

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患政策研究事業

稀少てんかんに関する包括的研究

課題番号 20FC1039

令和3年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 井 上 有 史

令和4（2022）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) 小児慢性特定疾病 ビタミン B 6 依存性てんかん	19
(資料 I-2) 小児慢性特定疾病 視床下部過誤腫症候群	21
(資料 I-3) 指定難病 144-148 概要・診断基準等 修正案	24
(資料 I-4) 指定難病 157 概要・診断基準等 修正案	34
(資料 I-5) 指定難病 141 概要・診断基準等 修正案	39
(資料 I-6) 指定難病 309 概要・診断基準等 修正案	42
(資料 I-7) 教育・啓発活動	48

II. 分担研究報告

1. 医療/福祉/学校/保育関係者-患者/家族に対する移行期医療に関するアンケート調査	50
菊池健二郎	
2. 稀少てんかんに関する包括的研究	56
福山哲広	
3. 稀少てんかんに関する包括的研究	58
本田涼子	
4. 日本神経学会との連携と、進行性ミオクロームステんかん症候群 および自己免疫介在性脳炎・脳症のレジストリー構築	61
池田昭夫	
5. 稀少てんかんに関する包括的研究	79
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. 小児てんかんにおける入浴、水泳に関する研究	86
伊藤 進	
8. てんかんの死因に関する横断調査	91
神 一敬	
(資料 II-8-1) 現在までの登録症例の死因の内訳	93
(資料 II-8-2) 現在までのSUDEP登録症例	94
9. 統計解析に関する研究	95
嘉田晃子	
(資料 II-9) 2021 年度 RES-R 登録状況	98
10. 病理組織レジストリ	101
柿田明美	

11. Aicardi症候群、神経細胞移動異常症、先天性核上性球麻痺、遺伝子関連てんかんに関する研究	104
加藤光広	
（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）	109
（資料Ⅱ-11-2）アイカルディ症候群 診療ガイドライン	118
（資料Ⅱ-11-3）神経細胞移動異常症 診療ガイドライン	131
12. 限局性皮質異形成に伴う難治性てんかんに関する調査研究	146
川合謙介	
13. 稀少てんかんに関する包括的研究	149
九鬼一郎	
14. 稀少てんかんに関する包括的研究	155
小林勝弘	
15. 稀少てんかんに関する包括的研究	160
松石豊次郎	
16. 稀少てんかんに関する包括的研究	163
松尾 健	
17. 稀少てんかんに関する包括的研究	166
青天目 信	
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	171
奥村彰久	
19. データベース構築・登録・解析	175
齋藤明子	
20. 稀少てんかんに関する包括的研究	181
齋藤貴志	
21. 小児の結節性硬化症における医療費助成・社会福祉制度の利用状況に関する研究	185
佐久間 啓	
22. 欠伸を伴う眼瞼ミオクローヌス・アンジェルマン症候群の疾患研究	188
白石秀明	
23. 稀少てんかんに関する包括的研究	195
白水洋史	
24. 稀少てんかんに関する包括的研究	199
菅野秀宣	
25. Rasmussen脳炎（症候群）の診断カスケードの作成：髄液granzyme Bの評価	205
高橋幸利	

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、ウェスト症候群、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、進行性ミオクロノススてんかんを担当）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。

昨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、2021年11月より追加された。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った。また、指定難病に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具体案を提出した。レノックス・ガストー症候群、ウェスト症候群、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要望した。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提案した。進行性ミオクロノススてんかんについても軽微な診断基準の変更を依頼した。なお、難病情報センターの一般向け文書を全疾患につき改訂した。

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ノスス、外傷によるてんかん、各種遺伝子変異を持ちてんかんを発症する先天異常症候群）についても病状を分析し、ビタミンB6依存性てんかんと欠神を伴う眼瞼ミオクロノススではアンケート調査を行い、診断基準案を作成した。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、アイカルディ症候群、神経細胞移動異常症）についてMindsに準拠した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3506症例が登録され、今後、二次調査も予定している。2019年11月までの2209症例について発作および併存症の重症度を検討したところ、1851例が難病法の基準に該当し、てんかんに関する指定難病のリストにない疾患／症候群がいくつか存在し、また詳細な分類が可能でなかった症例に重症の症例があり、今後の症例の蓄積が期待された。発作に関する重症度の基準にも検討の余地があることがわかった。またウエスト症候群の303例の横断的調査結果および初発例27例の2年間の追跡結果を報告した。死因研究のレジストリを継続し、74症例が登録され、突然死が1/4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を行っている。なお、AMED班の医師主導治験の対照研究を新たなレジストリを設定して行い、科学的に妥当な成果を得た。

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、患者/家族の家庭環境、居住地域の医療および福祉体制などを考慮した柔軟性のある移行医療プランの構築、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）や重積に対する口腔溶液使用に関するアンケート調査も行った。

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提案を行った。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登録した。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、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、死因レジストリは、遺伝子研究、病理研究の結果を含めて、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：

菊池健二郎 埼玉県立小児医療センター神経科科長

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 国際医療福祉大学教授

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発達神経再生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希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と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。

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の調査研究を行った。

本研究班「稀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、齋藤)、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、協力者・臼井)、ミオクロニー欠伸てんかん(井上、142、協力者・池田浩)、ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん(143、伊藤)、レノックス・ガストー症候群(144、青天目)、ウエスト症候群(145、伊藤)、大田原症候群(146、小林)、早期ミオクロニー脳症(147、齋藤)、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん(148、齋藤)、片側痙攣片麻痺てんかん症候群(149、菊池)、環状20番染色体症候群(150、井上、協力者・池田仁)、ラスムッセン脳炎（151、高橋）、PCDH19関連症候群(152、石井)、徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症(154、井上、協力者・池田浩)、ランドウ・クレフナー症候群（155、菊池）、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てんかん(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ひと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、菊池、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、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の再評価、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。

2021年度に、アイカルディ症候群（指定難病135）、片側巨脳症（136）、ミオクロニー欠神てんかん（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（資料I-1）、視床下部過誤腫症候群（資料I-2）の12疾患を小児慢性特定疾病に申請し、承認された。児童福祉法が改正され、2021年11月1日より、難治てんかん脳症（135, 142, 143, 146, 147, 148, 150, 152, 154, 視床下部過誤腫症候群）、脳形成障害（136）およびビタミンB6依存性てんかんの中項目に整理されたこれらの疾患に適用されている。

指定難病につき、法施行5年後の見直しが行

われ、すべての23疾患につき、軽微なものを含め、修正案を提出した。特に、レノックス・ガストー症候群(144)、ウェスト症候群(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)については、医療関係者、行政関係者および患者家族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提出した(資料I-3)。スタージ・ウェバー症候群(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提出した(資料I-4)。海馬硬化を伴う内側側頭葉てんかん(141)(資料I-5)および進行性ミオクローヌスてんかん(309)(資料I-6)についても診断基準の軽微な変更を行った。なお、新規の申請(視床下部過誤腫症候群)は認められなかった。

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)についてはMindsに基づく診療ガイドライン案を作成し、現在は学会にて審査中である(資料II-11-1, 2, 3)。ウェスト症候群(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)」が策定された。

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、各種遺伝子変異をもちてんかんを発症する先天異常症候群などの疾患は他研究班が担当しているが、てんかんが疾患の主要徴候でもあるため、本研究班でもてんかんの側面に関して研究を継続している。

当班が担当している指定難病につき、調査研究の状況などを下に記す：

132 先天性核上性球麻痺

診療ガイドライン案を作成し、外部評価を日本小児神経学会に依頼した。現在、審査中である(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。診療ガイドラインを家族会会員と本研究班員に意見を求めて修正し(資料II-11-1)、外部評価を日本小児神経学会と日本てんかん学会に依頼し審査中である。なお、本疾患を小児慢性特定疾病に申請し、追加された。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32症例が登録された。外科治療が積極的に行われている。なお、NCNP 病院で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就学済みの患者を対象(限局性皮質異形成20例、腫瘍4例、片側巨脳症2例など)に調査を行ったところ、回答者の67%で術後にてんかん発作は抑制されており、IQ/DQは60%で70以下、36%で60以下であった。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では、就学前に36%で保育園や幼稚園で加配制度を利用していた。就学後は44%が普通学級、36%が特別支援学級であった。81%はてんかん発作のため休むことはなかったが、学校活動への参加制限が若干あった。50%が放課後デイサービスを利用していた。社会心理学的検査結果やQOLについてはデータ収集中である。本疾患は小児慢性特定疾病に申請し、追加された。(齋藤)

137 限局性皮質異形成

レジストリでの限局性皮質異形成 (FCD) の登録は228例である。焦点てんかんが79.4%、West症候群が16.7%であった。知的障害がないのは45%、軽度が24%だったが、31%は中等度以上の知的障害を有していた。約半数の症例で外科治療が行われていた。

FCD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、収集した。FCDを含む大脳皮質形成異常の有病率は10万人あたり6.5人、発生率は10万人あたり1.2人である。てんかん外科手術の原因となる病変として小児ではもっとも多い。外科治療の約70%は転帰良好であり、FCDの完全切除は転帰良好因子であった。(川合)

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

138 神経細胞移動異常症

レジストリの登録が78例である。作成した診療ガイドライン案を班員に周知し、班会議において討議した。班員の意見に応じ、一部を修正し(資料II-11-3)、外部評価を日本小児神経学会と日本てんかん学会に依頼し審査中である。画像所見に基づく推定原因遺伝子をSanger法でシーケンスした。LIS1変異を18例中5例、DCX変異を15例中9例、TUBA1A変異を42例中6例で同定した。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119例である。本邦未承

認薬の臨床試験について本レジストリのデータ活用を検討している。レジストリに登録されたドラベ症候群のうち十分な臨床情報が記入されている105名について調査したところ、登録時の年齢は、6歳以下47例、7-24歳49例、25歳以上9例で、成人例の登録は小児よりはるかに少なく、成人における診断の難しさが示唆された。けいれん性発作は6歳以下では年単位から月単位の発作頻度が多いが、10-20歳では月単位から週単位と発作頻度が増加し、20歳以降では月単位へと減少していた。このようにドラベ症候群の主たる発作型であるけいれん性発作は年代ごとに病勢が変化することがわかり、年代ごとに治療方針を変える必要があることが示唆された。

ケトン食などのてんかん食に関するアンケートに1114病院から回答を得て検討したところ、てんかん食の認知度は半数に満たず、特に小児科常勤医数に関連していた。てんかん食を継続中の患者が、リハビリやてんかん以外の疾患により入院を要する場合に、てんかん食を提供されなかったり、提供されても不十分であったり入院を断られる例が少なく、一層の普及と啓発・教育が必要であることがわかった。ドラベ症候群のてんかん重積状態に対するミダゾラム口腔溶液(ブコラム口腔溶液)の病院外(主に自宅)使用における有効性と安全性についてのアンケート調査では、76.9%で発作消失し、10分以内の発作消失が多かった。けいれん性の動きや多量の唾液分泌などで投与に困難を感じることもあり、介助者がいることが望ましいという意見が多かったが、重篤な有害事象の無いことが確認された。(今井)

なお、ドラベ症候群患者家族会、ウエスト症候群患者家族会と「溺水」について啓発を兼ねた連携調査を実施し、入浴中に約7%、水泳中に約5%の患児で溺水経験があったことが

明らかになった。(伊藤)

141 海馬硬化を伴う内側側頭葉てんかん

レジストリに登録された症例は236例である。141例の側頭葉てんかんの術後2年間(手術時年齢16歳以上)の精神医学的アウトカムを前方視的に調べた結果を発表した(Nishida et al, Epilepsy & Behavior, 2021)。術前もしくは術後に精神医学的症状を認めない(n=89, 63.1%)、術前の症状が術後に改善(n=19, 13.5%)、術後に一過性に新たに精神症状(特に抑うつ)が出現(n=19, 13.5%)、術後に長期にわたる症状が出現(n=2, 1.4%)、術前の精神症状が術後にも変化せず(n=12, 8.5%)であった。術前に精神症状は31例(22.0%)でみられたが、術後2年では14例(9.9%)であった。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、協力者・臼井直敬)

142 ミオクロニー欠伸てんかん

レジストリ登録は10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。一般向け書籍「新てんかんテキスト」を作成した。本疾患を小児慢性特定疾病に申請し、追加された。新型コロナ蔓延のため、公開講座を開催できなかった。(井上、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た。本疾患を小児慢性特定疾病に申請し、追加された。(伊藤)

144 レノックス・ガストー症候群

レジストリでは143例登録されている。139例

の分析では、登録時年齢は、2-50歳(中央値16歳)、発症年齢は0-12歳(中央値2歳)、発作症状は強直発作もしくは欠伸発作のいずれかを有する症例が129名であり、中心的な発作と考えられた。スパズムを有する患者は42名おり、West症候群や遅発性スパズムから移行する症例が多いことが想定された。脳波異常は、全般性遅棘徐波が75名、背景活動異常が59名と多かったが、速律動は6名と少なかった。発作が完全消失した患者は3名、知的予後は、正常知能の患者は2名のみで、高次てんかん診療施設から報告された患者群だが、予後は極めて厳しいことが明らかになった。なお、指定難病の概要等の記述を修正した。(青天目)

145 ウエスト症候群

レジストリにて519例集積されている。

令和3年8月に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」が公開された。ウエスト症候群患者家族会、ドラベ症候群患者家族会との溺水に関する連携調査が完了し、日本てんかん学会で報告した。入浴中に約7%、水泳中に約5%の患児で溺水経験があった。2019年までにレジストリRESRに登録した303例の横断的調査結果および27例の初発例の2年間の追跡結果について論文として報告した(Yoshitomi et al, Epileptic Disord)。発作は69.3%で日単位でおこり、神経学的異常は37.0%、脳波異常は96.7%、画像の異常は62.7%でみられた。外科治療は15.8%で行われていた。知的・発達障害は88.4%でみられ、自閉症が13.5%で認められた。初発後2年間の追跡では66.7%で発作が改善していたが、55.6%で発達が停滞し、全般的な改善が認められたのは51.9%にとどまっていた。(伊藤)

146 大田原症候群

レジストリには 34 例が登録されている。本疾患を小児慢性特定疾病に申請し、追加された。本疾患は指定難病ではレノックス・ガストー症候群および関連脳症に含められているが、概要の記載が大田原症候群に特異的でなく、誤解を招き、登録に支障をきたしているため、独立した記載を提案した（資料 I-3）。

小児期希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、小児頭皮脳波の ripple 帯域高周波振動の真正性に関する検証を、偽の ripple（“false ripple”）を原理的に生じない二階微分を応用して 50 症例で行ったところ、少なくとも一部の棘波上の ripple はフィルタ処理によるアーチファクトではなく、真に存在する振動であることが証明でき、臨床応用の根拠を確立することができた。（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。文献を中心とした情報収集では、新たな診断法、治療法はなかった。本疾患は小児慢性特定疾病に申請し、追加された。指定難病概要等の独立した記載を提案した。（齋藤）

148 遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん

22 例が登録されている。KCNT1 の変異が原因となっている例が最も多くみられる。肺出血による死亡例が文献で複数報告されている。本疾患は小児慢性特定疾病に申請し、追加された。指定難病概要等の独立した記載を提案した。（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も検証が必要である。てんかん患者

向けの公開講座を開催した。（菊池）

150 環状 20 番染色体症候群

レジストリには 30 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。

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「新てんかんテキスト」を作成し、また「検査技師のための脳波検査ガイドブック」を作成し、配布した。なお、本疾患を小児慢性特定疾病に申請し、追加された。（井上、協力者・池田仁）

151 ラスムッセン脳炎

レジストリでは 39 例が登録された。Rasmussen 症候群発病時の髄液 GrB が診断マーカーとして有用かどうかを検討するために、初回髄液検査データに granzyme B の値がある 69 例で検討したところ、免疫修飾治療の有無は影響しないが、検査時年齢を考慮した髄液 GrB 濃度評価が診断に有用で、発病早期の髄液 GrB の値が適することがわかった。（高橋）

152 PCDH19 関連症候群

レジストリでは現時点で 12 人を登録し、継続中である。これまで同定した PCDH19 遺伝子バリエーション 13 名分と既報の 442 名分の PCDH19 遺伝子バリエーションの情報および臨床情報を検討したところ、EC5-最終エキソン上流までに位置する変異を持つ患者の発症月齢は、他のバリエーションを持つ症例よりも 2 か月程度遅く、知的発達能力の程度は軽度であった。このように、遺伝子バリエーションのタイプや位置により表現形に相関性が見られ、また症状にスペクトラムを認め、遺伝子解析未実施のてんかん症例が多数存在することが考えられた。なお、本疾患を小児慢性特定疾病に申請し、追加された。（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60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」を翻訳した。なお、本疾患を小児慢性特定疾病に申請し、追加された。(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。(菊池)

157 スタージ・ウェーバー症候群

レジストリには91例が登録されている。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112例のてんかん重症度、精神運動発達、治療成績について集計し、RES-Rでの症例と比較した。どちらのレジストリにおいても、てんかん発作発症年齢は1年未満であり、乳児期早期に発症していることが分かる。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。なお、学会承認による診断基準と重症度分類の大きな変更を提案した(資料I-4)。Web開催での家族会に出席した。(菅野、協力者・川上)

201 アンジェルマン症候群

レジストリの登録は38例である。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。600名(有効回答率:48%)の回答からアンジェルマン症候群は493例であった。google formを用いた二

次調査では現在219例の回答がある。非てんかん性ミオクローヌス(NEM)が約半数に認められ、日常生活において障害を及ぼしていた。NEMに関して、著効が得られる治療法は特定できなかったが、Perampanelを使用した例があり、幾らかの効果があるようであった。難病情報センターHPなどで、このような病態の周知は意味があることと考えられた。詳細は解析中である。(白石)

309 進行性ミオクローヌスてんかん

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てんかん)について、発作および皮質振戦発症年齢はTTT/TTTCAリピート数と相関し、進行に関して年齢の要素のみが影響することを示した。また、日本でのBAFMEの臨床的診断基準(厚労省指定難病診断基準)は、遺伝子陽性例の診断感度が高いことを発表した。なお、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では、「皮質振戦, cortical tremor」という病名の使用を提言した。ウンフェルリヒト・ルントボルク病では、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報告した。指定難病の概要と診断基準を一部変更した(資料I-6)。(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ひとつであるため、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57例が登録されている。レット症候群の原因遺伝子であるMECP2遺伝子の重複でおこり難治てんかんを発症するMECP2重複症候群の日本でのNation-wide surveyを行い報告した。本邦でのレット症候群100例の臨床的解析をおこない、遺伝子の変異部位、

単変量、多変量解析を行い、10 歳時点での歩行能力は有意語獲得の有無と相関がある事を証明した。市民公開講座、患者会との合同の勉強会を今年も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 116 例である。医療費助成・社会福祉制度の利用状況を調査したところ、未就学児 24 名のうち、てんかん有病率は 95.8%、精神神経障害 (TAND) 有病率は 25%、学童 30 名のうちてんかん有病率は 93.3%、TAND 有病率は 46.6%であった。多くが小児慢性特定疾患制度や療育／身体障害者／精神保健福祉手帳を利用していたが、未就学児では乳幼児医療を使用しているケースが少なくないと予想された。社会福祉制度については概ね重症度と障害の種類に相応のものが利用されていた。医療費助成制度の利用状況も高かった。なお、日本小児神経学会結節性硬化症ガイドライン委員会(当班員参加)で CQ を含む「結節性硬化症てんかん治療ガイドライン」を作成中である。(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ている：

・自己免疫介在性脳炎・脳症

レジストリでは 66 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。厚労省神経免疫班(千葉大学神経内科教授の桑原聡班長)より指定難病への申請が行われたが、認められなかった。抗 GAD 抗体陽性辺縁系脳炎患者群の長期経過：臨床的特徴と海馬・扁桃体容積について検討を行い、発表した。(池田)

免疫介在性神経疾患で、急性脳症の代表である 2 相性脳症の臨床的早期発見マーカーとして、座位を取らせた時の患児の体幹の不

安定、動揺が重要であることを発見し報告した。さらに、極めて稀な自己炎症性疾患である Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED) で、抗 NMDA 受容体抗体を産生し West 症候群を発症した 3 か月女児の世界最初の例を報告し、Rituximab 治療の有効性を初めて報告した。(松石)

・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 22 例、神経節膠腫は 14 例である。発作消失率は登録症例全体で 45%、外科治療群で 58%あり、外科治療後であっても難治に経過する症例が一定数存在することがわかった。さらに自閉症スペクトラム障害、記憶障害の合併例が多くみられ、学校生活、社会生活での制限も多いことが確認された。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。(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96例となっている。131例の定位温熱凝固術後の長期経過に関する論文を発表した。再手術は26.2%で行われ、笑い発作は88.6%で、それ以外の発作は78.7%で消失していた。視床下部から過誤腫を離断することが笑い発作の消失につながっていた。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。本疾患は小児慢性特定疾患に申請、追加された。(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。レジストリに登録されたCDKL5遺伝子関連てんかんは14例である。13例について検討したところ、全例でてんかんの合併あり。全例3歳未満の発症で

うち12例は0歳発症であった。スパズムの既往が11例、強直発作が6例、その他複雑部分発作、ミオクローヌス、けいれん重積など症状は多彩である。MRI異常ありが3例でいずれも病変は両側性であった。治療歴としてACTHが8例、ケトン食が2例、手術が4例（VNS、TCC）で、てんかんの治療は薬剤抵抗性に経過していた。発達面では14例全てが重度～最重度の知的障害を有している。運動機能は座位が可能なのは3例のみで他は寝たきりであった。現在、全国調査が他研究班で行われており、当班も参加している。本症候群に関する総説を執筆した。（本田）

・血管奇形に伴うてんかん／その他の脳血管障害によるてんかん

レジストリでは海綿状血管腫35例、脳動静脈奇形14例、もやもや病2例、その他の脳血管障害によるものが59例登録されている。11例に外科治療が行われていた。登録時の発作状況（主発作）は、発作なし5例、発作あり64例（日単位11例、週単位12例、月単位12例、年単位29例）、データ無し6例であった。（白水）

・ビタミンB6依存性てんかん

診断基準案を作成し、全国調査を行なった。一次調査の結果をもとに、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、収集された症例の臨床情報を解析した。その結果、11例の確定診断例と39例の疑い例の情報を収集した。原因遺伝子により発症時期が異なる傾向があり、乳児期発症の難治てんかんにおいては本疾患が見逃されないようVB6治療を考慮する必要があると考えられた。本疾患を小児慢性特定疾病に申請し、追加された。（奥村）

・欠伸を伴う眼瞼ミオクローヌス

レジストリの登録は3例である。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。600名

（有効回答率：48%）の回答から本疾患は70例であった。google formを用いた二次調査では現在34例の回答がある。有病率は予想より高かった。初発年齢は90%以上が10歳以下、発作がもっとも多かった時期は学童期前半で、大多数で日単位で生じていた。抗てんかん薬ではVPAやESMの奏功が多く報告された。今回の調査における結果では、概ね全ての症例で診断基準案を満たしており案は妥当であると考えられた。現在も年単位以上の発作がある症例が60%程度あり、指定難病指定への準備が必要であると考えられた。（白石）

・外傷によるてんかん

本年度はレジストリに3例の追加登録があり、45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。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。（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730例（21.1%）で染色体検査（CGHアレイを含む）の結果が登録されており、そのうち「異常あり」は184例（全症例の5.3%、検査結果登録例の25.2%）であった。160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86症例（53.8%）を占めた。てんかん分類は、West症候群：43例が最多であった。2021年10月からCGHアレイが保険適用となったことから、今後CGHアレイでてんかんの原因が特定されるケースが増えると予測される。（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4年3月現在での登録症例は3506例である

(資料II-9)。2021年12月に研究計画書を一部改定した。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2209例について発作および併存症の重症度を検討したところ、1851例が難病法の基準に該当し、てんかんに関する指定難病のリストにない疾患／症候群がいくつか存在し、また詳細な分類が可能でなかった症例に重症の症例があり、今後の症例の蓄積が期待された。発作に関する重症度の基準にも検討の余地があることがわかった (Inoue et al, Epileptic Disorder)。

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、井上)

4) 死因研究

てんかんの死因・死亡状況に関するレジストリを継続している。データを集積することにより、ケアの改善に資する。現在、11施設から74例が登録されており、死因の内訳は突然死SUDEP 19例、病死 32例、溺死 (入浴中・浴槽内) 6例、自殺 6例、てんかん重積5例、発作による外傷・転落死2例、不明4例であった。SUDEP例の死亡時の年齢は5～99歳まで広く分布していた。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12例と過半数を占めた (資料II-8)。SUDEPに関するこれまでの知見をまとめた総説を発表した。(神)

5) 病理研究

稀少難治性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。疾患レジストリ内に病理データを記入する項目を設けた。

RES-R 参加施設と非参加施設から病理組織診断依頼を受けた。本年度は新たに 37 例の病理診断を行った。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。(柿田)

6) 稀少難治性てんかんの遺伝子解析

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ている。患者 DNA 検体を用い、RESR に登録された 166 遺伝子についてクリニカルエクソーム解析を行った。171 家系 524 例の検体を収集し、191 例のエクソーム解析を行ない、発端者 93 例について両親を含めた Sanger 法による validation を終えた。ACMG ガイドラインの分類では、Pathogenic 26 家系、Likely pathogenic 7 家系で、原因遺伝子同定率は 35.5%であった。166 遺伝子の診断同定率は既報告と同様であった。(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。成果は論文として公表された。(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。

てんかん診療における移行期医療の認識を調査することを目的に、医療/福祉関係者、学校/保育関係者、患者/家族に、1) 診療継続する適切な診療科とその理由、2) 成人科に移行するならその適切な時期、について無記名のアンケート調査を行ったところ、てんかん治療が成人期も必要な場合、患者/家族および学校/保育関係者の8割以上は小児期からの同一の施設でかつ同一の医師による診療継続が望ましいと考えていた。一方で、医療/福祉関係者の半数でのみ同一施設での診療継続が望ましいと考えていた。小児科医・小児神経科医が診療を継続することについて、患者/家族はこれまでの治療経過を理解している点を良い点として挙げた一方で、医療/福祉関係者と学校/保育関係者は成人期特有の疾患や救急診療の対応の困難さを悪い点として挙げた。成人診療科への移行時期としては、3群とも9割以上において高等学校/特別支援学校高等部卒業時から20歳頃と考えており、移行期時期としては18-20歳が適していると考えられた。このように、医療/福祉関係者、学校/保育関係者、患者/家族の間では、移行期医療に関して共通する考えも、相

反する考えもある。十分な情報提供を行ってメリット・デメリットを共有するとともに、患者/家族の家庭環境、居住地域の医療および福祉体制なども考慮し、画一的な移行期医療を進めるのではなく、患者/家族の抱える不安や課題を理解し解決しながら適切な成人期医療を提供することが医療/福祉関係者および学校/保育関係者に求められることがわかった。(菊池)

難病(とくに指定難病に関するてんかんを中心に)の患者およびその保護者に対して、主にWebを通じて講義および交流を複数回実施した。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。約6割の保護者が遠隔診療へ期待していること、てんかんアプリを使用したデータ共有によるてんかんオンライン診療での活用への期待、ミダゾラム類粘膜炎剤への関心の高さ、医療的ケア児に対する救急対応の地域医療体制、遠隔診療への期待などが浮き彫りになった。(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

家庭での入浴に関する調査および保育・療育・教育機関での水泳に関する調査を行い、小児てんかん全体では溺水の経験は比較的まれである(本調査対象では溺水無し)一方、Dravet症候群やWest症候群では高かった(5-7%)。これには発作頻度の高さ、入浴や水泳での発作誘発の多さも関連しているが、主治医から保護者への溺水のリスクについての説明は後者で低く、発作頻度、発作型等による個別化した対応と、主治医から保護者への溺水、入浴、水泳についての一層の説明と指導が溺水の予防に重要であると考えられた。(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。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はコロナ禍のため対面実施ができなかった。Webシステムを用いて実施する可能性を模索している。（井上、福山）

11) 啓発活動

第54回日本てんかん学会（2021年9月、ハイブリッド開催）にてシンポジウム「てんかんの稀少疾患」を組織し、会員への啓発を行った。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十分に開催できず、縮小、もしくはWEB開催にせざるをえなかった。ただWEBの利点を活かした広範囲の参加、チャットによる質疑応答、あるいは患者・家族・一般の方から募集したアート作品の展示をWEBあるいはギャラリーにて行う試みなどを行った（資料I-7）。なお、すべての指定難病疾患について難病情報センターホームページの情報改訂を行った。

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、登録された。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ことが可能となった。なお、指定難病に新たに1疾患を申請したが、認められなかった。

指定難病につき、法施行5年後の通知の修正に関する案を提出した。レノックス・ガストー症候群（144）、ウェスト症候群（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提案した。スタージ・ウェーバー症候群（157）および進行性ミオクロヌステんかん（309）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Mindsに依拠した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、ミダゾラム口腔溶液に関する患者家族会を対象にした調査、患者家族会と連携した溺水（入浴および水泳）に関するアンケート調査を行った。

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3506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74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。

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遺伝子を抽出してクリニカルエクソーム解析を行っている。

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、患者/家族の家庭環境、居住地域の医療および福祉体制などに配慮した画一的ではない取り組みが必要である。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提案を行った。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12疾患を小児慢性特定疾病に申請し、承認された。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、死因レジストリは、遺伝子研究、病理研究も結果を含めて、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) 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 (2021) 106535. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2020.106535.
- 2) 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.

- 3) Inoue Y, Liao W, Wang X, Du X, Tennigkeit F, Sasamoto H, Osakabe T, Hoshii N, Yuen N, Hong Z. Safety and efficacy of adjunctive lacosamide in Chinese and Japanese adults with epilepsy and focal seizures: A long-term, open-label extension of a randomized, controlled trial. *Epilepsy Res.* 2021 Jun 29;176:106705. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2021.106705. Epub ahead of print. PMID:34246118.
- 4) Sauter M, Belousova E, Benedik MP, Carter T, Cottin V, Curatolo P, Dahlin M, D'Amato L, d'Augères GB, de Vries PJ, Ferreira JC, Feucht M, Fladrowski C, Hertzberg C, Jozwiak S, Lawson JA, Macaya A, Marques R, Nabbout R, O'Callaghan F, Qin J, Sander V, Shah S, Takahashi Y, Touraine R, Youroukos S, Zonnenberg B, Jansen A, Kingswood JC; TOSCA investigators. Rare manifestations and malignancies in tuberous sclerosis complex: findings from the Tuberous Sclerosis registry to increase disease awareness (TOSCA). *Orphanet J Rare Dis.* 2021 Jul 6;16(1):301. doi: 10.1186/s13023-021-01917-y. PMID: 34229737; PMCID: PMC8259106.
- 5) Kada A, Tohyama J, Shiraishi H, Takahashi Y, Nakagawa E, Akiyama T, Saito

- AM, Inoue Y, Kato M. A Single-Arm Open-Label Clinical Trial on the Efficacy and Safety of Sirolimus for Epileptic Seizures Associated with Focal Cortical Dysplasia Type II: A Study Protocol. *Kurume Med J.* 2021 Jun 15. doi: 10.2739/kurumemedj.MS662007. Epub ahead of print. PMID: 34135202.
- 6) Epi25 Collaborative. Electronic address: jm4279@cumc.columbia.edu; Epi25 Collaborative. Sub-genic intolerance, ClinVar, and the epilepsies: A whole-exome sequencing study of 29,165 individuals. *Am J Hum Genet.* 2021 Jun 3;108(6):965–982. doi: 10.1016/j.ajhg.2021.04.009. Epub 2021 Apr 30. PMID:33932343; PMCID: PMC8206159.
 - 7) Yoshitomi S, Hamano SI, Hayashi M, Sakuma H, Hirose S, Ishii A, Honda R, Ikeda A, Imai K, Jin K, Kada A, Kakita A, Kato M, Kawai K, Kawakami T, Kobayashi K, Matsuishi T, Matsuo T, Nabatame S, Okamoto N, Ito S, Okumura A, Saito A, Shiraishi H, Shirozu H, Saito T, Sugano H, Takahashi Y, Yamamoto H, Fukuyama T, Kuki I, Inoue Y. Current medico-psycho-social conditions of patients with West syndrome in Japan. *Epileptic Disord.* 2021 Aug 1;23(4):579–589. doi:10.1684/epd.2021.1301. PMID: 34269179.
 - 8) Nishida T, Usui N, Inoue Y, Takahashi Y. Psychiatric outcome of temporal lobe epilepsy surgery: A prospective, 2-year follow-up study. *Epilepsy Behav.* 2021 Sep;122:108216. doi: 10.1016/j.yebeh.2021.108216. Epub 2021 Jul 26. PMID:34325156.
 - 9) Nitta N, Usui N, Kondo A, Tottori T, Terada K, Kasai Y, Takahashi Y, Nozaki K, Inoue Y. Neuropsychological outcomes after frontal lobectomy to treat intractable epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2021 Oct;123:108240. doi:10.1016/j.yebeh.2021.108240. Epub 2021 Aug 7. PMID: 34375803.
 - 10) Sato W, Usui N, Sawada R, Kondo A, Toichi M, Inoue Y. Impairment of emotional expression detection after unilateral medial temporal structure resection. *Sci Rep.* 2021 Oct 18;11(1):20617. doi: 10.1038/s41598-021-99945-y. PMID: 34663869; PMCID: PMC8523523.
 - 11) Koko M, Krause R, Sander T, Bobbili D R, Nothnagel M, May P, Lerche H; Epi25 Collaborative. Distinct gene-set burden patterns underlie common generalized and focal epilepsies. *EBioMedicine.* 2021 Oct;72:103588. doi:10.1016/j.ebiom.2021.103588. Epub 2021 Sep 24. PMID: 34571366; PMCID:PMC8479647.
 - 12) Epi25 Collaborative. Electronic address: jm4279@cumc.columbia.edu; Epi25 Collaborative. Sub-genic intolerance, ClinVar, and the epilepsies: A whole-exome sequencing study of 29,165 individuals. *Am J Hum Genet.* 2021 Oct 7;108(10):2024. doi: 10.1016/j.ajhg.2021.08.008. Erratum for: *Am J Hum Genet.* 2021 Jun 3;108(6):965–982. PMID: 34626584; PMCID: PMC8546036.
 - 13) Kato M, Kada A, Shiraishi H, Tohyama J, Nakagawa E, Takahashi Y, Akiyama T, Kakita A, Miyake N, Fujita A, Saito AM, Inoue Y. Sirolimus for epileptic seizures associated with focal cortical

- al dysplasia type II. Ann Clin Transl Neurol. 2022 Feb;9(2):181-192. doi: 10.1002/acn3.51505. Epub ahead of print. PMID:35040598.
- 14) Inoue Y, Sumitomo K, Matsutani K, Ishii M. Evaluation of real-world effectiveness of perampanel in Japanese adults and older adults with epilepsy. Epileptic Disord 2022; 24 (1): 123-132. doi: 10.1684/epd.2021.1369 PMID: 34782307.
- 15) Inoue Y, Hamano SI, Hayashi M, Sakuma H, Hirose S, Ishii A, Honda R, Ikeda A, Imai K, Jin K, Kada A, Kakita A, Kato M, Kawai K, Kawakami T, Kobayashi K, Matsuishi T, Matsuo T, Nabatame S, Okamoto N, Ito S, Okumura A, Saito A, Shiraishi H, Shirozu H, Saito T, Sugano H, Takahashi Y, Yamamoto H, Fukuyama T, Kuki I. Burden of seizures and comorbidities in patients with epilepsy: a survey based on the tertiary hospital-based Epilepsy Syndrome Registry in Japan. Epileptic Disord. Epileptic Disord. 2022 Feb 1;24(1):82-94. doi: 10.1684/epd.2021.1361 PMID: 35118943
- 16) Yamamoto Y, Inoue Y, Usui N, Imai K, Kagawa Y, Takahashi Y. Therapeutic drug monitoring for rufinamide in Japanese patients with epilepsy: Focus on drug interactions, tolerability, and clinical effectiveness. Ther Drug Monit. 2022 Feb 21. doi: 10.1097/FTD.0000000000000977. Epub ahead of print. PMID: 35213526.
- 書籍
- 1) 井上有史、池田仁編。新てんかんテキスト 改訂第2版。南江堂、2021
- 2) 井上有史監訳。Bureau M, Genton P, Dravet Ch, Delgado-Escueta AV, Guerrini R, Tassinari CA, Thomas P, Wolf P. Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence, 6th edition, John Libbey, 2019:てんかん症候群:乳幼児・小児・青年期のてんかん学 第6版、中山書店、2021
- 発表・講演等
- 1) Inoue Y. EEG in Epilepsy. ASEPA workshop, Practical Use of EEG. AOEC 2021, Fukuoka (Web), 2021.6.10
- 2) Inoue Y. Exhibition “Art around epilepsy” at annual meeting of the Japan Epilepsy Society. AOEC 2021, Fukuoka (Web), 2021.6.13
- 啓発・教育に関わる活動
- 第54回日本てんかん学会 (2021.9、WEB) にて、シンポジウム「てんかんの稀少疾患」を組織し、会員に啓発した。
- てんかん患者家族相談会、日本てんかん協会静岡県支部、沼津、2022.2.27
- 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

小児慢性特定疾病

ビタミン B6 依存性てんかん

疾患概念

ビタミン B6 依存性てんかんは、ビタミン B6（ピリドキシンまたはピリドキサルリン酸）の投与によりてんかん発作が消失または著明に改善し、その後も発作抑制のためにビタミン B6 治療の継続が必要なたんかんの総称である。ピリドキシン依存性てんかん（ALDH7A1 欠損症）、ピリドキサル依存症（PNP0 欠損症）、PLPHP 欠損症（PLPBP 欠損症）に分類される。発症時期は主に乳児期から幼児期早期で、焦点発作、強直間代発作、ミオクロニー発作、てんかん性スパズムなど多彩なたんかん発作を認め抗てんかん薬治療に抵抗性である。様々な程度の知的発達症、自閉スペクトラムなどの神経発達症を伴う。

疫学

詳細な疫学情報はないが、まれであり小児患者数は国内で約 200 人と推測される。

病因

ALDH7A1、PNP0、PLPBP（PROSC）の遺伝子の変異が報告されている。

臨床症状

発症時期は新生児期から幼児期早期で、特に乳児期までの発症が多く、2 歳以上の発症は稀である。てんかん発作は焦点発作、強直間代発作、ミオクロニー発作、てんかん性スパズムなど多彩である。

診断

主に新生児期から乳児期に発症し、ビタミン B6 製剤（ピリドキシンまたはピリドキサルリン酸）の投与で、発作の顕著な減少または消失を認めるのが特徴である。臨床症状から本症を疑った場合、代謝マーカー検査、遺伝子検査を行う。現在、ALDH7A1、PNP0、PLPBP（PROSC）遺伝子の変異による例が報告されている。代謝マーカーの異常や遺伝子の変異を認めた場合に診断する。

診断の際の留意点／鑑別診断

ビタミン B6 製剤以外でのてんかん治療が一時的・部分的に効果があることもあり注意が必要である。脳波はサプレッションバースト、全般性徐波、焦点性異常などを認めるが、異常を認めない場合でも本症を否定できない。また、頭部 MRI は特記すべき所見を認めない場合も、脳萎縮、白質信号異常、髄鞘化遅延などを認める場合もある。これらのことから、臨床所見のみでの診断は困難で、ビタミン B6 依存性てんかんを呈する疾患の代謝マーカー検査・遺伝子解析を必要とする。

高プロリン血症 2 型、低ホスファターゼ症、先天性 GPI 欠損症も、症状の一部としてビタミン B6 依存性てんかんを呈するため、鑑別が必要である。

合併症

様々な程度の知的発達症、自閉スペクトラム症などの神経発達症を伴う。

治療

ビタミン B6 の投与を行う。各種抗てんかん薬は無効なことが多い。

予後

ビタミン B6 治療が有効であるが、治療中断によりてんかん発作が再発することがあり、継続的な治療を要する。

成人期以降の注意点

ビタミン B6 治療の中断によりてんかん発作が再発することがあり注意を要する。神経発達症を伴う場合は成人期に認める障害に応じた治療・ケアを行う。

診断の手引き

A. 主要臨床症状

発症時期は新生児期～乳児期で2歳以上の発症は稀である。

てんかん発作は、強直間代、意識減損を伴う焦点発作、てんかん性スパズム、ミオクロニー発作など多彩で、抗てんかん薬治療に抵抗する（註1）。

ビタミン B6 製剤（ピリドキシンまたはピリドキサルリン酸）の投与で、発作が顕著に減少または消失する。

B. 検査所見

1. 代謝マーカー

ピリドキシン依存性てんかん（ALDH7A1 欠損症）、PNPO 欠損症に特徴的な代謝マーカーの異常を認める（註2）。

2. 遺伝子

ALDH7A1 遺伝子、PNPO 遺伝子、PLPBP 遺伝子（PROSC 遺伝子）のいずれかに変異を認める。

診断

A. の1、2、3で本症を疑い、B. の1、2のいずれかを満たすとき、診断を確定する。

註1:一時的に抗てんかん薬が有効な場合がある。

註2:ピリドキシン依存性てんかん（ALDH7A1 欠損症）では、 α -アミノアジピン酸セミアルデヒドデヒド（ α -AASA）上昇（尿・血清・髄液）、ピペコリン酸上昇（血清・髄液）、尿中6-オキシピペコリン酸上昇を認める。PNPO 欠損症では血清ピリドキサミン/4-ピリドキシン酸比上昇を認める。PLPBP 欠損症（PLPBP 欠損症）では特異的な代謝マーカーは知られていない。

小児慢性特定疾病

視床下部過誤腫症候群

疾患概念

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高率に合併し、また半数以上に知的発達障害、攻撃性、易刺激性、多動などを特徴とする行動異常を併発し、特徴的な症候群を呈する。

疫学

海外からの報告では、視床下部過誤腫の有病率は5～10万人に1人、てんかんを生じた視床下部過誤腫は20万人に1人と言われており、これらのデータが一般的に使用されている。国内における疫学調査に基づくデータはない。

病因

視床下部過誤腫は、先天性の奇形病変であり、胎生30～40日くらいには発生すると言われている。いくつかの遺伝子異常（Gli3、OFD1など）が指摘されているが、詳細な発生原因は解明されていない。

病理・病態

視床下部過誤腫そのものにてんかん原性があり、付着する視床下部を介しててんかん性放電が伝播することにより、笑い発作を生じる。その他の発作型は、さらに多様な脳の部位に伝播して生じる（二次性てんかん原性）と言われているが、このメカニズムの詳細は不明である。また、知的発達障害、行動異常の発生メカニズムについても、詳細は解明されていない。

思春期早発症については、視床下部過誤腫内の内分泌ホルモンに係わるニューロンからのホルモン分泌が、血行性に下垂体へ伝わることにより生じるとされているが、不明な点も多い。詳細は、他項（内分泌疾患『思春期早発症』）を参照。

臨床症状

てんかんと思春期早発症を主症状とする。てんかんは、笑い発作という、非常に特徴的なてんかん発作を特徴とする。笑い発作のみならず、その他のさまざまな発作型（焦点起始発作、強直発作、強直間代発作など）も高率に併発する。また、様々な程度の知的発達障害、独特な行動異常（暴力性・攻撃性、易刺激性、多動など）も高率に併発する。思春期早発症については、他項（内分泌疾患『思春期早発症』）を参照。

検査所見

頭部MRI:視床下部に付着する腫瘤性病変。付着側は、片側、両側ともにありうる。造影効果は認めない。内部の信号強度は均一であることがほとんどだが、まれに不均一な信号を呈することや、

内部に嚢胞を伴うこともある。

脳波：発作時、発作間欠期ともに、てんかん性異常が認められるのは半数にとどまる。認められるてんかん性異常についても、特異的な所見はない。

内分泌ホルモン：思春期早発症に関することは、他項（内分泌疾患『思春期早発症』）を参照

診断

特徴的な笑い発作があり、画像所見（特に MRI）により視床下部過誤腫が確認できれば診断可能である。

診断の際の留意点／鑑別診断

1. 笑い発作の診断において、画像所見が明らかであれば、脳波所見（脳波異常）は必須ではない。
2. 笑い発作はその他のてんかん（前頭葉てんかん、側頭葉てんかん、頭頂葉てんかんなど）でも生じうるため、本症と鑑別するためには、視床下部の詳細な画像検索が重要である。
3. 視床下部過誤腫が認められ、笑い発作がない場合、視床下部過誤腫以外にてんかん原性となる病変、てんかん症候群がないかどうかの鑑別が必要となり、その他の原因が除外されれば、本症に該当して良い。ただし、確定診断のためには、発作時 SPECT や頭蓋内電極（深部電極を含む）精査等により視床下部過誤腫が原因であると確認することが望ましい。
4. 視床下部近傍に発生するその他の腫瘍性病変（神経膠腫、頭蓋内咽頭腫）も鑑別診断の対象となりうるが、これらの病変では笑い発作を生じることなく、鑑別のための造影 MRI の必要度は高くない。

合併症

ある種の遺伝子症候群（Pallister-Hall 症候群、口・顔・指症候群など）では、多指症、顔面形成異常、泌尿生殖器異常など、様々な身体奇形を合併しうる。

治療

てんかんの治療は、基本的に抗てんかん薬による発作抑制であるが、視床下部過誤腫による笑い発作は、極めて薬剤抵抗性であり、薬物治療の効果はほとんど期待できない。発作頻度が高頻度である場合や笑い発作以外の発作型を有する場合、発作の頻度や程度の緩和は、ある程度得られる事がある。

てんかん発作（特に笑い発作）の根治には、視床下部過誤腫そのものに対する外科的治療を要する。本邦では、定位的焼灼術（定位温熱凝固術）の優れた治療効果、安全性が報告されている。

予後

笑い発作は、外科治療により高率に消失できる。笑い発作以外の発作については、時期が遅ければ、外科治療によって改善できなくなる可能性が高くなる。知的発達障害は、重度が高いほど外科治療による改善に乏しく、生涯にわたり永続する。行動異常は、外科治療により発作抑制効果が高い場合、改善する見込みがある。

成人期以降の注意点

その他の発作型、知的障害が残存した場合、成人期以降に改善する見込みはほとんどなく、長期にわたる治療、介護・療育が必要となる。

診断の手引き

A. 主要臨床症状

笑い発作

その他の様々なたんかん発作

知的発達障害

行動異常（攻撃性・暴力性、易刺激性、多動など）

思春期早発症

B. 重要な検査所見

頭部 MRI：視床下部に付着する腫瘤性病変。付着側は、片側、両側ともにありうる。造影効果は認めない。内部の信号強度は均一であることがほとんどだが、まれに不均一な信号を呈することや、内部に嚢胞を伴うこともある。

脳波：約半数では異常を認めない。異常が認められる場合には、局所性、全般性のいずれも生じうる

血液検査：思春期早発症に関する内分泌ホルモン値については、他項（内分泌疾患『思春期早発症』）を参照。

診断

A. の 1 かつ B. の 1 を満たすとき、本症と診断する。

B. の 1 があり、A. の 1 がなく、A. の 2 がある場合、他の原因によるてんかんが除外できれば、本症と診断できる。

- 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、発作コントロールが難しく、知的予後が不良なてんかん症候群が複数ある。近年、発達性てんかん性脳症と呼ばれ、原因は一部共通することはあるが、多くは異なり、発作症状や脳波の特徴、治療方法も異なるため、異なる疾患の集合体である。ここでは、こうした症候群のうち、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を取り上げた。

1) レノックス・ガストー症候群 (Lennox-Gastaut 症候群) : 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、②睡眠時の速律動、全般性遅棘徐波複合といった特徴的な脳波所見がある、③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。発症前の発達は、重度の遅れがある場合から正常発達までである。好発年齢は 1 歳以下で、2 歳以上は稀である。その発作は特異であり、座位や立位では頭部を一瞬垂れることから、日本では點頭発作と呼ばれている。以前はミオクロニー発作に分類されたり、強直発作に近いということで強直スバ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「てんかん性スバズム (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 療法やビ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 : 重症の発達性てんかん性脳症。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、ES を主要発作型とする。焦点発作を伴うこともある。脳波ではサプレッション・バーストパターンが覚醒時・睡眠時を問わず出現する。脳形成異常や遺伝子変異など原因は多様。発達に伴い、ウエスト症候群やレノックス・ガストー症候群へと年齢的変容を示す。

4) 早期ミオクロニー脳症： 生後 1 か月以内（まれに 3 か月以内）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、ES 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 か月未満の児におこるてんかん性脳症で、発作中に脳波焦点が対側または同側の離れた部分に移動してそれに相応する多様な焦点性運動発作を示し、後に多焦点性の発作がほぼ連続するようになる。発作焦点部位の移動に伴い、眼球・頭部の偏位、瞬目、上下肢や顔面・口唇・口角・眼球の間代や部分強直、咀嚼、無呼吸、顔面紅潮、流涎、あるいは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、ES やミオクローヌスを示すことはほばない。既存の抗てんかん薬やステロイド、ビタミン剤、ケトン食などは無効で、臭化カリウムが最も有効であるが、発作予後、発達予後ともに極めて不良であり、重度の精神運動発達遅滞となる。発症時の頭部 MRI には異常はない。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、STXBP1、DNM1、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： これまで、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きた。症候性の中に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して含まれる。しかし、近年の遺伝子検査技術の進歩に伴い ARX、STK9/CDKL5、SPTAN1、STXBP1 などの遺伝子変異が発見される症例も報告されている。潜因性とされてきた患者の病態は多様である可能性があり、今後の解明が必要である。

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、STXBP1、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ている。

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。精神発達遅滞は、90%以上に合併する。失調や睡眠障害を呈することも多い。

強直発作は睡眠時に比較的多く認められ、体幹筋を中心に左右対称性に筋収縮を認める数秒から1分程度の発作で、脳波には10～20Hzの両側全般性の速波（速律動）が出現する。経過の最後まで残る中核的な発作で、頻度は多い。非定型欠伸発作は意識が軽く減損する発作で、ミオクローヌスが不規則に出現したり、ごく短い強直を伴ったりすることもある。持続時間は5～30秒程度が多く、2～2.5Hz前後の全般性遅棘徐波を呈する。ときに、数時間から数か月間という長期にわたり持続して、非けいれん性てんかん重積状態になることもある。脱力発作は、重力に抗して頭部や身体を支えている筋群の緊張が一瞬失われる発作で、頭部の屈曲や突然の転倒を引き起こし、頭部や顔面に受傷することも多い危険な発作である。

発作以外の症状では、知的障害をほぼ全例に認め、多くは中等度以上の知的障害で、自立は困難である。運動失調や痙攣性麻痺などによる歩行障害、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か月で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ESで、約5～40秒周期（約10秒程度が多い）で出現する極短時間の四肢の筋攣縮（座位では一瞬の頭部前屈を伴う）が特徴である。ESはその体幹の動きの方向より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、ES開始当初より時間と共に徐々にESの動きの程度が弱くなる。治療の過程や年齢で単発のESが混在してくることがある。

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か月以内、特に新生児期にES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か月で消失する。時に全身性

ミオクローヌス、後に強直発作や反復する ES 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。血液・生化学・尿検査では特異的所見はない。画像検査では、初期には異常なく、進行すると脳萎縮を示す。脳形成異常がみられることもある。

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、眼瞼のぴくつきや眼球の間代、上下肢や顔面・口角の間代や強直、咀嚼、強直間代発作など多様に変化し、無呼吸、顔面紅潮、流涎などの自律神経症状を高頻度に伴い、特に無呼吸発作は初期には半数で認められ、経過中には4分の3の症例で認められる。発作の部位と症状は、移動する脳波焦点に相応する。発作は次第に頻度を増し、2-5日間群発して頻発する。ほぼ持続的に頻発する発作は1か月から1歳くらいまで続き、発達の遅れが顕在化する。その後は、発作は頻発しなくなる。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。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。血液・生化学的検査には特異的所見はない。画像検査では初期には異常なく、進行すると脳萎縮を示す。

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) ウエスト症候群：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：根治的な治療法はない。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) 早期ミオクローニー脳症： 通常の抗てんかん薬やホルモン治療 (ACTH など)、ケトン食療法などが行われるが、極めて難治である。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。Erratic myoclonus は数週間あるいは数か月後に消失するが、焦点発作は持続し、治療抵抗性である。

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) は無効なことが多く、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。有効の報告例が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の有効例が報告されている。

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、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) ウエスト症候群：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か月で消失するが、焦点起始発作は難治で、最重度の知的障害、運動障害が認められる。
- 5) 遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん：発症前は正常発達だが、てんかん発作は難治で、発作予後、発達予後ともに不良なことが多い。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 令和元年度の医療受給者証保持者数 404人（指定難病144—148を合わせて）

- 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（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。）
- 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（KCNT1などの遺伝子異常が見つかる例がある一方で原因不明の例もある。）

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、必ずしも寛解しない。発作抑制ができた場合でも障害は残る。）
- 4) 早期ミオクロニー脳症：未確立（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（難治で、通常の抗てんかん薬で寛解することとは難しい。）

4. 長期の療養

- 1) レノックス・ガストー症候群：必要（精神運動発達遅滞を呈することが多く、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、発達予後ともに不良で、最重度の知的障害、運動障害を伴う。）
- 5) 遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん：必要（発作予後、発達予後ともに不良なことが多い）

5. 診断基準

あり（研究班が作成し学会が承認した診断基準あり。）

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、及び障害者総合支援法における障害支援区分、「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

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

○ 情報提供元

「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 客員研究員 井上有史

分担研究者 大阪大学大学院医学系研究科小児科学科小児科学講師 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

<診断基準>

<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の診断基準>

発達性てんかん性脳症は、それぞれ異なる疾患であり、個別の診断基準がある。

1) レノックス・ガストー症候群の診断基準

Definite、Probable を対象とする。

A. 症状

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

B. 発作症状

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

C. 検査所見

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

D. 鑑別診断

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

<診断のカテゴリー>

Definite： Aの3項目＋Bの3項目＋Cの1を満たすもの

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

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

※遺伝学的検査に特異的なものはない。

2) ウエスト症候群の診断基準

Definite、Probableを対象とする。

A. 症状

1. 発症年齢は生後2歳未満（多くは3～11か月）。
2. シリーズ形成しやすい、覚醒直後に好発するてんかん性スパズム（ES）：約5～40秒周期（約10秒程度が多い）で出現する極短時間の四肢の筋攣縮（座位では一瞬の頭部前屈を伴う。）がある。

3. 精神運動発達の停滞ないし退行：ES の発症と前後してみられる。

B. 検査所見

1. 生理学的検査：発作間欠期脳波所見でヒプスアリスミアがみられる。

C. 鑑別診断

乳児ミオクロニーてんかん、身震い発作、習慣性行動を鑑別する。

<診断のカテゴリー>

Definite：Aの3項目とBを満たすもの

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

Possible：Aの1、2のみ満たすもの

3) 大田原症候群の診断基準

Definite を対象とする。

A. 症状

生後3か月以内、特に新生児期に発症するES。焦点発作を合併することもある。

B. 検査所見

脳波所見：発作間欠時に覚醒時と睡眠時で持続するサプレッション・バーストパターン（ただし脳波が睡眠時しか記録できず、覚醒時にもサプレッション・バーストパターンが持続すると推測される症例は含まれる）。

C. 鑑別診断

早期ミオクロニー脳症、ウエスト症候群を鑑別する。

<診断のカテゴリー>

Definite：AとBを満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの

※遺伝学的検査として、STXBP1、ARX、KCNQ2、SCN2A などの遺伝子の変異が報告されている（ただし、遺伝子変異を認めない症例は多い）。

4) 早期ミオクロニー脳症の診断基準

Definite を対象とする。

A. 症状

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

B. 検査所見

1. 生理学的検査：脳波では正常な背景活動や睡眠活動はなく、覚醒、睡眠ともにサプレッション・バーストパターンを示す。覚醒時には明瞭でなく、睡眠時にのみ見られることもある。

C. 鑑別診断

新生児期の種々の脳症、大田原症候群を鑑別する。

<診断のカテゴリー>

Definite：生後1か月未満（まれに3か月以内）の児にAの1と2およびB 1を認め、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの

※遺伝学的検査では、一定した遺伝子変異は知られていない。

5) 遊走性焦点発作を伴う乳児てんかんの診断基準

Definite を対象とする。

A. 症状

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

B. 検査所見

1. 生理学的検査：初期にはてんかん性波はまれで、背景波が徐波化を示す。その後、多焦点性棘波が出現する。発作中には脳波焦点が対側又は同側の離れた部分に移動し、一つの発作時発射が終わる前に次の発作時発射がはじまる。

C. 鑑別診断

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

<診断のカテゴリー>

Definite：生後6か月未満の児にA 1とB 1を認め、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの

※遺伝学的検査では、KCNT1、SCN1A、SCN2Aなどの変異が報告されている（ただし、認めない症例も多い）。

<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、及び障害者総合支援法における障害支援区分、精神症状・能力障害二軸評価を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級（※1） 能力障害評価（※2）

1 級程度の場合 1～5 全て

2 級程度の場合 3～5 のみ

3 級程度の場合 4～5 のみ

「G40 てんかん」の障害等級（※1）の等級を確認し、能力障害評価（※2）の該当性を確認する。

※1 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（略）

※2 精神症状・能力障害二軸評価（略）

157 スタージ・ウェーバー症候群

○ 概要

1. 概要

スタージ・ウェーバー症候群は、頭蓋内の軟膜毛細血管奇形と、顔面のポートワイン母斑、眼の緑内障を有する神経皮膚症候群の一つであり、難治性てんかん、精神発達遅滞、運動麻痺、視力・視野障害、片頭痛などが問題となる。

