C14)」

という3つの研究に分け、それぞれの研究で明らかにしたい点について予想図表案として可視化し、SAPを作成してからCRF構築を行い、プロトコルを確定するという方式を採用することにより、必要な評価項目を効率的かつ取り漏らしなく収集することが可能であった。本試験においても症例集積が予定を大幅に上回る順調なもので、取得データを絞り込むことによる実施効率向上につながったと考えられた。

CRF取得項目を解析に必要な項目に限りなく近づけた設計としたため、参加施設からのデータ収集も迅速に遂行でき、収集されたデータを解

析用データセットに整形する作業の効率化がはかれ、統計解析責任者への提出が速やかに実施出来たと考えられる。データマネージャーによるデータ整形の工程数を減らせたことで質確保についても有効であった可能性がある。

また、本研究を基に新たな研究が立案され、レジストリデータの有益な利用につながり、当該疾患領域のエビデンス構築につながる効果的な体制となっている。

#### E. 結論

希少難治性てんかんに対する、疾患レジストリと2つの観察研究(横断研究、縦断研究)として実施した。適切なデザインの選択と、これを実現するためのシステム構築、データマネジメント計画の立案により、高品質かつ効率的な研究遂行に繋げることができた。さらに、当該システムを利用した新たな研究開発に繋がり、有効活用されている。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

該当なし

##### 2. 学会発表

該当なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

##### 1. 特許取得 なし

##### 2. 実用新案登録 なし

##### 3. その他 なし

希少てんかんに関する包括的研究

分担研究者 齋藤貴志 国立・精神神経医療研究センター病院小児神経科 医長

研究要旨

平成 29 年度からの厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）「希少てんかんに関する調査研究」に引き続き、希少てんかんの症例登録システムである RES—R に希少てんかんの中で主として乳児のてんかん性脳症である早期ミオクロニー脳症、大田原症候群、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん、West 症候群、Dravet 症候群、Aicardi 症候群、Rasmussen 症候群、片側巨脳症の症例を中心に登録を行った。また、乳幼児期発症の難治てんかんの中にはてんかん外科手術可能な症例（片側巨脳症(指定難病 136)など）があり、術後の認知機能、就学後の適応、医療・福祉ニーズなどを含む、術後遠隔期の予後に関する包括的な研究を開始した。今年度中に乳幼児期発症し、就学前にてんかん外科手術を受け、現在学齢期となった 17 例の研究参加の同意を得て、調査を行った。次年度も調査を継続し、結果の発表を予定している。

A. 研究目的

希少てんかんを全国規模で集積し、さらに追跡調査を行うことで、個々の医療機関のみでは指定難病の診断基準、重症度分類、診療ガイドラインの見直しを行い、類縁難病の疾患概念の確立、難病医療ケア体制の整備を実施もしくは提言することが本研究班の目的である。その中で、(1)主に乳児のてんかん性脳症を中心に、当院の新たな症例をRES-Rシステムに登録すること、(2)片側巨脳症、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん、早期ミオクロニーてんかんの診断や治療法の調査を行うこと、の2点を目的とする。これらの研究に加え、3点目として、(3)乳幼児期発症の難治てんかんの中にはてんかん外科手術可能な症例（片側巨脳症(指定難病136)など）があり、術後の認知機能、就学後の適応、医療・福祉ニーズなどを含む、術後遠隔期の予後に関する包括的な研究を開始した。

B. 研究方法

(1) 主として乳児のてんかん性脳症である早期ミオクロニー脳症、大田原症候群、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん、West症候群、Dravet症候群、Aicardi 症候群、片側巨脳症を中心に、患者情報を診療情報から取得し、匿名化した上、RESRシステムに登録を行う。これにより、希少てんかん症例を全国規模で集積することが可能となる。

(2) 片側巨脳症、遊走性発作焦点を伴う乳児てんかん、早期ミオクロニーてんかんの診断や治療法について、文献の検索を中心とした情報収集を行った。

(3) 当院で2005年1月1日以降2020年12月28日までに6歳以下の時点でてんかん外科手術を受けた患者で、同意取得時に6歳以上で、小学校、中学校またはそれらに相当する学校に就学中の患者を対象に日常診療で得られた情報（てんかんの臨床経過、脳波（長時間脳波を含む）、画像所見、心理検査結果、外科的治療とその種類、外科的治療以外の治療とその効果、てんかん以外の合併疾患の診断名。）診療録から情報



取得する。また、社会心理学的検査として本人、および/または保護者に日本語版KINDL、保護者に対してVineland-IIを行う。患者の医療上、生活上の問題点や支援ニーズに関するアンケートも行う。

(倫理面への配慮)

(1) RES-Rシステムへの患者の登録をすすめるために、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に基づいて、研究計画を作成し、当センター倫理委員会の承認を得ている (A2018-059)。対象者からの同意取得に関しては、既存の診療情報の取得し、侵襲を伴わない研究であるため、当センターのホームページに研究計画を公示し、研究参加を拒否する機会を対象者に示すオプトアウト式の同意取得を行っている。

(3) 当センター倫理委員会にて研究承認を得た (A2020-024)。

### C. 研究結果

(1) 片側巨脳症、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん患者を中心に当センターで診療を行った患者をRES-Rシステムに登録した。

なお、2020年11月時点でRES-Rに登録された片側巨脳症、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん、早期ミオクロニーてんかんの登録状況は以下の通りである。

片側巨脳症 (指定難病136) : 31例の登録があり、てんかん症候群としては大田原症候群10例 (32%)、ウエスト症候群3例 (10%)、Lennox-Gastaut症候群2例 (6%) と、重症なてんかん性脳症と診断されている例が多かった。24例 (77%) で外科的治療を受けており、本症は外科的治療が治療の選択肢として重要であることが明らかである。遺伝子の検索が行われた例はなかった。

早期ミオクロニー脳症 (指定難病147) : 2例が登録されており、両者とも新生児期に発症していた。1例で遺伝子異常が判明していた (遺伝

子名等の詳細不明)。

遊走性発作焦点を伴う乳児てんかん (指定難病148) : 18例が登録されており、発症年齢は16例 (89%) で0歳、1歳、2歳は1例ずつみられた。9例で原因遺伝子が明らかになっており、5例で*KCNT1*、2例で*SCN1A*、2例は遺伝子名の詳細不明であり、既報の通り、*KCNT1*の変異が原因となっている例が最も多くみられた。認知機能の登録がある15例のうち、最重度、重度、中等度の知的障害は、それぞれ12例 (80%)、2例 (13%)、1例 (7%) であり、知的予後が不良であった。(2) 文献を中心とした情報収集では、片側巨脳症、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん、早期ミオクロニーてんかんに関して、新たな診断法、治療法はなかった。

(3) 乳幼児期に切除術を受けた患者17人の研究参加の同意を得て、KINDL、Vineland-2およびアンケート調査のデータ収集を行った。次年度も継続する予定である。

### D. 考察

RES-Rの症例登録以下の点が考察された。

a) 片側巨脳症の治療方法として、外科的治療が必要であることが示唆され、本症では診断早期に外科的治療が可能な施設に紹介することが必要である。

b) *KNCT1*の変異が遊走性焦点発作を伴う乳児てんかんの主要な原因であることが明らかになった。

### E. 結論

今後も症例の集積を行うことで、稀少てんかんの原因や治療法を明らかにすることができると考えられる。

### F. 健康危険情報

なし。

## G. 研究発表

### 論文発表

- 1) 大吉 由希美, 齋藤 貴志, 岩崎 真樹, 住友 典子, 竹下 絵里, 本橋 裕子, 石山 昭彦, 大槻 泰介, 中川 栄二, 佐々木 征行. 3歳未満で発症した限局性病変による側頭葉てんかんの臨床的特徴と外科治療. 脳と発達. 53(1)15-20, 2021
- 2) Ueda, R., Kaga, Y., Kita, Y., Iwasaki, M., Takeshita, E., Shimizu-Motohashi, Y., Ishiyama, A., Saito, T., Nakagawa, E., Sugai, K., Sasaki, M., & Inagaki, M. (2020). Adaptive behavior and its related factors in children with focal epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 108, 107092.
- 3) Ueda, R., Kaga, Y., Takeichi, H., Iwasaki, M., Takeshita, E., Shimizu-Motohashi, Y., Ishiyama, A., Saito, T., Nakagawa, E., Sugai, K., Sasaki, M., & Inagaki, M. (2020). Association between lack of functional connectivity of the frontal brain region and poor response inhibition in children with frontal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 113, 107561.
- 4) Ueda, R., Iwasaki, M., Kita, Y., Takeichi, H., Saito, T., Nakagawa, E., Sugai, K., Okada, T., & Sasaki, M. Improvement of brain function after surgery in infants with posterior quadrant cortical dysplasia. *Clinical Neurophysiology*. 132(2):332-337, 2021
- 5) 齋藤 貴志. てんかんとは. *Brain Nursing* 36:769-773, 2020

### 教育・啓発事業

- 1) 齋藤貴志. 学校生活上の対応. 2020年度て

んかん地域診療連携体制整備事業 てんかん診療支援コーディネーター研修会 2020年8月8日 web開催

- 2) 齋藤貴志. てんかんの基礎. 東京都立田園調布特別支援学校理解促進講習. 2021年1月6日, 東京

## F. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし。
2. 実用新案登録 なし。
3. その他 なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

結節性硬化症患者における知的予後関連因子の検討

分担研究者 佐久間 啓 東京都医学総合研究所  
脳・神経科学研究分野 プロジェクトリーダー

研究要旨

結節性硬化症における知的予後のリスク因子を明らかにするため、希少てんかん症候群患者登録システム（RES-R）のデータを解析した。RES-R登録患者74人のうち4名を除外し、計70人を研究対象とした。てんかん発症年齢（1歳以下）、cortical tuberのサイズ（3cm以上）、部位（後頭葉病変）と知的障害の程度に関連が見られた。

研究協力者

中井 理恵 公益財団法人東京都医学総合研究所  
脳・神経科学研究分野 研修生

A. 研究目的

結節性硬化症ではてんかんと知的障害を高率に合併する。患者の知的予後に関連するリスク因子として、てんかん発症年齢、infantile spasmの既往、てんかん重積の既往、てんかん発作頻度、cortical tuberの数・部位（後頭葉病変、側頭葉病変）、遺伝子変異のタイプ（*TSC2*変異）などがこれまでに報告されている。わが国ではこれまで1985年と1993年に結節性硬化症に関する疫学調査が実施されたが、以後詳細な検討は行われていない。本研究では希少てんかん症候群患者登録システム（RES-R）を用いて知的予後のリスク因子を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

日本人結節性硬化症患者における知的予後関連因子を同定することを目的として、希少てんかん症候群患者登録システム（RES-R）に登録された患者データを用いて解析を行った。知

的障害の程度をNormal: IQ>70、Mild: 50~69、Moderate: 35~49、Severe: 20~34、Profound: <19に分類し、てんかん発作、脳波所見、頭部画像所見と知的予後の関連について検討した。統計学的解析にはカイ二乗検定を使用し、 $P<0.05$ を有意とした。

（倫理面への配慮）

研究参加者から文書による同意を取得した。

C. 研究結果

RES-R登録患者74人のうち、知的障害の程度が不明、発作発症時年齢が不明などの理由で4名を除外し、計70人を研究対象とした。内訳は男性37人、女性33人、登録時年齢中央値は8歳（0-48歳）、てんかん発症年齢中央値は0歳（0-16歳）で、てんかん発症年齢が1歳以下である割合は予後不良群で高かった（ $P<0.01$ ）。てんかん症候群の内訳として、ウエスト症候群とその他の焦点てんかんで合わせて全体の86%を占めていたが、infantile spasmの既往の有無と知的予後との相関は認められなかった。けいれんの頻度はSevere, Profound群では連日発作を認める割合が50%を超えていたが、発作頻度と予知的後との相関は認めなかった。脳波所見についても知的予後を予測するパラメータは見

出せなかった。MRI所見ではcortical tuberのサイズ(3cm以上)、部位(後頭葉病変)と知的障害の程度に関連が見られた。

#### D. 考察

今回同定された知的予後関連因子の多くは既報告と一致していたが、infantile spasmの既往とてんかん発作頻度については知的予後と関連していなかった。cortical tuberの数は評価できなかった。今回の検討では、IQ/DQの評価時期が統一されておらず、低月齢児では知的障害の程度が過小評価されている可能性がある。

#### E. 結論

我が国における結節性硬化症に合併したてんかんのコホートにおいて、てんかん発症年齢(1歳以下)、cortical tuberのサイズ(3cm以上)、部位(後頭葉病変)と知的障害の程度に関連が見られた。

#### F. 健康危険情報

無し

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Horino A, Kuki I, Inoue T, Shiomi M, Sakuma H, et al. Intrathecal dexamethasone therapy for febrile infection-related epilepsy syndrome. Ann Clin Transl Neurol 2021 in press
- 2) Sakuma H, Horino A, Kuki I. Neurocritical care and target immunotherapy for febrile infection-related epilepsy syndrome. Biomed J. 2020; 43; 205-210.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

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

希少難治性てんかんのレジストリ構築による総合的研究：北海道地区

研究分担者 白石秀明 北海道大学病院小児科・てんかんセンター 診療准教授・副部長

研究要旨

北海道地区における、希少てんかんに関する調査研究を行なった。長期的探索のためのレジストリと、横断的探索のためのレジストリに関し、患者からの同意に基づき、登録を行なっていた108名の調査研究を行なった。新たに、欠神を伴う眼瞼ミオクローヌス（Jeavons症候群）に関して、指定難病への申請を行なうための基礎調査と、Angelman症候群に関して、てんかん合併症例の臨床的特徴を明らかにするために調査を行なった。

研究協力者

江川 潔 北海道大学医学研究院・助教

植田佑樹 北海道大学病院小児科・医員

た研究計画書に基づき、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に適応した自主臨床研究実施申込書を、北海道大学病院自主臨床研究委員会に提出し、2020年3月27日に承認を得た。

A. 研究目的

希少難治てんかんの成因、経過を含めた実態調査を行うための、症例登録を行い、相当長期間にわたる探索研究を行うことにより、本疾患に付随する問題点を明確にすることにより、疾患克服のための体制作りを行うことを目的とする。

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

Angelman症候群に対して、てんかん合併症例の臨床的特徴を明らかにするために調査を行なう。

B. 研究方法

全国調査研究を北海道地区において継続的に行なった。国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター倫理委員会にて許可承認され

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

（倫理面への配慮）

上記研究計画に関しては、北海道大学病院倫理委員会の承認を得ている。研究実施に際しては、情報公開文書を北海道大学病院ホームページに記載し、あらかじめオプトアウトの機会を説明し公開した。

C. 研究結果

RESRに関し、108例（男60例、女48例）に対して、引き続き追跡を行なった。

てんかん症候群の内訳は、その他の焦点性

てんかん：55例、特発性全般てんかん：12例、その他の全般てんかん：10例、West症候群：8例、Lennox-Gastaut症候群：6例、海馬硬化症を伴う内側側頭葉てんかん：5例、Dravet症候群：4例、Angelman症候群：2例、半身痙攣片麻痺てんかん症候群：1例、その他の未決定てんかん：1例、自然終息性（良性）小児てんかん：1例、Doose症候群：1例、視床下部過誤腫による笑い発作：1例、大田原症候群：1例であった。

また、「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：RES-FCD」に関する倫理申請を行い2020年3月25日に北大自主臨床研究倫理審査委員会の承認を得て、19例（男9例、女10例）の登録を行なった。この追跡研究は、2020年8月31日に終了し、9月7日に終了報告書を提出した。脳葉の内訳は、前頭葉：5例、側頭葉：5例、後部皮質：5例、多脳葉：3例、一次感覚・運動野：1例であった。

上記検討の中で、死亡症例はなく、現在の所、オプトアウトの申し出はない。

Angelman症候群・Jeavons症候群の国内疾患動向に関して調査を開始した。実態調査の為に、日本国内の小児神経科専門医に対してアンケート調査を行なうために、日本小児神経学会共同研究支援委員会に対し送付先タックシールの申請を行ない、2021年3月31日締切りでアンケートを送付した。

#### D. 考察

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

Jeavons症候群、Angelman症候群に関しては、今後アンケート調査の集計を進めて、疾患の全体像を考察する予定である。

研究により得られた成果の今後の活用・提供：

長期的横断研究を継続し、日本のてんかん症例の全体像を把握していく。Jeavons症候群、Angelman症候群に関しては、アンケート調査の解析を進め、特にJeavons症候群に関しては、指定難病指定まで行けるのか評価を二次調査を用いて行なう予定である。

#### E. 結論

北海道内における難治てんかん症例の病態像に関する調査を継続できた。Jeavons症候群、Angelman症候群に関して、臨床像の検討を開始できた。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

論文発表

1. Kawano O, Egawa K, Shiraishi H\*. Perampanel for nonepileptic myoclonus in Angelman syndrome. *Brain Dev.* 2020 May;42(5):389-392
2. Shiraishi H\*, Yamada K\*, Egawa K, Ishige M, Ochi F, Watanabe A, Kawakami S, Kuzume K, Watanabe K, Sameshima K, Nakamagoe K, Tamaoka A, Asahina N, Yokoshiki S, Kobayashi K, Miyakoshi T, Oba K, Isoe T, Hayashi H, Yamaguchi S, Sato N. Efficacy of bezafibrate for preventing myopathic attacks in patients with very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Brain Dev*

