

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2年度～令和4年度 総合研究報告書

研究代表者 井 上 有 史

令和5（2023）年3月

## 目 次

I. 総合研究報告	
稀少てんかんに関する包括的研究	1
井上有史	
(資料1) 132先天性核上性球麻痺の診療ガイドライン (第2版)	24
(資料2) 135アイカルディ症候群の診療ガイドライン (第2版)	33
(資料3) 138神経細胞移動異常症の診療ガイドライン (第2版)	46
(資料4) 視床下部過誤腫診断基準案	64
(資料5) ビタミンB6依存性てんかん診断基準案	67
(資料6) 染色体異常とてんかん分類の分布	69
(資料7) RES-R登録状況	70
(資料8) レジストリ横断登録のまとめ	73
(資料9) 死因登録	83
(資料10) 指定難病と小児慢性特定疾病の対応状況	84
(資料11) てんかん症候群の診断と治療の手引き	86
(資料12) てんかんの難病ガイド	88
(資料13) 教育・啓発活動	92
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	98

# I. 総合研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

総合研究報告書

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、ミオクロニー欠伸てんかん、ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん、レノックス・ガストー症候群、ウエスト症候群、大田原症候群、早期ミオクロニー脳症、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん、片側痙攣片麻痺てんかん症候群、環状20番染色体症候群、ラスムッセン脳炎、PCDH19関連症候群、徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症、ランドウ・クレフナー症候群、スタージ・ウェーバー症候群、アンジェルマン症候群、進行性ミオクロノスステんかんを担当）として、疾患概要、診断基準、重症度分類、個票を検証、診療ガイドライン作成に取り組んだ。

新たに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。またさらなる病態像把握のため小児神経学会専門医に調査を行い、年少期の発作が経年的に減少する傾向があること、非てんかん性ミオクロノスが生活に支障することなどを明らかにした。

指定難病の10疾患（アイカルディ症候群、片側巨脳症、ミオクロニー欠伸てんかん、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る。また、指定難病に新たに1疾患（視床下部過誤腫症候群）を申請した。さらに指定難病につき、通知の変更に関する具体案を提出した。レノックス・ガストー症候群、ウエスト症候群、大田原症候群、早期ミオクロニー脳症、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかんについては、医師および患者に誤解を招かないように、また指定難病登録が円滑にすすむように、概要の大幅な修正を申請した。スタージ・ウェーバー症候群については、学会承認による診断基準と重症度分類の大きな変更を要請した。進行性ミオクロノスステんかんについても軽微な診断基準の変更を依頼した。指定難病の臨床調査個人票の修正を21疾患について申請した。可能なかぎり、書式の統一につとめた。また、難病情報センターの一般向け文書を全23疾患について改訂した。修正にあたり各患者家族会および日本てんかん協会に意見を求めた。



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ーヌス、外傷によるてんかん、各種遺伝子変異を持ちてんかんを発症する先天異常症候群）についても病状を分析し、ビタミンB6依存性てんかんと欠神を伴う眼瞼ミオクローヌスではアンケート調査を行い、診断基準案を作成した。自己免疫介在性脳炎については診断アルゴリズムを作成した。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ICAL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を作成し、学会の承認を得て公表した。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3815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／症候群がいくつ也存在し、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、86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た。約1/3の症例で遺伝子異常が同定された。4遺伝子で新規原因の可能性があり精査中である。病理組織の診断は70例／年で行われた。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、地域内の病院間格差の是正、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。てんかん診療を行っている成人診療科医師を対象に、移行医療に関する意識調査を行った。移行例未経験医師には受け入れに対する抵抗があり、詳細なてんかん治療経過や今後のてんかん治療方針、併存症や福祉に関する情報提供が紹介元の小児科医に求められた。てんかん重積状態の病院前治療としてのmidazolam 口腔用液は、呼吸抑制のリスクはあるも、即効性のある有効性の高い治療として医療機関に認知され、養育者からも5-7割程度の有効性が報告され、救命救急士等による実施が希望されるとともに、使用法に関する講習が要望されていた。ケトン食についての全国調査、患者家族会と溺水（入浴および水泳）に関するアンケート調査も行った。COVID-19の罹患および予防接種の影響について、ドラベ症候群とウエスト症候群の家族会に調査を行った。特にドラベ症候群では罹患および予防接種による発熱のために発作が誘発されることが多く、発作の悪化による緊急受診や入院もあり、発作誘発に留意した十分な情報提供・教育・啓発活動が重要であると考えられた。てんかんと関連の深い指定難病32疾患のうち28疾患は小児慢性特定疾病（または疾病群）と対応していたが、一部で病名の不一致や混乱が見られ、また小児慢性特定疾病に指定されているが指定難病に認定されていない疾患もあり、難病制度の整合性の改善が望まれる。

啓発活動は、対面もしくはオンラインで積極的に行った。てんかん発作を主症状とする難病および難病類縁疾患につき、日本てんかん学会ガイドライン作成委員会と共同で「てんかん症候群の診断と治療の手引き」（メディカルレビュー社）を作成した。また、一般啓発を目的とした「てんか

んの難病ガイド」を制作し、各機関・患者団体等に配布するとともに、ホームページにて公開した。

以上、指定難病23疾患につき、疾患概要、診断基準、重症度分類、臨床調査個人票、運用・利用状況を検証した。診断基準、疾患概要等、修正が必要な項目は要請を行った。小児慢性特定疾病から指定難病への円滑な移行が行われるよう、12疾患を小児慢性特定疾病に申請し、承認された。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、難病患児を有する家族生活および学校生活への影響、食事治療の現状を調査した。難病の教育・啓発活動の必要性を考察し、実践した。さらに他研究班との連携研究も行った。疾患レジストリ、死因研究は、遺伝子変異データベースとともに、今後もデータ蓄積が期待される。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名：

浜野晋一郎 埼玉県立小児医療センター神経科部長

福山哲広 信州大学医学部講師

本田涼子 長崎医療センター小児科医師

池田昭夫 京都大学大学院てんかん学教授

今井克美 静岡てんかん・神経医療センター副院長

石井敦士 福岡大学医学部教授

伊藤 進 東京女子医科大学医学部准講師

神 一敬 東北大院てんかん学分野准教授

嘉田晃子 名古屋医療センター臨床研究センター生物統計学研究室室長

柿田明美 新潟大学脳研究所神経病理学教授

加藤光広 昭和大学医学部小児科教授

川合謙介 自治医科大学脳神経外科教授

河野 剛 聖マリア病院小児科小児集中治療部診療部長

菊池健二郎 埼玉県立小児医療センター神経科科長

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

研究協力者氏名（主任研究者分）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20-3

0%は難治に経過する。主症状であるてんかん発作はその激越さ（突然の意識障害、転倒など）故に、また長期間の治療を必要とするが故に日常・社会生活への影響が大きい。難治例は早期発症の稀少な症候群あるいは原因疾患によるものが多い。希少てんかんの多くは乳幼児・小児期にてんかん性脳症を来し発達を重度に障害するため、発病機構の究明や有効な治療法および発病予防の開発とともに、発達や自立、家族を含む環境への配慮、医療の移行を含む地域での適切なケアのシステムが必要である。

「希少難治性てんかんのレジストリ構築による総合的研究」班（平成26年度～28年度）では、希少難治性てんかん症候群およびその原因疾患につきレジストリを構築し、全国規模で症例を集積し、さらに追跡調査を行って、我が国における希少難治性てんかんの病態、発達・併存障害、治療反応、社会生活状態に関する疫学的な根拠を得ることを目的とした。横断研究にて1316例の解析を行い、多くの患者が幼小児期に発病し（中央値2歳）、複数の発作型を有し（56%）、発作頻度が多く（27%で日単位）、併存症（知的37%、身体37%、精神13%、認知発達障害26%）を有している実態が明らかになった。また、51%で原因が不明であり、50%が特定の症候群に属していなかった。さらに、この横断研究登録期間に初発した症例もしくは診断移行した40症例を2年間追跡調査する縦断研究では、発作の改善および全般改善度はそれぞれ52%、55%、悪化は12%、5%であり、知的発達正常は20%にとどまり、半数で悪化が認められた。自閉症の合併は35%、異常神経所見は63%でみられ、1/3が寝たきりとなっていた。

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「希少てんかんに関する包括的研究」班（令和2年度～）は、これまでの研究を引き継ぐとともに、指定難病201を追加し、23疾患を対象として研究を行う。レジストリは4000例の登録を目標とする。特定の cohorts での二次調査、他のデータベースやレジストリとの統合も考慮する。海外を含めた積極的な情報収集とともに、これらの成果を、予後・治療効果、併存症、QOL・生活状態の判定に役立て、また軽症例の実態把握の検討にも活用する。なお、病理については中央診断を行い、またてんかんの死因についてのレジストリ登録を継続する。さらに遺伝子変異データベースを継続し、正確な診断に貢献する。診断基準、重症度分類、診療ガイドラインの見直しには、学会と連携して初年度よりとりかかった。難病の重症度の実態調査、患児の教育機関での実態、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)、ミオクロニー欠神てんかん(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、浜野、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、協力者・倉橋宏和)、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、浜野、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、協力者・江川潔)、進行性ミオクロノステんかん(309、池田)。これらの疾患につき、疾患概要、診断基準、重症度分類、臨床調査個人票、指定難病の運用状況・利用状況に問題がないかを包括的に検証し、最新の知見を導入するとともに、教育・啓発にも注力する。

さらに、希少性、難治性、併存症、日常・社会生活への影響を考慮し、てんかんが主要徴候

の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、電子的数据収集(Electronic Data Capture, EDC)システムを用いている(齋藤)。

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：齋藤、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、河野、福山、菅野)、既存のネットワークや患者団体等との連携(佐久間、本田、浜野、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研究班と連携した研究を行う。

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、患児の教育機関での実態、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ます。

## 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しない。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ICALディ症候群（指定難病135）、片側巨脳症（136）、ミオクロニー欠伸てんかん（142）、ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん（143）、大田原症候群（146）、早期ミオクロニー脳症（147）、遊走性焦点発作を伴う

乳児てんかん（148）、環状20番染色体症候群（150）、PCDH19関連症候群（152）、徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症（154）、およびビタミンB6依存性てんかん、視床下部過誤腫症候群の12疾患を小児慢性特定疾病に申請し、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。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が可能になった。

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）、ウエスト症候群（145）、大田原症候群（146）、早期ミオクロニー脳症（147）、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん（148）については、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。スタージ・ウェーバー症候群（157）については、学会承認による診断基準と重症度分類の大きな変更を提出した。海馬硬化を伴う内側側頭葉てんかん（141）および進行性ミオクロヌステんかん（309）についても診断基準の軽微な変更を行った。

視床下部過誤腫症候群を指定難病に新規申請した。

さらに、指定難病の臨床調査個人票の修正を、アICALディ症候群（135）、片側巨脳症（136）、限局性皮質異形成（137）、ドラベ症候群（140）、海馬硬化を伴う内側側頭葉てんかん（141）、ミオクロニー欠伸てんかん（142）、ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん（143）、レノックス・ガストー症候群（144）、ウエスト症候群（145）、大田原症候群（146）、早期ミオクロニー脳症（1

47), 遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん(148), 片側痙攣・片麻痺・てんかん症候群(149), 環状20番染色体症候群(150), ラスムッセン脳炎(151), 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), ランドウ・クレフナー症候群(155), スタージ・ウェーバー症候群(157), アンジェルマン症候群(201), 進行性ミオクロヌステんかん(309)について申請した。可能なかぎり、書式の統一につとめた。

難病情報センターの一般向け「病気の解説」／「よくある質問」については、片側巨脳症(136), 神経細胞移動異常症(138), ドラベ症候群(140), 海馬硬化を伴う内側側頭葉てんかん(141), ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん(143), 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), 片側痙攣・片麻痺・てんかん症候群(149), 環状20番染色体症候群(150), ラスムッセン脳炎(151), 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), ランドウ・クレフナー症候群(155), スタージ・ウェーバー症候群(157), アンジェルマン症候群(201), 進行性ミオクロヌステんかん(309)につき修正した、また、よくある質問もドラベ症候群(140), 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), 徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症(154), 進行性ミオクロヌステんかん(309)について修正した。修正にあたり各患者家族会および日本てんかん協会に意見を求めた。

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、日本小児神経学会および日本てんかん

学会の承認を得て公表した(資料1, 2, 3)。ラスムッセン脳炎(151)についてもガイドライン策定の準備をすすめた。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。また結節性硬化症(158)のてんかんについては、同学会結節性硬化症ガイドライン委員会(当班員参加)でACTH療法、VGBについてのCQを含む「結節性硬化症てんかん治療ガイドライン」を策定中である。

自己免疫介在性脳炎・脳症、異形成性腫瘍、CDKL5 遺伝子関連てんかん、血管奇形に伴うてんかん、ビタミンB6依存性てんかん、欠損を伴う眼瞼ミオクロヌスについては、難病申請を想定してデータの蓄積およびレビューを行っている。レット症候群、結節性硬化症、各種遺伝子変異をもちてんかんを発症する先天異常症候群などの疾患は他研究班が担当しているが、てんかんが疾患の主要徴候でもあるため、本研究班でもてんかんの側面に関して研究を継続している。

当班が担当している指定難病につき、調査研究の状況、問題点などを下に記す：

#### 132 先天性核上性球麻痺

CQを作成し、システムティックレビューを完了し、診療ガイドライン案を作成し、それを旧「傍シルビウス裂症候群」研究(平成23-25年度厚生労働科学研究費)班員に周知し、メール審議において討議した。班員の意見に応じ、一部を修正したものが日本小児神経学会にて承認された(資料1)。ホームページにて公開している(<https://www.res-r.com/>)。(加藤)

#### 135 アイカルディ症候群

レジストリで11例が登録されている。MINDS診療ガイドライン作成マニュアルに基

づき作成したCQに引き続き、ガイドラインの草案を作成し、班員が検討した。また家族会に意見を求めた。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、承認された(資料2)。ホームページにて公開している (<https://www.res-r.com/>)。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。指定難病ホームページ改訂にあたり Q&A の項目について患者家族会に意見を求めた。(加藤)

#### 136 片側巨脳症

レジストリには 37 症例が登録された。外科手術がおおよそ 7 割の症例で行われており、治療の主流である。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 45 人を対象(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。Vineland-2 による社会適応の総得点は、家族の QOL、片麻痺や自閉スペクトラム症の有無に相関が見られた。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の登録は 248 例に達している。登録時年齢は 0~67 歳(中間値 12 歳)で、おおよそ 8 割が焦点性、2 割が全般

性のてんかんであり、後者ではウエスト症候群が多い。おおよそ半数で外科治療が行われている。

最新の診断法、治療法、治療成績について文献を検索し、文献を収集して発表した。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。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(約 70%で転帰良好)、FCD の完全切除は転帰良好因子であった。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る。画像診断支援の工夫の報告が複数あるがガイドラインに採用できるほどの根拠はない。新しい治療としては本邦未承認のレーザー焼灼術の成績が報告され始めているが、症例数は一桁と未だ限られている。今後さらに検討が必要であるなお、令和 4 年 4 月に国際抗てんかん連盟(ILAE)の FCD 診断基準が改訂された。(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 型のて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

レジストリの登録は 90 例である。診療ガイドラインを新たに作成し、研究班員で討議し、滑脳症親の会の代表を通じて家族会全員に意見を求めた。一部を修正し、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て承認を得た(資料 3)。RES-R のホームページにて公開している。

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、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。(加藤)

#### 140 ドラベ症候群

レジストリの登録は 120 例である。本邦未承認薬の臨床試験についても本レジストリのデータ活用を検討している。

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 名について病態を調査したところ、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。

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

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 (2,501 病院に送付) 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)

静岡てんかん・神経医療センターで検査歴のあるドラベ症候群 190 名の MRI 所見を検討し、海馬硬化は 10 例 (5.3%) に認め、6 例は片側のみに、4 例は両側に認めた。海馬硬化を認めた最少年齢は 1 歳 11 か月で、年齢別では 10 歳未満の 2%、10 歳代の 6%、20 歳以上の 20%で海馬硬化を認めた。SCN1A 遺伝子解析をした 9 名中 7 名に変異を認め、すべて truncation 変異であった。海馬硬化以外には、限局性皮質形成異常と考えられる病変を 1 例、局在性白質高信号を 2 例、脳葉性高信号、片側橋の限局性高信号、両側の脳室周囲異所性灰白質を各 1 例に認めたが、いずれも臨床脳波学的にはてんかんの原因とは考えられなかった。てんかんの病因と関連ないと考えられる MRI 病変はドラベ症候群の除外診断項目に含まれるべきではないと考えられた。(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)

ドラベ症候群患者家族会に所属する 15 歳以下のドラベ症候群の患児 133 名の保護者を対象に、COVID-19 に関するウェブアンケート調査を実施した。発熱 (37.5°C 以上) による発作の誘発の既往は 97.7%にあり、COVID-19 罹



患（37.6%）による発熱は91.5%に認め、発熱による発作の誘発は67.4%であった。発作の悪化による臨時受診は22.2%、発作の群発・重積による緊急受診は22.7%、発作による入院は33.3%に認めた。COVID-19 予防接種の接種率は28.8%、接種後の発熱は20.0%～40.0%に認め、発熱による発作の誘発は3.6%～14.3%であり、発作の悪化、群発・重積による臨時・緊急受診は0%～7.4%、発作による入院は7.4%、であった。5歳以上の患児の59.6%は「接種の予定なし」と回答し、その理由として73.8%が「発作の誘発が心配」と回答した。また、5歳未満の患児では23.1%が「接種の希望なし」と回答し、その理由として83.3%が「発作の誘発が心配」と回答した。このようにドラベ症候群では感染症による発作誘発、緊急受診、入院率が高率であり、発作誘発に留意した十分な情報提供・教育・啓発活動が重要であると考えられた。（伊藤）

#### 141 海馬硬化を伴う内側側頭葉てんかん

レジストりに登録された症例は255例である。231例の内側側頭葉てんかん登録例の生活状況を調査したところ、てんかん発症年齢は中央値11歳（0-75歳）、知的能力は正常148例（64%）、33例（14%）が記憶障害を自覚し、53例（23%）に精神医学的併存症があった。発作（主体は意識減損発作95%）頻度は149例（65%）で月単位より多く、131例（57%）で外科治療を受けていた。160例（69%）は就学もしくは就業していたが、31例（13%）は障害就学/就労であり、35例（15%）は無職であった。なお、てんかんを専門とする看護師の日本での実態、海外での活動状況について論文を発表し、専門看護師の重要な役割について考察・啓発を行った（てんかん研究 2022;40:18-27、Epilepsy 2022;16:143-150）。

本疾患の手術の件数につき、全国のてんか

ん外科治療を行っている施設にアンケート調査を行い、27施設から回答を得て、結果を解析した。2013-2015年度には年間110例以上の手術が行われていたが、2016-2018年度では、年間100例に満たない状態である（図1）。

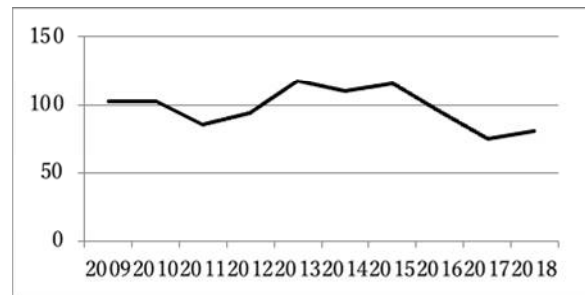


図1. 国内27施設での内側側頭葉てんかん手術数の年次推移

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

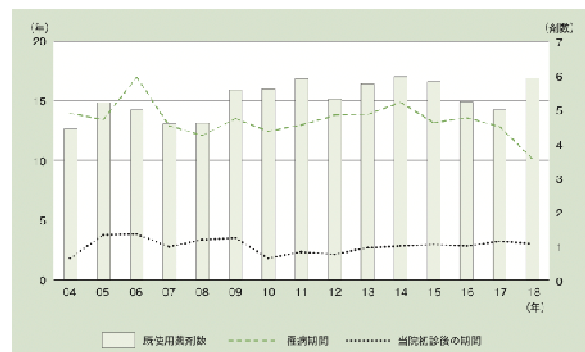


図2. てんかん外科術前カンファレンス時における平均罹病期間、既使用薬剤数（静岡てんかん・神経医療センターのデータより）

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

葉てんかん症例がまだ多く存在する可能性がある(臼井直敬。Epilepsy 2020; 14: 17-22)。

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

#### 142 ミオクロニー欠神てんかん

レジストリ登録は10人であった。登録症例10例の臨床病態、生活状況を調査したところ、てんかん発症年齢は中央値 6 歳(1-12 歳)、現在年齢は中央値 10 歳(5-14 歳)、知的に正常なのは4例で、2例が軽度、他は中等度以上の知的障害であった。3 例が自閉スペクトラムと診断された。2 例で感情障害がみられた。主発作(ミオクロニーを伴う欠神)の頻度は月単位以上が 5 例で、消失例もあった。6 例は普通就学していたが、4 例は支援校に通っていた。本疾患を小児慢性特定疾病に申請し、追加された。一般向け書籍「新てんかんテキスト」を作成した。(井上、研究協力者・池田浩子)

#### 143 ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん

登録例は25例である。データの揃った19例では、発症年齢は中央値2歳、知的発達は正常5例、軽度障害5、中等度4、重度3、最重度1で、自閉スペクトラム症が6例、中央値5歳の登録時には13例で週単位以上の発作があった。8例で強直間代発作も併せ持っていた。8例の学生のうち普通校姓は2例であった。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158例登録されている。141名のLGSの患者の特徴をまとめると、発症年齢は0-12歳と幅広い。発作型は複数あることが多かったが、強直発作と欠神発作の両方を有する患者