2. 原因

原因不明。近年、GNAQ 遺伝子の変異が報告され、病態への関与が推定されている。GNAQ 遺伝子変異は頭蓋内軟膜毛細血管奇形及びポートワイン母斑（毛細血管奇形）の発生に関連するものと考えられる。GNAQ 遺伝子変異は皮質静脈の形成不全や毛細血管奇形下脳実質の皮質形成にも関与することが示唆されるが確定的ではない。

3. 症状

頭蓋内軟膜毛細血管奇形、ポートワイン母斑（毛細血管奇形）、緑内障の三所見が重要。臨床的には難治性てんかん、精神発達遅滞、片麻痺の出現、視力・視野障害及び片頭痛が問題になる。難治性てんかんは約 50%が抗てんかん薬ではコントロール不良であり、てんかん外科治療も考慮される。10～20%は内科的治療と外科治療を行っても極めて難治に経過する。

精神発達遅滞は約 30～60%に見られ、てんかん発作の重症度及び頭蓋内軟膜毛細血管奇形の範囲に比例する。注意欠如多動症は小児の 40%に、精神症状は成人の 50%におよぶ。

頭蓋内軟膜毛細血管奇形下の脳皮質が虚血に陥るため運動麻痺などの局所症状を呈することもある。

緑内障は 30～70%にみられるが、原因は様々な説があり明確ではない。顔面ポートワイン母斑を認める例や頭蓋内軟膜毛細血管奇形が前方に位置する例で著明となり、失明などが問題となる。

脈絡膜血管腫は 40～50%にみられ、視力低下および視野欠損の原因になる。

片頭痛は 30～45%に認められる。片頭痛に伴った一過性視症状や運動麻痺がみられることがある。

4. 治療法

難治性てんかんに対しては、抗てんかん薬による治療が行われ、約 50～60%の症例で効果を認めるが、薬剤抵抗性を示す場合が少なくない。抗てんかん薬の効果が認められない患者に対しては焦点切除術も考慮される。広範に頭蓋内軟膜毛細血管奇形の存在する場合には手術治療も困難である。広範囲の頭蓋内軟膜毛細血管奇形による難治性てんかんに対しては多脳葉切除（離断）術や半球離断術が行われるが、その後に運動麻痺を後遺症として残すことがある。

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

緑内障に対する内科的治療の効果は限定的である。通常は隅角切開術や線維柱帯切開術が行わ

れる。しかし効果は症例によっては乏しく、線維柱帯切開術やインプラント手術などの追加を要することがある。

5. 予後

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

○ 要件の判定に必要な事項

1. 令和元年度の医療受給者証保持者数
100 人未満
2. 発病の機構
不明（遺伝子異常が推定されている。）
3. 効果的な治療方法
未確立（根治治療はない。対症的にてんかんに対する内科的治療及び外科治療が行われている。）
4. 長期の療養
必要（てんかん治療の継続、軽度のものまでを含めると知能障害が約 60%の例でみられる。）
5. 診断基準
あり（研究班作成の診断基準あり。）
6. 重症度分類
以下に示すいずれかを満たす際に対象とする。
 - a. 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、及び障害者総合支援法における障害支援区分、「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級	能力障害評価
1 級程度の場合	1 ～ 5 すべて
2 級程度の場合	3 ～ 5 のみ
3 級程度の場合	4 ～ 5 のみ
 - b. 運動麻痺：modified Rankin Scale 3 以上に該当する患者を対象とする。
 - c. 視力・視野障害：II 度、III 度、IV 度の者を対象とする。

○ 情報提供元

「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・神経医療センター客員研究員 井上 有史
研究分担者 順天堂大学脳神経外科先任准教授 菅野 秀宣

<診断基準>

Definite（確定診断例）を対象とする。

スタージ・ウェーバー症候群の診断基準

A 基本所見

1. MRI 上の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. 脈絡膜血管腫又は緑内障

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

<診断のカテゴリー>

Definite（確定診断例）：Aの1又は2を含む1項目以上を満たし、かつBの2項目以上を有するもの。

C. 参考所見

1. 画像検査所見
 - ① MRI：ガドリニウム増強において明瞭となる頭蓋内軟膜毛細血管奇形、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
 - ② CT：脳内石灰化
 - ③ SPECT：頭蓋内軟膜毛細血管奇形部位の低血流
 - ④ FDG-PET：頭蓋内軟膜毛細血管奇形部位の低糖代謝
2. 生理学的所見
脳波：患側の徐波、又はてんかん性活動

<重症度分類>

以下に示す a、b、c のいずれかを満たす場合に対象とする。

a. てんかん及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、及び障害者総合支援法における障害支援区分、精神症状・能力障害二軸評価を用いて、以下のいずれかに該当する患者を

対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級（※１） 能力障害評価（※２）

１級程度の場合 １～５全て

２級程度の場合 ３～５のみ

３級程度の場合 ４～５のみ

「G40 てんかん」の障害等級（※１）の等級を確認し、能力障害評価（※２）の該当性を確認する。

※１ 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（略）

※２ 精神症状・能力障害二軸評価（略）

b. 運動麻痺

下記の modified Rankin Scale (mRS) にて３以上の者を対象とする。

日本版 modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書

modified Rankin Scale → 参考にすべき点

０ まったく症候がない 自覚症状および他覚徴候がともにない状態である

１ 症候は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 → 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 軽度の障害：発症以前の活動がすべて行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える → 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 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 → 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 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 → 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 重度の障害：寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする → 常に誰かの介助を必要とする状態である

６ 死亡

（日本脳卒中学会版）

c. 視力・視野障害

下記の重症度分類の II 度、III 度、IV 度の者を対象とする。

I 度：矯正視力 0.7 以上、かつ視野狭窄なし

II 度：矯正視力 0.7 以上、視野狭窄あり

III 度：矯正視力 0.7 未満、0.2 以上

IV 度：矯正視力 0.2 未満

注１：矯正視力、視野ともに、良好な方の眼の測定値を用いる。

注2：視野狭窄ありとは、中心の残存視野がゴールドマン I-4 視標で 20 度以内とする。

注3：視野検査は、ゴールドマン視野計及び自動視野計又はこれに準ずるものによる。

141 海馬硬化を伴う内側側頭葉てんかん

○ 概要

1. 概要

てんかん原性焦点を側頭葉の内側に有する部分てんかんで、かつ病理学的に海馬硬化を呈するもの。推定病因、臨床経過、発作症状、脳波所見、画像所見などがおおむね共通している。上腹部不快感などの前兆、強直や自動症を伴う複雑部分発作を認める。薬物治療に極めて抵抗するが、一側の海馬硬化症の場合は外科的治療の成績はよい。

2. 原因

不明。4～5歳以下の乳幼児期に先行損傷の既往（熱性けいれん、熱性けいれん重積、外傷、低酸素性脳症、中枢神経感染症など）をもつ症例が多いが、全例ではない。MRIで海馬硬化を示唆する海馬萎縮とFLAIR法での海馬の高信号を認める。海馬硬化及びてんかん原性が獲得される過程には、先行損傷、年齢、遺伝負因、形成障害など、多くの要因が複雑に関与していると考えられる。

3. 症状

上腹部不快感などの前兆の後に（前兆がない場合もある。）意識減損し、強直あるいは口や手などを動かす自動症を呈するてんかん発作を示す。発作自体の持続は数分程度であるが、発作後にもうろう状態となり、意識が清明となるまでに更に数分経過することが多い。ときに二次性全般化発作もみられる。記憶障害などの認知機能障害、抑うつ、精神病などの精神医学的障害を伴うこともある。

4. 治療法

抗てんかん薬による初期の薬物治療で発作がいったん寛解することもあるが、再発した後は難治に経過する。一側性の海馬硬化症の場合は、扁桃体、海馬及び海馬傍回を含む側頭葉内側構造を外科的に切除することにより約80%の症例で発作は消失するが、両側性での外科的治療は難しく、また、術後に発作が残存する場合には発作抑制は困難である。

5. 予後

外科的治療により発作が抑制された場合でも薬物治療の継続を必要とする症例は多く、長期経過で10～20%は再発する。なんらかの理由（両側海馬硬化など）で外科的治療を受けられない場合、又は外科的治療にても発作が抑制されなかった場合には、予後は不良である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 令和元年度の医療受給者証保持者数
約5,000人

2. 発病の機構
不明
3. 効果的な治療方法
未確立（両側海馬硬化症の場合には、発作抑制は困難である。）
4. 長期の療養
必要（発作が抑制されない場合には、生涯療養を必要とする。）
5. 診断基準
あり（研究班で作成し学会で承認された診断基準あり）
6. 重症度分類
研究班で作成し学会で承認された重症度分類に基づき、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及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 級程度の場合	1 ～ 5 すべて
2 級程度の場合	3 ～ 5 のみ
3 級程度の場合	4 ～ 5 のみ

○ 情報提供元

「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 客員研究員 井上有史

研究協力者 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター 臨床研究部長 臼井直敬

<診断基準>

両側海馬硬化を伴う内側側頭葉てんかんの診断基準

A. 症状

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

B. 検査所見

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

4. SPECT で側頭葉の低灌注を認める。

C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

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

<診断のカテゴリー>

Aの3と4、かつBの1と2が揃えば診断される。

なお、B1で両側性の海馬硬化が明瞭でないが、一側内側側頭葉の外科治療後に、対側に由来する発作が残存する症例も「両側海馬硬化を伴う内側側頭葉てんかん」に含まれるが、その際にはAの3と4を満たし、脳波、発作症状などから非切除側のてんかん原性が示唆される場合とする。

<重症度分類>

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

「G40 てんかん」の障害等級（※1） 能力障害評価（※2）

1 級程度の場合 1～5 全て

2 級程度の場合 3～5 のみ

3 級程度の場合 4～5 のみ

「G40 てんかん」の障害等級（※1）の等級を確認し、能力障害評価（※2）の該当性を確認する。

※1 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（略）

※2 精神症状・能力障害二軸評価（略）

○ 概要

1. 概要

ウンフェルリヒト・ルンドボルグ病 (Unverricht-Lundborg 病 : ULD)、ラフォラ病 (Lafora 病) 及び良性成人型家族性ミオクローヌスてんかん (benign adult familial myoclonus epilepsy : BAFME) は、進行性ミオクローヌスてんかん (progressive myoclonus epilepsy : PME) を呈し、難治に経過する。PME は、①不随意運動としてのミオクローヌス、②てんかん発作としてのミオクロニー発作及び全般強直間代発作、③小脳症状、④認知機能障害を 4 徴として進行性の経過を呈する遺伝性疾患群の総称であり、歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症などの脊髄小脳変性症、MELAS や MERRF などのミトコンドリア病、神経セロイドリポフスチン症などのライソゾーム病なども含む。しかし、ここでは、小児期から思春期に発症して成人以降も罹病期間が長い PME の中核疾患であるウンフェルリヒト・ルンドボルグ病、ラフォラ病、さらに、良性成人型家族性ミオクローヌスてんかんを扱う。

良性成人型家族性ミオクローヌスてんかんは、日本で多い進行性ミオクローヌスてんかんで、成人以降に発症して、当初症状は軽度でかつ緩徐に進行するが、高齢となり特に症状が悪化する。前者の特徴から「良性」の名称が使用されていたが、最近の研究からは進行性で、高齢となり特に症状が悪化し日常生活動作 (Activities of Daily Living : ADL) が低下することが明らかになっている。尚、診断基準のうち Definite および Probable の項目を満たし、かつ全般強直間代発作がない場合は、「皮質振戦 (cortical tremor)」という病名呼称が可能である。

2. 原因

ウンフェルリヒト・ルンドボルグ病、ラフォラ病は常染色体潜性遺伝 (劣性遺伝) を呈し、良性成人型家族性ミオクローヌスてんかんは浸透率の高い常染色体顕性遺伝 (優性遺伝) を呈する。後者は次世代の発症年齢の若年化も近年報告されている。ウンフェルリヒト・ルンドボルグ病は 21q に存在するシスタチン B (CSTB) の遺伝子変異 (EPM1) によるものが大多数である。ラフォラ病は、約 90% の患者で EPM2A (タンパク質は laforin) と EPM2B (タンパク質は malin) の変異が見出されるが、第 3 の原因遺伝子の存在も推定されている。良性成人型家族性ミオクローヌスてんかんでは、世界の地域と各病型により病因遺伝子は異なり、SAMD12、STARD7、MARCH6、YEAST2、TNRC6A、RAPGEF2 が報告されている。すべて共通してイントロンにおける TTTCA ならびに TTTTA からなる 5 塩基リピート伸長変異を認める。各病型により病因遺伝子は異なり、日本では SAMD12 が最も多く、次いで TNRC6A、RAPGEF2 が多い。

3. 症状

発症は、ウンフェルリヒト・ルンドボルグ病は 6～15 歳、ラフォラ病は 7～18 歳頃、そして良性成人型家族性ミオクローヌスてんかんは、成人以降に発症する。ウンフェルリヒト・ルンドボルグ病とラフォラ病は前述の 4 徴に加え、進行性かつ難治に経過すれば診断にそれほど難渋しな

い。しかし、時に若年ミオクロニーてんかん（juvenile myoclonic epilepsy：JME）などとの鑑別が困難な場合がある。ミオクローヌスが悪化すると、摂食や飲水、日常動作が困難になる。一方、良性成人型家族性ミオクローヌステんかんは①不随意運動としての振戦様ミオクローヌス、②てんかん発作としてのミオクロニー発作及び全般強直間代発作の2徴が主体で、当初症状は軽度でかつ緩徐に進行するが、高齢となり特に症状が悪化する。

4. 治療法

原因に対する根治療法は無く、てんかん発作やミオクローヌスに対する各種抗てんかん薬（バルプロ酸、クロナゼパム、フェノバルビタール、ゾニサミドなど）、抗ミオクローヌス薬（ピラセタム）による対症療法が主となる。ウンフェルリヒト・ルンドボルグ病とラフォラ病ではフェニトインは小脳症状を悪化させ、特にウンフェルリヒト・ルンドボルグ病では統計的には生命予後を悪化させるという北欧の報告があるものの、痙攣発作の重積時には急性期のみ一時的に使用する場合もある。しかしフェニトインの長期的な使用は推奨されない。また3疾患ともに、カルバマゼピンは時にミオクロニー発作を悪化させるという報告もある。最近、ピラセタムと同じアニラセタム系に属するレベチラセタム、さらに選択的 AMPA（ α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid）型グルタミン酸受容体（AMPA 受容体）拮抗剤であるペランパネルが皮質ミオクローヌスの抑制効果が高いことが示されている。

5. 予後

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

○ 要件の判定に必要な事項

1. 令和元年度の医療受給者証保持者数

約 3,000 人

2. 発病の機構

不明（ウンフェルリヒト・ルンドボルグ病の遺伝子変異はライソゾーム関連機能の変化を生じると推測されている。ラフォラ病では、グリコーゲン合成の調節機構が破綻し、異常なグリコーゲンやポリグルコサンが蓄積し、細胞内に封入体を形成するのではないかと推測されている。）

3. 効果的な治療方法

未確立（てんかん発作やミオクローヌスに対する対症療法が主となる。）

4. 長期の療養

必要（進行性である。）

5. 診断基準

あり（研究班で作成し学会で承認された診断基準）

6. 重症度分類

研究班で作成し学会で承認された重症度分類に基づき、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及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 級程度の場合	1 ～ 5 すべて
2 級程度の場合	3 ～ 5 のみ
3 級程度の場合	4 ～ 5 のみ

○ 情報提供元

「稀少てんかんに関する包括的研究」班

当該疾病担当 分担研究者 京都大学医学研究科てんかん・運動異常生理学講座 教授 池田昭夫

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

日本小児科学会、日本小児神経学会当該疾病担当者 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 プロジェクトリーダー 佐久間啓

<診断基準>

1) ウンフェルリヒト・ルンドボルグ病の診断基準

Definite、Probable を対象とする。

A. 症状

1. ミオクローヌス、てんかん発作で発症する。多くは6～16歳
2. 常染色体潜性遺伝（劣性遺伝）形式を呈する。
3. 発症数年後に小脳失調症状、認知機能障害が出現する。
4. 認知機能障害は軽度であることも多いが、経年的に悪化あるいは非進行性で経過する。

B. 発作症状

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

C. 検査所見

1. 脳波：基礎律動の軽度徐波化、全般性突発波、多棘波、光過敏性を認める。
2. 皮質反射性ミオクローヌスの所見：体性感覚誘発電位（somatosensory evoked potential：SEP）の早期皮質成分の巨大化（巨大SEP）、C反射、ジャークロックアベレージング（jerk-locked

averaging：JLA) 法で先行棘波を認める。

3. 頭部 MRI：橋、中脳、小脳の萎縮と軽度大脳萎縮を認める。

D. 鑑別診断

その他の進行性ミオクロヌスてんかんを呈する疾患、レノックス・ガストー症候群

E. 遺伝学的検査

EPM1 (CSTB) の異常

<診断のカテゴリー>

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

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

2) ラフォラ病の診断基準

Definite、Probable を対象とする。

A. 症状

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

B. 発作症状

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

C. 検査所見

1. 脳波：基礎律動の徐波化、全般性突発波、多棘波、光過敏性を認める。
2. 皮質反射性ミオクロヌスの所見：体性感覚誘発電位（somatosensory evoked potential：SEP）の早期皮質成分の巨大化（巨大SEP）、C反射、ジャークロックアベレージング（jerk-locked averaging：JLA）法で先行棘波を認める。
3. 皮膚・神経生検材料：ラフォラ小体の同定（ポリグルコサンを主とする過ヨウ素酸シッフ（periodic acid -Schiff）染色陽性・アミラーゼ非消化の凝集体）
4. アリルスルファターゼAの低下：特に緩徐進行性の経過をとる患者に認めることがある。

D. 鑑別診断

その他の進行性ミオクロヌスてんかんを呈する疾患、レノックス・ガストー症候群

E. 遺伝学的検査

EPMA 2 A、EPMA 2 B に病的変異を認める。

<診断のカテゴリー>

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

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

3) 良性成人型家族性ミオクロヌスてんかんの診断基準

Definite、Probable を対象とする。

A. 症状

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

B. 発作症状

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

C. 検査所見

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

D. 鑑別診断

その他の進行性ミオクロヌスてんかんを呈する疾患、レノックス・ガストー症候群

E. 遺伝学的検査

SAMD12、TNRC6A、RAPGEF2 に病的変異を認める。

＜診断のカテゴリー＞

Definite：Aの3項目＋Bの1項目以上＋Cの2項目＋Eを満たしたもの

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

＜重症度分類＞

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

「G40 てんかん」の障害等級（※1） 能力障害評価（※2）

1 級程度の場合 1 ～ 5 全て

2 級程度の場合 3 ～ 5 のみ

3 級程度の場合 4 ～ 5 のみ

「G40 てんかん」の障害等級（※1）の等級を確認し、能力障害評価（※2）の該当性を確認する。

※1 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（略）

※2 精神症状・能力障害二軸評価（略）

資料 I-7 教育・啓発活動

■井上有史

日本てんかん協会静岡県支部患者家族相談会、沼津、2022. 2. 27

■菊池健二郎

第 31 回埼玉県立小児医療センターてんかん教室、令和 3 年 10 月 9 日(土)

第 13 回埼玉県立小児医療センター小児神経セミナー、令和 3 年 12 月 4 日(土)

てんかんを持つ児童・生徒の学校生活への対応、令和 3 年度第 3 回養護教諭 5 年経験者研修、行田市、2021. 8. 19

■福山哲広

てんかん県民講座(市民公開講座)、2021 年 6 月 27 日

講演「てんかんと就労」、就労移行支援事業所、2021 年 8 月 31 日

講演「てんかんと学校生活」、特別支援学校教員・学校看護師対象、2021 年 5 月 11 日、8 月 24 日

■本田涼子

第 4 回パープルデー長崎 2021

患者・家族・一般の方から募集したアート作品の展示を長崎県美術館運河ギャラリーにて行った(2021/3/23-4/4)

■池田昭夫

第 1 回京都てんかん診療講演会「コロナ禍におけるきめ細やかなてんかん診療」(2022 年 2 月 17 日)(京都府立医科大学附属病院・京都府医師会・京都大学医学部附属病院の共催、京都府後援)、WEB 開催

■今井克美

第 8 回ドラベ症候群患者家族交流会、2021 年 6 月 20 日(日)、WEB

ケトン食療法、CDKL5 患者家族会、2021 年 12 月 5 日、WEB

■伊藤進

乳幼児てんかんの治療、対応、生活一食事療法、発作対応、保育園生活を含めて一、2021 年度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主催(2022/03/13)

子どものてんかんの基礎知識、子どものてんかんセミナー、日本てんかん協会東京都支部主催(2021/07/21)

てんかんと入浴・水泳一患者家族会共同調査より一、DFK2021、ドラベ症候群患者家族会主催(2021/06/20)

■加藤光広

家族会は COVID-19 の影響により開催できなかったが、てんかんの指定難病ガイド第 2 版を患者家族会に周知し、また、診療ガイドライン(案)についても意見を求めた。

■九鬼一郎

公私幼保合同研修 子どもの健康・安全研修会(大阪、2021 年 5 月 31 日)

OHANA 小児青年てんかん勉強と交流の会(大阪、2021 年 6 月 27 日)

臨床基本講座(大阪市立総合医療センター)：(2021 年 8 月 3 日)

小児てんかんに関する市民公開講座(大阪、web)：こどものひきつけ 2021“Online”てんか遠隔診療の現状：(2021 年 9 月 2 日～15 日)

OHANA 小児青年てんかん勉強と交流の会(大阪、2021 年 12 月 12 日)

医療的ケア児とその家族のためのてんかん講座：医療的ケア児家族へのてんかん講演&交流の会.

2022/3/19 (愛媛 Web)

パープルディ大阪：「てんかん発作の救急対応」をしっかりとさえる：(2022 年 3 月 26 日 web)

■小林勝弘

小児てんかんのトピックス 第 44 回 KMU 小児臨床研究会例会 教育講演. 大阪 online:2021, 5, 15

日本臨床神経生理学会 第 7 回脳波セミナー・アドバンスコース 講師 2021, 9, 3

■松石豊次郎

MECP2 重複症候群家族会設立記念交流会に参加した。

■松尾 健

てんかんに関する都民公開講座「てんかんのチーム医療 -多職種で支えるてんかん診療-」Web 配信
(2021 年 10 月 1 日-31 日)

■青天目信

第 6 回先天性 GPI 欠損症患者さんご家族交流会 臨床試験・今後の取り組み (2022/1/29)

■奥村彰久

小児科診療 UP-to-DATE 早産児ビリルビン脳症. ラジオ NIKKEI、2021 年 12 月 14 日放送

市民公開講座 てんかんを持つ子ども：健やかに育つために. 第 54 回日本てんかん学会学術集会.
2021. 9. 23-25. 名古屋

■齋藤貴志

てんかんの検査. 波 2021 年 8 月号 p4-12, 日本てんかん協会, 東京

国立精神・神経医療研究センター病院てんかんセンター 編：患者のギモンに答える！てんかん診療の
ための相談サポート Q&A pp39-40, 診断と治療社, 東京, 2021

小児期のてんかんの特徴とその対応. 2021 年度第 1 回てんかん診療支援コーディネーター研修会.
2021 年 8 月 1 日. ウェブ開催

■白石秀明

FM 北海道におけるてんかん啓発 CM 放送 (2022 年 3 月 1 日～3 月 31 日)

啓発テレビ放送(BS テレ東・教えて!ドクター家族の健康)

■白水洋史

視床下部過誤腫の診断と治療. 第 680 回日本小児科学会東京都地方会懇話会 (2022 年 3 月 12 日, Online)

■菅野秀宣

スタージウェーバー家族会、2022 年 3 月

II. 分担研究報告

医療/福祉関係者-学校/保育関係者-患者/家族に対する移行期医療に関するアンケート調査

分担研究者 菊池健二郎 埼玉県立小児医療センター神経科 科長

研究要旨

小児期発症てんかん診療において移行期医療は重要な問題であるものの、その円滑な実現に課題が残っているのが現状である。その背景には、患者/家族、小児科医、成人科医のそれぞれの立場において、小児期発症てんかん患者の移行期医療に対する不安や課題があるとされている。今回、患者/家族および医療/福祉関係者に加えて学校/保育関係者を対象に、てんかん診療の移行期医療に対する認識を調べるために無記名アンケート調査を行った。

てんかん治療が成人期も必要な場合、患者/家族および学校/保育関係者の多くは小児期からの同一の施設でかつ同一の医師による診療継続が望ましいと考えていた一方で、医療/福祉関係者は同一施設での診療継続は約半数が望ましいと考えていた。小児科医・小児神経科医が診療を継続することについて、患者/家族はこれまでの治療経過を理解している点を良い点として挙げた一方で、医療/福祉関係者と学校/保育関係者は成人期特有の疾患や救急診療の対応の困難さを悪い点として挙げた。

医療/福祉関係者、学校/保育関係者、患者/家族の間では、てんかん診療の移行期医療に関して各々の立場で様々な考えがあるため、それぞれの立場で抱える不安や課題を共有し、そして移行期医療の実情について情報提供しあうことが重要であると考えられた。

A. 研究目的

小児期発症てんかん患者の約半数は成人期に達してもてんかん治療を継続する必要があるとされ、てんかん診療において移行期医療は重要な問題である。本邦における既報告では、小児科医/小児神経科医が診療しているてんかん患者のうち約3割が成人の患者であるとされ、てんかん診療において成人期移行が十分に進んでいないのが現状である。その背景には、患者/家族、小児科医、成人科医のそれぞれの立場において、小児期発症てんかん患者の移行期医療に対する不安や課題が挙げられている。患者/家族は小児期より診療継続している小児科医から担当医が変わることへの不安を、小児科医は成人期特有の精神/心理的および内科的合併症の診療の不慣れを、成人科医は小児期から

の経過が把握しがたく、小児期特有のてんかん症候群の診療が不慣れで、加えて患者/家族との信頼関係の構築の難しさを、それぞれの立場で挙げている。

一般に、移行期医療の実現には、患者/家族および医療者だけではなく、看護師、コメディカル、学校教員、ソーシャルワーカーなどの多種多様な職種が連携することが重要である。今回、患者/家族および医療者に加えて、学校/保育関係者のてんかん診療における移行期医療の認識を調査することを目的に、アンケート調査を行った。

B. 研究方法

埼玉県立小児医療センター神経科では患者/家族、学校/保育関係者、医療従事者および保

健センターなどの福祉事業に従事している方を対象に、てんかんの正しい知識普及のために公開講座として『てんかん教室』を毎年開催している。2021年10月9日に開催した『てんかん教室』の参加者を対象に、1) 診療継続する適切な診療科とその理由、2) 成人科に移行するならその適切な時期、について無記名のアンケート調査を行った。各質問の回答について、医療/福祉関係者、学校/保育関係者、患者/家族の3群に分けて調査した。

(倫理面への配慮)

本研究は、無記名アンケート調査であり、回答者個人が同定されることはない。また、本研究は埼玉県立小児医療センター倫理委員会の承認を得たうえで実施した。

C. 研究結果

当日の参加者60名のうち45名から回答を得た(回答率75%)。回答者の内訳は、医療/福祉関係者 20名 (44.4%)、学校/保育関係者 17名 (37.8%)、患者/家族 8名 (17.8%)であった。

設問1. てんかん治療が成人期も必要な場合、小児期からの同一の施設で診療継続が望ましいか？

『望ましい』と回答したのは、医療/福祉関係者 11/20名 (55.0%)、学校/保育関係者 14/17名 (82.4%)、患者/家族 8/8名 (100.0%)であり、医療/福祉関係者に比べて学校/保育関係者と患者/家族の回答割合が高かった。

設問2. てんかん治療が成人期も必要な場合、小児期からの同一の医師による診療継続が望ましいか？

『望ましい』と回答したのは、医療/福祉関係者 (8名が無回答) 9/12名 (75.0%)、学校/保育関係者 (3名が無回答) 13/14名 (92.9%)、患者/家族 8/8名 (100.0%)であり、医療/福祉関係者に比べて学校/保育関係者と患者/家族の回答割合が高かった。

設問3. てんかん治療が成人期も必要な場合“小児科医・小児神経科医”の診療継続が良いと思われる理由はどれか？(複数回答可)

(1) これまでの経過を理解しているから

医療/福祉関係者 18/20名 (90.0%)、学校/保育関係者 15/17名 (88.2%)、患者/家族 8/8名 (100.0%)であり、3群間での回答割合の差は少なかった。

(2) 小児科担当医と気心が知れているから

医療/福祉関係者 6/20名 (30.0%)、学校/保育関係者 5/17名 (29.4%)、患者/家族 4/8名 (50.0%)であり、患者/家族に比べて医療/福祉関係者と学校/保育関係者の回答割合が低かった。

(3) 医師や病院に慣れているから

医療/福祉関係者 4/20名 (20.0%)、学校/保育関係者 6/17名 (35.3%)、患者/家族 5/8名 (62.5%)であり、患者/家族に比べて医療/福祉関係者と学校/保育関係者の回答割合が低かった。

(4) 近隣に成人てんかん診療医/専門医がいなから

医療/福祉関係者 4/20名 (20.0%)、学校/保育関係者 1/17名 (5.9%)、患者/家族 1/8名 (12.5%)であり、医療/福祉関係者と患者/家族に比べて学校/保育関係者の回答割合が低かった。

設問4. 患児が成人になっても“小児科医・小児神経科医”の診療が継続された場合の悪い点、欠点と思われる理由はどれか？(複数回答可)

(1) 成人期特有の疾患の相談が出来ないから

医療/福祉関係者 9/20名 (45.0%)、学校/保育関係者 4/17名 (23.5%)、患者/家族 3/8名 (37.5%)であり、医療/福祉関係者と患者/家族に比べて、学校/保育関係者の回答割合が低かった。

(2) 成人期医療、福祉制度、就労、運転免許等の理解が不十分だと思うから

医療/福祉関係者 8/20名 (40.0%)、学校/保育関係者 2/17名 (11.8%)、患者/家族 1/8名 (12.5%)であり、医療/福祉関係者に比べて、学校

/保育関係者と患者/家族の回答割合が低かった。

(3) 小児科担当医の定年/退職があるから
医療/福祉関係者 1/20名 (5.0%)、学校/保育関係者 1/17名 (5.9%)、患者/家族 1/8名 (12.5%)であり、3群間での回答割合の差は少なかった。

(4) てんかん重積状態や合併症の治療等で小児科病棟に入院できないから

医療/福祉関係者 13/20名 (65.0%)、学校/保育関係者 12/17名 (70.6%)、患者/家族 3/8名 (37.5%)であり、医療/福祉関係者と学校/保育関係者に比べて、患者/家族の回答割合が低かった。

設問5. “成人” のてんかん診療医、専門医に診療が移行することが良いと思われる理由はどれか？ (複数回答可)

(1) 成人期特有の疾患の診療に慣れていると思うから

医療/福祉関係者 16/20名 (80.0%)、学校/保育関係者 12/17名 (70.6%)、患者/家族 3/8名 (37.5%)であり、医療/福祉関係者と学校/保育関係者に比べて、患者/家族の回答割合が低かった。

(2) 成人期医療、福祉制度、就労、運転免許等の理解があると思うから

医療/福祉関係者 11/20名 (55.0%)、学校/保育関係者 2/17名 (11.8%)、患者/家族 4/8名 (50.0%)であり、医療/福祉関係者と患者/家族に比べて、学校/保育関係者の回答割合が低かった。

(3) 就労時間外の診療枠(夕方/夜間、土日)があると思うから

医療/福祉関係者 8/20名 (40.0%)、学校/保育関係者 6/17名 (35.3%)、患者/家族 3/8名 (37.5%)であり、3群間での回答割合の差は少なかった。

(4) 自立した成人患者として対応してくれる

と思うから

医療/福祉関係者 12/20名 (60.0%)、学校/保育関係者 6/17名 (35.3%)、患者/家族 3/8名 (37.5%)であり、医療/福祉関係者に比べて、学校/保育関係者と患者/家族の回答割合が低かった。

設問6. 成人期の医療機関に転医しなければいけないとしたら、どの時期の転医が最も好ましい？

(1) 中学校卒業時

医療/福祉関係者は2/20名 (10.0%)であったが、学校/保育関係者と患者/家族は0名であった。

(2) 高等学校、特別支援学校高等部卒業時

医療/福祉関係者 13/20名 (65.0%)、学校/保育関係者 (1名無回答) 14/16名 (87.5%)、患者/家族 8/8名 (100.0%)であった。

(3) 20歳

医療/福祉関係者 4/20名 (20.0%)、学校/保育関係者 (1名無回答) 1/16名 (6.3%)、患者/家族 0名であった。

(4) 自動車運転免許取得後

3群とも回答者は0名であった。

(5) 就職後

医療/福祉関係者および患者/家族は 0名で、学校/保育関係者 (1名無回答)は 1/16名 (6.3%)であった。

D. 考察

てんかん治療が成人期も必要な場合、患者/家族および学校/保育関係者の8割以上は小児期からの同一の施設でかつ同一の医師による診療継続が望ましいと考えていた。一方で、医療/福祉関係者の半数でのみ同一施設での診療継続が望ましいと考えていた。3群間でのこのような考え方の違いがあることを、お互いに認識することが成人移行期医療を進める第一歩となると思われる。

小児期発症てんかんの診療を主に担ってい

る小児科医・小児神経科医が診療を継続する場合の良い点として、これまでの経過を理解している点を全群で挙げていた。一方で、患者/家族にとっては、担当医であった小児科との関係性やその医療機関への通院慣れは、医療/福祉関係者と学校/保育関係者に比べて重要と考えられていた。患者/家族にとって単にてんかん診療のみが提供されればよいだけでなく、通院なども含めた総合的なてんかん医療の継続を重要視していることが推察された。

小児科医・小児神経科医が診療を継続する場合の悪い点として、医療/福祉関係者と患者家族は成人期特有の疾患の相談の苦手さを挙げており、小児期医療と成人期医療との違いに対する不安は共通していたと考えられた。医療/福祉関係者は成人期医療/福祉制度/就労/運転免許などの理解の乏しさを挙げていた一方で、学校/保育関係者と患者/家族はそれほど重視しておらず、小児科医・小児神経科医の不得意分野の共有が不十分であると考えられた。さらに、医療/福祉関係者や学校/保育関係者は、てんかん重積状態や合併症などの治療が小児科病棟で対応できないことを悪い点の理由に挙げていたが、患者/家族はそれほど重要視していなかった。小児期医療と同様の救急対応や入院病棟の手配が成人期医療では困難である現実を、患者/家族に対して移行期医療を進める中で医療/福祉関係者から情報提供することが重要であると考えられた。

成人のてんかん診療医/専門医に診療を移行することが良いと思われる理由として、医療/福祉関係者と学校/保育関係者は成人期特有の疾患の診療に慣れていることを挙げていたが、患者/家族はそれほど良い点として挙げていなかった。ここでも、既述のように患者/家族に対して、小児期医療と成人期医療の違いについて情報提供することが重要であると考えてられた。一方で、医療/福祉関係者と患者/家族は、

成人期医療/福祉制度/就労/運転免許等の理解があることを挙げており、成人診療科の強みを双方が理解していると考えられた。自立した成人患者として対応してくれることに関しては、医療/福祉関係者は半数以上で成人期移行の良い点として挙げていたが、学校/保育関係者や患者/家族はそれほど良い点としては考えていなかった。小児期医療の特徴として、成人期医療に比べて医療者と家族との関係が医療者と患者本人との関係よりも強いことが挙げられており、患者本人が診療の主役を担うという成人期医療との違いに対する認識のズレがあるのではないかと考えられた。夕方/夜間や土日などの就労時間外の診療枠があることは3群とも約4割において良い点として挙げており、ライフスタイルに合ったてんかん診療の提供も重要と考えられた。

成人診療科への移行時期としては、3群とも9割以上において高等学校/特別支援学校高等部卒業時から20歳頃と考えており、移行期時期としては18-20歳が適していると考えられた。

E. 結論

医療/福祉関係者、学校/保育関係者、患者/家族の間では、移行期医療に関して共通する考えもあれば、相反する考えがあることが再確認できた。小児科医/小児神経科医が成人期もてんかん診療することのメリット・デメリットを共有し、成人診療科への移行における課題やメリットについても十分な情報提供がなされることが重要と考えられた。患者/家族の家庭環境、居住地域の医療および福祉体制なども考慮し、画一的な移行期医療を進めるのではなく、患者/家族の抱える不安や課題を理解しそして解決しながら適切な成人期医療を提供することが医療/福祉関係者および学校/保育関係者に求められているであろう。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Matsuura R, Hamano SI, Daida A, Horiguchi A, Nonoyama H, Kubota J, Ikemoto S, Hirata Y, Koichihara R, Kikuchi K: Serum matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 levels may predict response to adrenocorticotrophic hormone therapy in patients with infantile spasms, *Brain Dev* (in press). doi:10.1016/j.braindev.2021.08.003.
- 2) Kikuchi K, Hamano SI, Horiguchi A, Nonoyama H, Hirata Y, Matsuura R, Koichihara R, Oka A, Hirano D: Telemedicine in epilepsy management during the coronavirus disease 2019 pandemic, *Pediatr Int.* (in press)
- 3) Daida A, Hamano SI, Hayashi K, Nonoyama H, Ikemoto S, Hirata Y, Matsuura R, Koichihara R, Yamanaka G, Kikuchi K: Comparison of adrenocorticotrophic hormone efficacy between aetiologies of infantile spasms, *Seizure*. 2021;85:6-11
- 4) Yoshitomi S, Hamano SI, Hayashi M, Sakuma H, Hirose S, Ishii A, Honda R, Ikeda A, Imai K, Jin K, Kada A, Kakita A, Kato M, Kawai K, Kawakami T, Kobayashi K, Matsuishi T, Matsuo T, Nabatame S, Okamoto N, Ito S, Okumura A, Saito A, Shiraishi H, Shirozu H, Saito T, Sugano H, Takahashi Y, Yamamoto H, Fukuyama T, Kuki I, Inoue Y: Current medico-psycho-social conditions of patients with West syndrome in Japan, *Epileptic Disord*. 2021;23:579-589
- 5) Kikuchi K, Hamano SI, Matsuura R, Nonoyama H, Daida A, Hirata Y, Koichihara R, Hirano D, Ishii A, Hirose S. The effect

iveness of intravenous benzodiazepine for status epilepticus in Dravet syndrome.

Brain Dev (in press). doi: 10.1016/j.braindev.2022.01.004.

- 6) 竹内博一, 菊池健二郎, 久保田淳, 平野大志, 勝沼俊雄: 同一発熱期間内に発作を2回反復した熱性けいれん患者における至適観察期間の検討, *日本小児救急医学会誌*. 2021;20:7-11

- 7) 野々山葉月, 菊池健二郎, 代田惇朗, 平田佑子, 松浦隆樹, 小一原玲子, 高橋幸利, 浜野晋一郎. 小児期発症自己免疫性介在性脳炎後てんかんにおける抗てんかん薬の有用性の検討. てんかん研究 (印刷中)

2. 学会発表

- 1) 松浦隆樹、浜野晋一郎、堀口明由美、野々山葉月、平田祐子、小一原玲子、新津健裕、植田育也、菊池健二郎: 遷延性発作と頻発発作に対するロラゼパム静注療法の有効性と安全性, 第63回日本小児神経学会学術集会. 福岡市. 2021.5.27
- 2) 松浦隆樹、浜野晋一郎、堀口明由美、野々山葉月、平田祐子、小一原玲子、菊池健二郎: 乳幼児スパズムに対するACTH療法前後のMMP-9、TIMP-1の検討, 第54回日本てんかん学会学術集会. 名古屋市. 2021.9.23
- 3) 平田佑子, 浜野晋一郎, 堀口明由美, 野々山葉月, 松浦隆樹, 小一原玲子, 菊池健二郎: 小児焦点性てんかんにおけるLacosamide単剤治療の効果, 第124回日本小児科学会学術集会. 京都. 2021.4.16-18
- 4) 平田佑子, 浜野晋一郎, 堀口明由美, 野々山葉月, 松浦隆樹, 小一原玲子, 菊池健二郎: 小児焦点性てんかんにおける病院別でのLacosamide単剤治療, 第54回日本てんかん学会学術集会. 名古屋. 2021.9.23-25
- 5) 野々山葉月、菊池健二郎、堀口明由美、

平田佑子、松浦隆樹、小一原玲子、浜野晋一郎：結節性硬化症における移行期医療の現状と今後の課題，第63回日本小児神経学会学術集会．福岡市．2021. 5. 29

6) 野々山葉月、菊池健二郎、堀口明由美、平田佑子、松浦隆樹、小一原玲子、浜野晋一郎：ミトコンドリア呼吸鎖異常症疑いの脳卒中様発作で持続性部分てんかんを発症した1歳男児例，第54回日本てんかん学会学術集会．名古屋市．2021. 9. 23

7) 堀口明由美、小一原玲子、代田惇朗、野々山葉月、平田佑子、松浦隆樹、菊池健二郎、浜野晋一郎：Epilepsy with myoclonic atonic seizuresに対しACTH療法を行った4例，第54回日本てんかん学会学術集会．名古屋市．2021. 9. 23

8) 堀口明由美、小一原玲子、竹田里可子、平田佑子、松浦隆樹、菊池健二郎、浜野晋一郎：ラコサミドが有効であったKCNQ2遺伝子変異を有する早期乳児期発症てんかんの2例，第15回日本てんかん学会関東甲信越地方会．Web．2021. 11. 27

9) 菊池健二郎、浜野晋一郎、堀口明由美、野々山葉月、平田佑子、松浦隆樹、小一原玲子、岡明：小児期発症てんかん患者の新型コロナウイルス感染症流行期における電話診療の状況，第63回日本小児神経学会．久留米市．2021. 5. 28

10) 菊池健二郎、浜野晋一郎、堀口明由美、野々山葉月、平田佑子、松浦隆樹、小一原玲子：新型コロナウイルス感染症の感染拡大によりてんかん重積状態の診療機会は変化したか？ 第54回日本てんかん学会．名古屋市．2021. 9. 25

3. 啓発にかかる活動

1) 第31回埼玉県立小児医療センターてんかん教室

1. てんかんってどんな病気？-診断と治療
2. てんかん発作時の対応

令和3年10月9日(土) 10:00～12:00

2) 第13回埼玉県立小児医療センター小児神経セミナー

1. 子どもたちの脳の発育と発達
2. 発達障害の診療のポイント
3. 神経学的所見から考える検査の組み立てと診断
4. Emergency！小児のてんかん重積状態
5. 急性脳炎・脳症 実際どうする？
6. 子どももいつか大人になる．小児期発症てんかんの移行期医療

令和3年12月4日（土）15：00～17：50

3) 菊池健二郎：てんかんを持つ児童・生徒の学校生活への対応．令和3年度第3回養護教諭5年経験者研修．行田市，2021. 8. 19

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. てんかんのある人が生活を行う上で家族以外の支援者が感じている困難感をアンケート形式で調査を行う。対象は長野県内在住の特別支援学校、児童発達支援事業所、就労移行支援事業所、生活介護事業所、就労継続支援事業所、グループホームなどの職員である。
- b. 2020年10月にてんかん支援拠点病院となった信州大学医学部附属病院てんかん外来を受診した患者のプロファイルを解析し、てんかん専門医が少ない診療地域におけるてんかん診療の実態と、てんかん診療拠点機関事業の効果を検討する。
- c. 簡易脳波モニタリング装置の重症心身障害児・者のてんかん診療での有用性を検討する。

（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：

- a. 「てんかんのある児/者の支援における困りごとに関する調査」は現在アンケートを回収している段階である。
- b. 「てんかん支援拠点病院受診患者の動向研究」は、データー集積が終わり、現在研究結果をまとめている段階である。
- c. 「簡易脳波モニタリング装置の重症心身障害児・者のてんかん診療の有用性の検討」は当初使用した簡易脳波の精度が低く、十分なデータがとれなかった。新たな簡易脳波計を用意し、現在データー収集を開始した。
- d. その他
貴重な疾患の症例報告を行った。

D. 考察

現段階ではいずれの研究も結果が出ておらず、考察はできていない。

E. 結論

現段階ではいずれの研究も結果が出ておらず、結論は出ていない。

G. 研究発表

1. 論文発表（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）

- 1) 大澤由寛、荒井萌子、夏目岳典、高野亨子、福山哲広。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・P214-216, 2021.
- 2) Yoshitomi S, Hamano SI, Hayashi M, Sakuma H, Hirose S, Ishii A, Honda R, Ikeda A, Imai K, Jin K, Kada A, Kakita A, Kato M, Kawai K, Kawakami T, Kobayashi K, Matsuishi T, Matsuo T, Nabatame S, Okamoto N, Ito S, Okumura A, Saito A, Shiraishi H, Shirozu H, Saito T, Sugano H, Takahashi Y, Yamamoto H, Fukuyama T, Kuki I, Inoue Y. Current medico-psycho-social conditions of patients with West syndrome in Japan. *Epileptic Disord.* 2021 Aug 1;23(4):579-589. doi:10.1684/epd.2021.1301.
- 3) Inoue Y, Hamano SI, Hayashi M, Sakuma H, Hirose S, Ishii A, Honda R, Ikeda A, Imai K, Jin K, Kada A, Kakita A, Kato M, Kawai K, Kawakami T, Kobayashi K, Matsuishi T, Matsuo T, Nabatame S, Okamoto N, Ito S, Okumura A, Saito A, Shiraishi H, Shirozu H, Saito T, Sugano H, Takahashi Y, Yamamoto H, Fukuyama T, Kuki I. Burden of seizures and comorbidities in patients with epilepsy: a survey based on the tertiary hospital-based Epilepsy Syndrome Registry in Japan. *Epileptic Disord.* 2021 Feb 1;24(1):82-94. doi: 10.1684/epd.2021.1361

2. 学会発表

なし

3. 啓発にかかる活動

- ・信州大学てんかんカンファレンスの開催（月に1回）
- ・てんかん県民講座（市民公開講座）の開催：2021年6月27日
- ・てんかんと就労（就労移行支援事業所での講演）：2021年8月31日
- ・てんかんと学校生活（特別支援学校教員・学校看護師向けの講演）：2021年5月11日、8月24日

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

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 本田涼子 国立病院機構長崎医療センター小児科

研究要旨

希少難治性てんかんを全国規模で集積し、疾患登録と観察研究を行う目的で、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った。

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

・レジストリについて

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。2021年11月までの7年間の累計登録患者数は172例。男女比は男性83例、女性89例であった。2021年は新たに37例の登録を行った。

これまでの登録患者の診断の内訳は大田原症候群が6人、West症候群が43人、Dravet症候群が1人、Doose症候群が1人、ミオクロニー欠伸てんかんが1人、Lennox-Gastaut症候群が26人、CSWSが4人、進行性ミオクロヌステんかんが2人、海馬硬化に伴う内側側頭葉てんかんが2人、ラスムッセン脳炎が1人、PCDH19遺伝子関連症候群1人、その他の焦点てんかんが74人、その他の未決定てんかんが1人、特発性全般てんかんが6人、Rett症候群が1人、片側痙攣・片麻痺・てんかん症候群1人であった。また原因疾患の内訳は神経皮膚症候群が24人（結節性硬化症16人、Sturge-Weber症候群4人、神経線維腫症1型2人、その他3人）、皮質発達異常による奇形が49人（片側巨脳症7人、FCD38人、多小脳回症3人、異所性灰白質1人）、腫瘍が5人（海綿状血管腫2人、glioneuronal tumor 2人、ganglioglioma 1人）、脳血管障害が3人、低酸素性虚血性脳症が5人、免疫性疾患が1人、外傷が2人、上記にあてはまらない原因疾患が19人（うち染色体異常が3人、遺伝子異常が12人）、不明が50人であった。

・CDKL5遺伝子関連てんかんについて

これまでにRESRで登録されているCDKL5遺伝子変異が確認されている症例は14例であった。そのうちRett症候群で登録されている

1例を除く13例でてんかんの合併あり。全例3歳未満の発症のうち12例は0歳発症であった。スパズムの既往が11例、強直発作が6例、その他複雑部分発作、ミオクローヌス、けいれん重積など症状は多彩である。MRI異常ありが3例でいずれも病変は両側性であった。治療歴としてACTHが8例、ケトン食が2例、手術が4例（VNS、TCC）で、てんかんの治療は薬剤抵抗性に経過していた。発達面では14例全てが重度～最重度の知的障害を有している。運動機能は座位が可能なのは3例のみで他は寝たきりである。

NCNP疾病研究所第2部の伊藤雅之先生が「CDKL5欠損症」として今年全国調査を行っている。当班の結果を踏まえて情報提供を行っており、今後特定疾患として申請を進めていく。

D. 考察

これまでの傾向と同じく焦点性てんかん、および器質的異常を基礎疾患にもつ症例が多いのが特徴である。またWest症候群やLennox-Gastaut症候群の割合が多いのは、薬物治療に苦慮されて脳梁離断や迷走神経刺激療法を含めて緩和外科治療を希望されて当院へ紹介される症例が多いためと思われる。このように当院での登録患者は外科治療を行った、または外科治療を選択肢のひとつとして定期的にフォローしている患者が多く、一般的な患者分布とは異なっている。難治性てんかんの中で外科治療を選択した場合の治療効果について今後検討を行っていく。

E. 結論

今後もレジストリ登録を継続していく。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 本田涼子. Cyclin-dependent kinase-1

ike 5 (CDKL5) 遺伝子異常を有するてんかん (CDKL5欠損症). *Epilepsy* 2021;15:99-102.

- 2) 本田涼子. てんかんの重積治療- 重積の定義と治療の実際. *小児内科* 2021;53:1575-78.

2. 学会発表

- 1) Honda R. When is epilepsy surgery considered? Japan Epilepsy Society Session: Fundamental knowledge in epilepsy care. 13th Asian & Oceanian Epilepsy Congress. 2021. 6. 12.
- 2) Honda R, Baba H, Toda K, Ono T, Yasu T, Tanaka S. Subsequent resection or disconnection surgery after corpus callosotomy in 30 pediatric patients with epileptic spasms. 34th International Epilepsy Congress. 2021. 8. 28-9. 1.
- 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. 第28回九州山口てんかん外科学研究会. 2021. 2. 27. 福岡
- 4) 本田涼子, 小野智憲, 戸田啓介, 島崎敦, 池田憲呼, 安忠輝, 馬場啓至. てんかん性スパズムへの脳梁離断の臨床的背景と有用性. 第63回日本小児神経学会 シンポジウム 12: てんかん性スパズムへの外科治療- こんなに有効な脳梁離断と切除術-. 第63回日本小児神経学会学術集会. 2021. 5. 27- 29. 福岡.
- 5) 本田涼子. 発作マネジメントの啓発、教育活動の実践. ランチョンセミナー

- 5, 第8回全国てんかんセンター協議会
総会 東京大会 2021. 2021. 2. 13. 東京
- 6) 本田涼子. これからの小児てんかん診療～患者の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, 2021. 3. 10. 東京
- 7) 本田涼子. 薬剤性てんかんを診るとき～いつてんかん外科を考えるか～. 第13回熊本小児神経症例検討会. 2021. 6. 21. 熊本
- 8) 本田涼子. 結節性硬化症- 長期的な治療戦略-. TSC Seminar in Saitama. 2021. 6. 24. 埼玉.
- 9) 本田涼子. てんかん診療における病院薬剤師との連携. 第42回日本病院薬剤師会近畿学術大会. 2021. 1. 31
- 10) 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. 2021. 3. 22.
- 11) 本田涼子. 「もしこどもがてんかんと診断されたら?」. 波の会オンライン講演会. 2021. 10. 30.
- 12) 本田涼子. 小児難治性てんかんに対する外科治療のメリット. 第26回筑紫小児科カンファレンス. 2022/02/10 福岡.
- 13) 本田涼子. 小児科からみたてんかん外科治療. 第10回 Hiroshima Epilepsy

Conference. 2022/3/2.

- 14) 本田涼子. 小児の薬剤抵抗性てんかんにてんかん外科を選ぶとき. Epilepsy Seminar in 三重. 2022. 3. 24

3. 啓発にかかる活動

・パープルデー長崎2021

新型コロナウイルス感染拡大防止のため患者・家族・一般の方から募集したアート作品の展示を長崎県美術館運河ギャラリーにて行った(2021/3/23-4/4)。また2020年に行った同イベントでの作品集を作成し、来場者や患者、ご家族に配布を行った。

・教育機関向け研修会

- ① てんかんを知ってもらうために(片町保育園、2021/5/14)
- ② てんかんと熱性けいれん(長与町立長与小学校、2022/1/7)

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てんかん症候群
および自己免疫介在性脳炎・脳症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てんかん症候群と自己免疫介在性脳炎・脳症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介在性脳炎・脳症を主な対象として、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た。良性成人型家族性ミオクロノスてんかんの遺伝子異常が報告され、臨床像と遺伝子異常の相関を明らかにできた。疾患の啓発・広報活動も同時に行った。今後は、後レジストリーの二次解析により、治療反応性などをさらに明らかにしていく。

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 助教
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
小林勝哉：同臨床神経学講座 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）

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。

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

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＞進行性ミオクロヌステんかん症候群と、新しいてんかん病因として注目されている＜2＞自己免疫介在性脳炎・脳症を対象とした。

＜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・レントボルク(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して、本レジストリー研究から明らかにできるか検討する。

＜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る。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。

B. 研究方法および倫理面への配慮

当研究では、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。＜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を行っていく。

(倫理面への配慮):登録にあたっては、当院倫理委員会の承認を受け、本登録システムに登録する目的のために特別に追加で検査が行われることはなく、危険や不利益を与えることはないこと、いかなる場合であっても、それぞれの患者さんを特定できるような情報を公開することはないことを伝え、了承を得ている。

C. 研究結果

C-1 レジストリー登録と研究結果

当院からは進行性ミオクロヌステんかん(計46例)、自己免疫介在性脳炎・脳症(計62例)を主たる対象疾患として登録継続している。

＜1＞ 進行性ミオクロヌステんかん

① 本邦でも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

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合意された。日本神経学会会員の協力による連携の促進につながった。

② BAFMEでは発作および皮質振戦発症年齢はTTTA/TTCAリピート数と相関し、進行に関して年齢の要素のみが影響することを示した(Neshige, et al. Mov disord. 2021)。

③ 日本でのBAFMEの臨床的診断基準(Hitomi, et al. Mov Disord. 2011; Kobayashi, et al. Seizure. 2018; 厚生労働省指定難病診断基準)は、遺伝子陽性例の診断感度が高いことを発表した(Ishibashi, et al. Mov Disord. in submission)。②、③はレジストリー構築の重要な基礎情報を提供した。

④ 進行性ミオクローヌステんかんの一疾患であるULDでは、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報告した(Tojima, et al. Clin Neurophysiol. 2021)。

⑤ 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, cortical tremor」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い、承認された。これによって「てんかん」という用語にまつわる歴史的・社会的stigmaの弊害の是正につながることを期待する。また、BAFMEの遺伝子異常も診断基準に含めるように変更申請を行い、承認された。

<2> 自己免疫介在性脳炎・脳症

① 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申請したが、今回は認められなかった。

② 関西医大脳神経内科、神戸大学脳神経内科ほかの関連研究グループと多施設共同で前向き観察研究を開始した。

C-2 啓発・広報活動

① 2018年11月から継続して、てんかん診療支援センターのホームページから患者および医療従事者がダウンロード、活用できるPDFを提供している。

http://epilepsy.med.kyoto-u.ac.jp/supportcenter_j/information

② 京都府のてんかん診療の均てん化を目的とした京都府医師会・京都府立医科大学附属病院・京都大学医学部附属病院の3者共催で、京都府後援の下、第1回京都てんかん診療講演会を開催した(2022年2月17日、参加者202名、Zoom)。

研究の実施経過:

<1> 進行性ミオクローヌステんかん

① 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は、現在2022年度内の開始を目指して、本研究班での協力を積極的に検討中である。

② BAFMEに関して、本分担研究者からすでに以下の5点を日本の多数例解析で報告した。今後本レジストリーによる多数例解析から、下記の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。

A) 共通の遺伝子異常の染色体局在は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

E) 日本での BAFME の臨床的診断基準は, 遺伝子陽性例の診断感度が高い

<2> 自己免疫介在性脳炎・脳症

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行い, 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. 多施設共同の前向き観察研究も症例登録および解析を進める.

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.

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でてんかんに対する社会的 stigma を避けられる可能性がある.

自己免疫介在性脳炎・脳症は病態や治療法に関してい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.

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介在性脳炎・脳症に上

記の通り進捗がみられた. 2 疾患群に関してレジストリー構築を実践でき, 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

1. 論文発表

1. 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*. 2021; 9: 140-142.

2. Yujing Wang, Anna Korzeniewska, Kiyohide Usami, Alyssandra Valenzuela, Nathan E Crone. The Dynamics of Language Network Interactions in Lexical Selection: An Intracranial EEG Study. *Cereb Cortex*. 2021; 31: 2058-2070.

3. Katsuya Kobayashi, Riki Matsumoto, Kiyohide Usami, Masao Matsushashi, 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*. 2021; 132: 1033-1040.