- 2020 Aug 11;S0387-7604(20)30202-3. doi: 10.1016/j.braindev.2020.07.019.
3. Otsuka K, Egawa K, Fujima N, Kudo K, Terae S, Nakajima M, Ito T, Yagyu K, Shiraishi H\*, Reinterpretation of magnetic resonance imaging findings with magnetoencephalography can improve the accuracy of detecting epileptogenic cortical lesions. *Epilepsy Behav.* 2021 Jan;114(Pt A):107516. doi: 10.1016/j.yebeh.2020.107516. Epub 2020 Dec 13.
  4. Egawa K, Saitoh S, Asahina N, Shiraishi H\*. Short-latency somatosensory-evoked potentials demonstrate cortical dysfunction in patients with Angelman syndrome. *eNeurologicalsci.* 2020 Dec 1;22:100298. doi: 10.1016/j.ensci.2020.100298. eCollection 2021 Mar.
  5. Egawa K, Nakakubo S, Kimura S, Goto T, Manabe A, Shiraishi H\*. Flurothyl-induced seizure paradigm revealed higher seizure susceptibility in middle-aged Angelman syndrome mouse model. *Brain Dev.* 2021 Jan 4;S0387-7604(20)30336-3. doi: 10.1016/j.braindev.2020.12.011.
  6. Egawa K, Saitoh S, Asahina N, Shiraishi H\*. Variance in the pathophysiological impact of the hemizyosity of gamma-aminobutyric acid type A receptor subunit genes between Prader-Willi syndrome and Angelman syndrome. *Brain Dev.* 2021 Jan 5;S0387-7604(20)30349-1. doi: 10.1016/j.braindev.2020.12.014.
  7. Kimura S\*, Shiraishi H\*, Egawa K, Uchida M, Ueno M. Efficacy of perampanel for epileptic seizures and daily behavior in a patient with Leigh syndrome: a case report. *Brain Dev.* 2020 Jul 29;S0387-7604(20)30192-3. doi: 10.1016/j.braindev.2020.07.008.
  8. Maruo Y, Egawa K, Tonoki H, Terae S, Ueda Y, Shiraishi H\*. Selective eating in autism spectrum disorder leading to Kwashiorkor and brain edema. *Pediatr Neuro.* 2020 Dec 26;116:55-56. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2020.12.007.
- (著書)
1. Shiraishi H, Adamolekun B. Genetic (Ethnic) differences. In *The Importance of Photosensitivity for Epilepsy*, Kasteleijn-Nolst Trenité DG (ed.) Springer, Heidelberg, Switzerland, pp255-257, 2021
  2. 柳生一自、白石秀明：脳神経疾患のバイオマーカー：バイオマーカーとしての脳磁図 (MEG) 193-197頁、科学評論社、東京、2020
  3. 白石秀明：小児内科・小児神経学-現在から未来へ：小児てんかん診療のコツと心得 364-370頁、東京医学社、東京、2020
- 口頭発表
- (教育講演)
1. 白石秀明：てんかん発作予知への期待 第62回日本小児神経学会学術集会ランチョンセミナー 2020年8月19日 (東京都・

Web開催)

2. 白石秀明：全般てんかんの脳波（ベーシックレクチャー） 第50回日本臨床神経生理学会学術大会 2020年11月26日（京都市・Web開催）
3. 白石秀明：小児科医からてんかん外科へのメッセージ 第44回日本てんかん外科学会 2021年1月22日（新潟市・Web開催）

(シンポジスト)

1. 白石秀明：結節性硬化症に伴うてんかんに対するエベロリムスの有効性・安全性 第62回日本小児神経学会学術集会 2020年8月19日（東京都・シェラトン都ホテル東京・シンポジスト）
2. 白石秀明：地域医療における遠隔医療の現状 拡大するてんかんの遠隔医療 第50回日本臨床神経生理学会学術大会 2020年11月26日（京都市・Web開催・シンポジスト）

啓発にかかわる活動

- ・ FM北海道におけるてんかん啓発CM放送・3月26日ラジオ出演

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

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



稀少てんかんに関する包括的研究

研究分担者 白水洋史 国立病院機構西新潟中央病院脳神経外科 医長

研究要旨

稀少難治てんかんレジストりに登録された視床下部過誤腫症例，血管奇形に伴うてんかん，外傷によるてんかんについて，疫学的背景を明らかにする。

A. 研究目的

日本における視床下部過誤腫，血管奇形，外傷によるてんかんの疫学的情報を把握する。

B. 研究方法

稀少難治てんかんレジストりに登録（2014年11月～2020年11月）された症例より，視床下部過誤腫，血管奇形，外傷によるてんかんについて，現存する患者の現在の病状や過去の病歴・治療歴を把握する。

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

C. 研究結果

C-1. 視床下部過誤腫：レジストりに登録された視床下部過誤腫によるてんかん症例は，88例となっている。このうち82例が西新潟中央病院の症例である。2019年11月以降，新たな症例登録は，西新潟中央病院より3例，他施設から3例であった。依然として，日本の視床下部過誤腫症例はほぼ西新潟中央病院へ集約されていると言って良い。西新潟中央病院以外の症例も含め，全例で外科的治療が施されている。登録時の発作状況は，発作消失54例，発作あり2

2例（日単位17例，週単位5例），データ無し12例であった。

C-2. 血管奇形，脳血管障害によるてんかん：海綿状血管腫によるてんかんが32例，脳動静脈奇形が12例，もやもや病が2例，その他の脳血管障害によるものが52例で，合計98症例が登録されている。2019年11月以降では，海綿状血管腫によるものが4例，もやもや病によるものが1例，その他の脳血管障害によるものが9例追加されており，脳動静脈奇形によるものの新規登録はみられない。海綿状血管腫以外のてんかんについて，登録時の発作状況は，発作なし5例，発作あり57例（日単位11例，週単位10例，月単位12例，年単位24例），データ無し6例であった。

C-3. 外傷によるてんかん：41例が登録されている。2019年11月以降11例の新規登録があった。うち，10例に外科治療が行われており，術後発作転帰は，消失2例，残存8例（日単位5例，月単位1例，年単位2例）となっていた。全体としての発作転帰は，発作なし7例，発作残存30例（日単位8例，週単位3例，月単位6例，年単位13例），記載なし4例であった。

D. 考察

D-1. 視床下部過誤腫：視床下部過誤腫は，もともと20万人に1人（Sweden）の発症率というデータがあり，稀少な疾患であることが知られ

ている。また、その薬剤難治性なてんかんの性質から、特殊な外科治療（西新潟中央病院で行われている定位温熱凝固術）が有効であることも知られており、結果的に1施設に多くの症例が集まっている結果となっており、この状況は現在も続いている。これらのことより、同施設からの疾患概要の報告は、ほぼ国内の視床下部過誤腫の実情を示すと思われる。症例が集約されていることにより、詳細かつ大規模なデータが得られる事から、本年度も引き続き本疾患に関する重要な知見を論文発表することが可能となった(Shirozu, et al., Epilepsia 2020)。西新潟中央病院のデータでは、外科治療（定位温熱凝固術）による発作転帰はおおむね良好であるものの、レジストリ登録における発作状況では、発作消失がそれほど高くない。これは、登録時の時点で術前、術直後のものを含んでいるためと思われる。しかし、大規模データでも、依然として治療困難な症例も認められることも明らかとなった。また、てんかん発作の転帰のみならず、併存症（知的障害や行動異常）も問題になることが明らかとなっており、長期にわたる治療・療養が必要な症例も少なからず含まれることも判明してきており、これらの知見を基に、小児慢性特定疾患、指定難病疾患に申請を行った。

#### D-2. 血管奇形（海綿状血管腫・脳動静脈奇形）

海綿状血管腫によるてんかんの登録症例は、コンスタントに登録の増加がみられており、一定数の症例が発症していると思われる。今回は、脳動静脈奇形症例の追加はなく、もやもや病症例の登録が1例認められた。海綿状血管腫と比較し、脳動静脈奇形、もやもや病によるてんかんは、原疾患の頻度が低いこともあり、今後も登録はわずかである可能性が高い。

#### D-3. その他の脳血管障害によるてんかん

脳梗塞や脳出血など、ポピュラーな脳卒中疾

患が原因になり得ることから、今後も増加していくことが予想され、また登録可能施設の増加により、さらに登録症例の増加が見込まれることも考えられる。本年度も昨年度とほぼ同程度の9例の症例追加があった。今後もさらなる症例登録の追加が見込まれる。脳卒中疾患のてんかん原性がどれくらい証明されているかどうかについては、本レジストリからは読み取れない部分も多分にあり、この点は問題が残る。

#### D-4. 外傷によるてんかん

昨年度に全く追加登録がなかった一方で、本年度は11例の追加があった。外科治療が行われている症例も一部にあるが、その術後発作転帰はさほど思わしくない。広範な外傷の場合、焦点診断が困難なこともあり、難治例については外科治療も困難であることも予想される。

#### D-5. 登録状況

前回報告時からの比較として、対象とした症例群のこの1年間における新規の症例登録は31例である。昨年度は、新規登録の半数が視床下部過誤腫によるてんかんであったが、本年度は外傷によるてんかんの増加が目立った。レジストリに参加する施設が増えたこともえいきょうしているかもしれない。その一方で、本年度はコロナウイルス感染による影響により、新規患者が減っていた可能性もあり、この状況が改善されれば、登録症例がさらに増加することも期待される。

#### E. 結論

一般的な印象としては、血管奇形・血管障害によるてんかんや外傷によるてんかんの方がより一般的で、視床下部過誤腫によるてんかんは極めて稀な疾患で有り、実臨床において遭遇する機会の少ないものである。しかし、このレジストリにおいては、症例登録数については逆の結果となっている。これは、視床下部過誤腫が

一施設のセンター化により、症例が集約されており、このような疫学調査に反映されやすく、逆に、より一般的と思われる血管奇形や血管障害、外傷などは症例が分散しており、限られた施設が参加している研究班からの登録のみでは、日本全体の疫学調査、病態把握は困難である事が予想される。これらの病態のより一層の把握のためには、参加施設の増加、症例登録の一般化、普及が望まれる。また、視床下部過誤腫のような、極めてまれで、かつ特殊な治療を要する症例は、少施設への集約化により、詳細な病態・疫学研究が可能となることも示唆された。

研究により得られた成果の今後の活用・提供：レジストリ登録のデータを参考に、視床下部過誤腫によるてんかんについて、小児慢性特定疾患、指定難病への新規登録申請を行った。

F. 健康危険情報  
なし。

G. 研究発表  
論文発表

- 1) Shirozu H, Masuda H, Kameyama S. Significance of the electrophysiological border between hypothalamic hamartomas and the hypothalamus for the target of ablation surgery identified by intraoperative semimicrorecording. *Epilepsia* 2020; 61(12):2739-2747.
- 2) Shirozu H, Hashizume A, Masuda H, Kakita A, Otsubo H, Kameyama S. Surgical strategy for focal cortical dysplasia based on the analysis of the spike onset and peak zones on magnetoencephalography. *J Neurosurg* 2020; 133(12):1850-1862.
- 3) Kameyama S, Masuda H, Shirozu H. Loc-

ation of emotional corticobulbar tract in the internal capsule. *J Neurol Sci* 2021; 420:117228.

- 4) 白水洋史, 増田 浩, 福多真史, 亀山茂樹。巨大視床下部過誤腫に対する定位温熱凝固術の有効性。日本内分泌学会雑誌 2020; 96 Supple HPT: 595-600.
- 5) 白水洋史。視床下部過誤腫・脳神経外科速報 2020; 30(8): 879-885.

学会発表

- 1) 白水洋史, 増田 浩, 福多真史, 亀山茂樹。視床下部過誤腫によるてんかんに伴う行動異常に対する定位温熱凝固術の効果。第62回日本小児神経学会学術集会 (2020年8月17日～8月20日, Online)
- 2) 白水洋史, 増田 浩, 福多真史, 亀山茂樹。視床下部過誤腫における治療困難例に対する定位温熱凝固術の工夫。日本脳神経外科学会 第79回学術総会 (2020年10月15日～10月17日, 岡山)
- 3) 白水洋史, 増田 浩, 福多真史, 亀山茂樹。視床下部過誤腫センターにおける外国人診療体制について。第48回日本小児神経外科学会 (2020年11月22日～11月23日, Online)
- 4) Shirozu H, Masuda H, Fukuda M, and Kameyama S. Significance of the electrophysiological border between hypothalamic hamartomas and the hypothalamus for the target of ablation surgery identified by intraoperative semimicrorecording. *American Epilepsy Society Annual Meeting 2020* (2020.12.4 - 12.8, Online)
- 5) 白水洋史, 増田 浩, 福多真史, 亀山茂樹。定位温熱凝固術の視床下部過誤腫以外のてんかん外科への応用の可能性。第4

4回日本てんかん外科学会（2021年1月21日- 1月22日, Online)

- 6) 白水洋史, 増田 浩, 福多真史, 亀山茂樹。てんかんにおける定位温熱凝固術。  
第60回日本定位・機能神経外科学会（2021年1月22日- 1月23日, Online)

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得

なし.

2. 実用新案登録

なし.

3. その他

なし.

稀少てんかんに関する包括的研究

研究分担者 菅野秀宣 順天堂大学脳神経外科 前任准教授

研究要旨

平成26年度より行っている“希少難治性てんかんレジストリ構築による総合的研究”および平成29年度からの“稀少てんかんに関する調査研究”の延長として、令和2年度より“稀少てんかんに関する包括的研究”に移行した。研究分担者が疾患担当をしているスタージウェーバー症候群は、その対象疾患の一つである。各研究分担施設より登録は徐々に増えている。本年度は研究分担施設である順天堂大学医学部附属順天堂医院で治療をしているスタージウェーバー症候群患者のてんかん重症度と治療成績について集計を行った。対象は2006年から2017年に順天堂大学でスタージウェーバー症候群の診断を確定し治療を行った112例である。頭蓋内軟膜毛細血管奇形の罹患範囲より、両側半球、片側半球、片側多脳葉、単脳葉の4群に分けて検討を行った。てんかん発作発症年齢は両側半球および片側半球でそれぞれ4ヶ月、3ヶ月であり、他群に比べ有意に早かった。月1回以上の頻回な発作を有した患者は両側半球および片側半球でそれぞれ88.9%と80.6%だった。これらの群では77.8%と88.1%でてんかん外科治療を要した。多脳葉群においても46.8%で外科治療を必要とした。月1回以上の頻回なてんかん発作が要外科治療の予測因子であった。両側半球および片側半球群が他群と比較し有意に神経症状が悪化していた。これらより、頭蓋内毛細血管奇形の罹患範囲が広い症例においてはてんかんの重症度が増しており、てんかん外科治療の必要性があることが示唆された。本研究結果は、Pediatric Neurology誌に受理されており（in press）、今後RES-Rの登録へ移行させる計画である。

A. 研究目的

スタージウェーバー症候群は、頭蓋内軟膜毛細血管奇形と顔面ポトワイン母斑、脈絡膜血管腫または緑内障を有する神経皮膚症候群の一つであるが、不全型もあることより必ずしも確定診断がなされている訳ではない。50,000～100,000 出生に1例の発生と考えられており、本邦に1,000人ほどの患者がいると推定される。しかしながら、今までに疫学調査はされておらず、本邦における正確な患者数は把握できていない。本研究の目的は、全国規模で本疾患の発生数、および病態、精神運動発達障害、併存障害、治療反応性、社会生活状態を把握することである。さらに、

現在行われている診断と治療の有効性ならびに予後を検証し、それらの改善を図るとともに、福祉行政に反映させることを目標とする。

上記の様な全国的な疾病調査の前に単一の施設における研究を先行させた。順天堂大学医学部附属順天堂医院では、比較的多数のスタージウェーバー症候群を診断、治療を行ってきた。てんかん発作の発症時期、発作の重症度、内科的治療および外科的治療の適応とその結果を集計した。スタージウェーバー症候群の頭蓋内軟膜毛細血管奇形の罹患範囲による群を設定し、罹患範囲が広い例で重症度が高いという仮説を証明する手法で解析を行った。

## B. 研究方法

2006年から2017年までに順天堂大学医学部附属順天堂医院で治療を行った112例のスタージウェーバー症候群を対象とした。頭蓋内軟膜毛細血管奇形の罹患範囲を求めためGd-FLAIR法とSWI法によるMRI画像を行い、その結果を目視により両側半球群、片側半球群、片側多脳葉群、単脳葉群に分類した。群間で発作発症年齢、発作症候、発作頻度、脳波所見を比較検討した。

薬剤抵抗性てんかん、精神運動発達の進行性悪化、MRIでの脳萎縮の進行の3項目を満たす例をてんかん外科治療の適応とした。手術方法の選択は各症例に見合ったものを選択している。神経症状の変異はスタージウェーバー症候群神経スコアに基づいて算出した。各群における手術治療適応率、内科的治療および外科治療での発作における抑制および神経スコアの変移を求めた。発作症候、発作発症年齢、発作頻度、罹患範囲より手術にいたる因子を解析した。

### (倫理面への配慮)

本レジストリ研究(RES-R)は平成26年度から28年度まで行われていた“希少難治性てんかんレジストリ構築による総合的研究”と平成29年度から令和1年度までの“稀少てんかんに関する調査研究”を引き継ぐものである。研究は疾患登録と横断的観察研究から構成される。疾患登録と横断的観察研究は現在診療中の患者において、現症とともに発症からの病態変化と治療反応性を検討するものであり、患者または患者家族の同意を得て登録を行った。順天堂大学においては、順天堂大学医学部附属順天堂医院倫理委員会より承認を受けて行っている(番号18-172:平成30年10月18日付)。

順天堂医院のみの疾患研究は学内研究を対象とした倫理審査の元に行われている(番

号:16-163)。よって、現時点ではRES-Rへ移行はできない状態であるが、今後移行への倫理審査を予定している。

## C. 結果

令和2年度末まででスタージウェーバー症候群のRES-Rへの登録数は45例であった。てんかん発作発症年齢の中央値は0歳であり、1歳未満までに発症している事が分かる。また、知能および発達検査でのIQ/DQ値は60程であった。てんかん発作型では複雑部分発作が最も多く約50%であり、てんかん重積が20%で生じていた。約70%の患者でてんかんに対する外科治療が行われていた。