は29名と多くはなかった。強直発作か欠神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。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。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された。(青天目)

#### 145 ウエスト症候群

レジストリにて 583 例集積されている。ウエスト症候群患者家族会に所属する 15 歳以下の患児 89 名の保護者を対象に、ウェブアンケート調査を実施した。発熱(37.5℃以上)による発作の誘発の既往は 21.3%に認めた。また、他予防接種時の発熱による発作の誘発の既往は 4.7%に認めた。COVID-19 罹患(31.5%)による発熱は 88.5%に認め、発熱による発作の誘発は 13.6%であった。発作の悪化による臨時受診は 12.0%、発作の群発・重積による緊急受診は 4.2%、発作による入院は 3.7%に認めた。COVID-19 予防接種の接種率は 38.6%、接種後の発熱は 14.3%~ 26.3%に認め、発熱による発作の誘発はなかった。5 歳以上の患児の 56.1%は「接種の予定なし」と回答し、その理由として 56.3%が「発作の誘発が心配」と回答した。また、5 歳未満の患児では 61.3%が「接種の希望なし」と回答し、その理由として 21.1%が「発作の誘発が心配」と回答した。この結果では、発作誘発、緊急受診、入院の率はドラベ症候群より低かった。

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

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 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 早期ミオクローニー脳症

レジストリへの登録症例は 2 例であり、極めて希な疾患である。両者とも新生児期に発症していた。1 例で遺伝子異常が判明していた(遺伝子名等の詳細不明)。診断や治療法について、文献の検索を中心とした情報収集を行ったが、新たな診断法、治療法はなかった。個票・通知の改定の要望を提出した。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。13 例(59%)で原因遺伝子の検索が行われており、そのうち 12 例(92%)で原因遺伝子が明らかになっており、内訳は、KCNT18 例(62%)、SCN1A2 例(15%)、その他 2 例であった。認知機能は、データのある 19 例全例で中等度以上の知的発達症を合併していた。発作型の報告のある 20 例は、1 例がてんかん性スパズムで、その他は強直発作、複雑部分発作、部分運動発作、自律神経発作など様々で、発作が抑制されていた例は 1 例のみであった。てんかん外科は迷走神経刺激術が 2 例で行われていた。知的発達症の頻度が高いため、学齢期、あるいは卒業後も十分な支援が必要である。

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。診断や治療法について、文献の検索を中心とした情報収集を行ったが、新たな診断法、治療法はなかった。(齋藤)

#### 149 片側痙攣・片麻痺・てんかん症候群

レジストリでは 7 例が登録されている。本疾患は世界的に減少が報告されており、本邦での現状について検証が必要である。(浜野、菊池)

#### 150 環状20番染色体症候群

レジストリには31例が登録された。登録例30例の臨床像を再検討したところ、女性が21例と多く、発症年齢は中央値7.5歳(1-14歳)、現在年齢は中央値21.5歳(6-65歳)であった。知的には半数は正常で、10例が軽度、5例が中等度以上の知的障害を示し、3例が自閉スペクトラムと判断された。4例で精神医学的症状が、1例で神経学的症状(不随意運動)がみられた。非けいれん性てんかん重積状態は全例でみられ、発作消失例はない。頻度は29例で月単位以上、25例で日単位であった。運動症状も半数以上でみられた。普通就学/就労は13例、8例は支援を受け、7例は無職であった。本疾患は小児慢性特定疾病に申請し、追加された。患者・家族会設立の動きがあり、支援をした。(井上、研究協力者・池田仁)

#### 151 ラスムッセン脳炎

レジストリでは48例が登録された。細胞傷害性T細胞(CTL)から放出されるgranzyme B(GrB)は診断マーカーの一つとされており、髄液GrB濃度を用いた診断カスケードを作成するために測定を開始した。その結果、MP前髄液GrBは、てんかん発病6か月以内およびてんかん発病後24か月以降では感度が低いことがわかり、RSの診断基準に組み込んでいく必要がある。診療ガイドラインのための臨床症状について検討し、90%が小児期発病で、先行する炎症誘発因子が43%に見られ、初発発作型は多様であるが、0-5歳発病例では有意に焦点運動発作が多かったこと、EPCは53%に出現し、半球機能障害症状は86%に認められ発病から平均4年で顕在化したこと、運動発作発病例、EPC出現例では半球機能障害出現により注意する必要があることを報告した。(高橋)

#### 152 PCDH19関連症候群

レジストリでは現時点で13人を登録し、継続中である。11例の状態像は、発症年齢の中央値は0歳(0~2歳)、登録時年齢は中央値10歳(1-16歳)で、知的発達は正常5例、軽度の遅れ2例、中等度4例、7例で自閉スペクトラム症と診断されていた。神経学的所見・MRIに異常はなく、発作は日単位2例、月単位3例、年単位4例、消失2例で、9例に発熱誘発を認めた。7例の学生のうち2例は普通校生であった。これまで同定したPCDH19遺伝子バリエント13名分と既報の442名分のPCDH19遺伝子バリエント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、他のバリエントを持つ症例よりも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、遺伝子バリエント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、倉橋)

#### 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68症例が登録された。登録54例の臨床像を再検討したところ、男性がやや多く(33/21)、てんかん発症の中央値は3歳(0-7歳)、現在年齢は9歳(4-19歳)である。知的能力正常は18例で、軽度知的障害は21例、中等度以上の障害は15例であった。22例が自閉スペクトラム症であり、ADHDも6例みられた。他に学習障害1例、遂行障害2例あった。精神医学的には感情障害が1例、睡眠障害が1例でみられたが、麻痺症状は15例にみられ、失調も4例、感覚障害が2例、他の神経症状も6例でみられた。てんかん発作は全身けいれ

んがもっとも多く(25例)、ついで意識減損焦点発作(20例)、感覚運動発作16例、欠伸発作22例と多彩であった。発作頻度は月単位以上が19例、年単位以下は22例であった。20例でMRI病変があり、7例が外科治療を受けていた。またACTH治療を13例、食事治療を2例が受けていた。普通就学/就労は19例で、25例が障害支援を受けていた。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。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2例の登録にとどまっている。稀少てんかんの中でも特に稀少な症候群である。てんかん患者向けの公開講座を開催した。(浜野)

#### 157 スタージ・ウェーバー症候群

レジストリには98例が登録されている。論文のレビューをすすめている。

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

ることが示唆された。学会承認による診断基準と重症度分類の大きな変更を要請した。(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219例の回答があった(回答率86%)。その結果、年少期にてんかん発作が生じ、経年的に発作は減じる傾向が示され、多くの症例で非てんかん性ミオクローヌス(NEM)により日常生活への支障を感じていることが示され、てんかんに対する治療に加えて、NEMに対する治療も考慮する必要性が示唆された。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。

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

#### 309 進行性ミオクローヌステんかん

レジストリでは50例が登録されている。BAFM E5例、ULG2例、DRPLA11例などである。BAFME(良性成人型家族性ミオクローヌステんかん)について、発作および皮質振戦発症年齢はTTTA/TTCA リピート数と関連し、進行に関して年齢

の要素のみが影響することを示した。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・レントボルク病では、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(池田)

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

レット症候群は58例が登録されている。レット症候群の原因遺伝子の重複でおこる MECP2 重複症候群の日本での現状に関する全国調査が行われている。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。なお、大田原症候群の原因遺伝子として知られている STXPB1 の変異でレット症候群の症状を示し、ペランパネルが有効だった症例を報告した。(松石)

結節性硬化症のレジストリ登録は 127 例である。知的予後のリスク因子を明らかにするため、登録患者 70 人を解析したところ、てんかん発症年齢(1歳以下)、cortical tuber のサイズ(3cm 以上)、部位(後頭葉病変)と知的障害の程度に関連が見られた。RES-R 登録情報に基づいて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する必要があると考えられた。今後、新型コロナの状況を見て、患者会と合同の勉強会をハイブリッド、または集まって開催する。

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

## 2) 指定難病候補疾患

あらたに指定難病の候補となりうる疾患を検討した：

- ・自己免疫介在性脳炎・脳症

レジストリでは 76 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 9 例で、他はその他であり、多様な病態が含まれている。臨床病態の特徴抽出を行い、診断アルゴリズムを作成して原著論文として採択された(Sakamoto, et al. Front Neurol. 2022)。本疾患は年齢的多様性(若年女性から高齢者まで)、発病病態と経過の多様性(急性、亜急性、慢性)、治療効果の多様性(易治から難治)、症状の多様性(認知症主体からてんかん発作主体)と、最近の研究で多彩な特徴を示すことが明らかになっている。現在小児

慢性特定疾病となっているが、成人においても難病認定が必要な領域と考え申請を考慮中である。(池田)

・異形成性腫瘍

レジストリでは41例が登録されている。胚芽異形成性神経上皮腫瘍は24例、神経節膠腫は14例である。全体の発作消失率は45%、外科治療群の発作消失率は56%であり、既報より低かった。また、若年発症、側頭葉好発であり、発達障害、記憶障害の合併例が多く、これらによる社会生活への影響が大きいと考えられた。分子生物学的特徴に関し、胚芽異形成性神経上皮腫瘍や神経節膠腫では BRAF V600E 遺伝子異常が30~50%で認められるとの報告がある。また、胚芽異形成性神経上皮腫瘍における FGFR1 mutation も報告されているが、いずれも現時点では診断的価値などは確定していない。(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97例となっている。全例で外科的治療が施されており、登録時の発作状況(主発作; 笑い94, その他1, 不明12)は、発作消失64例、発作あり30例(日単位25例, 週単位5例), データ無し13例であった。本疾患は小児慢性特定疾病の対象疾患として認定されたが、成人期に至ってもてんかん発作のみならず併存症(知的障害や行動異常)で困難を生じている患者も存在し、長期にわたる治療・療養が必要な症例も少なからず含まれることも判明してきており、これらの知見を基に指定難病にも申請予定である(資料4)。現在、視床下部過誤腫、および視床下部過誤腫症候群に関する、患者向けの情報ウェブサイトを作成中である(白水)

・CDKL5遺伝子関連てんかん

指定難病登録にむけて他研究班や患者会と協力しながら情報収集を継続している。レジスト

リに登録されたCDKL5遺伝子関連てんかんは15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。伊藤班の調査結果では43例の患者数であった。当研究班のレジストリ登録者数とは解離があり、レジストリがより実態に近づくためにはさらに多くの施設の参加が必要と思われた。2022年5月に国際抗てんかん連盟(ILAE)により新たな症候群分類が発表され、その中でCDKL5の病的バリエーションに起因する発達性てんかん性脳症(CDKL5-DEE)は病因特異的な疾患として新たに分類された。診断基準も明確に提案されている。今回のILAEの新分類をふまえて申請を行う予定である。(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39例、脳動静脈奇形16例、もやもや病3例、その他の脳血管障害によるものが73例登録されている。12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69例(日単位13例、週単位13例、月単位12例、年単位31例)、データ無し7例であった。脳梗塞や脳出血など、ポピュラーな脳卒中疾患も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る。(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。4

79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。ビタミンB6依存性てんかんの発症年齢は新生児期が最多だがその後も散発し、乳児期以降に発症するてんかんの鑑別として除外できない。特にPLPBP欠損症は発症から治療開始までの期間が長い傾向があり、未診断例の存在が危惧される。乳児期以降発症の難治てんかんに対してはPLPBP遺伝子変異を念頭にビタミンB6治療、遺伝子解析を考慮する必要があると考えられた。また、現在のビタミンB6補充療法では、知的予後の改善効果は限定的であると考えられ、より原因遺伝子特異的な治療の導入が望まれると考えられた。本疾患を小児慢性特定疾病に申請し、追加された(資料5)。

(奥村)

・欠神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34名の回答があった。男性13名、女性21名であった。初発年齢は4-6歳が29%、次いで7-9歳が27%であった。発作が最も多かった時期は7-9歳が41%、次いで4-6歳が21%であった。発作が最も多かった時期の頻度は日単位が82%で、次いで週単位が12%であった。現在の発作頻度は発作消失が41%で、次いで月単位が21%であった。故に本疾患は就学前に発作が発現し、次第に発作は増加するものの、年余と共に発作が減少し、発作消失例も半数程度認められているという事実がわかった。併せて施行した現在の診断基準の妥当性に対する検討では、「頭部後屈を伴う眼瞼ミオクローヌス」は24%、「閉眼で誘発される発作で、この発作は暗室で抑制される」が50%と少なかったが、その他は80%以上が

陽性所見であった。診断基準は概ね妥当であることが示唆された。(白石)

・外傷によるてんかん

レジストリの登録は49例となっている。登録時の発作状況(主発作)は、発作なし8例、発作あり34例(日単位9例、週単位5例、月単位6例、年単位14例)、データ無し4例であった。うち、13例に外科治療が行われていた。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、登録全体の約5%で染色体異常を認め、計19種類の染色体に異常が認められた。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。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種類については該当例がなかった(資料6)。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・提供としては、先天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、染色体検査を実施する際の検査の説明に役立つと考えられた。(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3815例である(資料7)。2020年9月、2021年12月に研究計画書を一部改定した。またこの折に、ゲノム異常の特性などを研究に追加した。症例登録数はコロナ禍においても増加しており、問題なく遂行出来ている。

2019年11月30日までに登録された症例2561例のうち横断研究として諸データが入力された例2209例を検討したところ、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（資料8）。（井上）

なお、レジストリのアクセスは利便性がよく、入力は比較的スムーズに行われ、重複などのトラブルはほとんどなく、研究班が構築した登録システムは優れていることが実証されている。この RESR を基に病理研究、死因研究が行われ、また他研究との連携 (AMED 加藤班) も行われた。なお疾患レジストリおよび死因レジストリは、日本てんかん学会倫理委員会の承認を得て日本てんかん学会の支援下にある。（斎藤、嘉田）

#### 4) 死因研究

てんかんの死因・死亡状況に関するレジストリを継続している。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86例が登録され、死因の内訳は予期せぬ突然死 (SUDEP) 21 例 (24%)、てんかん以外による病死 34 例 (40%)、自殺 6 例 (7%)、溺死 (入浴中・浴槽内) 9 例 (10%)、てんかん重積 6 例 (7%)、てんかん発作に伴う外傷死・転落死 2 例 (2%)、不明 8 例 (9%) である。SUDEP 21 例の死亡時の年齢は 5-99 歳まで広く分布していた。17 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 12 例、強直間代発作を有する例が 13 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、抗てんかん発作薬の単剤療法を受けていた例が 7 例含まれていた（資料9）。（神）

#### 5) 病理研究

稀少難治てんかんにおいて外科治療は重要な治療オプションとなっており、てんかん脳

病巣の臨床病理学的スペクトラムを明らかにすることにより、正確な臨床診断、画像診断、術前診断に貢献することが期待される。これまでに 150 例の稀少てんかんの組織診断を行い、多くが乳幼児期あるいは小児期の発症例であった。

稀少てんかんの病理に関する中央診断システムを立ち上げ、レジストリを構築していたが、事業開始後 2 年 7 ヶ月の登録期間中に登録した症例数は 16 例に留まり、目標登録数に到達することが困難な状況であることから、2020 年 10 月 30 日をもって、研究終了とすることになった。今後も病理組織学的診断は引き続き行う。なお、病理所見に関する観察項目を RES-R に追加して、RES-R 入力画面において他の入力項目と同じ様に班員 (主治医) が病理診断日や病理組織像 (病理学的診断名) を入力し、病理像に関する情報が追加できる様に変更した。年間 70 例の病理診断が行われ、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、すなわち、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、などを診断した。（柿田）

#### 6) 稀少難治性てんかんの遺伝子解析

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

変異データベース：<https://www.scn1a.net>)  
を運用した。(石井)

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、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。これまで 278 家系 874 例の DNA 検体を収集し、571 例のエクソーム解析を行い、166 遺伝子の診断同定率は 33% で既報告と同等であり、本研究で抽出した 166 遺伝子は概ね妥当と考えられる。両親を加えた Trio 検体のエクソーム解析の原因遺伝子同定率は 42% であり、クリニカルエクソーム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ことが裏付けられた。4 遺伝子はてんかんや神経発達症での報告がなく、新規原因の可能性が考えられた。(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 のてんかん発作の前向きコホート研究をすすめた。限局性皮質異形成II型を対象とした医師主導治験 (シロリムス単群試験) との比較参照を可能とするため、評価項目をそろえて設定し、データベースを構築し、2018年9月より登録を開始し、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例がプロトコー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。多臓器病変を呈する結節性硬化症 53 例の成人移行期における転医の現状を確認し、その課題を検討した。院内診療状況は、併診科数の中央値は 4 科 (1~7) であった。神経科では 12 例が 15 歳~20 歳までの間に転医した。単一施設への転医が 7 例、3 例はそれぞれ 3 科、3 施設に転医し、1 例は 5 施設 6 科への転医と 2 極化を示した。12 例中 8 例 67% が居住区外への転医であった。以上から、成人診療科への転医において、結節性硬化症の年齢に応じて特異性のある全身性の多臓器病変を管理する環境作りは現時点では困難だった。院内の結節性硬化症ボードの設立のみならず、地域で多施設を包含した、いわば地域ボードの設立、もしくは各医療機関のボード相互の連携が必要と考えられた。(浜野)

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

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ばその適切な時期、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、ミダゾラム頬粘膜製剤への関心の高さ、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)

てんかん診療を行っている成人診療科医師を対象に、小児期発症てんかん患者の成人期以降の診療に関して、診療継続する適切な診療科とその理由、成人診療科へ移行する適切な時期、紹介元の小児科医に求めることについて無記名のアンケート調査を実施した。49施設133

名から59名の回答を得た(回収率44%)。約60%は成人診療科に移行することが望ましいと回答したものの、小児期発症てんかん患者の診療経験がない医師(移行例未経験医師)は成人期に達しても同じ小児科医および医療機関での診療継続が望ましいと回答した割合が多かった。小児科医による診療継続が良いと思う理由として、80%以上で治療経過を理解していることを挙げていたが、移行例未経験医師はてんかん専門医がないことを挙げた割合が多かった。成人診療科に移行する良い理由として、成人期医療や福祉制度などへの理解があることと成人期特有の疾患が診療できることが挙げられた。成人診療科への移行時期は、高等学校卒業時から20歳までが望ましいと回答された。紹介元の小児科医に求めることとして、脳波・画像などを含めた詳細なてんかん治療経過や今後のてんかん治療方針、併存症や福祉に関する情報提供が挙げられていた。(菊池)

てんかん重積状態の病院前治療としての現状について、1.医療機関での実態調査、2.患者家族でのwebアンケート調査を行った。病院前治療として使用したmidazolam口腔用液の臨床的検討では、てんかん重積状態を認めた小児に対して、病院前治療として使用したmidazolam(MDL)口腔用液により、36機会/50機会(72.0%)で有効性を示し、発作停止までの時間は中央値5分であった。有効例は無効例に比べて規定量投与の割合が高かった( $p=0.047$ )。因果関係の否定できない呼吸抑制を認めたのは1機会(2%)であった。MDL口腔用液は、即効性の高い有効性の高い治療であるが、呼吸抑制に注意が必要である。

ミダゾラム口腔用液の使用実態についてのweb調査では、102例のてんかん患者をもつ養育者から回答を得た。使用歴があったのは57例(56%)であり、10分以内の発作停止を有効とした場合、有効性は約5-7割程度と推定された。

約半数でジアゼパム坐剤よりも有効と回答した。呼吸抑制は10例(18%)で経験された。救急救命士による実施希望は98例(96%)、教員・保育士・介護士は89例(87%)と高い割合を示した。(九鬼)

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に「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」を行ったところ、主に18歳以上の利用者がいる職員からの回答が得られ、77.5%はてんかんの対応に不安を持っていた。医療機関との連携で最も要望が高かったのが発作時の対応であり、次に薬の副作用と今後の医療方針についての情報であった。ミダゾラム口腔溶液は約半数の回答で認知されており、その使い方の講習の要望が多かった。(福山)

#### 9) 乳児期発症難治性てんかんにおける入浴、水泳に関する研究

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

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

(2)では116名より回答を得た。水泳による発作誘発はDS24.7%、WS0.0%( $p < 0.001$ )に認めた。DS5名(6.4%)、WS1名(2.7%)の計6名

(5.2%)に溺水の経験があり、うち5名(1名不詳)はプール内で監視者同伴中であつた。

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

#### 10) 疾病学習

疾患について患者・家族がよく理解することは生活の質を高め、また疾患への取り組みを改善する。これまでに翻訳導入した子どもと親のための疾患教育プログラムfamosesを実施した。トレーナーも新たに数名養成した。Webシステムを用いての実施を模索した。(福山、井上)

#### 11) 小児慢性特定疾病と指定難病

てんかんに関連の深い指定難病32疾患のうち28疾患は小児慢性特定疾病(または疾病群)と対応していたが、一部で病名の不一致が見られた(例:指定難病140 ドラベ症候群と小児慢性61 乳児重症ミオクロニーてんかん、など)。指定難病138 神経細胞移動異常症は小児慢性では5 滑脳症、6 裂脳症等に対応しているが、孔脳症は小児慢性特定疾病には名称が記載されていないなど、一部では混乱も指摘されている。指定難病137 限局性皮質異形成および141 海馬硬化を伴う内側側頭葉てんかんは小児慢性特定疾病ではない。指定難病149 片側痙攣・片麻痺・てんかん症候群は小児慢性では95 痙攣重積型(二相性)急性脳症として申請されている可能性があるが、両者は必ずしも同一疾患とは言えない。一方、小児慢性特定疾病に指定されているが指定難病にはなっていない疾患として、自己免疫介在性脳炎・脳症や神経皮膚黒色症などが挙げられる(資料10)。このようにてんかんをめぐる難病制度には若干の問題点があり、改善が望まれる。(佐久間)