4. 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.* 2021; 41: 146-156.
5. 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.
 6. Nancy Volkens, 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 Trinka, Dong Zhou, J Helen Cross. The initial impact of the SARS - CoV - 2 pandemic on epilepsy research. *Epilepsia Open.* 2021; 6: 255-265.
 7. Yukihiro Yamao, Riki Matsumoto, Takeharu Kunieda, Takuro Nakae, Sei Nishida, Rika Inano, Sumiya Shibata, Takayuki Kikuchi, Yoshiki Arakawa, Kazumichi Yoshida, Akio Ikeda, Susumu Miyamoto. Effects of propofol on cortico-cortical evoked potentials in the dorsal language white matter pathway. *Clin Neurophysiol.* 2021; 132: 1919-1926.
 8. J Helen Cross, Churl-Su Kwon, Ali Asadi-Pooya, Ganna Balagura, Patricia Gómez Iglesias, Alla Guekht, Julie Hall, Akio Ikeda, Nirmeen Kishk, Peter Murphy, Najib Kissani, Yahya Naji, Emilio Perucca, Juan Carlos Perez Poveda, Emanuel Sanya, Eugen Trinka, Dong Zhou, Samuel Wiebe, Nathalie Jette. Epilepsy care during the COVID-19 pandemic. *Epilepsia.* 2021; 62: 2322-2332.
 9. Maya Tojima, Takefumi Hitomi, Masao Matsuhashi, Shuichiro Neshige, Kiyohide Usami, Kazuki Oi, Katsuya Kobayashi, Hirofumi Takeyama, Akihiro Shimotake, Ryosuke Takahashi, Akio Ikeda. A Biomarker for Benign Adult Familial Myoclonus Epilepsy: High-Frequency Activities in Giant Somatosensory Evoked Potentials. *Mov Disord.* 2021; 36: 2335-2345.
 10. Shuichiro Neshige, Takefumi Hitomi, Maya Tojima, Kazuki Oi, Katsuya Kobayashi, Masao Matsuhashi, Akihiro Shimotake, Riki Matsumoto, Masutaro Kanda, Hirofumi Maruyama, Hiroyuki Ishiura, Shoji Tsuji, Ryosuke Takahashi, Akio Ikeda. A role of aging in the progression of cortical excitability in BAFME1 patients. *Mov Disord.* 2021; 36: 2446-2448.
 11. 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.* 2021; 23: 299-312.
 12. Naoyuki Sato, Riki Matsumoto, Akihiro Shimotake, Masao Matsuhashi, Mayumi Otani, Takayuki Kikuchi,

- Takeharu Kunieda, Hiroaki Mizuhara, Susumu Miyamoto, Ryosuke Takahashi, Akio Ikeda. Frequency-Dependent Cortical Interactions during Semantic Processing: An Electrographic Cross-spectrum Analysis Using a Semantic Space Model. *Cereb Cortex*. 2021; 31: 4329-4339.
13. Nancy Volkens, 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 Trinka, Dong Zhou, J Helen Cross. The initial impact of the SARS-CoV-2 pandemic on epilepsy research. *Epilepsia Open*. 2021; 6: 255-265.
14. Shamima Sultana, Takefumi Hitomi, Masako Daifu Kobayashi, Akihiro Shimotake, Masao Matsuhashi, Ryosuke Takahashi, Akio Ikeda. Long Time Constant May Endorses Sharp Waves and Spikes Than Sharp Transients in Scalp Electroencephalography: A Comparison of Both After-Slow Among Different Time Constant and High-Frequency Activity Analysis. *Front Hum Neurosci*. 2021; 15: 748893.
15. Tomotaka Tanaka, Kazuki Fukuma, Soichiro Abe, Soichiro Matsubara, Rie Motoyama, Masahiro Mizobuchi, Hajime Yoshimura, Takayuki Matsuki, Yasuhiro Manabe, Junichiro Suzuki, Shuhei Ikeda, Naruhiko Kamogawa, Hiroyuki Ishiyama, Katsuya Kobayashi, Akihiro Shimotake, Kunihiro Nishimura, Daisuke Onozuka, Masatoshi Koga, Kazunori Toyoda, Shigeo Murayama, Riki Matsumoto, Ryosuke Takahashi, Akio Ikeda, Masafumi Ihara, PROPOSE Study Investigators. Antiseizure medications for post-stroke epilepsy: A real-world prospective cohort study. *Brain Behav*. 2021; 11: e2330.
16. Naoto Kuroda, Takafumi Kubota, Toru Horinouchi, Naoki Ikegaya, Yu Kitazawa, Satoshi Kodama, Teppei Matsubara, Naoto Nagino, Shuichiro Neshige, Temma Soga, Daichi Sone, Yutaro Takayama, Izumi Kuramochi, IMPACT-J EPILEPSY (In-depth Multicenter analysis during Pandemic of Covid19 Throughout Japan for Epilepsy practice) study group. Risk factors for psychological distress in electroencephalography technicians during the COVID-19 pandemic: A national-level cross-sectional survey in Japan. *Epilepsy Behav*. 2021; 125: 108361.
17. Timothy T Rogers, Christopher R Cox, Qihong Lu, Akihiro Shimotake, Takayuki Kikuchi, Takeharu Kunieda, Susumu Miyamoto, Ryosuke Takahashi, Akio Ikeda, Riki Matsumoto, Matthew A Lambon Ralph. Evidence for a deep, distributed and dynamic code for animacy in human ventral anterior temporal cortex. *Elife*. 2021; 10: e66276.
18. Maya Tojima, Shuichiro Neshige, Takefumi Hitomi, Masao Matsuhashi, Ryosuke Takahashi, Akio Ikeda. Marked response to perampanel: A decade-long course of giant somatosensory evoked potentials in Unverricht-Lundborg disease. *Clin Neurophysiol*. 2021; 132: 2329-2331.
19. Sándor Beniczky, Aatif Husain, Akio

- Ikeda, Haifa Alabri, J Helen Cross, Jo Wilmshurst, Margitta Seeck, Niels Focke, Patricia Braga, Samuel Wiebe, Stephan Schuele, Eugen Trinka. Importance of access to epilepsy monitoring units during the COVID-19 pandemic: Consensus statement of the International League against epilepsy and the International Federation of Clinical Neurophysiology. *Clin Neurophysiol.* 2021; 132: 2248-2250.
20. Shinsaku Yoshitomi, Shin-Ichiro Hamano, Masaharu Hayashi, Hiroshi Sakuma, Shinichi Hirose, Atsushi Ishii, Ryoko Honda, Akio Ikeda, Katsumi Imai, Kazutaka Jin, Akiko Kada, Akiyoshi Kakita, Mitsuhiro Kato, Kensuke Kawai, Tamihiro Kawakami, Katsuhiro Kobayashi, Toyojiro Matsuishi, Takeshi Matsuo, Shin Nabatame, Nobuhiko Okamoto, Susumu Ito, Akihisa Okumura, Akiko Saito, Hideaki Shiraishi, Hiroshi Shirozu, Takashi Saito, Hidenori Sugano, Yukitoshi Takahashi, Hitoshi Yamamoto, Tetsuhiro Fukuyama, Ichiro Kuki, Yushi Inoue. Current medico-psycho-social conditions of patients with West syndrome in Japan. *Epileptic Disord.* 2021; 23: 579-589.
21. Sándor Beniczky, Aatif Husain, Akio Ikeda, Haifa Alabri, J Helen Cross, Jo Wilmshurst, Margitta Seeck, Niels Focke, Patricia Braga, Samuel Wiebe, Stephan Schuele, Eugen Trinka. Importance of access to epilepsy monitoring units during the COVID-19 pandemic: consensus statement of the International League Against Epilepsy and the International Federation of Clinical Neurophysiology. *Epileptic Disord.* 2021; 23: 533-536.
22. Shunsuke Kajikawa, Masao Matsuhashi, Katsuya Kobayashi, Takefumi Hitomi, Masako Daifu-Kobayashi, Tamaki Kobayashi, Yukihiro Yamao, Takayuki Kikuchi, Takayuki Yoshida, Takeharu Kunieda, Riki Matsumoto, Akiyoshi Kakita, Takao Namiki, Ichiro Tsuda, Susumu Miyamoto, Ryosuke Takahashi, Akio Ikeda. Two types of clinical ictal direct current shifts endorsed by waveform property: A cluster analysis. *Clin Neurophysiol.* 2022; 137: 113-121.
23. Jingwei Gao, Tomotsugu Seki, Kiyohide Usami, Di Fan, Akio Ikeda, Koji Kawakami. Complications associated with the use of enzyme-inducing and non-enzyme-inducing anti-seizure medications in the Japanese population: A retrospective cohort study. *Epilepsy Behav.* 2022; 129: 108610.
24. Yushi Inoue, Shin-Ichiro Hamano, Masaharu Hayashi, Hiroshi Sakuma, Shinichi Hirose, Atsushi Ishii, Ryoko Honda, Akio Ikeda, Katsumi Imai, Kazutaka Jin, Akiko Kada, Akiyoshi Kakita, Mitsuhiro Kato, Kensuke Kawai, Tamihiro Kawakami, Katsuhiro Kobayashi, Toyojiro Matsuishi, Takeshi Matsuo, Shin Nabatame, Nobuhiko Okamoto, Susumu Ito, Akihisa Okumura, Akiko Saito, Hideaki Shiraishi, Hiroshi Shirozu, Takashi Saito, Hidenori Sugano, Yukitoshi Takahashi, Hitoshi Yamamoto, Tetsuhiro Fukuyama, Ichiro Kuki. Burden of seizures and comorbidities in patients with epilepsy: a survey based on the tertiary hospital-based Epilepsy Syndrome Registry in Japan. *Epileptic Disord.* 2022;

- 24: 82-94.
25. Akio Ikeda. Epilepsy research in 2021: multidisciplinary achievements. *Lancet Neurol.* 2022; 21: 44783.
26. Jumpei Togawa, Riki Matsumoto, Kiyohide Usami, Masao Matsuhashi, Morito Inouchi, Katsuya Kobayashi, Takefumi Hitomi, Takuro Nakae, Akihiro Shimotake, Yukihiro Yamao, Takayuki Kikuchi, Kazumichi Yoshida, Takeharu Kunieda, Susumu Miyamoto, Ryosuke Takahashi, Akio Ikeda. Enhanced phase-amplitude coupling of human electrocorticography in the posterior cortical region during rapid eye movement sleep. *Cereb Cortex.* 2022; in press.
27. Hajime Yoshimura, Tomotaka Tanaka, Kazuki Fukuma, Soichiro Matsubara, Rie Motoyama, Masahiro Mizobuchi, Takayuki Matsuki, Yasuhiro Manabe, Junichiro Suzuki, Katsuya Kobayashi, Akihiro Shimotake, Kunihiro Nishimura, Daisuke Onozuka, Michi Kawamoto, Masatoshi Koga, Kazunori Toyoda, Shigeo Murayama, Riki Matsumoto, Ryosuke Takahashi, Akio Ikeda, Masafumi Ihara. Impact of seizure recurrence on one-year functional outcome and mortality in patients with post-stroke epilepsy. *Neurology.* 2022; in press.
28. Bayasgalan B, Matsuhashi M, Fumuro T, Nakano N, Katagiri Shimotake A, Kikuchi T, Iida I, Kunieda T, Kato A, Takahashi R, Ikeda A, Inui K: Neural Sources of Vagus Nerve Stimulation-Induced Slow Cortical Potentials, *Neuromodulation* 2022 Feb14;S1094-7159(22)00030-7. doi: 10.1016/j.neurom.2022.01.009
29. 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. *臨床神経学.* 2021; 61: 247-252.
30. 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) の 1 例: てんかん重積の稀な表現型. *臨床神経学.* 2021; 61: 385-391.
31. 尾谷 真弓, 松橋 眞生, 池田 昭夫, 宮本 享, 高橋 良輔. 激しい運動亢進発作の為に安全面から硬膜外電極留置術が極めて有用であった難治性前頭葉てんかんの 1 例. *臨床神経学.* 2022; 62: 130-134.
32. 細川 恭子, 宇佐美 清英, 梶川 駿介, 下竹 昭寛, 立岡 良久, 池田 昭夫, 高橋 良輔. 体外離脱体験と多彩な視覚症状を呈し, 部分てんかん発作との鑑別を要した片頭痛患者の一例. *臨床神経学.* 2021; 61: 530-536.
33. 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オスにペランパネルが奏効した 1 例. *臨床神経学.* 2021; 61: 18-23.
34. 戸島 麻耶, 小林 勝哉, 池田 昭夫. 2. 進行性ミオクロオスてんかん. *Prog Med.* 2021; 41: 115-121.
35. 宇佐美 清英. 高齢者てんかんの治療. *脳神経内科.* 2021; 94: 540-545.
36. 松橋 眞生, 池田 昭夫. てんかんの診断と治療における異分野連携の重要

- 性. Medical Science Digest. 2021; 47: 246-249.
37. 武山 博文, 池田 昭夫. 高齢者てんかんの臨床的特徴. 脳神経内科. 2021; 94: 523-527.
38. 本多 正幸, 池田 昭夫. Extreme delta brush (脳波像について). Epilepsy. 2021; 15: 44355.
39. 宇佐美 清英. 睡眠によるてんかん原性の変化—硬膜下電極記録における高周波数帯脳波活動の解析による検討—. 睡眠医療. 2021; 15: 177-181.
40. 池田 昭夫, 小林 勝弘. 特集にあたって. 臨床神経生理学. 2021; 49: 139-140.
41. 細川 恭子, 宇佐美 清英, 團野 大介, 竹島 多賀夫, 立岡 良久, 池田 昭夫. デジタル脳波時代の片頭痛の再検討と電気生理学的バイオマーカーの検索. 日本臨牀. 2022; 80: 243-248.
42. 池田昭夫. 脳機能と脳波、特集：脳波の読み方 up to date. Clin Neuroscience, 2022 (印刷中)
43. 池田昭夫、梶川駿介：てんかんとグリア、特集てんかん診療、脳神経内科、2022 (印刷中)
2. 学会発表
1. Haruka Ishibashi, Kiyohide Usami, Shuichiro Neshige, Hirofumi Maruyama, Ryosuke Takahashi, Akio Ikeda. How to identify posterior dominant rhythm among obscuring EMG artifacts in psychogenic non-epileptic seizures: Time-frequency analysis can help us. 17th Asian Oseanian Congress of Neurology. 2021/4/1-4, web.
2. Maya Tojima, Shuichiro Neshige, Takefumi Hitomi, Masao Matsuhashi, Kazuki Oi, Katsuya Kobayashi, Kiyohide Usami, Akihiro Shimotake, Ryosuke Takahashi, Akio Ikeda. Markedly suppressed and prolonged giant SEPs by perampanel: a decade-long course in Unverricht-Lundborg disease. 17th Asian Oseanian Congress of Neurology. 2021/4/1-4, web.
3. Akio Ikeda. How to predict good responders to vagus nerve stimulation. Comprehensive Epilepsy Surgery Online Course Series-XI. 2021/4/24, web.
4. Katsuya Kobayashi, Kenneth Taylor, Balu Krishnan, Michael J. Mackow, Lauren Feldman, Andreas V. Alexopoulos, John C. Mosher, Richard M. Leahy, Akio Ikeda, Dileep R. Nair. A promising physiological guide before RNS therapy: cortical responses to electrical stimulation. 第 62 回日本神経学会学術大会. 2021/5/19-22, 京都.
5. Mayumi Otani, Riki Matsumoto, Akihiro Shimotake, Mitsuhiro Sakamoto, Takuro Nakae, Masao Matsuhashi, Takayuki Kikuchi, Kazumichi Yoshida, Takeharu Kunieda, Matthew A Lambon Ralph, Susumu Miyamoto, Ryosuke Takahashi, Akio Ikeda. Anatomico-functional correlation of language areas: principal component analysis of mapping findings. 第 62 回日本神経学会学術大会. 2021/5/19-22, 京都.
6. Shunsuke Kajikawa, Katsuya Kobayashi, Riki Matsumoto, Tadashi Okada, Mayumi Otani, Masaya Togo, Kiyohide Usami, Akihiro Shimotake, Masao Matsuhashi, Yukihiro Yamao, Takayuki Kikuchi, Kazumichi Yoshida, Ryosuke Takahashi, Akio Ikeda. Direct, not network-mediated, electrical stimulation reduces excitability in the epileptic focus. 第 62 回日本神経学会学術大会. 2021/5/19-22, 京都.
7. Miwa Takatani, Masao Matsuhashi,

Shunsuke Kajikawa, Kiyohide Usami, Akihiro Shimotake, Masako Daifu-Kobayashi, Takefumi Hitomi, Ryosuke Takahashi, Akio Ikeda. Focal delta slow wave with fast oscillations in scalp-EEG may represent epileptogenicity in epilepsy. 第 62 回日本神経学会学術大会. 2021/5/19-22, 京都.

8. Akihiro Shimotake, Riki Matsumoto, Katsuya Kobayashi, Kiyohide Usami, Takayuki Kikuchi, Masao Matsuhashi, Kazumichi Yoshida, Takeharu Kunieda, Susumu Miyamoto, Ryosuke Takahashi, Matthew Lambon-Ralph, Akio Ikeda. Functional mapping of semantic processing in the anterior temporal lobe. 第 62 回日本神経学会学術大会. 2021/5/19-22, 京都.

9. Maya Tojima, Atsushi Shima, Takefumi Hitomi, Tomohiko Murai, Hirofumi Takeyama, Katsuya Kobayashi, Kiyohide Usami, Akihiro Shimotake, Masao Matsuhashi, Nobukatsu Sawamoto, Ryosuke Takahashi, Akio Ikeda. Hypometabolism of cerebral cortex in progressive myoclonus epilepsy. 第 62 回日本神経学会学術大会. 2021/5/19-22, 京都.

10. Kiyohide Usami, Riki Matsumoto, Anna Korzeniewska, Akihiro Shimotake, Takuro Nakae, Masao Matsuhashi, Takayuki Kikuchi, Kazumichi Yoshida, Takeharu Kunieda, Ryosuke Takahashi, Nathan Crone, Akio Ikeda. Living or non-living at the early-stage in mesoscale network dynamics during visual recognition. 第 62 回日本神経学会学術大会. 2021/5/19-22, 京都.

11. Takefumi Hitomi, Maya Tojima, Kazuki Oi, Shamima Sultana, Masayuki Honda, Hirofumi Takeyama, Katsuya Kobayashi, Akihiro Shimotake, Kiyohide Usami, Masao Matsuhashi, Ryosuke Takahashi, Akio Ikeda. No

or little progression of EEG abnormality in benign adult familial myoclonus epilepsy (BAFME). 第 62 回日本神経学会学術大会. 2021/5/19-22, 京都.

12. Shunsuke Kajikawa, Masao Matsuhashi, Tamaki Kobayashi, Takao Namiki, Akio Ikeda. Pathophysiology of glias and neurons in epilepsy: Correlation between ictal DC shifts and pathology. 第 62 回日本神経学会学術大会. 2021/5/19-22, 京都.

13. Kyoko Hosokawa, Kiyohide Usami, Yu Tatsuoka, Masayuki Honda, Takehumi Hitomi, Akihiro Shimotake, Masao Matsuhashi, Daisuke Danno, Takao Takeshima, Yoshihisa Tatsuoka, Ruosuke Takahashi, Akio Ikeda. Reappraisal of abnormal EEG in migraine by wide-band digital EEG. 第 62 回日本神経学会学術大会. 2021/5/19-22, 京都.

14. Masako Daifu-Kobayashi, Masao Matsuhashi, Morito Inouchi, Katsuya Kobayashi, Akihiro Shimotake, Takefumi Hitomi, Takayuki Kikuchi, Kazumichi Yoshida, Takeharu Kunieda, Riki Matsumoto, Ryosuke Takahashi, Akio Ikeda. Red slow in epilepsy surgery: Interictal co-occurrence of slow and high frequency activity. 第 62 回日本神経学会学術大会. 2021/5/19-22, 京都.

15. Kozue Hayashi, Kiyohide Usami, Masaya Togo, Yukihiro Yamao, Akihiro Shimotake, Takeshi Funaki, Takefumi Hitomi, Takayuki Kikuchi, Masao Matsuhashi, Kazumichi Yoshida, Susumu Miyamoto, Ryosuke Takahashi, Akio Ikeda. Slow and infraslow of scalp EEG is associated with transient neurological events in Moyamoya disease. 第 62 回日本神経学会学術大会. 2021/5/19-22, 京都.

16. 石橋 はるか, 戸島 麻耶, 人見 健文,

音成 秀一郎, 小林 勝哉, 本多 正幸, 武山 博文, 宇佐美 清英, 下竹 昭寛, 松橋 眞生, 丸山 博文, 高橋 良輔, 池田 昭夫. Giant SEP における短-中潜時成分は発作性脱分極シフトの指標となりうるか. 第 62 回日本神経学会学術大会. 2021/5/19-22, 京都.

17. 後藤 昌広, 梶川 駿介, 宇佐美 清英, 下竹 昭寛, 小林 勝哉, 人見 健文, 山尾 幸広, 菊池 隆幸, 吉田 和道, 松橋 眞生, 高橋 良輔, 池田 昭夫. Hypersynchronous pattern を呈した側頭葉てんかんの発作移行への分岐点とは?. 第 62 回日本神経学会学術大会. 2021/5/19-22, 京都.

18. 山中 治郎, 戸島 麻耶, 小林 勝哉, 人見 健文, 松橋 眞生, 大井 和起, 武山 博文, 宇佐美 清英, 下竹 昭寛, 高橋 良輔, 池田 昭夫. BAFME の cortical tremor の発生機構: 巨大 SEP に後続反復する広周波数帯域の同期と脱同期. 第 62 回日本神経学会学術大会. 2021/5/19-22, 京都.

19. 本多 正幸, 下竹 昭寛, 小林 勝哉, 坂本 光弘, 島 淳, 林 梢, 戸島 麻耶, 武山 博文, 宇佐美 清英, 人見 健文, 松本 理器, 高橋 良輔, 池田 昭夫. くすぶり型の抗 GAD 抗体陽性辺縁系脳炎患者群の長期経過: 臨床的特徴と海馬・扁桃容積の検討. 第 62 回日本神経学会学術大会. 2021/5/19-22, 京都.

20. 岡田 直, 戸島 麻耶, 光野 優人, 永井 靖識, 下竹 昭寛, 音成 秀一郎, 宇佐美 清英, 松橋 眞生, 山尾 幸広, 菊池 隆幸, 吉田 和道, 松本 理器, 國枝 武治, 高橋 良輔, 宮本 享, 池田 昭夫. てんかん外科治療適応の評価における MEG の意義の後方視的検討. 第 62 回日本神経学会学術大会. 2021/5/19-22, 京都.

21. 三村 直哉, 宇佐美 清英, 梶川 駿介, 松橋 眞生, 江川 悟史, 中本 英俊, 池田 昭夫. 急性脳障害における頭皮上脳波での超低

周波活動に関する検討. 第 62 回日本神経学会学術大会. 2021/5/19-22, 京都.

22. 池田 昭夫. 教育コース 21 小児てんかん治療の留意点. 第 62 回日本神経学会学術大会. 2021/5/19-22, 京都.

23. 川竹 絢子, 宇佐美 清英, 西村 光平, 十川 夏子, 江川 斉宏, 池田 昭夫, 高橋 良輔. 高尿酸血症と急性腎障害を伴うけいれん重積状態に CHDF とステロイドパルスが奏功した一例. 第 62 回日本神経学会学術大会. 2021/5/19-22, 京都.

24. 坂東 宏樹, 戸島 麻耶, 松橋 眞生, 宇佐美 清英, 池田 昭夫, 高橋 良輔. 進行性ミオクロヌスてんかんの脳波へのペランパネルの影響: 後頭部優位律動の検討. 第 62 回日本神経学会学術大会. 2021/5/19-22, 京都.

25. 薬師川 高明, 宇佐美 清英, 川竹 絢子, 西村 光平, 十川 夏子, 江川 斉宏, 高橋 良輔. 脊髄 MRI で神経根の造影効果を認めた ALS 疑いの若年患者の 1 例. 第 62 回日本神経学会学術大会. 2021/5/19-22, 京都.

26. 大井 和起, 人見 健文, 松橋 眞生, 本多 正幸, 下竹 昭寛, 高橋 良輔, 池田 昭夫. 全般てんかん症候群間の頭皮脳波の高周波活動の違い: てんかん原性の程度を反映するか. 第 62 回日本神経学会学術大会. 2021/5/19-22, 京都.

27. 河村 祐貴, 岡田 直, 山田 大輔, 光野 優人, 山尾 幸広, 菊池 隆幸, 吉田 和道, 松橋 眞生, 高橋 良輔, 池田 昭夫. 脳磁図所見とてんかん外科手術転帰の検討. 第 62 回日本神経学会学術大会. 2021/5/19-22, 京都.

28. Katsuya Kobayashi, Kenneth Taylor, Balu Krishnan, Michael J. Mackow, Lauren Feldman, Andreas V. Alexopoulos, John C. Mosher, Richard M. Leahy, Akio Ikeda, Dileep R. Nair. A promising physiological guide before RNS therapy: cortical responses to electrical

stimulation. 13th Asian & Oceanian Epilepsy Congress. 2021/6/10-13, web.

29. Tadashi Okada, Maya Tojima, Yuhto Mitsuno, Yasunori Nagai, Akihiro Shimotake, Shuichiro Neshige, Kiyohide Usami, Masao Matsuhashi, Yukihiro Yamao, Takayuki Kikuchi, Kazumichi Yoshida, Riki Matsumoto, Takeharu Kunieda, Ryosuke Takahashi, Susumu Miyamoto, Akio Ikeda. Addition of MEG to specific consistency score improves outcome prediction after epilepsy surgery. 13th Asian & Oceanian Epilepsy Congress. 2021/6/10-13, web.

30. Mayumi Otani, Riki Matsumoto, Akihiro Shimotake, Mitsuhiro Sakamoto, Takuro Nakae, Masao Matsuhashi, Takayuki Kikuchi, Kazumichi Yoshida, Takeharu Kunieda, Matthew A Lambon Ralph, Susumu Miyamoto, Ryosuke Takahashi, Akio Ikeda. Anatomic-functional correlation of language areas: principal component analysis of mapping findings. 13th Asian & Oceanian Epilepsy Congress. 2021/6/10-13, web.

31. Haruka Ishibashi, Katsuya Kobayashi, Maya Tojima, Shuichiro Neshige, Hiroyuki Ishiura, Shoji Tsuji, Hirofumi Maruyama, Ryosuke Takahashi, Akio Ikeda. Clinical diagnostic criteria of benign adult familial myoclonus epilepsy are highly concordant with the positive gene abnormality. 13th Asian & Oceanian Epilepsy Congress. 2021/6/10-13, web.

32. Maya Tojima, Atsushi Shima, Takefumi Hitomi, Tomohiko Murai, Hirofumi Takeyama, Katsuya Kobayashi, Kiyohide Usami, Akihiro Shimotake, Masao Matsuhashi, Nobukatsu Sawamoto, Ryosuke Takahashi, Akio Ikeda. Different hypometabolism of cerebral cortex among progressive myoclonus epilepsy. 13th

Asian & Oceanian Epilepsy Congress.

2021/6/10-13, web.

33. Shunsuke Kajikawa, Katsuya Kobayashi, Riki Matsumoto, Tadashi Okada, Mayumi Otani, Masaya Togo, Kiyohide Usami, Akihiro Shimotake, Masao Matsuhashi, Yukihiro Yamao, Takayuki Kikuchi, Kazumichi Yoshida, Ryosuke Takahashi, Akio Ikeda. Direct, not network-mediated, electrical stimulation reduces excitability in the epileptic focus. 13th Asian & Oceanian Epilepsy Congress. 2021/6/10-13, web.

34. Miwa Takatani, Masao Matsuhashi, Shunsuke Kajikawa, Kiyohide Usami, Akihiro Shimotake, Masako Daifu-Kobayashi, Takefumi Hitomi, Ryosuke Takahashi, Akio Ikeda. Focal delta slow wave with fast oscillations in scalp-EEG may represent epileptogenicity in focal epilepsy: Proposal of scalp Red slow (epileptic slow). 13th Asian & Oceanian Epilepsy Congress. 2021/6/10-13, web.

35. Haruo Yamanaka, Maya Tojima, Takefumi Hitomi, Katsuya Kobayashi, Masao Matsuhashi, Kazuki Oi, Hirofumi Takeyama, Kiyohide Usami, Akihiro Shimotake, Ryosuke Takahashi, Akio Ikeda. How to generate cortical tremor with rhythmicity?: Late repetitive event-related synchronization and desynchronization associated with giant SEPs. 13th Asian & Oceanian Epilepsy Congress. 2021/6/10-13, web.

36. Katsuya Kobayashi, Takefumi Hitomi, Maya Tojima, Kazuki Oi, Akio Ikeda. How to record giant SEPs and jerk-locked back averaging in cortical myoclonus. 13th Asian & Oceanian Epilepsy Congress. 2021/6/10-13, web.

37. Takefumi Hitomi, Maya Tojima, Kazuki

Oi, Katsuya Kobayashi, Akio Ikeda. How to record giant SEPs and jerk-locked back averaging in cortical myoclonus. 13th Asian & Oceanian Epilepsy Congress. 2021/6/10-13, web.

38. Masaki Izumi, Katsuya Kobayashi, Shunsuke Kajikawa, Yoji Okahara, Kyoko Aoyagi, Seiichiro Mine, Akio Ikeda. Ictal direct current shifts in intracranial electroencephalography recorded using amplifier with original time constant 2 s. 13th Asian & Oceanian Epilepsy Congress. 2021/6/10-13, web.

39. Masahiro Gotoh, Katsuya Kobayashi, Shunsuke Kajikawa, Masao Matsuhashi, Kiyohide Usami, Akihiro Shimotake, Takefumi Hitomi, Yukihiro Yamao, Takayuki Kikuchi, Kazumichi Yoshida, Ryosuke Takahashi, Akio Ikeda. Inter-ictal enhanced high frequency activities on the hypersynchronous pattern as a biomarker of the transition to epileptic seizures. 13th Asian & Oceanian Epilepsy Congress. 2021/6/10-13, web.

40. Masayuki Honda, Akihiro Shimotake, Katsuya Kobayashi, Mitsuhiro Sakamoto, Atushi Shima, Kozue Hayashi, Maya Tojima, Hirofumi Takeyama, Kiyohide Usami, Takefumi Hitomi, Riki Matsumoto, Ryosuke Takahashi, Akio Ikeda. Long term clinical course and volumetric change in patients with Anti-GAD Antibodies Associated Limbic Encephalitis. 13th Asian & Oceanian Epilepsy Congress. 2021/6/10-13, web.

41. Masako Daifu-Kobayashi, Masao Matsuhashi, Morito Inouchi, Katsuya Kobayashi, Akihiro Shimotake, Takefumi Hitomi, Takayuki Kikuchi, Kazumichi Yoshida, Takeharu Kunieda, Riki Matsumoto, Ryosuke Takahashi, Akio Ikeda.

Red slow in epilepsy surgery: Interictal co-occurrence of slow and high frequency activity in patients with epilepsy. 13th Asian & Oceanian Epilepsy Congress. 2021/6/10-13, web.

42. Akihiro Shimotake, Riki Matsumoto, Katsuya Kobayashi, Kiyohide Usami, Takayuki Kikuchi, Masao Matsuhashi, Kazumichi Yoshida, Takeharu Kunieda, Susumu Miyamoto, Ryosuke Takahashi, Matthew Lambon-Ralph, Akio Ikeda. Semantic processing in the ventral anterior temporal lobe assessed by synonym judgement. 13th Asian & Oceanian Epilepsy Congress. 2021/6/10-13, web.

43. Kozue Hayashi, Kiyohide Usami, Masaya Togo, Yukihiro Yamao, Akihiro Shimotake, Takeshi Funaki, Takefumi Hitomi, Takayuki Kikuchi, Masao Matsuhashi, Kazumichi Yoshida, Susumu Miyamoto, Ryosuke Takahashi, Akio Ikeda. Slow and infraslow of scalp EEG is associated with transient neurological events in Moyamoya disease. 13th Asian & Oceanian Epilepsy Congress. 2021/6/10-13, web.

44. Kiyohide Usami, Riki Matsumoto, Anna Korzeniewska, Akihiro Shimotake, Takuro Nakae, Masao Matsuhashi, Takayuki Kikuchi, Kazumichi Yoshida, Takeharu Kunieda, Ryosuke Takahashi, Nathan Crone, Akio Ikeda. The dynamics of cortical interactions in category-specific visual recognition. 13th Asian & Oceanian Epilepsy Congress. 2021/6/10-13, web.

45. Akio Ikeda. Wide band EEG from invasive to scalp EEG; how is it useful? DC shifts and HFO in scalp EEG. 13th Asian & Oceanian Epilepsy Congress. 2021/6/10-13, web.

46. 松橋 眞生, 岡田 直, 光野 優人, 河村 祐貴, 山田 大輔, 池田 昭夫. ダイポール推定とTSI法の組み合わせによるてんかん発作間欠期棘波の半自動解析. 第36回日本生体磁気学会大会・第60回日本生体医工学会大会(合同開催). 2021/6/15-17, web.
47. 河村 祐貴, 岡田 直, 山田 大輔, 光野 優人, 高橋 良輔, 松橋 眞生, 池田 昭夫. 脳磁図で発作間欠期の鋭一過性波のみ認めた症例での転帰についての検討. 第36回日本生体磁気学会大会. 2021/6/15-17, web.
48. 謝 策, 宇佐美 清英, 渡邊 真, 江川 斉宏, 河村 祐貴, 白波瀬 勇人, 池田 昭夫, 高橋 良輔. 虚血性心疾患が疑われ救急搬送されたが、たこつぼ型心筋症を併発したてんかん発作と判明した1例. 第35回日本神経救急学会学術集会. 2021/6/19, web.
49. 三村 直哉, 宇佐美 清英, 安田 謙, 眞木 崇州, 人見 健文, 松橋 眞生, 池田 昭夫, 高橋 良輔. 視床出血による非けいれん性てんかん重責状態と考えられた一例. 第35回日本神経救急学会学術集会. 2021/6/19, web.
50. 梶川 駿介, 人見 健文, 北野 和樹, 十河 正弥, 三村 直哉, 宇佐美 清英, 小林 勝哉, 下竹 昭寛, 松橋 眞生, 高橋 良輔, 池田 昭夫. 時定数2秒の頭皮上脳波でinfraslowとcyclic seizure patternを記録できた1例の臨床的意義. 第35回日本神経救急学会学術集会. 2021/6/19, web.
51. 永井 俊行, 下竹 昭寛, 後藤 昌広, 戸島 麻耶, 梶川 駿介, 山尾 幸広, 宇佐美 清英, 菊池 隆幸, 松橋 眞生, 高橋 良輔, 池田 昭夫. 発作時頭皮脳波開始前にDC電位を認めた粗大病変の難治左側頭葉てんかんの一例. 第17回日本てんかん学会近畿地方会. 2021/7/18, 神戸.
52. Kiyohide Usami, Riki Matsumoto, Anna Korzeniewska, Akihiro Shimotake, Masao Matsuhashi, Takuro Nakae, Takayuki Kikuchi, Kazumichi Yoshida, Takeharu Kunieda, Ryosuke Takahashi, Nathan Crone, Akio Ikeda. Cortical neuronal activities and their network dynamics during visual recognition. 第54回日本てんかん学会学術集会. 2021/9/23-25, web.
53. Kyoko Hosokawa, Kiyohide Usami, Yu Tatsuoka, Masayuki Honda, Takefumi Hitomi, Akihiro Shimotake, Masao Matsuhashi, Daisuke Danno, Takao Takeshima, Yoshihisa Tatsuoka, Ryosuke Takahashi, Akio Ikeda. Reappraisal of abnormal EEG in migraine by wide-band scalp EEG: including differences from epilepsy. 第54回日本てんかん学会学術集会. 2021/9/23-25, web.
54. Akihiro Shimotake, Riki Matsumoto, Mitsuhiro Sakamoto, Akio Ikeda. Diagnosis and treatment of autoimmune epilepsy (in adults). 第54回日本てんかん学会学術集会. 2021/9/23-25, web.
55. Katsuya Kobayashi, Kenneth Taylor, Balu Krishnan, Michael J Mackow, Lauren Feldman, Andreas V Alexopoulos, John C Mosher, Richard M Leahy, Akio Ikeda, Dileep R Nair. Do cortical responses to direct electrical stimulation guide optimal sites of responsive neurostimulation? 第54回日本てんかん学会学術集会. 2021/9/23-25, web.
56. Akihiro Shimotake, Katsuya Kobayashi, Kiyohide Usami, Yukihiro Yamao, Takayuki Kikuchi, Kazumichi Yoshida, Masao Matsuhashi, Takeharu Kunieda, Ryosuke Takahashi, Riki Matsumoto, Akio Ikeda. Functional mapping for semantic processing in the ventral anterior temporal lobe by synonym judgment. 第54回日本てんかん学会学術集会. 2021/9/23-25, web.
57. Shunsuke Kajikawa, Takefumi Hitomi, Tomohiko Murai, Katsuya Kobayashi, Akihiro

Shimotake, Kiyohide Usami, Masao Matsuhashi, Ryosuke Takahashi, Akio Ikeda. Scalp EEG could record ictal DC shift in both focal and generalized epilepsy. 第54回日本てんかん学会学術集会 . 2021/9/23-25, web.

58. 大封 昌子, Olesya Grinenko, Jian Li, Dileep R Nair, 池田 昭夫, Patrick Chauvel. Ictal slow shifts can be the "fingerprint" of epileptogenic zone. 第54回日本てんかん学会学術集会. 2021/9/23-25, web.

59. 立岡 悠, 下竹 昭寛, 河村 祐貴, 人見 健文, 高橋 良輔, 池田 昭夫. パルプロ酸投与中のてんかん患者におけるカルニチン欠乏症の検討. 第54回日本てんかん学会学術集会 . 2021/9/23-25, web.

60. 大封 昌子, 松橋 眞生, Patrick Chauvel, 池田 昭夫. "Red slow"と"Fingerprint ictal pattern"におけるHFO. 第54回日本てんかん学会学術集会. 2021/9/23-25, web.

61. 後藤 昌広, 梶川 駿介, 宇佐美 清英, 下竹 昭寛, 小林 勝哉, 人見 健文, 山尾 幸広, 菊池 隆幸, 吉田 和道, 松橋 眞生, 高橋 良輔, 池田 昭夫. Hypersynchronous pattern に重畳する高周波活動の解析: 発作の予測・早期検出マーカーとしての可能性 . 第54回日本てんかん学会学術集会. 2021/9/23-25, web.

62. 岡田 直, 戸島 麻耶, 光野 優人, 永井 靖識, 下竹 昭寛, 音成 秀一郎, 宇佐美 清英, 松橋 眞生, 山尾 幸広, 菊池 隆幸, 吉田 和道, 松本 理器, 國枝 武治, 高橋 良輔, 宮本 享, 池田 昭夫. Specific consistency score に MEG による評価を追加することでてんかん手術後の転帰予測を改善する. 第54回日本てんかん学会学術集会. 2021/9/23-25, web.

63. 小林 勝哉, 菊池 隆幸, 松本 理器, 國枝 武治, 池田 昭夫, Juan Bulacio, Dileep Nair. アンカーボルトを用いた SEEG による MRI 陰性てんかん術前評価: 経験症例の提示を含

めて. 第54回日本てんかん学会学術集会. 2021/9/23-25, web.

64. 戸島 麻耶, 下竹 昭寛, 音成 秀一郎, 岡田 直, 小林 勝哉, 宇佐美 清英, 松橋 眞生, 吉田 健司, 伏見 育崇, 山尾 幸広, 菊池 隆幸, 吉田 和道, 行木 孝夫, 松本 理器, 國枝 武治, 宮本 享, 池田 昭夫. てんかん外科治療適応を客観的・効率的に評価するスコアシステム導入: Specific Consistency Score の検討. 第54回日本てんかん学会学術集会. 2021/9/23-25, web.

65. 小林 勝哉, 人見 健文, 松橋 眞生, 池田 昭夫, 井上 有史. 稀少疾患レジストリの重要性と今後の展開: 海外との連携など. 第54回日本てんかん学会学術集会. 2021/9/23-25, web.

66. 山中 治郎, 人見 健文, 戸島 麻耶, 小林 勝哉, 石橋 はるか, 三村 直哉, 大井 和起, 松橋 眞生, 高橋 良輔, 池田 昭夫. 正中神経電気刺激により繰り返しC反射を上肢に広範に認めた良性成人型家族性ミオクロヌスてんかんの1例. 第54回日本てんかん学会学術集会 . 2021/9/23-25, web.

67. 河村 祐貴, 岡田 直, 山田 大輔, 光野 優人, 松橋 眞生, 高橋 良輔, 池田 昭夫. 当院における脳磁図での等価双極子非集簇例とその転帰についての検討. 第54回日本てんかん学会学術集会. 2021/9/23-25, web.

68. 石橋 はるか, 小林 勝哉, 戸島 麻耶, 音成 秀一郎, 人見 健文, 石浦 浩之, 辻 省次, 丸山 博文, 高橋 良輔, 池田 昭夫. 良性成人型家族性ミオクロヌスてんかん(BAFME)の臨床診断基準の有用性: 遺伝子検査との整合性の検討. 第54回日本てんかん学会学術集会. 2021/9/23-25, web.

69. 小林 勝哉. 第1部「内科系—SEEGの理論・仮説設定・プランニング」(2) 症例提示. 第2回定位的頭蓋内脳波(SEEG)技術講習会.

2021/9/25, web.

70. 池田 昭夫. グリアニューロン連関からの難治てんかんへのアプローチ. 日本脳神経外科学会第 80 回学術集会. 2021/10/28, web.

71. Akio Ikeda. DC shifts and HFO in scalp EEG: next surrogate markers to spike/sharp wave. 9thCAAE International Epilepsy Forum (CIEF) A Virtual Congress Main Session. 2021/10/29, web.

72. 池田 昭夫. てんかんの診断と治療: 基本と最新情報. 第 39 回日本神経治療学会学術大会. 2021/10/29, web.

73. 謝 策, 下竹 昭寛, 大封 昌子, 立岡 悠, 宮田 淳, 江川 斉広, 池田 昭夫, 高橋 良輔. 失語、失書で発症した非典型的な臨床経過を示した抗 NMDA 受容体脳炎の 1 例. 第 39 回日本神経治療学会学術集会. 2021/10/28-30, web.

74. Akio Ikeda. Presurgical Epilepsy Evaluation, An Update of Current Management in Epilepsy. MUKERNAS PERDOSSI PALEMBANG 2021 NEUROINTERVENTION. 2021/11/21, web.

75. Akio Ikeda. "Atypical" focal motor seizure semiology in presurgical evaluation. Beijing Epilepsy and Neurophysiology Summit (BENS2021) The 10th Epilepsy-Neurophysiology Meeting in Beijing (2021) & Beijing Epilepsy Diagnosis and Treatment Center Academy Annual Conference Online Meeting Epilepsy Semiology. 2021/11/27, web.

76. Tadashi Okada, Maya Tojima, Yuhto Mitsuno, Yasunori Nagai, Akihiro Shimotake, Shuichiro Neshige, Kiyohide Usami, Masao Matsuhashi, Yukihiro Yamao, Takayuki Kikuchi, Kazumichi Yoshida, Riki Matsumoto, Takeharu Kunieda, Takao Namiki, Ryosuke Takahashi,

Susumu Miyamoto, Akio Ikeda. Addition of MEG to specific consistency score improves outcome prediction after epilepsy surgery. 第 51 回日本臨床神経生理学会学術大会. 2021/12/16-18, web.

77. 人見 健文, 戸島 麻耶, 音成 秀一郎, 小林 勝哉, 高橋 良輔, 池田昭夫. BAFME の臨床特徴への新しい視点と病態機構: 律動性 (皮質振戦)と緩徐進行性 シンポジウム 5 BAFME を通して学びたいこと. 第 51 回日本臨床神経生理学会学術大会. 2021/12/16-18, 仙台.

78. 池田 昭夫. サブスペシャルティ専門医制度への日本てんかん学会の方針. 第 51 回日本臨床神経生理学会学術大会. 2021/12/16-18, 仙台.

79. 人見 健文, 谷岡 洸介, 本多 正幸, 松橋 眞生, 高橋 良輔, 池田 昭夫. 遠隔脳波判読 Tele-EEG reading system シンポジウム 14 遠隔医療 D to D. 第 51 回日本臨床神経生理学会学術大会. 2021/12/16-18, 仙台.

80. 後藤 昌広, 小林 勝哉, 尾谷 真弓, 松橋 眞生, 宇佐美 清英, 下竹 昭寛, 山田 大輔, 光野 優人, 山尾 幸広, 菊池 隆幸, 吉田 和道, 池田 昭夫. 過運動発作の硬膜外電極脳波記録における発作時高周波活動の進展様式解析はてんかん焦点側方性同定に有用となりうる. 第 51 回日本臨床神経生理学会学術大会. 2021/12/16-18, web.

81. 永井 俊行, 宇佐美 清英, 後藤 昌広, 尾谷 真弓, 光野 優人, 山田 大輔, 山尾 幸広, 吉田 和道, 菊池 隆幸, 松橋 眞生, 池田 昭夫. 過運動発作の難治性部分てんかんの術前評価における硬膜外電極の特別な有用性の検討. 第 51 回日本臨床神経生理学会学術大会. 2021/12/16-18, 仙台.

82. 池田 昭夫. 緩電位と高周波活動の役割: 臨床的意義はどこまでわかったか?

Wide-band EEG ranging from DC-infraslow to high frequency oscillation. 第 51 回日本臨床神経生理学会学術大会. 2021/12/16-18, 仙台.

83. 和泉 允基, 小林 勝哉, 梶川 駿介, 岡原 陽二, 青柳 京子, 池田 昭夫, 峯 清一郎. 記録時定数 2 秒での頭蓋内脳波記録における発作時 DC 電位と発作転帰の相関. 第 51 回日本臨床神経生理学会学術大会. 2021/12/16-18, web.

84. 石橋 はるか, 戸島 麻耶, 人見 健文, 小林 勝哉, 山中 治郎, 松橋 眞生, 音成 秀一郎, 宇佐美 清英, 下竹 昭寛, 本多 正幸, 丸山 博文, 高橋 良輔, 池田 昭夫. 巨大 SEP の短-中潜時成分は突発性脱分極偏位と後続する抑制成分を反映しうる. 第 51 回日本臨床神経生理学会学術大会. 2021/12/16-18, web.

85. 細川 恭子, 宇佐美 清英, 立岡 悠, 本多 正幸, 人見 健文, 下竹 昭寛, 松橋 眞生, 團野 大介, 竹島 多賀夫, 立岡 良久, 高橋 良輔, 池田 昭夫. 広域周波数帯域脳波 (wide-band EEG) 解析を用いた片頭痛における低周波帯域を中心とした脳波所見の再検討. 第 51 回日本臨床神経生理学会学術大会. 2021/12/16-18, web.

86. 林 梢, 宇佐美 清英, 佐藤 啓, 佐藤 和明, 加納 清充, 池田 昭夫. 高齢者のてんかん性意識障害における陽性棘波の脳波変化 -burst of positive and negative spike を認めた 3 例-. 第 51 回日本臨床神経生理学会学術大会. 2021/12/16-18, web.

87. 宇佐美 清英. 神経生理からせまる意識と睡眠の脳科学. 第 51 回日本臨床神経生理学会学術大会. 2021/12/16-18, 仙台.

88. 下竹 昭寛, 尾谷 真弓, 山尾 幸広, 菊池 隆幸, 松本 理器, 池田 昭夫. 低侵襲皮質電気刺激マッピング. 第 51 回日本臨床神経生理学会学術大会. 2021/12/16-18, web.

89. 小林 勝哉, 菊池 隆幸, 松本 理器,

國枝 武治, 池田 昭夫. 定位的頭蓋内脳波 (SEEG) の判読. 第 51 回日本臨床神経生理学会学術大会. 2021/12/16-18, web.

90. 佐藤 啓, 人見 健文, 松橋 眞生, 小林 勝哉, 下竹 昭寛, 葛谷 聡, 木下 彩栄, 松本 理器, 武地 一, 杉 剛直, 西田 茂人, 高橋 良輔, 池田 昭夫. 変性疾患による認知症の脳波所見の相違: 視察と自動判読による検討. 第 51 回日本臨床神経生理学会学術大会. 2021/12/16-18, web.

91. 戸島 麻耶, 西田 茂人, 人見 健文, 松橋 眞生, 杉 剛直, 長峯 隆, 池田 昭夫. 誘発電位モデルを用いたペランパネル治療前後の巨大体性感覚誘発電位の比較. 第 51 回日本臨床神経生理学会学術大会. 2021/12/16-18, 仙台.

92. 山中 治郎, 戸島 麻耶, 小林 勝哉, 人見 健文, 松橋 眞生, 十川 純平, 宇佐美 清英, 下竹 昭寛, 高橋 良輔, 池田 昭夫. 良性成人型家族性ミオクロームスてんかんの特異的バイオマーカー候補: 体性感覚誘発電位の単一試行波形での事象関連同期/脱同期現象. 第 51 回日本臨床神経生理学会学術大会. 2021/12/16-18, web.

93. 梶川 駿介, 人見 健文, 北野 和樹, 十河 正弥, 三村 直哉, 宇佐美 清英, 小林 勝哉, 下竹 昭寛, 松橋 眞生, 高橋 良輔, 池田 昭夫. 時定数 2 秒の頭皮上脳波で cyclic seizure pattern に伴う infraslow oscillation を呈した 1 例. 第 51 回日本臨床神経生理学会学術大会. 2021/12/16-18, 仙台.

94. 後藤 昌広, 小林 勝哉, 松橋 眞生, 山尾 幸広, 菊池 隆幸, 吉田 和道, 高橋 良輔, 池田 昭夫. Ictal DC shift の AI での検出: preliminary analysis. 第 45 回日本てんかん外科学会. 2022/1/27-28, web.

95. 池田 昭夫. Designated remark A guideline needed for standardization toward

S-EEG in Japan? 第 45 回日本てんかん外科学会. 2022/1/27-28, web.

96. 池田 昭夫. グリアニューロン連関と難治部分てんかん Glia-neuron association and intractable focal epilepsy. 第 45 回日本てんかん外科学会. 2022/1/27-28, web.

97. 和泉 允基, 小林 勝哉, 梶川 駿介, 岡原 陽二, 青柳 京子, 池田 昭夫, 峯 清一郎. 記録時定数 2 秒での頭蓋内脳波記録における発作時 DC 電位と発作転帰の相関. 第 45 回日本てんかん外科学会. 2022/1/27-28, web.

98. 小林 勝哉. 米国クリーブランドクリニックに学ぶ SEEG の考え方: 症例選択・仮説設定・プランニングと脳波解析について. 第 45 回日本てんかん外科学会. 2022/1/27-28, web.

99. 立岡 悠, 下竹 昭寛, 細川 恭子, 戸島 麻耶, 永井 俊行, 宇佐美 清英, 松橋 眞生, 葛谷 聡, 池田 昭夫, 高橋 良輔. 初発から診断まで年余の経過を要した FAS(SPS)主体の扁桃体腫大を伴う側頭葉てんかんの 2 例. 第 63 回京滋奈良てんかん懇話会. 2022/3/26, web.

3. 啓発にかかる活動

1) 京都大学医学附属病院てんかん診療支援センターのホームページから、てんかん啓発に関わる PDF 資料を常時公開して、広く患者および医師が利用できるように活動している。

<https://www.kuhp.kyoto-u.ac.jp/departme nt/division/ecsc.html>

2) 第 1 回京都てんかん診療講演会「コロナ禍におけるきめ細やかなてんかん診療」

(2022 年 2 月 17 日)(京都府立医科大学附属病院・京都府医師会・京都大学医学部附属病院の共催、京都府後援)を開催した。

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

稀少てんかんに関する包括的研究

分担研究者 今井克美 国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター 副院長

研究要旨

稀少てんかんレジストリを継続し、ドラベ症候群は119例が登録された。ドラベ症候群の主たる発作型であるけいれん性発作は、年代ごとに発作型の病勢が変化し、成人例の登録が小児よりはるかに少なく、成人における診断の難しさが示唆された。

ドラベ症候群で効果を期待できるてんかん食（ケトン食などの食事療法）の認知度は、小児科常勤医の少ない施設で低かった。てんかん食を継続中の患者が、リハビリ、感染症、外傷、てんかん以外の疾患により、てんかん食を導入・維持している病院とは異なる医療施設で検査・治療・リハビリ入院を要する場合に、てんかん食を提供されなかったり、提供されても不十分であったり入院を断られる例が少なくなく、糖尿病食、腎臓病食、アレルギー食などと同様に全国の病院で提供可能となるよう、知識の一層の普及と啓発・教育が必要である。

ドラベ症候群で反復して見られるてんかん重積状態に対してミダゾラム口腔溶液（ブコラム口腔溶液）が極めて有効かつ安全であることがアンケートによって確かめられ、二次的な脳障害の防止や入院回数の減少によって患者及び家族のQOLが改善し、長期的な神経学的予後の改善につながる可能性がある。今後は救急隊員や養護教諭、保育士による使用が可能になることが望まれる。

A. 研究目的

- 1) 難治性てんかんであるドラベ症候群の診断と治療における特徴と課題を明らかにすること。
- 2) ドラベ症候群の薬物以外の治療法である食事療法（ケトン食などのてんかん食）の問題点を明らかにすること。
- 3) ドラベ症候群で反復して出現することのあるてんかん重積状態に対する治療薬であるミダゾラム口腔溶液（ブコラム口腔溶液）の家庭内使用における有効性と安全性、実施にあたっての問題点を明らかにすること。

B. 研究方法および倫理面への配慮

- 1) 稀少てんかんレジストリに登録されたドラベ症候群患者の臨床情報を検討した。
- 2) てんかんの食事療法（ケトン食などのてんかん食）の実施状況、対応状況、実施にあたっての問題点などについて、全国2501病院にアンケートを送付して得られた結果の検討を継続した。
- 3) ドラベ症候群患者会の会員に対して、ミダゾラム口腔溶液（ブコラム口腔溶液）の使用状況に関するグーグルフォームを用いたアンケート調査を昨年度から継続した。（倫理面への配慮）
いずれも院内倫理委員会の承認を得て行った。

C. 研究結果

1) 稀少てんかんレジストリへのドラベ症候群の登録は2021年11月時点で115名であり、十分な臨床情報が記入されている105名について調査した。遺伝子変異は、SCN1A異常80例、その他のSCN異常1例、異常なし12例、未検査12例、例不明5例であった。登録時の年齢は、6歳以下47例、7-12歳25人、13-18歳16例、19-24歳8例、25-30歳4例、31歳以上5例で、最高齢は38歳であった。けいれん性の発作（強直間代、強直、間代、二次性全般化）は85例で記載されており、けいれん性発作の記載ないものでは焦点発作12例、欠伸発作4例であった。主発作1の誘因は、けいれん性発作85例中、熱・入浴79例、光5例、図形4例、焦点発作12例中、熱・入浴9例、光1例、図形1例で、欠伸発作4例中では、熱・入浴なし、光2例、図形2例であった。各患者でもっとも強い発作はけいれん性発作96例（強直間代66例、二次性全般化12例、間代10例、強直8例）、複雑部分発作5例、部分運動感覚発作3例で、6歳以下では年単位から月単位の発作頻度が多いが、10-20歳では月単位から週単位と発作頻度が増加し、20歳以降では月単位へと減少した。

2) 全国2501病院に対して行ったケトン食などのてんかん食に関するアンケートは1114病院から回答を得て、回答率44.5%であった。今年度は、てんかん食に関する知識の有無、入院患者に対しててんかん食を提供できるかどうか、てんかん食を継続中の患者の入院を断ったことがあるかどうか、を検討した。

てんかん食について知っていると回答したのは大学病院の83%、公立病院の45%、公的病院の47%、その他の病院の23%であった。小児科常勤医6名以上の施設では70%が知

っていたが、小児科常勤医が1-2名の施設では38%、小児科医のいない施設では19%であった。過去5年間にてんかん食を導入したことの（おそらく）ない病院994施設に限ると、てんかん食を知っているとしたのは375施設（40%）に過ぎず、てんかん食実施中の患者が入院を必要とした機会のあった施設における入院中のてんかん食提供の有無は、提供した15施設、提供しなかった58施設で、対応できなかった施設が多かった。

3) ドラベ症候群のてんかん重積状態に対するミダゾラム口腔溶液（ブコラム口腔溶液）の病院外（主に自宅）使用における有効性と安全性についてのアンケートには現在まで延べ56件の使用が登録された。約20%はジアゼパム坐剤を使用した後の使用だったが重篤な呼吸障害はなかった。ミダゾラム口腔溶液投与後に76.9%で発作消失し、10分以内の発作消失が多かった。けいれん性の動きや多量の唾液分泌などで投与に困難を感じることもあり、介助者がいることが望ましいという意見が多かったが、重篤な有害事象の無いことが確認された。

D. 考察

1) ドラベ症候群は脳症、てんかん重積、突然死などにより平均寿命は短いとは思われるが、成人例の登録は小児よりはるかに少なく、成人における診断の難しさが示唆された。ドラベ症候群の主たる発作型であるけいれん性発作は年代ごとに病勢が変化することがわかり、年代ごとに治療方針を変える必要があるかもしれない。

2) てんかん食の認知度は小児科常勤医数に関連していた。てんかん食を継続中の患者が、リハビリ、感染症、外傷、てんかん以外の疾患により、てんかん食を導入・維

持している病院とは異なる医療施設に検査・治療・リハビリ入院を要する場合に、入院中にてんかん食を提供されなかったり、提供されても不十分であったり入院を断られる例が少なくなく、糖尿病食、腎臓病食、アレルギー食などと同様に全国の病院で提供可能となるよう、知識の一層の普及と啓発・教育が必要である。

3) ドラベ症候群のてんかん重積に対するミダゾラム口腔溶液（ブコラム口腔溶液）はてんかん重積状態を早期の段階で治療できるので、神経学的予後の改善、入院回数の減少につなげられる可能性がある。

E. 結論

1) ドラベ症候群は生涯にわたっててんかん発作が難治に経過するが、成人例では適切な診断がなされていない場合が少なくない。けいれん性発作の出現様式は年代ごとに変化を示し、治療法の再検討が必要かもしれない。

2) ケトン食などのてんかんの食事療法（以下、てんかん食）は平成 26 年度の診療報酬改定において栄養管理指導料と特別食加算が認められ、正式な食事療法の一つとなっている。てんかん食の導入・維持には経験が必要であるが、十分に経験のある病院が多くはなく、5 年経過した現在も十分に普及したとは言えず、より一層の教育・啓発活動が必要である。

3) ミダゾラム口腔溶液（ブコラム口腔溶液）は呼吸障害などの有害事象発生が懸念されていたが、てんかん重積を反復しやすいという特徴のあるドラベ症候群において、主に自宅での使用でも安全かつ有効であることが確かめられた。

G. 研究発表

論文発表

- 1) Inoue Y, Hamano SI, Hayashi M, Sakuma H, Hirose S, Ishii A, Honda R, Ikeda A, Imai K, Jin K, Kada A, Kakita A, Kato M, Kawai K, Kawakami T, Kobayashi K, Matsuishi T, Matsuo T, Nabatame S, Okamoto N, Ito S, Okumura A, Saito A, Shiraishi H, Shirozu H, Saito T, Sugano H, Takahashi Y, Yamamoto H, Fukuyama T, Kuki I. Burden of seizures and comorbidities in patients with epilepsy: a survey based on the tertiary hospital-based Epilepsy Syndrome Registry in Japan. *Epileptic Disord. Epileptic Disord.* 2022 Feb 1;24(1):82-94. doi: 10.1684/epd.2021.1361.
- 2) Yoshitomi S, Hamano SI, Hayashi M, Sakuma H, Hirose S, Ishii A, Honda R, Ikeda A, Imai K, Jin K, Kada A, Kakita A, Kato M, Kawai K, Kawakami T, Kobayashi K, Matsuishi T, Matsuo T, Nabatame S, Okamoto N, Ito S, Okumura A, Saito A, Shiraishi H, Shirozu H, Saito T, Sugano H, Takahashi Y, Yamamoto H, Fukuyama T, Kuki I, Inoue Y. Current medico-psychosocial conditions of patients with West syndrome in Japan. *Epileptic Disord.* 2021 Aug 1;23(4):579-589. doi:10.1684/epd.2021.1301.
- 3) Yamamoto Y, Shiratani Y, Asai S, Utsui N, Nishida T, Imai K, Kagawa Y, Takahashi Y. Risk factors for psychiatric adverse effects associated with perampanel therapy. *Epilepsy Behav.* 2021 Oct 15;124:108356. doi: 10.1016
- 4) Fukushima Y, Yamamoto Y, Yamazaki E, Imai K, Kagawa Y, Takahashi Y. Cha

nge in the pharmacokinetics of lacosamide before, during, and after pregnancy. Seizure. 2021 May;88:12-14.