一方、順天堂大学での集計では、両側半球群および片側半球群での発作発症年齢は各々4ヶ月および3ヶ月であった。多脳葉群では8ヶ月であり、やはり1歳未満でのてんかん発作発症の傾向があること分かった。両側半球群および片側半球群ではてんかん重積になったことがある患者が100%と87.1%であり、さらに月1回以上発作がある症例が88.9%と81.7%と高率であった。発作型は片側半球群および多脳葉群で複雑部分発作が多く、各々71.0%と72.6%であった。脳波所見では各群間で明らかな差は認めていない。手術適応は、片側半球群で87.1%の半球離断術が必要となり、多脳葉群では46.8%で手術を行った。半球離断術を含めた多脳葉離断術の発作抑制率は良好であり、各々92.6%と95.0%の発作消失率であった。手術適応への予測因子は月1回以上の頻回な発作という結果であった。内科的治療および外科治療においても適切な治療を行うことで発作は抑制され、発達を含めた神経症状においても改善しているが、両側半球群では他群よりも不良であった。

#### D. 考察

順天堂大学からの RES-R 研究への登録は、倫理審査上、通院が終了している患者の登録ができなかったために、自施設のみ of スタージウェーバー症候群に対する観察研究よりも登録数が少なくなっている。しかしながら、今回の自施設での集計においても RES-R の集計結果と大きく逸脱するものではなかった。

頭蓋内軟膜毛細血管奇形の範囲が広いものにてんかんおよび精神運動発達遅滞の悪化傾向が見られる。抗てんかん薬による発作抑制効果がみられない例には適切な時期に外科治療を適応させることにより発作の消失と神経症状の改善が期待される結果であった。

今回行った順天堂大学での調査は、Pediatric neurology 誌に受理されており、今後誌面に出てくることになる。順天堂院内での倫理審査改訂が終了し次第 RES-R 登録を予定としている。

#### E. 結論

令和2年度までにおけるスタージウェーバー症候群の RES-R における登録数は多いとはいえない。

順天堂大学での集計結果では、頭蓋内軟膜毛細血管奇形の罹患範囲が広い症例ではより重症化していることが判明した。適切な治療を施すことでてんかん発作と精神運動発達を中心とした神経症状の改善が期待できることを示した。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 論文発表

1. Sugano H, Iimura Y, Igarashi A, Nakazawa M, Suzuki H, Mitsuhashi T, Nakajima M, Higo T,

Ueda T, Nakanishi H, Nijima S, Karagiovoz K, Arai H. Extent of leptomeningeal capillary malformation is associated with severity of epilepsy in Sturge-Weber syndrome. *Pediatr Neurol* 2021 in press.

2. Fukuo M, Kamagata K, Kuramochi M, Andica C, Tomita H, Waki H, Sugano H, Tange Y, Mitsuhashi T, Uchida W, Takenaka Y, Hagiwara A, Harada M, Goto M, Hori M, Aoki S, Naito H. Regional brain gray matter volume in world-class artistic gymnasts. *J Physiol Sci*. 2020 Sep 18;70(1):43. doi: 10.1186/s12576-020-00767-w
3. 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* 2020 431:17-24
4. Goto M, Hagiwara A, Kato A, Fujita S, Hori M, Kamagata K, Sugano H, Arai H, Aoki S, Abe O, Sakamoto H, Sakano Y, Kyogoku S, Daida H. Estimation of intracranial volume: A comparative study between synthetic MRI and FSL-brain extraction tool (BET)2. *J Clin Neurosci*. 2020 79:178-182.
5. Akter MS, Islam MR, Iimura Y, Sugano H, Fukumori K, Wang D, Tanaka T, Cichocki A. Multiband entropy-based feature-extraction method for automatic identification of epileptic focus based on high-frequency components in interictal iEEG. *Sci Rep* 2020 Apr 27;10(1):7044. doi: 10.1038/s41598-020-62967-z.
6. Akter MS, Islam MR, Tanaka T, Iimura Y, Mitsuhashi T, Sugano H, Wang D, Molla MKI. Statistical Features in High-Frequency

- Bands of Interictal iEEG Work Efficiently in Identifying the Seizure Onset Zone in Patients with Focal Epilepsy. *Entropy* (Basel). 2020 Dec 15;22(12):E1415. doi: 10.3390/e22121415
7. Sugano H. Anatomic Understanding of Subtotal Hemispherotomy Using Cadaveric Brain, 3-Dimensional Simulation Models, and Intraoperative Photographs comment OPERATIVE NEUROSURGERY 18(6) E217-E218 2020
  8. 菅野 秀宣,原 恵子,前澤 聡,中野 美佐,安元 佐和,山内 秀雄. 【てんかん診療連携の現状と課題】都市部におけるてんかん診療連携の現状と課題. *精神科* 2020, 36(6) 445-451
  9. 三橋 匠,菅野 秀宣,飯村 康司,新井 一. 検査からみる神経疾患 受動的機能マッピング法 (passive functional mapping). *Clinical Neuroscience* 2020, 38(7) 926-928
  10. 菅野 秀宣. スタージウェーバー症候群, もう迷わない血管腫・血管奇形, 尾崎 峰, 克誠堂出版 2020
2. 学会発表
1. Sugano H, Mitsuhashi T, Nakajima M, Iimura Y, Arai H. Advantage and problems of high gamma cortical functional mapping. 日本ヒト脳機能マッピング学会、オンライン、2020年8月30日
  2. 菅野秀宣. てんかん外科からロボット手術、AI手術. CNTT学会、オンライン、2020年9月30日
  3. 菅野秀宣, 中島円、飯村康司、鈴木皓晴、上田哲也. 難治性てんかんに対する多脳葉離断術77例の成績より効果及び問題点を探る. 日本脳神経外科総会、オンライン、2020年10月15日
  4. 飯村康司、菅野秀宣、中島円、鈴木皓晴、上田哲也、大坪宏. てんかん性スパズムを呈するアイカルディ症候群に対する術中脳波を用いたカップリング解析. 第62回日本小児神経学会学術集会 オンライン、2020年5月28日
  5. 飯村康司、菅野秀宣、中島円、鈴木皓晴、上田哲也、大坪宏. Aicardi症候群に対する術中脳波解析. 第48回日本小児神経外科学会、オンライン、2020年6月4日
  6. 飯村康司. 脳波解析によるてんかん焦点の可視化. 第79回日本医学放射線学会総会 共催セミナー、オンライン、2020年5月23日
  7. 飯村康司、菅野秀宣、中島円、鈴木皓晴、上田哲也、大坪宏. Analysis of electrocorticography in patients with bottom of sulcus dysplasia. 第43回日本てんかん外科学会、2020年1月9日、浜松
  8. Suzuki H, Otsubo H. Lateralization of the epileptogenic hemisphere generating hypsarrhythmia secondary to perinatal ischemic stroke; phase amplitude coupling and functional connectivity. International Symposium on the Pathophysiology of Developmental and Epileptic Encephalopathy 2020. Okayama, Japan, 2020年1月19日
  9. Suzuki H, Otsubo H. Pathological network of hypsarrhythmia secondary to perinatal MCA ischemic stroke. 第62回日本小児神経学会学術集会、オンライン、2020年8月18日
  10. Suzuki H, Otsubo H. Epileptogenic modulation and synchronization in hypsarrhythmia secondary to perinatal arterial ischemic stroke. 第14回日本てんかん学会関東甲信越地方会、オンライン、2020年8月18日



2020年9月5日

11. Suzuki H, Otsubo H. Epileptogenic modulation and synchronization in hypsarrhythmia secondary to perinatal arterial ischemic stroke. 第79回 日本脳神経外科学会学術総会、オンライン、2020年10月15日
12. Suzuki H, Otsubo H. 周産期脳卒中に続発したWest症候群におけるてんかん性ネットワーク. 第50回 日本臨床神経生理学会学術大会、オンライン、2020年11月26日

啓発にかかる活動

2021年3月7日 スタージウェーバー家族会

H. 知的財産権の出願・登録状況

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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

Rasmussen脳炎（症候群）の診断カスケードの作成

研究分担者 高橋幸利 国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター 院長

研究要旨

Rasmussen脳炎（症候群）（RS）の診断基準を補完する診断カスケードを作成するために、バイオマーカーとなっている髄液granzyme B（GrB）の発病初期の診断マーカーとしての有用性を検討した。

Bienの診断基準でRSと診断された症例のうち、50歳未満発病、髄液検査データのある症例において、評価可能な初回髄液検査データを検討した。髄液GrB濃度は、monoclonal antibody to human Granzyme B と Streptavidin-HRPを用いたHuman Granzyme B ELISA Kit（Invitrogen, Catalog Numbers BMS2027）を用いて測定した。

メチルプレドニゾロンパルス治療（MP）後の髄液GrBは低下していて、診断マーカーには適さなかった。MP前髄液GrBは、年齢の影響を受け、MP前髄液GrBが、疾病対照の95%信頼区間上限値の0.06 pg/ml未満であってもRSを否定はできなかった。MP前髄液GrBは、てんかん発病6か月以内およびてんかん発病後24か月以降では疾病対照の95%信頼区間上限値以下のことがあり、感度が低かった。

今後、Bienの診断基準でRSと鑑別すべき疾患とされているてんかん症候群での髄液GrB濃度を検討し、鑑別診断における髄液GrBなどの役割を明らかにしていく。

研究協力者

福岡正隆 静岡てんかん・神経医療センター  
小児科

西村成子 静岡てんかん・神経医療センター  
臨床研究部

高尾恵美子 静岡てんかん・神経医療センター  
臨床研究部

笠井理沙 静岡てんかん・神経医療センター  
臨床研究部

榎田かおり 静岡てんかん・神経医療センター  
臨床研究部

病の一つで、先行感染症などがあった後にてんかん発作で発病し、特徴的な発作症状である持続性部分てんかん（epilepsia partialis continua; EPC）や片麻痺などの出現、特徴的な脳波、MRI、病理組織所見から診断される慢性進行性の疾患である。早期の免疫修飾治療が、発作予後、運動機能予後、認知機能予後に寄与するが、発病初期は通常のとてんかんとは鑑別することは難しい。細胞傷害性T細胞（CTL）を主とする自己免疫炎症が関与すると考えられていて、CTLから放出されるgranzyme B（GrB）は細胞をアポトーシスさせる働きがあり、診断マーカーの一つとされている。

臨床症状（意識障害、てんかん発作型など）、脳波所見、MRI所見、髄液データ（髄液GrB濃度など）を用いた診断カスケードを作成する

A. 研究目的

Rasmussen脳炎（症候群）（RS）は指定難

ため、今年度は髄液GrBの発病初期の診断マーカーとしての有用性を検討した。

## B. 研究方法

臨床経過、MRI、組織所見などからBienの診断基準でRSと診断された症例のうち、50歳未満発病、髄液検査データのある症例において、評価可能な初回髄液検査データを検討した。疾病対照は免疫が関与していないと推測されるてんかん症例95例の髄液GrBデータを用いた。髄液GrB濃度は、monoclonal antibody to human Granzyme B と Streptavidin-HRPを用いたHuman Granzyme B ELISA Kit (Invitrogen, Catalog Numbers BMS2027)を用いて測定した。

(倫理面への配慮)

本研究に関して、「ラスムッセン症候群等の自己免疫介在性中枢神経系疾患に関する研究(2007改訂)」(承認番号2007-12, 2007年7月20日承認)は、静岡てんかん・神経医療センター倫理委員会に申請し許可を得ている。

## C. 研究結果

71例(男34例、女性37例)の髄液を検討した。RSに先行した原因・誘因は、不明(30例)、感染症(15例)、FCD(10例)、ワクチン接種(11例)、外傷(4例)、脳炎(1例)であった。てんかん発病年齢は $7.5 \pm 7.8$ 歳で、罹患側は左半球罹患35、右半球罹患36例であった。初発てんかん発作は、FIAS(22例)、FBTCS(13例)、FAS(12例)、ST(13例)、FMS(10例)、EPC(1例)であった。

RSの初回髄液データがメチルプレドニゾンパルス治療(MP)前であったものが62例、MP開始後であったものが7例、疾病対照は95例あった。

疾病対照の髄液GrB(平均 $\pm$ SD)は $0.04 \pm 0.$

$12 \text{ pg/ml}$  ( $n=95$ ) (95%CI:  $0.02 \sim 0.06$ )であった。RS症例の髄液GrBは、MP前後ともに疾病対照より有意に高値で、MP後のGrBはMP開始前に比べて有意に低く、診断には適さないと考えた。MP前髄液GrBは、8歳くらいにピークのある分布を示し、髄液GrBは検査時年齢を考慮した評価が必要であると考えた。検査時年齢とは無関係に、MP前髄液GrBは95%信頼区間上限( $0.06 \text{ pg/ml}$ )未満の症例もあり、髄液GrBが $0.06 \text{ pg/ml}$ 未満であってもRSは否定できないと考えた。MP前髄液GrBは、発病後の経過年数に従って低下する傾向があり、てんかん発病6か月以内では95%信頼区間上限( $0.06 \text{ pg/ml}$ )未満の症例があり(1/14例)、てんかん発病後7-24か月では95%信頼区間上限( $0.06 \text{ pg/ml}$ )未満の症例はなかった。てんかん発病24-48か月では、95%信頼区間上限( $0.06 \text{ pg/ml}$ )未満の症例があった(2/7例)。

## D. 考察

BienらのRSの診断基準はPartAとPartBからなり、PartAは臨床症状、脳波、MRIから、PartBは臨床症状、MRI、脳組織からなり、それぞれを満たした場合でも、一側性のてんかん症候群を示す皮質異形成、片側巨脳症、片側けいれん片麻痺てんかん症候群、腫瘍などを鑑別する必要がある。代謝性疾患では糖尿病やミトコンドリア脳筋症、炎症性疾患では血管炎や傍腫瘍性脳炎などを鑑別する必要がある。そのためには、RSを示唆するバイオマーカーの確立が望まれる。

これまでの我々の研究で、RS初期に髄液GrBは高値で、その後経過とともに低下することを報告している(Takahashi Y, et al., *Epilepsia* 2009; 50: 1419-31)。このように病期によって変動する髄液GrB濃度を用いて診断する場合には、RSの病期などを勘案した診断カスケードが必要であり、さらに他の要

因が髄液GrB濃度に影響しないか？明らかにする必要がある。また、これまで用いてきた疾病対照の髄液GrBの値は少数例のデータに基づいており、RS以外のRSと鑑別すべきてんかん症候群でのデータは明らかになっていない。

今回の検討で、厳選した疾病対照の髄液GrB (平均±SD) は0.04±0.12 pg/ml (n=95) (95%CI: 0.02~0.06) で、免疫介在性でないてんかん症候群ではほぼ検出できないことが分かった。ある程度の濃度の髄液GrBが検出できた症例ではRSを含む免疫介在性の病態を示唆するものと考えられた。

髄液GrBはMPの影響を受けて低下することが示唆され、MP前の検体で判断する必要があり、MP後の検体では偽陰性を考慮することが必要である。また、MP全の検体であっても、乳幼児期や思春期では上昇しにくい可能性があり、注意を要する。病期別にみると、発病後0-6Mに13/14例 (感度92.9%) と25M以降に感度が低下することにも注意を要する。

#### E. 結論

- ・メチルプレドニゾロンパルス治療(MP)後の髄液GrBは診断マーカーには適さない。
- ・MP前髄液GrBは、検査時年齢を考慮した評価が必要である。
- ・MP前髄液GrBが0.06 pg/ml未満であってもRSを否定はできない。
- ・MP前髄液GrBは、てんかん発病6か月以内およびてんかん発病後24か月以降では感度が低い。

研究により得られた成果の今後の活用・提供：  
RSの診断基準に組み込んでいく。

#### F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

#### G. 研究発表

##### 論文発表

1. Yuko Watanabe, Yukie Yamaguchi, Naoko Takamura, Junko Mukaijo, Hiroko Takeyama, Yukitoshi Takahashi, Hidefumi Wada, Michiko Aihara, Toxic epidermal necrolysis accompanied by several immune-related adverse events developed after discontinuation of nivolumab, *European Journal of Cancer*, 2020; 131: 1-4.
2. Mari TANI, Yukihiko KONISHI, Tomoko NISHIDA, Yukitoshi TAKAHASHI, Takashi KUSAKA, A case of Kleine-Levin syndrome with positive anti-NMDA-type glutamate receptor antibodies, *Pediatrics International*, 2020; 62(3): 409-410.
3. Shinsaku Yoshitomi, Naotaka Usui, Akihiko Kondo, Katsumi Imai, Yukitoshi Takahashi, Verbal function recovery in a postoperative case with epileptic encephalopathy, *Pediatrics International*, 2020; 62(3): 412-414.
4. 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 A. Lawson, Alfons Macaya, Ruben Marques, Rima Nabbout, Finbar O' Callaghan, Jiong Qin, Valentin Sander, Matthias Sauter, Seema Shah, Yukitoshi Takahashi, Renaud Touraine, Sotiris Youroukos, Bernard Zonnenberg, John C. Kingswood, Anna C. Jansen, on behalf