#### 12) 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。

第55回日本てんかん学会（2022年9月、ハイブリッド開催）にてワークショップ「学会主導で始める多施設共同研究～レジストリー研究を中心に～」にて、当班の疾患登録を会員に紹介した。てんかん発作を主症状とする難病および難病類縁疾患につき、日本てんかん学会ガイドライン作成委員会と共同で、「てんかん症候群の診断と治療の手引き」（メディカルレビュー社）を作成した。医師及び医療関係者を対象とした書籍で、難病法の診断基準を網羅したものである。折しも2022年には国際抗てんかん連盟からてんかん症候群の定義が発表されたため、その定義に沿った最新の内容を含んだ書籍である（資料11）。また、一般啓発を目的とした「てんかんの難病ガイド」を制作し（資料12）、各機関・患者団体等に配布するとともに、ホームページにて公開している（<https://www.res-r.com/>）。なお、既述のように、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一般向けの情報についての改訂を行った。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対面もしくはオンラインにて行った（資料13）。

#### 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。

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。また、指定難病に新たに1疾患を申請した。

指定難病につき、通知の変更に関する調査票（要望）を提出した。レノックス・ガストー症候群（144）、ウエスト症候群（145）、大田原症候群（146）、早期ミオクロニー脳症（147）、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん（148）については、医師および患者に誤解を招かないように、また指定難病登録が円滑にすすむように、概要の大幅な修正を申請した。スタージ・ウェーバー症候群（157）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変更を要請した。

3疾患についてCQ作成、システムティックレビューを完了し、診療ガイドライン案を作成し、関連学会の承認を得た。他の疾患についてもすすめている。

ビタミンB6依存性てんかん、アンジェルマン症候群（201）、ジーボンス症候群については専門医にアンケート調査をおこなった。またケトン食についての全国調査、患者家族会と連携して溺水（入浴および水泳）に関するアンケート調査、ミダゾラム口腔溶液に関する医療関係者・患者家族会を対象にした調査、患者家族会と連携したCOVID-19の罹患および予防接種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。てんかんと関連の深い指定難病32疾患につき、小児慢性特定疾病

(または疾病群)との関連を考察した

疾患登録・横断研究レジストリには3815例が登録され、進行性ミオクロー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86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の 166 遺伝子につき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。移行医療に関する調査も行った。成長に応じた心身の変化に対応する相談体制の構築、地域内の病院間格差の是正、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。日本てんかん学会ガイドライン作成委員会と共同で「てんかん症候群の診断と治療の手引き」を発刊し、また、一般啓発を目的とした「てんかんの指定難病ガイド」を制作し、各機関・患者団体等に配布するとともに、ホームページにて公開した。

#### E. 結論

指定難病23疾患につき、疾患概要、診断基準、重症度分類、臨床調査個人票、指定難病の運用状況・利用状況を検証した。診断基準、疾患概

要等、修正が必要な項目は要請を行った。小児慢性特定疾病から指定難病への円滑な移行が行われるよう、小児慢性特定疾病でカバーされていない指定難病およびその他の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、難病患児を有する家族生活および学校生活への影響、食事治療の現状も調査した。難病の教育・啓発活動の必要性を考察し、実践した。さらに他研究班との連携研究も行った。

疾患レジストリ、死因研究は、遺伝子変異データベースとともに、今後もデータ蓄積が期待される。

#### F. 健康危険情報

報告なし

#### G. 研究発表

研究成果の刊行に関する一覧表(下記)に記載(学会等での口頭発表は除く)

#### 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

## 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。

#### 【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、出生時からの嚔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(Branden, et al. 2019)。しかし、Worster-Droughtに報告された症例の中にシルビウス裂近傍領域の神経細胞移動症(指定難病138)を伴う症例が含まれることが報告されており(Leventer et al. 2010)、これらが一つの連続体である可能性が指摘されている(Clark, Chong et al. 2010; Clark and Neville. Am J Med Genet 2008; Guerreiro et al., 2000)。そのため、シルビウス裂近傍領域の脳構造異常を伴う場合も臨床症状が合致すれば先天性核上性麻痺と呼ばれることがある(広義の先天性核上性麻痺)(Arbelaez, et al. 2000)ことから、定義の範囲に留意する必要がある。狭義の先天性核上性麻痺(指定難病132)の診断においては、臨床所見として偽性球麻痺を呈するものであり、かつ、脳構造異常を伴う疾患との鑑別のために頭部画像検査により脳構造異常がないことを確認する(Q3参照)。

#### 検索式・参考にした二次資料

PubMed 検索:2020年12月5日

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

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

#2 Filters: English; Japanese 21件

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(第2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

医中誌検索:2020年12月6日

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



Q2:先天性核上性球麻痺と鑑別されるべき疾患はなにか？

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

【解説】

先天性核上性球麻痺は、胎児から新生児期の非進行性脳障害により咽頭喉頭部(球筋)の運動障害をきたし、嚥下、摂食、会話、唾液コントロールの機能が低下する。症状は成長に伴って変化するが、消失することはない。脳性麻痺の一型とされるが上下肢の運動障害は軽度であり(Clark, Chong et al. 2010; Clark, et al. 2000)、臨床所見から重度の四肢麻痺とは容易に鑑別される。また、下位ニューロン又は筋疾患による球麻痺(舌の弱力・線維束攣縮・萎縮の存在、下顎反射の消失)や口腔・舌・咽頭の構造異常のみによる口腔機能異常(舌小帯短縮、粘膜下口蓋裂など)も除外される(Braden, et al. 2019; Clark, Harris, et al. 2010)。

広義の先天性核上性球麻痺は偽性球麻痺を主症状とする先天性疾患を包含する概念であり、シルビウス裂近傍領域の脳構造異常を伴う疾患も含める。ここで定義する狭義の先天性核上性球麻痺(指定難病132)においては、脳構造異常は伴わない。鑑別疾患となる多小脳回(傍シルビウス裂症候群)は神経細胞移動異常症(指定難病138)に分類され、構語障害や嚥下障害などの偽性球麻痺症状を伴う(Braden et al. 2019; Leventer, et al. 2010)。同じく偽性球麻痺を呈する Foix-Chavany-Marie syndrome は、シルビウス裂近傍領域の脳損傷によって発症する(Weller, 1993.)。いずれも、頭部 MRI による画像所見により脳構造異常を確認することで除外することが可能である(Q3 参照)。

検索式・参考にした二次資料

PubMed 検索:2020年12月5日

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

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

#2 Filters: English; Japanese 21件

医中誌検索:2020年12月6日

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

0件

## 2. 検査

Q3: 先天性核上性球麻痺に必要な脳形態画像検査はなにか？

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

### 【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 画像においてシルビウス裂周辺には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(不規則な浅い脳溝 bumpy cortex)、皮質の肥厚もしくは小さく折り畳まれた多数の脳回、皮質白質境界不整、周囲の髄鞘化異常(T2 強調高信号)などの所見で診断される(Barkovich et al. 1999; Takanashi and Barkovich. 2003)。また、Foix-Chavany-Marie syndrome は、シルビウス裂近傍領域の脳梗塞や中枢神経感染症などの獲得性脳損傷所見によって診断される(Nowak et al. 2010; Weller, 1993)。

検索式・参考にした二次資料

PubMed 検索:2020 年 12 月 5 日

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

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

#2 Filters: English; Japanese 8 件

医中誌検索:2020 年 12 月 6 日

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

### 3. 治療

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

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

#### 【解説】

先天性核上性球麻痺のコミュニケーション障害は、認知機能や言語理解能力と比較して優位に表出性言語発達が遅れることが特徴である(Clark, et al. 2000; Neville, 1997)。先天性核上性球麻痺に特異的な治療方法はなく(Clark, Harris, et al. 2010)、脳性麻痺児のコミュニケーション障害への対応に準じて実施されることが勧められる(Pennington et al, 2019)。(脳性麻痺リハビリテーションガイドライン 12) 参照)

検索式・参考にした二次資料

PubMed 検索:2020年12月5日

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

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

#2 Filters: English; Japanese 6件

医中誌検索:2020年12月6日

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

Q5:先天性核上性球麻痺の嚥下障害の治療はどうするか

脳性麻痺児の嚥下障害の治療に準じて実施されることが勧められる。

【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)。Clarkらによる先天性核上性麻痺児42名の調査では、症状出現は平均月齢7か月、初発症状は摂食障害が22/42と最も多く、経過上、吸啜障害(29/41)、離乳食を進めることの困難(40/42)、経管栄養の遷延(10/42)を認めた(Clark, Harris, et al. 2010)。また、調査時点(平均年齢7歳10か月)の摂食状況は、常食6/42、軟飯16/42、ペースト・刻み食15/42、経管栄養5/42であり、流涎は39/41に認められた。先天性核上性球麻痺に特異的な治療方法はなく、脳性麻痺児の嚥下障害の治療に準じて実施されることが勧められる。(脳性麻痺リハビリテーションガイドライン12)参照)

検索式・参考にした二次資料

PubMed 検索:2020年12月5日

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

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

#2 Filters: English; Japanese 6件

医中誌検索:2020年12月6日

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

【Website】

神経細胞移動症(指定難病 138); 難病情報センター<http://www.nanbyou.or.jp/entry/4397> (2020/12/05 アクセス)

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

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

【文献】

1. Arbelaez A, Castillo M, Tennison M. MRI in a patient with the Worster-Drought syndrome. *Neuroradiology*. 2000 Jun;42(6):403-5. doi: 10.1007/s002340000297.
2. Barkovich AJ1, Hevner R, Guerrini R; Syndromes of bilateral symmetrical polymicrogyria. *AJNR Am J Neuroradiol* 199; 20: 1814 - 1821.
3. Baş F, Darendeliler F, Yapici Z, Gökalp S, Bundak R, Saka N, Günöz H. Worster-Drought syndrome (congenital bilateral perisylvian syndrome) with posterior pituitary ectopia, pituitary hypoplasia, empty sella and panhypopituitarism: a patient report. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2006 Apr;19(4):535-40.
4. Braden RO, Leventer RJ, Jansen A, Scheffer IE, Morgan AT; Speech and language in bilateral perisylvian polymicrogyria: a systematic review. *Dev Med Child Neurol* 2019; 61: 1145 - 1152.
5. Christen HJ, Hanefeld F, Kruse E, Imhäuser S, Ernst JP, Finkenstaedt M. Foix-Chavany-Marie (anterior operculum) syndrome in childhood: a reappraisal of Worster-Drought syndrome. *Dev Med Child Neurol*. 2000 Feb;42(2):122-32. doi: 10.1017/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.
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, Salonon O, Ignatius J, Borgatti R, Zucca C, Bastos AC, Palmimi 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, Griehl G, Dabitz R, Ochs G; Bilateral anterior opercular (Foix-Chavany-Marie) syndrome. *J Clin Neurosci* 2010; 17: 1441 – 1442.
  20. Patton MA, Baraitser M, Brett EM. A family with congenital suprabulbar paresis (Worster-Drought syndrome). *Clin Genet*. 1986 Feb;29(2):147-50. doi: 10.1111/j.1399-0004.1986.tb01239.x.
  21. Pennington L, Roelant E, Thompson V, Robson S, Steen N, Miller N. Intensive dysarthria therapy for younger children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 2013 May;55(5):464-71. doi: 10.1111/dmcn.12098. Epub 2013 Feb 26.
  22. Shevell MI, Majnemer A, Morin I. Etiologic yield of cerebral palsy: a contemporary case series. *Pediatr Neurol*. 2003 May;28(5):352-9. doi: 10.1016/s0887-8994(03)00006-7.
  23. Suresh PA, Deepa C. Congenital suprabulbar palsy: a distinct clinical syndrome of heterogeneous aetiology. *Dev Med Child Neurol*. 2004 Sep;46(9):617-25. doi: 10.1017/s0012162204001045.
  24. Takanashi J, Barkovich AJ; The changing MR imaging appearance of polymicrogyria: a consequence of myelination. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003; 24: 788 - 793.)
  25. Villemagne VL, Pike K, Pejoska S, Boyd A, Power M, Jones G, Masters CL, Rowe CC. 11C-PiB PET ABri imaging in Worster-Drought syndrome (familial British dementia): a case report. *J Alzheimers Dis*. 2010;19(2):423-8. doi: 10.3233/JAD-2010-1241.

26. Weitz R, Varsano I, Geifman M, Grunebaum M, Nitzan M. Cricopharyngeal achalasia associated with congenital suprabulbar paresis. *Helv Paediatr Acta*. 1976 Oct;31(3):271-4.
27. Weller J. Anterior opercular cortex lesions cause dissociated lower cranial nerve palsies and anarthria but no aphasia: Foix- Chavany-Marie syndrome and “automatic voluntary dissociation” revisited. *J Neurol* 1993; 240: 199 – 208.
28. Williams LZJ. Repurposing a rare opportunity: a brief insight into how implicit bias towards biomedicine impacts the care received by patients with a rare illness. *Orphanet J Rare Dis*. 2019 Feb 28;14(1):53. doi: 10.1186/s13023-019-1024-6.
29. Wilson MC, Laskin DM. Surgical management of limited mouth opening associated with congenital suprabulbar paresis: report of a case. *J Oral Maxillofac Surg*. 2009 Mar;67(3):650-2. doi: 10.1016/j.joms.2008.08.003.
30. Worster-Drought C. Congenital suprabulbar paresis. *J Laryngol Otol*. 1956 Aug;70(8):453-63. doi: 10.1017/s0022215100053184.
31. Worster-Drought C. Suprabulbar Paresis. Congenital suprabulbar paresis and its differential diagnosis, with special reference to acquired suprabulbar paresis. *Dev Med Child Neurol Suppl*. 1974;30:Suppl 30:1-33.
32. 公益社団法人 日本リハビリテーション医学会 監修、公益社団法人 日本リハビリテーション医学会 診療ガイドライン委員会、脳性麻痺リハビリテーションガイドライン策定委員会 編集:脳性麻痺リハビリテーションガイドライン 第2版. 金原出版, 2014.

2022年12月23日 日本小児神経学会ガイドライン統括委員会 承認

## アイカルディ症候群 診療ガイドライン(第2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

### 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。

#### 【解説】

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

検索式・参考にした二次資料

PubMed 検索:2019年12月2日

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

#1 “Aicardi syndrome” AND clinical diagnosis 71件

#2 Filters: English; Japanese 69件

医中誌検索:2019年11月10日

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



Q2:アイカルディ症候群と鑑別されるべき疾患はなにか?

大脳皮質形成異常、脳梁欠損、眼底異常をきたす疾患が鑑別に挙げられる。

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。

【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胞症は除外される。異所性灰白質の併発も多い。脳梁欠損は完全欠損もしくは部分欠損とも起こりえる。

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

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

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

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

## アイカルディ症候群 診療ガイドライン(第2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

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性の1例以外、全て男性であり、X連鎖性遺伝子の体細胞モザイク変異が推測されている(Moog and Dobyns, 2018)。

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

#### 【解説】

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

検索式・参考にした二次資料

PubMed 検索: 2019年12月1日

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

#1 "Aicardi syndrome" AND EEG 60件

#2 Filters: English; Japanese 60件

医中誌検索: 2019年12月1日

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

#2 (脳波/TH or 脳波/AL) 57,065件

#1 and #2 39件

## アイカルディ症候群 診療ガイドライン(第2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

### 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。

#### 【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(colpocephaly)が特徴的であり、頭部超音波検査で側脳室後角の拡大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。

#### 【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%、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。點頭てんかんに対し、初期からピガバトリンを投与し発作が消失した2例が報告されている(Chau *et al.*, 2004)。19例のアイカルディ症候群に対するCBDの投与では、てんかん発作(発作型は分類されていない)に対する50%奏効率は投与12週、48週ともに71%であった(Devinsky *et al.*, 2018)。

検索式・参考にした二次資料

PubMed 検索:2019年12月1日

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

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

#2 Filters: English; Japanese 48件

医中誌検索:2019年12月1日

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

#2 (抗けいれん剤/TH or 抗てんかん薬/AL) 41,458件

#1 and #2 12件

Q6:アイカルディ症候群における外科治療の適応はなにか?

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

【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)。片側の多葉皮質切除を受けた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)。病変に顕著な左右差を認め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。片側の多葉皮質切除を受けた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



## アイカルディ症候群 診療ガイドライン(第2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

### 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。

#### 【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)。ごく稀に次に述べる染色体異常が報告されており、染色体検査を行うことを考慮してもよいが、十分な科学的根拠はない。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(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)



## アイカルディ症候群 診療ガイドライン(第2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> (2019/10/04 アクセス)

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

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

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

### 【文献】

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## アイカルディ症候群 診療ガイドライン(第2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

- 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.

2022年12月22日 日本てんかん学会ガイドライン作成委員会 承認

2022年12月23日 日本小児神経学会ガイドライン統括委員会 承認

## 神経細胞移動異常症 診療ガイドライン(第2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

### 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。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。

#### 【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[1]。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[2]。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[3]。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[2]。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[4]。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[5,6]。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[7,8]。てんかん発作や発達遅滞を認める場合は、神経細胞移動異常症を鑑別診断の一つに挙げて、頭部MRIの適応を検討する。先天性サイトメガロウイルス感染症など胎内感染では、非対称性の多小脳回のほか約半数に脳石灰化を認める[9]。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。

## 神経細胞移動異常症 診療ガイドライン(第2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

表1 大脳皮質形成異常でよくみられる臨床所見[2]

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	・MRI/CT異常	・眼球運動失行
・筋緊張異常		・MRI/CT異常
・哺乳困難		思春期・成人期
・呼吸困難		・てんかん
・頭蓋超音波/MRI/CT異常		・知的障害
		・低緊張/過緊張
		・MRI/CT異常

検索式・参考にした二次資料

PubMed 検索:2020年11月1日

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

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

#2 Filters: English; Japanese 29件

医中誌検索:2020年11月1日

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

#2 臨床診断/AL 7,417件

#3 #1 and #2 3件

## 神経細胞移動異常症 診療ガイドライン(第2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: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)[3]、3. 髄液循環障害(水頭症)、4. 腫瘍性疾患(結節性硬化症、神経節細胞腫、胚芽異形成性神経上皮腫瘍、視床下部過誤腫)、5. 神経細胞の移動完了後に生じた脳損傷(低酸素、虚血、脳出血、外傷、感染による瘢痕脳回などの脳構造異常)が挙げられる。画像所見上、無脳回は水頭症に伴う脳室拡大による脳溝の消失との鑑別、異所性灰白質は白質病変を主体とする変性疾患や結節性硬化症の脳室壁在結節との鑑別、多小脳回・裂脳症は出産時や以後の循環障害による萎縮性脳回の集合との鑑別、孔脳症は後天的な脳出血や外傷後の脳欠損などとの鑑別が必要である。

検索式・参考にした二次資料

PubMed 検索:2020年11月1日

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

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

#2 Filters: English; Japanese 314件

医中誌検索:2020年11月1日

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

## 神経細胞移動異常症 診療ガイドライン(第2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: 神経細胞移動異常症における脳波検査の意義はなにか?

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

#### 【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%[10]、古典型滑脳症では90%以上[11]、皮質下帯状異所性灰白質では93%[12]、裂脳症では81%[13]、多小脳回では78%[14]、典型的な両側性脳室周囲結節状異所性灰白質では72%[15]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[16]。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[17]。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[12]。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[18]。てんかんを併発した多小脳回87例の解析では、てんかん発作の発症は平均6歳、中央値3歳(新生児~37歳)で、64.6%が焦点てんかん、23.0%が焦点てんかんと全般てんかんの混在、6.9%が全般てんかん、5.7%が局在不明を示した[19]。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[20]。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[20]。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[21]。通常の頭皮脳波、特に乳幼児の大脳皮質形成異常の発作時脳波は、てんかん外科手術の成績とは相関しない[22-24]。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[25]。

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



## 神経細胞移動異常症 診療ガイドライン(第2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

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?

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。

#### 【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[26]、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[27]。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[28]。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が多く、発症前に陰性ミオクローヌを悪化させるカルバマゼピンが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、陰性ミオクローヌにはエトスクシミド、スルチアムが勧められている[20]。同じ著者らは、その後片側性多小脳回66例中53例のてんかん焦点発作併発例を解析し、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[21]。Coppora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[29]。

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

## 神経細胞移動異常症 診療ガイドライン(第2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

#1 神経細胞移動異常症 or 滑脳症 or 異所性灰白質 or 多小脳回 or 裂脳症 or 孔脳症 or ミラー・ディー  
ーカー症候群 or Miller-Dieker 症候群 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対しててんかん外科手術は有効か?