学会発表

日本てんかん学会総会（2021/9/23-25）シンポジウム「てんかんの稀少疾患」において座長を務めた

啓発にかかる活動

第 8 回ドラベ症候群患者家族交流会、2021 年 6 月 20 日(日)、WEB

ケトン食療法、CDKL5 患者家族会、2021 年 12 月 5 日、WEB

新型コロナ感染流行のため、公開講座は開催できなかった。

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

希少てんかんに関する包括的研究

研究分担者 石井敦士 国際医療福祉大学・福岡保健医療学部・教授

研究概要

PCDH19関連症候群、遺伝子関連てんかん、SCN1A遺伝子バリエーションデータベースSCN1A.NETの運用を分担した。「希少てんかんレジストリ」に疾患遺伝子変異情報を提供するため、PCDH19関連症候群に対するPCDH19遺伝子解析を行ってきた。既報告のPCDH19バリエーションを含めて、タンパクレベルでの変異個所の特徴や臨床像との相関を検証し、ミスセンスバリエーションとトランケーションバリエーションでは一定の分布の違いがあり、バリエーションの場所により発症年齢と知的能力の程度に一定の傾向があることが示唆された。

A. 研究目的

「希少てんかんレジストリ」に疾患遺伝子変異情報を提供して、その情報をもとに、また他のレジストリと連携しつつ、てんかんが主症状である 23 の指定難病および類縁疾患について診断基準、重症度分類、診療ガイドラインの策定・改訂を各学会と協力して行い、さらに、実態調査に基づいた包括的な難病医療ケア体制のサポート、関連研究基盤の整備、情報提供、教育・啓発活動を行う。分担する PCDH19 関連症候群での遺伝子変異の特徴と臨床像の相関性を探索し、将来的には変異個所から予後の予測や治療薬の適正選択ができるようにし、診療ガイドラインのエビデンス作成と疾病普及を目的とした。

B. 研究方法

これまで当研究室で同定したPCDH19遺伝子変異と、2008年から2020年までに査読付き雑誌に報告されたPCDH19遺伝子変異と患者の臨床情報を網羅的に収集した。遺伝子変異をミスセンス変異とトランケーション変異

に分け、PCDH19遺伝子がコードするプロトドヘリン19分子における位置の分布から病的となりうる領域を健常者でのバリエーションと比較することで検証した。次に、病的バリエーションと発症年齢、知的発達能力の相関を比較検討した。

（倫理面への配慮）

研究対象者に対する人権擁護上の配慮のため、本研究方法による研究対象者に対する不利益、危険性の排除や説明と同意（インフォームド・コンセント）を十分行なったのち、ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針（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と国際医療福祉大学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

これまで同定した PCDH19 遺伝子バリエーション 13 名分と既報の 442 名分の PCDH19 遺伝子バリエーションの情報、および臨床情報を収集した。利用可能な総計は、ミスセンスバリエーションは 198 個、トランケーションバリエーションは 173 個であった。PCDH19 遺伝子がコードするプロトカドヘリン 19 は、6 個の EC ドメイン (EC1-6) で構成され、ミスセンスバリエーションは EC1 から EC6 まで均一に分布する一方、トランケーションバリエーションは、EC1-EC4 間と、EC5-最終エキソン上流間とに二つのピークを認めた。トランケーションバリエーションの二つのピーク間で臨床情報を比較した結果、EC5-最終エキソン上流までに位置する変異を持つ患者の発症月齢は、他のバリエーションを持つ症例よりも 2 か月程度発症が遅く、知的発達能力の程度は軽度であった。

D. 考察

本法において PCDH19 関連症候群での遺伝子バリエーションは 13 名分であり、予想される患者数に対して少ない。このことは、本法での遺伝子解析未実施のてんかん症例が多数存在することが考えられる。また、本研究において示すように少なくとも発症時期や知的発達能力での多様性が見られることから症状にスペクトラムを認めることも要因と考える。PCDH19 関連症候群では、遺伝子バリエーションのタイプや位置により表現形に相関性が見られることが強く示唆される。

E. 結論

PCDH19 遺伝子ではミスセンスバリエーションは EC1 から EC6 まで均一に分布する一方、トランケーションバリエーションは、EC1-EC4 間と、

EC5-最終エキソン上流間とに二つのピークを認める。トランケーションバリエーションが EC5-最終エキソン上流までに位置する患者の発症月齢は、他のバリエーションを持つ症例よりも 2 か月程度発症が遅く、知的発達能力の程度は軽度であった。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Inoue Y, Hamano SI, Hayashi M, Sakuma H, Hirose S, Ishii A, Honda R, Ikeda A, Imai K, Jin K, Kada A, et al. Burden of seizures and comorbidities in patients with epilepsy: a survey based on the tertiary hospital-based Epilepsy Syndrome Registry in Japan. *Epileptic Disorders*. 2022 Feb;24(1):82-94.
- 2) Kikuchi K, Hamano SI, Matsuura R, Nonoyama H, Daida A, Hirata Y, Koichihara R, Hirano D, Ishii A, Hirose S. The effectiveness of intravenous benzodiazepine for status epilepticus in Dravet syndrome. *Brain and Development*. 2022 Feb 2.
- 3) Yoshitomi S, Hamano SI, Hayashi M, Sakuma H, Hirose S, Ishii A, Honda R, Ikeda A, Imai K, Jin K, Kada A, et al. Current medico-psycho-social conditions of patients with West syndrome in Japan. *Epileptic disorders*. 2021;23(4):579-89.
- 4) Morishita T, Sakai Y, Iida H, Yoshimura S, Ishii A, Fujioka S, Tanaka SC, Inoue T. Neuroanatomical considerations for optimizing thalamic deep brain stimulation in

- Tourette syndrome. Journal of Neurosurgery. 2021 Aug 6;1(aop):1-11.
- 5) Epi25 Collaborative. Electronic address jcce, Epi C. Sub-genic intolerance, ClinVar, and the epilepsies: A whole-exome sequencing study of 29,165 individuals. Am J Hum Genet. 2021;108(6):965-82.
- 6) Shibata M, Ishii A, Goto A, Hirose S. Comparative characterization of PCDH19 missense and truncating variants in PCDH19-related epilepsy. Journal of human genetics. 2021;66(6):569-78.
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

小児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

てんかんのある小児においては、溺死の予防が重要と考えられるが、本邦では、その実態についてはいまだに明確となっていない。今回、単施設における全小児てんかんを対象として、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。入浴調査56名、水泳調査37名より回答が得られ、溺水を経験した小児はいなかった。前調査と比較して、小児てんかん全体では溺水の経験は比較的まれであり、発作頻度、発作誘発が溺水のリスクを高め、主治医から保護者への溺水、入浴、水泳についての説明が溺水のリスクを下げることを示唆された。今後は、全国規模の実態調査が必要である。

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

小児において、「不慮の事故」は主な死因の一つであり、本邦の2019年度の統計では、0～14歳の全年齢層で死因の2～3位を占めている¹⁾。さらに、「溺死」は1～14歳では不慮の事故の19.4～41.1%を占めており²⁾、その予防は重要な課題となっている。国外からの報告では、小児の慢性疾患のうち、唯一、てんかんのみ溺死のリスクが上昇（相対リスク2.4-5.8）していたとあり、一方、適切な監視がなされていて溺死した小児はいなかったともしている³⁾。よって、特にてんかんのある小児においては、溺死の予防のために入浴中や水泳中の適切な監視が最も重要と考えられるが、本邦では、その実態についてはいまだに明確となっておらず、また、ガイドラインも策定されていない。我々は、前年度の調査で、乳児期発症難治てんかんのある小児においては、入浴中に7.0%、水泳中に5.2%の小児で溺水

の経験があったが、いずれも保護者等の監視者が同伴しており、入院等の重症化した小児はいなかったことを報告した⁴⁾。しかし、前調査は一部の難治てんかんのみを対象としており、小児てんかん全体を反映していないと考えられる。そこで、本研究では、単施設における全小児てんかんを対象として、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日から2021年6月30日までの間に、東京女子医科大学小児科に通院あるいは入院したてんかんと診断されている15歳以下の小児を対象に、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。

（倫理面への配慮）

本研究は、本学倫理審査委員会（承認番

号 2020-0004) の承認の上、患者保護者より同意を得て実施した。

C. 研究成果

a. 家庭での入浴に関する調査

56 名 (男児 20 名, 女児 32 名, 不明 4 名) より回答を得た。年齢は 1~15 歳 (中央値 9 歳) であった。発作頻度は毎日 24.0%、週 1 回以上 2.0%、月 1 回以上 6.0%、月 1 回未満 22.0%、年 1 回未満 20.0%、2 年以上抑制 26.0% であった。また、抗てんかん薬内服数は 0~5 剤 (中央値 2 剤) であった。入浴による発作誘発は 14.2% で認めた。入浴中の発作頻度は毎日 2.0%、週 1 回以上 2.0%、月 1 回以上 6.0%、月 1 回未満 12.0%、年 1 回未満 2.0%、2 年以上なし 12.0%、既往なし 64.0% であった。溺水を経験した小児はいなかった。溺水のリスクについては 78.0%、入浴時の見守りについては 74.0% の保護者が、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

37 名 (男児 21 名, 女児 16 名) より回答を得た。年齢は 4~14 歳 (中央値 9 歳) であった。発作頻度は毎日 16.7%、週 1 回以上 5.6%、月 1 回以上 2.8%、月 1 回未満 41.7%、年 1 回未満 13.9%、2 年以上抑制 19.4% であった。また、抗てんかん薬内服数は 0~4 剤 (中央値 2 剤) であった。91.9% が水泳に参加していた。監視体制は、41.2% が通常、8.8% がプールサイドから監視者加配、23.0% がプール内に同伴者加配、35.3% 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 8.8% に認めた。水泳中の発作頻度は毎日 2.9%、週 1 回以上 0.0%、月 1 回以上 0.0%、月 1 回未満 8.8%、年 1 回未満 2.9%、2 年以上なし 5.9%、既往なし 79.4% であった。溺

水を経験した小児はいなかった。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 69.4%、主治医から施設への指示方法は書面 45.5%、口頭 45.5%、なし 9.1% であった。

D. 考察

本調査の結果から、単施設における全小児てんかんを対象とした、家庭での入浴、保育・療育・教育機関での水泳についての調査の範囲では、小児てんかん全体では溺水の経験は比較的まれであることが示唆された。一方、前調査の主要な乳児期発症難治てんかんである Dravet 症候群あるいは West 症候群を対象とした調査では、入浴中には 7%、水泳中には約 5% に溺水の経験を認めている⁴⁾。両調査を比較すると、前調査では入浴中の発作頻度は毎日 4.3%、週 1 回以上 5.4%、水泳中の発作頻度は毎日 4.1%、週 1 回以上 11.2% と本調査より高いことから、発作頻度が溺水のリスクを高めることが示唆された。また、前調査では特に Dravet 症候群においては入浴で 92.7%、水泳で 24.7% に発作誘発を認めたことから、発作誘発も溺水のリスクを高めることが示唆された。さらに、前調査では主治医から保護者への溺水のリスクについての説明が 35.1%、入浴時の見守りについての説明が 31.5%、水泳の参加や見守りについての説明が 36.0% といずれも本調査より低いことから、溺水のリスク、入浴、水泳についての説明が溺水のリスクを下げることを示唆された。

以上からは、さらなる溺水の予防のためには、発作頻度、発作型等による個別化した対応と、主治医から保護者への溺水、入浴、水泳についての一層の説明と指導が重要であると考えられた。

ただし、本調査は、大学病院単施設の小児てんかんを対象としており、難治てんかんが

比較的多いと考えられ、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、今後はさらなる全国規模の実態調査が必要と考えられる。

E. 結論

本調査からは、小児てんかん全体では溺水の経験は比較的まれであることが示唆された。また、発作頻度、発作誘発が溺水のリスクを高め、主治医から保護者への溺水、入浴、水泳についての説明が溺水のリスクを下げることを示唆された。今後は、全国規模の実態調査が必要である。

文献

1) 厚生労働省. 死亡数・死亡率（人口 10 万対）、性・年齢（5 歳階級）・死因順位別.
<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/geppo/nengai19/dl/h7.pdf>

2) e-Stat. 不慮の事故による死因（三桁基本分類）別にみた年齢（5 歳階級）別死亡数・百分率.
<https://www.e-stat.go.jp/dbview?sid=0003411675>

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

4) 伊藤進. 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. 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、令和 2 年度総括・分担研究報告書. p. 86-89, 2021

G. 研究発表

論文発表

1) Inoue Y, Hamano SI, Hayashi M, Sakuma H, Hirose S, Ishii A, Honda R, Ikeda

A, Imai K, Jin K, Kada A, Kakita A, Kato M, Kawai K, Kawakami T, Kobayashi K, Matsuishi T, Matsuo T, Nabatame S, Okamoto N, Ito S, Okumura A, Saito A, Shiraishi H, Shirozu H, Saito T, Sugano H, Takahashi Y, Yamamoto H, Fukuyama T, Kuki I. Burden of seizures and comorbidities in patients with epilepsy: a survey based on the tertiary hospital-based Epilepsy Syndrome Registry in Japan. *Epileptic Disord* 2022;24:82-94.

2) Shimomura R, Ito S, Kurotaki N, Saito K, Nagata S. Psychogenic seizures in a child with infantile convulsions and choreoathetosis. *Pediatr Int* 2022;64:e14681.

3) 是松聖悟, 山内秀雄, 下川 尚子, 石井光子, 伊藤進, 福井美穂, 星出まどか, 宮田理英, 宮本雄策, 三牧正和, 村松一洋, 守本倫子, 山中岳, 竹島泰弘, 日本小児神経学会医療安全委員会. 子どもと医療者を守る小児神経領域の医療安全に関する 3 つの提言. *日児誌* 2021;125:1640-1643.

4) Oguni H, Hirano Y, Ito S, Nishikawa A, Otani Y, Nagata S. Ictal vocalizations are relatively common in myoclonic atonic seizures associated with Doose syndrome: an audio-video-polygraphic analysis. *Epileptic Disord* 2021; 23: 706-712.

5) Nagino N, Kubota Y, Nakamoto H, Ito S, Oguni H. Focal atonic seizures originated in the posterior temporoparietal area: A case report. *Clin Neurol Neurosurg* 2021; 207: 106776.

- 6) Oguni H, Ito S, Nishikawa A, Nagata S. Morphometric analysis of spike-wave complexes (SWCs) causing myoclonic seizures in children with idiopathic myoclonic epilepsies - A positive SWC component correlates with myoclonic intensity. Brain Dev 2021;43:775-782.
- 7) Oguni H, Ito S, Nishikawa A, Otani Y, Nagata S. Transition from pediatric to adult care in a Japanese cohort of childhood-onset epilepsy: prevalence of epileptic syndromes and complexity in the transition. Seizure 2021; 88: 1-6.
- 8) 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;43:657-660.
- 9) Ito S, Nagumo K, Nishikawa A, Oguni H, Nagata S. Low-dose phenobarbital for epilepsy with myoclonic absences: A case report. Brain Dev 2021; 43: 666-668.
- 10) 伊藤進. 小児てんかんへの抗てんかん薬はどう選ぶ? . 薬事 2021;63:250-260.
- 2) 伊藤進. てんかんと食事療法 (ケトン食療法). 第54回日本てんかん学会学術集会 (2021/9/23). てんかん研究 2021;39:286.
- 3) 伊藤進, 小川優里子, 下村里奈, 柳下友映, 西川愛子, 黒岩ルビー, 本田香織, 永田智. 乳児期発症難治性てんかんにおける家庭での入浴についての実態調査. 第54回日本てんかん学会学術集会 (2021/9/23). てんかん研究 2021;39:354.
- 4) 伊藤進, 小川優里子, 下村里奈, 柳下友映, 西川愛子, 黒岩ルビー, 本田香織, 永田智. 乳児期発症難治性てんかんにおける保育・療育・教育機関での水泳についての実態調査. 第54回日本てんかん学会学術集会 (2021/9/23). てんかん研究 2021;39:355.
- 5) Ito S, Ogawa Y, Shimomura R, Yanagishita T, Nishikawa A, Kuroiwa R, Honda K, Nagata S. A Survey of Home Bathing and Nursery/School Swimming in Children with Infantile-onset Intractable Epilepsy in Japan. 13th Asian & Oceanian Epilepsy Congress (2021/06/10)

啓発事業にかかる実績：

学会発表

- 1) 伊藤進. 希少てんかんにおける社会的課題—患者家族会連携調査より—. 第54回日本てんかん学会学術集会 (2021/9/24). てんかん研究 2021;39:231-232.
- 2) 伊藤進. 子どものてんかんの基礎知識. 子どものてんかんセミナー. 日本てんかん協会東京都支部主催 (2021/07/21)

3) 伊藤進. てんかんと入浴・水泳一患者
家族会共同調査より一. DFK2021. ドラ
ベ症候群患者家族会主催(2021/06/20)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

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2022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、2022年3月時点で74例（0～99歳、男44例・女30例）の登録が完了している。死因の内訳はSUDEP 19例（25.7%）、病死 32例（43.2%）、自殺 6例（8.1%）、溺死（入浴中・浴槽内）6例（8.1%）、てんかん重積 5例（6.8%）、てんかん発作による外傷死・転落死 2例（2.7%）、不明 4例（5.4%）であった（資料II-8-1）。SUDEP 19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12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6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1/4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1/4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。

G. 研究発表

論文発表

- 1) Takayama Y, Jin K, Osawa S-I, Iwasaki M, Ukishiro K, Kakisaka Y, Tominaga T, Yamamoto T, Nakasato N. Epilepsy i

n five long-term survivors of pineal region tumors. NMC Case Rep J 8:773-780, 2021

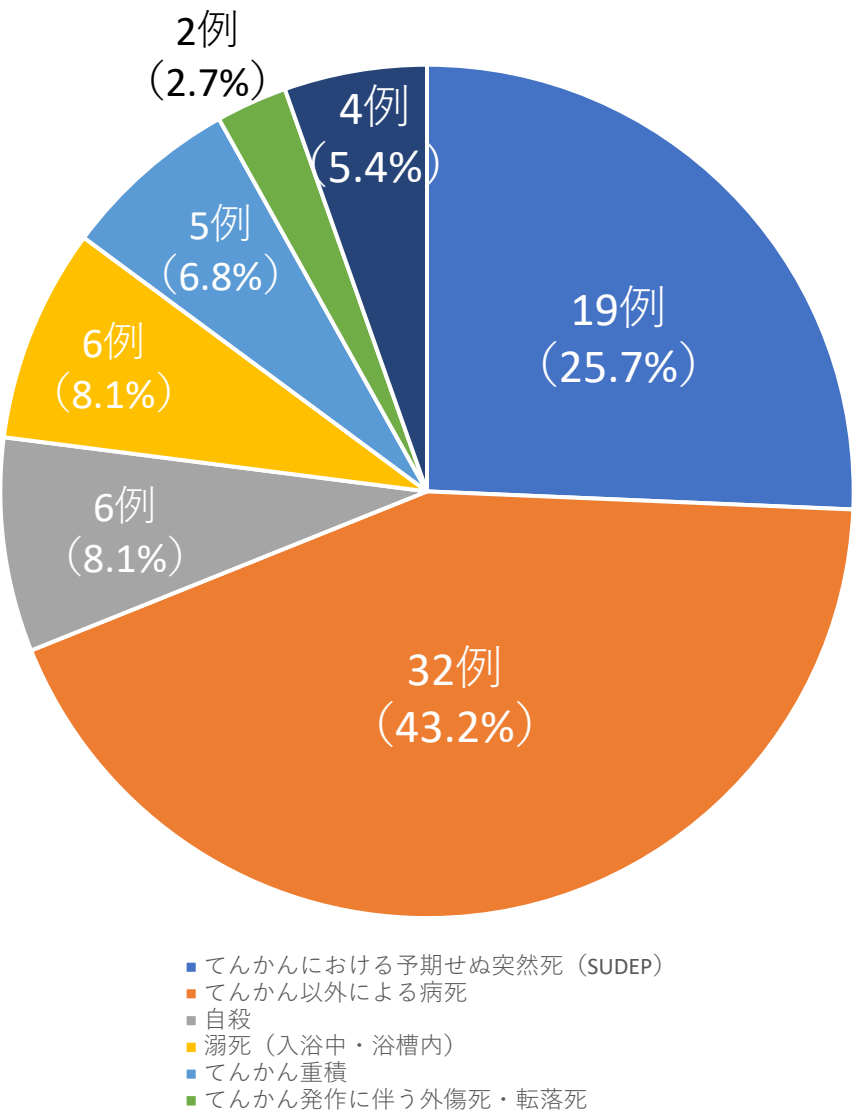
- 2) Ogawa M, Fujikawa M, Jin K, Kakisaka Y, Ueno T, Nakasato N. Acceptance of disability predicts quality of life in patients with epilepsy. Epilepsy Behav 120:107979, 2021
- 3) Agari D, Jin K, Kakisaka Y, Kanno A, Ishida M, Kawashima R, Nakasato N. Magnetoencephalography to confirm epileptiform discharges mimicking small sharp spikes in temporal lobe epilepsy. Clin Neurophysiol 132:1785-1789, 2021
- 4) 神一敬. SUDEP-最近の話題. Epilepsy 2021;15:15-20.

学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
なし。
2. 実用新案登録
なし。
3. その他
なし。



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
74	女性	26	症候性局在関連	不明	病院・施設	あり	CPS/Absence	年に1～11回	年に1～11回	なし	1ヶ月～1年	1
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2021年11月30日までに登録された対象者数は3454人であり、症候群別の人数は、その他の焦点てんかんが1548人と最も多く（44.8%）、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420人（12.2%）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1890人（54.7%）を占めた。

A. 研究目的

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

B. 研究方法

統計解析計画書に基づき解析を実施する。発病時年齢、性別、初発時住所、てんかんの診断分類、てんかんの原因疾患等の頻度分布を算出する。2021年11月30日までに登録された疾患登録のデータを用いて、解析を実施する。

（倫理面への配慮）

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

C. 研究結果

解析対象者数は疾患登録3454人であった（資料II-9）。疾患登録において、発症時年齢は中央値2歳（範囲：0～89歳）であり、1歳未満が1229人（35.6%）、1歳以上10歳未満が1286人（37.2%）、10歳以上20歳未満が531人（15.4%）であった。男性が1775人（51.4%）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1548人と最も多く（44.8%）、次にWest症候群（点頭てんかん）が517人（15.0%）、海馬硬化症を伴う内側側頭葉てんかんが235人（6.8%）、その他の全般てんかんが166人（4.8%）、Lennox-Gastaut症候群138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420人（12.2%）であったが、分類にあてはまらないものや不明が1890人（54.7%）と多かった。限局性皮質異形成は228人含まれていた。登録例のうち32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396人に認められ、そのうち199人から具体的な異常が判明した遺伝子の報告があった。染色体異常が184人に認められた。

研究の実施経過：未クリーニングデータを含め2021年11月、12月、2022年1月の3回のデータに対し、それぞれにおいて解析用データセットの作成と解析を行った。

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。幅広い年齢層からの登録があったが、乳児期に多く発症し、88%が20歳未満で発症する様子が捉えられた。

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。昨年度は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

2021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3454人が登録された。疾患分類別人数、原因疾患等を把握した。

G. 研究発表

論文発表

- 1) Kada A, Tohyama J, Shiraishi H, Takahashi Y, Nakagawa E, Akiyama T, Saito AM, Inoue Y, Kato M. A Single-Arm Open-Label Clinical Trial on the Efficacy and Safety of Sirolimus for Epileptic Seizures Associated with Focal Cortical Dysplasia Type II: A Study Protocol. *Kurume Med J.* 2021 Jul 21;66(2):115-120. doi: 10.2739/kurumemedj.MS662007.
- 2) Yoshitomi S, Hamano SI, Hayashi M, Sakuma H, Hirose S, Ishii A, Honda R, Ikeda A, Imai K, Jin K, Kada A, Kakita A, Kato M, Kawai K, Kawakami T, Kobayashi K, Matsuishi T, Matsuo T,

Nabatame S, Okamoto N, Ito S, Okumura A, Saito A, Shiraishi H, Shirozu H, Saito T, Sugano H, Takahashi Y, Yamamoto H, Fukuyama T, Kuki I, Inoue Y. Current medico-psycho-social conditions of patients with West syndrome in Japan. *Epileptic Disord.* 2021 Aug 1;23(4):579-589. doi:10.1684/epd.2021.1301.

- 3) Kato M, Kada A, Shiraishi H, Tohyama J, Nakagawa E, Takahashi Y, Akiyama T, Kakita A, Miyake N, Fujita A, Saito AM, Inoue Y. Sirolimus for epileptic seizures associated with focal cortical dysplasia type II. *Ann Clin Transl Neurol.* 2022 Feb;9(2):181-192. doi: 10.1002/acn3.51505.
- 4) Inoue Y, Hamano SI, Hayashi M, Sakuma H, Hirose S, Ishii A, Honda R, Ikeda A, Imai K, Jin K, Kada A, Kakita A, Kato M, Kawai K, Kawakami T, Kobayashi K, Matsuishi T, Matsuo T, Nabatame S, Okamoto N, Ito S, Okumura A, Saito A, Shiraishi H, Shirozu H, Saito T, Sugano H, Takahashi Y, Yamamoto H, Fukuyama T, Kuki I. Burden of seizures and comorbidities in patients with epilepsy: a survey based on the tertiary hospital-based Epilepsy Syndrome Registry in Japan. *Epileptic Disord.* 2022 Feb 1;24(1):82-94. doi: 10.1684/epd.2021.1361

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

2021 年度 RES-R 登録状況 (2021 年 11 月 30 日時点の未固定データ)

症候群	対象者数	%
その他の焦点てんかん	1548	44.8
West 症候群 (点頭てんかん)	517	15.0
海馬硬化症を伴う内側側頭葉てんかん	235	6.8
その他の全般てんかん	166	4.8
Lennox-Gastaut 症候群	138	4.0
Dravet 症候群 (乳児重症ミオクロニーてんかん)	119	3.4
特発性全般てんかん症候群	111	3.2
視床下部過誤腫による笑い発作	95	2.8
その他の未決定てんかん	93	2.7
Rett 症候群	56	1.6
徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症	56	1.6
進行性ミオクロヌステんかん	48	1.4
Angelman 症候群	37	1.1
Rasmussen 症候群	37	1.1
大田原症候群	34	1.0
ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん	23	0.7
自然終息性 (良性) 小児てんかん	23	0.7
遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん	22	0.6
環状 20 番染色体症候群	20	0.6
高齢 (初発) てんかん	13	0.4
新生児てんかん	12	0.3
PCDH19 関連症候群	11	0.3
Aicardi 症候群	9	0.3
ミオクロニー欠伸てんかん	9	0.3
片側痙攣片麻痺てんかん症候群	7	0.2
Jeavons 症候群	3	0.1
家族性てんかん症候群	3	0.1
反射てんかん症候群	3	0.1
非進行性疾患のミオクロニー脳症	3	0.1
早期ミオクロニー脳症	2	0.1
Landau-Kleffner 症候群	1	0.0
合計	3454	100

原因疾患		対象者数
神経皮膚症候群	結節性硬化症	115
	Sturge-Weber 症候群	91
	その他の神経皮膚症候群	17
皮質発達異常による奇形	片側巨脳症	37
	限局性皮質異形成	228
	異所性灰白質	34
	多小脳回、傍シルビウス裂症候群、裂脳症	47
	その他の脳奇形	74
ミトコンドリア病	MELAS	8
	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	3
	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	19
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	8
	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ノスてんかん	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	22
	神経節膠腫	14
	海綿状血管腫	34
	視床下部過誤腫	96
	扁桃体腫大	15

原因疾患		対象者数
	その他の腫瘍	56
脳血管障害に帰するてんかん	脳動静脈奇形	14
	もやもや病	2
	その他の脳血管障害	65
低酸素性虚血性疾患		109
感染症に帰するてんかん		118
免疫介在性てんかん	抗 NMDAR 抗体脳炎	5
	抗 VGKC 複合体抗体脳炎	6
	その他	48
	不明	2
外傷に帰するてんかん		45
上記にあてはまらない原因疾患		775
原因疾患なし		196
不明		1115
合計		3454

遺伝子異常・染色体異常		対象者数
遺伝子異常	ARX	3
	ATN1	4
	CACN*	1
	CDKL5	13
	CSTB	4
	KCNQ*	7
	KCNT1	8
	MT-T	2
	PCDH19	11
	SCN1A	95
	その他の SCN	11
	STXBP1	13
	リピート伸長	9
	WDR45	2
	その他の遺伝子	207
	判明せず・不明	4
	合計	394
染色体異常		184

病理組織レジストリ

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評価はきわめて重要である。本分担研究では、本研究班員からの依頼を受け、てんかん焦点切除術により摘出された脳組織を対象とした病理学的中央診断を行なった。診断情報は班員（主治医）にお返しし、患者レジストリ (RES-R) 入力画面から情報を追加入力できる仕様とした。本年度は37例の病理診断を行った。

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「希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、難治性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い、その診断情報を依頼元の班員（主治医）に提供し本研究事業を推進することにある。

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。依頼施設によって

は、自施設でパラフィン包埋切片を作製し未染色標本の形で送付される場合もある。その場合にも、提供枚数に応じて染色を行った。

分子遺伝学的研究等に使用する目的から、生鮮組織の標本処理が可能な場合には、摘出された脳組織の一部を凍結保存した。

（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。本年度末は新たに37例の病理診断を行った。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。

D. 考察

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。本年度も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。こうした病理情報が患者レジストリ（RES-R）に登録されることにより、本事業を推進する基盤情報の一つとなると考える。

E. 結論

全国各地のてんかんセンターで行われた外科手術によって摘出された脳組織を対象に、病理組織学的診断を行った。

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により、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と考えられる。

- ・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も重要である。

- ・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。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kajikawa S, Matsushashi M, Kobayashi K, Hitomi T, Daifu-Kobayashi M, Kobayashi T, Yamao Y, Kikuchi T, Yoshida K, Kunieda T, Matsumoto R, Kakita A, Namiki T, Tsuda I, Miyamoto S, Takahashi R, Ikeda A. Two types of clinical ictal direct current shifts in invasive EEG of intractable focal epilepsy identified by waveform cluster analysis. Clin Neurophysiol 2022; 137: 113-121. doi: 10.1016/j.clinph.2022.02.021.
- 2) Kato M, Kada A, Shiraishi H, Tohyama J, Nakagawa E, Takahashi Y, Akiyama T, Kakita A, Miyake N, Fujita A, Saito AM, Inoue Y. Sirolimus for epileptic seizures associated with focal cortical dysplasia type II. Ann Clin Transl Neurol 2022; 9 (2): 181-192. doi: 10.1002/acn3.51505.
- 3) Inoue Y, Hamano S, Hayashi M, Sakuma H, Hirose S, Ishii A, Honda R, Ikeda A, Imai K, Jin K, Kada A, Kakita A, Kato M, Kawai K, Kawakami T, Kobayashi K, Matsuishi T, Matuo T, Nabatame S, Okamoto N, Ito S, Okumura A, Saito A, Shiraishi H, Shirozu H, Saito T, Sugano H, Takahashi Y, Yamamoto H, Fukuyama T, Kuki I (Japan Rare Epilepsy Syndrome Registry Group; JRESG). Burden of seizures and comorbidities in patients with epilepsy: a survey based on the tertiary hospital-based Epilepsy Syndrome Registry in Japan. Epileptic Disord 2022; 24 (1): 82-94. doi: 10.1684/epd.2021.1361.
- 4) 北浦弘樹、柿田明美. 海馬硬化症のて

- んかん原性. *Epilepsy* 2021; 15 (2): 74-77.
- 5) Ito Y, Fukuda M, Matsuzawa H, Masuda H, Kobayashi Y, Hasegawa N, Kitaura H, Kakita A, Fujii Y. Deep learning-based diagnosis of temporal lobe epilepsy associated with hippocampal sclerosis: an MRI study. *Epilepsy Res* 2021; 178: 106815. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2021.106815.
 - 6) Kitaura H, Itoh Y, Hiraishi T, Fujii Y, Fukuda M, Kakita A. Reactive astrocytes contribute to epileptogenesis in patients with cavernous angioma. *Epilepsy Res* 2021; 176: 106732. doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2021.106732.
 - 7) Yoshitomi S, Hamano SI, Hayashi M, Sakuma H, Hirose S, Ishii A, Honda R, Ikeda A, Imai K, Jin K, Kada A, Kakita A, Kato M, Kawai K, Kawakami T, Kobayashi K, Matsuishi T, Matuo T, Nabatame S, Okamoto N, Ito S, Okumura A, Saito A, Shiraishi H, Shirozu H, Saito T, Sugano H, Takahashi Y, Yamamoto H, Fukuyama T, Kuki I, Inoue Y, Japan Rare Epilepsy Syndrome Registry Group JRESG. Current medico-psycho-social conditions of patients with West syndrome in Japan. *Epileptic Disord* 2021; 23 (4): 579-589. doi: 10.1684/epd.2021.1301.
 - 2) Kitaura H, Itoh Y, Fukuda M, Tainaka K, Fujii Y, Kakita A. Morphological and functional features associated with epileptogenesis in the hippocampus of MTLE. 第 62 回日本神経病理学会 東京 (Web). 2021 年 5 月 28 日
 - 3) 放上萌美, 遠山潤, 小林悠, 大野武, 岡崎健一, 平岩明子, 増田浩, 福多真史, 柿田明美. 経過中に発作型と脳波所見の変容を示した側頭葉 astrocytoma の小児例. 第 54 回日本てんかん学会 名古屋 (Web) 2021 年 9 月 23 日-25 日
 - 4) 北浦弘樹、柿田明美. シンポジウム：海馬をめぐるバイオロジーとパソロジー. 海馬硬化症のてんかん原性：外科病理標本を用いた機能異常と形態異常の接点. 第 54 回日本てんかん学会 名古屋 (Web) 2021 年 9 月 23 日-25 日
 - 5) 柿田明美. シンポジウム：てんかん原性皮質異形成の手術. てんかんの外科病理. 第 54 回日本てんかん学会 名古屋 (Web) 2021 年 9 月 23 日-25 日
- G. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし

2. 学会発表

- 1) 北浦弘樹、柿田明美. 神経病理からのてんかん病態へのアプローチ. 第 62 回日本神経学会 京都 (Web). 2021 年 5 月 20 日

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

分担研究報告書

Aicardi症候群、神経細胞移動異常症、先天性核上性球麻痺、遺伝子関連てんかんに関する研究

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

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。患者DNA検体を用い、RESRに登録された166遺伝子についてクリニカルエクソーム解析を行った。171家系524例の検体を収集し、191例のエクソーム解析を行ない、発端者93例について両親を含めたSanger法によるvalidationを終えた。ACMGガイドラインの分類では、Pathogenic 26家系、Likely pathogenic 7家系で、原因遺伝子同定率は35.5%であった。166遺伝子の診断同定率は既報告と同様であった。両親を加えたTrio検体のエクソーム解析によって診断率をさらに向上させることができると考えられ、両親のエクソーム解析を行うことが望ましい。

研究協力者

小倉加恵子：鳥取県庁家庭支援課

宮 冬樹：慶應義塾大学 臨床遺伝学センター 准教授

A. 研究目的

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。令和2年度から本研究班でも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してきた。本年度は、前年度からの発達性てんかん性脳症の原因遺伝子解析結果をまとめ報告する。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

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、レジストリに登録された

てんかんの原因として既知の166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、OMIMにDevelopmental and epileptic encephalopathy (DEE)として登録されている遺伝子のほかに、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ノススてんかん、遺伝性GPI欠損症、mTOR経路、最新の論文報告を参考にして、本研究班員による確認修正を経てリスト化した。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やHuman Gene Mutation Database (HGMD)、ClinVarなどへの登録の有無を確認し、ACMGガイドラインに基づいて疾患原因かどうかを判定した。なお、各施設からの検体輸送については2012年に世界保健機関(WHO)が発行したGuidance on regulations for the transport of infectious substances 2013-2014: applicable as from 1 January 2013(感染性物質の輸送規則に関するガイダンス2013-2014版 日本語

版翻訳・監修 国立感染症研究所2013年) に基づいて、三重包装の安全輸送法をまとめた資料を作成し配付した。

(倫理面への配慮)

本研究は、昭和大学ヒトゲノム・遺伝子解析倫理審査および昭和大学における人を対象とする研究等に関する倫理委員会の承認を受けている(受付番号219)。

C. 研究結果

本研究班の遺伝子解析対象症例として、171家系524例(発端者171例、罹患親族19例、健常両親329例、健常親族5例)のDNA検体を収集した。これまで191例(発端者162例、罹患親族9例、健常両親20例)のエクソーム解析を行ない、発端者93例のbioinformatics解析と、発端者と両親のSanger法によるvalidationを終えた。ACMGガイドラインの分類では、Pathogenic 26家系、Likely pathogenic 7家系、unknown significance (VUS) 4家系、病因と考えられる変異未同定 56家系であった。PathogenicとLikely pathogenicの33家系中、*STXBPI*を6家系、*KCNQ2*を4家系、*CDKL5*, *KCNT1*を各2家系に認め、他の家系は19遺伝子に分散していた。De novo変異が30家系(うち1家系2例は双胎)、X連鎖の家族性(*PIGA*: 母保因者)が1家系、常染色体劣性(*PLPBP*: 両親保因者)が1家系、常染色体優性の家族性発症(*KCNQ2*: 父と姉)が1家系であった。

研究の実施経過: 平成3年4月27日と11月21日に班員に対して遺伝子解析の案内を行った(添付文書「RESR 遺伝子解析案内」)。8月3日担当3疾患について指定難病の疾患別個票の修正を行った。9月20日アイカルディ症候群の小児慢性特定疾病への追加申請を行った。10月18日担当3疾患について難病情報センターホームページの情報改訂を依頼した。11月28日日本小児神経学会へ担当3疾患の、11月30日日

本てんかん学会へアイカルディ症候群と神経細胞移動異常症の診療ガイドラインの外部評価と承認申請を行った。1月18日指定難病と小児慢性特定疾病の稀少てんかんに関する難病データ提供の依頼書類一式を送付した。1月30日難病データを利用することなどに関し研究内容変更願の倫理審査を昭和大学における人を対象とする研究等に関する倫理委員会に提出した。

D. 考察

原因遺伝子同定率は 93 家系中 33 家系 35.5%であった。DEE における Target capture による解析では 20-45%、原因不明のてんかんにおける遺伝子診断率は全エクソーム解析で 45%、てんかんパネルで 23%、染色体マイクロアレイで 8%と報告されている。166 遺伝子の診断同定率は既報告と同様であるが、両親を加えた Trio 検体のエクソーム解析によって診断率をさらに向上させることができると考えられる。

E. 結論

エクソーム解析の費用は低下しており、clinical exomeで同定されなかった症例は、両親のエクソーム解析を行うことが望ましい。

G. 研究発表

論文発表

- 1) Miyamoto S, Kato M, Hiraide T, Shiohama T, Goto T, Hojo A, Ebata A, Suzuki M, Kobayashi K, Chong PF, Kira R, Matsushita HB, Ikeda H, Hoshino K, Matsufuji M, Moriyama N, Furuyama M, Yamamoto T, Nakashima M, Saitsu H: Comprehensive genetic analysis confers high diagnostic yield in 16 Japanese patients with corpus callosum anomalies. *J Hum Genet* 2021;66:1061

- 2) Matsumoto A, Kojima K, Miya F, Miyauchi A, Watanabe K, Iwamoto S, Kawai K, Kato M, Takahashi Y, Yamagata T: Two cases of *DYNC1H1* mutations with intractable epilepsy. *Brain Dev* 2021;43:857-862
- 3) 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, 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, Saitsu H, Matsumoto N: Prenatal clinical manifestations in individuals with *COL4A1/2* variants. *J Med Genet* 2021;58:505-513
- 4) Morichi S, Ishida Y, Yamanaka G, Kato M, Kawashima H: Epileptic encephalopathy patients with *SCN2A* variant initiated by neonatal seizure. *Pediatr Int* 2021;63:971-972
- 5) Watanabe K, Nakashima M, Kumada S, Mashimo H, Enokizono M, Yamada K, Kato M, Saitsu H: Identification of two novel de novo *TUBB* variants in cases with brain malformations: case reports and literature review. *J Hum Genet* 2021;66:1193-1197
- 6) Kobayashi Y, Tohyama J, Takahashi Y, Goto T, Haginoya K, Inoue T, Kubota M, Fujita H, Honda R, Ito M, Kishimoto K, Nakamura K, Sakai Y, Takanashi JI, Tanaka M, Tanda K, Tominaga K, Yoshioka S, Kato M, Nakashima M, Saitsu H, Matsumoto N: Clinical manifestations and epilepsy treatment in Japanese patients with pathogenic *CDKL5* variants. *Brain Dev* 2021;43:505-514
- 7) Fatima A, Hoeber J, Schuster J, Koshimizu E, Maya-Gonzalez C, Keren B, Mignot C, Akram T, Ali Z, Miyatake S, Tanigawa J, Koike T, Kato M, Murakami Y, Abdullah U, Ali MA, Fadoul R, Laan L, Castillejo-Lopez C, Liik M, Jin Z, Birnir B, Matsumoto N, Baig SM, Klar J, Dahl N: Monoallelic and bi-allelic variants in *NCDN* cause neurodevelopmental delay, intellectual disability, and epilepsy. *Am J Hum Genet* 2021;108:739-748
- 8) Arisaka A, Nakashima M, Kumada S, Inoue K, Nishida H, Mashimo H, Kashii

- H, Kato M, Maruyama K, Okumura A, Saitsu H, Matsumoto N, Fukuda M: Association of early-onset epileptic encephalopathy with involuntary movements – Case series and literature review. *Epilepsy Behav Rep* 2021;15:100417
- 9) Miyatake S*, Kato M*, Kumamoto T, Hirose T, Koshimizu E, Matsui T, Takeuchi H, Doi H, Hamada K, Nakashima M, Sasaki K, Yamashita A, Takata A, Hamanaka K, Satoh M, Miyama T, Sonoda Y, Sasazuki M, Torisu H, Hara T, Sakai Y, Noguchi Y, Miura M, Nishimura Y, Nakamura K, Asai H, Hinokuma N, Miya F, Tsunoda T, Togawa M, Ikeda Y, Kimura N, Amemiya K, Horino A, Fukuoka M, Ikeda H, Merhav G, Ekhilevitch N, Miura M, Mizuguchi T, Miyake N, Suzuki A, Ohga S, Saitsu H, Takahashi H, Tanaka F, Ogata K, Ohtaka-Maruyama C, Matsumoto N: De novo *ATPIA3* variants cause polymicrogyria. *Sci Adv* 2021;7:eabd2368 (*co-first author)
- 10) Mizuno T, Miyata R, Hojo A, Tamura Y, Nakashima M, Mizuguchi T, Matsumoto N, Kato M: Clinical variations of epileptic syndrome associated with *PACS2* variant. *Brain Dev* 2021;43:343-347
- 11) Itai T, Hamanaka K, Sasaki K, Wagner M, Kotzaeridou U, Brosse I, Ries M, Kobayashi Y, Tohyama J, Kato M, Ong WP, Chew HB, Rethanavelu K, Ranza E, Blanc X, Uchiyama Y, Tsuchida N, Fujita A, Azuma Y, Koshimizu E, Mizuguchi T, Takata A, Miyake N, Takahashi H, Miyagi E, Tsurusaki Y, Doi H, Taguri M, Antonarakis SE, Nakashima M, Saitsu H, Miyatake S, Matsumoto N: De novo variants in *CELF2* that disrupt the nuclear localization signal cause developmental and epileptic encephalopathy. *Hum Mutat* 2021;42:66-76
- 12) 大野綾香, 藤井裕士, 佐藤友紀, 谷本綾子, 山根侑子, 二神良治, 吉野修司, 下藺広行, 松原啓太, 岡野里香, 浅井秀幸, 日隈のどか, 加藤光広: *ATPIA3* 変異を認める発達性てんかん性脳症. 日本小児科学会誌 2021;125:612-618
- 学会発表
- 1) 加藤光広: てんかんの希少疾患の診断をめぐって. シンポジウム13: てんかんの希少疾患 第54回日本てんかん学会学術集会: Online 2021年9月23日- 25日
- 2) 加藤光広: てんかん症候群の遺伝子解析と遺伝子検査の現状. シンポジウム17: てんかん症候群診断における遺伝子解析の意義 第54回日本てんかん学会学術集会: Online 2021年9月23日- 25日
- 啓発にかかる活動
- 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

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)

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等政策研究事業)

「稀少てんかんに関する調査研究」班

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)

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、出生時からの嚥下もしくは摂食困難と、その後の精神発達において認知機能や言語理解能力と比較して優位に表出性言語発達が遅れることである(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

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)

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等政策研究事業)

「稀少てんかんに関する調査研究」班

(“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

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)

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等政策研究事業)

「稀少てんかんに関する調査研究」班

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

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)

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等政策研究事業)

「稀少てんかんに関する調査研究」班

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

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)

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等政策研究事業)

「稀少てんかんに関する調査研究」班

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

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)

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等政策研究事業)

「稀少てんかんに関する調査研究」班

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

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)

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等政策研究事業)

「稀少てんかんに関する調査研究」班

【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 AJ, 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/s0012162200000232.
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.

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)

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等政策研究事業)

「稀少てんかんに関する調査研究」班

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 Phoniatr 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.

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)

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等政策研究事業)

「稀少てんかんに関する調査研究」班

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.

アイカルディ症候群 診療ガイドライン

1. 診断・分類、鑑別

Q1: アイカルディ症候群の診断の具体的手順はどうすべきか？

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

【解説】

アイカルディ症候群は1965年にAicardiらが「A new syndrome: spasms in flexion, callosal agenesis, ocular abnormalities」として初めて報告して以来(Aicardi *et al.*, 1965)、点頭てんかん、脳梁欠損、眼(網脈絡膜裂孔)の異常が診断の三徴であった。頭部画像診断技術の進歩により、2005年にAicardiは診断基準の改訂を提唱し(Aicardi, 2005)、国内におけるアイカルディ症候群の診断基準も2005年の診断基準に準じて作成されている。全例に存在(もしくはおそらく存在)する診断の必須項目は、網脈絡膜裂孔と皮質形成異常(大部分は多小脳回)、脳室周囲(と皮質下)異所性灰白質の三項目である。脳梁欠損は主要徴候の一つではあるが、皮質形成異常や異所性灰白質を伴わない脳梁欠損単独では、アイカルディ症候群の診断には不十分である(Aicardi, 2005)。半数以上の患者は乳児期のてんかん発作で発症するが、最初の発作は強直間代発作や焦点発作などてんかん性スパズム以外の発作が約半数を占め、18例中11例の初回脳波は正常であったと報告されている(Palmer *et al.*, 2006)。点頭てんかん(てんかん性スパズム)や知的障害などの神経症状は、皮質形成異常と異所性灰白質による二次的な徴候と考えられ、てんかん発作型は他の発作型でも代替可能であり、てんかん発作の発症前であっても、脳と眼の形成異常所見が典型的であれば、アイカルディ症候群の診断は可能である。また、多くは女兒であるが、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炎は中心部に位置するのに対し、MCLMR/MCCRP の脈絡網膜炎は辺縁部に位置し、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児で 1p36 領域に 6.4Mb の欠失が報告されている(Bursztejn *et al.*, 2009)。

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

検索式・参考にした二次資料

PubMed 検索:2019 年 12 月 2 日

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

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

#2 Filters: English; Japanese 16 件

医中誌検索:2019 年 11 月 10 日

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

2. 検査

Q3:アイカルディ症候群における脳波検査の意義はなにか？

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

【解説】

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

検索式・参考にした二次資料

PubMed 検索:2019 年 12 月 1 日

(“Aicardi syndrome” AND EEG) Filters: English; Japanese

#1 “Aicardi syndrome” AND EEG 60 件

#2 Filters: English; Japanese 60 件

医中誌検索:2019 年 12 月 1 日

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

#2 (脳波/TH or 脳波/AL) 57,065 件

#1 and #2 39 件

Q4:アイカルディ症候群に必要な脳形態画像検査はなにか？

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

【解説】

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

検索式・参考にした二次資料

PubMed 検索:2019 年 12 月 1 日

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

Filters: English; Japanese

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

87 件

#2 Filters: English; Japanese 84 件

医中誌検索:2019 年 12 月 1 日

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

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

#1 and #2 44 件

3. 治療

Q5:アイカルディ症候群のてんかん発作での選択薬はなにか？

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

【解説】

アイカルディ症候群としての抗てんかん薬の臨床試験は報告されていない。アイカルディ症候群のてんかん発作に対する薬剤の有効もしくは無効は、症例報告もしくはケースシリーズ研究に限られる。アイカルディ症候群のてんかん発作は、初期にはてんかん性スパズムもしくは焦点発作を特徴とする。長期的にはさまざまな発作が報告されているが、全般発作は比較的少ない。Rosser らによる 71 例の観察では、てんかん性スパズムは 17%、ミオクロニー発作が 14%、発作の混在が 12.7%、全般性の強直間代発作が 9.8%、焦点発作が 7%、脱力発作が 5.6%、強直発作が 1.4%、定型欠伸発作が 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。点頭てんかんに対し、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

#1 and #2 12 件

Q6:アイカルディ症候群における外科治療の適応はなにか？

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

【解説】

アイカルディ症候群のてんかん発作は、抗てんかん薬に対し抵抗性を示すことが多く、一部の症例では外科治療が試みられ、症例報告もしくはケースシリーズ研究として報告されている。アイカルディ症候群のてんかん発作に対する術式は、半球離断、皮質切除、全脳梁離断、迷走神経刺激療法(VNS)が行われる(Podkorytova *et al.*, 2016)。皮質切除を受けた2例(2歳, 3歳)は、てんかん発作が時間単位から月単位へ、日単位から週単位への発作頻度の減少を認めた(Govil-Dalela *et al.*, 2017)。機能的半球離断術を受けた6歳は6か月間発作とヒプスアリスミアが消失したが、その後てんかん性スパズムが毎日1-3回出現した。皮質切除を受けた1歳は、発作が減少し軽度化したが、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(Ortubé *et al.*, 2010)、血管腫(Kiristioglu *et al.*, 1999)、脂肪腫、血管肉腫(Tsao *et al.*, 1993)口唇口蓋裂(McPherson and Jones, 1990; Umansky *et al.*, 1994)、脊柱側弯症(Grigoriou *et al.*, 2015)に対する手術療法や胃瘻造設、胃食道逆流症に対するNissen手術(Terakawa *et al.*, 2011; Toporowska-Kowalska *et al.*, 2011)が報告されている。

PubMed 検索:2019年12月1日

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

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

#2 Filters: English; Japanese 28 件

医中誌検索:2019 年 12 月 1 日

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

#2 (外科手術/TH or 外科治療/AL) 2,074,237 件

#1 and #2 10 件

6. その他

Q7:アイカルディ症候群における遺伝相談をどのように行うか？

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

【解説】

アイカルディ症候群は X 連鎖性の新生突然変異によって生じると考えられているが、原因は判明していない。多くは孤発例であり、家族性は姉妹発症の1家系のみ報告されている(Molina *et al.*, 1989)。アイカルディ症候群は女性の発症が多く、男性では Klinefelter 症候群(47,XXY)で報告されている(Hopkins *et al.*, 1979; Zubairi *et al.*, 2009; Shetty *et al.*, 2014)。46,XY の男性でも報告されているが(Curatolo *et al.*, 1980)、アイカルディ症候群の非罹患同胞の男女比が 1:1.7 と女性優位で、流産率が 14%と高いことから、男性は胎生致死と考えられている(Donnenfeld *et al.*, 1989)。X 染色体の不活化については、7 例中 3 例に偏り skewing が認められた報告(Neidich *et al.*, 1990)と、10 例で不活化の偏りは認められなかった報告(Hoag *et al.*, 1997)が混在している。X 染色体と 3 番染色体の均衡型転座が報告され、切断点の Xp22.3 が疾患の候補座位と考えられている(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, Peudener S, Gregoire MJ, Jonveaux P, Nemos C. Molecular characterization of a monosomy 1p36 presenting as an Aicardi syndrome phenocopy. *Am J Med Genet A* 2009; 149A(11): 2493-500.