- of TOSCA Consortium and TOSCA Investigators, Tuberous Sclerosis Complex-Associated Neuropsychiatric Disorders (TAND): New Findings on Age, Sex, and Genotype in Relation to Intellectual Phenotype, *Front. Neurol.*, 07 July 2020| <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00603>.
5. 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*, 2020 Mar 20;10(1):29. doi: 10.1186/s13550-020-00617-1.
  6. Takashi Matsudaira, Kiyohito TERADA, Yukitoshi Takahashi, Alice in wonderland syndrome in an elderly patient with focal onset epilepsy, *Journal of Clinical Neuroscience*, 2020; 76: 243-245. doi: 10.1016/j.jocn.2020.04.010.
  7. Anna C. Jansen, Stephanie Vanclooster, Petrus J. de Vries, Carla Fladrowski, Guillaume B. d'Augères, Tom Carter<sup>7</sup>, Elena Belousova, Mirjana P. Benedik, Vincent Cottin, Paolo Curatolo, Maria Dahlin, Lisa D'Amato, José C. Ferreira, Martha Feucht, Christoph Hertzberg, Sergiusz Jozwiak, John A. Lawson, Alfons Macaya, Ruben Marques, Rima Nabbout, Finbar O' Callaghan, Jiong Qin, Valentin Sander, Matthias Sauter, Seema Shah, Yukitoshi Takahashi, Renaud Touraine, Sotiris Youroukos, Bernard Zonnenberg, J Chris Kingswood on behalf of TOSCA Consortium and TOSCA Investigators, Burden of Illness and Quality of Life in Tuberous Sclerosis Complex: Findings from the TOSCA Study, *Front. Neurol.*, 28 Aug 2020.
  8. Hiroki Hoshino, Kazuko Takayama, Yukitoshi Takahashi, Hideaki Kanemura, Glucose transporter type 1 deficiency syndrome associated with autoantibodies to glutamate receptors, *Brain & Development*, 2020; 42: 686-690.
  9. 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 A. Lawson, Alfons Macaya, Ruben Marques, Rima Nabbout, Finbar O' Callaghan, Jiong Qin, Valentin Sander, Matthias Sauter, Seema Shah, Yukitoshi Takahashi, Renaud Touraine, Sotiris Youroukos, Bernard Zonnenberg, John C. Kingswood, Anna C. Jansen, on behalf of TOSCA Consortium and TOSCA Investigators, Natural Clusters of Tuberous Sclerosis Complex (TSC)-Associated Neuropsychiatric Disorders (TAND): New Findings from the TOSCA TAND Research Project, *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 2020 ; 12 : 24.
  10. John C Kingswood, Elena Belousova,

- Mirjana Perkovic Benedik, Tom Carter, Vincent COTTIN, Paolo Curatolo, Maria Dahlin, Lisa D'Amato, Guillaume B D'augères, Petrus J de Vries, José C Ferreira, Martha Feucht, Carla Maria Fladrowski, Christoph Hertzberg, Sergiusz Jozwiak, John Anthony Lawson, Alfons Macaya, Ruben Marques, Rima Nabbout, Finbar Joseph O'Callaghan, Jiong Qin, Valentin Sander, Seema Hemang Shah, Yukitoshi Takahashi, Renaud Touraine, Sotirios Youroukos, Bernard Zonnenberg, Anna C Jansen and Matthias Sauter, Renal Manifestations of Tuberous Sclerosis Complex: Key Findings From The Final Analysis of The TOSCA Study Focussing Mainly On Renal Angiomyolipomas, *Frontiers in Neurology*, Vol 11 article 972 September 2020.
11. Jun Toda, Tetsuo Maeda, Keigo Akuta, Shinsuke Kusakabe, Tomoaki Ueda, Jiro Fujita, Hirohiko Shibayama, Kenji Oritani, Yukitoshi Takahashi, Yuzuru Kanakura, Limbic Encephalitis With Antibodies to N-methyl-D-aspartate (NMDA)-type Glutamate Receptor After Allogeneic Transplantation, *Int J Hematol*, 2020;112(2): 254-257.
  12. Yusuke Sakiyama, Eiji Matsuura, Ayano Shigehisa, Yuki Hamada, Mika Dozono, Satoshi Nozuma, Tomonori Nakamura, Keiko Higashi, Akihiro Hashiguchi, Yukitoshi Takahashi, Hiroshi Takashima, Cryptococcal meningoencephalitis can co-occur with anti-NMDA receptor encephalitis, *Internal Medicine*, 2020; 59(18): 2301-2306.
  13. Yoshiaki Yamamoto, Yuka Shiratani, Shoko Asai, Naotaka Usui, Takuji Nishida, Katsumi Imai, Yoshiyuki Kagawa, Yukitoshi Takahashi, Pharmacokinetics, tolerability, and clinical effectiveness of perampanel in Japanese patients with epilepsy, *Seizure*, 2020; 83: 181-186.
  14. Yoshiaki Yamamoto, Kiyohito Terada, Yasukiyo Araki, Yutaro Fukushima, Katsumi Imai, Yoshiyuki Kagawa, Yukitoshi Takahashi, Therapeutic drug monitoring for lacosamide in Japanese patients with epilepsy: Clinical response, tolerability, and optimal therapeutic range, *Therapeutic Drug Monitoring*, in press.
  15. Tomokazu Kimizu, Yukitoshi Takahashi, Taikan Oboshi, Asako Horino, Hirowo Omatsu, Takayoshi Koike, Shinsaku Yoshitomi, Tokito Yamaguchi, Hideyuki Otani, Hiroko Ikeda, Katsumi Imai, Hideo Shigematsu, Methyl-prednisolone pulse therapy in 31 patients with refractory epilepsy: A single-center retrospective analysis, *Epilepsy & Behavior*, 2020; 109: 107116. doi: 10.1016/j.yebeh.2020.107116. Epub 2020 May 6. in press.
  16. Sumitha Murugesu, Kiminobu Okayama, Yoshiaki Yamamoto, Kiyohito Terada, Yukitoshi Takahashi, Changes in serum concentration profile of perampanel after discontinuation of carbamazepine, *Epileptic disorder*, in press.

17. Norihiko Kawaguchi, Kiyohito Terada, Yukitoshi Takahashi, Visual discrimination of ictal EEG from EMG based on sinusoidal waveform, Epileptic disorder, in press.
18. M Suzuki, Y Yamaguchi, K Nakamura, M Kanaoka, S Matsukura, K Takahashi, Y Takahashi, T Kambara, M Aihara, Serum levels of thymus and activation-regulated chemokine (TARC/CCL17) may be useful to reflect disease activity in patients with bullous pemphigoid, Journal of the European Academy of Dermatology & Venereology, in press.
19. Yukitoshi Takahashi, Shigeo Nishimura, Emiko Takao, Risa Kasai, Kaoru Enokida, Kuniko Ida, Masataka Fukuoka, Takayoshi Koike, Hiroo Omatsu, Tokito Yamaguchi, Shiho Takano, Tomoyuki Yoshida, Hisashi Mori, Characteristics of internalization of NMDA-type GluRs with antibodies to GluN1 and GluN2B, Journal of Neuroimmunology, in press.
20. Yuri Uchiyama, Daisuke Yamaguchi, Kazuhiro Iwama, Satoko Miyatake, Kohei Hamanaka, Naomi Tsuchida, Hiromi Aoi, Yoshiteru Azuma, Toshiyuki Itai, Ken Saida, Hiromi Fukuda, Futoshi Sekiguchi, Tomohiro Sakaguchi, Lei Ming, Sachiko Otori, Masamune Sakamoto, Mitsuhiro Kato, Takayoshi Koike, Yukitoshi Takahashi, Koichi Tanda, Yuki Hyodo, Chong Ae Kim, Masahide Goto, Tetsuya Okazaki, Hitoshi Osaka, Ch'ng Gaik Siew, Manami Akasaka, Hiroshi Doi, Tomohide Goto, Long Guo, Shiro Ikegawa, Kazuhiro Haginoya, Muzhirah Haniffa, Nozomi Hiraishi, Yoko Hiraki, Satoru Ikemoto, Atsuro Daida, Masaki Miura, Akihiko Ishiyama, Osamu Kawano, Akane Kondo, Hiroshi Matsumoto, Nobuhiko Okamoto, Toru Okanishi, Yukimi Oyoshi, Eri Takeshita, Toshihumi Suzuki, Eriko Koshimizu, Atsushi Fujita, Atsushi Takata, Noriko Miyake, Takeshi Mizuguchi, Naomichi Matsumoto, Efficient detection of copy-number variations using whole exome data: batch- and gender-based analyses, Human Mutation, in press.
21. Tomoyuki Saito, Yuhei Chiba, Kie Abe, Saki Hattori, Omi Katsuse, Yukitoshi Takahashi, Akira Suda, An exploratory investigation of antibodies to NMDA-type Glutamate Receptor Subunits in serum and cerebrospinal fluid among psychiatric patients with anti-thyroid antibodies, Heliyon, in press.
22. Yu KOBAYASHI, Jun TOHYAMA, Yukitoshi TAKAHASHI, Tomohide GOTO, Kazuhiro HAGINOYA, Takeshi INOUE, Masaya KUBOTA, Hiroshi FUJITA, Ryoko HONDA, Masahiro ITO, Kanako KISHIMOTO, Kazuyuki NAKAMURA, Yasunari SAKAI, Jun-ichi TAKANASHI, Manabu TANAKA, Koichi TANDA, Koji TOMINAGA, Seiichiro YOSHIOKA, Mitsuhiro KATO, Mitsuko NAKASHIMA, Hiroto SAITSU, Naomichi MATSUMOTO, Clinical manifestations and epilepsy treatment in Japanese patients with pathogenic CDKL5 variants, Brain & Development,

- in press.
23. Kie Abe, Yuhei Chiba, Omi Katsuse, Yukitoshi Takahashi, Akira Suda, Saki Hattori, Ryusuke Yoshimi, Yohei Kirino, Misako Kunii, Asuka Yoshimi, Takeshi Asami, Akitoyo Hishimoto, Exploratory investigation on antibodies to GluN1 and cognitive dysfunction in patients with chronic autoimmune psychosis, *Neuroscience Letters*, in press.
  24. Pritsana Punyawai, Naotaka Usui, Akihiko Kondo, Naoki Ichikawa, Takayasu Tottori, Kiyohito Terada, Yukitoshi Takahashi, Yushi Inoue, Semiological differences of focal onset bilateral motor (convulsive) seizure between mesial temporal lobe epilepsy and neocortical epilepsy, *Epilepsy research*, in press.
  25. Haruka Tsuchiya, Yukiko Iwasaki, Hirofumi Shoda, Shuji Sumitomo, Rika Kato, Shuzo Teruya, Yukitoshi Takahashi, Keishi Fujio, Kazuhiko Yamamoto, Limbic encephalitis in a patient with systemic lupus erythematosus successfully treated with high-dose glucocorticoids and intravenous cyclophosphamide therapy: the potential pathogenicity of anti-glutamate receptor antibodies, *Modern Rheumatology Case Reports*, in press.
  26. 高橋幸利、B-66 グルコーストランスポーター1 (GLUT1) 欠損症、編集：日本小児医療保健協議会、治療用ミルク安定供給委員会、特殊ミルク治療ガイドブック、診断と治療社、東京、p 113-115、2020年4月27日発行.
  27. 高橋幸利、B-67 ピルビン酸脱水素酵素複合体欠損症、編集：日本小児医療保健協議会、治療用ミルク安定供給委員会、特殊ミルク治療ガイドブック、診断と治療社、東京、p 116-118、2020年4月27日発行.
  28. 高橋幸利、B-94 難治てんかん、編集：日本小児医療保健協議会、治療用ミルク安定供給委員会、特殊ミルク治療ガイドブック、診断と治療社、東京、p 119-122、2020年4月27日発行.
  29. 高橋幸利、急性脳炎、編集：水口雅、他、「今日の小児治療指針」第17版、医学書院、p664-665、2020年発行.
  30. 高橋幸利、脳炎によるてんかん重積、てんかん学会編、てんかん専門医ガイドブック改訂第2版、診断と治療社、p196-198、2020年発行.
  31. 高橋幸利、その他の急性病態、てんかん学会編、てんかん専門医ガイドブック改訂第2版、診断と治療社、p199-200、2020年発行.
  32. 高橋幸利、Rasmussen 症候群、てんかん学会編、てんかん専門医ガイドブック改訂第2版、診断と治療社、p305-307、2020年発行.
  33. 高橋幸利、過去問解説 LTG、てんかん学会編、てんかん専門医ガイドブック改訂第2版、診断と治療社、p413、2020年発行.
  34. 高橋幸利、過去問解説 IGE、てんかん学会編、てんかん専門医ガイドブック改訂第2版、診断と治療社、p375、2020年発行.
  35. 高橋幸利、抗 GluR 抗体陽性自己免疫性辺縁系脳炎、監修：水澤 英洋、今日の疾患辞典、エイド出版、印刷中、



36. 高橋幸利、急性散在性脳脊髄炎 (ADEM)、自己免疫性脳炎、編集：水口雅、山形崇倫、「クリニカルガイド小児科 - 専門医の診断・治療-」、南山堂、印刷中。
37. 高橋幸利、Q：予防接種は受けても大丈夫ですか？編集：井上有史、池田仁「新てんかんテキスト改訂第2版」、南江堂、印刷中。
38. 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。
39. 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。
40. 永井康平、高橋幸利、池上真理子、定期的メチルプレドニゾロンパルス療法が認知機能予後に有効であったと思われる Landau-Kleffner 症候群の 1 例、脳と発達、印刷中。
41. 大松泰生、高橋幸利、最上友紀子、山口解冬、脳炎・脳症後てんかん患者に対する methylprednisolone pulse therapy の有効性の検討：サイトカイン・ケモカインによる比較、脳と発達、印刷中。
- 1) 抗てんかん薬の使い方-ラコサミドの特徴、てんかん Web セミナー、2020 年 9 月 3 日、静岡 WEB 開催。
- 3) 高橋幸利、てんかんの診断：ビデオで学ぶ鑑別疾患、東尾張てんかんセミナー、2020 年 9 月 17 日、春日井。
- 4) 高橋幸利、ナトリウムチャンネルブロッカー抗てんかん薬の進歩：ラコサミドに至る歴史、てんかん Expert Web セミナー、2020 年 9 月 25 日、岐阜 WEB 開催。
- 5) 高橋幸利、小児てんかんとペランパネル：国内治験データを含めて、広島小児てんかん講演会、2020 年 10 月 17 日、広島 WEB 開催。
- 6) 高橋幸利、抗 NMDA 受容体脳炎の温故知新、第 74 回静岡小児神経研究会、2020 年 11 月 14 日、静岡 WEB。
- 7) Yukitoshi Takahashi, Nobusuke Kimura, Epilepsy surgery and developmental improvement, Beijing Epilepsy Online Summit, 21st June 2020, Beijing WEB.
- 8) Yukitoshi Takahashi, Immunomodulatory treatments for Epilepsy - Current status, Masterclass in Pediatric Neurology by pediatric neurology subsection Indian academy of neurology, 18th -19th, July 2020, India WEB.
- 9) Yukitoshi Takahashi, Fycompa adjunctive Treatment Experience for Pediatrics in Japan (over 12 y.o.), Fycompa 1st Anniversary in China, 19st Dec 2020, Beijing WEB.
- 10) Yukitoshi Takahashi, Nobusuke Kimura, Epilepsy surgery and developmental improvement, Beijing Epilepsy Online Summit, 21st June 2020, Beijing WEB.
- 11) Yukitoshi Takahashi,

#### 学会発表

- 1) 高橋幸利、ケトンフォーミュラの治療ガイドに基づく適正使用の実際、第 62 回日本小児神経学会学術集会 薬事小委員会主催セミナー：使用に制限のある薬剤の実態と問題点、2020 年 8 月 18 日-20 日、WEB 開催。
- 2) 高橋幸利、ナトリウムチャンネルブロッカ

- Immunomodulatory treatments for Epilepsy - Current status, Masterclass in Pediatric Neurology by pediatric neurology subsection Indian academy of neurology, 18th-19th, July 2020, India WEB.
- 12) Yukitoshi Takahashi, Fycompa adjunctive Treatment Experience for Pediatrics in Japan (over 12 y.o.), Fycompa 1st Anniversary in China, 19st Dec 2020, Beijing WEB.
- 13) Takashi Matsudaira, Tatsuhiko Terada, Tomokazu Obi, Masamichi Yokokura, Yukitoshi Takahashi, Yasuomi Ouchi, Neuronal metabolism and inflammation in functional somatic syndrome with the HPV vaccination history, 第61回日本神経学会学術大会, 2020年5月20日-23日、岡山.
- 14) 篠崎梓、大場温子、岡部史郎、山崎幸太、南波広行、高島典子、和田靖之、久保政勝、井田博幸、高橋幸利、TRH療法が奏功した慢性小脳炎の一例、第216回日本小児科学会千葉地方会、2020年6月14日、千葉.
- 15) 阿部紀絵、千葉悠平、勝瀬大海、服部早紀、高橋幸利、須田顕、NMDA受容体脳炎の鑑別を要した統合失調症患者における抗NMDA受容体抗体と臨床所見の関連についての後方視的検討、第116回日本精神神経学会学術総会、2020年6月18日~20日、仙台
- 16) 大松泰生、高橋幸利、堀いくみ、大谷英之、池田浩子、重松秀夫、今井克美、平出拓也、中島光子、齋藤伸治、才津浩智、1歳時にけいれん群発、急激な退行をきたしたSCN8A遺伝子関連てんかんの1例、第73回静岡小児神経研究会、2020年7月11日、WEB.
- 17) 長ヶ原玖美、藤井裕士、大野綾香、横畑宏樹、熊田寛子、山根侑子、佐藤友紀、吉野修司、下菌広行、松原啓太、岡野里香、抗NMDA受容体抗体の関与が疑われるヘルペス脳炎後の不随意運動、第31回日本小児神経学会中国・四国地方会、2020年7月25日、WEB.
- 18) 高橋幸利、遠山潤、桐野友子、藤原由美、池田ちづる、田中茂樹、高橋純哉、篠木敏彦、白神浩史、井上拓志、藤田浩史、盆野元紀、長尾雅悦、金子英雄、West症候群NH0-Japan 512 case early treatment study: 第3治療長期発作予後、第62回日本小児神経学会学術集会、2020年8月18日-20日、WEB.
- 19) 浅見麻耶、高橋幸利、小池敬義、井田久仁子、永井康平、福岡正隆、大松泰生、美根潤、池田浩子、大谷英之、今井克美、重松秀夫、非けいれん性てんかん重積を生じたmyoclonic epilepsy with ragged red fibers (MERRF)の1例、第62回日本小児神経学会学術集会、2020年8月18日-20日、WEB.
- 20) 井田久仁子、高橋幸利、北原光、永井康平、谷藤幸子、福岡正隆、小池敬義、大松泰生、美根潤、大谷英之、池田浩子、重松秀夫、今井克美、リスペリドンの減薬中止により退行が回復したてんかん・自閉スペクトラム症の一例、第62回日本小児神経学会学術集会、2020年8月18日-20日、WEB.
- 21) 大松泰生、高橋幸利、植田佑樹、永井康平、井田久仁子、白井大介、山口解冬、大谷英之、池田浩子、今井克美、加藤光広、山本俊至、STXBP1遺伝子異常10症例のてんかんの特徴、第62回