難治性の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。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。失立発作に対しては、脳梁離断術が適応になる。

#### 【解説】

神経細胞移動異常症は、難治性(適切かつ十分な量の抗てんかん薬を2種類用いても発作抑制が得られない)の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[30]。また、1年後、2年後の発作消失率を手術年齢で比較すると、1歳未満では56%, 57%, 1歳から16歳では45%, 40%, 17歳以上では30%, 36%と、手術時の年齢が若いほど発作消失率は高いが、発作経過期間が異なり単純な比較はできない[30]。Kawaiらと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[28,31]。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[32]。

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[33]。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[34]。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[35-37]。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[38]。多少脳回は他の神経細胞移動異常症と比較して原因や部位が多様で、発作原性も患者毎に異なる。MRIによる病変局在だけではなく、ステレオ脳波による発作焦点の確認が勧められている[39,40]。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[41]。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[42,43]。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[39]。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[44]。

## 神経細胞移動異常症 診療ガイドライン(第2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

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

## 神経細胞移動異常症 診療ガイドライン(第2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

### 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。古典型滑脳症では、*LISI* 領域の FISH 検査を行う。

#### 【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(多小脳回における 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 *LISI* 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[45]。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、*LISI* から *YWHAE* までが欠失した隣接遺伝子症候群であり、FISH(fluorescence in situ hybridization)検査で *LISI* の欠失が同定される[46]。他の奇形徴候を伴わない古典型滑脳症では、*LISI* 欠失の FISH 同定率は 40%で、Sanger 法による *LISI* 変異例が 20%、*DCX* 変異例が 10%である[47]。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 *LISI* 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[48]。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。*LISI* 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[46]。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[10]。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[2,49]。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[15]。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

## 神経細胞移動異常症 診療ガイドライン(第2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

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[2]、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[9,50]。トキソプラズマ、梅毒、帯状疱疹ウイルス、ジカウィルスの胎内感染も多小脳回の原因として報告され[51]、双胎も多小脳回のリスク因子となる[52]。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[2]。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[53,54]。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[55]。

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[56]。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[57]。

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[58-60]。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[59]。

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

## 神経細胞移動異常症 診療ガイドライン(第2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> (2020/11/04 アクセス)

### 【文献】

1. 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.
2. Oegema R, Barakat TS, Wilke M, Stouffs K, Amrom D, Aronica E, Bahi-Buisson N, Conti V, Fry AE, Geis T, Andres DG, Parrini E, Pogledic I, Said E, Soler D, Valor LM, Zaki MS, Mirzaa G, Dobyns WB, Reiner O, Guerrini R, Pilz DT, Hehr U, Leventer RJ, Jansen AC, Mancini GMS, Di Donato N. International consensus recommendations on the diagnostic work-up for malformations of cortical development. *Nat Rev Neurol*. 2020, 16(11): 618-635.
3. Barkovich AJ, Guerrini R, Kuzniecky RI, Jackson GD, Dobyns WB. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development: update 2012. *Brain*. 2012, 135: 1348-1369.
4. Everitt AD. The NSE MRI study : structural brain abnormalities in adult epilepsy patients and healthy controls. *Epilepsia*. 1998, 39(6): 140.
5. 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, 59(4): 384-387.
6. 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, 51(5): 1256-1262.
7. Brodtkorb E, Nilsen G, Smevik O, Rinck PA. Epilepsy and anomalies of neuronal migration: MRI and clinical aspects. *Acta neurologica Scandinavica*. 1992, 86(1): 24-32.
8. 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, 39(7): 767-775.
9. 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, 38(9): 819-826.
10. 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, 20(4): 392-397.



11. 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
12. D'Agostino MD, Bernasconi A, Das S, Bastos A, Valerio RM, Palmi A, Costa da Costa J, Scheffer IE, Berkovic S, Guerrini R, Dravet C, Ono J, Gigli G, Federico A, Booth F, Bernardi B, Volpi L, Tassinari CA, Guggenheim MA, Ledbetter DH, Gleeson JG, Lopes-Cendes I, Vossler DG, Malaspina E, Franzoni E, Sartori RJ, Mitchell MH, Mercho S, Dubeau F, Andermann F, Dobyns WB, Andermann E. Subcortical band heterotopia (SBH) in males: clinical, imaging and genetic findings in comparison with females. *Brain*. 2002, 125(Pt 11): 2507-2522.
13. 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
14. 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(Pt 5): 1415-1427.
15. 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, 129(Pt 7): 1892-1906.
16. Guerrini R, Filippi T. Neuronal migration disorders, genetics, and epileptogenesis. *J Child Neurol*. 2005, 20(4): 287-299.
17. Quirk JA, Kendall B, Kingsley DP, Boyd SG, Pitt MC. EEG features of cortical dysplasia in children. *Neuropediatrics*. 1993, 24(4): 193-199.
18. Granata T, Battaglia G, D'Incerti L, Franceschetti S, Spreafico R, Battino D, Savoirdo M, Avanzini G. Schizencephaly: neuroradiologic and epileptologic findings. *Epilepsia*. 1996, 37(12): 1185-1193.
19. 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, 54(8): 1368-1375.

20. Caraballo RH, Cersosimo RO, Fejerman N. Unilateral closed-lip schizencephaly and epilepsy: a comparison with cases of unilateral polymicrogyria. *Brain Dev.* 2004, 26(3): 151–157.
21. 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, 15(4): 417–427.
22. 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, 56(7): 765–770.
23. 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, 34(1): 65–73.
24. Wyllie E, Comair YG, Kotagal P, Raja S, Ruggieri P. Epilepsy surgery in infants. *Epilepsia.* 1996, 37(7): 625–637.
25. Aghakhani Y, Kinay D, Gotman J, Soualmi L, Andermann F, Olivier A, Dubeau F. The role of periventricular nodular heterotopia in epileptogenesis. *Brain.* 2005, 128(Pt 3): 641–651.
26. 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, 118 ( Pt 3): 629–660.
27. 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
28. 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, 277(1–2): 37–49.
29. 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, 108(3): 542–546.
30. Sisodiya SM. Surgery for malformations of cortical development causing epilepsy. *Brain.* 2000, 123 ( Pt 6): 1075–1091.

31. Kawai K, Shimizu H, Yagishita A, Maehara T, Tamagawa K. Clinical outcomes after corpus callosotomy in patients with bihemispheric malformations of cortical development. *J Neurosurg.* 2004, 101(1 Suppl): 7-15.
32. 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:
33. 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, 42(9): 1124-1129.
34. 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, 18(4): 426-430.
35. 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, 52(9): e101-105.
36. 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, 59(12): 2296-2304.
37. Bourdillon P, Rheims S, Catenoix H, Montavont A, Ostrowsky-Coste K, Isnard J, Guénot M. Malformations of cortical development: New surgical advances. *Rev Neurol (Paris).* 2019, 175(3): 183-188.
38. 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, 130(8): 1196-1207.
39. Maillard L, Ramantani G. Epilepsy surgery for polymicrogyria: a challenge to be undertaken. *Epileptic Disord.* 2018, 20(5): 319-338.
40. 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, 82(5): 781-794.

41. 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, 59(10): 1982–1996.
42. 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, 57(1): 151–161.
43. Baba S, Okanishi T, Nishimura M, Kanai S, Itamura S, Suzuki T, Masuda Y, Enoki H, Fujimoto A. Effectiveness of total corpus callosotomy for diffuse bilateral polymicrogyria: Report of three pediatric cases. *Brain Dev*. 2018, 40(8): 719–723.
44. 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 10.1111/epi.13589:
45. 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, 20(11): 1354–1364.
46. Kato M, Dobyns WB. Lissencephaly and the molecular basis of neuronal migration. *Hum Mol Genet*. 2003, 12 Spec No 1: R89–96.
47. Dobyns WB. The clinical patterns and molecular genetics of lissencephaly and subcortical band heterotopia. *Epilepsia*. 2010, 51 Suppl 1: 5–9.
48. 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, 17(7): 911–918.
49. 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, 27(6): 909–918.
50. 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, 230(2): 529–536.
51. de Vries LS. Viral Infections and the Neonatal Brain. *Semin Pediatr Neurol*. 2019, 32: 100769.

52. Ascherl R, Sorge I, Thome U, Hirsch FW, Bläser A, Kiess W, Merckenschlager A. Severe gyration and migration disorder in fetofetal transfusion syndrome: two case reports and a review of the literature on the neurological outcome of children with lesions on neuroimaging. *Childs Nerv Syst.* 2018, 34(1): 155–163.
53. 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, Saggat 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, 44(8): 934–940.
54. 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 10.1002/ana.25890:
55. Barkovich AJ, Peck WW. MR of Zellweger syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1997, 18(6): 1163–1170.
56. Kobayashi K, Nakahori Y, Miyake M, Matsumura K, Kondo-Iida E, Nomura Y, Segawa M, Yoshioka M, Saito K, Osawa M, Hamano K, Sakakihara Y, Nonaka I, Nakagome Y, Kanazawa I, Nakamura Y, Tokunaga K, Toda T. An ancient retrotransposal insertion causes Fukuyama-type congenital muscular dystrophy. *Nature.* 1998, 394(6691): 388–392.
57. 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: Elsevier2018
58. Yoneda Y, Haginoya K, Arai H, Yamaoka S, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Yokochi K, Osaka H, Kato M, Matsumoto N, Saitsu H. De novo and inherited mutations in *COL4A2*, encoding the type IV collagen alpha2 chain cause porencephaly. *Am J Hum Genet.* 2012, 90(1): 86–90.
59. Yoneda Y, Haginoya K, Kato M, Osaka H, Yokochi K, Arai H, Kakita A, Yamamoto T, Otsuki Y, Shimizu S, Wada T, Koyama N, Mino Y, Kondo N, Takahashi S, Hirabayashi S, Takanashi J, Okumura A, Kumagai T, Hirai S, Nabetani M, Saitoh S, Hattori A, Yamasaki M, Kumakura A, Sugo Y, Nishiyama K, Miyatake S, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Matsumoto N, Saitsu H. Phenotypic Spectrum of *COL4A1* Mutations: Porencephaly to Schizencephaly. *Ann Neurol.* 2013, 73(1): 48–57.

## 神経細胞移動異常症 診療ガイドライン(第2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

60. 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, Merkschlager 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, 91(22): e2078-e2088.

2022年12月22日 日本てんかん学会ガイドライン作成委員会 承認

2022年12月23日 日本小児神経学会ガイドライン統括委員会 承認

## 資料 4

### 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人とされており、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瘍性病変。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

その他の様々なてんかん発作

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。

## 資料5

### 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ーリン酸）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）、ピリドキサーリン依存症（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ーリン酸）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（ピリドキシリンまたはピリドキサールリン酸）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

ピリドキシリン依存性てんかん（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

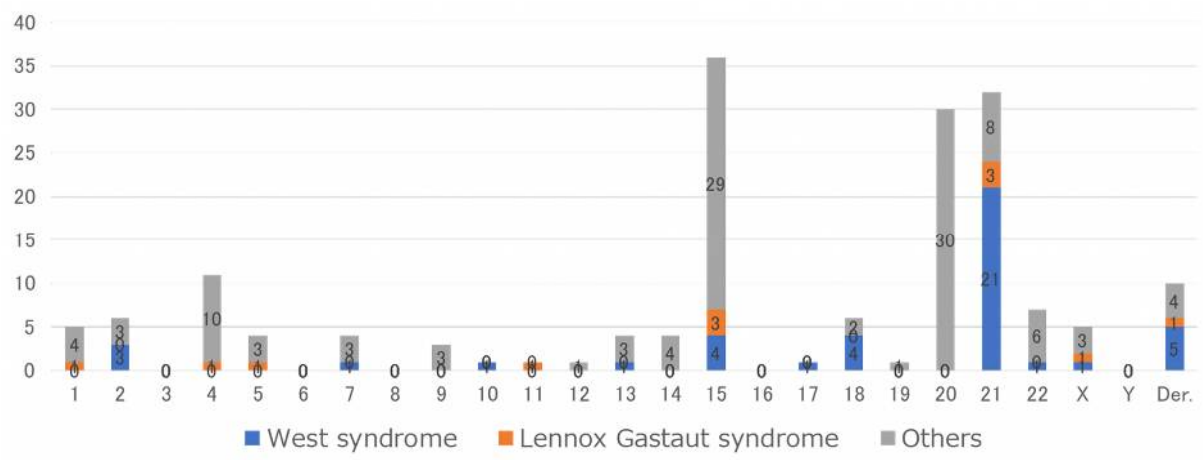
A. の1、2、3 で本症を疑い、B. の1、2 のいずれかを満たすとき、診断を確定する。

註1:一時的に抗てんかん薬が有効な場合がある。

註2:ピリドキシリン依存性てんかん（ALDH7A1 欠損症）では、 $\alpha$ -アミノアジピン酸セミアルデヒドデヒド（ $\alpha$ -AASA）上昇（尿・血清・髄液）、ピペコリン酸上昇（血清・髄液）、尿中6-オキソ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-ピリドキシリ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。

資料6

染色体異常とてんかん分類の分布



## 資料 7

RES-R 登録状況（2022年8月31日時点の固定データ）

症候群	対象者数	%
その他の焦点てんかん	1574	44.7
West 症候群（点頭てんかん）	518	14.7
海馬硬化症を伴う内側側頭葉てんかん	241	6.8
その他の全般てんかん	174	4.9
Lennox-Gastaut 症候群	140	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	114	3.2
その他の未決定てんかん	96	2.7
視床下部過誤腫による笑い発作	95	2.7
徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症	60	1.7
Rett 症候群	57	1.6
進行性ミオクロヌステんかん	48	1.4
Rasmussen 症候群	41	1.2
Angelman 症候群	38	1.1
大田原症候群	34	1.0
環状 20 番染色体症候群	30	0.9
ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん	24	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
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
ミオクロニー欠伸てんかん	10	0.3
Aicardi 症候群	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	3525	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	92
	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	229
	異所性灰白質	34
	多小脳回、傍シルビウス裂症候群、裂脳症	48
	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ームステんかん	5
	アルツハイマー病	1
	その他の変性疾患	8
腫瘍に帰するてんかん	胚芽異形成性神経上皮腫瘍	22
	神経節膠腫	14
	海綿状血管腫	36
	視床下部過誤腫	96

原因疾患		対象者数
	扁桃体腫大	15
	その他の腫瘍	57
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		111
感染症に帰するてんかん		119
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	52
	不明	2
外傷に帰するてんかん		46
上記にあてはまらない原因疾患		804
原因疾患なし		212
不明		1127
合計		3525

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	14
	CSTB	4
	KCNQ*	7
	KCNT1	8
	MT-T	2
	PCDH19	11
	SCN1A	96
	その他の SCN	11
	STXBP1	13
	リピート伸長	9
	WDR45	2
	その他の遺伝子	209
	判明せず・不明	4
	合計	398
染色体異常		197

資料8 レジストリ横断登録2110例のまとめ

(レジストリ症例から特発性全般てんかんと自然終息性てんかんを除いた)

Table 1

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

Gender; n	Female 1021, male 1089
Ages (range, median); years	Age at registration, 0-85, 17; age at seizure onset, 0-83, 3
Main seizure	Focal impaired awareness seizure 723 (34.3%), spasm 323 (15.3%), bilateral tonic-clonic seizure 310 (14.7%), focal aware seizure 292 (13.8%), tonic 198 (9.4%), gelastic 76 (3.6%), myoclonus 55 (2.6%), clonic 35 (1.7%), absence 27 (1.3%), atonic 12 (0.6%), nonconvulsive status 19 (0.9%), convulsive status 14 (0.5%), others 16
Seizure type	Single 954 (45.2%), multiple 1156 (54.8%)
Frequency of main seizure	Daily 578 (27.4%), weekly 356 (16.9%), monthly 395 (18.7%), yearly 266 (12.6%), less than yearly or disappeared 515 (24.4%)
Neurological findings	No neurological findings 1391 (65.9%); hemiparesis 146 (6.9%), diplegia 21 (1.0%), quadriplegia 176 (8.3%), ataxia 121 (5.7%), involuntary movement 66 (3.1%), dysphagia 86 (4.1%), others 105 (overlapping) (5.0%), bedridden 205 (9.7%), no head control 84 (4.0%), artificial respiration 12 (0.6%), unknown 20
Intellectual impairment*	Not impaired 843 (40.0%); mild 334 (15.8%), moderate 248 (11.8%), severe 633 (30.0%), unknown 52
Neuropsychiatric findings	ASD 355 (16.8%), ADHD 39 (1.8%), memory disturbance 104 (4.9%), aphasia 17 (0.8%), executive dysfunction 46 (2.2%), other cognitive dysfunctions 28 (1.3%); delusion-hallucination 45 (2.1%), affective disorder 53 (2.5%), personality disorder 76 (3.6%), sleep disturbance 49 (2.3%), other psychiatric symptoms 38 (1.8%)
Laboratory testing	Gene mutation 228/301 (75.7%); SCN1A (71 cases), PCDH19 (9), CDKL5 (8), KCNT1 (6), STXBP1 (6) and others Cytogenetic abnormality 104/332 (31.3%): chromosomes 21 (23 cases), 15 (23), 20 (16), 1 (6) and others
EEG	Normal 159 (7.5%); suppression-burst 22 (1.0%), hypsarrhythmia 148 (7.0%), generalized spike-waves 292 (13.8%), CSWS 19 (0.9%), focal spikes 892 (42.3%), multifocal spikes 360 (17.1%), other paroxysms 88 (4.2%), rapid/fast rhythm 67 (3.2%), abnormal background activity 308 (14.6%); information not available 32



CT/MRI	Abnormal 1290 (61.1%) (bilateral 363); information not available 43
Etiology	Malformation of cortical development 264 (12.5%), tumor 176 (8.3%), neurocutaneous syndrome 117 (5.5%), infection 76 (3.6%), hypoxic-ischemic encephalopathy 69 (3.3%), cerebrovascular disorder 50 (2.4%), trauma 34 (1.6%), immune-mediated disorder 32 (1.5%), metabolic 25 (1.2%), degenerative disorder 18 (0.9%), others 486 (23.0%), unknown 767 (36.4%)
Therapy	Drug 2031 (96.3%), hormone (ACTH, steroid) 349 (16.5%), diet 65 (3.1%), surgery 547 (25.9%) (resection 327, hemispherotomy/-rectomy 37, callosotomy 102, stereotactic surgery 69, vagus nerve stimulation 68, other 12: multiple surgery 60); no previous treatment 39
Social status	Preschool 476 (22.6%), school 642 (30.4%) (school for disabled 420), employed 428 (20.3%) (employment for disabled 105), housekeeping 126 (6.0%), job training 44 (2.1%), job seeking 187 (8.9%), in need of life care 167 (7.9%) [150/956 (15.7%) of those aged $\geq$ 20 years]

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

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

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

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

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

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

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

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

Etiology	n	Gender (female /male)	Age at registration (range, median)	Age at seizure onset (range, median)	Type of main seizure: n (%)	A: Frequency of main seizure: $\geq$ monthly n (%)	Multiple seizure types: n (%)	Therapy other than ASM: n (%)	B: Intellectual impairment: n (%)	C: Prominent neurologic/ psychiatric symptoms: n (%)	Either A or B/C or both: n (%)
Structural											
Focal cortical dysplasia	108	63/45	0-67 (17)	0-42 (3)	Focal 91 (84.3)	69 (63.9)	49 (45.4)	Surgery 53 (49.1)	54 (50.0)	ASD 21 (19.4), paresis 15(13.9)	96 (88.9)
Neuronal migration disorders	37	21/16	0-48 (18)	0-28 (5)	Focal 29 (78.4)	26 (70.3)	22 (59.5)	Surgery 5 (13.5)	22 (59.5)	Paresis 6 (16.2)	36 (97.3)
Hypothalamic hamartoma	72	33/39	2-53 (10)	0-10 (0)	Gelastic 72 (100), focal 24 (33.3)	20 (27.8)	48 (66.7)	Surgery 70 (97.2)	25 (34.7)	ADHD 7 (9.7)	42 (58.3)
Cavernous hemangioma	25	14/11	2-76 (40)	1-73 (24)	Focal 23 (92.0)	15 (60.0)	15 (60.0)	Surgery 9 (36.0)	3 (12.0)	Memory disturbance 3 (12.0)	16 (64.0)
Dysplastic tumor*	24	11/13	2-52 (20)	0-36 (4)	Focal 24 (100)	9 (37.5)	13 (54.2)	Surgery 19 (79.2)	10 (41.7)	ASD 6 (25.0), memory disturbance 3 (12.5)	17 (70.8)
Trauma	32	5/27	5-77 (43)	0-73 (18)	Focal 28 (87.5)	12 (37.5)	19 (59.4)	Surgery 7 (21.9)	15 (46.9)	Paresis 12 (37.5) executive dysfunction 5 (15.6)	27 (84.4)

Hypoxic-ischemic encephalopathy	29	9/20	1-53 (20)	0-20 (2)	Focal 22 (75.9)	22 (75.9)	16 (55.2)	Surgery 2 (6.9)	25 (86.2)	Paresis 14 (48.3), Bedridden 5 (17.2)	29 (100)
Vascular disorder	41	11/30	6-69 (37)	0-66 (24)	Focal 35 (85.4)	17 (41.5)	18 (43.9)	Surgery 7 (17.1)	13 (31.7)	Paresis 14 (34.1), memory disturbance 7 (17.1)	32 (78.0)
Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis	197	109/88	4-77 (41)	0-75 (11)	Focal 197 (100)	122 (61.9)	116 (58.9)	Surgery 117 (59.4)	38 (19.3)	Memory disturbance 26 (13.2)	153 (77.7)
Sturge-Weber syndrome	35	18/17	0-60 (5)	0-27 (0)	Focal 22 (62.9)	17 (48.6)	22 (62.9)	Surgery 25 (71.4)	21 (60.0)	Paresis 13 (37.1)	32 (91.4)
Tuberous sclerosis complex	51	24/27	0-48 (11)	0-16 (0)	Focal 32 (62.7), tonic 9 (17.6)	37 (72.5)	31 (60.8)	Surgery 15 (29.4)	40 (78.4)	ASD 15 (29.4)	48 (94.1)
Other structural	161	80/81	0-85 (28)	0-83 (9)	Focal 125 (77.6), tonic 18 (11.2)	113 (70.2)	80 (49.7)	Surgery 40 (24.8)	75 (46.6)	Paresis 30 (18.6), bedridden 14 (8.7)	105 (65.2)
Genetic											
Angelman syndrome	26	11/15	1-41 (10)	0-31 (1)	Tonic 5 (19.2), myoclonus 5 (19.2)	16 (61.5)	12 (46.2)	0	26 (100)	Ataxia 8 (30.8), sleep disturbance 10 (38.5)	26 (100)

Ring 20 epilepsy syndrome	16	11/5	6-65 (20)	1-14 (7)	Focal 10 (62.5) NCSE 4 (25.0)	16 (100)	11 (68.8)	Surgery 2 (12.5)	10 (62.5)	0	16 (100)
Rett syndrome	37	37/0	5-44 (14)	0-17 (4)	Focal 12 (32.4), tonic 10 (27.0)	16 (43.2)	10 (27.0)	0	37 (100)	ASD 25 (67.6), sleep disturbance 14 (37.8), bedridden 10 (27.0)	37 (100)
Other genetic	62	36/26	1-36 (9.5)	0-25 (0)	Focal 28 (45.2), GTC 11 (17.7)	34 (54.8)	33 (53.2)	Hormone 6 (9.7)	57 (91.9)	ASD 22 (35.5), bedridden 12 (19.4)	60 (96.8)
Metabolic											
Metabolic disorder	17	5/12	1-47 (7)	0-42 (1)	Focal 8 (47.1), tonic 4 (23.5)	10 (58.8)	7 (41.2)	Diet 4 (23.5)	14 (82.3)	Paresis 7 (41.2), bedridden 5 (29.4)	15 (88.2)
Infectious											
Infectious disease	60	24/36	1-55 (26)	0-38 (7)	Focal 54 (90.0)	45 (75.0)	38 (63.3)	Surgery 12 (20.0)	42 (70.0)	Paresis 13 (21.7)	57 (95.0)
Immune											
Rasmussen encephalitis	20	9/11	10-48 (19)	0-25 (4)	Focal 20 (100)	19 (95.0)	2 (10.0)	Hormone 11 (55.0), surgery 9 (45.0)	14 (70.0)	Paresis 15 (75.0)	20 (100)

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

NCSE, nonconvulsive status epilepticus.