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

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

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

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

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

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

- Devinsky O, Verducci C, Thiele EA, Laux LC, Patel AD, Filloux F, *et al.* Open-label use of highly purified CBD (Epidiolex(R)) in patients with CDKL5 deficiency disorder and Aicardi, Dup15q, and Doose syndromes. *Epilepsy Behav* 2018; 86: 131-7.
- Donnenfeld AE, Packer RJ, Zackai EH, Chee CM, Sellinger B, Emanuel BS. Clinical, cytogenetic, and pedigree findings in 18 cases of Aicardi syndrome. *Am J Med Genet* 1989; 32(4): 461-7.
- Frye RE, Polling JS, Ma LC. Choroid plexus papilloma expansion over 7 years in Aicardi syndrome. *J Child Neurol* 2007; 22(4): 484-7.
- Gacio S, Lescano S. Foetal Magnetic Resonance Images of Two Cases of Aicardi Syndrome. *J Clin Diagn Res* 2017; 11(7): SD07-SD9.
- Govil-Dalela T, Kumar A, Agarwal R, Chugani HT. Agenesis of the Corpus Callosum and Aicardi Syndrome: A Neuroimaging and Clinical Comparison. *Pediatr Neurol* 2017; 68: 44-8 e2.
- Grigoriou E, DeSabato JJ, Colo D, Dormans JP. Scoliosis in Children With Aicardi Syndrome. *J Pediatr Orthop* 2015; 35(5): e38-42.
- Hoag HM, Taylor SA, Duncan AM, Khalifa MM. Evidence that skewed X inactivation is not needed for the phenotypic expression of Aicardi syndrome. *Hum Genet* 1997; 100(3-4): 459-64.
- Hopkins B, Sutton VR, Lewis RA, Van den Veyver I, Clark G. Neuroimaging aspects of Aicardi syndrome. *Am J Med Genet A* 2008; 146A(22): 2871-8.
- Hopkins IJ, Humphrey I, Keith CG, Susman M, Webb GC, Turner EK. The Aicardi syndrome in a 47, XXY male. *Aust Paediatr J* 1979; 15(4): 278-80.
- Indrieri A, van Rahden VA, Tiranti V, Morleo M, Iaconis D, Tammara R, *et al.* Mutations in COX7B cause microphthalmia with linear skin lesions, an unconventional mitochondrial disease. *Am J Hum Genet* 2012; 91(5): 942-9.
- Jocic-Jakubi B, Lagae L. Malignant migrating partial seizures in Aicardi syndrome. *Dev Med Child Neurol* 2008; 50(10): 790-2.
- Kasasbeh AS, Gurnett CA, Smyth MD. Palliative epilepsy surgery in Aicardi syndrome: a case series and review of literature. *Childs Nerv Syst* 2014; 30(3): 497-503.
- Kinori M, Schwartzstein H, Zeid JL, Kurup SP, Mets MB. Congenital lymphocytic choriomeningitis virus-an underdiagnosed fetal teratogen. *J AAPOS* 2018; 22(1): 79-81 e1.
- 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, Gorrono 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.

神経細胞移動異常症 診療ガイドライン案

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。先天性巨細胞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	・点頭てんかんを含むてんかん	・視覚異常

- ・先天異常
- ・筋緊張異常
- ・哺乳困難
- ・呼吸困難
- ・頭蓋超音波/MRI/CT異常
- ・MRI/CT異常
- ・眼球運動失行
- ・MRI/CT異常
- 思春期・成人期
- ・てんかん
- ・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の形成異常をきたす疾患が鑑別に挙げられる。

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。

【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の形成異常として、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に結節との鑑別、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に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が高いが、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* まだ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、带状疱疹ウイルス、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, Pogliedic 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, Tchong 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, Merkenschlager 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, Micallef 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, Merkenschlager 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, Catenoix 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, Catenoix 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, Saito 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, Saito 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, Schwartzentruber 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): e101-105. 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, Palmini 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, Palmini 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 retrotransposon 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, Savoirdo 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, Savoirdo 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

限局性皮質異形成に伴う難治性てんかんに関する調査研究

研究分担者 川合謙介 自治医科大学脳神経外科 教授

研究要旨

限局性皮質異形成(FCD)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79.4%、West症候群が16.7%であった。知的障害がないのは45%、軽度が24%だったが、31%は中等度以上の知的障害を有していた。約半数の症例で外科治療が行われていた。

FCD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。FCDを含む大脳皮質形成異常の有病率は10万人あたり6.5人、発生率は10万人あたり1.2人である。外科治療の約70%は転帰良好であり、FCDの完全切除は転帰良好因子である。

A. 研究目的

本分担研究は、FCD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、FCD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、FCD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FCD

であるものは228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12歳）であった。てんかんの診断名は、その他の焦点てんかん181例、West症候群38例、徐波睡眠期持続性棘波を示すてんかん性脳症3例、大田原症候群2例、新生児発症難治性てんかん1例であった。すなわちおよそ79%が焦点性てんかんであり、17%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40例、側頭葉19例、後部皮質16例、一次運動・感覚野が4例、多葉が10例、その他が4例であった。知的障害の程度は、なし88例、軽度48例、中等度37例、重度17例、最重度7例であった。主たる発作型は焦点性が132例、スパズムが44例であった。外科治療は95例で施行されていた。また、福祉制度は130例で利用されていたが、55例では利用されていなかった。

また、この1年間に報告されたFCDに関するレビュー・メタ解析研究FCDは以下の2点であった。大脳皮質形成異常（FCDを含む）の有病率は10万人あたり6.5人、発生率は10万人あたり1.2人であり、てんかん外科手

術の原因となる病変として小児ではもっとも多いものである1)。FCDによる薬剤抵抗性てんかんに対する外科治療は70%が転帰良好であり、転帰良好因子はFCDの完全切除とFCDの部位が側頭葉であり、FCDの大きさや組織分類、頭蓋内脳波の有無は転帰に影響しなかった2)。なお、単一施設から比較的多数の外科治療例をまとめた報告ではやはり転帰良好が約70%で転帰に影響する因子としては、てんかん罹病期間、FCDの完全切除、手術時年齢、複数の発作型、FCDタイプI、手術直後の急性発作、などこれまで報告されたものであった3, 4)。

1) Lopez-Rivera JA, et al. Incidence and prevalence of major epilepsy-associated brain lesions. *Epilepsy Behav Rep* 2022;18:100527. Doi:10.1016/j.ebr.2022.100527.

2) Willard A, et al. Seizure outcome after surgery for MRI-diagnosed focal cortical dysplasia: A systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2022;98:e236-e248. Doi:10.1212/WNL.00000000000013066. Epub 2021 Dec 10.

3) Salemdawod, et al. Predictors of postoperative long-term seizure outcome in pediatric patients with focal cortical dysplasia type II at a German tertiary epilepsy center. *J Neurosurg Pediatr* 2022;29:83-91. Doi: 10.3171/2021.7.PEDS21219.

4) Jayalakshmi, et al. Predictors of surgical outcome in focal cortical dysplasia and its subtypes. *J Neurosurg* 2021;136:512-522. Doi: 10.3171/2020.12.JNS203385.

D. 考察

わが国における本レジストリ登録症例におけるFCDの臨床所見は、これまで海外から報告されたものとほぼ同様であった。およそ8割が焦点性、2割が全般性のてんかんとなり、後者ではWest症候群で発症、知的障害につながるかと推定される。およそ半数で外科治療が行われている。FCDに対する切除術のてんかん発作消失に対する有効性はほぼ確立されており、転帰良好因子も明らかにされつつある。8割の焦点性てんかん症例は根治的外科治療の対象となる可能性があり、外科治療が半数である点とは乖離がある。一方、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

FCD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。

約80%の症例が焦点性であり、およそ半数に外科治療が行われていた。文献検索ではFCDを含む大脳皮質形成異常の有病率は10万人あたり6.5人、発生率は10万人あたり1.2人である。外科治療の約70%は転帰良好であり、FCDの完全切除は転帰良好因子である。

G. 研究発表

論文発表

- 1) Inoue Y, Hamano SI, Hayashi M, Sakuma H, Hirose S, Ishii A, Honda R, Ikeda A, Imai K, Jin K, Kada A, Kakita A, Kato M, Kawai K, Kawakami T, Kobayashi K, Matsuishi T, Matsuo T, Nabatame S, Okamoto N, Ito S, Okumura A, Saito A, Shiraishi H, Shirozu H, Saito T, Sugano H, Takahashi Y, Yamamoto H, Fukuyama T, Kuki I. Bu

- rdens of seizures and comorbidities in patients with epilepsy: a survey based on the tertiary hospital-based Epilepsy Syndrome Registry in Japan. *Epileptic Disord* 2022;24:82-94.
- 2) Oguro K, Shimazaki K, Yokota H, Onuki Y, Murashima Y, Kawai K, Muramatsu SI. Global brain delivery of neuregulin 2 gene ameliorates seizures in a mouse model of epilepsy. *J Gene Med* 2022;24:e3402.
- 3) Mikuni N, Usui N, Otsubo H, Kawai K, Kishima H, Maehara T, Mine S, Yamamoto T. Current status and future objectives of surgical therapies for epilepsy in Japan. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2021;61:619-628.
- 学会発表 なし
啓発にかかる活動 なし
- 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、特に指定難病に関するてんかんについて焦点を当てる。

方法：難病（とくに指定難病に関するてんかんを中心に）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：小児てんかんに関する市民公開講座、公私幼保合同研修 子どもの健康・安全研修会臨床基本講座、医療的ケア児とその家族のためのてんかん講座：医療的ケア児家族へのてんかん講演&交流の会、OHANA小児青年てんかん勉強と交流の会（web）、パープルディ大阪（web）にて講演を行った。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：本年度も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、てんかんの救急対応についてミダゾラム類粘膜炎剤の使用や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（2021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3454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730例（21.1%）。そのうち「異常あり」は184例（全症例の5.3%、検査結果登録例の25.2%）であった。160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86症例（53.8%）を占めた。てんかん分類は、West症候群：43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。2021年10月からCGHアレイが保険適用となったことから、今後CGHアレイでてんかんの原因が特定されるケースが増える予測す

る。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、特に指定難病に関するてんかんを中心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（とくに指定難病に関するてんかんを中心に）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) 小児てんかんに関する市民公開講座（YOUTUBE配信）

2) 公私幼保合同研修 子どもの健康・安全研修会

3) 医療的ケア児とその家族のためのてんかん講座：医療的ケア児家族へのてんかん講演&交流の会（web）

4) OHANA小児青年てんかん勉強と交流の会（web）

5) 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（2021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) 小児てんかんに関する市民公開講座（YOUTUBE配信）

てんかん遠隔診療の現状について講演を行った。複数の患者家族ではてんかんアプリをダウンロードして、診察時にそのアプリを介して情報共有することを始めていた。これらの手段は、遠隔医療に役立つ可能性が示唆された。

2) 公私幼保合同研修 子どもの健康・安全研修会

新たに発売された、ミダゾラム類粘膜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。また、てんかんや熱性けいれんのある児の保育について、注意点や注目すべき事項に関する質問もあった。

3) 医療的ケア児とその家族のためのてんかん講座：医療的ケア児家族へのてんかん講演&交流の会（web）

医療的ケア児とてんかんについて講演を行った。重度心身障害児・者では、約7割で難治性てんかんを有する点、てんかんの種類の変容が生じ年齢と共に発作がある程度緩和される点、救急対応の地域医療体制、遠隔診療への期待などを議論した。

4) OHANA小児青年てんかん勉強と交流の会（web）

難病の地域救急医療体制に関して、ZOOMのためチャットによる質問を受け付け、ミダゾラ

ム類粘膜製剤の利点、学校での教員の使用は現時点では困難なことなど、実践的な対応の関心の高さがうかがわれた。

5) パープルディ大阪 (web)

「てんかん発作時の救急対応」について講演予定である。その他、複数のイベントを予定している。

2) 先天異常に伴うてんかん

1) 全症例3454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730例 (21.1%)。そのうち「異常あり」は184例 (全症例の5.3%、検査結果登録例の25.2%) であった。詳細データのない24例は詳細解析から削除し、160例で詳細解析を実施した。

2) 染色体異常は今年度新たに10番、11番、12番、19番染色体の4つに新規の染色体異常が同定されたため、計19種類の染色体に異常が認められた。一方で、3番染色体、6番染色体、8番染色体、16番染色体、Y染色体の5種類については今年度も該当例がなかった。

3) 該当した症例数 (カッコ内は今年度追加した症例数) は、1番染色体: 5例、2番染色体: 6例 (+1)、4番染色体: 11例 (+1)、5番染色体: 4例、7番染色体: 4例 (+2)、9番染色体: 3例、10番染色体: 1例 (+1)、11番染色体: 1例 (+1)、12番染色体: 1例 (+1)、13番染色体: 4例 (+1)、14番染色体: 4例 (+1)、15番染色体: 35例 (+3)、17番染色体: 1例、18番染色体: 6例 (+1)、20番染色体: 19例 (+3)、21番染色体: 32例 (+5)、22番染色体: 7例 (+3)、X染色体: 5例、派生染色体10例 (+2) であった。15番染色体、21番染色体、20番染色体で86症例 (53.8%) を占めた。派生染色体として (1, 18)、(1, 3)、(12, 20)、(13, 14)、(13, 15)、(13, 15)、(14, 21)、(7, 14)、(5, 18)、(9, 13) であり染色体異

常と登録されている染色体を含んでいた。

4) 15番染色体と登録されている症例のうち Angelman症候群は23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21例 (66%)、18番染色体では West症候群の登録が4例 (67%) であった。

5) てんかん分類は、West症候群: 43例、LGS: 13例、焦点てんかん: 36例、全般てんかん: 15例、Angelman症候群: 23例、環状20番染色体症候群: 19例、その他: 11例であった。

D. 考察

1) 難病の地域医療体制

また本年度も昨年度に引き続きCOVID19の影響によりWebでの開催が中心とならざるを得なかった。しかし、Webの強みとして、多くの関係者の参加が可能である、チャットなどで比較的気軽に質問ができる、難病を持つ児のケアを自宅でしながら聴講できる、などが挙げられる。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を使用して実際の調査を行った。

市民公開講座で遠隔診療とてんかんについて講演を行った。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、遠隔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。Webアンケートからは、約6割の保護者が遠隔診療を期待していると報告されており、てんかんアプリを使用したデータ共有によるてんかんオンライン診療での活用が期待される。

2020年12月からミダゾラム類粘膜製剤が使用可能となり、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が多かったことから、患者家族や保育・教育の現場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（Webアンケート調査）が必要となる。

2) 先天異常に伴うてんかん

今年度新たに4つの染色体に新規の異常が同定された。異常が検出された染色体番号の偏りのパターンには大きな変化は認められなかった。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53.8%を占め、著変は認められなかった。21番染色体異常は5例の追加であったが、4例（80%）でWest症候群であった。詳細な記載はないが、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、2021年10月からCGHアレイが保険適用となったことから、今後CGHアレイでてんかんの原因が特定されるケースが増えると予測する。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、難病（てんかん）の児を持つ保護者は、遠隔診療への期待が高いことが分かった。またミダゾラム頬粘膜投与製剤への期待と実践的な内容について関心が高く、難病の地域救急体制が大きく変わる可能性がある。これらの点においては引き続き検討を続けていきたい。

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、登録全体の約5%で染色体異常を認め、15番染色体、21番染色体、20番染色体の3つで約半数を占める。てんかん症候群ではWest症候群が43例（26.9%）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。来年度以降はCGHアレイで異常が同定される割合が増えてくるかもしれない。

G. 研究発表

論文発表

- 1) Fukuoka M, Kuki I, Hattori Y, Tsuji H, Horino A, Nukui M, Inoue T, Okazaki S, Kawawaki H, Kunihiro N, Uda T, Inoue T, Takahashi Y. A case of focal cortical dysplasia type IIa with pathologically suspected bilateral Rasmussen syndrome. Brain Dev. 2022:S0387-7604(22)00022-5.
- 2) Yamamoto N, Okazaki S, Kuki I, Yamada N, Nagase S, Nukui M, Inoue T, Kawakita R, Yorifuji T, Hoshina T, Seto T, Yamamoto T, Kawawaki H. Possible critical region associated with late-onset spasms in 17p13.1-p13.2 microdeletion syndrome: a report of two new cases and review of the literature. Epileptic Disord. 2022.
- 3) Kuki I, Inoue T, Nukui M, Okazaki S, Kawawaki H, Ishikawa J, Amo K, Togawa M, Ujiro A, Rinka H, Kunihiro N, Uda T, Shiomi M. Longitudinal electroencephalogram findings predict a

- cute neurological and epilepsy outcomes in patients with hemorrhagic shock and encephalopathy syndrome. *Epilepsy Res.* 2022;181:106870.
- 4) Yamamoto N, Kuki I, Nagase S, Inoue T, Nukui M, Okazaki S, Kunihiro N, Uda T, Fukuoka M, Kubota J, Hamano SI, Sakuma H, Kawawaki H. Subtotal hemispherotomy for late-onset spasms after anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-positive acute haemorrhagic leukoencephalitis. *Epileptic Disord.* 2021;23:957-960.
 - 5) 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;43:661-665.
 - 6) Horita T, Inoue T, Kuki I, Nagase S, Yamamoto N, Yamada N, Oki K, Nukui M, Okazaki S, Amo K, Kawawaki H, Sakuma H, Togawa M. A case of bilateral limbic and recurrent unilateral cortical encephalitis with anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody positivity. *Brain Dev.* 2022;44:254-258.
 - 7) Sasaki T, Uda T, Kuki I, Kunihiro N, Okazaki S, Niida Y, Goto T. TSC2 somatic mosaic mutation, including extra-tumor tissue, may be the developmental cause of solitary subependymal giant cell astrocytoma. *Childs Nerv Syst.* 2022;38:77-83.
 - 8) Kuki I, Inoue T, Nukui M, Okazaki S, Kawawaki H, Ishikawa J, Amo K, Togawa M, Ujiro A, Rinka H, Shiomi M. MRI findings at neurological onset predict neurological prognosis in hemorrhagic shock and encephalopathy syndrome. *J Neurol Sci.* 2021;430:120010.
 - 9) Yamamoto N, Kuki I, Nagase S, Inoue T, Nukui M, Okazaki S, Furuichi Y, Adachi K, Nanba E, Sakai N, Kawawaki H. Reply to the letter: "A case of infantile Tay-Sachs disease with late onset spasms". *Brain Dev.* 2021;43:977-978.
 - 10) Yamada N, Yamasaki K, Yamamoto N, Kuki I, Sakuma H, Hara J. Chemotherapy-induced autoimmune-mediated encephalitis during germinoma treatment. *Brain Dev.* 2021;43:967-971.
 - 11) Matsubara K, Kuki I, Yamamoto N, Nagase S, Inoue T, Nukui M, Okazaki S, Yamada Y, Kawawaki H. Thyroid crisis mimicking clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion: A pediatric case report. *Brain Dev.* 2021;43:596-600.
 - 12) 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;8:645-655.
 - 13) 九鬼一郎. 症例から学ぶ小児神経の世界 急性脳炎と急性脳症の診療最前線. 脳と発達 2022;54:20-26
 - 14) 岡崎 伸, 山田 直紀, 永瀬 静香, 沖啓祐, 温井 めぐみ, 井上 岳司, 九鬼

一郎, 川脇 壽. ペランパネル投与でてんかん発作と睡眠障害が改善し生活の質の向上を得た3小児例. 診療と新薬 2021;58:733-742

- 15) 岡崎 伸, 山田 直紀, 永瀬 静香, 沖啓祐, 温井 めぐみ, 井上 岳司, 九鬼 一郎, 川脇 壽. ペランパネルが焦点性発作とてんかん性スパズムに著効した脳症後てんかんの8歳女児例. 新薬と臨牀 2021;70:1510-1517

学会、講演、シンポジウム等

- 1) 九鬼一郎、山田直紀、永瀬静香、井上岳司、温井めぐみ、岡崎伸、川脇壽. 難治性てんかんに対して外科治療を検討している神経線維腫症 1 型疑い例 第 88 回関西ディスモルフォロジー研究会 2021 年 10 月 16 日、大阪 (web)
- 2) 九鬼 一郎, 山田 直紀, 山本 直寛, 永瀬 静香, 温井 めぐみ, 井上 岳司, 岡崎 伸, 川脇 壽, 中西 陽子, 國廣 誉世, 宇田 武 弘. Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome に対するてんかん外科治療の臨床的検討. 第54回日本てんかん学会学術集会 2021.9 (名古屋、web)
- 3) 山田直紀、永瀬静香、九鬼一郎、井上岳司、温井めぐみ、岡崎伸、川脇壽. 脳梁欠損と半球間裂嚢胞に West 症候群を合併した女児例 第 88 回関西ディスモルフォロジー研究会 2022 年 2 月 26 日、大阪 (web)
- 4) 山田 直紀, 川脇 壽, 永瀬 静香, 山本 直寛, 沖 啓祐, 温井 めぐみ, 井上 岳司, 九鬼 一郎, 岡崎 伸. 結節性硬化症と多発性海綿状血管腫を合併した焦点性てんかんの一例. 第54回日本て

んかん学会学術集会 2021.9.23 (名古屋、web)

- 5) 山本 直寛, 九鬼 一郎, 山田 直紀, 永瀬 静香, 井上 岳司, 温井 めぐみ, 岡崎 伸, 天羽 清子, 外川 正生, 石川 順一, 川脇 壽. 持続脳波モニタリングからみたけいれん重積型(二相性)急性脳症の late seizure. 第 63 回日本小児神経学会 2021.5.27 (福岡、web)

教育・啓発事業

- 1) 公私幼保合同研修 子どもの健康・安全研修会 (大阪, 2021年5月31日)
- 2) OHANA小児青年てんかん勉強と交流の会 (大阪, 2021年6月27日)
- 3) 臨床基本講座 (大阪市立総合医療センター) : (2021年8月3日)
- 4) 小児てんかんに関する市民公開講座 (大阪, web) : こどものひきつけ2021"Online"てんか遠隔診療の現状 : (2021年9月2日~15日)
- 5) OHANA小児青年てんかん勉強と交流の会 (大阪, 2021年12月12日)
- 6) 医療的ケア児とその家族のためのてんかん講座 : 医療的ケア児家族へのてんかん講演&交流の会. 2022/3/19 (愛媛Web)
- 7) パープルディ大阪 : 「てんかん発作の救急対応」をしっかりとさえる : (2022年3月26日web)

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

希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 2021 年度で 30 例を登録し、累計では 131 例を登録した。その内訳は病型としては West 症候群（類縁病型含む）26 例、皮質形成異常に伴う焦点てんかん 5 例、Lennox-Gastaut 症候群 7 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）7 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 例などである。性別では男 71 例、女 60 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」は登録継続中であるが、本年度において該当者はいなかった。

大田原症候群は 2021 年の時点で、全国で計 34 症例が登録された。

また小児期希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、小児頭皮脳波の ripple 帯域高周波振動の真正性に関する検証を、偽の ripple（“false ripple”）を原理的に生じない二階微分を応用して行った。すなわち 50 症例で各 10 個、計 500 個の焦点起源の棘波の脳波データを処理し、従来のフィルタ処理と時間・周波数分析で ripple 振動が存在すると確認できた 57 個の棘波（A-R 群）の中、二階微分法で二人の判定者が共に明瞭な ripple があると判定したのは 11 個の棘波で、これは全て A-R 群に含まれていた（ $p < 0.0001$ ；感度 19.3%，特異度 100%；Kappa 係数 0.331）。また二階微分法で不明瞭ながら ripple ありと判定されたのは 25 個の棘波で、この内 24 個が A-R 群に含まれていた（ $p < 0.0001$ ；感度 42.1%，特異度 99.8%；Kappa 係数 0.391）。これにより少なくとも一部の棘波上の ripple はフィルタ処理によるアーチファクトではなく、真に存在する振動であることが証明でき、臨床応用の根拠を確立することができた。

A. 研究目的

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

このレジストリと平行して小児期希少難治てんかんの病態解明のための分析の一環として、小児脳波で検出される 80 Hz 以上

の ripple 帯域てんかん性高周波振動（HF0）の研究を行っている。しかし HF0 は棘波に伴うことが多いため、棘波のような鋭い波型をフィルタ処理して生じたアーチファクトすなわち “false ripple” ではないかという疑義を呈されることが絶えない。すなわち頭皮脳波でそのような極めて速い振動が本当に検出できるのかという疑念である。そこで false ripple ではない真の ripple 振動が頭皮脳波上に出現していることを、アーチファクト的振動（ringing）を生じない波形処理方

法である脳波信号の二階微分の応用により証明することを企図した。

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. 小児頭皮脳波のHF0の真正性に関する研究

<背景>

サイン波の微分は周波数が同じで位相変化し振幅が周波数に対応して変化したサイン波になる。脳波信号の二階微分の数値処理を行うと、係数が3つあるだけの一種のfinite impulse response (FIR) フィルタの形になる。サンプリング間隔 2 msの記録条件では3記録時点は 6 msに対応し、4振動以上の ripple 振動は 200 Hz (波長 5 ms)でも持続が 20 msであるため、この区間内では発生しえない。ここで微分の表記に則り一階微分を EEG' で、二階微分を EEG'' で表す。アーチファクトに対して通常の FIRフィルタ処理 (低域遮断周波数 80 Hz)では生じる ringing が、EEG'' では生じないことを図 1に例示し、てんかん発射の処理ではどちらの方法でも rippleが検出できることを図 2に示す。

<対象>

対象は2017年1月～2019年8月の間に脳波を記録し、焦点起源と思しいてんかん発射を認めた 3～13歳の小児患者である。

<分析方法>

脳波はサンプリング周波数 500 Hzで日本光電製 Neurofax (デジタルサンプリング前の低域遮断周波数 0.08 Hz)を用いて記録した。電極配置は国際 10-20法で、双極導出を使用した。分析には Matlab (version 7.5.0; Mathworks Inc., Natick, MA, USA)を使用し

た。

各患者において連続する 10個の明瞭な棘波を少なくとも 1.5秒の間隔をあけて選んだ。最初に時間・周波数分析と 80 Hz FIRフィルタ処理の併用で、4周期以上を有する ripple 振動が存在するかどうかを 2人の判定者が合意に基づき同定した (Session A)。次いで同じ脳波データに EEG'' 処理を行い、別の 2人の判定者が Session Aの結果を知らない状態で、ランダムに提示される波形について明瞭な rippleか、不明瞭な rippleか、振動不在かを判定した (Session B)。

Session Bの判定について、厳格な基準は明瞭なrippleのみを、拡張基準は明瞭あるいは不明瞭な rippleを含むものとし、Session Aの最初の同定とFisher正確検定により比較した。

(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2021年度に入ってから30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131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) 26例、皮質形成異常に伴う焦点てんかん 5例、Lennox-Gastaut症候群 7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) 7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 3 例、若年欠伸てんかん 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、小児欠伸てんかん 2 例、ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん 1 例、脳腫瘍に伴うてんかん 2 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、ミオクロニー欠伸発作を示すてんかん 1 例、他の全般てんかん 4 例、他の焦点てんかん 37 例、未決定てんかん 3 例である。性別では男 71 例、女 60 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。症例を増やすに従い特別な症候群に分類し難い焦点てんかんが増える傾向にある。

「てんかんの死因に関する横断調査」は登録継続中であるが、本年度において該当者はいない。

2. 大田原症候群のレジストリ登録

大田原症候群は 2021 年の時点で、全国で計 34 症例が登録された。

3. 小児頭皮脳波の HF0 の真正性に関する研究

Session A で ripple 振動が検出されたのは 14 症例の計 57 個の棘波であり (A-R 群)、他の 443 個の棘波では認めなかった (A-N 群)。Ripple が検出されたのは主に CSWS に近い強

い脳波異常であり、臨床発作のない症例では認めず、焦点てんかんの症例では個人差があった。

Session B では両判定者が共に明瞭な ripple がある (厳格な基準) と判定したのは 11 個の棘波であり、これは全て A-R 群に含まれ A-N 群にはなかった ($p < 0.0001$; 感度 19.3%, 特異度 100%)。Session B の両判定者の一致度に関しては Kappa 係数は 0.331 であった。

Session B において拡張基準を使用し両判定者が一致したのは 25 個の棘波で、この内 24 個が A-R 群に含まれ A-N 群に入っていたのは 1 個であった ($p < 0.0001$; 感度 42.1%, 特異度 99.8%; Kappa 係数 0.391)。

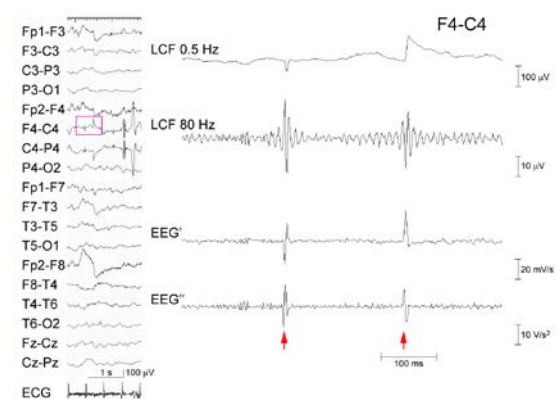
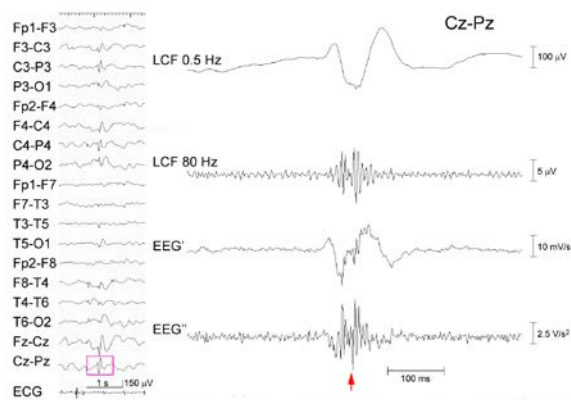


図 1. アーチファクトの脳波処理

C4 における電極不良によるアーチファクト (左図の枠内: F4-C4) を上から順に低域遮断周波数 (low-cut frequency: LCF) 0.5 Hz のフィルタ処理を用いた通常の脳波、LCF 80 Hz の FIR フィルタ処理で実際には存在しない振動 (false ripple) が出現した脳波、EEG', EEG'' を示す。EEG' と EEG'' では false ripple は出現していない (矢印)。



3. 小児頭皮脳波のHFOの真正性に関する研究
図 2. の脳波処理
Cz-Pzにおける棘波（左図の枠内）を Fig. 1と同様に処理し、いずれの方法でも ripple振動を検出している（矢印）。

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。

小児頭皮脳波のHFOの真正性に関する分析により、少なくともある頭皮脳波棘波では、重畳した ripple振動はアーチファクトの false rippleではなく、真正の rippleであることが証明できた。それには脳波の数値微分 EEG' が有用であった。False rippleではないかという疑念があれば ripple振動の臨床応用が制限されるが、通常のフィルタや時間・周波数分析でも EEG' でも一定して検出できる振動は真正の rippleであるため、臨床応用の範囲が広がる。但し EEG' でも検出できないような真の rippleは少なからず存在するので、これは除外のための方法ではない。

EEG' と EEG'' は一種の FIRフィルタであるが、脳波について特別の意味合いもある。脳

波は多数の神経細胞から発生する電気活動の総和であるが、EEG' は脳波の時々刻々の電位変化すなわち脳波変化を駆動するシナプス入力の一瞬の総量を反映する可能性がある。EEG'' はその脳波変化の方向を示す。このような脳波に関する視点は脳波の有用性を高めるであろう。

この研究では未解決の問題がある。サンプリング間隔は 2 msに限定していたが、最適なその値は未だ確定できていない。EEG'' はサンプリング間隔に依存するため、この検討は重要である。背景ノイズが強い棘波データでは EEG'' による ripple検出は難しくなる。二回数値微分の複数のアルゴリズムの比較もできていない。評価者が EEG'' に慣れていないためかもしれないが評価者間の一致度の低さも解決できていない。このような問題にも拘わらず、EEG'' のような単純な方法で rippleの真正性を保証することは、HFOの臨床応用の根拠を確立するために意義があると考えられる。

E. 結論

てんかんのレジストリ登録の有用性は今後一層高まると予想される。特に大田原症候群に代表される希少難治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。またHFOの頭皮脳波における非侵襲的記録の意義は今回の真正性の確認により、今後一層高まると考える。

G. 研究発表

論文発表

Kobayashi K, Shibata T, Tsuchiya H, Akiyama T. Exclusion of the possibility of “false ripples” from ripple band high-frequency oscillations recorded from scalp electroencephalogram in children with

epilepsy. Front Hum Neurosci. 2021; <https://doi.org/10.3389/fnhum.2021.696882>

学会発表

小林勝弘. 小児てんかんのトピックス 第44
回KMU小児臨床研究会例会 教育講演. 大阪
online:2021, 5, 15

啓発にかかる活動

日本臨床神経生理学会 第 7回脳波セミナー・アドバンスコース 講師 2021, 9, 3

H. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし

希少てんかんに関する包括的研究

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

久留米市には聖マリア病院、久留米大学の2つの基幹病院がある。両施設は久留米市、筑後市、八女市などの筑後地区、および隣接する佐賀県鳥栖市、大分県日田市など、約100万人の医療圏をカバーし、広域の高度医療を提供している。久留米大学はレット症候群などの基礎疾患を持つ慢性疾患を主に担当し、聖マリア病院は、広域小児救急医療として救急医療サービスを提供し、熱性けいれん、けいれん重積状態などの救急疾患を24時間365日体制で診療している。従って、急性脳炎・脳症を含む急性疾患は聖マリア病院にほとんどの患者さんが集まり、Acute encephalopathy with reduced subcortical diffusion（AED）の多数例の臨床経験を有している。AEDには積極的に脳低温療法を行い、34人の長期予後を含む成果を世界に発信してきた。今回は、臨床的な観察から2相性AEDの早期発見の臨床的検討を行ったので報告する。

研究協力者

河野 剛、横地賢興、今城 透 聖マリア病院
小児科
弓削 康太郎、原 宗嗣 久留米大学小児科

A. 研究目的

自己免疫性脳炎・脳症と関連が深い、AEDの早期発見に関する臨床的検討を行う。AEDの早期診断、脳低温療法の早期開始には、頭部MRI、MRSなどでの評価が必須であるが、ICU治療中の患者で、頻回に頭部MRIを施行し、脳低温療法のタイミングを計る事は困難な事も数多く経験する。ビデオ、スマートフォンを用いて動画を記録し、臨床的早期発見のマーカーとして体幹の不安定さ、動揺が有用でないかを頭部MRIと比較検討する。

B. 研究方法

2017年11月～2020年12月までの、3年間に聖マリア病院小児ICUに入院したAED15例の臨床

的観察、動画記録を頭部MRI所見と比較し解析をおこなった。血液生化学的データ、Tadaスコア、GCSによる意識障害の程度等も検討した。

（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事を十分に配慮し、信頼関係が構築された患者さんの両親、養護者に研究参加への申し込みをおこなう。研究の趣旨、内容が理解できた保護者で、十分なインフォームドコンセントが得られた者のみを対象とし、書面による承諾を得た者の登録をおこなう。ヒトのすべての研究は連結可能匿名化を行う。

C. 研究結果

令和3年11月1日の時点で、希少難治てんかんに関してRES-R登録は、Rett症候群の全国登録数57人、その内、聖マリア病院、久留米大学で38人の登録を済ませた。またLennx-Gastaut症候群10人、West症候群5人などの登録を行っている。2相性AEDでは、最初のけいれん発作、および第2相発症前におけるTadaスコア、および

体幹の不安定、動揺がAEDの早期発見に繋がる結果が得られた。また、体幹の動揺、重度の体幹不安定が、両側の前頭葉病変を示唆している可能性が示唆された。(Kawano G, --Matsuishi T, *Front in Neurol*, 2021)。

研究の実施経過: 症例数を増やし、体幹の不安定、動揺に関して、重心動揺計(Stabilometry)等の客観的な計測を行う事が必要と思われる。

D. 考察

AEDに関して、多数例での前向き研究で症例を集積して検討する必要がある。更に、重心動揺計(Stabilometry)等を用いた他覚的な評価方法の開発も必要と思われた。

E. 結論

躯幹の不安定さ、動揺は2相性急性脳症の早期の臨床的指標となる可能性があり、頭部MRIでBright tree appearance (BTA)の出現前に発見できる可能性がある。

G. 研究発表

論文発表

- 1) Kawano G, Yae Y, Sakata K, Yokochi T, Imagi T, Ohbu K, Matsuishi T. Truncal instability and titubation in patients with acute encephalopathy with reduced subcortical diffusion. *Front. Neurol.* 12:740655. doi: 10.3389/fneur.2021.740655.
- 2) Kawano G, Yokochi T, Nishikomori R, Watanabe Y, Ohbu K, Takahashi Y, Shintaku H, Matsuishi T. Case Report: Riximab Improved Epileptic Spasms and EEG Abnormalities in an Infant with West Syndrome and Anti-NMDAR Encephalitis Associated With APECED. *Front Neurol* 2021 | <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.679164>

ur. 2021.679164

- 3) 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. <http://doi.org/10.1016/j.jns.2021.117321>
- 4) Yoshitomi S, Hamano S, Hayashi M, Sakuma H, Hirose S, Ishii A, Honda R, Ikeda A, Imai K, Jin K, Kada A, Kakita A, Kato M, Kawai K, Kawakami T, Kobayashi K, Matsuishi T, Matsuo T, Nabatame S, Okamoto N, Ito S, Okumura A, Saito A, Shiraishi H, Shirozu H, Saito T, Sugano H, Takahashi T, Yamamoto H, Fukuyama T, Kuki I, Inoue Y, (Japan Rare Epilepsy Syndrome Registry Group*JRESG). Current medico-psycho-social conditions of patients with West syndrome in Japan. *Epileptic Disord*, 2021;23:579-588.
- 5) Inoue Y, Hamano S, Hayashi M, Sakuma H, Hirose S, Ishii A, Honda R, Ikeda A, Imai K, Jin K, Kada A, Kakita A, Kato M, Kawai K, Kawakami T, Kobayashi K, Matsuishi T, Matsuo T, Nabatame S, Okamoto N, Ito S, Okumura A, Saito A, Shiraishi H, Shirozu H, Saito T, Sugano H, Takahashi T, Yamamoto H, Fukuyama T, Kuki I (Japan Rare Epilepsy Syndrome Registry Group*JRESG). Burden of seizures and comorbidities in patients with epilepsy: a survey based on the tertiary hospital-based Epilepsy Syndrome Registry in Japan. *Epileptic Disord*, 2022;24:82-94.

学会発表

弓削康太郎、高橋知之、松石豊次郎、山下裕史朗. MeCP2欠損マウスによるレット症候群の睡眠障害に関する研究。第63回日本小児神経学会学術集会、2021年5月27-29

教育・啓発事業

Web会議で、MECP2重複症候群家族会設立記念交流会に参加しコメントした。また、同患者会の5周年記念誌発行にメッセージを送り掲載された。希少難治てんかんのMECP2重複症候群の日本でのNationwide survey、および臨床的特徴を患者会と協働作業を行い報告した (Takeguchi R, J Neurol Sci., 2021)

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

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

レジストリに登録されたデータから異形成性腫瘍に関連したてんかんの実態把握を行った。発作消失率は登録症例全体で45%、外科治療群で58%あり、外科治療後であっても難治に経過する症例が一定数存在することがわかった。さらに自閉症スペクトラム障害、記憶障害の合併例が多くみられ、学校生活、社会生活での制限も多いことが確認された。今後も症例を蓄積するとともに、指定難病の申請必要性を検討する。

研究協力者

藤本 蒼 東京都立神経病院脳神経外科医員

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

レジストリに登録されたデータをもとに、脳腫瘍関連てんかん、特に異形成性腫瘍に関連したてんかん患者の背景、治療、発作予後等の実態を把握する。その結果から現在の問題点を抽出し、患者や医療従事者へのフォードバックの方法を検討する。また異形成性腫瘍に伴うてんかんが指定難病の基準を満たすものかどうかを合わせて検討を行う。

C. 研究結果

2022年3月時点でレジストリに登録されている患者のうち、732症例に外科治療が施行されている。その中で脳腫瘍に起因する症例は144例（19.7%）であった。一方、脳腫瘍全体では189例の登録があり、76.2%の患者に外

科治療が行われている。脳腫瘍の内訳としては、異形成性腫瘍 36 例、視床下部過誤腫 96 例、その他の腫瘍 56 例であった。

異形成性腫瘍では胚芽異形成性神経上皮腫瘍22例、神経節膠腫14例が登録されており、昨年度に比べ 4 例追加された。発症年齢は0-59歳（平均9.7歳、中央値6.5歳）、男/女=21/15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20例、側頭葉（内側以外）16例、前頭葉5例、頭頂葉2例、後頭葉3例、その他1例、不明4例であり（複数選択あり）、32例中27例（84.4%）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26例、薬物治療のみ6例、不明4例であり、主発作の発作転機は消失が15例（45%）、年単位6例、月単位5例、週単位5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57.7%（15/26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23-135（平均73.5、中央値74）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 7 例、記憶障害 4 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 5 例）、就労（普通）9 例、就労訓練 1 例、生活介護 1 例、家事 2 例、無職 2 例、不明 3 例であった。利用している制度は小児慢性特定疾患 2 例、重度心身障害助成 1 例、特別児童扶養手当 4 例、療育手帳 5 例、精神保健福祉手帳 2 例、障害年金 1 例、その他 6 例、利用なし 14 例、不明 7 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 45%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 58%であり、既報よりも低い水準であった。対象が 36 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、疾患による学校生活、社会生活への影響が大きいと考えられる。

なんらかの社会福祉制度を利用している患者は約半数であり、患者背景により利用している制度は異なる。神経節膠腫は神経節膠腫として、胚芽異形成性神経上皮腫瘍はその他の中枢神経系腫瘍として小児慢性特定疾患へ申請可能であるが、利用している症例は 15 例中 2 例のみであった。これは、自治体の医療費助成があるため、あえて申請していない例があると考えられる。医療費助成がメインの制度では同様の事例があるものと考えた。

異形成性腫瘍に関する最近の知見としては、神経節膠腫における BRAF V600E mutation、胚芽異形成性神経上皮腫瘍における FGFR1

mutation などの分子遺伝学的検索の報告が挙げられる。発作予後との関連も示唆されており、診断精度向上、発作予後予測に寄与する可能性が考えられる。

E. 結論

異形成性腫瘍に関連したてんかんは発作消失率が 50%以下であり、さらに合併する自閉症スペクトラム障害、記憶障害等により社会生活に制限がある傾向が引き続き確認された。発作が消失した患者はすべて外科治療をうけており、外科治療の優位性が示唆される。治療選択肢についての情報発信を行っていく必要があると考える。今後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。

G. 研究発表 論文

- 1) Yoshitomi S, Hamano SI, Hayashi M, et al. Current medico-psycho-social conditions of patients with West syndrome in Japan. *Epileptic disorders*. 2021;23(4):579-589.
- 2) Inoue Y, Hamano SI, Hayashi M, et al. Burden of seizures and comorbidities in patients with epilepsy: a survey based on the tertiary hospital-based Epilepsy Syndrome Registry in Japan. *Epileptic disorders*. 2022; 24(1): 82-94.
- 3) Matsushashi A, Matsuo T, Kumada S. Incremental changes in interhemispheric functional connectivity after two-stage corpus callosotomy in a patient with subcortical band heterotopia. *Epilepsy Behav Rep*. 2022;18:100525.
- 4) Niwa R, Ayako I, Komori T, Matsuo T.

Symptomatic Change of an Intracranial Neuroepithelial Cyst 7 Years After Its Incidental Finding. Brain Tumor Res Treat. 2022;10(1):34-37.

学会発表

- 1) Matsuo T. Precise implantation of combined macro-micro depth electrode using Uni arm and 3D navigation system: surgical procedures and electrode design for human brain. 13th Asia oceania epilepsy conference
- 2) Naohisa Miyakawa, Yuji Nagai, Keisuke Kawasaki, Yukiko Hori, Kei Oyama, Asumi Orihara, Takeshi Matsuo, Takafumi Suzuki, Ken-ichi Inoue, Masahiko Takada, Tetsuya Suhara, Makoto Higuchi, and Takafumi Minamimoto. Chemogenetic suppression of pharmacologically-induced epilepsy in a macaque monkey. The 44th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society
- 3) Miyakawa Naohisa, Nagai Yuji, Keisuke Kawasaki, Hori Yukiko, Oyama Kei, Orihara Asumi, Takeshi Matsuo, Ken-ichi Inoue, Masahiko Takada, Suhara Tetsuya, Higuchi Makoto, Minamimoto Takafumi. Chemogenetic suppression of pharmacologically induced frontal lobe epilepsy in a macaque monkey. AES 2021, American Epilepsy Society, 2021-12-09, Chicago
- 4) 松尾健 器質病変を伴う側頭葉てんかんの治療戦略 第54回日本てんかん学会
- 5) 松尾健 大脳半球離断術 解剖とアプロ

一チ 第45回日本てんかん外科学会

- 6) 藤本蒼、松尾健 脳卒中後側頭葉てんかんに対して脳神経外科医ができること、第62回多摩脳神経外科懇話会
- 7) 藤本蒼、松尾健、福田光成、眞下秀明 遺伝子・染色体異常を伴う難治性てんかん患児の外科治療、第22回茨城小児神経内科外科懇話会
- 8) 藤本蒼、松尾健 脳卒中後側頭葉てんかんに対する外科治療、第45回日本てんかん外科学会

啓発にかかる活動

てんかんに関する都民公開講座を Web 配信 (2021 年 10 月 1 日- 31 日)「てんかんのチーム医療 -多職種で支えるてんかん診療-」

- ・てんかんの包括診療：松尾 健（脳神経外科／医長）
- ・最新のてんかん診断と治療：福田光成（神経小児科／部長）
- ・発作症状以外で困る心理的問題：本田義尚（神経精神科／臨床心理士・公認心理師）
- ・てんかんのある人が利用できる社会資源：植松 繁（患者支援センター／てんかん診療支援コーディネーター（医療ソーシャルワーカー・精神保健福祉士））

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

RES-Rに登録された139名のレノックス・ガストー症候群（Lennox-Gastaut syndrome (LGS)）の臨床的特徴をまとめた。平成26年11月から令和4年3月までの7年5か月で139名の患者が登録された。登録時年齢は、2-50歳（中央値16歳）、発症年齢は0-12歳（中央値2歳）であった。発作症状は、強直発作もしくは欠神発作のいずれかを有する症例が129名であり、中心的な発作と考えられた。スパズムを有する患者は42名おり、West症候群や遅発性スパズムから移行する症例が多いことが想定された。脳波異常は、全般性遅棘徐波が75名、背景活動異常が59名と多かったが、速律動は6名と少なかった。発作が完全消失した患者は3名、知的予後は、正常知能の患者は2名のみで、高次てんかん診療施設から報告された患者群だが、予後は極めて厳しいことが明らかになった。日本のLGSについて臨床像が明らかになり、今後の医療政策に反映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 syndrome (LGS)）は、代表的な難治てんかんの1つであり、多彩なてんかん発作と特徴的な脳波所見で規定される症候群である。有名な疾患ではあるが、特徴的な強直発作は睡眠時に出現し、時に目立たないこともあるため、診断は困難なこともある。これまで海外で行われた疫学研究では、各研究での診断基準が異なることもあり、10歳以下の難治てんかんの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い。また、日本におけるLGSの実態をまとめた。

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/RES-Cに登録されているLGSの患者は、令和4年3月時点で139名であった。

139名について、分析を行った。登録時年齢は2歳から50歳、中央値は16歳。性別は女性54名、男性85名。

発症年齢は、0歳から12歳（1名のみ22歳）、中央値は2歳。

発作型は、強直発作114名、欠神発作46名、スパズム42名、ミオクローヌス23名、失立発作22名、強直間代発作21名、焦点意識減損発作13名、焦点発作8名、非けいれん性てんかん重積状態3名であった。発作が消失している患者は、4名であった。発作型が1種類しかなかった患者は9名であった。9名中7名が強直発作のみであり、他は、1名がスパズムのみ、1名が焦点意識減損発作のみであった。

複数種類の発作を合併することがLGSの特徴である。3種類の発作を有する患者は、強直+

欠神＋強直間代7名、強直＋欠神＋ミオクロニー6名、強直＋欠神＋失立5名、強直＋失立＋ミオクロニー2名、欠神＋ミオクロニー＋強直間代2名、2種類の発作を有する患者は、強直＋欠神11名、強直＋失立6名、強直＋ミオクロニー5名、欠神＋失立1名であり、強直発作と欠神発作のいずれかを有する患者が多かった。強直発作と欠神発作を合併する患者は、29名であり、強直発作も欠神発作も有さない患者は、全体で10名であった。

West症候群や遅発型スパズムからLGSに変容する症例も多いが、スパズムを発作型として有する42名中、スパズム以外の発作として、強直発作のみ21名、強直発作＋欠神発作6名、強直発作＋焦点意識減損発作4名、強直発作＋失立発作2名、焦点起始両側強直間代発作のみ2名であった。

脳波は、全般性遅棘徐波が75名、その他の全般性脳波異常が2名、速律動が5名、背景活動異常が59名であり、脳波異常を認めない患者はいなかった。

原疾患として、結節性硬化症が8名、限局性皮質異形成が2名、烈脳症・多小脳回・傍シルビウス裂症候群が2名、片側巨脳症が2名、異所性灰白質が1名、その他の脳奇形が5名、脳血管障害が4名であった。ミトコンドリア病、ライソソーム病、ペルオキシソーム病、アミノ酸代謝異常、有機酸代謝異常、尿素サイクル異常、脂肪酸代謝異常、糖代謝以上、クレアチン代謝異常など、代表的な先天代謝異常、変性疾患、免疫介在性てんかんによる患者はいなかった。染色体検査・CGHアレイを行った患者は51名で、異常ありが14名、異常なしが29名であった。異常を認めた染色体は、4番1名、5番1名、11番1名、15番3名、21番2名、X染色体1名、複数染色体が2名、不明が1名であった。遺伝子検査を行った患者は28名で、異常ありが6名、異常なしが7名、不明が15名であった。

治療は、薬物治療のみが53名、ACTH療法施行例が39名（うちスパズムのない者が21名）、ステロイドパルス施行例が2名、食事療法施行例が7名、てんかん外科手術施行例が49名であった。てんかん外科手術では、脳梁離断術施行例が39名で、その内、脳梁離断術のみが30名、脳梁離断術と迷走神経刺激術の併用が7名、脳梁離断術と迷走神経刺激術に多葉切除術や半球切除術を行ったものが1名ずつであった。半球切除・離断を行った者2名、病変切除・脳葉切除・離断や多葉切除・離断のみのものはいなかった。

発作予後は、発作が完全に消失したものは3例のみであった。特に危険な失立発作を有する22名で、失立発作が消失したものは3名しかなく、難治であることが確認された。この3名で、1名は薬物治療のみで、1例は名物治療と脳梁離断術、1名は薬物治療と脳梁離断術と迷走神経刺激術を受けていた。ただし、失立発作は消失したが、強直発作や欠神発作は残存していた。

知的予後は、記載のあった129名の内、正常が2名、境界域が2名、軽度が12名、中等度が14名、重度が33名、最重度が66名であった。現在の社会生活は、就学前が6名、普通学級在籍が2名、特別支援学級・学校在籍が61名、就労訓練中が3名、障害者雇用で就労が4名、無職が15名、生活介護が必要な例が34名であった。正常例は、登録時年齢2歳の女性、9歳の女性である。発症はそれぞれ、0歳、8歳である。発作は強直発作があり、脳波でも2名とも、遅棘徐波複合を有していた。

登録時年齢18歳以上の61例では、知的障害は、軽度知的障害が3名、中等度知的障害が6名、重度知的障害が20名、最重度知的障害が28名で、就労しているものが4名、生活介護を受けている者が34名、無職が14名で、社会生活予後は厳しかった。

この研究の間に2名が死亡した。死亡時年齢

は21歳と45歳であった。

研究の実施経過： RES-R/RES-Cに登録されているLGSの患者は、平成26年11月から平成27年11月までに、RES-Cで登録された患者数は36名であった。その後、登録された患者数は、平成29年12月時点で69名、平成31年2月時点で82名、令和1年12月現在で85名、令和3年3月時点で131名、令和4年3月時点で139名であった。

D. 考察

RES-Rで登録された139名のLGSの患者の特徴をまとめた。

発症年齢は0-12歳と幅広かったが、LGSを発症した年齢というよりも、West症候群の発症年齢を記載した可能性がある。発作型は複数あることが多かったが、強直発作と欠伸発作の両方を有する患者は29名と多くはなかった。強直発作か欠伸発作のいずれかも呈していない患者は、10名のみであった。これは、発作型の登録は、登録時点で有する発作型を登録することになっていたこともあるかもしれない。脳波では、速律動を確認した患者が6名と少なく、全般性遅棘徐波複合や背景活動異常が多かった。これも脳波をとる条件を限定していなかったためかもしれない。

原疾患では、結節性硬化症や脳形成障害、染色体異常が多かった。先天代謝異常や自己免疫反応によるものは認めなかった。

治療は、薬物療法を用いたものが主体だが、てんかん外科手術施行例が49人と35%程度おり、非常に多かった。これは、回答者がてんかんの三次診療施設に多く所属していることも影響しているであろう。

予後は、発作が消失したものは3名のみで、正常知能のものは2名であった。今回の調査は、てんかんの高次診療施設で、原因検索や治療は、比較的先進的なものを使ったと考えられるが、それでも発作予後・発達予後共に、非常に不良

であることが確認できた。

E. 結論

RES-Rで登録された139名のLGSの患者の特徴をまとめた。高次てんかん診療施設で診療しても、発作・発達予後が不良であることが確認できた。今後の医療政策に反映させることが期待された。

G. 研究発表

論文発表

- 1) Tanigawa J, Nabatame S, Tominaga K, Nishimura Y, Maegaki Y, Kinoshita T, Murakami Y, Ozono K. High-dose pyridoxine treatment for inherited glycosylphosphatidylinositol deficiency. *Brain Dev* 43(6):680-7, 2021.
- 2) Kimizu T, Ida S, Okamoto K, Awano H, Niba ETE, Wijaya YOS, Okazaki S, Shimomura H, Lee T, Tominaga K, Nabatame S, Saito T, Hamazaki T, Sakai N, Saito K, Shintaku H, Nozu K, Takeshima Y, Iijima K, Nishio H, Shinohara M. Spinal Muscular Atrophy: Diagnosis, Incidence, and Newborn Screening in Japan. *Int J Neonatal Screen* 3(45):45, 2021.
- 3) 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, Mitsunashi S, Mizuguchi T, Takata A, Miyake N, Tsurusaki Y, Doi H, Nakashima M, Saitsu H, Matsumoto N. Prenatal clinical manifestations in individuals with COL4A1/2 variants. *J Med Genet* 58(8):505-13, 2021.
- 4) Yoshitomi S, Hamano SI, Hayashi M, Sakuma H, Hirose S, Ishii A, Honda R, Ikeda A, Imai K, Jin K, Kada A, Kakita A, Kato M, Kawai K, Kawakami T, Kobayashi K, Matsuishi T, Matsuo T, Nabatame S, Okamoto N, Ito S, Okumura A, Saito A, Shiraishi H, Shirozu H, Saito T, Sugano H, Takahashi Y, Yamamoto H, Fukuyama T, Kuki I, Inoue Y. Current medico-psycho-social conditions of patients with West syndrome in Japan. *Epileptic Disord* 23(4):579-89, 2021.
- 5) Kubota T, Nabatame S, Sato R, Hama M, Nishiike U, Mochizuki H, Takahashi M, Takeshima T. Hemiplegic migraine type 2 caused by a novel variant within the P-type ATPase motif in ATP1A2 concomitant with a CACNA1A variant. *Brain Dev* 43(9):952-7, 2021.
- 6) Nabatame S The anatomical and functional rationale for conducting dysphagia rehabilitation. *Pediatr Int* 24(1):e15091, 2022.
- 7) Inoue Y, Hamano SI, Hayashi M, Sakuma H, Hirose S, Ishii A, Honda R, Ikeda A, Imai K, Jin K, Kada A, Kakita A, Kato M, Kawai K, Kawakami T, Kobayashi K, Matsuishi T, Matsuo T, Nabatame S, Okamoto N, Ito S, Okumura A, Saito A, Shiraishi H, Shirozu H, Saito T, Sugano H, Takahashi Y, Yamamoto H, Fukuyama T, Kuki I. Burden of seizures and comorbidities in patients with epilepsy: a survey based on the tertiary hospital-based Epilepsy Syndrome Registry in Japan. *Epileptic Disord* 24(1):82-94, 2022.
- 8) Satomura Y, Bessho K, Nawa N, Kondo H, Ito S, Togawa T, Yano M, Yamano Y, Inoue T, Fukui M, Onuma S, Fukuoka T, Yasuda K, Kimura T, Tachibana M, Kitooka T, Nabatame S, Ozono K. Novel gene mutations in three Japanese patients with ARC syndrome associated mild phenotypes: a case series. *J Med Case Rep* 16(1):60, 2022.
- 9) Kishimoto K, Nabatame S, Kagitani-Shimono K, Kato M, Tohyama J, Nakashima M, Matsumoto N, Ozono K. Ketogenic diet for focal epilepsy with SPTAN1 encephalopathy. *Epileptic Disord in press*
- 学会発表
- 1) 青天目信. 患者会と進める日本レット症候群研究・治療の現状 レット症候群の臨床的研究 ガイドブック作成から見てきたこと. 第63回 日本小児神経学会学術集会: 21.5.27-29,
- 2) 谷河純平, 青天目信, 富永康仁, 西村洋子, 前垣義弘, 木下タロウ, 村上良子, 大藺恵一. 先天性glycosylphosphatidyl

- | | |
|--|-----------------|
| inositol (GPI) 欠損症に対するピリドキシ
ン大量療法. 第63回 日本小児神経学
会学術集会 : 21. 5. 27-29 | 1. 特許取得
なし |
| 3) 向井昌史, 青天目 信, 小川勝洋, 谷河
純平, 富永康仁, 下野久理子, 押野 悟,
貴島晴彦, 大藁恵一. 脱力発作に対し
て迷走神経刺激療法が著効したLennox-G
astaut症候群の1例. 第230回 大阪小児
科学会. 21. 06. 26 | 2. 実用新案登録
なし |
| 4) 小川勝洋, 向井昌史, 谷河純平, 岩谷祥
子, 富永康仁, 下野久理子, 青天目 信,
大藁恵一. 新生児期からエベロリムス
を導入した結節性硬化症のてんかん患者
の一例. 第17回 日本てんかん学会近畿
地方会 : 21. 07. 18 | 3. その他
なし |
| 5) 鈴木健史, 伊藤祐史, 伊藤 忠, 城所博
之, 則竹耕治, 隈井すみれ, 鈴井良輔,
澤村 文, 白木杏奈, 川口将宏, 牧祐輝,
山本啓之, 中田智彦, 青天目信, 夏目
淳. グルコーストランスポーター1欠損
症の歩行異常 三次元歩行解析を用いた
検討. 第54回 日本てんかん学会学術集
会 : 21. 09. 23-25 | |
| 6) Shin Nabatame. Glucose Transporter 1
Deficiency : Past Experience, Curre
nt Status, and Future Challenges. Th
e 22nd Annual Meeting of The Infanti
le Seizure Society : 21. 10. 22-24 | |
| 7) 青天目信. 難治てんかんに対するケトン
食療法. 第4回中性脂肪学会 : 21. 12. 04 | |