- 日本小児神経学会学術集会、2020年8月18日-20日、WEB.
- 22) 谷藤幸子、高橋幸利、井田久仁子、永井康平、福岡正隆、小池敬義、大松泰生、美根潤、大谷英之、池田浩子、今井克美、重松秀夫、加藤光広、三橋里美、松本直通、次世代シーケンサーによる copy number variation (CNV) 解析によって 2q24 領域の重複が明らかとなった一例、第 62 回日本小児神経学会学術集会、2020年8月18日-20日、WEB.
- 23) 福岡正隆、高橋幸利、美根潤、山口解冬、池田浩子、大谷英之、今井克美、重松秀夫、近藤聡彦、臼井直敬、鳥取孝安、松田一己、横山淳史、岡成和夫、榎日出夫、限局性皮質異形成を有するラスムッセン症候群症例の検討：臨床特徴、第 62 回日本小児神経学会学術集会、2020年8月18日-20日、WEB.
- 24) 中村拓自、在津正文、田島大輔、宇田恵子、一ノ瀬文男、前田寿幸、高橋幸利、松尾宗明、インフルエンザ感染症の回復期に軽症辺縁系脳炎及び睡眠障害を発症した 6 例の検討、第 62 回日本小児神経学会学術集会、2020年8月18日-20日、WEB.
- 25) 藤田貴子、井原由紀子、山口拓洋、渡邊恵里、石井敦士、林仁美、井手口博、井上貴仁、安元佐和、高橋悟、高橋幸利、廣瀬伸一、てんかんを合併し髄液抗グルタミン酸受容体抗体陽性を認めた MECP2 重複症候群の 2 症例、第 62 回日本小児神経学会学術集会、2020年8月18日-20日、WEB.
- 26) 山本 薫、代田 惇朗、浜野 晋一郎、堀口 歩由美、野々山 葉月、平田 佑子、松浦 隆樹、小一原 玲子、菊池 健二郎、山中 岳、高橋 幸利、大量免疫グロブリン療法が有効であった徐波睡眠時に持続性棘徐波を示すてんかん性脳症の一例、第 62 回日本小児神経学会学術集会、2020年8月18日-20日、WEB.
- 27) 齊藤志穂、長尾佳樹、谷川和也、立岩浩規、矢田部智昭、菊地広朗、玉城涉、石原正行、細川卓利、横山正尚、高橋幸利、藤枝幹也、治療に難渋し、リツキシマブを導入した抗 NMDA 受容体脳炎の 1 例、第 62 回日本小児神経学会学術集会、2020年8月18日-20日、WEB.
- 28) 永井康平、高橋幸利、井田久仁子、谷藤幸子、福岡正隆、小池敬義、大松泰生、美根潤、大谷英之、池田浩子、重松秀夫、今井克美、定期的メチルプレドニゾロンパルス療法が認知機能予後に有効であったと思われる Landau-Kleffner 症候群の 1 例、第 62 回日本小児神経学会学術集会、2020年8月18日-20日、WEB開催.
- 29) 高橋幸利、長尾雅悦、遠山潤、池田ちづる、高橋純哉、田中茂樹、藤田浩史、白神浩史、金子英雄、澤井康子、太田晶子、West 症候群 NH0-Japan 342 ACTH cases study : LGS 化、第 123 回日本小児科学会学術集会、2020年8月21日-23日、神戸.
- 30) 郷司彩、森達夫、東田好広、高橋幸利、香美祥二、Broca 失語症をきたした難治頻回部分重積型急性脳症の男児例、第 123 回日本小児科学会学術集会、2020年8月21日-23日、神戸.
- 31) 白石秀明、遠山潤、中川栄二、高橋幸利、秋山倫之、井上有史)、嘉田晃子、柿田明美、三宅紀子、限局性皮質異形成 II 型のてんかん発作に対するシロ

- リムスの臨床研究と治験、第1回  
JASMIN 研究会、2020年10月10日、新潟。
- 32) 臼井直敬、近藤聡彦、市川尚己、鳥取孝安、高橋幸利、後方に進展した側頭葉内側部のてんかん原性病変に対する前方からのアプローチの有用性、日本脳神経外科学会 第79回学術総会、2020年10月15日-17日、岡山。
- 33) 市川尚己、臼井直敬、近藤聡彦、鳥取孝安、高橋幸利、孔脳症を伴った難治性てんかんに対する外科的治療戦略、日本脳神経外科学会 第79回学術総会、2020年10月15日-17日、岡山。
- 34) 近藤聡彦、臼井直敬、市川尚己、鳥取孝安、高橋幸利、瘢痕脳回を伴う後部皮質てんかんの外科治療、日本脳神経外科学会 第79回学術総会、2020年10月15日-17日、岡山。
- 35) 井田久仁子、高橋幸利、福岡正隆、小池敬義、大松泰生、美根潤、山口解冬、池田浩子、今井克美、発作性に脱力・麻痺を認める男児の1例、第74回静岡小児神経研究会、2020年11月14日、静岡WEB。
- 36) 臼井直敬、近藤聡彦、市川尚己、鳥取孝安、高橋幸利、側頭葉手術の重要ポイント、第44回日本てんかん外科学会、2021年1月21日-22日、新潟。
- 37) 市川尚己、臼井直敬、近藤聡彦、鳥取孝安、高橋幸利、孔脳症を伴った難治性てんかんに対する外科的治療戦略、第44回日本てんかん外科学会、2021年1月21日-22日、新潟。
- 38) 臼井直敬、近藤聡彦、市川尚己、鳥取孝安、高橋幸利、側頭葉てんかん手術は減ったのか？第44回日本てんかん外科学会、2021年1月21日-22日、

新潟。

- 39) 松本理器、高橋幸利、池田昭夫、山本仁、てんかん診療支援医のあり方：適切な治療から患者を取り残さないために、第8回JEPICA総会、2021年2月13-14日。

#### 教育・啓発事業

- 1) 高橋幸利、ラジオNIKKEI：「小児科診療UP-to-DATE」出演、難治てんかんに対するケトン食療法の現状と課題、2020年6月16日、23：15-23：30放送。
- 2) 高橋幸利、朝日新聞朝刊：「小児のてんかん薬増える選択肢」取材記事、2020年6月17日。
- 3) 高橋幸利、抗NMDA受容体脳炎、脳科学辞典、日本神経科学学会脳科学辞典編集委員会、<https://bsd.neuroinf.jp/wiki/抗NMDA受容体脳炎>

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

##### 1. 特許取得

2020年9月2日：特許6757537号、認知症モデル動物の製造方法及び認知症モデル動物、発明者：高橋幸利、出願：財団法人ヒューマンサイエンス振興財団。

##### 2. 実用新案登録

該当なし

##### 3. その他

該当なし

### III. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
井上有史、川口典彦、鈴木菜摘、高橋輝、寺田清人		井上有史	臨床検査技師のためのてんかんデジタル脳波検査ガイドブック	日興美術	静岡	2021	1-153
池田昭夫	ミオクロニー発作		今日の疾患辞典(仮),	株式会社web プレジジョン		2020	
池田昭夫	進行性ミオクローヌステんかん		今日の疾患辞典(仮),	株式会社web プレジジョン		2020	
池田昭夫	てんかん重積		今日の疾患辞典(仮),	株式会社web プレジジョン		2020	
武山博文, 宇佐美清英, 松本理器.	「抗てんかん薬」		脳科学辞典(web)		web	2020	
小林勝哉(分担執筆)	第II章 1. 診断の手順とポイント	池田昭夫	てんかん、早わかり！診療アルゴリズムと病態別アトラスてんかん	南江堂	東京	2020	78-82
本多正幸(分担執筆)	「神経皮膚症候群(結節性硬化症)」	池田昭夫	てんかん、早わかり！診療アルゴリズムと病態別アトラスてんかん	南江堂	東京	2020	34-35
本多正幸(分担執筆)	「神経線維腫症I型」	池田昭夫	てんかん、早わかり！診療アルゴリズムと病態別アトラス	南江堂	東京	2020	32-33

池田昭夫主編集	てんかん、早わかり！ 診療アルゴリズムと 病態別アトラス	池田昭夫主編集	てんかん、早わかり！ 診療アルゴリズムと病態別ア トラス	南江堂	東京	2020	222p
音成秀一郎、池田昭夫	脳波判読オープンキャンパス：誰でも学べる7step		脳波判読オープンキャンパス：誰でも学べる7step	診断と治療社	東京	2021	300p
伊藤進	小児・思春期てんかんの薬物治療	日本てんかん学会（編）	てんかん専門医ガイドブック（第2版）	診断と治療社	東京	2020	168-170
伊藤進	ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん	日本てんかん学会（編）	てんかん専門医ガイドブック（第2版）	診断と治療社	東京	2020	253-256
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	26-29
加藤光広	皮質形成異常.	水口雅、市橋光、崎山弘、伊藤秀一編	今日の小児治療指針 第17版.	医学書院	東京	2020	685-686
加藤光広	その他のてんかん発作を呈する神経疾患の遺伝子異常(脳形成異常・PME).	日本てんかん学会編	てんかん専門医ガイドブック. 改訂第2版	診断と治療社	東京	2020	21-23
小林勝弘	小児の痙攣	永井良三	今日の診断指針 (第8版)	医学書院	東京	2020	22-25
小林勝弘	てんかん症候群	水口雅、市橋光、崎山弘、伊藤秀一編	今日の小児治療指針 (第17版)	医学書院	東京	2020	657-659
松尾 健、福田光成	てんかん	東京都立神経病院	神経疾患 難病看護ガイド	ヴァンメディカル	東京都	2020年	215-221
奥村彰久	新生児発作	水口雅、市橋光、崎山弘、伊藤秀一編	今日の小児治療指針第17版	医学書院	東京	2020	121-3

奥村彰久	てんかんの診断 新生児	小林勝弘	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	37-9
奥村彰久	自然終息性家族性新生児てんかん・自然終息性新生児発作	小林勝弘	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	243-5
奥村彰久	症候性新生児発作	小林勝弘	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	246-7
Shiraishi H, Adamelekun B.	Genetic (Ethnic) differences.	Kasteleijn-Nolsink et al. Trenité DG	The Importance of Photosensitivity for Epilepsy	Springer	Heidelberg	2021	pp255-257
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	2020	193-197
白石秀明	小児てんかん診療のコツと心得		小児内科・小児神経学-現在から未来へ	東京医学社	東京	2020	364-370
白水洋史	皮質下起源のてんかん(視床下部過誤腫など)	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	308-309
白水洋史	焼灼術	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	336-338
菅野 秀宣	スタージウェーバー症候群	尾崎 峰	もう迷わない 血管腫・血管奇形	克誠堂	東京	2020	224-228
高橋幸利	B-66 グルコーストランスポーター1 (GLUT1) 欠損症	日本小児医療保健協議会、治療用ミルク安定供給委員会	特殊ミルク治療ガイドブック	診断と治療社	東京	2020	113-115
高橋幸利	B-67 ピルビン酸脱水素酵素複合体欠損症	日本小児医療保健協議会、治療用ミルク安定供給委員会	特殊ミルク治療ガイドブック	診断と治療社	東京	2020	116-118



高橋幸利	B-94 難治てんかん	日本小児医療保健協議会、治療用ミルク安定供給委員会	特殊ミルク治療ガイドブック	診断と治療社	東京	2020	119-122
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	2020	664-665
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	196-198
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	199-200
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	305-307
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	375
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	413
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)、自己免疫性脳炎	水口雅、山形崇倫	クリニカルガイド小児科 ー専門医の診断・治療ー	南山堂	東京		印刷中
高橋幸利	Q：予防接種は受けても大丈夫ですか？	井上有史、池田仁	新てんかんテキスト改訂第2版	南江堂	東京		印刷中

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
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	Other Drug Mo	42(2)	302-308	2020
Terada K, Inoue Y, Nishida T, Mishiro D, Yamano M, Aoyagi T, Tadokoro Y	Nurse teachers' knowledge about epilepsy and communication issues between schools and medical institutions: A nationwide questionnaire survey in Japan	Epilepsia Open	5(2)	220-229	2020
Suzuki T, Suzuki T, Raveau M, Miyake N, Sudo G, Tsurusaki Y, Watanabe T, Sugaya Y, Tatsukawa T, Mazaki E, Shimohata A, Kushima I, Aleksic B, Shiino T, Toyota T, Iwayama Y, Nakaoka K, Ohmori I, Sasaki A, Watanabe K, Hirose S, Kaneko S, Inoue Y, Yoshikawa T, Ozaki N, Kaneko M, Shimoji T, Matsumoto N, Yamakawa K	A recurrent PJA1 variant in trigonocephaly and neurodevelopmental disorders	Ann Clin Transl Neurol	7(7)	1117-31	2020
美根潤、大谷英之、西田拓司、西村亮一、山崎美鈴、高橋輝、原稔枝、松田春美、杉山理彩、鈴木健之、井上有史	てんかんのある子どもとその家族のためのてんかん学習プログラムfamiliesの導入および有用性に関する研究	てんかん研究	38(1)	43-53	2020
Niestroj LM, Perez-Palma E, Howrigan DP, Zhou Y, Cheng F, Smaarentas E, Nürnberg P, Stevelink R, Daly MJ, Palotie A, Lal D; Epi25 Collaborative	Epilepsy subtype-specific copy number burden observed in a genome-wide study of 17 458 subjects	Brain	143(7)	2106-2118	2020

Rektor I, Krauss GL, Inoue Y, Kamekura S, Williams B, Patten A, Malhotra M, Laurenza A, Wechsler RT.	Assessment of the long-term efficacy and safety of adjunctive perampanel in tonic-clonic seizures: A pooled analysis of four open-label extension studies	Epilepsia	61(7)	1491-1502	2020
Nishida T, Terada K, Ikeda H, Inoue Y.	Seizures, accidental injuries at work, and reasons for resignation in people with epilepsy	Epilepsy Behav Rep	111	107237	2020
Usui K, Shinozaki J, Usui N, Terada K, Matsuda K, Kondo A, Tottori T, Nagamine T, Inoue Y	Retained absolute pitch after selective amygdalohippocampectomy	Epilepsy Behav Rep	14	100378	2020
de Vries PJ, Belousova E, Benedik MP, Carter T, Cottin V, Curatolo P, D'Amato L, Beure d'Augères G, Ferreira JC, Feucht M, Fleck M, Gadow K, 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, Jansen AC ; TOSCA Consortium and TOSCA Investigators	Natural clusters of tuberous sclerosis complex (TSC)-associated neuropsychiatric disorders (TAND): new findings from the TOSCA TAND research project	J Neurodev Disord	12(1)	24	2020
Yamada M, Suzuki K, Matsui D, Inoue Y, Ohtsuka Y.	Long-term safety and effectiveness of stiripentol in patients with Dravet syndrome: Interim report of a post-marketing surveillance study in Japan	Epilepsy Res	170	106535	2021
Punyawai P, Usui N, Kondo A, Ichikawa N, Tottori T, Terada K, Takahashi Y, Inoue Y	Semiological differences of focal onset bilateral motor (convulsive) seizure between mesial temporal lobe epilepsy and neocortical epilepsy	Epilepsy Res	170	106553	2021
井上有史	MOSES/famosesとは？	波	44(5)	104-6	2020

井上有史	18歳以上の日本人成人てんかん患者 1641例に対するペランパネルの安全 性評価	Clinician	681	148-55	2020
Matsuura R, Hamano S, Daida A, Nonoyama H, Kubota J, Ike moto S, Hirata Y, Koichihara R, Kikuchi K, Yamaguchi A, Saku ma H, Takahashi Y.	Serum matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metallopr oteinase-1 levels in autoimmune encephalitis.	Brain Dev	42	264-9	2020
Matsuura R, Hamano S, Hiwata ri E, Ikemoto S, Hirata Y, Koich ihara R, Kikuchi K.	Zonisamide therapy for patients with paroxysmal kinesigenic dyskrol nesia	Pediatr Neu	111	23-6	2020
Ikemoto S, Hamano S, Yokota S, Koichihara R, Hirata Y, Matsu ura R.	High-power, frontal-dominant rip ples in absence status epilepticus during childhood.	Clinical Neu rophysiology	131	1204-9	2020
Ikemoto S, Hamano S, Kikuchi K, Koichihara R, Hirata Y, Mats uura R, Hiraide T, Nakashima M, Inoue K, Kurosawa K, Saitsu H.	A recurrent TMEM106B mutatio n in hypomyelinating leukodystro phy: A rapid diagnostic assay.	Brain Dev	42	603-6	2020
浜野晋一郎	点頭てんかんの治療 up to date	小児内科	52	396-9	2020
浜野晋一郎, 松浦隆樹, 平田佑子, 池本智, 小一原玲子, 代田惇朗, 野々 山葉月	小児てんかん診療の均質化と成人期 移行を見据えた対応	埼玉小児医療 センター医学 誌	35	3-8	2020
菊池健二郎	けいれん重積状態 小児けいれん重 積治療ガイドライン2017	小児科	61	532-9	2020
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	73	183-8	2020
菊池健二郎, 浜野晋一郎, 松浦隆樹, 野々山葉月, 代田惇朗, 平田佑子, 小一原玲子	小児けいれん重積治療ガイドライン 発刊後の治療薬選択の現状と改訂の 要望	日児誌	124	1490-8	2020