\*Dysplastic tumor includes dysembryoplastic neuroepithelial tumor and ganglioglioma.

Table 4

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

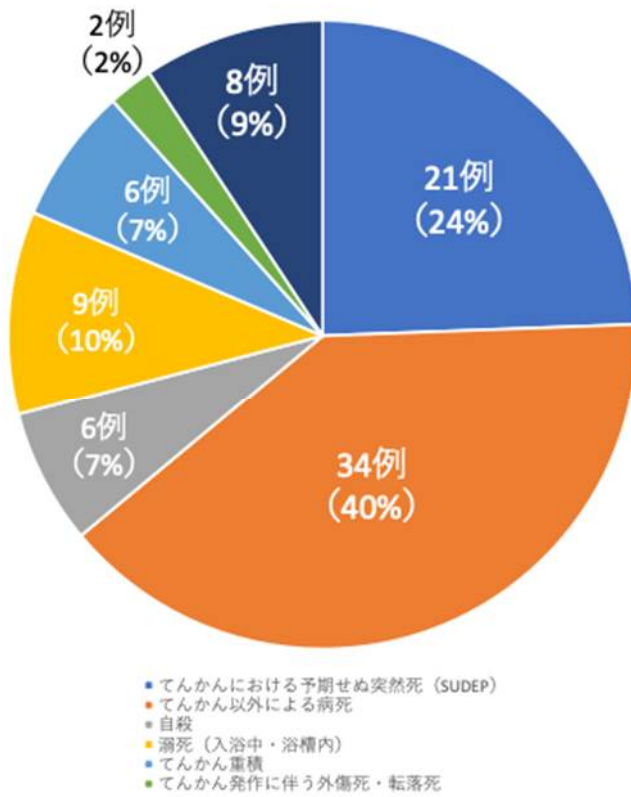
	n	Seizure frequency: yearly n (%)	Seizure frequency: < yearly or none n (%)	Total n(%)
Angelman syndrome	26	0	0	0
Dravet syndrome	89	3	0	3 (3.4)
Epilepsy due to autoimmune disease	28	1	1	2 (7.1)
Epilepsy due to cavernous hemangioma	25	3	6	9 (36.0)
Epilepsy due to dysplastic tumor	24	1	6	7 (29.2)
Epilepsy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



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

資料 9

現在までの登録症例の死因の内訳



現在までの SUDEP 登録症例

死の時年齢 (歳)	性別	発症年齢 (歳)	てんかんの分類	死の時状況	死の場所	発症原因	主な発作型	全身作頻度	GTCs頻度	てんかん重積の発症	最終発作からの期間	AED触
18	男性	2	症候性全発	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
20	男性	14	特発性全発	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
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
43	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
43	男性	2	症候性全発	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
56	男性	50	MSDP/E	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回未満	3
5	男性	0	症候性局在関連	おそらく睡眠中	その他	なし	CPS/Absence	日に1回以上	なし	なし	1回未満	4
30	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回未満	4
48	男性	3	症候性全発	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回未満	不明
71	男性	71	症候性局在関連	おそらく睡眠中	病院・施設	なし	CPS/Absence	月に1~3回	なし	なし	1ヶ月~1年	1
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
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
23	男性	16	特発性全発	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
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
16	男性	8	特発性全発	不明	自宅	なし	GTCs	年に1~11回	年に1~11回	なし	不明	1
99	男性	41	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
73	女性	32	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	年に1~11回	不明	1週間~1ヶ月	4
48	女性	26	症候性局在関連	歩行中・運動中	自宅	あり	GTCs	年に1回未満	年に1回未満	なし	1年以上	4
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

## 資料 10

てんかん関連疾患における指定難病と小児慢性特定疾病の対応状況

指定難病	小児慢性
18 脊髄小脳変性症(多系統萎縮症を除く)	80. 脊髄小脳変性症
19 ライソゾーム病	(ライソゾーム病)
21 ミトコンドリア病	56. ミトコンドリア DNA 突然変異 (リー (Leigh) 症候群、MELAS 及び MERRF を含む)
135 アイカルディ症候群	64. アイカルディ (Aicardi) 症候群
136 片側巨脳症	13. 片側巨脳症
137 限局性皮質異形成	<b>非該当</b>
138 神経細胞移動異常症	<b>5. 滑脳症、6. 裂脳症、7. 全前脳胞症</b>
140 ドラベ症候群	61. 乳児重症ミオクロニーてんかん
141 海馬硬化を伴う内側側頭葉てんかん	<b>非該当</b>
142 ミオクロニー欠神てんかん	73. ミオクロニー欠神てんかん
143 ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん	74. ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん
144 レノックス・ガストー症候群	63. レノックス・ガストー (Lennox-Gastaut) 症候群
145 ウエスト症候群	62. 點頭てんかん (ウエスト (West) 症候群)
146 大田原症候群	65. 大田原症候群
147 早期ミオクロニー脳症	70. 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	75. 遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん
149 片側痙攣・片麻痺・てんかん症候群	<b>(95. 痙攣重積型 (二相性) 急性脳症)</b>
150 環状 20 番染色体症候群	66. 環状 20 番染色体症候群
151 ラスムッセン脳炎	94. ラスムッセン脳炎
152 PCDH19 関連症候群	71. PCDH19 関連症候群
153 難治頻回部分発作重積型急性脳炎	07. 難治頻回部分発作重積型急性脳炎
154 徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症	69 徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症
155 ランドウ・クレフナー症候群	<b>69. 徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症</b>
156 レット症候群	15. レット (Rett) 症候群
157 スタージ・ウェーバー症候群	20. スタージ・ウェーバー (Sturge-Weber) 症候群
158 結節性硬化症	16. 結節性硬化症
201 アンジェルマン症候群	9. アンジェルマン (Angelman) 症候群
234 ペルオキシソーム病(副腎白質ジストロフィーを除く。)	(ペルオキシソーム病)

248 グルコーストランスポーター1 欠損症	73. グルコーストランスポーター1 (GLUT1) 欠損症
309 進行性ミオクロオヌステんかん	<b>78. ウンフェルリヒト・レントボルク病、79. ラフォラ (Lafora) 病</b>
310 先天異常症候群	(染色体又は遺伝子に変化を伴う症候群)
320 先天性グリコシルホスファチジルイノシトール (GPI) 欠損症	33. 先天性グリコシルホスファチジルイノシトール (GPI) 欠損症

太字は指定難病と小児慢性特定疾病で取り扱いや対象疾患名が異なるものを示す

# てんかん症候群

## 診断と治療の手引き

編集 日本てんかん学会

## 執筆者一覧 (50音順)

赤松直樹	国際医療福祉大学医学部 教授
秋山倫之	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科小児医科学分野発達神経病態学教室 准教授
池田 仁	てんかん・神経大阪南森町いけだクリニック
池田昭夫	京都大学大学院医学研究科てんかん・運動異常生理学講座 教授
池田浩子	てんかん・神経大阪南森町いけだクリニック
石井敦士	福岡国際医療福祉大学保健医療学部 教授
伊藤 進	東京女子医科大学小児科 准講師
今井克美	NHO 静岡てんかん・神経医療センター 副院長
白井直敬	NHO 静岡てんかん・神経医療センター 臨床研究部長
江川 潔	北海道大学大学院医学研究科小児科学分野 助教
岡西 徹	鳥取大学医学部神経医科学講座脳神経小児科学分野 准教授
奥村彰久	愛知医科大学医学部小児科学講座 教授
柿田明美	新潟大学脳研究所病理学分野 教授
加藤光広	昭和大学医学部小児科学講座 教授
川合謙介	自治医科大学医学部 脳神経外科 教授
河野 剛	聖マリア病院小児科小児集中治療部 診療部長
菊池健二郎	埼玉県立小児医療センター神経科 科長
九鬼一郎	大阪市立総合医療センター小児脳神経内科 医長
倉橋宏和	愛知医科大学小児科学講座 講師
小林勝弘	岡山大学学術研究院医歯薬学域発達神経病態学 教授
小林勝哉	京都大学大学院医学研究科てんかん・運動異常生理学講座 助教
齋藤貴志	国立精神・神経医療研究センター病院小児神経科脳神経小児科 医長
佐久間 啓	東京都医学総合研究所脳・神経科学研究分野 プロジェクトリーダー
下竹 昭寛	京都大学大学院医学研究科てんかん・運動異常生理学講座 助教
白石秀明	北海道大学病院小児科 診療准教授
白水洋史	NHO 西新潟中央病院機能脳神経外科生理学研究室長
神 一敬	東北大学大学院医学系研究科てんかん学分野 准教授
菅野秀宣	順天堂大学医学部 前任准教授
高橋幸利	NHO 静岡てんかん・神経医療センター 院長
青天目 信	大阪大学大学院医学系研究科小児科学 講師
西田拓司	NHO 静岡てんかん・神経医療センター精神科 医長
福山哲広	信州大学医学部小児医学教室 講師
本田涼子	長崎医療センター小児科
松石豊次郎	聖マリア病院小児総合研究センター・レット症候群研究センター センター長
松尾 健	東京都立神経病院脳神経外科 医長



# てんかんの難病ガイド



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」班

# 目次

まえがき	2
執筆者一覧	4
1. アイカルディ症候群	6
2. アンジェルマン症候群	8
3. ウエスト症候群（乳児てんかん性スパズム症候群）	10
4. 大田原症候群	12
5. 海馬硬化を伴う内側側頭葉てんかん	14
6. 環状20番染色体症候群	16
7. 結節性硬化症	18
8. 限局性皮質異形成	20
9. 徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症	22
10. 神経細胞移動異常症	24
11. 進行性ミオクローヌステんかん	26
12. スタージ・ウェーバー症候群	28
13. 早期ミオクローニー脳症	30
14. ドラベ症候群	32
15. PCDH19関連症候群	34
16. 片側巨脳症	36
17. 片側痙攣・片麻痺・てんかん症候群	38
18. ミオクローニー欠神てんかん	40
19. ミオクローニー脱力発作を伴うてんかん	42
20. 遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん	44
21. ラスムッセン脳炎	46
22. ランドウ・クレフナー症候群	48
23. レット症候群	50
24. レノックス・ガストー症候群	52
25. てんかんのあるその他の難病	54
26. 難病の医療費助成制度	63
27. 知っておくと便利な制度	66
28. お役立ちリンク	69
29. 書籍・雑誌	71
索引	72



# 執筆者一覧

(執筆順)

井上 有史	国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター
江川 潔	北海道大学小児科
白石 秀明	北海道大学小児科
加藤 光広	昭和大学医学部小児科・昭和大学病院てんかん診療センター
伊藤 進	東京女子医科大学小児科
小国 弘量	東京女子医科大学小児科
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小児神経科
臼井 直敬	国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター脳神経外科
池田 仁	国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター脳神経内科
徳本健太郎	国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター脳神経内科
佐久間 啓	公益財団法人東京都医学総合研究所
川合 謙介	自治医科大学医学部脳神経外科
池田 浩子	国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター小児科
池田 昭夫	京都大学大学院医学研究科てんかん・運動異常生理学講座
菅野 秀宣	順天堂大学医学部脳神経外科
川上 民裕	東北医科薬科大学医学部皮膚科
齋藤 貴志	国立精神・神経医療研究センター病院小児神経科
今井 克美	国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター小児科
日暮 憲道	東京慈恵会医科大学小児科
菊池 健二郎	埼玉県立小児医療センター神経科
浜野 晋一郎	埼玉県立小児医療センター神経科
高橋 幸利	国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター小児科
松石 豊次郎	聖マリア病院小児総合研究センター・レット症候群研究センター
河野 剛	聖マリア病院小児総合研究センター・レット症候群研究センター
青天目 信	大阪大学大学院医学系研究科小児科学

水野 朋子	東京医科歯科大学医学部小児科
林 雅晴	淑徳大学看護栄養学部看護学科
白水 洋史	国立病院機構西新潟中央病院
倉橋 宏和	愛知医科大学医学部小児科
松尾 健	東京都立神経病院脳神経外科
九鬼 一郎	大阪市立総合医療センター小児脳神経内科
橋本 睦美	国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター医療福祉相談室

画：高橋 輝 国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター療育指導室



## 資料13 教育・啓発活動

### <令和2年度>

#### ■井上有史

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

#### ■浜野晋一郎

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

#### ■本田涼子

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

教育機関向け研修会「てんかんを知ってもらうために」

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

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

#### ■池田昭夫

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

#### ■今井克美

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

#### ■伊藤進

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

#### ■加藤光広

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

#### ■九鬼一郎

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

ドラベ症候群家族交流会（DFK2020、web）：2020年9月6日

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

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

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

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

パープルディ大阪（大阪、web）：2021年3月20日

■小林勝弘

ビギナーズ小児脳波ハンズオンセミナー、2020年9月25日

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

■松石豊次郎

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

■松尾 健

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

■青天目信

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

■奥村彰久

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

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

■齋藤貴志

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

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

■白石秀明

FM北海道におけるてんかん啓発CM放送・3月26日ラジオ出演

■菅野秀宣

2021年3月7日 スタージウェーバー家族会

■高橋幸利

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

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

<令和3年度>

■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―食事療法、発作対応、保育園生活を含めて―。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―患者家族会共同調査より―。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

ステージウェーバー家族会、2022 年 3 月

<令和 4 年度>

■井上有史

日本てんかん協会静岡県支部患者家族相談会、静岡、2023. 3. 5

■福山哲広

信州大学広域てんかんカンファレンス (月に 1 回)  
てんかん県民講座 (市民公開講座) 「てんかんと就労」、2022 年 6 月 26 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)、2022 年 11 月 15 日

■本田涼子

第 5 回パープルデー長崎 2022 : アート作品展示、長崎県美術館運河ギャラリー、3/19-4/2  
教育機関向け研修会「てんかんと熱性けいれん」、長与町立長与小学校、2022/1/7

■池田昭夫

セミナー「グリアとてんかん研究から見えてきた臨床脳病態生理学の広がり」と展望-臨床データからの解明-」、2022 年 8 月 31 日  
シンポジウム「良性成人型家族性ミオクローヌスてんかん：臨床神経生理学と分子遺伝学の update」、第 52 回日本臨床神経生理学会学術大会、2022 年 11 月 24-26 日  
第 2 回京都てんかん診療講演会 (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)、2023 年 3 月 9 日

■今井克美

市民公開講座と個別相談会：2023/1/15 静岡県沼津市、2022/11/27 浜松市、2022/10/16 静岡市  
岐阜県立恵那特別支援学校と恵那市内の小中学校、てんかんの基礎講義 (医師) 2022/8/30  
静岡市心のバリアフリーイベント、静岡市青葉シンボルロード、2023/3/18

静岡市心のバリアフリーイベント. てんかん啓発の展示. 静岡市庁舎、2022/3/1-11

■伊藤 進

てんかんの研修会・市民公開講座. 神奈川県てんかん医療・社会連携協議会, 2023年03月21日

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. 2022年7月21日

9thDFK ドラベ症候群家族交流会. ドラベ症候群患者家族会主催. 2022年6月19日

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年3月13日

■加藤光広

Dravet 症候群家族会と West 症候群家族会の各会長に講演依頼、第62回日本小児神経学会学術集会シンポジウム「遺伝子解析の現状と今後：研究から保険診療への課題」

■河野 剛

レット症候群患者会のLINEを用いた相談、MeCP2 重複症候群における患者会 Web 会議サポート

令和4年度第3回養護教諭5年経験者研修. 行田市, 2022. 7. 13

第14回埼玉県立小児医療センター小児神経セミナー、2022年10月29日(土)

第32回てんかん教室、2022年11月22日(土)

■九鬼一郎

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」をしっかりとおさえる (2022年3月26日 web)

OHANA 小児青年てんかん勉強と交流の会 (大阪, 2022年5月22日, Web)

ウエスト症候群家族会: 「West 症候群の基礎知識と最新の知見」: (2022年7月3日, Web)

令和4年度看護師配置支援学校における応用研修会 (大阪, 2022年8月29日)

小児てんかんに関する市民公開講座 (大阪, web) (2022年9月7日~21日, Web)

OHANA 小児青年てんかん勉強と交流の会 (大阪, 2022/11/27)

パープルディ大阪「てんかんの” ホント” の正しい知識」: (2023年3月26日ハイブリッド開催)

■小林勝弘

オンライン市民公開講座講演、2022年11月23日

「ビギナーズ小児脳波 超速習 手取り足取り式オンラインセミナー」2022年7月29日

■松尾 健

てんかんに関する都民公開講座 (2022年11月1日-11月30日 Web 配信)

■青天目 信

第7回小児神経学会サテライトセミナー 22. 10. 23

第11回MECP2 重複症候群患者会 22. 10. 30

glut1 異常症患者会交流会 22. 11. 5

小児科医の為のてんかんセミナー 22. 11. 30

大阪府てんかん診療連携体制整備事業ウェブフレッシュセミナー 22. 12. 23

第7回先天性 GPI 欠損症患者会 23. 2. 18

大阪難病相談支援センター事業難病医療相談会 23. 03. 19

■齋藤貴志

2022年度第1回てんかん診療支援コーディネーター研修会. Web 開催. 2022年8月7日

■白石秀明

FM北海道におけるてんかん啓発CM放送 (2023年3月1日~3月31日)

■白水洋史

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、2023 年 3 月 26 日

■高橋幸利

てんかん学セミナー：成人、2022 年 1 月 12 日、静岡

東京保健医療大学講義、東が丘看護学部、立川看護学部



## II. 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
井上有史他	てんかん症候群：診断と治療の手引き	井上有史、赤松直樹（日本てんかん学会）	てんかん症候群：診断と治療の手引き	メディカールレビュー社	東京	2023	
井上有史他	てんかんの難病ガイド	井上有史（厚労省研究班）	てんかんの難病ガイド	日興美術	静岡	2023	1-74
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	1-153
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	
池田 昭夫	ミオクロニー発作		今日の疾患辞典(仮),	株式会社webプレジジョン		2020	
池田 昭夫	進行性ミオクローヌステんかん		今日の疾患辞典(仮),	株式会社webプレジジョン		2020	
池田 昭夫	てんかん重積		今日の疾患辞典(仮),	株式会社webプレジジョン		2020	
武山 博文, 宇佐美 清英, 松本 理器.	「抗てんかん薬」		脳科学辞典(web)		web	2020	

小林 勝哉(分担執筆)	第II章 1. 診断の手順とポイント	池田昭夫	てんかん、早わかり！診療アルゴリズムと病態別アトラス	南江堂	東京	2020	78-82
本多 正幸(分担執筆)	「神経皮膚症候群(結節性硬化症)」	池田昭夫	てんかん、早わかり！診療アルゴリズムと病態別アトラス	南江堂	東京	2020	34-35
本多 正幸(分担執筆)	「神経線維腫症I型」	池田昭夫	てんかん、早わかり！診療アルゴリズムと病態別アトラス	南江堂	東京	2020	32-33
池田 昭夫主編集	てんかん、早わかり！診療アルゴリズムと病態別アトラス	池田昭夫主編集	てんかん、早わかり！診療アルゴリズムと病態別アトラス	南江堂	東京	2020	222p
音成 秀一郎, 池田 昭夫	脳波判読オープンキャンパス：誰でも学べる7step		脳波判読オープンキャンパス：誰でも学べる7step	診断と治療社	東京	2021	300p
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 神経 2022	中外医学社	東京	2022	297-304
戸島 麻耶, 小林 勝哉, 池田 昭夫	脳波・薬物動態データからペランパネル治療を考える	高橋 幸利	ペランパネルによるてんかん治療のストラテジー 第2版	先端医学社	東京	2022	80-84
今井克美.	ケトン食療法はてんかんに有効か？	金子一成	小児科診療contraversy	中外医学社	東京	2022	103-108
今井克美	夜驚症などの睡眠随伴症	高橋幸利	てんかん診療実践ガイド	日本医事新報社	東京	2022	51-54