啓発にかかる活動

第6回先天性GPI欠損症患者さんご家族交流会
臨床試験・今後の取り組み 谷河純平、青天
目信 (2022/1/29)

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

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点頭てんかん24例を含む計36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、全国調査を行った。その結果、11例の確定診断例と39例の疑い例の情報を収集した。原因遺伝子により発症時期が異なる傾向があり、乳児期発症のてんかんにおいても本疾患の鑑別は必要であると考えられた。

A. 研究目的

本研究では、稀少難治性てんかんの実態解明のため、全国的な協力体制のもとでレジストリを構築しその全体像が明らかにすることを目的とした。なかでも、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。レジストリ構築に加えて本研究では、ビタミンB6依存性てんかん患者の予後や生活の質の改善につなげるために、本疾患の全国調査を行い、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、確定診断（確定）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。一次調査の結果をもとに、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、収集された症例の臨床情報を解析した。

（倫理面への配慮）

本研究については、愛知医科大学医学部倫理委員会の承認を得た。本研究では臨床情報の登録を行うのみで、採血その他の患者に侵襲を与える行為は行なわなかった。レジストリに登録する個人情報、生年月日および各施設におけるIDのみとし、当施設以外ではレジストリから個人の特長を行うことができないように配慮した。本研究についての情報を当

施設のホームページに掲載し、本研究についての問い合わせ、および参加の是非についての患者の希望を表明できるようにした。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24例、Dravet症候群2例、進行性ミオクロヌステんかん（PME）1例、*PCDH19*関連てんかん1例、遊走性焦点発作を伴う焦点てんかん1例、その他のてんかん6例の登録を行った。本年度に新たに登録した*GNAO1*遺伝子変異症例は、乳児期のてんかん発作のちてんかん発作は抑制されているが、本疾患の特徴である不随意運動が増加傾向で、投薬治療を行っている。

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た。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、上記の診断基準案で診断例、疑い例となる症例の有無について一次調査を行った。479名の小児神経専門医から返答があり、二次調査の協力を得た37施設から疑い例39例、確実例11例が提供された。診断根拠は*ALDH7A1*遺伝子7例、*PLPBP*遺伝子3例、代謝マーカーの異常1例であった。確実例の発症時期は日齢0～3歳（中央値日齢15）、発症からVB6治療開始までの期間は0か月～9年（中央値9か月）であった。発症時の発作型は焦点発作6例、スパズム1例、ミオクロニーおよび強直発作1例、起始不明3例であった。全例でVB6治療が行われた。VB6

中止は2例で試みられ発作増加・再発を2例で認めた。発達の程度は遅れなし～最重度で、発症時期との明らかな関連は認めなかった。*ALDH7A1*遺伝子変異例は新生児期～乳児期早期の発症が多くVB6治療開始までが短い（0か月～7年、中央値2か月）一方で、*PLPBP*遺伝子変異例は乳児期発症でありながらVB6治療開始までの期間が長い（1～9年）傾向があった。

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り、今後も継続する必要があると考えた。ビタミンB6依存性てんかんにおいては、その臨床経過は多様でVB6治療を行わずに診断することは困難である。難治てんかんに対しては早期にVB6治療を試みる必要がある。特に、乳児期発症例においては*PLPBP*遺伝子変異を念頭にVB6治療、遺伝子解析を考慮する必要があると考えられた。

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36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行い、乳児期発症の難治てんかんにおいては本疾患が見逃されないようVB6治療を考慮する必要があると考えられた。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た。

G. 研究発表

論文発表

- 1) Okumura A, Numoto S, Iwayama H, Azuma Y, Kurahashi H. Carnitine supplementation prevents carnitine deficiency caused by pivalate-conjugated anti

- biotics in patients with epilepsy prescribed valproate. *Epilepsy Behav.* 2021;117:107883.
- 2) Okumura A, Takagi M, Numoto S, Iwayama H, Azuma Y, Kurahashi H. Effects of l-carnitine supplementation in patients with childhood-onset epilepsy prescribed valproate. *Epilepsy Behav.* 2021;122:108220.
 - 3) 奥村彰久. 新生児発作. 福井次夫、高木誠、小室一成、総編集. 今日の治療指針2021. 東京：医学書院、pp.1434-1435, 2021.
 - 4) 奥村彰久. 熱性けいれん. 福井次夫、高木誠、小室一成、総編集. 今日の治療指針2021. 東京：医学書院、pp.1526-1527, 2021.
 - 5) 奥村彰久. 新生児発作. 小児科診療. 84増刊：478-482, 2021.
 - 6) 奥村彰久. 早期乳児てんかん性脳症（大田原症候群を含む）. 小児内科. 53: 1650-1655, 2021.
 - 7) Numoto S, Kurahashi H, Takagi M, Azuma Y, Iwayama H, Okumura A. Sodium channel blockers are effective for benign infantile epilepsy. *Seizure.* 2021;92:207-10.
 - 8) Maki Y, Kidokoro H, Okumura A, Yamamoto H, Nakata T, Fukasawa T, Kubota T, Kawaguchi M, Suzuki T, Tanaka M, Okai Y, Sakaguchi Y, Ohno A, Negoro T, Takahashi Y, Natsume J. Repetitive sleep starts: An important differential diagnosis of infantile spasms. *Epilepsy Behav.* 2021;121:108075.
 - 9) Yoshitomi S, Hamano SI, Hayashi M, Sakuma H, Hirose S, Ishii A, Honda R, Ikeda A, Imai K, Jin K, Kada A, Kakita A, Kato M, Kawai K, Kawakami T, Kobayashi K, Matsuishi T, Matsuo T, Nabatame S, Okamoto N, Ito S, Okumura A, Saito A, Shiraishi H, Shirozu H, Saito T, Sugano H, Takahashi Y, Yamamoto H, Fukuyama T, Kuki I, Inoue Y. Current medico-psycho-social conditions of patients with West syndrome in Japan. *Epileptic Disord.* 2021;23:579-89.
 - 10) Suzuki T, Natsume J, Kumai S, Maki Y, Yamamoto H, Numoto S, Narahara S, Kubota T, Tsuji T, Kato T, Yamada K, Maruyama K, Okumura A, Takahashi Y, Kidokoro H. Effectiveness of lacosamide in children and young adults previously treated with other sodium channel blockers. *Epilepsy Behav.* 2021;125:108397.
- 学会発表
- 1) Okumura A. Technical Session. Amplitude-integrated EEG in Paediatric Patients: What is aEEG?. The 13th Asian & Oceanian Epilepsy Congress, Virtual, 2021.6.10-13.
 - 2) Okumura A. Technical Session. Amplitude-integrated EEG in Paediatric Patients: aEEG in Children. The 13th Asian & Oceanian Epilepsy Congress, Virtual, 2021.6.10-13.
 - 3) 奥村彰久、沼本真吾、東慶輝、倉橋宏和. バルプロ酸を内服中のてんかん患者におけるカルニチン補充の効果. 第54回日本てんかん学会学術集会. 2021.9.23-25. 名古屋
 - 4) 奥村彰久. 教育講演 新生児発作の診断と治療. 第54回日本てんかん学会学術集

会．2021. 9. 23-25. 名古屋

- 5) 奥村彰久．教育セミナー 新規抗てんかん薬時代のてんかん診療．第124回日本小児科学会学術集会．2021. 4. 16-18. 京都

啓発にかかる活動

- 1) 奥村彰久．小児科診療UP-to-DATE 早産児ビリルビン脳症．ラジオNIKKEI、2021年12月14日放送
- 2) 奥村彰久．市民公開講座 てんかんを持つ子ども：健やかに育つために．第54回日本てんかん学会学術集会．2021. 9. 23-25. 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

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を想定した予想図表を作成し、これをもとに研究者、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。取得項目を解析の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

希少難治性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、希少難治性てんかん研究グループが企

画するレジストリ研究を含む観察研究の質管理担当部門として、研究協力を行う。具体的には、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により、臨床

研究より得られる結果の質を確保する。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、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針に基づき、各施設の倫理審査委員会あるいはIRBより審査承認を得て行われる。登録に先立ち、被験者より(説明をした上での)文書による同意を得る。知的障害など同意能力がないと客観的に判断される場合、15歳未満の場合は代諾者(当該被験者の法定代理人等、被験者の意思及び利益を代弁できると考えられる者)から同意を取得し、筆記困難な被験者については代筆者より署名を得る。

本研究では、通常診療で行われる検査に加え、

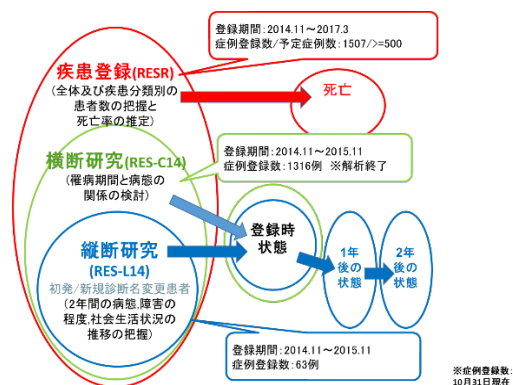
定期的にてんかん発作の状況や日常生活の満足度に関するアンケートや聞き取り調査、及び発達と行動の評価を行う。被験者への身体的危険、心理的に有害な影響はなく、被験者や家族のプライバシーには十分配慮し、個人情報や調査結果の漏洩等、調査に伴う不利益が生じないように配慮する。

C. 研究結果

1. 適切な試験デザインの選択とシステム構築

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

(図1. 目的と研究デザイン)

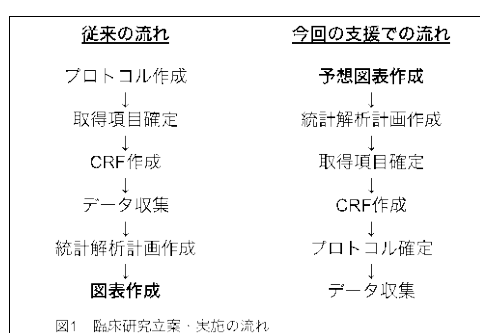


2. システム構築とデータマネジメント計画立案

データ取得、データマネジメントについて、労力と品質の最適化をはかるため、プロトコル作成時に論文完成時の予想図表を作成し、これを基に、研究者、生物統計家、データマネージャー、システムエンジニアが一同に介して議論を重ねる手法をとった。データ解析

時に得られるであろう予想図表 (Mockups) を研究者と共に作成し、これを実現するための統計解析計画 (Statistical Analysis Plan, SAP) を作成した。SAP により研究代表者の研究目的をより明確化し、そこから疾患レジストリ／データベースの構造決定、横断的臨床研究、縦断的臨床研究を分離、取得するデータ項目の確定を行った後、症例報告書 (Case Report Form, CRF) 作成、最後にプロトコルを確定した (図 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した有効性検討

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. 2021 年 11 月 1 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)	28 施設 38 診療科	3331 (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。第6回解析用データとして、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。今回、2021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、2022年1月に統計解析責任者にデータを提出し、統計解析責任者より解析結果が提出された後、内容をレビューした。

解析対象者数は疾患登録3454人であった。疾患登録において、発症時年齢は中央値2歳（範囲：0～89歳）であり、1歳未満が1229人（35.6%）、1歳以上10歳未満が1286人（37.2%）、10歳以上20歳未満が531人（15.4%）であった。男性が1775人（51.4%）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1548人と最も多く（44.8%）、次にWest症候群（点頭てんかん）が517人（15.0%）、海馬硬化症を伴う内側側頭葉てんかんが235人（6.8%）、その他の全般てんかんが166人（4.8%）、Lennox-Gastaut症候群138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420人（12.2%）であったが、分類にあてはまらないものや不明が1890人（54.7%）と多かった。限局性皮質異形成は228人含まれていた。登録例のうち32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396人に認められ、そのうち199人から具体的な異常が判明した遺伝子の報告があった。染色体異常が184人に認められた。

研究の実施経過：未クリーニングデータを含め2021年11月、12月、2022年1月の3回の

データに対し、それぞれにおいて解析用データセットの作成と解析を行った。

RES-P17はR3年度中に終了し、RESR研究への組み込みが行われた。また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。

4. 本研究を基とした研究開発

本研究の疾患登録の情報などを基に以下3つの研究を支援した。

- (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計画・開始されたが、症例リクルートの問題があり、2020年10月に終了し、本研究内容はRESR研究に組み込まれ引き続き観察されることとなった。

- (2) てんかんの死因に関する横断調査（JRESG-COD, 死因研究）[研究代表：東北大学・神一敬先生]

わが国におけるてんかん患者の死因を調査し、sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) の発生割合を明らかにすること、およびSUDEPに至った患者の臨床的特徴および死亡状況を明らかにすることを目的とする横断研究であり、死亡確認された症例を登録する。

(表2. 2021年11月1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)	12(予定32)	68 (目標120例)

- (3) 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 (RES-FCD) [研究代表：国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター・井上有史先生]

限局性皮質異形成 II型のでんかん発作患者を対象とし、シロリムスの有効性、安全性を評価する医師主導治験の外部対照群として、てんかんの発作頻度の推移を把握することを目的とした研究であり、2020年3月に登録終了、2020年9月追跡終了し、2020年10月に固定データを解析責任者へ提出、2021年3月までに解析を完了した。

D. 考察

難治希少てんかんレジストリ構築支援経験を通して、疾患登録レジストリ／データベース構築を行いたいという研究者の要望にこたえるため、

- ・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。

G. 研究発表

論文発表

- 1) Kada A, Tohyama J, Shiraishi H, Takahashi Y, Nakagawa E, Akiyama T, Saito AM, Inoue Y, Kato M. A Single-Arm Open-Label Clinical Trial on the Efficacy and Safety of Sirolimus for Epileptic Seizures Associated with Focal Cortical Dysplasia Type II: A Study Protocol. Kurume Med J. 2021 Jul 21;66(2):115-120. doi: 10.2739/kurumemedj.MS662007.
- 2) Yoshitomi S, Hamano SI, Hayashi M,

- Sakuma H, Hirose S, Ishii A, Honda R, Ikeda A, Imai K, Jin K, Kada A, Kakita A, Kato M, Kawai K, Kawakami T, Kobayashi K, Matsuishi T, Matsuo T, Nabatame S, Okamoto N, Ito S, Okumura A, Saito A, Shiraishi H, Shirozu H, Saito T, Sugano H, Takahashi Y, Yamamoto H, Fukuyama T, Kuki I, Inoue Y. Current medico-psycho-social conditions of patients with West syndrome in Japan. *Epileptic Disord.* 2021 Aug 1;23(4):579-589. doi:10.1684/epd.2021.1301.
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
- 3) Kato M, Kada A, Shiraishi H, Tohyama J, Nakagawa E, Takahashi Y, Akiyama T, Kakita A, Miyake N, Fujita A, Saito AM, Inoue Y. Sirolimus for epileptic seizures associated with focal cortical dysplasia type II. *Ann Clin Transl Neurol.* 2022 Feb;9(2):181-192. doi: 10.1002/acn3.51505.
- 4) Inoue Y, Hamano SI, Hayashi M, Sakuma H, Hirose S, Ishii A, Honda R, Ikeda A, Imai K, Jin K, Kada A, Kakita A, Kato M, Kawai K, Kawakami T, Kobayashi K, Matsuishi T, Matsuo T, Nabatame S, Okamoto N, Ito S, Okumura A, Saito A, Shiraishi H, Shirozu H, Saito T, Sugano H, Takahashi Y, Yamamoto H, Fukuyama T, Kuki I. Burden of seizures and comorbidities in patients with epilepsy: a survey based on the tertiary hospital-based Epilepsy Syndrome Registry in Japan. *Epileptic Disord.* 2022 Feb 1;24(1):82-94. doi: 10.1684/epd.2021.1361

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診療部 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行い、就学後の支援ニーズについての検討を行った。小児慢性特定疾患に片側巨脳症、早期ミオクロニー脳症、遊走性発作焦点を伴う乳児てんかんが採用されたため、書類の整備を行った。

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、該当者がある場合にてんかんの死因に関する横断調査JRESG-CODのデータ入力を行う。(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。(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行う。

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、同意取得時に就学済み（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。(4) 稀少てんかん患者の負担軽減、医療及び日常生活支援のため、小児慢性特定疾患となるよう申請を行なった。

(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た (A2018-059)。また、RES-Rシステムへの入力内容変更に伴い、倫理委員会への変更申請を行い、承認を得た (受付番号2021-156)。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。JR ESG-CODについても、当センター倫理委員会の承認を得たのち、収集データの変更に伴い、変更申請を行い、承認を得た。(A2018-059)

(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。2020年11月時点でRES-Rに登録された片側巨脳症、早期ミオクロニーてんかん、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかんはそれぞれ、31例、2例、18例で、片側巨脳症は外科治療が積極

的に行われていること、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかんではKCNT1の変異が原因となっている例が最も多くみられるなど、これまでの既存の報告と同様の特徴が明らかになっている。

(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。KCNT1変異による遊走性焦点発作を伴う乳児てんかんでは、最近、肺出血による死亡例が複数報告されている (Kawasaki Y et al. *J Pediatr* 191:270-74, 2017等)。KCNT1は、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかんの原因遺伝子として最も頻度が多いものであり、患者管理上留意すべきであると考えられた。

(3) 36名 (7-12歳、中央値8歳) から回答を得た。てんかんの病因は限局性皮質異形成20例、腫瘍4例、片側巨脳症2例などであった。回答者の67%で術後にてんかん発作は抑制されていた。IQ/DQは60%で70以下、36%で60以下であった。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では、以下のような結果であった。就学前で、36%で保育園や幼稚園で加配制度を利用していた。就学後は44%が普通学級、36%が特別支援学級であった。81%はてんかん発作のため休むことはなく、学校活動への参加制限については、体育 (14%)、クラブ活動 (6%) や宿泊を伴う校外学習 (6%) で制限があった。50%が放課後デイサービスを利用していた。61%が学校の選択、通学方法で悩んだと回答した。学校への病状の説明は、61%で困ったことはないと回答した。自由回答では授業、学習への支援や放課後デイサービスの拡充を求めるものが散見された。また、Vineland-2による社会適応の調査、KINDLによる患者及び親のQOLに関しては、現在データを集計していると

ころである。

(4) 片側巨脳症、早期ミオクロニー脳症、遊走性発作焦点を伴う乳児てんかんが、本年度より小児慢性特定疾患として採用された。それに伴い、ウェブサイトの原稿作成、医師意見書の作成を行なった。

D. 考察

RES-Rの症例登録にて以下の点が考察された。

(1) 症例が集積されることで、てんかん自体の診断や治療だけではなく、合併症が明らかになるものと思われる。

(2) てんかん術後に発作が抑制される患者は多いが、認知機能は境界域以下である例も多いため、学習や社会参加に支援が必要なことが多いと考えられる。学校選択や福祉サービスの利用など、患者及び家族に対して、術後も継続的な支援が必要である。

E. 結論および成果の今後の活用

(1) 乳幼児期にてんかん外科手術を受けた患者の医療上、生活上の問題点や支援ニーズに関するアンケート、及び社会適応、QOLは学術誌に発表する。それにより、乳幼児期にてんかん外科手術を受けた患者の術後のてんかん発作の予後だけでなく、実際の患者の生活状況や支援ニーズが医療者や支援者、社会に共有され、それに対する対応が行われやすくなる、手術を受けようとする患者が長期的な生活状況をイメージしやすくなることなどが期待される。

(2) 小児慢性特定疾患に稀少てんかんが採用されることにより、これらの疾患を持つ患者、家族の支援となるものと思われる。

G. 研究発表

論文発表

1) Iwasaki, M., Saito, T., Tsubota, A.,

Murata, T., Fukuoka, Y., & Jin, K. (2021). Budget Impact Analysis of Treatment Flow Optimization in Epilepsy Patients: Estimating Potential Impacts with Increased Referral Rate to Specialized Care. *Journal of Health Economics and Outcomes Research*, 8(1), 80- 87.

2) Iwasaki, M., Iijima, K., Kawashima, T., Tachimori, H., Takayama, Y., Kimura, Y., Kaneko, Y., Ikegaya, N., Sumitomo, N., Saito, T., Nakagawa, E., Takahashi, A., Sugai, K., & Otsuki, T. (2021). Epilepsy surgery in children under 3 years of age: Surgical and developmental outcomes. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*, 28(4), 395- 403.

3) Yokosako, S., Muraoka, N., Watanabe, S., Kosugi, K., Takayama, Y., Iijima, K., Kimura, Y., Kaneko, Y., Sumitomo, N., Saito, T., Nakagawa, E., & Iwasaki, M. (2021). Corpus callosotomy in pediatric patients with non-lesional epileptic encephalopathy with electrical status epilepticus during sleep. *Epilepsy & Behavior Reports*, 16, 100463.

教育・啓発事業

1) てんかんの患者団体である日本てんかん協会の機関誌にて、てんかんの検査についての総説を寄稿した。齋藤貴志. てんかんの検査. 波 2021年8月号p4-12, 日本てんかん協会, 東京

2) てんかんの患者、患者支援者、相談業務担当者を対象とした書籍の以下の項目を担当した。齋藤貴志. Q19 小児のて

- んかんで、抗てんかん薬はどのように選択されるのですか？国立精神・神経医療研究センター病院てんかんセンター 編：患者のギモンに答える！てんかん診療のための相談サポートQ & A pp39-40, 診断と治療社, 東京, 2021
- 3) 齋藤貴志. Q34 学校でてんかん発作が起こった場合、どのように対応すればよいのですか？国立精神・神経医療研究センター病院てんかんセンター 編：患者のギモンに答える！てんかん診療のための相談サポートQ & A pp69-70, 診断と治療社, 東京, 2021
- 4) 齋藤貴志. Q46 子どもにどのようにてんかんを伝えたらよいのでしょうか？国立精神・神経医療研究センター病院てんかんセンター 編：患者のギモンに答える！てんかん診療のための相談サポートQ & A p90 診断と治療社, 東京, 2021
- 5) 齋藤貴志. Q47 学校側と話し合っておくことはどんなことでしょうか？国立精神・神経医療研究センター病院てんかんセンター 編：患者のギモンに答える！てんかん診療のための相談サポートQ & A p91 診断と治療社, 東京, 2021
- 6) 齋藤貴志. Q48 プールは控えたほうがよいのでしょうか？国立精神・神経医療研究センター病院てんかんセンター 編：患者のギモンに答える！てんかん診療のための相談サポートQ & A p92, 診断と治療社, 東京, 2021
- 7) 齋藤貴志. Q49 てんかんが原因で成績が下がることはありますか？国立精神・神経医療研究センター病院てんかんセンター 編：患者のギモンに答える！てんかん診療のための相談サポートQ & A p93, 診断と治療社, 東京, 2021
- 8) てんかんコーディネーター向けの研修として、以下の講演を行なった。齋藤 貴志. 小児期のてんかんの特徴とその対応. 2021年度第1回てんかん診療支援コーディネーター研修会. 2021年8月1日. ウェブ開催
- 9) 難病情報センターのウェブサイトの以下の項目について、「病気の解説」、「よくある質問」等のページの更新を行なった。片側巨脳症（指定難病136）、早期ミオクロニー脳症（指定難病147）、遊走性発作焦点を伴う乳児てんかん（指定難病148）
- 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

小児の結節性硬化症における医療費助成・社会福祉制度の利用状況に関する研究

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

小児の結節性硬化症における医療費助成・社会福祉制度の利用状況を明らかにするため、希少てんかん症候群登録システム（RES-R）データベースの情報に基づいて、医療費助成制度（子ども医療費助成・小児慢性特定疾病医療費助成・重症心身障害者医療費助成・難病医療費助成・自立支援医療）並びに社会福祉制度（療育手帳・身体障害者手帳・精神障害者保健福祉手帳）の利用／取得状況を調査した。未就学児24名のうち、てんかん有病率は95.8%、精神神経障害（TAND）有病率は25%、学童30名のうちてんかん有病率は93.3%、TAND有病率は46.6%であった。多くが小児慢性特定疾患制度や療育／身体障害者／精神保健福祉手帳を利用していたが、未就学児では乳幼児医療を使用しているケースが少なくないと予想された。結論として、社会福祉制度については概ね重症度と障害の種類に相応のものが利用されていた。医療費助成制度の利用状況も高かった。

研究協力者

中井 理恵 1 東京都医学総合研究所 脳・神経科学研究分野、2 大阪大学 大学院医学系研究科小児科学

A. 研究目的

結節性硬化症は脳・皮膚・腎などの全身の多臓器に病変を生ずる疾患であり、神経系を中心に複合障害を持つことが多い。生涯にわたり薬物治療や外科治療を必要とすることから医療費の負担が大きく、てんかん、自閉症、精神発達遅滞の合併による障害に対して様々な社会福祉制度によるサポートが必要となる。しかしこれらの制度が実際にどの程度利用されているかについてはまとまったデータがない。そこで本研究は、小児の結節性硬化症における医療費助成・社会福祉制度の利用状況を調査することを目的とした。

B. 研究方法

希少てんかん症候群登録システム（RES-R）データベースの情報に基づいて、医療費助成制度（子ども医療費助成・小児慢性特定疾病医療費助成・重症心身障害者医療費助成・難病医療費助成・自立支援医療）並びに社会福祉制度（療育手帳・身体障害者手帳・精神障害者保健福祉手帳）の利用／取得状況を調査した。

（倫理面への配慮）

研究実施にあたり関係機関における倫理委員会で承認を受け、研究参加者から同意を取得した。

C. 研究結果

未就学児24名のうち、てんかん有病率は23/24人（95.8%）、精神神経障害（TAND）有病率は6/24人（25%）であった。10/24人（41.6%）が小児慢性特定疾患を未取得であり、乳幼児医療を使用しているケースが少なくないと予想された。療

育／身体障害者／精神保健福祉手帳の取得者はそれぞれ5／2／1人であった。学童30名のうちてんかん有病率は28/30人(93.3%)、TAND有病率は14/30人(46.6%)で、普通学級9人、特別支援学級・学校21人であった。25名が小児慢性特定疾患制度を、3名が重度心身障害者医療費補助制度を利用していた。療育／身体障害者／精神保健福祉手帳の取得者はそれぞれ5／2／2人であった。

研究の実施経過：2021年4月よりRES-Rデータベースの情報を取得し、解析を実施した。

D. 考察

未就学児では小児慢性・難病の医療費助成制度を利用していない割合が高く、乳幼児医療費助成でカバーされていると考えられた。学童の大部分は何らかの医療費助成制度を利用していた。また特に学童では、てんかんや知的発達症などの精神・神経合併症が高い医療・福祉ニーズと関連すると考えられる。

E. 結論

社会福祉制度については概ね重症度と障害の種類に相応のものが利用されていることが明らかとなった。医療費助成制度の利用状況も高かったが、いずれも小児の制度を利用しており、今後は成人の状況も調査しながら移行期医療の課題についても検討したい。

G. 研究発表

論文発表

- 1) Nosadini M, Eyre M, Sakuma H, Dalmau J, Dale RC, *Lim M, et al. Use and Safety of Immunotherapeutic Management of N-Methyl-d-Aspartate Receptor Antibody Encephalitis: A Meta-analysis. JAMA Neurol. 2021;78:1333-1344.

- 2) Nosadini M, Thomas T, Sakuma H, Dalmau J, Lim M, *Dale RC, et al. International Consensus Recommendations for the Treatment of Pediatric NMDAR Antibody Encephalitis. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2021;8:e1052.
- 3) *Nishida H, Kohyama K, Kumada S, Takanashi JI, Okumura A, Horino A, Moriyama K, Sakuma H. Evaluation of the Diagnostic Criteria for Anti-NMDA Receptor Encephalitis in Japanese Children. Neurology. 2021;96:e2070-e2077.
- 4) Horino A, *Kuki I, Inoue T, Kawawaki H, Shiomi M, *Sakuma H, et al. Intrathecal dexamethasone therapy for febrile infection-related epilepsy syndrome. Ann Clin Transl Neurol. 2021;8:645-655.
- 5) *Yamanaka G, Takamatsu T, Sakuma H, Yoshimoto T, Kato M, Kawashima H, et al. Interleukin-1 β in peripheral monocytes is associated with seizure frequency in pediatric drug-resistant epilepsy. J Neuroimmunol. 2021;352:577475.
- 6) Mizuguchi M, Ichiyama T, Imataka G, Okumura A, Goto T, Sakuma H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute encephalopathy in childhood. Brain Dev. 2021;43:2-31.

学会発表

- 1) 佐久間啓. 脳発達とてんかんにおけるミクログリアの役割. 第54回日本てんかん学会学術集会. 2021.9.23～25. Hybrid (名古屋)

- 2) 佐久間啓. Pediatric anti-NMDA Receptor Encephalitis: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. 第54回日本てんかん学会学術集会. 2021.9.23～25 (9.24). Hybrid (名古屋)
- 3) 佐久間啓. 指定難病・小児慢性特定疾患としての稀少てんかん. シンポジウム「てんかんの希少難病」. 第54回日本てんかん学会学術集会. 2021.9.23～25 (9.24). Hybrid (名古屋)
- 4) Sakuma H. Pathogenesis of New-Onset Refractory Status Epilepticus (NORSE) and Febrile Infection Related Epilepsy Syndrome (FIRES). 13th Asian and Oceanian Epilepsy Congress. 2021.6.10-13 (6.11), Virtual.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

無し

2. 実用新案登録

無し

3. その他

無し

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

欠神を伴う眼瞼ミオクロヌス・アンジェルマン症候群の疾患研究

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、稀少てんかんに関する調査研究を行なった。長期的探索のためのレジストリと、横断的探索のためのレジストリに関し、患者からの同意に基づき、登録を行なっていた108名の調査研究を行なった。欠神を伴う眼瞼ミオクロヌス（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、北海道大学病院自主臨床研究委員会に対して、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に適応した自主臨床研究実施に関して変更申請を行ない、2020年11月16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ヌス（Jeavons症候群：JS）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（AS）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。

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。

AS・JS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。その結果を踏まえ、google formを用いた二次調査を2021年11月に送付した。

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

（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、117例（男61例、女56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：60例、特発性全般てんかん：14例、その他の全般てんかん：10例、West症候群：9例、Lennox-Gastaut症候群：7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。

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。

AS・JSの国内疾患動向に関して1次調査（2021年3月31日締切り）は、1249名に対して行ない600名（有効回答率：48%）であった。ASは493例、JSは70例であった。RES-Rによる疾患登録はAS：38名、JS：3名であり、JSの有病率は予想より高かった。

二次調査の承諾を得た256名に対して二次調査を行なった。Google formを用いたネット回答で、2022年3月21日現在、AS：219名、JS：34名の回答があった。

アンジェルマン症候群：219名に関して回答を得た。

（年齢：219回答） 2～56歳、**（性差：219回答）** 男性：106、女性：113

（遺伝的分類：219回答） 15q11-13欠失：162（74%）、片親性ダイソミー：20（9.1%）、UBE3A

変異：16（7.3%）、刷り込み変異：7（3.2%）、その他：14（6.4%）

（現在の発作頻度：219回答） 日単位：14（6.4%）、週単位：15（6.8%）、月単位：24（11%）、年単位：38（17.4%）現在なし：128（58.4%）

（現在の発作型：212回答） 焦点意識減損発作：37（17.5%）、強直間代発作：30（14.2%）、ミオクロニー発作：31（14.6%）、焦点運動起始発作：29（13.7%）、非運動発作（欠神発作）：22（10.4%）、焦点起始両側強直間代発作：20（9.4%）、脱力発作：19（9%）、非けいれん性発作重積：8（3.8%）、その他：8（3.8%）、発作はない：88（41.5%）

（初発年齢：215回答） 0y：13（6%）、1-3y：13（52.6%）、4-6y：29（13.5%）、7-12y：11（5.1%）、13-18y：4（1.9%）、不明：8（3.7%）、発作なし：37（17.2%）

（発作が最も多かった時期：213回答） 0y：0、1-3y：91（42.7%）、4-6y：53（24.9%）、7-12y：20（9.4%）、13-18y：7（3.3%）、18y-：4（1.9%）、不明：15（7%）、発作なし：19（8.9%）

（発作が最も多かった時期の発作頻度：213回答） 日単位：73（34.3%）、週単位：36（16.9%）、月単位：51（23.9%）、年単位：17（8%）現在なし：19（8.9%）、不明：17（8%）

（現在内服中の抗てんかん薬：218回答） VPA：151（69.3%）、CZP：53（24.3%）、CLB：48（22%）、LEV：34（15.6%）、ESM：24（11%）、NZP：15（6.9%）、PER：14（6.4%）、LTG：13（6%）、ZNS：13（6%）、TPM：8（3.7%）、CBZ：5（2.3%）、PB：4（1.8%）、LCM：3（1.4%）、PHT：2（0.9%）

（過去みられ、現在は消失している発作：209回答） 焦点意識減損発作：43（20.6%）、強直

間代発作：60 (28.7%)，ミオクロニー発作：31 (14.8%)，焦点運動起始発作：18 (8.6%)，非運動発作（欠神発作）：41 (19.6%)，焦点起始両側強直間代発作：24 (11.5%)，脱力発作：36 (17.2%)，非けいれん性発作重積：20 (9.6%)，その他：12 (5.7%)，なし：45 (21.5%)

（てんかん発作による日常生活に及ぼした影響：218回答）治療入院：81 (37.2%)，救急外来受診：71 (32.6%)，日常生活学校生活に障害：97 (44.5%)，発作でけが：8 (3.7%)，生活が妨げられたことはない：31 (14.2%)，発作がない：23 (10.6%)，不明：20 (9.2%)

ASにおける非てんかん性ミオクローヌス (non-epileptic myoclonus: NEM)

（初発年齢：217回答）0y: 2 (0.9%)，1-3y: 23 (10.6%)，4-6y: 12 (5.5%)，7-12y: 13 (6%)，13-18y: 7 (3.2%)，18y-: 9 (4.1%)，不明：51 (23.5%)，NEMなし：111 (51.2%)

（NEMが最も多かった年齢：105回答）0y: 1 (1%)，1-3y: 18 (17.1%)，4-6y: 12 (11.4%)，7-12y: 9 (8.6%)，13-18y: 5 (4.8%)，18y-: 9 (8.6%)，不明：44 (41.9%)，今が一番多い：7 (6.7%)

（NEMが最も多かった時期の発作頻度：105回答）日単位：45 (42.9%)，週単位：12 (11.4%)，月単位：5 (4.8%)，年単位：0 現在なし：0，不明：43 (41%)

（NEMが日常生活に及ぼした影響：103回答）治療入院：11 (10.7%)，救急外来受診：7 (6.8%)，日常生活学校生活に障害：27 (26.2%)，発作でけが：3 (2.9%)，生活が妨げられたことはない：42 (40.8%)，不明：28 (27.2%)

Jeavons症候群：34名に関して回答を得た。

（年齢：34回答）4-41歳、（性差：34回答）

男性：13 女性：21

（初発年齢：34回答）0y: 0，1-3y: 12 (35.3%)，4-6y: 10 (29.4%)，7-9y: 9 (26.5%)，10-13y: 3 (8.8%)，14y-: 0

（発作が最も多かった時期：34回答）0y: 0，1-3y: 4 (11.8%)，4-6y: 7 (20.6%)，7-9y: 14 (41.2%)，10-13y: 5 (14.7%)，14y-: 4 (11.8%)

（発作が最も多かった時期の発作頻度：33回答）日単位：27 (81.8%)，週単位：4 (12.1%)，月単位：2 (6.1%)，年単位：0 現在なし：0

（現在の発作頻度：34回答）日単位：4 (11.8%)，週単位：3 (8.8%)，月単位：7 (20.6%)，年単位：6 (17.6%) 現在なし：14 (41.2%)

（現在内服中の抗てんかん薬：34回答）VPA: 26 (76.5%)，LEV: 12 (35.3%)，LTG: 12 (35.3%)，ESM: 9 (26.5%)，CZP: 5 (14.7%)，PE R: 4 (11.8%)，CLB: 3 (8.8%)，ZNS: 2 (5.9%)，TPM: 2 (5.9%)，内服していない：0

（効果のあった抗てんかん薬：33回答）VPA: 14 (42.4%)，ESM: 10 (30.3%)，LEV: 7 (21.2%)，LTG: 6 (18.2%)，CZP: 4 (12.1%)，PE R: 3 (9.1%)，TPM: 2 (6.1%)，CLB: 1 (3%)，脳梁離断：1 (3%)，

診断基準の検証

症状

1. 欠神を伴う眼瞼ミオクローヌス：31 (91.2%)

2. 頭部後屈を伴う眼瞼ミオクローヌス：8 (23.5%)

3. 閉眼で誘発される発作で、この発作は暗室で抑制される：17 (50%)

4. 自動症を伴わない：28 (82.4%)

5. 光感受性: 28 (82.4%)

6. 小児期発症: 34 (100%)

検査所見

1. 血液・生化学的検査所見: 特異的所見なし: 34 (100%)

2. 画像検査所見: 特異的所見なし: 34 (100%)

3. 生理学的所見: 脳波 (正常背景活動、発作時: 閉眼で誘発される3~6Hzの全般性多棘徐波、発作間欠時: 全般性多棘徐波): 33 (97.1%)。

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。

Angelman症候群に関しては、非てんかん性ミオクローヌス (NEM) が約半数に認められ、日常生活において障害を及ぼしていた。NEMに関して、著効が得られる治療法は特定できなかったが、PERを使用した例があり、幾らかの効果があるようであった。難病情報センターHPなどで、このような病態の周知は意味があることと考えられた。

Jeavons症候群に関して、診断基準は以下になっている。

<診断基準>

Definite、Probableを対象とする。

A症状

1. 欠伸を伴う眼瞼ミオクローヌス

2. 頭部後屈を伴う眼瞼ミオクローヌス

3. 閉眼で誘発される発作で、この発作は暗室で抑制される。

4. 自動症を伴わない

5. 光感受性

6. 小児期発症

B検査所見

1. 血液・生化学的検査所見: 特異的所見なし

2. 画像検査所見: 特異的所見なし

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

C鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

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

<診断のカテゴリー>

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

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

今回の調査における結果では、概ね全ての症例で診断基準を満たしており妥当であると考えられた。現在も年単位以上の発作がある症例が60%程度あり、指定難病指定が必要であると考えられた。

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、臨床像が明瞭になり、Jeavons症候群に関しては指定難病指定に向けた準備を開始する必要があると考えられた。

G. 研究発表

論文発表

- 1) Okanishi T, Fujii Y, Sakuma S, Shiraishi H, Motoi H, Yazaki K, Enoki H, Fujimoto A. Lacosamide monotherapy for the treatment of childhood epilepsy with centrottemporal spikes. *Brain Dev.* 2022 Feb 28;S0387-7604(22)00024-9. doi: 10.1016/j.braindev.2022.02.005.
- 2) Saito H, Yazawa S, Shinozaki J, Murahara T, Shiraishi H, Matsushashi M, Nagamine T. Appraisal of definition of baseline length for somatosensory evoked magnetic fields. *J Neurosci Methods.* 2021 May 2;359:109213. doi: 10.1016/j.jneumeth.2021.109213.
- 3) Yagyu K, Hashimoto R, Shimojo A, Iwata M, Sueda K, Seki A, Shiraishi H, Saito T. Development of a reading difficulty questionnaire for adolescents in Japanese. *Brain Dev.* 2021 May 26;S0387-7604(21)00096-6. doi: 10.1016/j.braindev.2021.05.007.
- 4) Kada A, Tohyama J, Shiraishi H, Takahashi Y, Nakagawa E, Akiyama T, Saito AM, Inoue Y, Kato M. A Single-Arm Open-Label Clinical Trial on the Efficacy and Safety of Sirolimus for Epileptic Seizures Associated with Focal Cortical Dysplasia Type II: A Study Protocol. *Kurume Med J.* 2021 Jul 21;66(2):115-120. doi: 10.2739/kurumedj.MS662007. Epub 2021 Jun 15.
- 5) Eguchi K, Shirai S, Matsushima M, Kano T, Ichikawa T, Yamazaki K, Hamauchi S, Sasamori T, Seki T, Kitagawa M, Shiraishi H, Houkin K, Sasaki H, Yabe I. Chronic deep brain stimulation reduces cortical β - γ phase amplitude-coupling in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2021 Jul 16;89:148-150. doi: 10.1016/j.parkreldis.2021.07.017.
- 6) Yoshitomi S, Hamano SI, Hayashi M, Sakuma H, Hirose S, Ishii A, Honda R, Ikeda A, Imai K, Jin K, Kada A, Kakita A, Kato M, Kawai K, Kawakami T, Kobayashi K, Matsuishi T, Matsuo T, Nabatame S, Okamoto N, Ito S, Okumura A, Saito A, Shiraishi H, Shirozu H, Saito T, Sugano H, Takahashi Y, Yamamoto H, Fukuyama T, Kuki I, Inoue Y. Current medico-psycho-social conditions of patients with West syndrome in Japan. *Epileptic Disord.* 2021 Aug 1;23(4):579-589. doi: 10.1684/epd.2021.1301.
- 7) Kinoshita A, Ohyama K, Tanimura S, Matsuda K, Kishino T, Negishi Y, Asahina N, Shiraishi H, Hosoki K, Tomiwa K, Ishihara N, Mishima H, Mori R, Nakashima M, Saitoh S, Yoshiura KI. Itp1 regulates the formation of anterior eye segment tissues derived from neural crest cells. *Development.* 2021 Aug 2;dev.188755. doi: 10.1242/d

- ev.188755.
- 8) Kuroda N, Kubota T, Horinouchi T, Ikegaya N, Kitazawa Y, Kodama S, Matsubara T, Nagino N, Neshige S, Soga T, Sone D, Takayama Y, Kuramochi I, Kanemoto K, Ikeda A, Terada K, Goji H, Ohara S, Hagiwara K, Kamada T, Iida K, Ishikawa N, Shiraishi H, Iwata O, Sugano H, Iimura Y, Higashi T, Hosoyama H, Hanaya R, Shimotake A, Kikuchi T, Yoshida T, Shigeto H, Yokoyama J, Mukaino T, Kato M, Sekimoto M, Mizobuchi M, Aburakawa Y, Iwasaki M, Nakagawa E, Iwata T, Tokumoto K, Nishida T, Takahashi Y, Kikuchi K, Matsuura R, Hamano S, Yamanouchi H, Watanabe S, Fujimoto A, Enoki H, Tomoto K, Watanabe M, Takubo Y, Fukuchi T, Nakamoto H, Kubota Y, Kunii N, Shirota Y, Ishikawa E, Nakasato N, Maehara T, Inaji M, Takagi S, Enokizono T, Masuda Y, Hayashi T. Risk factors for psychological distress in electroencephalography technicians during the COVID-19 pandemic: A national-level cross-sectional survey in Japan. *Epilepsy Behav.* 2021 Dec;125:108361. doi: 10.1016/j.yebeh.2021.108361. Epub 2021 Oct 5.
 - 9) Schoser B, Roberts M, Byrne BJ, Sitarman S, Jiang H, Laforêt P, Toscano A, Castelli J, Díaz-Manera J, Goldman M, van der Ploeg AT, Bratkovic D, Kuchipudi S, Mozaffar T, Kishnani PS, Sebok A, Pestronk A, Dominovic-Kovacevic A, Khan A, Koritnik B, Tardif C, Lindberg C, Quinn C, Eldridge C, Bodkin C, Reyes-Leiva D, Hughes D, Stefanescu E, Salort-Campana E, Butler E, Bouhour F, Kim G, Papadimas GK, Parenti G, Bartosik-Psujek H, Kushlaf H, Akihiro H, Lau H, Pedro H, Andersen H, Amartino H, Shiraishi H, Kobayashi H, Tarnev I, Vengoechea J, Avelar J, Shin JH, Cauci J, Alonso-Pérez J, Janszky J, Berthry J, Cornelia K, Gutschmidt K, Claeys K, Molnar MJ, Wencel M, Tarnopolsky M, Dimachkie M, Tchan M, Freimer M, Longo N, Vidal-Fernandez N, Musumeci O, Goker-Alpan O, Deegan P, Clemens PR, Roxburgh R, Henderson R, Hopkin R, Sacconi S, Fecarotta S, Attarian S, Wenninger S, Dearmeyer S, Hiwot T, Burrow T, Ruck T, Sawada T, Laszlo V, Löscher W, Chien YH. Safety and efficacy of cipaglucosidase alfa plus miglustat versus alglucosidase alfa plus placebo in late-onset Pompe disease (PROPEL): an international, randomised, double-blind, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2021 Dec;20(12):1027-1037. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00331-8.
 - 10) Ueda Y, Fujishige S, Goto T, Kimura S, Namatame N, Narugami M, Nakakubo S, Nakajima M, Egawa K, Kaneko N, Nakayama K, Hishimura N, Yamaguchi T, Nakamura A, Shiraishi H. Adrenal function during long-term ACTH therapy for patients with developmental and epileptic encephalopathy. *Epilepsia Open.* 2021 Dec 4. doi: 10.1002/epi4.12566.
 - 11) Kato M, Kada A, Shiraishi H, Tohyama J, Nakagawa E, Takahashi Y, Akiyama

- T, Kakita A, Miyake N, Fujita A, Saito AM, Inoue Y. Sirolimus for epileptic seizures associated with focal cortical dysplasia type II. *Ann Clin Transl Neurol.* 2022 Feb;9(2):181-192. doi: 10.1002/acn3.51505.
- 12) 白石秀明：学童期のてんかん、発作性疾患 小児科診療 84: 37-43, 2021
 - 13) 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 小児科 62: 1351-1356, 2021
 - 14) 白石秀明：小児科診療 学童期の神経疾患のファーストタッチから専門診療へ 37-43頁 診断と治療社、東京、2021
 - 15) 白石秀明：今日の精神科治療ハンドブック・精神治療学 小児科医からのTransition 288-289頁 星和書店、東京、2021
 - 16) 白石秀明：小児内科・特集 てんかん 徐波睡眠時持続性棘徐波を示すてんかん脳症 (EECSWS) 1701-1704頁 東京医学社、東京、2021
 - 17) 白石秀明：小児脳波超速ラーニング 全111頁 南山堂、東京、2021
- 研究発表
- 1) 白石秀明：（特発性）全般てんかんの診断と治療の最前線 第54回日本てんかん学会学術集会・ランチョンセミナー 2021年9月24日（名古屋市・名古屋国際会議場・招待講演）
 - 2) 白石秀明：小児てんかんでの脳磁図解析の役割 第51回日本臨床神経生理学会学術大会 2021年12月18日（仙台市・仙台国際センター・教育講演）
 - 3) 白石秀明：MEGにおけるHF0 HF0の有用性：research topicかclinical toolか？ 第54回日本てんかん学会学術集会 2021年9月24日（名古屋市・名古屋国際会議場・シンポジスト）
 - 4) 白石秀明：EIEEの神経生理学的側面 早期乳児てんかん性脳症の診療最前線 第54回日本てんかん学会学術集会 2021年9月24日（名古屋市・名古屋国際会議場・シンポジスト）
 - 5) 白石秀明：小児科から考えるてんかんセンター てんかんセンターの在り方 第54回日本てんかん学会学術集会 2021年9月24日（名古屋市・名古屋国際会議場・シンポジスト）
 - 6) Shiraishi H. Clinical features and semiology of different seizure types; why it matters? --Focal versus generalized seizures in children--. The 13th Asian & Oceanian Epilepsy Congress. June 13, 2021 (Fukuoka, Japan)
 - 7) Shiraishi H. The Value of Sodium Channel Blockers for IGE with GTCS. The 13th Asian & Oceanian Epilepsy Congress. June 11, 2021 (Fukuoka, Japan)
- 啓発にかかる活動
- FM北海道におけるてんかん啓発CM放送（2022年3月1日～3月31日）
- H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし

稀少てんかんに関する包括的研究

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リに登録された視床下部過誤腫症例，血管奇形に伴うてんかん，外傷によるてんかんについて，疫学的背景を明らかにする．

A. 研究目的

日本における視床下部過誤腫，血管奇形，外傷によるてんかんの疫学的情報を把握する．

B. 研究方法

稀少難治てんかんレジストリに登録（2014年11月～2021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：レジストリに登録された視床下部過誤腫によるてんかん症例は，97例となっている．このうち91例が西新潟中央病院の症例である．2020年11月以降，新たな症例登録は，西新潟中央病院より9例，他施設から0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（主発作；笑い55，その他1）は，

発作消失56例，発作あり28例（日単位23例，週単位5例），データ無し13例であった．

C-2. 血管奇形，脳血管障害によるてんかん：脳動静脈奇形が14例，もやもや病が2例，その他の脳血管障害によるものが59例で，合計75症例が登録されている．2020年11月以降では，脳動静脈奇形によるものが2例，その他の脳血管障害によるものが7例追加されており，もやもや病によるものの新規登録はみられない．11例に外科治療が行われていた．登録時の発作状況（主発作）は，発作なし5例，発作あり64例（日単位11例，週単位12例，月単位12例，年単位29例），データ無し6例であった．

C-3. 44例が登録されている．2020年11月以降3例の新規登録があった．登録時の発作状況（主発作）は，発作なし8例，発作あり32例（日単位8例，週単位5例，月単位6例，年単位13例），データ無し4例であった．うち，12例に外科治療が行われていた．

D. 考察

D-1. 視床下部過誤腫：視床下部過誤腫（によるてんかん）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ことから、本年度も引き続き本疾患に関する重要な知見、特に長期経過に関する論文発表することが可能となった(Shirozu, et al., Epilepsia 2021)。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。本年度は、視床下部過誤腫に伴うてんかん発作のみならず、知的発達障害や行動異常を含めた「視床下部過誤腫症候群」として、小児慢性特定疾病の対象疾患として認定された。しかし、成人期に至っても、てんかん発作や、知的障害などで困難を生じている患者も存在し、引き続き指定難病への申請を行っているところである。

D-2. 血管奇形(脳動静脈奇形、もやもや病)

今回は、脳動静脈奇形症例が2例新規に登録され、もやもや病症例の新規登録はなかった。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7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。また、脳卒中後てんかんが脳卒中診療医で診療され、てんかん専門施設へ紹介されることなく、そのためにレジストリに登録されていない症例が多数潜在する可能性も否定できない。

D-4. 外傷によるてんかん

本年度は3例の追加があった。昨年度に11例の新規登録があったことを考えると、本年度の新規登録は少ない。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影響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あり、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。なお、「視床下部過誤腫症候群」が小児慢性特定疾病の対象疾患として認定され、令和3年11月より運用開始となった。

G. 研究発表

論文発表

- 1) Shirozu H, Masuda H, Kameyama S. Long-term seizure outcomes in patients with hypothalamic hamartoma treated by stereotactic radiofrequency thermocoagulation. *Epilepsia* 2021; 62(11):2697-2706.
- 2) 白水洋史, 増田 浩, 亀山茂樹. 視床下部過誤腫治療における外国人診療体制について。小児の脳神経 2021; 46 (4): 297-302.

学会発表

- 1) Shirozu H, Masuda H, Fukuda M, and Kameyama S. Long-term seizure outcomes and recurrence patterns in patients with hypothalamic hamartoma treated by stereotactic radiofrequency thermocoagulation. 13th Asian & Oceania n Epilepsy Congress (2021.6.10- 6.13, Online)
- 2) Shirozu H, Masuda H, Fukuda M, and Kameyama S. Long-term seizure outcome

s in patients with hypothalamic hamartoma treated by stereotactic radiofrequency thermocoagulation. American Epilepsy Society Annual Meeting 2021 (2021.12.3- 12.7, Online)

- 3) 白水洋史, 増田 浩, 福多真史, 亀山茂樹. 学童期前に手術を行った視床下部過誤腫症例の治療成績。第63回日本小児神経学会学術集会 (2021年5月27日～5月29日, Online)
- 4) 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対する学童期以前での手術成績。第49回日本小児神経外科学会 (2021年6月4日～6月5日, 福島)
- 5) Shirozu H, Masuda H, Fukuda M, and Kameyama S. Long-term seizure outcomes in patients with hypothalamic hamartoma treated by stereotactic radiofrequency thermocoagulation. 第54回日本てんかん学会学術集会 (2021年9月23日～9月25日, Online)
- 6) 白水洋史, 増田 浩, 福多真史, 亀山茂樹. 長期成績から見た視床下部過誤腫の病態と治療戦略。日本脳神経外科学会第80回学術総会 (2021年10月27日 - 10月30日, 横浜)
- 7) 白水洋史, 増田 浩, 福多真史, 亀山茂樹. 視床下部過誤腫に対する定位温熱凝固術の効果から見た思春期早発症の病態生理。第32回日本間脳下垂体腫瘍学会 (2022年2月18日- 2月19日, 東京)

啓発にかかる活動

白水洋史. 指定発言「視床下部過誤腫の診断と治療」。第680回日本小児科学会東京都地方会懇話会 (2022年3月12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.