松浦隆樹, 浜野晋一郎, 菊池健二郎, 小一原玲子, 平田佑子, 代田惇朗, 野々山葉月, 小川潔	小児期発症てんかん患者の成人医療機関への移行の現状と課題	埼玉県医学会雑誌	55	311-5	2020
平田佑子, 浜野晋一郎, 池本智, 菊池健二郎, 小一原玲子, 松浦隆樹, 代田惇朗, 野々山葉月	焦点性発作とepileptic spasmsが併存する小児てんかん患者におけるvigabatrinの有効性	てんかん研究	38	139-46	2020
池本智, 浜野晋一郎, 小一原玲子, 代田惇朗, 野々山葉月, 樋渡えりか, 平田佑子, 松浦隆樹, 神部友香	当センターにおける點頭てんかんに対するビガバトリン治療成績・ACTH療法との比較	てんかん研究	38	3-11	2020
Ryoko Honda, Hiroshi Baba, Kohei Adachi, Rika Koshimoto, Tomonori Ono, Keisuke Toda, Shigeki Tanaka, Shiro Baba, Kazumi Yamasaki, and Hiroshi Yatsushashi	Developmental outcome after corpus callosotomy for infants and young children with drug-resistant epilepsy	Epilepsy & Behavior	Vol 117	Online ahead of print	2021
Yu Kobayashi, Jun Tohyama, Yukitoshi Takahashi, Tomohide Goto, Kazuhiro Haginoya, Takeshi Inoue, Masaya Kubota, Hiroshi Fujita, Ryoko Honda, Masahiro Itou, Kanako Kishimoto, Kazuyuki Nakamura, Yasunari Sakai, Jun-ichi Takanashi, Manabu Tanaka, Koichi Tanda, Koji Tominaga, Seiichiro Yoshioka, Mitsuhiro Katano, Mitsuko Nakashima, Hirotomo Saitsu, Naomichi Matsumoto.	Clinical manifestations and epilepsy treatment in Japanese patients with pathogenic CDKL5 variants.	Brain & Development	Vol 43	505-514	2021
林梢, 井上岳司, 九鬼一郎, 碓井太雄, 池田昭夫, 神田益太郎.	神経調節性失神に伴うけいれん性失神(convulsive syncope)と特発性全般てんかんに伴う全般強直間代発作(convulsive seizure)の並存・移行と判断された1例.	臨床神経	60	627-630	2020
千葉智哉, 邊見名見子, 音成秀一郎, 高田和城, 池田昭夫, 高橋良輔, 横江勝.	一過性てんかん性健忘の発作時脳波記録:非ヘルペス性辺縁系脳炎に出現した1例.	臨床神経	60	446-451	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.	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脱分極(cortical spreading depolarizations; CSD)が記録された 1 例.	臨床神経	60	473-478	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 1 例.	臨床神経	60	362-366	2020
齋藤和幸, 大井和起, 稲葉 彰, 小林正樹, 池田昭夫, 和田義明.	長期経過で持続したLance-Adams症候群の重症ミオクローヌスにペランパネルが奏効した1例.	臨床神経	61	18-23	2020
井上岳司, 小林勝哉, 宇佐美清英, 下竹昭寛, 井内盛遠, 酒井達也, 池田昭夫, 高橋良輔.	新規抗てんかん薬でのparadoxical effect:レベチラセタムによる発作抑制効果がUカーブを示した3例の検討.	臨床神経	In press		
真田悠希, 梶川駿介, 小林勝哉, 葛谷聡, 松本理器, 池田昭夫, 高橋良輔.	発作時カタニア(ictal catatonia)を呈した非けいれん性てんかん重積の一例.	臨床神経	In press		
高谷美和, 邊見名見子, 大井和起, 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	92	1-2	2020
Nancy Volkers, Samuel Wiebe, Ali Akbar Asadi-Pooya, Ganna Balagura, Patricia Gómez-Iglesias, Alla Guekht  Julie Hall, Akio Ikeda, Nathalie Jetté, Nirmeen A. Kishk, Peter Murphy, Emilio Perucca, Juan Carlos Pérez-Poveda, Emmanuel O. Sanya, Eugen Trinkka, Dong Zhenhou, J. Helen Cross	The initial impact of the SARS-CoV-2 pandemic on epilepsy research,	Epilepsia Open	In press		2021

Mitsuyoshi Nakatani, Riki Matsumoto, Katsuya Kobayashi, Takefumi Hitomi, Morito Inouchi, Masao Matsuhashi, Masako Kinoshita, Takayuki Kikuchi, Kazumichi Yoshida, Takeharu Kunieda, Susumu Miyamoto, Ryosuke Takahashi, Nobutaka Hattori, Akio Ikeda.	Electrical Cortical Stimulation Modulate Spike and Post-Spike Slow-Related High-Frequency Activities in Human Epileptic Foci.	Clin Neurophysiol	131	1741-1754	2020
Takeshi Inoue, Katsuya Kobayashi, Riki Matsumoto, Morito Inouchi, Masaya Togo, Jumpei Togawa, Kiyohide Usami, Akihiro Shimotake, Masao Matsuhashi, Takayuki Kikuchi, Kazumichi Yoshida, Hisashi Kawawaki, Nobukatsu Sawamoto, Takeharu Kunieda, Susumu Miyamoto, Ryosuke Takahashi, Akio Ikeda.	Engagement of cortico-cortical and cortico-subcortical networks in a patient with epileptic spasms: An integrated neurophysiological study.	Clin Neurophysiol	131	2255-2264	2020
Taku Inada, Katsuya Kobayashi, Takayuki Kikuchi, Masao Matsuhashi, Riki Matsumoto, Yuki Takahashi, Takuro Nakae, Sumiyama Shibata, Yukihiro Yamao, Masako Daifu, Jumpei Togawa, Kazumichi Yoshida, Takeharu Kunieda, Kobayashi K, Akio Ikeda, Susumu Miyamoto.	Effects of a stable concentration of propofol upon interictal high-frequency oscillations in drug-resistant epilepsy.	Epileptic Disorders	In press		
Tomohiko Murai, Takefumi Hitomi, Masao Matsuhashi, Riki Matsumoto, Yuki Kawamura, Masahiro Kanda, Ryosuke Takahashi, Akio Ikeda.	Scalp EEG Could Record Both Ictal Direct Current Shift and High-Frequency Oscillation Together Even With a Time Constant of 2 Seconds.	J Clin Neurophysiol	37	191-194	2020

Jong-Hyeon Seo, Ichiro Tsuda, Y oung Ju Lee, Akio Ikeda, Masao Matsuhashi, Riki Matsumoto, T akayuki Kikuchi, Hunseok Kang	Pattern Recognition in Epileptic EEG Signals via Dynamic Mode Decomposition.	Mathematics	8	481	2020
Takao Namiki, Ichiro Tsuda, Sat oru Tadokoro, Shunsuke Kajikaw a, Takeharu Kunieda, Riki Mats umoto, Masao Matsuhashi, Akio Ikeda.	Mathematical structures for epile psy: High-frequency oscillation and interictal epileptic slow (red slo w).	Neurosci Re	156	178-187	2020
Masayuki Honda, Akihiro Shimo take, Takefumi Hitomi, Akira K uzuya, Ryosuke Takahashi, Akio Ikeda.	“Eating, Laughing, and Tonic Sei zing”, that is a Laughter-induced Syncope in Elderly.	Neurology a nd Clinical Neuroscience	9	140-142	2020
Siming Chen, Satomi Yoshida, R iki Matsumoto, Akio Ikeda, Koji Kawakami.	Prescription patterns of antiepilep tic drugs for adult patients with s newly diagnosed focal epilepsy fr om 2006 to 2017 in Japan.	Epilepsy Re	169	106503	2021
Maria Luisa Saggio, Dakota Cris p, Jared M Scott, Philippa Karol y, Levin Kuhlmann, Mitsuyoshi Nakatani, Tomohiko Murai, Matt hias Dümpelmann, Andreas Sch ulze-Bonhage, Akio Ikeda, Mark Cook, Stephen V Gliske, Jack Li n, Christophe Bernard, Viktor Ji rsa, William C Stacey.	A taxonomy of seizure dynamoty pes.	Elife	9	e55632	2020
Katsuya Kobayashi, Riki Matsu moto, Kiyohide Usami, Masao Mi yatsuhashi, Akihiro Shimotake, T akayuki Kikuchi, Kazumichi Yos hida, Takeharu Kunieda, Susum u Miyamoto, Ryosuke Takahashi, Akio Ikeda.	Cortico-cortical evoked potential b y single-pulse electrical stimulation is a generally safe procedure.	Clin Neuorp hysiol	132	1033-10 40	2021



Takuro Nakae, Riki Matsumoto, Takeharu Kunieda, Yoshiki Arakawa, Katsuya Kobayashi, Akihiro Shimotake, Yukihiro Yamao, Takayuki Kikuchi, Toshihiko Aso, Masao Matsuhashi, Kazumichi Yoshida, Akio Ikeda, Ryosuke Takahashi, Matthew A. Lamborn Ralph, Susumu Miyamoto.	Connectivity Gradient in the Human Left Inferior Frontal Gyrus: Intraoperative Cortico-Cortical Evoked Potential Study.	Cereb Corte	30	4633-4650	2020
Kenji Yoshinaga, Masao Matsuhashi, Tatsuya Mima, Hidenao Fukuyama, Ryosuke Takahashi, Takashi Hanakawa, Akio Ikeda.	Comparison of Phase Synchronization Measures for Identifying Stimulus-Induced Functional Connectivity in Human Magnetoencephalographic and Simulated Data	Front Neuro	14	648	2020
Masato Kinboshi, Akio Ikeda, Yukihiro Ohno.	Role of astrocytic inwardly rectifying potassium (Kir) 4.1 channels in epileptogenesis.	Front Neuro	11	626658	2020
Yukako Nakagami, Genichi Sugihara, Noriyuki Nakashima, Masaki Hazama, Shuraku Son, Shunhe Ma, Riki Matsumoto, Toshiyuki Murai, Akio Ikeda, Kosaku Murakami.	Anti-PDHA1 antibody is detected in a subset of patients with schizophrenia.	Scientific Re	10	7906	2020
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	156	95-101	2020

Kazuki Fukuma, Katsufumi Kaji, Tomotaka Tanaka, Shigetoshi Takaya, Katsuya Kobayashi, Akihiro Shimotake, Riki Matsumoto, Akio Ikeda, Kazunori Toyoda, Masafumi Ihara.	Visualizing prolonged hyperperfusion in post-stroke epilepsy using postictal subtraction SPECT.	J Cereb Blood Flow Metab	41	146-156	2020
Yamamoto Y, Shiratani Y, Asai S, Usui N, Nishida T, Imai K, Kagawa Y, Takahashi Y.	Pharmacokinetics, tolerability, and clinical effectiveness of perampicillin sodium in Japanese patients with epilepsy.	Seizure	83	181-186	2020
Yamamoto Y, Terada K, Araki Y, Fukushima Y, Imai K, Kagawa Y, Takahashi Y.	Therapeutic Monitoring of Lacosamide in Japanese Patients With Epilepsy: Clinical Response, Tolerability, and Optimal Therapeutic Range.	Ther Drug Monit	42	754-759	2020
Kimizu T, Takahashi Y, Oboshi T, Horino A, Omatsu H, Koike T, Yoshitomi S, Yamaguchi T, Otani H, Ikeda H, Imai K, Shigematsu H.	Methylprednisolone pulse therapy in 31 patients with refractory epilepsy: A single-center retrospective analysis.	Epilepsy Behav	109	107-116	2020
Akiyama T, Hyodo Y, Hasegawa K, Oboshi T, Imai K, Ishihara N, Dowa Y, Koike T, Yamamoto T, Shibasaki J, Shimbo H, Fukuyama T, Takano K, Shirakura H, Takeshita S, Okanishi T, Baba S, Kubota M, Hamano SI, Kobayashi K.	Pyridoxal in the Cerebrospinal Fluid May Be a Better Indicator of Vitamin B6-dependent Epilepsy Than Pyridoxal 5'-Phosphate.	Pediatr Neurol.	113	33-41.	2020
Kuhara T, Akiyama T, Ohse M, Koike T, Shibasaki J, Imai K, Cooper AL.	Identification of new biomarkers of pyridoxine-dependent epilepsy by GC/MS-based urine metabolomics.	Anal Biochem.	604	113739.	2020

Shibata M, Ishii A, Goto A, Hirose S	Comparative characterization of PCDH19 missense and truncating variants in PCDH19-related epilepsy.	Journal of human genetics			2020
Shibata A, Kasai M, Terashima H, Hoshino A, Miyagawa T, Kikuchi K, Ishii A, Matsumoto H, Kubota M, Hirose S, Oka A, Mizuguchi M	Case-control association study of rare nonsynonymous variants of SCN1A and KCNQ2 in acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion.	Journal of the Neurological Sciences	414	116808.	2020
Kasai M, Shibata A, Hoshino A, Maegaki Y, Yamanouchi H, Tananashi JI, Yamagata T, Sakuma H, Okumura A, Nagase H, Ishii A, Goto T, Oka A, Mizuguchi M	Epidemiological changes of acute encephalopathy in Japan based on national surveillance for 2014-2017.	Brain & development	42(7)	508-514	2020
Hoshino H, Takayama K, Ishii A, Takahashi Y, Kanemura H	Glucose transporter type 1 deficiency syndrome associated with autoantibodies to glutamate receptors.	Brain & development	42(9)	686-690	2020
Hirose S, Tanaka Y, Shibata M, Kimura Y, Ishikawa M, Higuchi N, Yamamoto T, Ichise E, Chiyonobu T, Ishii A.	Application of induced pluripotent stem cells in epilepsy.	Molecular and Cellular Neuroscience	108	103535	2020
Shimomura R, Ito S, Kurotaki N, Saito K, Nagata S	Psychogenic seizures in a child with infantile convulsions and choreoathetosis	Pediatr Int	Mar 1	[accepted]	2021
Suzuki Y, Ito S, Otani Y, Nishikawa A, Eto K, Hara K, Oguni H, Nagata S	Unexpected elevation in valproic acid concentration and agranulocytosis in a patient with short-chain in acyl-CoA dehydrogenase deficiency	Brain Dev	Feb 3	[in press]	2021
Ito S, Nagumo K, Nishikawa A, Oguni H, Nagata S	Low-dose phenobarbital for epilepsy with myoclonic absences: A case report	Brain Dev	Jan 15	[in press]	2021

小川優里子, 伊藤進, 宮本卓哉, 西川愛子, 小國弘量, 永田智	バルプロ酸ナトリウムにより軽微な点状出血を伴うフィブリノゲン低下を呈したミオクロニー脱力発作を伴うてんかんの一例	東女医大誌	90	132-136	2020
山田紗也子, 伊藤進, 永田智	「小児の鎮静」の将来	小児科診療	83	1802-1804	2020
伊藤進, 西川愛子	てんかん児の就園をめぐる問題	Epilepsy	14	34-36	2020
Nishikawa A, Otani Y, Ito S, Nagata S, Shiota M, Takanashi J, Nakashima M, Saitsu H, Matsumoto N, Oguni H	A de novo GABRB2 variant associated with myoclonic status epilepticus and rhythmic high-amplitude delta with superimposed (poly) spikes (RHADS)	Epileptic Disorders	22	476-481	2020
伊藤進	てんかんとケトン食	Nutrition Care	13	10-16	2020
Gabriel F, Kakisaka Y, Jin K, Ohsawa S, Iwasaki M, Tominaga T, Nakasato N.	External validation of the Epilepsy Surgery Grading Scale in a Japanese cohort of patients with epilepsy.	Epileptic Disorders	23	104-110	2021
Itabashi I, Jin K, Sato S, Suzuki H, Iwasaki M, Kitazawa Y, Kakisaka Y, Nakasato N.	Initial delta and delayed theta/alpha pattern in the temporal region on ictal EEG suggests purely hippocampal epileptogenicity.	Clin Neurophysiol	132	737-743	2021
Suzuki M, Jin K, Kitazawa Y, Fujikawa M, Kakisaka Y, Sato S, Mugikura S, Nakasato N.	Diagnostic yield of seizure recordings and neuroimaging in patients with focal epilepsy without interictal epileptiform discharges.	Epilepsy Behavior	112	107468	2020
Ishida M, Jin K, Kakisaka Y, Kanno A, Kawashima R, Nakasato N.	Awake state-specific suppression of primary somatosensory evoked response correlated with duration of temporal lobe epilepsy.	Sci Rep	10	15895	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	133 (6)	1850-1862	2020