今井克美 (訳)	Chapter 4. 脳波特性とてんかん症候群	監訳：井上有史	てんかん症候群 第6版 乳幼児・小児・青年期のてんかん学	中山書店	東京	2021	65-75
今井克美	てんかんの検査. その他の生理検査、脳磁図	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	44-45
今井克美	発作の誘因とその対処法	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	68-69
今井克美	Dravet症候群 (乳児重症ミオクロニーてんかん)	日本てんかん学会	てんかん専門医ガイドブック (第2版)	診断と治療社	東京	2020	248-250
今井克美	小児の特殊治療 (ACTH, ケトン食など)	日本てんかん学会	てんかん専門医ガイドブック (第2版)	診断と治療社	東京	2020	171-173
伊藤進	ミオクロニーてんかん～特にミオクロニー脱力発作を伴うてんかんと若年ミオクロニーてんかんについて～	日本てんかん協会 東京都支部	ともしび2023年1月号	大手町企画	東京	2023	4-9
伊藤進	てんかんにおけるケトン食療法について教えてください	奥村彰久, 白石秀明	Q&Aでわかる初心者のための小児のてんかん・けいれん	中外医学社	東京	2022	127-133
伊藤進	小児・思春期てんかんの薬物治療	日本てんかん学会 (編)	てんかん専門医ガイドブック (第2版)	診断と治療社	東京	2020	168-170
伊藤進	ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん	日本てんかん学会 (編)	てんかん専門医ガイドブック (第2版)	診断と治療社	東京	2020	253-256
柿田明美、川合謙介.	第5章 皮質形成異常によるてんかん. 1. 総論.	日本てんかん学会	てんかん症候群の診断と治療の手引き.	メディカールレビュー社	東京	2023	

松尾 健、柿田明美.	第9章 腫瘍／腫瘍性病変によるてんかん. 1. 総論.	日本てんかん学会	てんかん症候群の診断と治療の手引き.	メディカルレビュー社	東京	2023	
柿田明美	てんかん原性の病理	日本てんかん学会	てんかん専門医ガイドブック 改定第2版	診断と治療社	東京	2020	26-29
加藤光広	皮質形成異常.	水口雅、市橋光、崎山弘、伊藤秀一編	今日の小児治療指針 第17版.	医学書院	東京	2020	685-686
加藤光広	その他のてんかん発作を呈する神経疾患の遺伝子異常(脳形成異常・PME).	日本てんかん学会編	てんかん専門医ガイドブック. 改訂第2版	診断と治療社	東京	2020	21-23
加藤光広	二分脊椎, 脳形成異常	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	846-852	2021
加藤光広	脳形成異常の病態生理	浜野晋一郎	小児科ベストプラクティス 新分類・新薬でわかる小児けいれん・てんかん診療	中山書店	東京	35-45	2022
加藤光広	素因性てんかんの病因と病態	浜野晋一郎	小児科ベストプラクティス 新分類・新薬でわかる小児けいれん・てんかん診療	中山書店	東京	46-55	2022
松石豊次郎	レット症候群	厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業	てんかんの指定難病ガイド 第2版	日興美術株式会社	静岡	2020	46-47

浜野晋一郎	中心・側頭部に棘波を示す小児てんかん (CECTS)	浜野晋一郎	小児科ベストプラクティス 『新分類・新薬でわかる小児けいれん・てんかん診療—Classification and Practice』	中山書店	東京	2022	184-91
浜野晋一郎	抗てんかん薬の特徴と選択時の留意点	浜野晋一郎	小児科ベストプラクティス 『新分類・新薬でわかる小児けいれん・てんかん診療—Classification and Practice』	中山書店	東京	2022	268-89
浜野晋一郎	てんかん診断と病名告知	浜野晋一郎	小児科ベストプラクティス 『新分類・新薬でわかる小児けいれん・てんかん診療—Classification and Practice』	中山書店	東京	2022	314-320
浜野晋一郎	治療開始と思春期・成人移行期に備えた経過観察	浜野晋一郎	小児科ベストプラクティス 『新分類・新薬でわかる小児けいれん・てんかん診療—Classification and Practice』	中山書店	東京	2022	321-335
浜野晋一郎	治療終結と再発時・再発後の対応	浜野晋一郎	小児科ベストプラクティス 『新分類・新薬でわかる小児けいれん・てんかん診療—Classification and Practice』	中山書店	東京	2022	336-9

菊池健二郎	けいれん、てんかん 発作の疑いによる救 急受診の対応	浜野晋一郎	小児科ベストブ ラクティス 『新 分類・新薬でわか る小児けいれ ん・てんかん診療 —Classificatio n and Practice	中山書店	東京	2022	106-13
菊池健二郎	てんかん重積状態の 治療	浜野晋一郎	小児科ベストブ ラクティス 『新 分類・新薬でわか る小児けいれ ん・てんかん診療 —Classificatio n and Practice	中山書店	東京	2022	114-21
菊池健二郎	成人移行期・成人期 のてんかん診療	浜野晋一郎	小児科ベストブ ラクティス 『新 分類・新薬でわか る小児けいれ ん・てんかん診療 —Classificatio n and Practice	中山書店	東京	2022	339-405
菊池健二郎	てんかん重積状態の 治療	前垣義弘	小児科ベストブ ラクティス 『小 児急性脳炎・脳症 のとらえ方と治 療戦略』	山中書店	東京	2022	78-85
菊池健二郎、岡明	てんかん重積状態・ けいれん重積状態の 初期治療の薬剤選択 はどうするか？	金子一成	小児科診療Contr oversy	中外医学 社	東京	2022	81-5
菊池健二郎	てんかん重積状態と その対処法について明 教えて下さい	奥村彰久、白石秀 明	Q&Aでわかる 初 心者のための小 児のてんかん・け いれん	中外医学 社	東京	2022	41-6

小林勝弘	小児の痙攣	永井良三	今日の診断指針 (第8版)	医学書院	東京	2020	22-25
小林勝弘	てんかん症候群	水口雅、市橋光、 崎山弘、伊藤秀一	今日の小児治療 指針 (第17版)	医学書院	東京	2020	657-659
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 ガイドブック改 訂第2版	診断と治 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 ガイドブック改 訂第2版	診断と治 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 ガイドブック改 訂第2版	診断と治 療社	東京	2020	33-36
秋山倫之、秋山麻 里、大塚頌子、小 林勝弘、柴田敬、 吉永治美		小林勝弘、大塚頌 子	フローチャート でわかる小児て んかん診療ガイ ド. 第2版	診断と治 療社	東京	2022	293
小林勝弘	小児のてんかん	福井次矢、高木 誠、小室一成	今日の治療指針 2023年版—私は こう治療してい る	医学書院	東京	2023	1492-14 93
松尾 健、福田光 成	てんかん	東京都立神経病 院	神経疾患難病看 護ガイド	ヴァンメ ディカル	東京都	2020年	215-221
青天目信	Lennox-Gastaut症候 群	浜野晋一郎	新分類・新薬でわ かる小児けいれ ん・てんかん診療 —Classificatio n and Practice	中山書店	東京	2022	204-213



青天目信	てんかん	大藪恵一, 別所一彦, 北畠康司, 窪田拓生, 酒井規夫, 下野九理子, 青天目信, 宮村能子, 成田淳, 亀田誠, 吉田寿雄, 錦戸知喜	小児科診療指針エッセンス	中外医学社	東京	2022	632-641
青天目信	慢性頭痛 (片頭痛・緊張性頭痛)	大藪恵一, 別所一彦, 北畠康司, 窪田拓生, 酒井規夫, 下野九理子, 青天目信, 宮村能子, 成田淳, 亀田誠, 吉田寿雄, 錦戸知喜	小児科診療指針エッセンス	中外医学社	東京	2022	697-702
青天目信	症状▶運動異常一運動麻痺, 運動失調, 不随意運動	窪田満	外来で見つける先天代謝異常症—シマウマ診断の勧め	中山書店	東京	2022	176-185
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	Dravet症候群に合併する急性脳症	前垣義弘	小児急性脳炎・脳症のとりえ方と治療戦略	中山書店	東京	2022	232-6
奥村彰久	書籍編集	奥村彰久、白石秀明	Q&Aでわかる 初心者のための小児のてんかん・けいれん	中外医学社	東京	2022	
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
奥村彰久	新生児発作	水口雅、市橋光、崎山弘、伊藤秀一	今日の小児治療指針第17版	医学書院	東京	2020	121-3
奥村彰久	てんかんの診断 新生児	小林勝弘	てんかん専門医ガイドブック改訂第2版	診断と治療社	東京	2020	37-9
奥村彰久	自然終息性家族性新生児てんかん・自然終息性新生児発作	小林勝弘	てんかん専門医ガイドブック改訂第2版	診断と治療社	東京	2020	243-5
奥村彰久	症候性新生児発作	小林勝弘	てんかん専門医ガイドブック改訂第2版	診断と治療社	東京	2020	246-7

齋藤貴志	構造的病因を有する 焦点性てんかん	浜野晋一郎	新分類・新薬でわ かる小児けいれ ん・てんかん診療	中山書店	東京	2022	229-238
齋藤貴志	進行性ミオクローヌ ステんかん	浜野晋一郎	新分類・新薬でわ かる小児けいれ ん・てんかん診療	中山書店	東京	2022	249-257
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	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	診断と治 療社	東京	2021	39-40
齋藤貴志	34 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	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	診断と治 療社	東京	2021	69-70
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	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	診断と治 療社	東京	2021	90
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	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	診断と治 療社	東京	2021	91
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	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	診断と治 療社	東京	2021	92

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一病院てんかんセンター	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	診断と治療社	東京	2021	93
白石秀明	脳波の読み方 -up to date 自然終息性 (self-limited) てんかん		CLINICAL NEUROSCIENCE	中外医学社	東京	2022	468-473頁
白石秀明	特集：小児神経検査マニュアル 症状・疾患からみた検査のすすめ方 てんかん、発作性疾患		小児科診療	診断と治療社	東京	2022	69-75頁
白石秀明	特集 オンラインによる睡眠医療 オンラインによるてんかん診療 遠隔電計診療料への指定難病、てんかんの適応を踏まえて		睡眠医療	ライフ・サイエンス	東京	2022	275-280頁
白石秀明	小児てんかんにおけるペランパネル併用療法の実際	高橋幸利	ペランパネルによるてんかん治療ストラテジー	先端医学社	東京	2022	70-73頁
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

Shiraishi H, Adamolekun B.	Genetic (Ethnic) differences.	Kasteleijn-Nols t Trenité DG	The Importance of Photosensitivity for Epilepsy	Springer	Heidelberg	2021	pp255-257
柳生一自、白石秀明	バイオマーカーとしての脳磁図 (MEG)		脳神経疾患のバイオマーカー	科学評論社	東京	2020	193-197
白石秀明	小児てんかん診療のコツと心得		小児内科・小児神経学-現在から未来へ	東京医学社	東京	2020	364-370
白水洋史	皮質下起源のてんかん (視床下部過誤腫など)	てんかん学会	てんかん専門医ガイドブック 改訂第2版	診断と治療社	東京	2020	308-309
白水洋史	焼灼術	てんかん学会	てんかん専門医ガイドブック 改訂第2版	診断と治療社	東京	2020	336-338
菅野 秀宣	ステージウェーブ症候群	尾崎 峰	もう迷わない 血管腫・血管奇形	克誠堂	東京	2020	224-228
Yukitoshi Takahashi, Hiroo Omatsu, Maki Hamamoto, Mitsuhiro Miyashita, Tomoya Ishida, Satoshi Mizutani	Developmental and epileptic encephalopathies: current concepts	Sylaja PN	IAN Reviews in Neurology 2022 "Epilepsy - Innovations and Advances"	Jaypee Brothers Medical Publishers (ltd)		2022	68-77
高橋幸利、井田久仁子、水谷聡志	抗NMDA受容体脳炎	前垣義弘	抗NMDA受容体脳炎小児科ベストプラクティス「小児急性脳炎・脳症のとりえ方と治療戦略 Practice and Progress」	中山書店	東京		251-257
高橋幸利、井田久仁子	てんかんの発病-診断-治療-治療終了のフローを知ろう	高橋幸利	エキスパートが語るてんかん診療実践ガイド	日本医事新報社	東京		2-12

大松泰生、高橋幸利	発作型ごとの薬剤選択を教えてください	高橋幸利	エキスパートが語るてんかん診療実践ガイド	日本医事新報社	東京		183-189
高橋幸利、水谷聡志、松丸重人、石田倫也、宮下光洋	てんかん発作型・てんかん分類の診断プロセス	高橋幸利	「ペランパネルによるてんかん治療のストラテジー：第2版」	先端医学社		2022	40-44
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			
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	B-66 グルコーストランスポーター1 (GLUT1) 欠損症	日本小児医療保健協議会、治療用ミルク安定供給委員会	特殊ミルク治療ガイドブック	診断と治療社	東京	2020	113-115
高橋幸利	B-67 ピルビン酸脱水素酵素複合体欠損症	日本小児医療保健協議会、治療用ミルク安定供給委員会	特殊ミルク治療ガイドブック	診断と治療社	東京	2020	116-118
高橋幸利	B-94 難治てんかん	日本小児医療保健協議会、治療用ミルク安定供給委員会	特殊ミルク治療ガイドブック	診断と治療社	東京	2020	119-122
高橋幸利	急性脳炎	水口雅、他	今日の小児治療指針 第17版	医学書院	東京	2020	664-665

高橋幸利	脳炎によるてんかん重積	日本てんかん学会	てんかん専門医ガイドブック改訂第2版	診断と治療社	東京	2020	196-198
高橋幸利	その他の急性病態	日本てんかん学会	てんかん専門医ガイドブック改訂第2版	診断と治療社	東京	2020	199-200
高橋幸利	Rasmussen症候群	日本てんかん学会	てんかん専門医ガイドブック改訂第2版	診断と治療社	東京	2020	305-307
高橋幸利	過去問解説IGE	日本てんかん学会	てんかん専門医ガイドブック改訂第2版	診断と治療社	東京	2020	375
高橋幸利	過去問解説LTG	日本てんかん学会	てんかん専門医ガイドブック改訂第2版	診断と治療社	東京	2020	413
本田涼子	てんかん外科治療を考慮すべき対象・時期・方法	浜野晋一郎編	小児科ベストプラクティス新分類・新薬でわかる小児けいれん・てんかん診療	中山書店	東京		297-304
本田涼子	てんかんで手術が必要になるのはどのような場合でしょうか？		Q&Aでわかる初心者のための小児のてんかん・けいれん	中外医学社	東京		134-138

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
Inoue Y, Sumitomo K, Matsutani K, Ishii M.	Evaluation of real-world effectiveness of perampanel in Japanese adults and older adults with epilepsy	Epileptic Disorders	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, Kikita 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 Disorders	24	82-94	2022
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	44	585-591	2022
Inoue Y, Sumitomo K, Matsutani K, Ishii M	Real-world evaluation of perampanel effectiveness in Japanese adolescents with epilepsy	Epileptic Disorders	24	813-21	2022
原稔枝、西田拓司、高橋幸利、井上有史	てんかん専門看護師の意義と役割	てんかん研究	40	18-27	2022



Suzuki T, Tatsukawa T, Sudo G, Delandre C, Pai YJ, Miyamoto H, Raveau M, Shimohata A, Ohmori I, Hamano SI, Haginoya K, Uematsu M, Takahashi Y, Morimoto M, Fujimoto S, Osaka H, Oguni H, Osawa M, Ishii A, Hirose S, Kaneko S, Inoue Y, Moore AW, Yamakawa K	CUX2 deficiency causes facilitation of excitatory synaptic transmission onto hippocampus and increased seizure susceptibility to kainate	Sci Rep	12	6505	2022
井上有史、佐野智信、笹本 洋、早川宣延	焦点起始発作を有する日本人成人てんかん患者を対象としたブリーバラセタムの経口剤から注射剤への切り替え時の安全性および忍容性評価試験	新薬と臨牀	71	1187-1197	2022
原稔枝、西田拓司、井上有史	てんかんを専門とする看護師の諸外国での活動状況	Epilepsy	16	143-150	2022
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, 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 Research	176	106705	2021

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	11	20617	2021
Yamamoto Y, Takahashi Y, Ikeda H, Imai K, Kagawa Y, Inoue Y.	Impact of CYP2C19 Phenotypes on Clinical Efficacy of Stiripentol in Japanese Patients With Dravet Syndrome	Ther Drug Monit	42(2)	302-308.	2020
Terada K, Inoue Y, Nishida T, Mishiro D, Yamano M, Aoyagi T, Tadokoro Y	Nurse teachers' knowledge about epilepsy and communication issues between schools and medical institutions: A nationwide questionnaire survey in Japan	Epilepsia	61(2)	220-229	2020
Suzuki T, Suzuki T, Raveau M, Miyake N, Sudo G, Tsurusaki Y, Watanabe T, Sugaya Y, Tatsukawa T, Mazaki E, Shimohata A, Kushima I, Aleksic B, Shiino T, Toyota T, Iwayama Y, Nakaoka K, Ohmori I, Sasaki A, Watanabe K, Hirose S, Kaneko S, Inoue Y, Yoshikawa T, Ozaki N, Kano M, Shimoji T, Matsumoto N, Yamakawa K	A recurrent PJA1 variant in trigonocephaly and neurodevelopmental disorders	Ann Clin Transl Neurol	7(7)	1117-31	2020
美根潤、大谷英之、西田拓司、西村亮一、山崎美鈴、高橋輝、原稔枝、松田春美、杉山理彩、鈴木健之、井上有史	てんかんのある子どもとその家族のためのてんかん学習プログラムfamosesの導入および有用性に関する研究	てんかん研究	38(1)	43-53	2020
Niestroj LM, Perez-Palma E, Howrigan DP, Zhou Y, Cheng F, Saarentaus E, Nürnberg P, Stevelink R, Daly MJ, Palotie A, Lal D; Epi25 Collaborative	Epilepsy subtype-specific copy number burden observed in a genome-wide study of 17 458 subjects	Brain	143(7)	2106-2118	2020

Rektor I, Krauss GL, Inoue Y, Kane ko S, Williams B, Patten A, Malhot ra M, Laurenza A, Wechsler RT.	Assessment of the long-term ef ficacy and safety of adjunctiv e perampanel in tonic-clonic s eizures: Analysis of four open -label extension studies	Epilepsia	61(7)	1491-15 02	2020
Nishida T, Terada K, Ikeda H, Inou e Y.	Seizures, accidental injuries at work, and reasons for resigh nation in people with epilepsy	Epilepsy Be	111	107237	2020
Usui K, Shinozaki J, Usui N, Terad a K, Matsuda K, Kondo A, Tottori T, Nagamine T, Inoue Y	Retained absolute pitch after selective amygdalohippocampect omy	Epilepsy Be	14	100378	2020
de Vries PJ, Belousova E, Benedik MP, Carter T, Cottin V, Curatolo P, D'Amato L, Beure d'Augères G, Ft erreira JC, Feucht M, Fladrowski C, Hertzberg C, Jozwiak S, Lawson JA, Macaya A, Marques R, Nabbout R, O'Callaghan F, Qin J, Sander V, Sauter M, Shah S, Takahashi Y, To uraine R, Youroukos S, Zonnenberg B, Kingswood JC, Jansen AC ; TOSCA Consortium and TOSCA Investigator s	Natural clusters of tuberous s cleriosis complex (TSC)-associa ted neuropsychiatric disorders (TAND):new findings from the TOSCA TAND research project	J Neurodev Disord	12(1)	24	2020
井上有史	MOSES/famosesとは？	波	44(5)	104-6	2020
井上有史	18歳以上の日本人成人てんかん患 者1641例に対するペランパネルの 安全性評価	Clinician	681	148-55	2020
Matsuura R, Hamano S, Daida A, Non oyama H, Kubota J, Ikemoto S, Hira ta Y, Koichihara R, Kikuchi K, Yam aguchi A, Sakuma H, Takahashi Y.	Serum matrix metalloproteinase- 9 and tissue inhibitor of meta lloproteinase-1 levels in auto immune encephalitis.	Brain Dev	42	264-9	2020
Matsuura R, Hamano S, Hiwatari E, Ikemoto S, Hirata Y, Koichihara R, Kikuchi K.	Zonisamide therapy for patient s with paroxysmal kinesigenic dyskinesia	Pediatr Neu	111	23-6	2020