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

研究分担者 菅野秀宣 順天堂大学脳神経外科 先任准教授

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、2022年2月末日までにRES-Rの登録数は91例になった。一方、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112例のてんかん重症度、精神運動発達、治療成績について集計しRES-Rと比較した。どちらのレジストリにおいても、てんかん発作発症年齢は1年未満であり、乳児期早期に発症していることが分かる。順天堂大学の解析は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群に分けて行っている。月1回以上の頻回な発作を有した患者は両側半球群および片側半球群でそれぞれ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。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誌に発表された。今後はRES-Rとも連携し集計を継続させていく計画である。

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ートワイン母斑、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。

B. 研究方法

RES-Rに登録されているスタージウェーバー症候群のてんかんに関係する疫学データと治療選択を集計する。また、研究分担者である順天堂大学の菅野により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の集計結果と比較する。順天堂大学での研究では頭蓋内軟膜毛細血管奇形の罹患範囲により両側半球群、片側半球群、片側多脳葉群、単脳葉群に分類して、発作発症年齢、発作症候、発作頻度、脳波所見を検討した。

治療選択と治療成績をまとめる事はRES-Rで

は困難であるため、本項目に関しては順天堂大学での結果を参照する。順天堂大学では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。神経症状の変移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、比較を行った。各群における要手術治療率、内科的治療および外科治療での発作抑制および神経スコアの変移を求めた。手術にいたる因子を検出するため、発作症候、発作発症年齢、発作頻度、罹患範囲を因子として単変量および多変量解析を行った。

（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18-172：2021年2月16日付）。

順天堂大学のため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）。

C. 結果

令和3年度末までにRES-Rへ登録されたスタージウェーバー症候群は91例であった。男性46例、女性45例と性差は認めていない。登録時年齢の中央値は9歳であり、てんかん

発作発症年齢の中央値は4ヶ月であった。てんかん発作型では“複雑部分発作”“部分運動/感覚発作”“二次性全般化発作”“てんかん重積”の各々で40.7%、39.6%、24.2%、18.7%となった。また、知能および発達指数は41例で登録されており、その平均は69.3であり、主観的な発達評価は“正常”が37.7%、“軽度遅滞”24.7%、“中等度遅滞”22.1%、重度遅滞”は15.6%となった。登録者中の44.2%で運動麻痺などの神経学・身体所見を有していた。92.9%の症例に対して抗てんかん薬による治療が施されており、60.7%の患者でてんかん外科治療が行われていた。手術時年齢の中央値は20ヶ月であった。約10%で複数回の手術が行われていた。

一方、順天堂大学の集計では、両側半球群および片側半球群、多脳葉群での発作発症年齢は各々4ヶ月、3ヶ月、および8ヶ月であった。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各々88.9%、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。手術は、片側半球群の87.1%で半球離断術を行い、多脳葉群では46.8%でてんかん焦点切除術または離断術が行われた。半球離断術と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。内科的治療および外科治療に拘わらず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を認めているが、両側半球群では他群よりも不良であった。

研究の実施経過：順天堂大学では、順天堂大学の症例を“稀少てんかんに関する包括的研究”に登録するための倫理審査を終了している。現在は症例のRES=Rへの移行登録している段階であり、RES-Rの症例数も増加する

事が期待できる。しかしながら、1施設からの登録が増えることにより、偏りが出てしまうことが危惧される。

D. 考察

全体を俯瞰して順天堂大学と RES-R の集計結果で大きく異なるものではなかった。今回の検討より、スタージウェーバー症候群の多くは1歳までにてんかん発作を発症している事が分かる。罹患範囲が広い症例で、より重症のてんかん発作が頻回に生じていることが分かった。発達遅滞に関しては、中等度以上の遅滞がある患者が37.7%と約4割になることが RES-R より判明している。

順天堂大学の手術適応を満たした患者は約6割になる。この頻度は RES-R とほぼ同等であった。いくつかの手術方法が選択されるが、手術は2歳までに行なわれており、発作抑制のみならず、その後の発達遅滞の改善にも寄与している。手術適応を満たさない症例では抗てんかん薬による治療が行われている。その発作抑制効果と発達に関与する結果も比較的良好であり、重症度に見合った適切な治療方法を用いることで予後の改善が期待される。

順天堂大学での調査は、Pediatric neurology 誌に発表している。今後は、RES-R の結果も含めた調査を発表する予定である。

E. 結論

令和3年度までにおけるスタージウェーバー症候群の RES-R における登録数は増えて来ているが、順天堂大学単独の症例数よりも少なく、また既報告と比べても多いとはいえない。スタージウェーバー症候群は比較的早期にてんかん発作を発症してくるが、適切な治療を選択することで発作予後のみならず、発達予後も改善できる事が示唆された。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。

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, Niiijima S, Karagiozov K, Arai H, Extent of Leptomeningeal Capillary Malformation is Associated with Severity of Epilepsy in Sturge-Weber Syndrome. *Pediatr Neurol.* 2021;117:64-71
- 2) Sugano H, Iimura Y, Suzuki H, Tamrakar S, Mitsuhashi T, Higo T, Ueda T, Nishioka K, Karagiozov K, Nakajima M. Can intraoperative electrocorticography be used to minimize the extent of resection in patients with temporal lobe epilepsy associated with hippocampal sclerosis?. *J Neurosurg.* 2021; 3:1-8
- 3) Fukumori K, Yoshida N, Sugano H, Nakajima M, Tanaka T. Epileptic Spike Detection Using Neural Networks with Linear-Phase Convolutions. *IEEE J Biomed Health Inform.* 2021 6; doi: 10.1109/JBHI.2021.3102247
- 4) Tomita H, Kamagata K, Andica C, Uchida W, Fukuo M, Waki H, Sugano H, Tange Y, Mitsuhashi T, Lukies M, Hagiwara A, Fujita S, Wada A, Akashi T, Murata S, Harada, M, Aoki S, Naito H. Connectome analysis of male world-class gymnasts using probabilistic multishell, multitissue constrained spherical deconvolution tracking. *J Neurosci Res.*

2021 ;99:2558-2572

- 5) Inoue Y, Hamano SI, Hayashi M, Sakuma H, Hirose S, Ishii A, Honda R, Ikeda A, Imai K, Jin K, Kada A, Kakita A, Kato M, Kawai K, Kawakami T, Kobayashi K, Matsuishi T, Matsuo T, Nabatame S, Okamoto N, Ito S, Okumura A, Saito A, Shiraishi H, Shirozu H, Saito T, Sugano H, Takahashi Y, Yamamoto H, Fukuyama T, Kuki I. Burden of seizures and comorbidities in patients with epilepsy: a survey based on the tertiary hospital-based Epilepsy Syndrome Registry in Japan. *Epileptic Disord.* 2022, 1:82-94
 - 6) Kuroda N, Kubota T, Horinouchi T, Ikegaya N, Kitazawa Y, Kodama S, Matsubara T, Nagino N, Neshige S, Soga T, Sone D, Takayama Y, Kuramochi I. IMPACT-J EPILEPSY (In-depth Multicenter analysis during Pandemic of Covid19 Throughout Japan for Epilepsy practice) study group. Risk factors for psychological distress in electroencephalography technicians during the COVID-19 pandemic: A national-level cross-sectional survey in Japan. *Epilepsy Behav.* 2021; 125: 108361
 - 7) Iimura Y, Sugano H, Mitsuhashi T, Ueda T, Karagiozov K, Abe S, Otsubo H. Case Report: Subtotal Hemispherotomy Modulates the Epileptic Spasms in Aicardi Syndrome. *Front Neurol.* 2021 24; 683-729
 - 8) Iimura Y, Mitsuhashi T, Suzuki H, Ueda T, Nishioka K, Otsubo H, Sugano H. Delineation of the epileptogenic zone by Phase-amplitude coupling in patients with Bottom of Sulcus Dysplasia. *Seizure.* 2022; 94: 23-25.
 - 9) Iimura Y, Sugano H, Ueda T, Matsuda S, Karagiozov K, Tsunemi T, Takanashi M, Shimada T, Maruyama S, Otsubo H. Relapse of Herpes Simplex Encephalitis by Epilepsy Surgery 35 Years after the First Infection: A Case Report and Literature Review. *NMC Case Rep J.* 2021; 8: 235-240.
 - 10) Suzuki H, Otsubo H, Yokota N, Nishijima S, Go C, Carter Snead O 3rd, Ochi A, Rutka JT, Moharir M. Epileptogenic modulation index and synchronization in hypsarrhythmia of West syndrome secondary to perinatal arterial ischemic stroke. *Clin Neurophysiol.* 2021;132:1185-1193
2. 学会発表
 - 1) Sugano H, Iimura Y, Suzuki H, Mitsuhashi T, Ueda T, Nakajima M. Posterior quadrant disconnection. 26th Korean Epilepsy Congress, Web, 2021.6.25
 - 2) Sugano H. Intraoperative ECoG Cannot Minimize Epileptic Foci Resection in Patients With Temporal Lobe Epilepsy Associated With Hippocampal Sclerosis. Asian epilepsy surgery congress 2021, Web, 2021.11.5
 - 3) Sugano H. Extent of Leptomeningeal Capillary Malformation is Associated with Severity of Epilepsy in Sturge-Weber Syndrome. Annual meeting of International pediatric neurosurgery, Web, 2021.11.7

- 4) 菅野 秀宣. 脳神経外科手術支援ロボット ROSA による深部脳波検査 ―ROSA 国内初症例に学ぶ有用性―. 第 51 回 日本臨床神経生理学会 仙台. 2021. 12. 17
- 5) Suzuki H, Otsubo H. Epileptogenic modulation and synchronization in hypsarrhythmia of West syndrome secondary to perinatal arterial ischemic stroke. the 13th Asian & Oceanian Epilepsy Congress, 11 June 2021
- 6) 鈴木皓晴、飯村康司、菅野秀宣. The epileptic network changing by Corpus callosotomy for West syndrome with the paradoxical EEG abnormality. 第 54 回 日本てんかん学会学術集, 名古屋, 2021. 9. 24.
- 7) 鈴木皓晴、飯村康司、菅野秀宣. The epileptic network changing by Corpus callosotomy for West syndrome with the paradoxical EEG abnormality. 日本脳神経外科学会 第 80 回学術総会, 横浜, 2021. 10. 27
- 8) Suzuki H, Otsubo H. Epileptogenic modulation index and synchronization in hypsarrhythmia of West syndrome secondary to perinatal arterial ischemic stroke. The International Society for Pediatric Neurosurgery 2021 Virtual meeting: 7 November 2021
- 9) 鈴木皓晴、飯村康司、菅野秀宣. The epileptic network changing by Corpus callosotomy for West syndrome with the paradoxical EEG abnormality. 第 51 回 日本臨床神経生理学会学術大会, 仙台, 2021. 12. 18
- 10) 鈴木皓晴、飯村康司、菅野秀宣. ROSA ONE Brain 支援下による定位的頭蓋内脳波 (SEEG) 症例の経験. 第 45 回 日本てんかん外科学会 大阪, 2021. 1. 28
- 11) Iimura Y, Ueda T, Suzuki H, Nakajima M, Sugano H. The efficacy of corpus callosotomy for epileptic spasms: analysis of phase amplitude coupling. International society for pediatric neurosurgery Virtual meeting, November 5, 2021
- 12) Iimura Y, Sugano H, Nakajima M, Higo T, Suzuki H, Mitsuhashi T, Ueda T, Arai H. Efficacy of corpus callosotomy in patients with epileptic spasms by analysis of scalp EEG. 13th Asian & Oceanian Epilepsy Congress. Virtual Congress, June 10, 2021
- 13) 飯村康司、上□哲也、三橋匠、鈴木皓晴、肥後拓磨、中島円. 当院における多脳葉離断術 77 例の成績. 第 49 回 日本小児神経外科学会 シンポジウム. 福島、2021/6/5
- 14) Iimura Y, Sugano H, Nakajima M, Higo T, Suzuki H, Mitsuhashi T, Ueda T, Arai H. Efficacy of corpus callosotomy in patients with epileptic spasms by analysis of scalp EEG. 第 54 回 日本てんかん学会学術集会. Web、2021/9/9
- 15) Iimura Y, Nakajima M, Higo T, Suzuki H, Mitsuhashi T, Ueda T, Nishioka K, Arai H. Seizure outcome of selective amygdalohippocampectomy and anterior temporal lobectomy for temporal lobe epilepsy using intraoperative ECoG analysis. 第 80 回 日本脳神経外科学会 総会. Web、2021/10/27

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：髄液granzyme Bの評価

研究分担者 高橋幸利 国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター 院長

研究要旨

【目的】 Rasmussen症候群(RS)発病時の髄液GrBは診断マーカーとして有用か？検討する。

【対象】 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83症例のうち、評価可能な初回髄液検査データにgranzyme Bの値がある69例で検討した。

【結果】 疾病対照59例の髄液GrBは 0.6 ± 1.1 pg/ml (n=59) (95%CI: 0.3~0.8) であった。16-20歳の疾病対照群のGrB濃度は、0~5歳、21歳以上の群に比べて有意に高値であった。RS69例のてんかん発病年齢は 8.4 ± 10.2 歳、左半球罹患30、右半球罹患38例、不明1例であった。RS69症例の初回測定髄液GrBは、メチルプレドニゾロンパルス治療前後とも疾病対照より有意に高値であった。メチルプレドニゾロンパルス治療前髄液GrBは、10歳代にピークのある分布を示し、発病早期に高値であった。RSの初回髄液GrBは、疾病対照に比べて、0~5歳、6~10歳、21歳以上で高値であったが、11~15歳と16~20歳では発病後経過年数が長い症例が多く、有意差がなかった。

【結論】 免疫修飾治療の有無は影響しないが、検査時年齢を考慮した髄液GrB濃度評価が診断に必要で、発病早期の髄液GrBの値が適する。

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

る持続性部分てんかん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。早期診断、早期の免疫修飾治療開始が予後改善に重要である。診断基準には脳組織所見が含まれるが、発病初期には脳生検は行い難い。組織所見に変わって、細胞傷害性T細胞（CTL）の関与を示す免疫マーカーのgranzyme B（GrB）を用いた診断カスケードを作成する。

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。

髄液のgranzyme B測定を行った焦点てんかんで、脳炎の既往がある症例、髄液中の抗

A. 研究目的

Rasmussen脳炎（症候群）（RS）は指定難病の一つで、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

GluN2B-NT2抗体陽性例、退行のある症例、NCSE、PME、PNES併存例、MTSのある症例を除外した症例を疾病対照とした。

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。

(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

2008/4/1～021/11/14における血清あるいは髄液の granzyme B 測定検体は 2115 検体あり、その中で焦点てんかんの診断で、脳炎の既往がない症例を先ず選択した。さらに、髄液中抗 GluN2B-NT2 抗体 (ELISA) (OD) >0.400 の 29 例、退行のある 2 例、海馬硬化症 5 例、非痙攣性てんかん重積のある 4 例、進行性ミオクローヌスてんかんの 1 例、心因性非てんかん発作合併 1 例を除外し、59 例 (男 28 例、女 31 例) を疾病対照とした。

疾病対照 59 例の検査時年齢 (平均±SD) は 11.6 ± 14.7 歳であった。髄液 GrB 濃度は 0.6 ± 1.1 pg/ml (n=59) (95%CI: 0.3～0.8) であった。多くの症例では髄液 GrB が検出できないが、5～15 歳では 1 pg/ml 以上の値をとる症例が存在した。16～20 歳の疾病対照群の GrB 濃度は、0～5 歳、21 歳以上の群に比べて有意に高値であった。疾病対照では GrB 濃度と抗 GluN2B-NT2 抗体 (OD) の値に有意な関連はなかった。

RS69 例 (男 33 例、女 36 例) のてんかん発病年齢は 8.4 ± 10.2 歳、罹患側は左 30 例、右 38 例、不明 1 例であった。初発発作型は FIAS21 例、FBTCS14 例、FAS10 例、ST13 例、FMS7 例、EPC1 例、HC3 例であった。IVIg 治療は 38 例、メチルプレドニゾロンパルス治療は 47 例、タクロリムス治療は 32 例に行われていた。てんかん外科治療は、未施行 45 例、非言語優位側切除 7 例、言語優位側切除術 6 例、半球離断術 9 例、脳梁離断 1 例、脳葉離断 1 例に行われていた。

RS69 例の初回髄液検査における GrB は、メチルプレドニゾロンパルス治療前・後ともに疾病対照より有意に高値であった (Mann Whitney test, $p < 0.0001$, $p < 0.0022$)。RS の初回髄液 GrB は、0～5 歳、6～10 歳、21 歳以上の 3 群では年齢を合わせた疾病対照に比べて有意に高値であったが (Mann Whitney test, $p < 0.0001$, $p < 0.0001$, $p < 0.0003$)、11～15 歳と 16～20 歳では RS でも比較的低値で、疾病対照が比較的高値のため有意差がなかった。初回髄液 GrB は、11～15 歳と 16～20 歳では発病後 4 年以上経過した症例が多く、有意差がなかった可能性がある。メチルプレドニゾロンパルス治療前の髄液 GrB は、発病後 2 年程度まで高値をとり、その後低下する傾向がある。

D. 考察

疾病対照の髄液 GrB 値に年齢による違いがあり、思春期の 16～20 歳では高値となるため、髄液 GrB の評価には検査時年齢を考慮する必要がある。RS69 症例の初回測定髄液 GrB は、メチルプレドニゾロンパルス治療前後ともに疾病対照より有意に高値であったことから、免疫修飾治療の有無は影響が少ないと考えられる。年齢群別の疾病対照のデータを用いると、0～5 歳、6～10 歳、21 歳以上の RS3 群では有意に高値であり、初回髄液の GrB 値は

診断に有用であった。しかし、11～15歳と16～20歳のRSでは、今回の症例は発病後経過年数が長い症例が多く、有意差がなかった。11～20歳の症例では、なるべく発病早期の髄液検体で今後検討してみる必要がある。

E. 結論

検査時年齢を考慮した髄液GrB濃度評価がRS診断に必要である。

発病早期の髄液GrBの値が診断に適する。

免疫修飾治療の有無は、初回髄液GrB濃度を用いたRS診断には影響しない。

G. 研究発表

論文発表

- 1) Go Kawano, Takaoki Yokochi, Ryuta Nishikomori, Yoriko Watanabe, Keizo Ohbu, Yukitoshi Takahashi, Haruo Shintaku, Toyojiro Matsuishi, Case Report: Rituximab Improved Epileptic Spasms and EEG Abnormalities in an Infant With West Syndrome and Anti-NMDAR Encephalitis Associated With APECED. *Front. Neurol.* 2021; 12: 679164. doi: 10.3389/fneur.2021.679164. eCollection 2021.
- 2) Matthias Sauter, Elena Belousova, Mirjana P. Benedik, Tom Carter, Vincent Cottin, Paolo Curatolo, Maria Dahlin, Lisa D'Amato, Guillaume B. d'Augères, Petrus J. de Vries, José C. Ferreira, Martha Feucht, Carla Fladrowski, Christoph Hertzberg, Siergiusz Jozwiak, John A. Lawson, Alfons Macaya, Ruben Marques, Rima Nabbut, Finbar O'Callaghan, Jiong Qin, Valentin Sander, Seema Shah, Yukitoshi Takahashi, Renaud Touraine, So-tiris Youroukos, Bernard Zonnenberg, Anna Jansen, J. Chris Kingswood, on behalf of the TOSCA Consortium and TOSCA Investigators, Rare manifestations and malignancies in tuberous sclerosis complex: Findings from the Tuberous Sclerosis registry to increase disease awareness (TOSCA), *Orphanet J Rare Dis*, 2021; 16: 301.
- 3) Shinsaku Yoshitomi, Shin-Ichiro Hamano, Masaharu Hayashi, Hiroshi Sakuma, Shinichi Hirose, Atsushi Ishii, Ryoko Honda, Akio Ikeda, Katsumi Imai, Kazutaka Jin, Akiko Kada, Akiyoshi Kakita, Mitsuhiro Kato, Kensuke Kawai, Tamihiko Kawakami, Katsuhiko Kobayashi, Toyojiro Matsuishi, Takeshi Matsuo, Shin Nabatame, Nobuhiko Okamoto, Susumu Ito, Akihisa Okumura, Akiko Saito, Hideaki Shiraishi, Hiroshi Shirozu, Takashi Saito, Hidenori Sugano, Yukitoshi Takahashi, Hitoshi Yamamoto, Tetsuhiro Fukuyama, Ichiro Kuki, Yushi Inoue, Current medico-psycho-social conditions of patients with West syndrome in Japan, *Epileptic Disord* 2021; 23 (4): 579-589
- 4) Yukitoshi Takahashi, Akiko Oota, Jun Tohyama, Tomoko Kirino, Yumi Fujiwara, Chizuru Ikeda, Shigeki Tanaka, Jyunya Takahashi, Toshihiko Shinoki, Hiroshi Shiraga, Takushi Inoue, Hiroshi Fujita, Motoki Bonno, Masayoshi Nagao, Hideo Kaneko, Different pharmacoresistance of focal epileptic spasms, generalized epileptic spasms, and generalized epileptic sp

- asms combined with focal seizures, *Epilepsia Open*, 2021 Nov 13. doi: 10.1002/epi4.12560.
- 5) Ayumi MATSUMOTO, Karin KOJIMA, Fuyuki MIYA, Akihiko MIYAUCHI, Kazuhisa WATANABE, Sadahiko IWAMOTO, Kensuke KAWAI, Mitsuhiro KATO, Yukitoshi TAKAHASHI, Takanori YAMAGATA, Two cases of DYNC1H1 mutations with intractable epilepsy, *Brain & Development*, 2021; 43(8): 857-862.
 - 6) Akiko Kada, Jun Tohyama, Hideaki Shiraishi, Yukitoshi Takahashi, Eiji Nakagawa, Tomoyuki Akiyama, Akiko M Saito, Yushi Inoue, Mitsuhiro Kato, A single-arm open-label clinical trial on the efficacy and safety of sirolimus for epileptic seizures associated with focal cortical dysplasia type II: a study protocol, *Kurume Med J*, 2021; 66(2): 115-120.
 - 7) Rima Nabbout, Elena Belousova, Mirjana Perkovic Benedik, Tom Carter, Vincent COTTIN, Paolo Curatolo, Maria Dahlin, Lisa D'Amato, Guillaume Beaure D'augères, Petrus J de Vries, José C Ferreira, Martha Feucht, Carla Fladrowski, Christoph Hertzberg, Sergiusz Jozwiak, John Anthony Lawson, Alfons Macaya, Ruben Marques, Finbar Joseph O'Callaghan, Jiong Qin, Matthias Sauter, Seema Hemang Shah, Yukitoshi Takahashi, Renaud Touraine, Sotirios Youroukos, Bernard Zonnenberg, Anna C Jansen, J Chris Kingswood, Historical Patterns of Diagnosis, Treatments and Outcome of Epilepsy Associated with Tuberous Sclerosis Complex: Results from TOSC A Registry, *Front Neurol*. 2021 Sep 8;12:697467. doi: 10.3389/fneur.2021.697467. eCollection 2021.
 - 8) Naoto Kuroda, Takafumi Kubota, Toru Horinouchi, Naoki Ikegaya, Yu Kitazawa, Satoshi Kodama, Teppei Matsubara, Naoto Nagino, Shuichiro Neshige, Temma Soga, Daichi Sone, Yutaro Takayama, Izumi Kuramochi, Kousuke Kanemoto, Akio Ikeda, Kiyohito Tera da, Hiroko Goji, Shinji Ohara, Takashi Kamada, Koji Iida, Nobutsune Ishikawa, Hideaki Shiraishi, Osato Iwata, Yasushi Iimura, Takuichiro Higashi, Hiroshi Hosoyama, Ryosuke Hanaya, Akihiro Shimotake, Takayuki Kikuchi, Takeshi Yoshida, Jun Yokoyama, Takahiko Mukaino, Masaaki Kato, Masanori Sekimoto, Masahiro Mizobuchi, Yoko Aburakawa, Masaki Iwasaki, Eiji Nakagawa, Tomohiro Iwata, Kentaro Tokumoto, Takuji Nishida, Yukitoshi Takahashi, Kenjiro Kikuchi, Ryuki Matsuura, Shin-ichiro Hamano, Hideo Yamanouchi, Satsuki Watanabe, Ayataka Fujimoto, Hideo Enoki, Kyoichi Tomoto, Youji Takubo, Toshihiko Fukuchi, Yuichi Kubota, Naoto Kunii, Yuichiro Shirota, Eiichi Ishikawa, Nobukazu Nakasato, Taketoshi Maehara, Motoki Inaji, Shunsuke Takagi, Takashi Enokizono, Yosuke Masuda, Takahiro Hayashi, Risk factors for psychological distress in electroencephalography technicians during the COVID-19 pandemic: A national-level cross-sectional survey in Japan,

- Epilepsy & Behavior, 2021 Dec;125:108361. doi: 10.1016/j.yebeh.2021.108361. Epub 2021 Oct 5.
- 9) 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*, 2021 Feb;170:106553. doi: 10.1016/j.eplesyres.
 - 10) Naoki Ichikawa, Naotaka Usui, Akihiko Kondo, Takayasu Tottori, Tokito Yamaguchi, Hirowo Omatsu, Takayoshi Koike, Hiroko Ikeda, Katsumi Imai, Yukitoshi Takahashi, Surgical strategy for refractory epilepsy secondary to porencephaly: ictal SPECT obviates the need for intracranial electroencephalography- *Journal of Neurosurgery: Case Lessons*, in press.
 - 11) Takayuki Mori, Yu Kakimoto, Satoshi Takenaka, Konomi Shimoda, Atsushi Sato, Akira Oka, Yukitoshi Takahashi, Masashi Mizuguchi, Early rituximab therapy for paraneoplastic opsoclonus-myoclonus syndrome, *Brain & Development*, in press.
 - 12) Takuji Nishida, Naotaka Usui, Yushi Inoue, and Yukitoshi Takahashi, Psychiatric outcome of temporal lobe epilepsy surgery: A prospective, 2-year follow-up study, *Epilepsy & Behavior*, in press.
 - 13) Naoki Nitta, Naotaka Usui, Akihiko Kondo, Takayasu Tottori, Kiyohito Terada, Yoshinobu Kasai, Yukitoshi Takahashi, Kazuhiko Nozaki, Yushi Inoue, Neuropsychological outcomes after frontal lobectomy to treat intractable epilepsy, *Epilepsy & Behavior*, in press.
 - 14) Yoshiaki Yamamoto, Yuka Shiratani, Shoko Asai, Naotaka Usui, Takuji Nishida, Katsumi Imai, Yoshiyuki Kagawa, Yukitoshi Takahashi, Risk factors for psychiatric adverse effects associated with perampanel therapy, *Epilepsy & Behavior*, in press.
 - 15) Mitsuhiro Kato, Akiko Kada, Hideaki Shiraishi, Jun Tohyama, Eiji Nakagawa, Yukitoshi Takahashi, Tomoyuki Akiyama, Akiyoshi Kakita, Noriko Miyake, Atsushi Fujita, Akiko M Saito, Yushi Inoue, Sirolimus for epileptic seizures associated with focal cortical dysplasia type II, *Annals of Clinical and Translational Neurology*, in press.
 - 16) Titaporn Thamcharoenvipas, Yukitoshi Takahashi, Nobusuke Kimura, Kazumi Matsuda, Naotaka Usui, Localizing and lateralizing value of seizure onset pattern on surface EEG in FCD type II, *Pediatric Neurology*, in press.
 - 17) Yoshiaki Yamamoto, Yushi Inoue, Naotaka Usui, Katsumi Imai, Yoshiyuki Kagawa, Yukitoshi Takahashi, Therapeutic drug monitoring for rufinamide in Japanese patients with epilepsy: focus on drug interactions, tolerability, and clinical effectiveness, *Therapeutic Drug Monitoring*, in press.

- 18) 高橋幸利、井田久仁子、水谷聡志、松丸重人、石田倫也、てんかんの定義と歴史、小児内科 2021 ; 53 (10) : 1511-1515.
- 19) 鈴木祐、櫻井謙三、内野賢治、井上健夫、高橋幸利、長谷川泰弘、山野嘉久、免疫チェックポイント阻害薬の関連が示唆された髄膜脳炎の1例、日本老年医学会雑誌、2021; 58: 624-629.
- 20) 高橋幸利、松丸重人、石田倫也、井田久仁子、自己免疫性脳炎・脳症の診断・治療の本邦での現状、脳神経内科 2022 : 96 (3) : 1-7.
- 21) 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.
- 22) 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.
- 23) 永井康平、高橋幸利、北原光、Methyl-prednisolone pulse療法後に治療終結に至った難治てんかんの1例、脳と発達、印刷中.
- 24) 高橋幸利、水谷聡志、松丸重人、石田倫也、井田久仁子、Rasmussen脳炎、日本臨床：免疫性神経疾患（第2版）-基礎・臨床研究の最新知見-、印刷中.
- 25) 福岡正隆、高橋幸利、山口解冬、福山哲広、西村成子、高尾恵美子、笠井理沙、榎田かおる、Rasmussen症候群38例における髄液granzyme Bの検討、脳と発達、印刷中.
- 26) 高橋幸利、井田久仁子、石田倫也、松丸重人、水谷聡志、自己免疫性脳炎の歴史と展望、神経治療学、印刷中.
- 27) 高橋幸利、石田倫也、水谷聡志、井田久仁子、てんかんと自己免疫性脳炎、脳神経内科、印刷中.

学会発表

- 1) 高橋幸利、シンポジウム 5 小児てんかんをどう治療していますか? : てんかん外科で発作抑制できなかった時、小児神経科医はどうする? 第49回日本小児神経外科学会学術集会、2021年6月4日～6月5日、福島.
- 2) 高橋幸利、原稔枝、山本志保、診療連携のための医師・コメディカルへの教育、第54回日本てんかん学会学術集会、2021年9月23日～9月25日、名古屋.
- 3) 高橋幸利、小児自己免疫性てんかんの診断と治療、第54回日本てんかん学会学術集会、2021年9月23日～9月25日、名古屋.
- 4) 臼井直敬、近藤聡彦、市川尚己、山口解冬、松田一己、高橋幸利、限局性皮質異形成におけるてんかん外科戦略、第54回日本てんかん学会学術集会、2021年9月23日～9月25日、名古屋.
- 5) 高橋幸利、小児てんかん診療 Up to Date-大田原症候群・ラコサミド症例-、地域連携 南筑後の小児てんかんを考える、2021年10月19日、久留米、WEB開催.
- 6) 高橋幸利、シンポジウム 4 新規の自己免疫性脳炎・脳症 ; update 202 : 自己免疫性脳炎の歴史と展望、第39回日本神経治療学会学術集会、2021年10月28日～30日、三重.
- 7) 高橋幸利、シンポジウム 4 : BAFMEを通して学びたいこと 臨床、神経生理から遺伝まで、BAFME症例の光感受性、第51回日本臨床神経生理学会学術大会、2021年12月16-18日、仙台.

- 8) 高橋幸利、西村成子、高尾恵美子、榎田かおる、笠井理沙、豪壮シンポジウム：自己免疫性脳炎における抗体の病的意義、抗体の病的意義の解明：総論・抗NMDA受容体抗体、第64回 日本小児神経学会学術集会、2022年6月2-5日、群馬。
- 9) Yukitoshi Takahashi, Autoimmune-associated epilepsy & perampanel, China-Japan Pediatric Epilepsy Salon, 13st Oct 2021, China WEB.
- 10) Akihiko Kondo, Naotaka Usui, Naoki Ichikawa, Takayasu Tottori, Yukitoshi Takahashi, Strategies for additional resection after failed resective epilepsy surgery, the 13th Asian & Oceanian Epilepsy Congress (AOEC), 10-13 June, 2021, Virtual Congress.
- 11) Naoki Ichikawa, Naotaka Usui, Akihiko Kondo, Takayasu Tottori, Yukitoshi Takahashi, Resective surgery for MRI nonlesional temporal lobe epilepsy without intracranial EEG, the 13th Asian & Oceanian Epilepsy Congress (AOEC), 10-13 June, 2021, Virtual Congress.
- 12) Kiminobu Okayama, Naotaka Usui, Takashi Matsudaira, Akihiko Kondo, Yasukiyo Araki, Norihiko Kawaguchi, Kazumi Matsuda, Takayasu Tottori, Kiyohito Terada, Riki Matsumoto, Yukitoshi Takahashi, Mesial temporal lobe epilepsy with Amygdalar hamartomatous lesion: Is it a distinct surgically remediable syndrome? the 13th Asian & Oceanian Epilepsy Congress (AOEC), 10-13 June, 2021, Virtual Congress.
- 13) Norihiko Kawaguchi, Yukitoshi Takahashi, Ictal repetitive forceful blowing in the elderly-onset left temporal lobe epilepsy, the 13th Asian & Oceanian Epilepsy Congress (AOEC), 10-13 June, 2021, Virtual Congress.
- 14) 高橋幸利、太田晶子、遠山潤、桐野友子、藤原由美、池田ちづる、田中茂樹、高橋純哉、篠木敏彦、白神浩史、井上拓志、藤田浩史、盆野元紀、長尾雅悦、金子英雄、West症候群NH0-Japan 512 case early treatment study: SBP17例長期発作予後、第124回日本小児科学会学術集会、2021年4月16日（金）～18日、京都。
- 15) 川口典彦、臼井直敬、寺田清人、近藤 聡彦、本山りえ、徳本健太郎、松平敬史、荒木保清、高橋幸利、後部皮質てんかんにおける発作間欠期てんかん性放電の形態的特徴、第62回日本神経学会学術大会、2021年5月19日-22日、京都。
- 16) 高橋幸利、山口解冬、西村成子、高尾恵美子、笠井理沙、榎田かおる、単純ヘルペス脳炎経過中の免疫介在性脳炎発症機序の研究：臨床・NMDA型GluR抗体（ELISA、CBA法）、第63回日本小児神経学会学術集会、2021年5月27-29日、福岡。
- 17) 田浦 喜裕、千代延 友裕、今井 朝彦、一瀬 栄佑、戸澤 雄紀、長谷川 龍志、森本 昌史、高橋 幸利、てんかんが先行せず片麻痺・ジストニアで発症したRasmussen脳炎の一例、第63回日本小児神経学会学術集会、2021年5月27-29日、福岡。
- 18) 占部良介、落合悟、星野英紀、高橋幸利、三牧正和、ステロイドパルス療法が脳波異常と認知機能の改善に有効であり、グルタミン酸受容体抗体の推移を観察した難治性てんかんの男児例、第63回日本

- 小児神経学会学術集会、2021年5月27-29日、福岡。
- 19) 中村拓自、樋口直弥、一ノ瀬文男、宇田恵子、田島大輔、前田寿幸、高橋幸利、松尾宗明、インフルエンザ感染症に関連して発症する辺縁系脳炎、睡眠障害に関する調査研究、第63回日本小児神経学会学術集会、2021年5月27-29日、福岡。
 - 20) 福岡正隆、高橋幸利、井田久仁子、大松泰生、小池敬義、美根潤、山口解冬、大谷英之、池田浩子、今井克美、近藤聡彦、臼井直敬、鳥取孝安、松田一己、嘔吐を主症状とする側頭葉てんかんの1例、第63回日本小児神経学会、2021年5月27-29日、Web開催。
 - 21) 南澤有紀、佐藤睦美、尾高真生、山本亜矢子、大山宜孝、渡辺好宏、武下草生子、斎藤義朗、高橋幸利、「ダウン症候群における社会性に関連する能力の退行様症状」の13歳女子の一例、第63回日本小児神経学会学術集会、2021年5月27-29日、福岡。
 - 22) 杉山延喜、海賀千波、池上真理子、重松枝里、宮下好洋、松田晋一、高橋幸利、歩行障害と感音性難聴を認めGluR抗体陽性であった自己免疫性脳幹小脳炎の1例、第63回日本小児神経学会学術集会、2021年5月27-29日、福岡。
 - 23) 井田久仁子、高橋幸利、北原光、小池敬義、福岡正隆、大松泰生、山口解冬、池田浩子、臼井直敬、今井克美、皮質形成異常のある自閉症の児におけるてんかん外科治療へ向けた多職種連携の取り組みの1例、第63回日本小児神経学会、2021年5月27-29日、Web開催。
 - 24) 岩渕恵美、出澤洋人、塚田裕伍、齊藤博大、本山景一、福島富士子、熊崎香織、田中竜太、泉維昌、高橋幸利、治療に難渋した抗NMDA受容体抗体陽性の辺縁系脳炎の1例、第63回日本小児神経学会、2021年5月27-29日、Web開催。
 - 25) 高橋幸利、太田晶子、遠山潤、桐野友子、藤原由美、池田ちづる、田中茂樹、高橋純哉、篠木敏彦、白神浩史、井上拓志、藤田浩史、盆野元紀、長尾雅悦、金子英雄、West症候群NH0-Japan研究：焦点発作併存例の検討、第13回日本てんかん学会東海北陸地方会学術集会、2021年7月3日、金沢。
 - 26) 徳本健太郎、西田拓司、川口典彦、高橋幸利、高橋幸利、新規発症、頻回、多焦点性のてんかん発作を呈したMOG抗体関連皮質脳炎の一例、第13回日本てんかん学会東海北陸地方会学術集会、2021年7月3日、金沢。
 - 27) 小川博司、臼井直敬、近藤聡彦、徳本健太郎、高橋幸利、心地よさを伴って音楽が聞こえる前兆を有した側頭葉てんかんの手術例、第13回日本てんかん学会東海北陸地方会学術集会、2021年7月3日、金沢。
 - 28) 印南裕貴、石川大樹、舞鶴賀奈子、田尻雄二郎、芝 剛、楠本将人、齋藤 瞬、神林 崇、高橋幸利、土井拓、感染を契機に性格変化と傾眠傾向の出現を繰り返し、診断に難渋した13歳の男児例、第134回日本小児科学会奈良地方会、2021年7月、奈良。
 - 29) 福岡正隆、高橋幸利、谷藤幸子、水谷聡志、石田倫也、松丸重人、井田久仁子、大松泰生、山口解冬、美根 潤、大谷英之、池田浩子、今井克美、平木彰佳、河合泰寛、13番染色体部分トリソミーを有するてんかんの2例、第75回静岡小児神経研究会、2021年7月10日、浜松。
 - 30) 高橋幸利、太田晶子、遠山潤、桐野友子、

- 藤原由美、池田ちづる、田中茂樹、高橋純哉、篠木敏彦、白神浩史、井上拓志、藤田浩史、盆野元紀、長尾雅悦、金子英雄、てんかん性スパズムを有する症例の長期発作予後：焦点発作発病例とてんかん性スパズム発病例の比較、第54回日本てんかん学会学術集会、2021年9月23日～9月25日、名古屋。
- 31) 本山りえ、西田拓司、川口典彦、日吉俊雄、臼井直敬、高橋幸利、初回意識消失発作後のてんかん診断、第54回日本てんかん学会学術集会、2021年9月23日～9月25日、名古屋。
- 32) 西田拓司、原稔枝、細川亜紀、高橋幸利、てんかん講演会と発作介助実演が特別支援学校教員の知識と考え方へ及ぼす効果、第54回日本てんかん学会学術集会、2021年9月23日～9月25日、名古屋。
- 33) 大松泰生、臼井直敬、近藤聡彦、鳥取孝安、市川尚己、松田一己、高橋幸利、脳腫瘍関連の難治てんかんの外科治療では十分な非侵襲的術前検索で良好な発作転帰が得られる、第54回日本てんかん学会学術集会、2021年9月23日～9月25日、名古屋。
- 34) 川口典彦、臼井直敬、寺田清人、近藤聡彦、本山りえ、徳本健太郎、松平敬史、荒木保清、高橋幸利、前頭葉てんかん、側頭葉てんかん、後部皮質てんかんにおける発作間欠期てんかん性放電の形態的特徴の比較、第54回日本てんかん学会学術集会、2021年9月23日～9月25日、名古屋。
- 35) 市川尚己、臼井直敬、近藤聡彦、鳥取孝安、高橋幸利、MRI nonlesional側頭葉てんかんに対し非侵襲的術前評価のみで手術を行った症例の後方視的検討、第54回日本てんかん学会学術集会、2021年9月23日～9月25日、名古屋。
- 36) 山口解冬、井田久仁子、福岡正隆、大松泰生、小池敬義、美根潤、大谷英之、池田浩子、今井克美、高橋幸利、市川尚己、近藤聡彦、臼井直敬、松田一己、鳥取孝安、FCD Type I 小児例の発作型の検討、第54回日本てんかん学会学術集会、2021年9月23日～9月25日、名古屋。
- 37) Akihiko Kondo, Naotaka Usui, Naoki Ichikawa, Takayasu Tottori, Yukitoshi Takahashi, Is intracranial EEG necessary for additional resection after failed resective epilepsy surgery? 第54回日本てんかん学会学術集会、2021年9月23日～9月25日、名古屋。
- 38) 井田久仁子、小池敬義、福岡正隆、大松泰生、山口解冬、池田浩子、臼井直敬、今井 克美、高橋 幸利、弁蓋部・島領域の切除術を行なった小児の2症例、第54回日本てんかん学会学術集会、2021年9月23日～9月25日、名古屋。
- 39) 山崎悦子、高橋幸利、西田拓司、臼井直敬、Rasmussen 脳炎における外科治療後の長期予後の検討、第54回日本てんかん学会学術集会、2021年9月23- 25日、名古屋・Web開催。
- 40) 原 稔枝、高橋幸利、西田拓司、山本 仁、てんかん診療拠点病院におけるコメディカル整備の重要性についての検討、第54回日本てんかん学会学術集会、2021年9月23- 25日、名古屋・Web開催。
- 41) 徳本健太郎、川口典彦、臼井直敬、本山りえ、荒木保清、松平敬史、市川尚己、近藤 聡彦、山崎悦子、池田 仁、高橋幸利、Glutamic acid decarboxylase (GAD) 抗体に関連するてんかんの臨床像の検討、第54回日本てんかん学会学術集会、2021年9月23- 25日、名古屋・Web開催。

- 42) 石田 倫也、水谷 聡、松丸 重人、井田 久仁子、福岡 正隆、大松 泰生、山口解冬、美根 潤、大谷 英之、池田 浩子、今井 克美、渡辺陽和、高橋 幸利、当院で経験した、経過中にCSWSと診断したChristianson症候群の2例、第76回静岡小児神経研究会、2021年11月13日、静岡.
- 43) 浅見麻耶、斎藤寛治、伊藤潤、谷藤幸子、水間加奈子、赤坂真奈美、亀井淳、高橋幸利、マイコプラズマ感染後に失語を呈した自己免疫性脳症の1例、第27回日本小児神経学会東北地方会、2021年11月27日（土）、秋田.
- 44) 杉浦麻由子、三木健司、末吉敦、大谷良、西田聖、高橋幸利、遅発的に脳MRI-FLAIR画像で異常信号を来した脳炎の1例、日本内科学会第234回禁忌地方会、2021年12月4日、WEB.
- 45) 臼井直敬、近藤聡彦、小川博司、井田久仁子、福岡正隆、大松泰生、美根潤、山口解冬、大谷英之、池田浩子、今井克美、高橋幸利、小児てんかん根治手術111症例の発作転帰、第45回日本てんかん外科学会、2022年1月27-28日、大阪.
- 46) 松平敬史、寺田達弘、小尾智一、横倉正倫、高橋幸利、尾内康臣、機能性身体症候群の若年女性における脳内糖代謝低下と神経炎症、第24回日本ヒト脳機能マッピング学会、2022年2月28日-3月1日、浜松.
- 47) 近藤聡彦、柴山明範、小川博司、臼井直敬、高橋幸利、外科治療を行った難治性てんかん患者の焦点診断におけるPISCOMの有用性、第24回日本ヒト脳機能マッピング学会、2022年2月28日-3月1日、浜松.
- 48) 川口典彦、臼井直敬、近藤 聡彦、徳本健太郎、荒木保清、高橋幸利、1000Hz以上のVHF0は直接的な神経結合を示唆する～SEP・VEP・AEPでのVHF0検出の試み～、第24回日本ヒト脳機能マッピング学会、2022年2月28日-3月1日、浜松.
- 49) 津牧 克己、坂田 貴紀、岸田 衣里、葛城 裕幸、近藤 聡彦、臼井 直敬、高橋 幸利、難治性てんかんの焦点診断におけるPISCOMの有用性、第9回全国てんかんセンター協議会学総会（鹿児島大会2022）、2022年3月5-6日、鹿児島.
- 50) 山本吉章、今井克美、高橋幸利、CYP2C9およびCYP2C19の遺伝子多型測定を基盤としたてんかん個別化薬物療法の取り組み、第9回全国てんかんセンター協議会学総会（鹿児島大会2022）、2022年3月5-6日、鹿児島.
- 51) 近藤聡彦、臼井直敬、小川博司、高橋幸利、血栓化後大脳動脈瘤に伴う難治性内側側頭葉てんかんに対して側頭葉内側構造離断術を施行した1例、STROKE 2022、2022年3月17日-19日、大阪.

教育・啓発事業

- 1) 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 ー専門医の診断・治療ー」、南山堂、p 807-812、2021年5月.
- 2) 井田久仁子、高橋幸利、Q：遺伝子異常が分かれば治療できるのでしょうか？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、p 6-7.
- 3) 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、p 22-23.
- 4) 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、

- 5) 高橋幸利、井田久仁子、てんかんの発病
-診断-治療-治療終結のフローを知ろう、
編集：高橋幸利、『てんかんかな？』と
思ったらーもう見逃さない・見誤らない
てんかん診療 Q&A、日本医事新報社、
印刷中.
- 6) 高橋幸利、井田久仁子、水谷聡志、抗NM
DA受容体脳炎、編集：前垣義弘：小児科
ベストプラクティス「小児急性脳症-Sch
eme and Practice」、中山書店、印刷中.
- 7) 高橋幸利、抗GluR抗体陽性自己免疫性脳
炎、Current Decision Support、CDS-20
00名の医師で作成・更新するオンライン
医療辞典 (premedi.co.jp)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

該当なし.

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
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	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	静岡	2021	
井上有史、池田仁	新てんかんテキスト改訂第2版	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	2021	
井上有史	てんかん症候群：乳幼児・小児・青年期のてんかん学	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6版	中山書店	東京	2021	
戸島 麻耶, 小林勝哉, 池田 昭夫	11. 機能性疾患 1) AMPA受容体拮抗薬の作用機序	鈴木 則宏, 荒木 信夫, 宇川 義一, 桑原 聡, 塩川 芳昭	Annual Review of Neuroscience 2022	中外医学社	東京	2022	(in press)
小林勝弘	大田原症候群	日本てんかん学会、編（編集委員長：小林勝弘）	てんかん専門医診断と治療ガイドブック改訂第2版	東京治療社	東京	2020	234-235
小林勝弘	小児の脳波とその異常	日本てんかん学会、編（編集委員長：小林勝弘）	てんかん専門医診断と治療ガイドブック改訂第2版	東京治療社	東京	2020	95-99
小林勝弘	発達性てんかん性脳症	日本てんかん学会、編（編集委員長：小林勝弘）	てんかん専門医診断と治療ガイドブック改訂第2版	東京治療社	東京	2020	33-36

青天目信	FOXG1欠損症 (先天型 Rett症候群).	厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業遺伝性白質疾患・知的障害をきたす疾患の診断・治療・研究システム構築班	画像で診る遺伝性白質疾患	診断と治療社	東京	2021	56-57
青天目信	グルタル酸尿症1型 (GA1)	厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業遺伝性白質疾患・知的障害をきたす疾患の診断・治療・研究システム構築班	画像で診る遺伝性白質疾患	診断と治療社	東京	2021	78-79
奥村彰久	新生児発作	福井次夫、高木誠、小室一成	今日の治療指針2021	医学書院	東京	2021	1434-1435
奥村彰久	熱性けいれん	福井次夫、高木誠、小室一成	今日の治療指針2021	医学書院	東京	2021	1526-1527
白石秀明	小児科医からのTransition	「精神科治療学」編集委員会	今日の精神科治療ハンドブック・精神治療学	星和書店	東京	2021	288-289
白石秀明	徐波睡眠時持続性棘徐波を示すてんかん脳症 (EECSWS)		小児内科・特集 てんかん	東京医学社	東京	2021	1701-1704
白石秀明	小児脳波超速ラーニング	単著	小児脳波超速ラーニング	南山堂	東京	2021	全111頁
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 専門医の診断・治療	南山堂	東京	2021	807-812

井田久仁子、高橋幸利	Q: 遺伝子異常が分かれば治療できるのでしょうか?	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	2021	6-7
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	2021	22-23
高橋幸利	抗GluR抗体陽性自己免疫性辺縁系脳炎	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、井田久仁子	てんかんの発病-診断-治療-治療終結のフローを知ろう	高橋幸利	『てんかんかな?』と思ったらもう見逃さない・見誤らないてんかん診療 Q&A	日本医事新報社	東京		印刷中
高橋幸利、井田久仁子、水谷聡志	抗NMDA受容体脳炎	前垣義弘	小児科ベストプラクティス「小児急性脳症-Scheme and Practice」	中山書店	東京		印刷中
高橋幸利	抗GluR抗体陽性自己免疫性脳炎		CDS-2000名の医師で作成・更新するオンライン医療辞典	premedi	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
Matsuura R, Hamano SI, Daida A, Horiguchi A, Nonoyama H, Kubota J, Ikemoto S, Hirata Y, Koichihara R, Kikuchi K.	Serum matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 levels may predict response to adrenocorticotrophic hormone therapy in patients with infantile spasms.	Brain Dev	in press		
Kikuchi K, Hamano SI, Horiguchi A, Nonoyama H, Hirata Y, Matsuura R, Koichihara R, Oka A, Hirano D.	Telemedicine in epilepsy management during the coronavirus disease 2019 pandemic.	Pediatr Int	in press		
Daida A, Hamano SI, Hayashi K, Nonoyama H, Ikemoto S, Hirata Y, Matsuura R, Koichihara R, Yamana G, Kikuchi K.	Comparison of adrenocorticotrophic hormone efficacy between aetiologies of infantile spasms.	Seizure	85	6-11	2021
Kikuchi K, Hamano SI, Matsuura R, Nonoyama H, Daida A, Hirata Y, Koichihara R, Hirano D, Ishii A, Hirose S.	The effectiveness of intravenous benzodiazepine for status epilepticus in Dravet syndrome.	Brain Dev	in press		
竹内博一, 菊池健二郎, 久保田淳, 平野大志, 勝沼俊雄	同一発熱期間内に発作を2回反復した熱性けいれん患者における至適観察期間の検討	日本小児救急医学会誌	20	7-11	2021
野々山葉月, 菊池健二郎, 代田惇朗, 平田佑子, 松浦隆樹, 小一原玲子, 高橋幸利, 浜野晋一郎.	小児期発症自己免疫性介在性脳炎後てんかんにおける抗てんかん薬の有用性の検討	てんかん研究	印刷中		
大澤由寛、荒井萌子、夏目岳典、高野亨子、福山哲広	てんかん発作を契機に診断された48, XYY男性の1例	脳と発達	53	214-216	2021
本田涼子	Cyclin-dependent kinase-like 5 (CDKL5) 遺伝子異常を有するてんかん (CDKL5欠損症)	Epilepsy	15	99-102	2021

本田涼子	てんかんの重積治療- 重積の定義と治療の実際	小児内科	53	1575-78	2021
Masayuki Honda, Akihiro Shimotake, Takefumi Hitomi, Akira Kuizuya, Ryosuke Takahashi, Akio Ikeda	Eating, Laughing, and Tonic Seizing”, that is a Laughter-induced Syncope in Elderly	Neurology and Clinical Neuroscience	9	140-142	2021
Yujing Wang, Anna Korzeniewska, Kiyohide Usami, Alyssandra Valenzuela, Nathan E Crone	The Dynamics of Language Network Interactions in Lexical Selection: An Intracranial EEG Study	Cereb Cortex	31	2058-2070	2021
Katsuya Kobayashi, Riki Matsumoto, Kiyohide Usami, Masao Matsushashi, 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	132	1033-1040	2021
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	41	146-156	2021
Shogo Yazawa, Kazuhito Tsuruta, Akiko Sugimoto, Yukiko Suzuki, Kazuhiro Yagi, Masao Matsushashi, Michiyoshi Yoshimura, Hiroshi Takashima	Appearance of bitemporal periodic EEG activity in the last stage of Gerstmann-Straussler-Scheinker syndrome (Pro102Leu): A case report	Clin Neurol Neurosurg	204	106602	2021
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	169	106503	2021

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 Trink, Dong Zhou, J Helen Cross	The initial impact of the SARS-CoV - 2 pandemic on epilepsy research	Epilepsia	62	255-265	2021
Yukihiro Yamao, Riki Matsumoto, Takeharu Kunieda, Takuro Nakae, Sei Nishida, Rika Inano, Sumiya Shibata, Takayuki Kikuchi, Yoshiaki Arakawa, Kazumichi Yoshida, Akio Ikeda, Susumu Miyamoto	Effects of propofol on corticocortical evoked potentials in the dorsal language white matter pathway	Clin Neurophysiol	132	1919-1926	2021
J Helen Cross, Churl-Su Kwon, Ali Asadi-Pooya, Ganna Balagura, Patricia Gómez Iglesias, Alla Guekht, Julie Hall, Akio Ikeda, Nirmeen Kishk, Peter Murphy, Najib Kissani, Yahya Naji, Emilio Perucca, Juan Carlos Pérez Poveda, Emanuel Sanya, Eugen Trink, Dong Zhou, Samuel Wiebe, Nathalie Jette	Epilepsy care during the COVID-19 pandemic	Epilepsia	62	2322-2332	2021
Maya Tojima, Takefumi Hitomi, Masao Matsushashi, Shuichiro Nishige, Kiyohide Usami, Kazuki Oi, Katsuya Kobayashi, Hirofumi Takeyama, Akihiro Shimotake, Ryosuke Takahashi, Akio Ikeda	A Biomarker for Benign Adult Familial Myoclonus Epilepsy: High-Frequency Activities in Giant Somatosensory Evoked Potentials	Mov Disord	36	2335-2345	2021

Shuichiro Neshige, Takefumi Hiromi, Maya Tojima, Kazuki Oi, Katsuya Kobayashi, Masao Matsuyoshi, Akihiro Shimotake, Riki Matsumoto, Masutaro Kanda, Hirofumi Maruyama, Hiroyuki Ishiura, Shoji Tsuji, Ryosuke Takahashi, Akio Ikeda	A role of aging in the progression of cortical excitability in BAFMEI patients	Mov Disord	36	2446-2448	2021
Taku Inada, Katsuya Kobayashi, Takayuki Kikuchi, Masao Matsuyoshi, Riki Matsumoto, Yuki Takahashi, Takuro Nakae, Sumiya Shibata, Yukihiro Yamao, Masako Daifu, Jumpei Togawa, Kazumiichi 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	23	299-312	2021
Naoyuki Sato, Riki Matsumoto, Akihiro Shimotake, Masao Matsuyoshi, Mayumi Otani, Takayuki Kikuchi, Takeharu Kunieda, Hiroaki Mizuhara, Susumu Miyamoto, Ryosuke Takahashi, Akio Ikeda	Frequency-Dependent Cortical Interactions during Semantic Processing: An Electroencephalogram Cross-spectrum Analysis Using a Semantic Space Model	Cereb Cortex	31	4329-4339	2021
Nancy Volkers, Samuel Wiebe, Ali Akbar Asadi-Pooya, Ganna Baglura, 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, Eugene Trinko, Dong Zhou, J Helen Cross	The initial impact of the SARS-CoV-2 pandemic on epilepsy research	Epilepsia	62	255-265	2021

Shamima Sultana, Takefumi Hito mi, Masako Daifu Kobayashi, Aks ihiro Shimotake, Masao Matsuha shi, Ryosuke Takahashi, Akio I keda	Long Time Constant May Endorse Sharp Transients in Scalp Elec troencephalography: A Comparis on of Both After-Slow Among Di fferent Time Constant and High -Frequency Activity Analysis	Front Hum N15 eurosci	15	748893	2021
Hossein Shahabi, Kenneth Taylo r, Tugba Hirfanoglu, Shreekant h Koneru, William Bingaman, Kas tsuya Kobayashi, Masako Kobaya shi, Anand Joshi, Richard M Le ahy, John C Mosher, Juan Bulac io, Dileep Nair	Effective connectivity differs between focal cortical dyspla sia types I and II	Epilepsia	62	2753-2765	2021
Tomotaka Tanaka, Kazuki Fukum a, Soichiro Abe, Soichiro Mats ubara, Rie Motoyama, Masahiro Mizobuchi, Hajime Yoshimura, T akayuki Matsuki, Yasuhiro Mana be, Junichiro Suzuki, Shuhei I keda, Naruhiko Kamogawa, Hiroy uki Ishiyama, Katsuya Kobayash i, Akihiro Shimotake, Kunihiro Nishimura, Daisuke Onozuka, M asatoshi Koga, Kazunori Toyod a, Shigeo Murayama, Riki Matsu moto, Ryosuke Takahashi, Akio Ikeda, Masafumi Ihara, PROPOSE Study Investigators	Antiseizure medications for po st-stroke epilepsy: A real-wor ld prospective cohort study	Brain Behav	11	e2330	2021

Naoto Kuroda, Takafumi Kubota, Toru Horinouchi, Naoki Ikegaya, Yu Kitazawa, Satoshi Kodama, Teppei Matsubara, Naoto Nagano, Shuichiro Neshige, Temma Soga, Daichi Sone, Yutaro Takayama, Izumi Kuramochi, IMPACT-J EPILEPSY (In-depth Multicenter analysis during Pandemic of Covid19 Throughout Japan for Epilepsy practice) study group	Risk factors for psychological distress in electroencephalography technicians during the COVID-19 pandemic: A national-level cross-sectional survey in Japan	Epilepsy Be	125	108361	2021
Timothy T Rogers, Christopher R Cox, Qihong Lu, Akihiro Shimotake, Takayuki Kikuchi, Takeharu Kunieda, Susumu Miyamoto, Ryosuke Takahashi, Akio Ikeda, Riki Matsumoto, Matthew A Lambon Ralph	Evidence for a deep, distributed and dynamic code for animal behavior in human ventral anterior temporal cortex	Elife	10	e66276	2021
Maya Tojima, Shuichiro Neshige, Takefumi Hitomi, Masao Matsuhashi, Ryosuke Takahashi, Akio Ikeda	Marked response to perianthral A decade-long course of giant somatosensory evoked potentials in Unverricht-Lundborg disease	Clin Neurop	132	2329-2331	2021
Sándor Beniczky, Aatif Husain, Akio Ikeda, Haifa Alabri, Helen Cross, Jo Wilmshurst, Margitta Seeck, Niels Focke, Patricia Braga, Samuel Wiebe, Stephan Schuele, Eugen Trinka	Importance of access to epilepsy monitoring units during the COVID-19 pandemic: Consensus statement of the International League against epilepsy and the International Federation of Clinical Neurophysiology	Clin Neurop	132	2248-2250	2021

Sándor Beniczky, Aatif Husain, Akio Ikeda, Haifa Alabri, Jelen Cross, Jo Wilmschurst, Margitta Seeck, Niels Focke, Patricia Braga, Samuel Wiebe, Stephan Schuele, Eugen Trinka	Importance of access to epileptic monitoring units during the COVID-19 pandemic: consensus statement of the International League Against Epilepsy and the International Federation of Clinical Neurophysiology	Epileptic Disord	23	533-536	2021
Satoko Koganemaru, Fumiya Mizuno, Toshimitsu Takahashi, Yuu Takemura, Hiroshi Irisawa, Masao Matsushashi, Tatsuya Mima, Takashi Mizushima, Kenji Kansaku	Event-Related Desynchronization and Corticomuscular Coherence Observed During Volitional Swallow by Electroencephalography Recordings in Humans	Front Hum Neurosci	15	643454	2021
Mark Hallett, Lourdes M DelRosso, Rodger Elble, Raffaele Ferri, Fay B Horak, Stephan Lehericy, Martina Mancini, Masao Matsushashi, Riki Matsumoto, Muthuraman Muthuraman, Jan Raethjen, Hiroshi Shibasaki]	Evaluation of movement and brain activity	Clin Neurophysiol	132	2608-2638	2021
Makio Oka, Katsuhiro Kobayashi, Takashi Shibata, Hiroki Tsuchiya, Yoshiyuki Hanaoka, Mari Akiyama, Teruko Morooka, Masao Matsushashi, Tomoyuki Akiyama	A study on the relationship between non-epileptic fast (40 - 200 Hz) oscillations in scalp EEG and development in children	Brain Dev	43	904-911	2021
Hidekazu Saito, Shogo Yazawa, Jun Shinozaki, Takashi Murahara, Hideaki Shiraishi, Masao Matsushashi, Takashi Nagamine	Appraisal of definition of baseline length for somatosensory evoked magnetic fields	J Neurosci Methods	359	109213	2021
Shogo Yazawa, Kazuhito Tsuruta, Akiko Sugimoto, Yukiko Suzuki, Kazuhiro Yagi, Masao Matsushashi, Michiyoshi Yoshimura, Hiroshi Takashima	Appearance of bitemporal periodic EEG activity in the last stage of Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome (Pro102Leu): A case report	Clin Neurol Neurosurg	204	106602	2021