Furukawa A, Kakita A, Chiba Y, Kameyama S, Shimada A.	Proteomic profile differentiating between mesial temporal lobe epilepsy with and without hippocampal sclerosis.	Epilepsy Res	168	106502	2020
齊ノ内 信、Gabdulkhaev Ramil、小野寺 理、柿田明美.	良性成人型家族性ミオクローヌスてんかんの神経病理.	脳神経内科	93 (3)	305-309	2020
Hinokuma N, Nakashima M, Asai H, Nakamura K, Akaboshi S, Fukuoka M, Togawa M, Oana S, Ohno K, Kasai M, Ogawa C, Yamamoto K, Okumiya K, Chong PF, Kira R, Uchino S, Fukuyama T, Shinagawa T, Miyata Y, Abe Y, Hojo A, Kobayashi K, Maezaki Y, Ishikawa N, Ikeda H, Amamoto M, Mizuguchi T, Iwama K, Itai T, Miyatake S, Saitsu H, Matsumoto N, <u>Kato M</u> .	Clinical and genetic characteristics of patients with Doose syndrome.	<i>Epilepsia</i> Open	5	442-450	2020
Endo W, Ikemoto S, Togashi N, Miyabayashi T, Nakajima E, Hamano SI, Shibuya M, Sato R, Takezawa Y, Okubo Y, Inui T, <u>Kato M</u> , Sengoku T, Ogata K, Hamanaka K, Mizuguchi T, Miyatake S, Nakashima M, Matsumoto N, Haginoya K.	Phenotype-genotype correlations in Han patients with <i>GNBI</i> gene variants, including the first three reported Japanese patients to exhibit spastic diplegia, dyskinetic quadriplegia, and infantile spasms.	<i>Brain Dev</i>	42	199-204	2020
Hiramoto Y, Azuma Y, Suzuki Y, Hoshina M, Uchiyama Y, Mitohashi S, Miyatake S, Mizuguchi T, Takata A, Miyake N, <u>Kato M</u> , Matsumoto N.	Hemizygous <i>FLNA</i> variant in West syndrome without periventricular nodular heterotopia.	<i>Hum Genet</i> <i>Gene Var</i>	7	43	2020
Sugawara Y, Mizuno T, Moriyama K, Ishiwata H, <u>Kato M</u> , Nakashima M, Mizuguchi T, Matsumoto N.	Cerebrospinal fluid abnormalities in developmental and epileptic encephalopathy with a de novo <i>DK19</i> variant.	<i>Neurol Gene</i>	6	e527	2020

生田陽二, 浅井秀幸, 川口隆弘, 秋山聡香, 林健太, 大場邦弘, 住田朋子, 香取竜生, 加藤光広	新生児発作および有熱時発作と軽度発達遅滞を主徴とする <i>KCNQ2</i> 関連てんかんの1例.	脳と発達	52(1)	26-29	2020
加藤光広	エクソーム解析で原因が判明した難治性乳幼児てんかん—PHACTR1, West症候群など.	小児内科	52(3)	371-374	2020
Inaji M, Yamamoto T, Kawai K, Maehara T, Doyle W.	Responsive neurostimulation as a novel palliative option in epilepsy surgery.	Neurol Med Chir (Tokyo)	61	1-11	2021
Kobayashi K, Endoh F, Ohmori I, Akiyama T	Action of antiepileptic drugs on neurons	Brain Dev	42 (1)	2-5	2020
Miyahara H, Akiyama T, Hasegawa K, Akiyama M, Oka M, Kobayashi K, Tsukahara H	Laboratory changes during ACTH therapy associated with renal calcified lesions	Pediatr Int	62 (5)	587-592	2020
Akiyama T, Toda S, Kimura N, Mogami Y, Hanaoka Y, Tokoroani C, Ito T, Miyahara H, Hyodo Y, Kobayashi K	Vitamin B6 in acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion	Brain Dev	42 (5)	402-407	2020
Akiyama T, Saigusa D, Hyodo Y, Umeda K, Saijo R, Koshida S, Kobayashi K	Metabolic profiling of the cerebrospinal fluid in pediatric epilepsy	Acta Medica Okayama	74 (1)	65-72	2020
Tsuchiya H, Endoh F, Akiyama T, Matsuhashi M, Kobayashi K	Longitudinal correspondence of epilepsy and scalp EEG fast (40–200 Hz) oscillations in pediatric patients with tuberous sclerosis complex	Brain Dev	42 (9)	663-674	2020
Yamamoto N, <u>Kuki I</u> , Nagase S, Inoue T, Nukui M, Okazaki S, Furuichi Y, Adachi K, Nanba E, Sakai N, Kawawaki H.	A case of infantile Tay-Sachs disease with late onset spasms. Brain Dev	Brain and Development	42	Online ahead of print.	2021
Fukuoka M, Okazaki S, Kim K, Nukui M, Inoue T, <u>Kuki I</u> , Kawawaki H, Nakashima M, Yamamoto N.	Preliminary report for Epilepsia Open A case of West syndrome with severe global developmental delay and confirmed KIF5A gene variant.	Epilepsia Open	6	230-234	2021

Inoue T, Uda T, <u>Kuki I</u> , Yamamoto N, Nagase S, Nukui M, Okazaki S, Kawashima T, Nakaniishi Y, Kunihiro N, Matsuzaka Y, Kawawaki H, Otsubo H.	Distinct dual cortico-cortical networks successfully identified between supplemental and primary motor areas during intracranial EEG for drug-resistant frontal lobe epilepsy.	Epilepsy Behav Rep	15	100429	2021
Horino A, <u>Kuki I</u> , Inoue T, Nukui M, Okazaki S, Kawawaki H, Togawa M, Amo K, Ishikawa J, Ujiro A, Shiomi M, Sakuma H.	Intrathecal dexamethasone therapy for febrile infection-related epilepsy syndrome.	Ann Clin Transl Neurol.	8	645-655	2021
Yamamoto N, <u>Kuki I</u> , Nagase S, Inoue T, Nukui M, Okazaki S, Furuichi Y, Adachi K, Nanba E, Sakai N, Kawawaki H.	A case of infantile Tay-Sachs disease with late onset spasms.	Brain Dev.	20	30351	2021
Sakakibara-Hayashi K, Inoue T, <u>Kuki I</u> , Usui M, Ikeda A, Kanada M.	Convulsive syncope then convulsive seizure occurred in the long clinical course: a case report	Rinsho Shinkeigaku	60	627-630	2020
Itai T, Miyatake S, Taguri M, Nozaki F, Ohta M, Osaka H, Morimoto M, Tandou T, Nohara F, Takami Y, Yoshioka F, Shimokawa S, Okuno-Yuguchi J, Motobayashi M, Takei Y, Fukuyama T, Kumada S, Miyata Y, Ogawa C, Maki Y, Togashi N, Ishikura T, Kinoshita M, Mitani Y, Kanemura Y, Omi T, Ando N, Hattori A, Saitoh S, Kitai Y, Hirai S, Arai H, Ishida F, Taniguchi H, Kitabatake Y, Ozono K, Nabatame S, Smigiel R, Kato M, Tanihara K, Saito Y, Ishiyama A, Noguchi Y, Miura M, Nakano T, Hirano K, Honda R, <u>Kuki I</u> , et al.	Prenatal clinical manifestations in individuals with COL4A1/2 variants.	J Med Genet.	30	106896	2020
九鬼一郎	結節性硬化症とてんかん 最新の進歩	Epilepsy	14	79-86	2020
Shimomura G, Nagamitsu S, Suda M, Ishii R, Yuge K, Matsuoka M, Shimomura K, <u>Matsuishi T</u> , Kurokawa M, Yamagata Z, Yamashita Y	Association between problematic behaviors and individual / environmental factors in difficult children	Brain Dev	42	431-437	2020

Suda M, Nagamitsu S, Obara H, Shimomura G, Ishii R, Yuge K, Matsuoka M, Shimomura K, Kurokawa M, <u>Matsuishi T</u> , Yamagata Z, Yamashita Y	Association between children's sleep pattern and problematic behavior at age 5	Pediatr Int	62	1189-1196	2020
Kunii M, Doi H, Hashiguchi S, Matsuishi T, Sakai Y, Iai M, Okubo M, Nakamura H, Takahashi K, Kitazawa Y, Katsumoto A, Takeuchi H, Ishikawa T, Miyake N, Saitsu H, Matsumoto N, Tanaka F	De novo <i>CACNA1G</i> variants in developmental delay and early-onset epileptic encephalopathy	J Neurol Sci	416	2020 Jun 17; 416:117047	2020
Sakata K, Kawano G, Suda M, Yokochi T, Yae Y, Imagi T, Akiyama Y, Ohbu K, Matsuishi T.	Determinations of outcomes for acute encephalopathy with reduced subcortical diffusion	Scient Reports	10	9134/https://doi.org/10.1038/s41598-020-6167-7	2020
Saikusa T, Kawaguchi M, Tanioaka T, Nabatame S, Takahashi S, Yuge K, Nagamitsu S, Takahashi T, Yamashita Y, Kobayashi Y, Hirayama C, Kakuma T, Matsuishi T, Itoh M	Meaningful word acquisition is associated with walking ability over 10 years in Rett syndrome	Brain Dev	42	705-712	2020
Natsume J, Ishihara N, Azuma Y, Nakata T, Takeuchi T, Tanaka M, Sakaguchi Y, Okai Y, Ito Y, Yamamoto H, Ohno A, Kidokoro H, Hattori A, Nabatame S, Kato K.	Lenticular nuclei to thalamic ratio on PET is useful for diagnosis of GLUT1 deficiency syndrome.	Brain Dev	43(1)	69-77	2021
Kagitani-Shimono K, Kato H, Kuwayama R, Tominaga K, Nabatame S, Kishima H, Hatazawa J, Taniike M.	Clinical evaluation of neuroinflammation in child-onset focal epilepsy: a translocator protein PET study.	J Neuroinflammation	18(1)	8	2021



Takeguchi R, Takahashi S, Akaba Y, Tanaka R, Nabatame S, Kurosawa K, Matsuishi T, Itoh M.	Early diagnosis of MECP2 duplication syndrome: Insights from a nationwide survey in Japan.	J Neurol Sci	422	117321	2021
Okumura A, Saitoh S, Natsume J, Yamamoto H, Kurahashi H, Numoto S	Attitudes of school teachers toward epilepsy in Nagoya, Japan.	Epilepsy Behav.	103(Pt A)	106359	2020
Okumura A, Muto T, Nakamura N, Masuda Y, Kodama S.	A pilot study of serum free carnitine levels in hospitalized febrile children.	Pediatr Int.	doi:10.1111/ped	14360.	2020
Okumura A, Morioka I, Arai H, Hayakawa M, Maruo Y, Kusaka T, Kunikata T, Kumada S.	A nationwide survey of bilirubin encephalopathy in preterm infants in Japan.	Brain Dev	42	730-7	2020
奥村彰久	子どものけいれん up to date.	日本小児科医学会会報	59	25-8	202
大吉 由希美, 齋藤 貴志, 岩崎 真樹, 住友 典子, 竹下 絵里, 本橋 裕子, 石山 昭彦, 大槻 泰介, 中川 栄二, 佐々木 征行	3歳未満で発症した限局性病変による側頭葉てんかんの臨床的特徴と外科治療	脳と発達	53(1)	15-20	2021
Ueda, R., Kaga, Y., Kita, Y., Iwasaki, M., Takeshita, E., Shimizu-Motohashi, Y., Ishiyama, A., Saito, T., Nakagawa, E., Sugai, K., Sasaki, M., & Inagaki, M	Adaptive behavior and its related factors in children with focal epilepsy	Epilepsy & Behavior	108	107092	2020
Ueda, R., Kaga, Y., Takeichi, H., Iwasaki, M., Takeshita, E., Shimizu-Motohashi, Y., Ishiyama, A., Saito, T., Nakagawa, E., Sugai, K., Sasaki, M., & Inagaki, M	Association between lack of functional connectivity of the frontal brain region and poor response in children with frontal lobe epilepsy	Epilepsy & Behavior	113	107561	2020
Ueda, R., Iwasaki, M., Kita, Y., Takeichi, H., Saito, T., Nakagawa, E., Sugai, K., Okada, T., & Sasaki, M.	Improvement of brain function after surgery in infants with posterior quadrant cortical dysplasia	Clinical Neurophysiology	132(2)	332-337	2021
齋藤 貴志	てんかんとは	Brain Nursing	36	769-773	2020

Horino A, Kuki I, Inoue T, Shiozumi M, Sakuma H, et al.	Intrathecal dexamethasone therapy for febrile infection-related epilepsy syndrome	Ann Clin Transl Neurol	In press		2021
Sakuma H, Horino A, Kuki I.	Neurocritical care and target immunotherapy for febrile infection-related epilepsy syndrome	Biomed J	43	205-210	2020
Kawano O, Egawa K, Shiraishi H*	Perampanel for nonepileptic myoclonus in Angelman syndrome.	Brain Dev.	42(5)	389-392	2020
Shiraishi H*, Yamada K*, Egawa K, Ishige M, Ochi F, Watanabe A, Kawakami S, Kuzume K, Watanabe K, Sameshima K, Nakamagoe K, Tamaoka A, Asahina N, Yokoshiki S, Kobayashi K, Miyakoshi T, Oba K, Isoe T, Hayashi H, Yamaguchi S, Sato N.	Efficacy of bezafibrate for preventing myopathic attacks in patients with very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency.	Brain Dev	Aug 11; S0387-7604(20)30202-3.		2020
Otsuka K, Egawa K, Fujima N, Kudo K, Terae S, Nakajima M, Ito T, Yagyu K, Shiraishi H*	Reinterpretation of magnetic resonance imaging findings with magnetoencephalography can improve the accuracy of detecting epileptogenic cortical lesions.	Epilepsy Behav.	Jan;114 (Pt A):107516.		2021
Egawa K, Saitoh S, Asahina N, Shiraishi H*	Short-latency somatosensory-evoked potentials demonstrate cortical dysfunction in patients with Angelman syndrome.	Neurological sci.	Dec 1;22:100298.		2020
Egawa K, Nakakubo S, Kimura S, Goto T, Manabe A, Shiraishi H*	Flurothyl-induced seizure paradigm revealed higher seizure susceptibility in middle-aged Angelman syndrome mouse model.	Brain Dev.	Jan 4;S0387-7604(20)30336-3.		2021
Egawa K, Saitoh S, Asahina N, Shiraishi H*.	Variance in the pathophysiological impact of the hemizyosity of gamma-aminobutyric acid type A receptor subunit genes between Prader-Willi syndrome and Angelman syndrome.	Brain Dev.	Jan 5;S0387-7604(20)30349-1.		2021

Kimura S*, Shiraishi H*, Egawa K, Uchida M, Ueno M.	Efficacy of perampanel for epileptic seizures and daily behavior in a patient with Leigh syndrome: a case report.	Brain Dev	Jul 29; S0387-7604(20)30192-3.		2020
Maruo Y, Egawa K, Tonoki H, Terae S, Ueda Y, Shiraishi H*.	Selective eating in autism spectrum disorder leading to Kwashiorkor and brain edema	Pediatr Neurol	Dec 26; 116:55-56.		2020
Shirozu H, Masuda H, Kameyama S.	Significance of the electrophysiological border between hypothalamic hamartomas and the hypothalamus for the target of ablation surgery identified by intraoperative semimicrorecording.	Epilepsia	61(12)	2739-2747	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	133(12)	1850-1862	2020
Kameyama S, Masuda H, Shirozu H.	Location of emotional corticobulbar tract in the internal capsule.	J Neurol Sci	420	117228	2021
白水洋史, 増田 浩, 福多真史, 亀山茂樹	巨大視床下部過誤腫に対する定位温熱凝固術の有効性	日本内分泌学会雑誌	96 (Supple HPT)	595-600	2020
白水洋史	視床下部過誤腫	脳神経外科速報	30(8)	879-885	2020
Sugano H, Iimura Y, Igarashi A, Nakazawa M, Suzuki H, Mitsuhashi T, Nakajima M, Higo T, Ueda T, Nakanishi H, Nijima S, Karagiovoz K, Arai H	Extent of leptomeningeal capillary malformation is associated with severity of epilepsy in Sturge-Weber syndrome.	Pediat Neurosurg	In press	In press	2021

Fukuo M, Kamagata K, Kuramochi M, Andica C, Tomita H, Waki H, Sugano H, Tange Y, Mitsuhashi T, Uchida W, Takenaka Y, Hagiwara A, Harada M, Goto M, Horii M, Aoki S, Naito H.	Regional brain gray matter volume in world-class artistic gymnasts.	J Physiol Sci	70	10.1186/s12576-020-00767-w	2020
Mitsuhashi T, Sugano H, Asano K, Nakajima T, Nakajima M, Okura H, Iimura Y, Suzuki H, Tanabe Y, Tanaka T, Aoki S, Arai H.	Functional MRI and Structural Connectome Analysis of Language Networks in Japanese-English Bilinguals	Neuroscience	431	17-24	2020
Goto M, Hagiwara A, Kato A, Fujita S, Horii M, Kamagata K, Sugano H, Arai H, Aoki S, Abe O, Sakamoto H, Sakano Y, Kyogoku S, Daida H.	Estimation of intracranial volume: A comparative study between synthetic MRI and FSL-brain extraction tool (BET)2.	J Clin Neurosci	79	178-182	2020
Akter MS, Islam MR, Iimura Y, Sugano H, Fukumori K, Wang D, Tanaka T, Cichocki A.	Multiband entropy-based feature extraction method for automatic identification of epileptic focus based on high-frequency components in interictal iEEG. Sci Rep	Sci Rep	27	10.1038/s41598-020-62967-z.	2020
Akter MS, Islam MR, Tanaka T, Iimura Y, Mitsuhashi T, Sugano H, Wang D, Molla MKI.	Statistical Features in High-Frequency Bands of Interictal iEEG Work Efficiently in Identifying the Seizure Onset Zone in Patients with Focal Epilepsy.	Entropy (Basel)	22	10.3390/e22121415	2020
Sugano H.	Anatomic Understanding of Subtotal Hemispherotomy Using Cadaveric Brain, 3-Dimensional Simulation Models, and Intraoperative Photographs comment	OPERATIVE NEUROLOGY	18	E217-E218	2020
菅野 秀宣,原 恵子,前澤 聡,中野 美佐,安元 佐和,山内 秀雄.	【てんかん診療連携の現状と課題】都市部におけるてんかん診療連携の現状と課題.	精神科	36	445-451	2020