Ikemoto S, Hamano S, Yokota S, Koichihara R, Hirata Y, Matsuura R.	High-power, frontal-dominant ripples in absence status epilepticus during childhood.	Clinical Neurophysiology	131	1204-9	2020
Ikemoto S, Hamano S, Kikuchi K, Koichihara R, Hirata Y, Matsuura R, Hiraide T, Nakashima M, Inoue K, Kurosawa K, Saitsu H.	A recurrent TMEM106B mutation in hypomyelinating leukodystrophy: A rapid diagnostic assay.	Brain Dev	42	603-6	2020
浜野晋一郎	点頭てんかんの治療 up to date	小児内科	52	396-9	2020
浜野晋一郎, 松浦隆樹, 平田佑子, 池本智, 小一原玲子, 代田惇朗, 野々山葉月	小児てんかん診療の均質化と成人期移行を見据えた対応	埼玉小児医療センター医学誌	35	3-8	2020
池本智, 浜野晋一郎, 小一原玲子, 代田惇朗, 野々山葉月, 樋渡えりか, 平田佑子, 松浦隆樹, 神部友香	当センターにおける点頭てんかんに対するビガバトリン治療成績-ACTH療法との比較-	てんかん研究	38	3-11	2020
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	214-216	2021
Hoshino Y, Kodaira M, Matsuno A, Kaneko T, Fukuyama T, Takano K, Yazaki M, Sekijima Y.	Reversible Leukoencephalopathy in a Man with Childhood-onset Hyperornithinemia-Hyperammonemia-Homocitrullinuria Syndrome	Intern Med.	61	553-557	2022
Akio Ikeda, Hirofumi Takeyama, Christophe Bernard, Mitsuyoshi Nakatani, Akihiro Shimotake, Masako Dairaifu, Masao Matsuhashi, Takayuki Kikuchi, Takeharu Kunieda, Riki Matsumoto, Tamaki Kobayashi, Kazuaki Sato	Active direct current (DC) shifts and “Red slow” : two new concepts for seizure mechanisms and identification of the epileptogenic zone	Neuroscience Research	156	95-101	2020
Yukako Nakagami, Genichi Sugihara, Noriyuki Nakashima, Masaaki Hazama, Shuraku Son, Shuhe Ma, Riki Matsumoto, Toshiya Murai, Akio Ikeda, Kosaku Murakami	Anti-PDHA1 antibody is detected in a subset of patients with schizophrenia	Sci Rep	10	7906	2020

Masato Kinboshi, Akio Ikeda, Yukihiro Ohno	Role of astrocytic inwardly rectifying potassium (Kir) 4.1 channels in epileptogenesis	Front Neurosci	11	626658	2020
Kenji Yoshinaga, Masao Matsuhashi, Tatsuya Mima, Hidenao Fukuyama, Ryosuke Takahashi, Takashi Hanakawa, Akio Ikeda	Comparison of Phase Synchronization Measures for Identifying Stimulus-Induced Functional Connectivity in Human Magnetoencephalographic and Simulated Data	Front Neurosci	14	648	2020
Takuro Nakae, Riki Matsumoto, Takeharu Kunieda, Yoshiki Arakawa, Tatsuya Kobayashi, Akihiro Shimotake, Yukihiro Yamao, Takayuki Kikuchi, Toshihiko Aso, Masao Matsuhashi, Kazumichi Yoshida, Akio Ikeda, Ryosuke Takahashi, Matthew A. Lambon Ralph, Susumu Miyamoto	Connectivity Gradient in the Human Left Inferior Frontal Gyrus: Intraoperative Corticocortical Evoked Potential Study	Cereb Cortex	30	4633-4650	2020
Maria Luisa Saggio, Dakota Crisp, Jared M Scott, Philippa Karoly, Levin Kuhlmann, Mitsuyoshi Nakatani, Tomohiko Murai, Matthias Dümpelmann, Andreas Schulze-Bonhage, Akio Ikeda, Mark Cook, Stephen V Gliske, Jack Lin, Christophe Bernard, Viktor Jirsa, William C Stacey	A taxonomy of seizure dynamotypes	Elife	9	e55632	2020
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	9	140-142	2020
Takao Namiki, Ichiro Tsuda, Satoru Tadokoro, Shunsuke Kajikawa, Takeharu Kunieda, Riki Matsumoto, Masao Matsuhashi, Akio Ikeda	Mathematical structures for epilepsy: High-frequency oscillation and interictal epileptic slow (red slow)	Neurosci Res	156	178-187	2020

Jong-Hyeon Seo, Ichiro Tsuda, Young Ju Lee, Akio Ikeda, Masao Matsuhashi, Riki Matsumoto, Takayuki Kikuchi, Hunseok Kang	Pattern Recognition in Epileptic EEG Signals via Dynamic Mode Decomposition	Mathematics	8	481	2020
Tomohiko Murai, Takefumi Hitomi, Masao Matsuhashi, Riki Matsumoto, Yuki Kawamura, Masutaro Kanda, Ryosuke Takahashi, Akio Ikeda	Scalp EEG Could Record Both Cortical Direct Current Shift and High-Frequency Oscillation Together Even With a Time Constant of 2 Seconds	IJ Clin Neurophysiol	37	191-194	2020
Takeshi Inoue, Katsuya Kobayashi, Riki Matsumoto, Morito Inouchi, Masaya Togo, Jumpei Togawa, Kiyohide Usami, Akihiro Shimotake, Masao Matsuhashi, Takayuki Kikuchi, Kazumichi Yoshida, Hisashi Kawawaki, Nobukatsu Sawamoto, Takeharu Kunieda, Susumu Miyamoto, Ryosuke Takahashi, Akio Ikeda	Engagement of cortico-cortical and cortico-subcortical networks in a patient with epileptic spasms: An integrated neurophysiological study	Clin Neurophysiol	131	2255-2264	2020
Mitsuyoshi Nakatani, Riki Matsumoto, Katsuya Kobayashi, Takefumi Hitomi, Morito Inouchi, Masao Matsuhashi, Masako Kinoshita, Takayuki Kikuchi, Kazumichi Yoshida, Takeharu Kunieda, Susumu Miyamoto, Ryosuke Takahashi, Nobutaka Hattori, Akio Ikeda	Electrical Cortical Stimulations Modulate Spike and Post-Spike Slow-Related High-Frequency Activities in Human Epileptic Foci	Clin Neurophysiol	131	1741-1754	2020
Kazuki Fukuma, Katsufumi Kajimoto, Tomotaka Tanaka, Shigetoshi Tarakaya, 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

Siming Chen, Satomi Yoshida, Riki Matsumoto, Akio Ikeda, Koji Kawakami	Prescription patterns of anti-epileptic drugs for adult patients with newly diagnosed focal epilepsy from 2006 to 2017 in Japan	Epilepsy Res	169	106503	2021
Katsuya Kobayashi, Riki Matsumoto, Kiyohide Usami, Masao Matsuhashi, Akihiro Shimotake, Takayuki Kikuchi, Kazumichi Yoshida, Takeharu Kunieda, Susumu Miyamoto, Ryo-uke Takahashi, Akio Ikeda	Cortico-cortical evoked potential by single-pulse electrical stimulation is a generally safe procedure	Clin Neurophysiol	132	1033-1040	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
Shogo Yazawa, Kazuhito Tsuruta, Akiko Sugimoto, Yukiko Suzuki, Kazuhiro Yagi, Masao Matsuhashi, Michiyoshi Yoshimura, Hiroshi Takashima	Appearance of bitemporal periodic EEG activity in the last stage of Gerstmann-Strausler-Scheinker syndrome (Pro102Leu): A case report	Clin Neurosurg	204	106602	2021
Nancy Volkers, Samuel Wiebe, Ali Akbar Asadi-Pooya, Ganna Balagura, Patricia Gómez-Iglesias, Allay Guekht, Julie Hall, Akio Ikeda, Nathalie Jetté, Nirmeen A, Kishk, Peter Murphy, Emilio Perucca, Juan Carlos Pérez-Poveda, Emmanuel O Sanya, Eugen Trinko, 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, Seiichi 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	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 Perez Poveda, Emanuel Sanya, Eugen Trinkka, Dong Zhou, Samuel Wiebe, Nathalie Jette	Epilepsy care during the COVID-19 pandemic	Epilepsia	62	2322-2332	2021
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	36	2335-2345	2021
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	36	2446-2448	2021
Taku Inada, Katsuya Kobayashi, Takayuki Kikuchi, Masao Matsuhashi, Riki Matsumoto, Yuki Takahashi, Takuro Nakae, Sumiya Shibata, Yukihiko 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	23	299-312	2021
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 Electrocortical Cross-spectrum Analysis Using a Semantic Space Model	Cereb Cortex	31	4329-4339	2021



Shamima Sultana, Takefumi Hitomi, Masako Daifu Kobayashi, Akihiro Shimotake, Masao Matsuhashi, Ryosuke Takahashi, Akio Ikeda	Long Time Constant May Endorses Sharp Waves and Spikes That Suppress Sharp Transients in Scalp Electroencephalography: A Comparison of Both After-Slow Among Different Time Constant and High-Frequency Activity Analysis	Front Hum Neurosci	15	748893	2021
Tomotaka Tanaka, Kazuki Fukumoto, Soichiro Abe, Soichiro Matsubara, Rie Motoyama, Masahiro Mizobuchi, Hajime Yoshimura, Takayuki Matsuki, Yasuhiro Manabe, Junichiro Suzuki, Shuhei Ikeda, Naruhiko Kamogawa, Hiroyuki Ishiyama, Katsuyuki Kobayashi, Akihiro Shimotake, Kunihiko 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	11	e2330	2021
Naoto Kuroda, Takafumi Kubota, Toru Horinouchi, Naoki Ikegaya, Yuki Kitazawa, Satoshi Kodama, Teppei Matsubara, Naoto Nagino, Shuichiro Neshige, Temma Soga, Daichi Sonobe, Yutaro Takayama, Izumi Kuramoto, 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	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 animacy 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 perampicillin: A decade-long course of giant somatosensory evoked potentials in Unverricht-Lundborg disease	Clin Neurophysiol	132	2329-2331	2021
Sándor Beniczky, Aatif Husain, Akio Ikeda, Haifa Alabri, J Helen Cross, Jo Wilmschurst, 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	132	2248-2250	2021
Shinsaku Yoshitomi, Shin-Ichiro Hamano, Masaharu Hayashi, Hiroshi Sakuma, Shinichi Hirose, Atsushi Ishii, Ryoko Honda, Akio Ikeda, Kazumi Imai, Kazutaka Jin, Akiko Kada, Akiyoshi Kakita, Mitsuhiro Kato, Kensuke Kawai, Tamihiko 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 Disorders	23	579-589	2021

Sándor Beniczky, Aatif Husain, Akio Ikeda, Haifa Alabri, J Helen Cross, Jo Wilmschurst, Margitta Seeck, Niels Focke, Patricia Braga, Samuel Wiebe, Stephan Schuele, Eugen Trinkka	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 Disorders	23	533-536	2021
Hosseini Shahabi, Kenneth Taylor, Tugba Hirfanoglu, Shreekanth Kones, William Bingaman, Katsuya Kobayashi, Masako Kobayashi, Anand Joshi, Richard M Leahy, John C Mosher, Juan Bulacio, Dileep Nair	Effective connectivity differences between focal cortical dysplasia types I and II	Epilepsia	62	2753-2765	2021
Satoko Koganemaru, Fumiya Mizuno, Toshimitsu Takahashi, Yuu Takemura, Hiroshi Irisawa, Masao Matsuhashi, 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 Matsuhashi, Riki Matsumoto, Muthuraman Muthuraman, Jan Raethjen, Hiroshi Shibasaki	Evaluation of movement and brain activity	Clin Neurophysiol	132	2608-2638	2021
Makio Oka, Katsuhiko Kobayashi, Takashi Shibata, Hiroki Tsuchiya, Yoshiyuki Hanaoka, Mari Akiyama, Teruko Morooka, Masao Matsuhashi, 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 Matsuhashi, Takashi Nagamine	Appraisal of definition of baseline length for somatosensory evoked magnetic fields	J Neurosci Methods	359	109213	2021

Shunsuke Kajikawa, Masao Matsuhashi, Katsuya Kobayashi, Takefumi Hitomi, Masako Daifu-Kobayashi, Takayuki Kobayashi, Yukihiro Yamao, Takayuki Kikuchi, Takayuki Yoshida, Takeharu Kunieda, Riki Matsumoto, Akiyoshi Kakita, Takao Namikawa, Ichiro Tsuda, Susumu Miyamoto, Ryosuke Takahashi, Akio Ikeda	Two types of clinical ictal direct current shifts endorsed by waveform property: A cluster analysis	Clin Neurop 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 Be	129	108610	2022
Akio Ikeda	Epilepsy research in 2021: multidisciplinary achievements	Lancet Neur ol	21	44783	2022
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 Corte	33	486-496	2022
Borgil Bayasgalan, Masao Matsuhashi, Tomoyuki Fumuro, Naoki Nakano, Masaya Katagiri, Akihiro Shimotake, Takayuki Kikuchi, Koji Iida, Takeharu Kunieda, Amami Kato, Ryosuke Takahashi, Akio Ikeda, Koji Inui	Neural Sources of Vagus Nerve Stimulation-Induced Slow Cortical Potentials	Neuromodula tion	3	407-413	2022

Kiyohide Usami, Riki Matsumoto, Anna Korzeniewska, Akihiro Shimotake, Masao Matsuhashi, Takuro Nakane, Takayuki Kikuchi, Kazumichi Yoshida, Takeharu Kunieda, Ryosuke Takahashi, Nathan E Crone, Akio Ikeda	The dynamics of cortical interactions in visual recognition of object category: living versus nonliving	Cereb Corte		bhac456	2022
Masaya Togo, Riki Matsumoto, Kiyohide Usami, Katsuya Kobayashi, Hirofumi Takeyama, Takuro Nakae, Akihiro Shimotake, Takayuki Kikuchi, Kazumichi Yoshida, Masao Matsuhashi, Takeharu Kunieda, Susumu Miyamoto, Ryosuke Takahashi, Akio Ikeda	Distinct connectivity patterns in human medial parietal cortices: evidence from standardized connectivity map using cortico-cortical evoked potentials	Neuroimage	263	119639	2022
Masaya Ueda, Kiyohide Usami, Yukihiro Yamao, Rie Yamawaki, Chinatsu Umaba, Nan Liang, Manabu Nankaku, Yohei Mineharu, Masayuki Honda, Takefumi Hitomi, Ryosuke Ikeguchi, Akio Ikeda, Susumu Miyamoto, Shuichi Matsuda, Yoshiki Arakawa	Correlation between brain functional connectivity and neurocognitive function in patients with left frontal glioma	Sci Rep	12	18302	2022
Hirofumi Takeyama, Riki Matsumoto, Kiyohide Usami, Takuro Nakae, Akihiro Shimotake, Takayuki Kikuchi, Kazumichi Yoshida, Takeharu Kunieda, Susumu Miyamoto, Ryosuke Takahashi, Akio Ikeda	Secondary motor areas for response inhibition: an epicortical recording and stimulation study	Brain Commun	4	fcac204	2022
Mitsuhiro Sakamoto, Riki Matsumoto, Akihiro Shimotake, Jumpei Togawa, Hirofumi Takeyama, Katsuya Kobayashi, Frank Leypoldt, Klaus-Peter Wandinger, Takayuki Kondo, Ryosuke Takahashi, Akio Ikeda	Diagnostic value of an algorithm for autoimmune epilepsy in a retrospective cohort	Front Neuro	13	902157	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; PROPOSE Study investigators	Impact of Seizure Recurrence on 1-Year Functional Outcome and Mortality in Patients With Poststroke Epilepsy	Neurology	99	e376-e384	2022
Kazuki Fukuma, Shuhei Ikeda, Tomotaka Tanaka, Naruhiko Kamogawa, Hirokiro Iroyuki Ishiyama, Soichiro Abe, Maya Tojima, Katsuya Kobayashi, Akihiro Shimotake, Yuri Nakaoku, Kunihiro Nishimura, Masatoshi Koga, Kazunori Toyoda, Riki Matsumoto, Akio Ikeda, Masafumi Ihara	Clinical and imaging features of nonmotor onset seizure in poststroke epilepsy	Epilepsia	63	2068-2080	2022
Kazuki Fukuma, Tomotaka Tanaka, Shigetoshi Takaya, Maya Tojima, Katsuya Kobayashi, Akihiro Shimotake, Yoshiaki Morita, Kunihiro Nishimura, Masatoshi Koga, Kazunori Toyoda, Riki Matsumoto, Ryosuke Takahashi, Akio Ikeda, Masafumi Ihara	Developing an Asymmetry Method for Detecting Postictal Hyperperfusion in Poststroke Epilepsy	Front Neuro	13	877386	2022

Mitsuyoshi Nakatani, Morito Inouchi, Masako Daifu-Kobayashi, Tomohiko Murai, Jumpei Togawa, Shunsuke Kajikawa, Katsuya Kobayashi, Tagerykefumi Hitomi, Takeharu Kunieda, Satoka Hashimoto, Motoki Inaji, Hiroshi Shirozu, Kyoko Kanazawa, Masaki Iwasaki, Naotaka Usui, Yushi Inoue, Taketoshi Maehara, Akio Ikeda	Ictal direct current shifts contribute to defining the cortical ictal focus in epilepsy surgery	Brain Commun	4	fcac222	2022
Masayoshi Hamada, Jun Matsubayashi, Kenta Tanaka, Makiko Furuya, Masao Matsuhashi, Tatsuya Mima, Hidenao Fukuyama, Akira Mitani	People with high empathy show increased cortical activity around the left medial parieto-occipital sulcus after watching social interaction of on-screen characters	Cereb Cortex	32	3581-3601	2022
Soichiro Abe, Tomotaka Tanaka, Kazuki Fukuma, Soichiro Matsubara, Rie Motoyama, Masahiro Mizobuchi, Hajime Yoshimura, Takayuki Matsuki, Yasuhiro Manabe, Junichiro Suzuki, Hiroyuki Ishiyama, Maya Tojima, Katsuya Kobayashi, Akihiro Shimotake, Kunihiro Nishimura, Masatoshi Koga, Kazunori Toyoda, Shigeo Murayama, Riki Matsumoto, Ryoji Takahashi, Akio Ikeda, Masafumi Ihara; PROPOSE Study Investigators	Interictal epileptiform discharges as a predictive biomarker for recurrence of poststroke epilepsy	Brain Commun	4	fcac312	2022

Tomotaka Tanaka, Kazuki Fukuma, Soichiro Abe, Soichiro Matsubara, Shuhei Ikeda, Naruhiko Kamogawa, Hiroyuki Ishiyama, Satoshi Hosokawa, Katsuya Kobayashi, Akihiro Shimiotake, Yuriko Nakaoku, Soshiro Ogata, Kunihiro Nishimura, Masatoshi Koga, Kazunori Toyoda, Riki Matsumoto, Ryosuke Takahashi, Akio Ikeda, Masafumi Ihara	Association of Cortical Superficial Siderosis with Post-Stroke Epilepsy	Ann Neurol	93	357-370	2023
Masaya Katagiri, Z Irene Wang, Tuğba Hirfanoglu, Mubarak M Aldosari, Thandar Aung, Shan Wang, Katsuya Kobayashi, Juan Bulacio, William Bingaman, Imad M Najm, Andreas V Alexopoulos, Richard C Burgess	Clinical significance of ictal magnetoencephalography in patients undergoing epilepsy surgery	Clin Neurop	145	108-118	2023
Mitsumasa Fukuda, Maya Tojima, Kenji Inoue, Hideaki Mashimo, Hirofumi Kashii, Satoko Kumada, Kiyohide Usami, Akio Ikeda	Focal tonic seizures with asymmetric posturing could allow voluntary movements: a lesson to not be misled for a non-epileptic event	Epileptic Disord		doi.org/10.1002/epd2.20047	2023
Haruka Ishibashi, Katsuya Kobayashi, Maya Tojima, Shuichiro Neshige, Takefumi Hitomi, Hiroyuki Ishimura, Shoji Tsuji, Hirofumi Maruyama, Ryosuke Takahashi, Akio Ikeda	Clinical diagnostic criteria of benign adult familial myoclonus epilepsy type 1 are highly concordant with genetic testing	Neurology and Clinical Neuroscience		doi.org/10.1111/ncn3.12696	2023
Raffaele Dubbioso, Antonio Suppa, Marina A J Tijssen, Akio Ikeda	Familial adult myoclonus epilepsy: Neurophysiological investigations	Epilepsia		doi: 10.1111/epi.17553	2023
Beatriz G Giraldez, José M Serratosa, Salvatore Striano, Akio Ikeda, Pasquale Striano, Antonietta Coppola	Familial Adult Myoclonic Epilepsy: clinical findings, disease course and comorbidities	Epilepsia		doi: 10.1111/epi.17595	2023



高谷 美和, 邊見 名見子, 大井 和起, 池田 昭夫	てんかん患者での光くしゃみ反射:てんかん性の光過敏性との異同は?	脳神経内科	92	1-2	2020
十河 正弥, 井内 盛遠, 松本 理器, 澤本 伸克, 池田 昭夫, 高橋 良輔	橋病変が脱力発作と半側顔面けいれん発作に関与したと診断した難治てんかん発作の1例	臨床神経学	60	362-366	2020
塚本 剛士, 梶川 駿介, 人見 健文, 舟木 健史, 漆谷 真, 高橋 良輔, 池田 昭夫	急性外傷性脳損傷後に時定数2秒の頭皮上脳波で皮質拡散脱分極(cortical spreading depolarizations; CSD)が記録された1例	臨床神経学	60	473-478	2020
千葉 智哉, 邊見 名見子, 音成 秀一郎, 高田 和城, 池田 昭夫, 高橋 良輔, 横江 勝	一過性てんかん性健忘の発作時脳波記録:非ヘルペス性辺縁系脳炎に出現した1例	臨床神経学	60	446-451	2020
林 梢, 井上 岳司, 九鬼 一郎, 碓井 太雄, 池田 昭夫, 神田 益太郎	神経調節性失神に伴うけいれん性失神(convulsive syncope)と特発性全般てんかんに伴う全般強直間代発作(convulsive seizure)の並存・移行と判断された1例	臨床神経学	60	627-630	2020
井上 岳司, 小林 勝哉, 宇佐美 清英, 下竹 昭寛, 井内 盛遠, 酒井 達也, 池田 昭夫, 高橋 良輔	新規抗てんかん薬でのparadoxical effect:レベチラセタムによる発作抑制効果がUカーブを示した3例の検討	臨床神経学	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 良輔	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
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. 進行性ミオクローヌステんかん	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—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
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
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, 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	脳機能と脳波	Clin Neuroscience	40	408-413	2022
池田 昭夫, 梶川 駿介	てんかんとグリア	脳神経内科	96	553-543	2022
謝 策, 宇佐美 清英, 渡邊 真, 江川 齊宏, 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	J Jpn Soc Neurolog Emerg Crit Care	34	80-84	2022