Shunsuke Kajikawa, Masao Matsuhashi, Katsuya Kobayashi, Takefumi Hitomi, Masako Daifu-Kobayashi, Tamaki Kobayashi, Yukihiro Yamao, Takayuki Kikuchi, Takayuki Yoshida, Takeharu Kunieda, Riki Matsumoto, Akiyoshi Kakita, Takao Namiki, Ichiro Tsuda, Susumu Miyamoto, Ryosuke Takahashi, Akio Ikeda	Two types of clinical ictal direct current shifts endorsed by wave form property: A cluster analysis	Clin Neurol Physiol	137	113-121	2022
Jingwei Gao, Tomotsugu Seki, Kiyohide Usami, Di Fan, Akio Ikeda, Koji Kawakami	Complications associated with the use of enzyme-inducing and non-enzyme-inducing anti-seizure medications in the Japanese population: A retrospective cohort study	Epilepsy Behav	129	108610	2022
Akio Ikeda	Epilepsy research in 2021: multidisciplinary achievements	Lancet Neurol	21	8-10	2022
Jumpei Togawa, Riki Matsumoto, Kiyohide Usami, Masao Matsuhashi, Morito Inouchi, Katsuya Kobayashi, Takefumi Hitomi, Takahiro Nakae, Akihiro Shimotake, Yukihiro Yamao, Takayuki Kikuchi, Kazumichi Yoshida, Takeharu Kunieda, Susumu Miyamoto, Ryosuke Takahashi, Akio Ikeda	Enhanced phase-amplitude coupling of human electrocorticography in the posterior cortical region during rapid eye movement sleep	Cereb Cortex	in press		2022

Hajime Yoshimura, Tomotaka Tanaka, Kazuki Fukuma, Soichiro Matsubara, Rie Motoyama, Masahiro Mizobuchi, Takayuki Matsuki, Yasuhiro Manabe, Junichiro Suzuki, Katsuya Kobayashi, Akihiro Shimotake, Kunihiro Nishimura, Daisuke Onozuka, Michi Kawamoto, Masatoshi Koga, Kazunori Toyoda, Shigeo Murayama, Riki Matsumoto, Ryosuke Takahashi, Akio Ikeda, Masafumi Ihara	Impact of seizure recurrence on one-year functional outcome and mortality in patients with post-stroke epilepsy	Neurology	in press		2022
Masayasu Arihara, Rei Enatsu, Satoko Ochi, Ayaka Sasagawa, Teisukasa Hirano, Tomoyoshi Kuribara, Shoto Yamada, Yusuke Kimura, Masao Matsuhashi, Nobuhiro Mikuni	Steady-State Cortico-cortical Evoked Potential	J Clin Neurophysiol	in press		2021
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	臨床神経学	61	247-252	2021
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	発作時カタトニア(ictal catatonias)の1例: てんかん重積の稀な表現型	臨床神経学	61	385-391	2021
尾谷 真弓, 松橋 眞生, 池田 昭夫, 宮本 享, 高橋 良輔	激しい運動亢進発作の為に安全面から硬膜外電極留置術が極めて有用であった難治性前頭葉てんかんの1例	臨床神経学	62	130-134	2022
細川 恭子, 宇佐美 清英, 梶川 駿介, 下竹 昭寛, 立岡 良久, 池田 昭夫, 高橋 良輔	体外離脱体験と多彩な視覚症状を呈し, 部分てんかん発作との鑑別を要した片頭痛患者の一例	臨床神経学	61	530-536	2021
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	臨床神経学	61	18-23	2021

戸島 麻耶, 小林 勝哉, 池田 昭夫	2. 進行性ミオクロースステんかん	Prog Med	41	115-121	2021
宇佐美 清英	高齢者てんかんの治療	脳神経内科	94	540-545	2021
松橋 眞生, 池田 昭夫	てんかんの診断と治療における異分野連携の重要性	Medical Science Digest	47	246-249	2021
武山 博文, 池田 昭夫	高齢者てんかんの臨床的特徴	脳神経内科	94	523-527	2021
本多 正幸, 池田 昭夫	Extreme delta brush (脳波像について)	Epilepsy	15	44355	2021
宇佐美 清英	睡眠によるてんかん原性の変化—睡眠医療 硬膜下電極記録における高周波数帯脳波活動の解析による検討—	睡眠医療	15	177-181	2021
細川 恭子, 宇佐美 清英, 團野 大介, 竹島 多賀夫, 立岡 良久, 池田 昭夫	デジタル脳波時代の片頭痛の再検討と電気生理学的バイオマーカーの検索	日本臨牀	80	243-248	2022
池田 昭夫, 小林 勝弘	特集にあたって	臨床神経生理学	49	139-140	2021
Kikuchi K, Hamano SI, Matsuura R, Nonoyama H, Daida A, Hirata Y, Koichihara R, Hirano D, Ishii A, Hirose S	The effectiveness of intravenous benzodiazepine for status epilepticus in Dravet syndrome.	Brain and Development			2022
Morishita T, Sakai Y, Iida H, Yoshimura S, Ishii A, Fujioka S, Tanaka SC, Inoue T.	Neuroanatomical considerations for optimizing thalamic deep brain stimulation in Tourette syndrome.	Journal of Neurosurgery	1(aop)	1-11	2021
Epi25 Collaborative	Electronic address jcce, Epi C. Sub-genic intolerance, ClinVar, and the epilepsies: A whole-exome sequencing study of 29,165 individuals.	Am J Hum Genet	108(6)	965-82	2021
Shibata M, Ishii A, Goto A, Hirose S	Comparative characterization of PCDH19 missense and truncating variants in PCDH19-related epilepsies.	Journal of human genetics	66(6)	569-78	2021

Shimomura R, Ito S, Kurotaki N, Saito K, Nagata S.	Psychogenic seizures in a child with infantile convulsions and choreoathetosis.	Pediatr Int	64	e14681	2022
是松聖悟, 山内秀雄, 下川 尚子, 石井光子, 伊藤進, 福井美穂, 星出まどか, 宮田理英, 宮本雄策, 三牧正和, 村松一洋, 守本倫子, 山中岳, 竹島泰弘, 日本小児神経学会医療安全委員会.	子どもと医療者を守る小児神経領域の医療安全に関する3つの提言.	日児誌	125	1640-1643	2021
Oguni H, Hirano Y, Ito S, Nishikawa A, Otani Y, Nagata S.	Ictal vocalizations are relatively common in myoclonic-astonic seizures associated with Doose syndrome: an audio-video-polygraphic analysis.	Epileptic Disord	23	706-712	2021
Nagino N, Kubota Y, Nakamoto H, Ito S, Oguni H.	Focal atonic seizures originated in the posterior temporoparietal area: A case report.	Clin Neurol Neurosurg	207	106776	2021
Oguni H, Ito S, Nishikawa A, Nagata S.	Morphometric analysis of spike-wave complexes (SWCs) causing myoclonic seizures in children with idiopathic myoclonic epilepsies - A positive SWC component correlates with myoclonic intensity.	Brain Dev	43	775-782	2021
Oguni H, Ito S, Nishikawa A, Otani Y, Nagata S.	Transition from pediatric to adult care in a Japanese cohort of childhood-onset epilepsy: prevalence of epileptic syndromes and complexity in the transition.	Seizure	88	1-6	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 acyl-CoA dehydrogenase deficiency.	Brain Dev	43	657-660	2021

Ito S, Nagumo K, Nishikawa A, Oguni H, Nagata S.	Low-dose phenobarbital for epilepsy with myoclonic absences: A case report.	Brain Dev	43	666-668	2021
伊藤進	小児てんかんへの抗てんかん薬は薬事どう選ぶ？.	薬事	63	250-260	2021
Takayama Y, Jin K, Osawa S-I, Iwasaki M, Ukishiro K, Kakisaka Y, Tominaga T, Yamamoto T, Nakasato N.	Epilepsy in five long-term survivors of pineal region tumors.	NMC Case Report J	8	773-780	2021
Ogawa M, Fujikawa M, Jin K, Kakisaka Y, Ueno T, Nakasato N.	Acceptance of disability predicts quality of life in patients with epilepsy.	Epilepsy Behavior	120	107979	2021
Agari D, Jin K, Kakisaka Y, Kanano A, Ishida M, Kawashima R, Nakasato N.	Magnetoencephalography to confirm epileptiform discharges mimicking small sharp spikes in temporal lobe epilepsy.	Clin Neurophysiol	132	1785-1789	2021
Kajikawa S, Matsushashi M, Kobayashi K, Hitomi T, Daifu-Kobayashi M, Kobayashi T, Yamao Y, Kikuchi T, Yoshida K, Kunieda T, Matsumoto R, Kakita A, Namiki T, Tsuda I, Miyamoto S, Takahashi R, Ikeda A.	Two types of clinical ictal direct current shifts in invasive EEG of intractable focal epilepsy identified by waveform cluster analysis.	Clin Neurophysiol	137	113-121	2022
北浦弘樹、柿田明美.	海馬硬化症のてんかん原性.	Epilepsy	15 (2)	74-77	2021
Ito Y, Fukuda M, Matsuzawa H, Masuda H, Kobayashi Y, Hasegawa N, Kitaura H, Kakita A, Fujii Y.	Deep learning-based diagnosis of temporal lobe epilepsy associated with hippocampal sclerosis: an MRI study.	Epilepsy Research	178	106815	2021
Kitaura H, Itoh Y, Hiraishi T, Fujii Y, Fukuda M, Kakita A.	Reactive astrocytes contribute to epileptogenesis in patients with cavernous angioma.	Epilepsy Research	176	106732	2021

Miyamoto S, <u>Kato M</u> , Hiraide T, Shiohama T, Goto T, Hojo A, Ebata A, Suzuki M, Kobayashi K, Chong PF, Kira R, Matsushita HB, Ikeda H, Hoshino K, Matsufuji M, Moriyama N, Furuyama M, Yamamoto T, Nakashima M, Saitsu H	Comprehensive genetic analysis confirms high diagnostic yield in 16 Japanese patients with corpus callosum anomalies.	<i>J Hum Genet</i>	66	1061–1068	2021
Matsumoto A, Kojima K, Miya F, Miyauchi A, Watanabe K, Iwamoto S, Kawai K, <u>Kato M</u> , Takahashi Y, Yamagata T	Two cases of <i>DYNC1H1</i> mutations with intractable epilepsy.	<i>Brain Dev</i>	43	857–862	2021

Itai T, Miyatake S, Taguri M, N ozaki F, Ohta M, Osaka H, Morim oto M, Tandou T, Nohara F, Takavari mi Y, Yoshioka F, Shimokawa S, Okuno-Yuguchi J, Motobayashi M, Takei Y, Fukuyama T, Kumada S, Miyata Y, Ogawa C, Maki Y, T ogashi N, Ishikura T, Kinoshita M, Mitani Y, Kanemura Y, Omi T, Ando N, Hattori A, Saitoh S, Kitai Y, Hirai S, Arai H, Ishi da F, Taniguchi H, Kitabatake Y, Ozono K, Nabatame S, Smigiel R, <u>Kato M</u> , Tanda K, Saito Y, I shiyama A, Noguchi Y, Miura M, Nakano T, Hirano K, Honda R, Ku ki I, Takanashi JI, Takeuchi A, Fukasawa T, Seiwa C, Harada A, Yachi Y, Higashiyama H, Terash ima H, Kumagai T, Hada S, Abe Y, Miyagi E, Uchiyama Y, Fujita A, Imagawa E, Azuma Y, Hamanak a K, Koshimizu E, Mitsuhashi S, Mizuguchi T, Takata A, Miyake N, Tsurusaki Y, Doi H, Nakashim a M, Saitsu H, Matsumoto N:	Prenatal clinical manifestation in individuals with <i>COL4A1/2</i> variants.	<i>J Med Genet</i>	58	505–513	2021
Morichi S, Ishida Y, Yamanaka G, <u>Kato M</u> , Kawashima H	Epileptic encephalopathy patien ts with <i>SCN2A</i> variant initiated by neonatal seizure.	<i>Pediatr Int</i>	63	971–972	2021
Watanabe K, Nakashima M, Kumada S, Mashimo H, Enokizono M, Yam ada K, <u>Kato M</u> , Saitsu H	Identification of two novel de novo <i>TUBB</i> variants in cases wit h brain malformations: case rep orts and literature review.	<i>J Hum Genet</i>	66	1193–11 97	2021

Kobayashi Y, Tohyama J, Takahashi Y, Goto T, Haginoya K, Inoue T, Kubota M, Fujita H, Honda R, Ito M, Kishimoto K, Nakamura K, Sakai Y, Takanashi JI, Tanaka M, Tanda K, Tominaga K, Yoshioka S, <u>Kato M</u> , Nakashima M, Saitsu H, Matsumoto N	Clinical manifestations and epilepsy treatment in Japanese patients with pathogenic <i>CDKL5</i> variants.	<i>Brain Dev</i>	43	505-514	2021
Fatima A, Hoeber J, Schuster J, Koshimizu E, Maya-Gonzalez C, Keren B, Mignot C, Akram T, Alizadeh Z, Miyatake S, Tanigawa J, Koike T, <u>Kato M</u> , Murakami Y, Abdulrahman U, Ali MA, Fadoul R, Laan L, Castillejo-Lopez C, Liik M, Jin Z, Birnir B, Matsumoto N, Baig SM, Klar J, Dahl N	Monoallelic and bi-allelic variants in <i>NCDN</i> cause neurodevelopmental delay, intellectual disability, and epilepsy.	<i>Am J Hum Genet</i>	108	739-748	2021
Arisaka A, Nakashima M, Kumada S, Inoue K, Nishida H, Mashimo H, Kashii H, <u>Kato M</u> , Maruyama K, Okumura A, Saitsu H, Matsumoto N, Fukuda M	Association of early-onset epileptic encephalopathy with involuntary movements - Case series and literature review.	<i>Epilepsy Behav Rep</i>	15	100417	2021

Miyatake S*, <u>Kato M</u> *, Kumamoto T, Hirose T, Koshimizu E, Matsui T, Takeuchi H, Doi H, Hamada K, Nakashima M, Sasaki K, Yamashita A, Takata A, Hamanaka K, Satoh M, Miyama T, Sonoda Y, Sasazuki M, Torisu H, Hara T, Sakai Y, Noguchi Y, Miura M, Nishimura Y, Nakamura K, Asai H, Hino kuma N, Miya F, Tsunoda T, Togawa M, Ikeda Y, Kimura N, Amemiya K, Horino A, Fukuoka M, Ikeda H, Merhav G, Ekhilevitch N, Miura M, Mizuguchi T, Miyake N, Suzuki A, Ohga S, Saitsu H, Takahashi H, Tanaka F, Ogata K, Ohtaka-Maruyama C, Matsumoto N (*co-first author)	De novo <i>ATPIA3</i> variants cause poly microgyria.	<i>Sci Adv</i>	7	eabd2368	2021
Mizuno T, Miyata R, Hojo A, Tamura Y, Nakashima M, Mizuguchi T, Matsumoto N, <u>Kato M</u>	Clinical variations of epileptic syndrome associated with <i>PACS2</i> variant.	<i>Brain Dev</i>	43	343-347	2021
Itai T, Hamanaka K, Sasaki K, Wagner M, Kotzaeridou U, Brosse I, Ries M, Kobayashi Y, Tohyama J, <u>Kato M</u> , Ong WP, Chew HB, Redthanelu K, Ranza E, Blanc X, Uchiyama Y, Tsuchida N, Fujita A, Azuma Y, Koshimizu E, Mizuguchi T, Takata A, Miyake N, Takahashi H, Miyagi E, Tsurusaki Y, Doi H, Taguri M, Antonarakis SE, Nakashima M, Saitsu H, Miyatake S, Matsumoto N	De novo variants in <i>CELF2</i> that disrupt the nuclear localization signal cause developmental and epileptic encephalopathy.	<i>Hum Mutat</i>	42	66-76	2021

大野綾香, 藤井裕士, 佐藤友紀, 谷本綾子, 山根侑子, 二神良治, 吉野修司, 下藺広行, 松原啓太, 岡野里香, 浅井秀幸, 日隈のどか, <u>加藤光広</u>	<i>ATP1A3</i> 変異を認める発達性てんかん性脳症.	日本小児科学会誌	125	612-618	2021
Oguro K, Shimazaki K, Yokota H, Onuki Y, Murashima Y, <u>Kawai K</u> , Muramatsu SI.	Global brain delivery of neuroleptigin 2 gene ameliorates seizure attacks in a mouse model of epilepsy.	J Gene Med	24	e3402	2022
Mikuni N, Usui N, Otsubo H, <u>Kawai K</u> , Kishima H, Maehara T, Minamide S, Yamamoto T.	Current status and future objectives of surgical therapies for epilepsy in Japan.	Neurol Med Chir (Tokyo)	61	619-628	2022
Fukuoka M, <u>Kuki I</u> , Hattori Y, Taniuchi H, Horino A, Nukui M, Inoue T, Okazaki S, Kawawaki H, Kunihiro N, Uda T, Inoue T, Takahashi Y.	A case of focal cortical dysplasia type IIa with pathologically suspected bilateral Rasmussen syndrome.	Brain Dev.	28	Online ahead of print.	2022
Yamamoto N, Okazaki S, <u>Kuki I</u> , Yamada N, Nagase S, Nukui M, Inoue T, Kawakita R, Yorifuji T, Hoshina T, Seto T, Yamamoto T, Kawawaki H.	Possible critical region associated with late-onset spasms in 17p13.1-p13.2 microdeletion syndrome: a report of two new cases and review of the literature.	Epileptic Disord.	28	Online ahead of print.	2022
<u>Kuki I</u> , Inoue T, Nukui M, Okazaki S, Kawawaki H, Ishikawa J, Yamamoto K, Togawa M, Ujiro A, Rinkai H, Kunihiro N, Uda T, Shiomi M.	Longitudinal electroencephalogram findings predict acute neurological and epilepsy outcomes in patients with hemorrhagic shock and encephalopathy syndrome.	Epilepsy Res	181	106870	2022
Yamamoto N, <u>Kuki I</u> , Nagase S, Inoue T, Nukui M, Okazaki S, Kunihiro N, Uda T, Fukuoka M, Kubota J, Hamano SI, Sakuma H, Kawawaki H.	Subtotal hemispherotomy for late-onset spasms after anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-positive acute haemorrhagic leukoencephalitis.	Epileptic Disord.	23	957-960	2021
Yamamoto N, <u>Kuki I</u> , Nagase S, Inoue T, Nukui M, Okazaki S, Furukuchi Y, Adachi K, Nanba E, Sakurai N, Kawawaki H.	A case of infantile Tay-Sachs disease with late onset spasms.	Brain Dev.	43	661-665	2021

Horita T, Inoue T, <u>Kuki I</u> , Nagase S, Yamamoto N, Yamada N, Okui K, Nukui M, Okazaki S, Amo K, Kawawaki H, Sakuma H, Togawa M.	A case of bilateral limbic and recurrent unilateral cortical encephalitis with anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody positivity.	Brain Dev.	44	254-258	2022
Sasaki T, Uda T, <u>Kuki I</u> , Kunihiro N, Okazaki S, Niida Y, Goto T.	TSC2 somatic mosaic mutation, including extra-tumor tissue, may be the developmental cause of solitary subependymal giant cell astrocytoma.	Childs Nerv Syst.	38	77-83	2022
<u>Kuki I</u> , Inoue T, Nukui M, Okazaki S, Kawawaki H, Ishikawa J, Amo K, Togawa M, Ujiro A, Rinkai H, Shiomi M.	MRI findings at neurological onset predict neurological prognosis in hemorrhagic shock and encephalopathy syndrome.	J Neurol Sci	430	120010	2021
Yamamoto N, <u>Kuki I</u> , Nagase S, Inoue T, Nukui M, Okazaki S, Furuiichi Y, Adachi K, Nanba E, Sakurai N, Kawawaki H.	Reply to the letter: "A case of infantile Tay-Sachs disease with late onset spasms".	Brain Dev.	43	977-978	2021
Yamada N, Yamasaki K, Yamamoto N, <u>Kuki I</u> , Sakuma H, Hara J.	Chemotherapy-induced autoimmune-mediated encephalitis during germinoma treatment.	Brain Dev.	43	967-971	2021
Matsubara K, <u>Kuki I</u> , Yamamoto N, Nagase S, Inoue T, Nukui M, Okazaki S, Yamada Y, Kawawaki H.	Thyroid crisis mimicking clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion: A pediatric case report.	Brain Dev.	43	596-600	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 Neuro	8	645-655	2021
九鬼一郎.	症例から学ぶ小児神経の世界 急性脳と発達性脳炎と急性脳症の診療最前線.		54	20-26	2022

岡崎 伸, 山田 直紀, 永瀬 静香, 沖 啓祐, 温井 めぐみ, 井上 岳司, 九鬼 一郎, 川脇 壽.	ペランパネル投与でてんかん発作と睡眠障害が改善し生活の質の向上を得た3小児例.	診療と新薬	58	733-742	2021
岡崎 伸, 山田 直紀, 永瀬 静香, 沖 啓祐, 温井 めぐみ, 井上 岳司, 九鬼 一郎, 川脇 壽.	ペランパネルが焦点性発作とてんかん性スパズムに著効した脳症後てんかんの8歳女児例.	新薬と臨床	70	1510-1517	2021
Kobayashi K, Shibata T, Tsuchiya H, Akiyama T	Exclusion of the possibility of “false ripples” from ripple band high-frequency oscillations recorded from scalp electroencephalogram in children with epilepsy	Front Hum Neurosci		https://doi.org/10.3389/fnhum.2021.696882	2021
Yoshitomi S, Hamano SI, Hayashi M, Sakuma H, Hirose S, Ishii A, Honda R, Ikeda A, Imai K, Jin K, Kada A, Kakita A, Kato M, Kawai K, Kawakami T, Kobayashi K, Matsuishi T, Matsuo T, Nabatame S, Okamoto N, Ito S, Okumura A, Saito A, Shiraishi H, Shirozu H, Saito T, Sugano H, Takahashi Y, Yamamoto H, Fukuyama T, Kuki I, Inoue Y.	Current medico-psycho-social conditions of patients with West syndrome in Japan	Epileptic Disorders	23 (4)	579-589	2021
Kawano G, Yae Y, Sakata K, Yokochi T, Imagi T, Ohbu K, Matsuishi T.	Truncal instability and titubation in patients with acute encephalopathy with reduced subcortical diffusion	Front Neuro	12	12:740655. doi:10.3389/fneur.2021.740655.	2021

Kawano G, Yokochi T Nishikomori R, Watanabe Y, Ohbu K, Takahashi Y, Shintaku H, <u>Matsuishi T</u>	Rituximab Improved Epileptic Spasms and EEG Abnormalities in a Infant with West Syndrome and Anti-NMDAR Encephalitis Associated With APECED	Front Neuro	6	https://doi.org/10.3389/fneur.2021.679164	2021
Takeguchi R, Takahashi S, Akaba Y, Tanaka R, Nabatame S, Kurosawa K, <u>Matsuishi T</u> , Itoh M	Early diagnosis of MECP2 duplication syndrome: Insights from a nationwide survey in Japan	J Neurol Sci	422	https://doi.org/10.1016/j.jns.2021.117321	2021
Matsuhashi A, Matsuo T, Kumada S.	Incremental changes in interhemispheric functional connectivity after two-stage corpus callosotomy in a patient with subcortical band heterotopia.	Epilepsy Behav Rep.	18	100525	2022
Niwa R, Ayako I, Komori T, Matsuo T.	Symptomatic Change of an Intracranial Neuroepithelial Cyst 7 Years After Its Incidental Finding.	Brain Tumor Res Treat.	10(1)	34-37	2022
青天目信	【小児遺伝子疾患事典】代謝疾患 SLC2A1 (関連疾患: グルコーストランスポーター1欠損症)	小児科診療	81(11)	1566-1568	2021
Tanigawa J, Nabatame S, Tominaga K, Nishimura Y, Maegaki Y, Kinoshita T, Murakami Y, Ozono K.	High-dose pyridoxine treatment for inherited glycosylphosphatidylinositol deficiency.	Brain Dev	43(6)	680-7	2021

Kimizu T, Ida S, Okamoto K, Awa no H, Niba ETE, Wijaya YOS, Okas zaki S, Shimomura H, Lee T, Tome inaga K, Nabatame S, Saito T, H amazaki T, Sakai N, Saito K, Sh intaku H, Nozu K, Takeshima Y, Iijima K, Nishio H, Shinohara M.	Spinal Muscular Atrophy: Diagno sis, Incidence, and Newborn Scr tural Screen ing in Japan.	Int J Neonatol	3(45)	45	2021
Itai T, Miyatake S, Taguri M, N ozaki F, Ohta M, Osaka H, Morim oto M, Tandou T, Nohara F, Tak mi Y, Yoshioka F, Shimokawa S, Okuno-Yuguchi J, Motobayashi M, Takei Y, Fukuyama T, Kumada S, Miyata Y, Ogawa C, Maki Y, T ogashi N, Ishikura T, Kinoshita M, Mitani Y, Kanemura Y, Omi T, Ando N, Hattori A, Saitoh S, Kitai Y, Hirai S, Arai H, Ishi da F, Taniguchi H, Kitabatake Y, Ozono K, Nabatame S, Smigiel R, Kato M, Tanda K, Saito Y, I shiyama A, Noguchi Y, Miura M, Nakano T, Hirano K, Honda R, Ku ki I, Takanashi JI, Takeuchi A, Fukasawa T, Seiwa C, Harada A, Yachi Y, Higashiyama H, Terash ima H, Kumagai T, Hada S, Abe Y, Miyagi E, Uchiyama Y, Fujita A, Imagawa E, Azuma Y, Hamanak a K, Koshimizu E, Mitsuhashi S, Mizuguchi T, Takata A, Miyake N, Tsurusaki Y, Doi H, Nakashim a M, Saitsu H, Matsumoto N.	Prenatal clinical manifestation s in individuals with COL4A1/2 variants.	J Med Genet	58(8)	505-13	2021

Kubota T, Nabatame S, Sato R, Hama M, Nishiike U, Mochizuki H, Takahashi MP, Takeshima T.	Hemiplegic migraine type 2 caused by a novel variant within the P-type ATPase motif in ATP1A2 concomitant with a CACNA1A variant. Br	Brain Dev	43(9)	952-7	2021
Nabatame S	The anatomical and functional rationale for conducting dysphagia rehabilitation.	Pediatr Int	24(1)	e15091	2022
Satomura Y, Bessho K, Nawa N, Kondo H, Ito S, Togawa T, Yano M, Yamano Y, Inoue T, Fukui M, Onuma S, Fukuoka T, Yasuda K, Kimura T, Tachibana M, Kitaoka T, Nabatame S, Ozono K.	Novel gene mutations in three Japanese patients with ARC syndrome associated mild phenotypes: a case series.	JJ Med Case Rep	16(1)	60	2022
Kishimoto K, Nabatame S, Kagita ni-Shimono K, Kato M, Tohyama J, Nakashima M, Matsumoto N, Ozono K.	Ketogenic diet for focal epilepsy with SPTAN1 encephalopathy.	Epileptic Disord	In press		
Okumura A, Numoto S, Iwayama H, Azuma Y, Kurahashi H.	Carnitine supplementation prevents carnitine deficiency caused by pivalate-conjugated antibiotics in patients with epilepsy prescribed valproate	Epilepsy Behav	117	107883	2021
Okumura A, Takagi M, Numoto S, Iwayama H, Azuma Y, Kurahashi H.	Effects of l-carnitine supplementation in patients with childhood-onset epilepsy prescribed valproate	Epilepsy Behav	122	108220	2021
奥村章久	新生児発作	小児科診療	84増刊	478-482	2021
奥村章久	早期乳児てんかん性脳症(大田原症候群を含む)	小児内科	53	1650-1655	2021
Numoto S, Kurahashi H, Takagi M, Azuma Y, Iwayama H, Okumura A	Sodium channel blockers are effective for benign infantile epilepsy	Seizure	92	207-10	2021

Maki Y, Kidokoro H, Okumura A, Yamamoto H, Nakata T, Fukasawa T, Kubota T, Kawaguchi M, Suzuki T, Tanaka M, Okai Y, Sakaguchi Y, Ohno A, Negoro T, Takahashi Y, Natsume J	Repetitive sleep starts: An important differential diagnosis of infantile spasms	Epilepsy Behav	121	108075	2021
Suzuki T, Natsume J, Kumai S, Maki Y, Yamamoto H, Numoto S, Narahara S, Kubota T, Tsuji T, Kato T, Yamada K, Maruyama K, Okumura A, Takahashi Y, Kidokoro H	Effectiveness of lacosamide in children and young adults previously treated with other sodium channel blockers	Epilepsy Behav	125	108397	2021
Iwasaki, M., <u>Saito, T.</u> , Tsubota, A., Murata, T., Fukuoka, Y., & Jin, K.	Budget Impact Analysis of Treatment Flow Optimization in Epilepsy Patients: Estimating Potential Impacts with Increased Referral Rate to Specialized Care.	Journal of Health Economics and Outcomes Research	8(1)	80- 87	2021
Iwasaki, M., Iijima, K., Kawashima, T., Tachimori, H., Takayama, Y., Kimura, Y., Kaneko, Y., Ikegaya, N., Sumitomo, N., <u>Saito, T.</u> , Nakagawa, E., Takahashi, A., Sugai, K., & Otsuki, T.	Epilepsy surgery in children under 3 years of age: Surgical and developmental outcomes.	Journal of Neurosurgery: Pediatrics	28(4)	395- 403	2021
Yokosako, S., Muraoka, N., Watanabe, S., Kosugi, K., Takayama, Y., Iijima, K., Kimura, Y., Kaneko, Y., Sumitomo, N., <u>Saito, T.</u> , Nakagawa, E., & Iwasaki, M.	Corpus callosotomy in pediatric patients with non-lesional epileptic encephalopathy with electrical status epilepticus during sleep.	Epilepsy & Behavior Research	16	100463	2021
Nosadini M, Eyre M, <u>Sakuma H</u> , Dalmat J, Dale RC, *Lim M, et al.	Use and Safety of Immunotherapy in the Management of N-Methyl-d-Aspartate Receptor Antibody Encephalitis: A Meta-analysis.	JAMA Neurology	78	1333-1344.	2021

Nosadini M, Thomas T, <u>Sakuma H</u> , Dalmau J, Lim M, *Dale RC, et al.	International Consensus Recommendations for the Treatment of Pediatric NMDAR Antibody Encephalitis.	<i>Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.</i>	8	e1052	2021
*Nishida H, <u>Kohyama K</u> , Kumada S, Takanashi JI, Okumura A, <u>Horino A</u> , <u>Moriyama K</u> , <u>Sakuma H</u> .	Evaluation of the Diagnostic Criteria for Anti-NMDA Receptor Encephalitis in Japanese Children.	<i>Neurology.</i>	96	e2070-e2077.	2021
<u>Horino A</u> , *Kuki I, Inoue T, Kawawaki H, Shiomi M, * <u>Sakuma H</u> , et al.	Intrathecal dexamethasone therapy for febrile infection-related epilepsy syndrome.	<i>Ann Clin Transl Neurol.</i>	8	645-655	2021
*Yamanaka G, <u>Takamatsu T</u> , <u>Sakuma H</u> , Yoshimoto T, Kato M, Kawashima H, et al.	Interleukin-1 β in peripheral monocytes is associated with seizure frequency in pediatric drug-resistant epilepsy.	<i>J Neuroimmunol.</i>	352	577475	2021
Mizuguchi M, Ichiyama T, Imataka G, Okumura A, Goto T, <u>Sakuma H</u> , et al.	Guidelines for the diagnosis and treatment of acute encephalopathy in childhood.	<i>Brain Dev.</i>	43	2-31	2021
Okanishi T, Fujii Y, Sakuma S, Shiraishi H, Motoi H, Yazaki K, Enoki H, Fujimoto A.	Lacosamide monotherapy for the treatment of childhood epilepsy with centrotemporal spikes.	<i>Brain Dev.</i>		Feb 28: S0387-7604(22)00024-9. doi: 10.1016/j.braindev.2022.02.005.	2022

Saito H, Yazawa S, Shinozaki J, Murahara T, Shiraishi H, Matsuhashi M, Nagamine T.	Appraisal of definition of baseline length for somatosensory evoked magnetic fields.	J Neurosci Methods	May 2021	3109213. doi: 10.1016/j.jneumeth.2021.109213.	2021
Yagyu K, Hashimoto R, Shimojo A, Iwata M, Sueda K, Seki A, Shiraishi H, Saito T.	Development of a reading difficulty questionnaire for adolescents in Japanese.	Brain Dev.	May 2021	S0387-7604(21)00096-6. doi: 10.1016/j.braindev.2021.05.007.	2021
Kada A, Tohyama J, Shiraishi H, Takahashi Y, Nakagawa E, Akaiyama T, Saito AM, Inoue Y, Kato M.	A Single-Arm Open-Label Clinical Trial on the Efficacy and Safety of Sirolimus for Epileptic Seizures Associated with Focal Cortical Dysplasia Type I: A Study Protocol.	Kurume Med J.	2021	66(2) 115-120	2021
Eguchi K, Shirai S, Matsushima M, Kano T, Ichikawa T, Yamazaki K, Hamauchi S, Sasamori T, Seki T, Kitagawa M, Shiraishi H, Houkin K, Sasaki H, Yabe I.	Chronic deep brain stimulation reduces cortical β - γ phase amplitude-coupling in patients with Parkinson's disease.	Parkinsonism Relat Disord.	2021	1689 148-150	2021
Kinoshita A, Ohyama K, Tanimura S, Matsuda K, Kishino T, Negishi Y, Asahina N, Shiraishi H, Hosoki K, Tomiwa K, Ishihara N, Mishima H, Mori R, Nakashima M, Saitoh S, Yoshiura KI	Itpr1 regulates the formation of anterior eye segment tissues derived from neural crest cells.	Development	Aug 2021	ev.188755. doi: 10.1242/dev.188755.	2021

Kuroda N, Kubota T, Horinouchi T, Ikegaya N, Kitazawa Y, Kodama S, Matsubara T, Nagino N, Neshige S, Soga T, Sone D, Takayama Y, Kuramochi I, Kanemoto K, Ikeda A, Terada K, Goji H, Ohara S, Hagiwara K, Kamada T, Iida K, Ishikawa N, Shiraishi H, Iwata O, Sugano H, Iimura Y, Higashi T, Hosoyama H, Hanaya R, Shimotake A, Kikuchi T, Yoshida T, Shigeto H, Yokoyama J, Mukaino T, Kato M, Sekimoto M, Mizobuchi M, Aburakawa Y, Iwasaki M, Nakagawa E, Iwata T, Tokumoto K, Nishida T, Takahashi Y, Kikuchi K, Matsuura R, Hamano S, Yamanouchi H, Watanabe S, Fujimoto A, Enoki H, Tomoto K, Watanabe M, Takubo Y, Fukuchi T, Nakamoto H, Kubota Y, Kunii N, Shirota Y, Ishikawa E, Nakasato N, Maehara T, Inaji M, Takagi S, Enokizono T, Masuda Y, Hayashi T.	Risk factors for psychological distress in electroencephalography technicians during the COVID-19 pandemic: A national-level cross-sectional survey in Japan.	Epilepsy Behav.		Dec;125:108361. doi: 10.1016/j.yepbeh.2021.108361. Epub 2021 Oct 5.	2021
---	--	------------------------	--	--	-------------

Schoser B, Roberts M, Byrne B, J, Sitaraman S, Jiang H, Laforêt P, Toscano A, Castelli J, Dierschke J, Goldman M, van der Ploeg AT, Bratkovic D, Kuchipudi S, Mozaffar T, Kishnani PS, Sebok A, Pestronk A, Dominovic-Kovacevic A, Khan A, Korićnik B, Tard C, Lindberg C, Quinn C, Eldridge C, Bodkin C, Reyes-Leiva D, Hughes D, Stefanescu E, Salort-Campana E, Butler E, Bouhour F, Kim G, Papadimitrakis GK, Parenti G, Bartosik-Psujek H, Kushlaf H, Akihiro H, Lau H, Pedro H, Andersen H, Amadio H, Shiraishi H, Kobayashi H, Tarnev I, Vengoechea J, Avelar J, Shin JH, Cauci J, Alonso-Pérez J, Janszky J, Berthiaume J, Cornelia K, Gutschmidt K, Claeys K, Molnar MJ, Wencel M, Tarnopolsky M, Dimachkie M, Tchan M, Freimer M, Longo N, Vidal-Fernandez N, Musumeci O, Goker-Alpan O, Deegan P, Clemens PR, Roxburgh R, Henderson R, Hopkin R, Sacconi S, Fecarotta S, Attarian S, Wenninger S, Dearmeyer S, Hiwot T, Burrow T, Ruck T, Sawada T, Laszlo V, Löscher W, Chien YH.	Safety and efficacy of cipaglucosidase alfa plus miglustat vol. 10. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00331-8.	Lancet Neurol		Dec ;2021 (12):1027-1037. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00331-8.	
---	---	---------------	--	--	--

Ueda Y, Fujishige S, Goto T, K imura S, Namatame N, Narugami M, Nakakubo S, Nakajima M, Egawa wa K, Kaneko N, Nakayama K, Hi shimura N, Yamaguchi T, Nakamu ra A, Shiraishi H.	Adrenal function during long-term ACTH therapy for patients with developmental and epileptic encephalopathy.	Epilepsia Open		Dec 4. doi: 10.1002/epi.4.12566	2021
Kato M, Kada A, Shiraishi H, T ohyama J, Nakagawa E, Takahashi i Y, Akiyama T, Kakita A, Miyake ke N, Fujita A, Saito AM, Inoue e Y.	Sirolimus for epileptic seizures associated with focal cortical dysplasia type II.	Ann Clin Transl Neuro	9(2)	181-192.	2021
白石秀明	学童期のてんかん、発作症状	小児科診療	84	37-43	2021
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	小児科	62	1351-1356	2021
Shirozu H, Masuda H, Kameyama S.	Long-term seizure outcomes in patients with hypothalamic hamartoma treated by stereotactic radiofrequency thermocoagulation.	Epilepsia	62(11)	2697-2706	2021
白水洋史, 増田 浩, 亀山茂樹	視床下部過誤腫治療における外国人診療体制について	小児の脳神経	46 (4)	297-302	2021
Sugano H, Iimura Y, Igarashi A, Nakazawa M, Suzuki H, Mitsuhashi T, Nakajima M, Higo T, Ueda T, Nakanishi H, Nijima S, Karagiozov K, Arai H	Extent of Leptomeningeal Capillary Malformation is Associated with Severity of Epilepsy in Sturge-Weber Syndrome	Pediatr Neurol.	117	64-71	2021
Sugano H, Iimura Y, Suzuki H, T amrakar S, Mitsuhashi T, Higo T, Ueda T, Nishioka K, Karagioz ov K, Nakajima M.	Can intraoperative electrocorticography be used to minimize the extent of resection in patients with temporal lobe epilepsy associated with hippocampal sclerosis?	J Neurosurg	3	1-8	2021

Fukumori K, Yoshida N, Sugano H, Nakajima M, Tanaka T.	Epileptic Spike Detection Using Neural Networks with Linear-Phase Convolutions.	IEEE J Biom	6	doi: 10.1109/JBHI.2021.3102247	2021
Tomita H, Kamagata K, Andica C, Uchida W, Fukuo M, Waki H, Sugano H, Tange Y, Mitsuhashi T, Lukies M, Hagiwara A, Fujita S, Wada A, Akashi T, Murata S, Hartada, M, Aoki S, Naito H.	Connectome analysis of male world-class gymnasts using probabilistic multishell, multitissue constrained spherical deconvolution tracking	J Neurosci Res.	99	2558-2572	2021
Kuroda N, Kubota T, Horinouchi T, Ikegaya N, Kitazawa Y, Kodama S, Matsubara T, Nagino N, Nesbidge S, Soga T, Sone D, Takayama Y, Kuramochi I.	Risk factors for psychological distress in electroencephalography technicians during the COVID-19 pandemic	Epilepsy Behav.	125	108361	2021
Iimura Y, Sugano H, Mitsuhashi T, Ueda T, Karagiozov K, Abe S, Otsubo H.	Case Report: Subtotal Hemispherotomy Modulates the Epileptic Symptoms in Aicardi Syndrome.	Front Neuro	24	683-729	2021
Iimura Y, Mitsuhashi T, Suzuki H, Ueda T, Nishioka K, Otsubo H, Sugano H.	Delineation of the epileptogenic zone by Phase-amplitude coupling in patients with Bottom of Sulcus Dysplasia	Seizure	94	23-25.	2022
Iimura Y, Sugano H, Ueda T, Matsuda S, Karagiozov K, Tsunemi T, Takanashi M, Shimada T, Maruyama S, Otsubo H	Relapse of Herpes Simplex Encephalitis by Epilepsy Surgery 35 Years after the First Infection: A Case Report and Literature Review.	NMC Case Rep J.	8	235-240.	2021
Suzuki H, Otsubo H, Yokota N, Nishijima S, Go C, Carter Snead J, Ochi A, Rutka JT, Mohariy M.	Epileptogenic modulation index and synchronization in hypsarrhythmia of West syndrome secondary to perinatal arterial ischemic stroke.	Clin Neurol Physiol	132	1185-1193	2021

Go Kawano, Takaoki Yokochi, Ryuta Nishikomori, Yoriko Watanabe, Keizo Ohbu, <u>Yukitoshi Takahashi</u> , Haruo Shintaku, Toyojiro Matsushima	Case Report: Rituximab Improved Epileptic Spasms and EEG Abnormalities in an Infant With West Syndrome and Anti-NMDAR Encephalitis Associated With APECED.	Front. Neurol	12	679164	2021
Matthias Sauter, Elena Belousova, Mirjana P. Benedik, Tom Carter, Vincent Cottin, Paolo Curatolo, Maria Dahlin, Lisa D'Amato, Guillaume B. d'Augères, Peter J. de Vries, José C. Ferreira, Martha Feucht, Carla Fladrowski, Christoph Hertzberg, Szymon Jozwiak, John A. Lawson, Alfons Macaya, Ruben Marques, Rima Nabbout, Finbar O'Callaghan, Jiong Qin, Valentin Sander, Seema Shah, <u>Yukitoshi Takahashi</u> , Renaud Touraine, Sotiris Youssouf, Bernard Zonnenberg, Anna Jansen, J. Chris Kingswood	on behalf of the TOSCA Consortium and TOSCA Investigators, Rare manifestations and malignant seizures in tuberous sclerosis complex: Findings from the Tuberous Sclerosis registry to increase disease awareness (TOSCA)	Orphanet J Rare Dis	16	301	2021
<u>Yukitoshi Takahashi</u> , Akiko Oota, Jun Tohyama, Tomoko Kirino, Yumi Fujiwara, Chizuru Ikeda, Shigeki Tanaka, Jyunya Takahashi, Toshihiko Shinoki, Hiroshi Hiraga, Takushi Inoue, Hiroshi Fujita, Motoki Bonno, Masayoshi Nagao, Hideo Kaneko	Different pharmacoresistance of focal epileptic spasms, generalized epileptic spasms, and generalized epileptic spasms combined with focal seizures	Epilepsia	13	12560	2021

Ayumi MATSUMOTO, Karin KOJIMA, Fuyuki MIYA, Akihiko MIYAUCHI, Kazuhisa WATANABE, Sadahiko IWAMOTO, Kensuke KAWAI, Mitsuhiko KATO, <u>Yukitoshi TAKAHASHI</u>, Takanori YAMAGATA Ayumi MATSUMOTO, Karin KOJIMA, Fuyuki MIYA, Akihiko MIYAUCHI, Kazuhisa WATANABE, Sadahiko IWAMOTO, Kensuke KAWAI, Mitsuhiko KATO, <u>Yukitoshi TAKAHASHI</u>, Takanori YAMAGATA	Two cases of DYNC1H1 mutations with intractable epilepsy	Brain & Development	43(8)	857-862.	2021
Rima Nabbout, Elena Belousova, Mirjana Perkovic Benedik, Tom Cs, Vincent COTTIN, Paolo Cuatrecasas, Maria Dahlin, Lisa D'Amico, Guillaume Beaure D'augères, Petrus J de Vries, José C Ferreira, Martha Feucht, Carla Fladrowski, Christoph Hertzberg, Sergiusz Jozwiak, John Anthony Lawson, Alfons Macaya, Ruben Marques, Finbar Joseph O'Callaghan, Jiong Qin, Matthias Sauter, Seema Hemang Shah, <u>Yukitoshi Takahashi</u>, Renaud Touraine, Sotirios Youroukos, Bernard Zonnabend, Anna C Jansen, J Chris Kingswood	Historical Patterns of Diagnosis, Treatments and Outcome of Epilepsy Associated with Tuberous Sclerosis Complex: Results from TOSCA Registry	Front Neuro	12	697467.	2021

Naoto Kuroda, Takafumi Kubota, Toru Horinouchi, Naoki, Ikegaya, Yu Kitazawa, Satoshi Kodama, Teppei Matsubara, Naoto Nagino, Shuichiro Neshige, Temma Soga, Daichi Sone, Yutaro Takayama, Izumi Kuramochi, Kousuke Kanemoto, Akio Ikeda, Kiyohito Terada, Hiroko Goji, Shinji Ohara, Takashi Kamada, Koji Iida, Nobutsune Ishikawa, Hideaki Shiraiishi, Osato Iwata, Yasushi Iimura, Takuichiro Higashi, Hiroshi Hosoyama, Ryosuke Hanaya, Akihiro Shimotake, Takayuki Kikuchi, Takeshi Yoshida, Jun Yokoyama, Takahiko Mukaino, Masaaki Kato, Masanori Sekimoto, Masahiro Mizobuchi, Yoko Aburakawa, Masaki Iwasaki, Eiji Nakagawa, Tomohiro Iwata, Kentaro Tokumoto, Takuji Nishida, <u>Yukitoshi Takahashi</u> , Kenjiro Kikuchi, Ryuki Matsuura, Shin-ichiro Hamano, Hideo Yamanouchi, Satsuki Watanabe, Ayataka Fujimoto, Hideo Enoki, Kyoichi Tomoto, Youji Takubo, Toshihiko Fukuchi, Yuichi Kubota, Naoto Kunii, Yuichiro Shirota, Eiichi Ishikawa, Nobukazu Nakasato, Taketoshi Maebara, Motoki Inaji, Shunsuke Takagi, Takashi Enokizono, Yosuke Masuda, Takahiro Hayashi	Risk factors for psychological distress in electroencephalography technicians during the COVID-19 pandemic: A national-level cross-sectional survey in Japan	Epilepsy & Behavior	125	108361	2021
Takuji Nishida, Naotaka Usui, Yushi Inoue, and <u>Yukitoshi Takahashi</u>	Psychiatric outcome of temporal lobe epilepsy surgery	Epilepsy & Behavior	122	108216	2021

Naoki Nitta, Naotaka Usui, Akihiko Kondo, Takayasu Tottori, Kiyohito Terada, Yoshinobu Kasahara, <u>Yukitoshi Takahashi</u> , Kazuhiko Nozaki, Yushi Inoue	Neuropsychological outcomes after frontal lobectomy to treat intractable epilepsy	Epilepsy & Behavior	123	108240	2021
Yoshiaki Yamamoto, Yuka Shiratani, Shoko Asai, Naotaka Usui, Takuji Nishida, Katsumi Imai, Yoshiyuki Kagawa, <u>Yukitoshi Takahashi</u>	Risk factors for psychiatric adverse effects associated with perirhinal cortex resection: a case report, in press.	Epilepsy & Behavior			in press
Titaporn Thamcharoenwiprasit, <u>Yukitoshi Takahashi</u> , Nobusuke Kimura, Kazumi Matsuda, Naotaka Usui	Localizing and lateralizing value of seizure onset pattern on surface EEG in FCD type II	Pediatric Neurology			in press
Yoshiaki Yamamoto, Yushi Inoue, Naotaka Usui, Katsumi Imai, Yoshiyuki Kagawa, <u>Yukitoshi Takahashi</u>	Therapeutic drug monitoring for levetiracetam in Japanese patients with epilepsy: focus on drug interactions, tolerability, and clinical effectiveness	Therapeutic Drug Monitoring		doi: 10.1097/FTD.0000000000000977	2022
<u>高橋幸利</u> 、井田久仁子、水谷聡志、松丸重人、石田倫也	てんかんの定義と歴史	小児内科	53 (10)	1511-1515	2021
鈴木祐、櫻井謙三、内野賢治、井上健夫、 <u>高橋幸利</u> 、長谷川泰弘、山野嘉久	免疫チェックポイント阻害薬の関連が示唆された髄膜炎の1例	日本老年医学雑誌、	58	624-629	2021
<u>高橋幸利</u> 、松丸重人、石田倫也、井田久仁子	自己免疫性脳炎・脳症の診断・治療の本邦での現状	脳神経内科	96 (3)	1-7	2022
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、 <u>高橋幸利</u> 、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
<u>高橋卓巳</u> 、荒井三記子、 <u>高橋幸利</u> 、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、北原光	Methyl-prednisolone pulse療法後脳と発達 に治療終結に至った難治てんかんの1例				印刷中
高橋幸利、水谷聡志、松丸重人、石田倫也、井田久仁子	Rasmussen脳炎	日本臨床：免疫性神経疾患（第2版）－基礎・臨床研究の最新知見－			印刷中
福岡正隆、高橋幸利、山口解冬、福山哲広、西村成子、高尾恵美子、笠井理沙、榎田かおる	Rasmussen症候群38例における髄液granzyme Bの検討	脳と発達			印刷中
高橋幸利、井田久仁子、石田倫也、松丸重人、水谷聡志	自己免疫性脳炎の歴史と展望	神経治療学			印刷中
高橋幸利、井田久仁子、石田倫也、松丸重人、水谷聡志	自己免疫性脳炎の歴史と展望	神経治療学			印刷中
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	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 Research	170	106553	2021
Inoue Y, Liao W, Wang X, Du X, Tennigkeit F, Sasamoto H, Osaka T, Hoshii N, Yuen N, Hong Z.	Safety and efficacy of adjunctive lacosamide in Chinese and Japanese adults with epilepsy and focal seizures: A long-term, open-label extension of a randomized, controlled trial.	Epilepsy Research	176	106705	2021

Sato W, Usui N, Sawada R, Kond o A, Toichi M, Inoue Y	Impairment of emotional expres sion detection after unilatera l medial temporal structure re section	Sci Rep	11	20617	2021
Inoue Y, Sumitomo K, Matsutani K, Ishii M	Evaluation of real-world effec tiveness of perampanel in Japaisord nese adults and older adults w ith epilepsy	Epileptic D	24	123-132	2022
Inoue Y, Hamano SI, Hayashi M, Sakuma H, Hirose S, Ishii A, Honda R, Ikeda A, Imai K, Jin K, Kada A, Kakita A, Kato M, Ki awai K, Kawakami T, Kobayashi K, Matsuishi T, Matsuo T, Naba tame S, Okamoto N, Ito S, Okum ura A, Saito A, Shiraishi H, S hirozu H, Saito T, Sugano H, T akahashi Y, Yamamoto H, Fukuya ma T, Kuki I.	Burden of seizures and comorbi dities in patients with epilep sy: a survey based on the tert iary hospital-based Epilepsy S yndrome Registry in Japan	Epileptic D	24(1)	82-94	2022

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3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 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☒	☐	☒	静岡てんかん・神経医療センター	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
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	☐	☒	☐		☐
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:)	☐	☒	☐		☐

(※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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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4年3月23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 中村 宗一郎（公印省略）

次の職員の令和3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 （所属部署・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）
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（※3）	☐	☒	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
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	☐	☒	☐		☐
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： ）	☐	☒	☐		☐

（※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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ （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 ☒ 無 ☐ （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 ☒ 無 ☐ （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 ☐ 無 ☒ （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 4 年 3 月 15 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3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 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☒	☐	☒	静岡てんかん・神経医療センター	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
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	☐	☒	☐		☐
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:)	☐	☒	☐		☐

(※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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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 京都大学
所属研究機関長 職 名 医学研究科長
氏 名 岩井 一宏

次の職員の令和3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 (所属部署・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 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☐ 有 ☒ 無	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐ 有 ☒ 無	☐		☐
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	☐ 有 ☒ 無	☐		☐
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：)	☐ 有 ☒ 無	☐		☐

(※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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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 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3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 (所属部署・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 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☒ ☐	☒	静岡てんかん・神経医療センター	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐ ☒	☐		☐
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	☐ ☒	☐		☐
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:)	☐ ☒	☐		☐

(※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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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 4 年 3 月 30 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国際医療福祉大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 大友 邦

次の職員の令和3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 (所属部署・職名) 福岡保健医療学部・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 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☒ ☐	☒	国際医療福祉大学	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐ ☒	☐		☐
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	☐ ☒	☐		☐
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:)	☐ ☒	☐		☐

(※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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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 4 年 2 月 22 日

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3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 希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)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針(※3)	☒	☐	☒	東京女子医科大学	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
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	☐	☒	☐		☐
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：)	☐	☒	☐		☐

(※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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (有の場合はその内容 :)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東北大学

所属研究機関長 職 名 総長

氏 名 大野 英男

次の職員の令和3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 (所属部署・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 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☒ ☐	☒	東北大学	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐ ☒	☐		☐
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	☐ ☒	☐		☐
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:)	☐ ☒	☐		☐

(※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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (有の場合はその内容: 研究実施の際の留意点を示した)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和4年3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
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3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 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☒	☐	☒	静岡てんかん・神経医療センター	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
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	☐	☒	☐		☐
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:)	☐	☒	☐		☐

(※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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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 4 年 3 月 1 6 日

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

次の職員の令和3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 (所属部署・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 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☒ ☐	☒	新潟大学	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐ ☒	☐		☐
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	☐ ☒	☐		☐
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:)	☐ ☒	☐		☐

(※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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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 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3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) 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 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☒ ☐	☒	昭和大学医学部	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐ ☒	☐		☐
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	☐ ☒	☐		☐
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:)	☐ ☒	☐		☐

(※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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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 自治医科大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 永井 良三

次の職員の令和3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 (所属部署・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 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☒ ☐	☒	自治医科大学	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐ ☒	☐		☐
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	☐ ☒	☐		☐
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：)	☐ ☒	☐		☐

(※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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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 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3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 (所属部署・職名) 神経科・科長
- (氏名・フリガナ) 菊池 健二郎・キクチ ケンジロウ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☐ 有 ☒ 無	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐ 有 ☒ 無	☐		☐
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	☐ 有 ☒ 無	☐		☐
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:)	☐ 有 ☒ 無	☐		☐

(※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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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 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 3 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 (所属部署・職名) 小児脳神経内科・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 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☐ 有 ☒ 無	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐ 有 ☒ 無	☐		☐
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	☐ 有 ☒ 無	☐		☐
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：)	☐ 有 ☒ 無	☐		☐

(※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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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4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

次の職員の令和3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 (所属部署・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 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☒ ☐	☒	岡山大学	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐ ☒	☐		☐
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	☐ ☒	☐		☐
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:)	☐ ☒	☐		☐

(※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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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 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3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 (所属部署・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 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☒ ☐	☒	久留米大学	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐ ☒	☐		☐
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	☐ ☒	☐		☐
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：)	☐ ☒	☐		☐

(※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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (有の場合はその内容：)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東京都立神経病院
所属研究機関長 職 名 院長
氏 名 高橋 一司

次の職員の令和3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 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☒	☐	☒	東京都立神経病院	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
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	☐	☒	☐		☐
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:)	☐	☒	☐		☐

(※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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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4年2月14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 熊ノ郷 淳

次の職員の令和3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 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☐	☒	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
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	☐	☒	☐		☐
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:)	☐	☒	☐		☐

(※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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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 4 年 3 月 29 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3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 (所属部署・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 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☒ ☐	☒	愛知医科大学	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐ ☒	☐		☐
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	☐ ☒	☐		☐
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：)	☐ ☒	☐		☐

(※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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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4年3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
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3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 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☒	☐	☒	静岡県てんかん・神経医療センター	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
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	☐	☒	☐		☐
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:)	☐	☒	☐		☐

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

データベース構築・登録・解析としての役割のため、代表者施設の倫理審査委員会で審議

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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3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 (所属部署・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 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☒ ☐	☒	国立精神・神経医療研究センター	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐ ☒	☐		☐
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	☐ ☒	☐		☐
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：)	☐ ☒	☐		☐

(※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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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4年 3月 16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3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 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☒ ☐	☒	東京都医学総合研究所	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐ ☒	☐		☐
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	☐ ☒	☐		☐
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:)	☐ ☒	☐		☐

(※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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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4年3月7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3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 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☒	☐	☒	自主臨床研究審査委員会	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
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	☐	☒	☐		☐
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:)	☐	☒	☐		☐

(※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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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 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 太平 徹郎

次の職員の令和3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 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☒	☐	☒	西新潟中央病院	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
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	☐	☒	☐		☐
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：)	☐	☒	☐		☐

(※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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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4年 4月 1日

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3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 (所属部署・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 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☒ ☐	☒	順天堂大学	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐ ☒	☐		☐
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	☐ ☒	☐		☐
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:)	☐ ☒	☐		☐

(※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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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4年3月15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3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 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☒	☐	☒	静岡てんかん・神経医療センター	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
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	☐	☒	☐		☐
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：)	☐	☒	☐		☐

(※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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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。