三橋 匠,菅野 秀宣,飯村 康司,新井 一	検査からみる神経疾患 受動的機能マッピング法(passive functional neuroscience mapping)	Clinical Neu	38	926-928	2020
Yuko Watanabe, Yukitoshi Takahashi et al.,	Toxic epidermal necrolysis accompanied by several immune-related adverse events developed after discontinuation of nivolumab.	European Journal of Cancer	131	1-4	2020
Mari Tani, Yukitoshi Takahashi et al.,	A case of Kleine-Levin syndrome with positive anti-NMDA-type glutamate receptor antibodies.	Pediatrics International	62(3)	409-410	2020
Shinsaku Yoshitomi, Naotaka Utsui, Akihiko Kondo, Katsumi Imai, Yukitoshi Takahashi	Verbal function recovery in a postoperative case with epileptic encephalopathy.	Pediatrics International	62(3)	412-414	2020
Petrus J. de Vries, Yuki toshi Takahashi et al.,	Tuberous Sclerosis Complex-Associated Neuropsychiatric Disorders (TAND): New Findings on Age, Sex, and Genotype in Relation to Intellectual Phenotype.	Front. Neurology	07	July	2020
Takashi Matsudaira, Tatsuhiro Terada, Tomokazu Obi, Masamihi 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	Mar 2020	229	2020
Takashi Matsudaira, Kiyohito Terada, Yukitoshi Takahashi	Alice in wonderland syndrome in an elderly patient with focal onset epilepsy.	Journal of Clinical Neuroscience	76	243-245	2020
Anna C. Jansen, Yukitoshi Takahashi et al.,	Burden of Illness and Quality of Life in Tuberous Sclerosis Complex: Findings from the TOSCA Study.	Front. Neurology	28	August	2020
Hiroki Hoshino, Kazuko Takayama, Yukitoshi Takahashi, Hideaki Kanemura	Glucose transporter type 1 deficiency syndrome associated with autoantibodies to glutamate receptors.	Brain & Development	42	686-690	2020

Petrus J. de Vries, <u>Yuki toshi Takahashi</u> et al.,	Natural Clusters of Tuberous Sclerosis Complex (TSC)-Associated Neuropsychiatric Disorders (TAND): New Findings from the TOSCA TAND Research Project.	Journal of Neurodevelopmental Disorders	12	24	2020
John C Kingswood, <u>Yukitoshi Takahashi</u> et al.,	Renal Manifestations of Tuberous Sclerosis Complex: Key Findings From The Final Analysis of The TOSCA Study Focussing Mainly On Renal Angiomyolipomas	Frontiers in Neurology,	11 September	972	2020
Jun Toda, <u>Yukitoshi Takahashi</u> et al.,	Limbic Encephalitis With Antibodies to N-methyl-D-aspartate (NMDA)-type Glutamate Receptor After Allogeneic Transplantation.	Int J Hematology	112(2)	254-257	2020
Yusuke Sakiyama, <u>Yukitoshi Takahashi</u> et al.,	Cryptococcal meningoencephalitis can co-occur with anti-NMDA receptor encephalitis.	Internal Medicine	59(18)	2301-2306	2020
Sumitha Murugesu, <u>Yukitoshi Takahashi</u> et al.,	Changes in serum concentration profile of perampanel after discontinuation of carbamazepine.	Epileptic disorder			in press
Norihiko Kawaguchi, Kiyohito Terada, <u>Yukitoshi Takahashi</u>	Visual discrimination of ictal EEG from EMG based on sinusoidal waveform.	Epileptic disorder			in press
M Suzuki, <u>Y Takahashi</u> et al.,	Serum levels of thymus and activation-regulated chemokine (TARC/CCL17) may be useful to reflect disease activity in patients with bullous pemphigoid.	Journal of the European Academy of Dermatology & Venereology.			in press
<u>Yukitoshi Takahashi</u> et al.,	Characteristics of internalization of NMDA-type GluRs with antibodies to GluN1 and GluN2B.	Journal of Neuroimmunology			in press

Yuri Uchiyama, <u>Yukitoshi Takahashi</u> et al.,	Efficient detection of copy-number variations using whole exome data: batch- and gender-based analyses.	Human Mutation			in press
Tomoyuki Saito, <u>Yukitoshi Takahashi</u> et al.,	An exploratory investigation of antibodies to NMDA-type Glutamate Receptor Subunits in serum and cerebrospinal fluid among psychiatric patients with anti-thyroid antibodies.	Heliyon			in press
Yu Kobayashi, <u>Yukitoshi Takahashi</u> et al.,	Clinical manifestations and epilepsy treatment in Japanese patients with pathogenic CDKL5 variants.	Brain & Development			in press
Kie Abe, <u>Yukitoshi Takahashi</u> et al.,	Exploratory investigation on antibodies to GluN1 and cognitive dysfunction in patients with chronic autoimmune psychosis.	Neuroscience Letters			in press
Pritsana Punyawai, <u>Yukitoshi Takahashi</u> et al.,	Semiological differences of focal onsets: bilateral motor (convulsive) seizure between mesial temporal lobe epilepsy and neocortical epilepsy.	Epilepsy research			in press
Haruka Tsuchiya, <u>Yukitoshi Takahashi</u> et al.,	Limbic encephalitis in a patient with systemic lupus erythematosus successfully treated with high-dose glucocorticoids and intravenous cyclophosphamide therapy: the potential pathogenicity of anti-NMDA receptor antibodies.	Modern Rheumatology Case Reports			in press
千葉悠平、 <u>高橋幸利</u> 他	慢性自己免疫性脳炎を疑った際の検査、治療についての取り組みの紹介	精神科治療学			印刷中

高橋卓巳、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
永井康平、高橋幸利、池上真理子	定期的メチルプレドニゾロンパルス療法が認知機能予後に有効であったと思われるLandau-Kleffner症候群の1例	脳と発達			印刷 中
大松泰生、高橋幸利、最上友紀子、 山口解冬	脳炎・脳症後てんかん患者に対するmethylprednisolone pulse therapyの有効性の検討：サイトカイン・ケモカインによる比較	脳と発達			印刷 中



令和 3 年 1 月 28 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 独立行政法人 国立病院機構  
静岡てんかん・神経医療センター

所属研究機関長 職名 院長

氏名 高橋 幸利



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 稀少てんかんに関する包括的研究

3. 研究者名 (所属部局・職名) 臨床研究部・客員研究員

(氏名・フリガナ) 井上 有史・イノウエ ユウシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	静岡てんかん・神経医療センター	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和3年1月27日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 埼玉県立小児医療センター

所属研究機関長 職名 病院長

氏名 岡 明



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 稀少てんかんに関する包括的研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 神経科・部長兼科長  
(氏名・フリガナ) 浜野 晋一郎・ハマノ シンイチロウ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

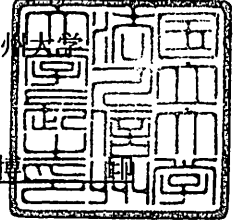
当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 3 年 3 月 9 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人信州大学  
所属研究機関長 職名 学長  
氏名 濱田 州博



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 稀少てんかんに関する包括的研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部 講師  
(氏名・フリガナ) 福山 哲広 フクヤマ テツヒロ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	信州大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和3年3月8日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 独立行政法人国立病院機構  
長崎医療センター

所属研究機関長 職名 院長

氏名 江崎 宏典



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 2. 研究課題名 稀少てんかんに関する包括的研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 小児科・医師  
(氏名・フリガナ) 本田 涼子・ホンダ リョウコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	静岡てんかん・神経医療センター	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。  
(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

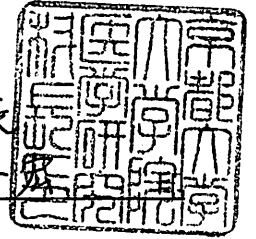
令和3年3月10日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 京都大学

所属研究機関長 職名 医学研究科長

氏名 岩井 一



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 稀少てんかんに関する包括的研究
- 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学研究科・特定教授  
(氏名・フリガナ) 池田昭夫・イケダアキオ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	京都大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

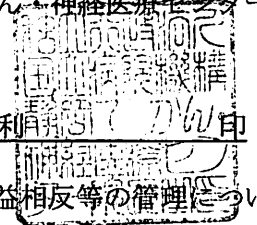
令和 3 年 1 月 28 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 独立行政法人 国立病院機構  
静岡てんかん・神経医療センター

所属研究機関長 職名 院長

氏名 高橋 幸利



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 稀少てんかんに関する包括的研究

3. 研究者名 (所属部局・職名) 臨床研究部・副院長

(氏名・フリガナ) 今井 克美・イマイ カツミ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	静岡てんかん・神経医療センター	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

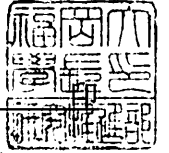
当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 3年3月24日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 福岡大学  
所属研究機関長 職名 学長  
氏名 朔 啓二郎



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 稀少てんかんに関する包括的研究
- 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・准教授  
(氏名・フリガナ) 石井 敦士 ・ イシイ アツシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	福岡大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	福岡大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称： )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

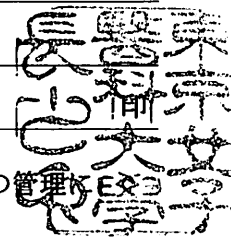
(留意事項) ・該当する口にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東京女子医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 丸 義朗



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 稀少てんかんに関する包括的研究

3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・准講師

(氏名・フリガナ) 伊藤 進・イトウ ススム

## 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査(※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東京女子医科大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし、一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

## その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

## 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

## 6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。

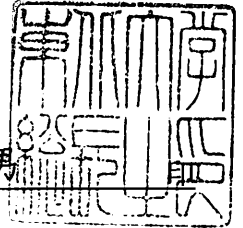
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。



令和3年5月17日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東北大学  
所属研究機関長 職名 総長  
氏名 大野 英男



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 稀少てんかんに関する包括的研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学系研究科 准教授  
(氏名・フリガナ) 神 一敬 (ジン カズタカ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東北大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (有の場合はその内容: <u>研究実施の際の留意点を示した</u> )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

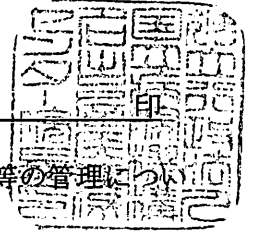
令和3年3月3日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 独立行政法人国立病院機構  
名古屋医療センター

所属研究機関長 職名 院長

氏名 長谷川 好規



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 稀少てんかんに関する包括的研究
- 研究者名 (所属部局・職名) 臨床研究センター 臨床研究企画管理部 生物統計研究室長  
(氏名・フリガナ) 嘉田 晃子・カダ アキコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	静岡てんかん・神経医療センター	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

統計解析としての役割のため、代表施設の倫理審査委員会で審議

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

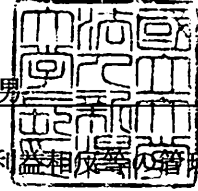
(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人新潟大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 牛木 辰男 印



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 稀少てんかんに関する包括的研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 脳研究所 教授  
(氏名・フリガナ) 柿田 明美 ・ カキタ アキヨシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	新潟大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 3年 3月 12日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 学校法人昭和大学

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 小口 勝司



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 稀少てんかんに関する包括的研究
- 研究者名 (所属部局・職名) 医学部 教授  
(氏名・フリガナ) 加藤 光広・カトウ ミツヒロ

#### 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	昭和大学医学部	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	昭和大学医学部	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

#### 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

#### 6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

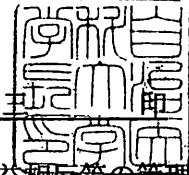
令和 3年 2月 17日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 自治医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 永井 良



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 稀少てんかんに関する包括的研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・教授  
(氏名・フリガナ) 川合 謙介・カワイ ケンスケ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	自治医科大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する口にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 3年 4月 2日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 大阪市立総合医療センター  
所属研究機関長 職 名 病院長  
氏 名 瀧藤 伸英



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 稀少てんかんに関する包括的研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 小児神経内科・医長  
(氏名・フリガナ) 九鬼 一郎・クキ イチロウ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

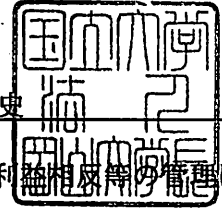
令和 3年 3月 16日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人岡山大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 榎野 博史



印

次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 稀少てんかんに関する包括的研究

3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医歯薬学総合研究科・教授

(氏名・フリガナ) 小林 勝弘・コバヤシ カツヒロ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	岡山大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 3 年 5 月 10 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 久留米大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 内村 直尚

次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 稀少てんかんに関する包括的研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 高次脳疾患研究所 客員教授  
(氏名・フリガナ) 松石 豊次郎 ・ マツイシ トヨジロウ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入(※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査(※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	久留米大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他(特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。



令和 3年 3月 12日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東京都立神経病院

所属研究機関長 職名 院長

氏名 高橋 一司



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 稀少てんかんに関する包括的研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 脳神経外科 医長  
(氏名・フリガナ) 松尾 健 ・ マツオ タケシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東京都立神経病院	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

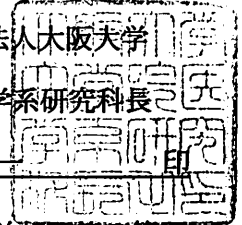
2021年2月24日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人大阪大学

所属研究機関長 職名 大学院医学系研究科長

氏名 森井 英



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 2. 研究課題名 稀少てんかんに関する包括的研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学系研究科・講師  
(氏名・フリガナ) 青天目 信 (ナバタメ シン)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---


6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和3年3月26日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 愛知医科大学  
所属研究機関長 職名 学長  
氏名 祖父江 元 

次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 稀少てんかんに関する包括的研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・教授  
(氏名・フリガナ) 奥村 彰久・オクムラ アキヒサ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入(※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査(※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	愛知医科大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	愛知医科大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他(特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和3年3月3日

国立保健医療科学院長 殿

独立行政法人国立病院機構  
機関名 名古屋医療センター

所属研究機関長 職名 院長

氏名 長谷川 好規



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 稀少てんかんに関する包括的研究
- 研究者名 (所属部局・職名) 臨床研究センター 臨床研究企画管理部 臨床疫学研究室長  
(氏名・フリガナ) 齋藤 明子・サイトウ アキコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	静岡てんかん・神経医療センター	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

データベース構築・登録・解析としての役割のため、代表者施設の倫理審査委員会で審議

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

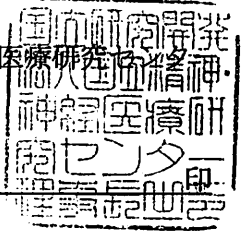
当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 3年 5月 10日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立精神・神経医療研究センター  
所属研究機関長 職名 理事長  
氏名 中込 和幸



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 稀少てんかんに関する包括的研究
- 研究者名 (所属部局・職名) 国立精神・神経医療研究センター病院小児神経診療部 医長  
(氏名・フリガナ) 齋藤 貴志 ・ サイトウ タカシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立精神・神経医療研究センター	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 3年 3月 26日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 公益財団法人東京都医学総合研究所

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 田中 啓二



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 稀少てんかんに関する包括的研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 脳・神経科学研究分野 プロジェクトリーダー  
(氏名・フリガナ) 佐久間 啓 (サクマ ヒロシ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東京都医学総合研究所	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和3年2月16日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 北海道大学

所属研究機関長 職名 総長

氏名 寶金清博



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 稀少てんかんに関する包括的研究
- 研究者名 (所属部局・職名) 北海道大学病院・講師  
(氏名・フリガナ) 白石 秀明・シライシ ヒデアキ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	北海道大学病院	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

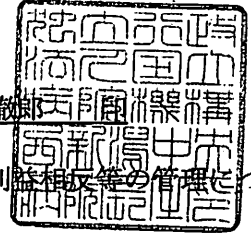
令和3年3月10日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 独立行政法人国立病院機構  
西新潟中央病院

所属研究機関長 職名 院長

氏名 大平 徹



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 稀少てんかんに関する調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 脳神経外科 ・ 医長  
(氏名・フリガナ) 白水 洋史 (シロズ ヒロシ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	西新潟中央病院	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

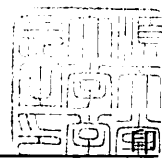
当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。



国立保健医療科学院長 殿

機関名 順天堂大学  
 所属研究機関長 職名 学長  
 氏名 新井 一



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 稀少てんかんに関する包括的研究
- 研究者名 (所属部局・職名) 医学部 先任准教授  
 (氏名・フリガナ) 菅野 秀宣 (スガノ ヒデノリ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	順天堂大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

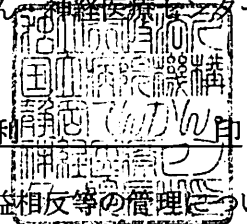
令和 3 年 1 月 28 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 独立行政法人 国立病院機構  
静岡てんかん・神経医療センター

所属研究機関長 職名 院長

氏名 高橋 幸利



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 稀少てんかんに関する包括的研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 臨床研究部・院長  
(氏名・フリガナ) 高橋 幸利・タカハシ ユキトシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	静岡てんかん・神経医療センター	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。