宇佐美 清英, 赤松 直樹, 飯村 康司, 井内 盛遠, 今村 久司, 榎 日出夫, 木下 真幸子, 國井 尚人, 小林 勝弘, 小林 勝哉, 酒田 あゆみ, 重藤 寛史, 下竹 昭寛, 神 一敬, 菅野 秀宣, 田中 章浩, 千葉 茂, 寺田 清人, 飛松 省三, 夏目 淳, 原 恵子, 人見 健文, 本多 正幸, 前原 建寿, 松本 理器, 三枝 隆博, 矢部 博興, 山野 光彦, 池田 昭夫	臨床脳波の諸問題に関する情報共有と提言 脳波セミナー・アドバンスコース小委員会レポート	臨床神経生理学	50	107-112	2022
細川 恭子, 宇佐美 清英, 池田 昭夫	体外離脱体験 (out-of-body experience) とてんかん発作, 片頭痛	Epilepsy	16	31-36	2022
小林 勝哉, Juan Bulacio, Dileep R Nair, Jorge Gonzalez-Martinez, 松本 理器	てんかん外科における定位的頭蓋内脳波 (SEEG) の有用性	No Shinkei Geka	50	1101-1117	2022
小林 勝哉, 池田 昭夫	ミオクローヌス, 舞踏運動, パリズム	BRAIN and NERVE	75	45-58	2023
池田 昭夫	年次学術集会と学会誌の役割とあり方の変化	てんかん研究	40	517-518	2023
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	44(5)	319-28	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 (a o)	1-11	2021
Epi25 Collaborative	Electronic address jcce, EpiC. 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 epilepsy.	Journal of human genetics	66(6)	569-78	2021
Changuk Chung, Xiaoxu Yang, Taejeong Bae, Keng Ioi Vong, Swapnil Mittal, Catharina Donkels, H. Westley Phillips, Zhen Li, Ashley P. L. Marsh, Martin W. Breuss, Laurel L. Ball, Camila Araújo Bernardino Garcia, Renee D. George, Jing Gu, Mingchu Xu, Chelsea Barrows, Kiely N. James, Valentina Stanley, Anna Nidhiry, Sami Khoury, Gabrielle Howe, Emily Riley, Xin Xu, Brett Copeland, Yifan Wang, Se Hoon Kim, Hoon-Chul Kang, Andreas Schulze-Bonhage, Carola A. Haas, Horst Urbach, Marco Prinz, David Limbrick, Christina A. Gurnett, Matthew Smyth, Shifteh Sattar, Mark Nespeca, David D. Gonda, Katsumi Imai, Yukitoshi Takahashi, Robert Chen, Jin-Wu Tsai, Valerio Conti, Renzo Guerrini, Orrin Devinsky, Wilson A. Silva Jr, Helio R. Machado, Gary W. Mathern, Alexej Abyzov, Sara Baldassarri, Stéphanie Baulac. Focal Cortical Dysplasia Neurogenetics Consortium & Brain Somatic Mosaicism Network and Joseph G Gleeson.	Comprehensive multi-omic profiling of somatic mutations in malformations of cortical development	Nature Genetics	55	209-220	2023
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	124	108356	2021

Fukushima Y, Yamamoto Y, Yamazaki E, Imai K, Kagawa Y, Takahashi Y.	Change in the pharmacokinetics of lacosamide before, during, and after pregnancy.	Seizure	88	12-14	2021
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 (Imai K as a collaborator).	Rare manifestations and malignant foci in tuberous sclerosis complex: findings from the Tuberous Sclerosis registry to increase disease awareness (TOSCA).	Orphanet Rare Dis	16:301	doi: 10.1186/s13023-021-01917-y.	2021
Naoki Ichikawa, Naotaka Usui, Akihiko Kondo, Takayasu Tottori, Tokitomo 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.	J Neurosurg Case Lessons	1	CASE21121	2021
Yamamoto Y, Shiratani Y, Asai S, Usui N, Nishida T, Imai K, Kagawa Y, Takahashi Y.	Pharmacokinetics, tolerability, and clinical effectiveness of perampanel in Japanese patients with epilepsy.	Seizure	83	181-186	2020
Yamamoto Y, Terada K, Araki Y, Fukushima Y, Imai K, Kagawa Y, Takahashi Y.	Therapeutic Monitoring of Lacosamide in Japanese Patients with Epilepsy: Clinical Response, Tolerability, and Optimal Therapeutic Range.	Ther Drug Monit	42	754-759	2020
Kimizu T, Takahashi Y, Oboshi T, Morino A, Omatsu H, Koike T, Yoshitomi S, Yamaguchi T, Otani H, Ikeda H, Imai K, Shigematsu H.	Methylprednisolone pulse therapy in 31 patients with refractory epilepsy: A single-center retrospective analysis	Epilepsy Behav	109	107116. doi: 10.1016/j.yebeh.2020.107116.	2020

Yoshitomi S, Usui N, Kondo A, Imai K, Takahashi Y.	Verbal function recovery in a postoperative case with epileptic encephalopathy	Pediatr Int	62	412-414	2020
Akiyama T, Hyodo Y, Hasegawa K, Oboshi T, Imai K, Ishihara N, Dowa Y, Koike T, Yamamoto T, Shibasaki J, Shimbo H, Fukuyama T, Takano K, Shiraku H, Takeshita S, Okanishi T, Baba S, Kubota M, Hamano SI, Kobayashi K	Pyridoxal in the Cerebrospinal Fluid May Be a Better Indicator of Vitamin B6-dependent Epilepsy Than Pyridoxal 5'-Phosphate.	Pediatr Neurol	113	33-41	2020
Kuhara T, Akiyama T, Ohse M, Koike T, Shibasaki J, Imai K, Cooper AL	Identification of new biomarkers of pyridoxine-dependent epilepsy by GC/MS-based urine metabolomics.	Anal Biochem	604	doi: 10.1016/j.ab.2020.113739.	2020
今井克美	フィンテプラへの期待と注意：セブンルール.	波	47	(3) 16-17	2023
石田倫也、飛野矢、今井克美	ケトン食療法の進歩	日本臨床	80	2013-2018	2022
福岡正隆, 今井克美.	ケトン食	小児内科	53	1877-1880	2021
今井克美	ブコラムへの期待と注意 ～9つのポイント～	波	45	(3) 17	2021
今井克美	世界の医学誌から：フェンフルラミンはドラベ症候群のけいれん発作を有意に減少	Mainichi Medical Journal	16	137	2020
Shibata A, Kasai M, Terashima H, Hoshino A, Miyagawa T, Kikuchi K, Ishii A, Matsumoto H, Kubota M, Hirose S, Oka A, Mizuguchi M	Case-control association study of rare nonsynonymous variants of SCN1A and KCNQ2 in acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion.	Journal of the Neurological Sciences	414	116808.	2020

Kasai M, Shibata A, Hoshino A, Maegaki Y, Yamanouchi H, Takanashi JI, Yamagata T, Sakuma H, Okumura A, Nagase H, Ishii A, Goto T, Okada A, Mizuguchi M	Epidemiological changes of acute encephalopathy in Japan based on national surveillance for 2014-2017.	Brain & development	42(7)	508-514	2020
Hoshino H, Takayama K, Ishii A, Takahashi Y, Kanemura H	Glucose transporter type 1 deficiency syndrome associated with autoantibodies to glutamate receptors.	Brain & development	42(9)	686-690	2020
Hirose S, Tanaka Y, Shibata M, Kimura Y, Ishikawa M, Higurashi N, Yamamoto T, Ichise E, Chiyonobu T, Ishii A.	Application of induced pluripotent stem cells in epilepsy.	Molecular and Cellular Neuroscience	108	103535	2020
伊藤進, 竹島泰弘	小児神経分野の医療安全は、新しいステージへ	脳と発達	55	114-116	2023
伊藤進, 竹島泰弘	学校での特定行為以外の医療的ケア	脳と発達	55	117-119	2023
伊藤進	脳波検査	小児科診療	85	657-663	2022
伊藤進, 黒岩ルビー	Dravet症候群の発熱及び有熱時発作に関する前方視的検討	てんかん治療研究振興財団研究年報	33	53-60	2022
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-asthenic seizures associated with Doose syndrome: an audio-video-polygraphic analysis.	Epileptic Disorders	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 Neurology Neurosurgery	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 Development	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 Development	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 Development	43	666-668	2021
伊藤進	小児てんかんへの抗てんかん薬はどう選ぶ？	薬事	63	250-260	2021
小川優里子, 伊藤進, 宮本卓哉, 西川愛子, 小國弘量, 永田智	バルプロ酸ナトリウムにより軽微な点状出血を伴うフィブリノゲン低下を呈したミオクロニー脱力発作を伴うてんかんの一例	東女医大誌	90	132-136	2020



山田紗也子, 伊藤進, 永田智	「小児の鎮静」の将来	小児科診療	83	1802-1804	2020
伊藤進, 西川愛子	てんかん児の就園をめぐる問題	Epilepsy	14	34-36	2020
Nishikawa A, Otani Y, Ito S, Nagata S, Shiota M, Takanashi J, Nakashima M, Saitsu H, Matsumoto N, Oguni H	A de novo GABRB2 variant associated with myoclonic status epilepticus and rhythmic high-amplitude delta with superimposed (poly) spikes (RHADS)	Epileptic Disorders	22	476-481	2020
伊藤進	てんかんとケトン食	Nutrition Care	13	10-16	2020
Kakinuma K, Osawa SI, Hosokawa H, Oyafuso M, Ota S, Kobayashi E, Kawakami N, Ukishiro K, Jin K, Ishida M, Sato T, Sakamoto M, Niizuma K, Tominaga T, Nakasato N, Suzuki K.	Determination of language areas in patients with epilepsy using the super-selective Wada test.	JBRO Neurosci Rep	13	156-163	2022
Jin K, Obara T, Hirano K, Hirai D, Kiuchi M, Tanaka T, Nakasato N.	Prescription trends in anti-seizure medications for adult patients with epilepsy in Japan: A retrospective cohort study using the database of health insurance claims between 2015 and 2019.	Epilepsy Behav	134	108841	2022
Ogawa M, Fujikawa M, Tasaki K, Jin K, Kakisaka Y, Nakasato N.	Development and validation of the Japanese version of the Epilepsy Stigma Scale in adults with epilepsy.	Epilepsy Behav	134	108832	2022
Sakamoto M, Jin K, Kitazawa Y, Kakisaka Y, Nakasato N.	Abnormal heart rate variability during non-REM sleep and postictal generalized EEG suppression in focal epilepsy.	Clin Neurophysiol	140	40-44	2022

Ukishiro K, Osawa SI, Iwasaki M, Kakisaka Y, Jin K, Uematsu M, Yamamoto T, Tominaga T, Nakasato N.	Age-related recovery of daily living activity after 1-stage complete corpus callosotomy: a retrospective analysis of 41 cases.	Neurosurgery	90	547-551	2022
Tatum WO, Mani J, Jin K, Halford J, Gloss D, Fahoum F, Maillard L, Mothersill I, Beniczky S.	Minimum standards for inpatient long-term video-EEG monitoring: A clinical practice guideline of the international league against epilepsy and international federation of clinical neurophysiology.	Clin Neurophysiol	134	111-128	2022
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 Reports 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, 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
Gabriel F, Kakisaka Y, Jin K, Osawa S, Iwasaki M, Tominaga T, Nakasato N.	External validation of the Epilepsy Surgery Grading Scale in a Japanese cohort of patients with epilepsy.	Epileptic Disorders	23	104-110	2021
Itabashi I, Jin K, Sato S, Suzuki H, Iwasaki M, Kitazawa Y, Kakisaka Y, Nakasato N.	Initial delta and delayed theta/alpha pattern in the temporal region on ictal EEG suggests purely hippocampal epileptogenicity.	Clin Neurophysiol	132	737-743	2021

Suzuki M, Jin K, Kitazawa Y, Fujikawa M, Kakisaka Y, Sato S, Mugikura S, Nakasato N.	Diagnostic yield of seizure recordings and neuroimaging in patients with focal epilepsy without interictal epileptiform discharges.	Epilepsy Behav	112	107468	2020
Ishida M, Jin K, Kakisaka Y, Kanno A, Kawashima R, Nakasato N.	Awake state-specific suppression of primary somatosensory evoked response correlated with duration of temporal lobe epilepsy.	Sci Rep	10	15895	2020
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 Neuro	9(2)	181-192	2022
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.	66(2)	115-120	2021
Tojima M, Kobayashi K, Hitomi T, Shibashi H, Yoshii D, Sainouchi M, Ayaki T, Shimotake A, Usami K, Manuki T, Kakita A, Takahashi R, Ikeda A.	A super elderly autopsy case of benign adult familial myoclonic epilepsy with a heterozygous mutation.	Epileptic Disorders		doi: 10.1002/epd.20043	2023

Fujita A, Kato M, Sugano H, Iimura Y, Suzuki H, Tohyama J, Fukuda M, Ito Y, Baba S, Okanishi T, Enoki H, Fujimoto A, Yamamoto A, Kawamura K, Kato S, Honda R, Ono T, Shirai H, Egawa K, Shirai K, Yamamoto S, Hayakawa I, Saida K, Tsuchida N, Uchiyama Y, Hamanaka K, Miyatake S, Mizuguchi T, Nakashima M, Saito H, Miyake N, Kakita A, Matsumoto N	An integrated genetic analysis of epileptogenic brain malformation lesions.	Acta Neuropathol Commun	11	33	2023
Saito Y, Sugai K, Atobe M, Sato N, Kakita A, Saito Y, Ohtsuki T, Iwasaki M, Sasaki M	Periodic cycles of seizure clustering and suppression in children strongly suggest focal cortical dysplasia.	Dev Med Child Neurol	65	431-436	2023
Nomura K, Suzuki H, Iimura Y, Mitsuhashi T, Ueda T, Nishioka K, Fusegi K, Nakajima M, Kakita A, Sugano H	Epilepsy surgery without lipoma removal for temporal lobe epilepsy associated with Sylvian fissure lipoma: a case report.	Acta Neurochir (Wien)	165	265-269	2023
北浦弘樹、柿田明美.	海馬硬化症のてんかん原性.	Epilepsy	15	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 Res	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 Res	176	106732	2021
Furukawa A, Kakita A, Chiba Y, Kamemeyama S, Shimada A.	Proteomic profile differentiating between mesial temporal lobe epilepsy with and without hippocampal sclerosis.	Epilepsy Res	168	106502	2020
齊ノ内 信、Gabdulkhaev Ramil、小野寺 理、柿田明美.	良性成人型家族性ミオクローヌル てんかんの神経病理.	脳神経内科	9	305-309	2020

Hinokuma N, Nakashima M, Asai H, Nakamura K, Akaboshi S, Fukuoka M, Togawa M, Oana S, Ohno K, Kasai M, Ogawa C, Yamamoto K, Okumiya K, Chong PF, Kira R, Uchino S, Fukuyama T, Shinagawa T, Miyata Y, Abe Y, Hojo A, Kobayashi K, Maegaki Y, Ishikawa N, Ikeda H, Amamoto M, Mizuguchi T, Iwama K, Itai T, Miyatake S, Saitsu H, Matsumoto N, Kato M.	Clinical and genetic characteristics of patients with Doose syndrome.	Epilepsia	05	442-450	2020
Endo W, Ikemoto S, Togashi N, Miyabayashi T, Nakajima E, Hamano SI, Shibuya M, Sato R, Takezawa Y, Okubo Y, Inui T, Kato M, Sengoku T, Ohgata K, Hamanaka K, Mizuguchi T, Miyatake S, Nakashima M, Matsumoto N, Haginoya K.	Phenotype-genotype correlations in patients with GNB1 gene variants, including the first three reported Japanese patients to exhibit spastic diplegia, dyskinetic quadriplegia, and infantile spasms.	Brain Dev	42	199-204	2020
Hiramoto Y, Azuma Y, Suzuki Y, Hoshina M, Uchiyama Y, Mitsuhashi S, Miyatake S, Mizuguchi T, Takata A, Miyake N, Kato M, Matsumoto N.	Hemizygous FLNA variant in West syndrome without periventricular nodular heterotopia.	Hum Genome Var	7	43	2020
Sugawara Y, Mizuno T, Moriyama K, Ishiwata H, Kato M, Nakashima M, Mizuguchi T, Matsumoto N.	Cerebrospinal fluid abnormalities in developmental and epileptic encephalopathy with a de novo CDK19 variant.	Neurol Gene	6	e527	2020
生田陽二, 浅井秀幸, 川口隆弘, 秋山聡香, 林健太, 大場邦弘, 住田朋子, 香取竜生, 加藤光広	新生児発作および有熱時発作と軽度発達遅滞を主徴とするKCNQ2関連てんかんの1例.	脳と発達	52(1)	26-29	2020
加藤光広	エクソーム解析で原因が判明した難治性乳幼児てんかん—PHACTR1, West症候群など.	小児内科	52(3)	371-374	2020

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	66	1061-1068	2021
Matsumoto A, Kojima K, Miya F, Miyachi A, Watanabe K, Iwamoto S, Kawai K, Kato M, Takahashi Y, Yamagata T	Two cases of DYNC1H1 mutations with intractable epilepsy.	Brain Dev	43	857-862	2021
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 J, I, 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	58	505-513	2021

Morichi S, Ishida Y, Yamanaka G, Kato M, Kawashima H	Epileptic encephalopathy patients with SCN2A variant initiated by neonatal seizure.	Pediatr Int	63	971-972	2021
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	66	1193-1197	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, Kato M, Nakashima M, Saitsu H, Matsumoto N	Clinical manifestations and epilepsy treatment in Japanese patients with pathogenic CDKL5 variants.	Brain Dev	43	505-514	2021
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	108	739-748	2021
Arisaka A, Nakashima M, Kumada S, Inoue K, Nishida H, Mashimo H, Kasahii 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	15	100417	2021

Miyatake S*, Kato M*, Kumamoto T, Hirose T, Koshimizu E, Matsui T, Akeuchi 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 (*co-first author)	De novo ATP1A3 variants cause polymicrogyria.	Sci Adv	7	eabd2368	2021
Mizuno T, Miyata R, Hojo A, Tamura Y, Nakashima M, Mizuguchi T, Matsumoto N, Kato M	Clinical variations of epileptic syndrome associated with PAKCS2 variant.	Brain Dev	43	343-347	2021
Itai T, Hamanaka K, Sasaki K, Wagner M, Kotzaeridou U, Brosse I, Riechers 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	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, 下菌広行, 松原啓太, 岡野里香, 浅井秀幸, 日隈のどか, 加藤光広	ATP1A3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



Saida K, Chong PF, Yamaguchi A, Saito N, Ikehara H, Koshimizu E, Miyata R, Ishiko A, Nakamura K, Ohnishi H, Fujioka K, Sakakibara T, Asada H, Ogawa K, Kudo K, Ohashi E, Kawai M, Abe Y, Tsuchida N, Uchiyama Y, Hamanaka K, Fujita A, Mizuguchi T, Miyatake S, Miyake N, Kato M, Kira R, Matsumoto N.	Monogenic causes of pigmentary mosaicism.	Hum Genet.	141	1771-1784	2022
Abe K, Ando K, Kato M, Saitsu H, Nakashima M, Aoki S, Kimura T.	A New Case With Cortical Malformation Caused by Biallelic Variants in LAMC3.	Neurol Genet	8(3)	e680	2022
Kobayashi H, Matsushige T, Hoshide M, Hidaka I, Ichiyama T, Kato M, Miya F, Hasegawa S.	Discordant phenotypes in monozygotic twins with STXBPI mutation: A case report.	Seizure	101	8-10	2022
Hoshino H, Miya F, Kato M, Kanemura H.	Efficacy of ethosuximide on atonic seizures with KCNB1 mutation.	Pediatr Int	64(1)	e14871	2022
Hamanaka K, Miyoshi K, Sun JH, Hamada K, Komatsubara T, Saida K, Tsuchida N, Uchiyama Y, Fujita A, Mizuguchi T, Gerard B, Bayat A, Rinaldi B, Kato M, Tohyama J, Ogata K, Shi YS, Saito K, Miyatake S, Matsumoto N.	Amelioration of a neurodevelopmental disorder by carbamazepine in a case having a gain-of-function GRIA3 variant.	Hum Genet.	141(2)	283-293	2022

Guerrini R, Mei D, Kerti-Szigeti K, Pepe S, Koenig MK, Von Allmen G, Cho MT, McDonald K, Baker J, Bhambhani V, Powis Z, Rodan L, Nabbo	Phenotypic and genetic spectrum of ATP6V1A encephalopathy: a disorder of lysosomal homeostasis.	Brain	145	2687-2703	2022
ut R, Barcia G, Rosenfeld JA, Bacinno CA, Mignot C, Power LH, Harris CJ, Marjanovic D, Moller RS, Hammer TB, Study DDD, Keski Filppula R, Vieira P, Hildebrandt C, Sacharow S, Undiagnosed Diseases N, Maragliano L, Benfenati F, Lachlan K, Benneche A, Petit F, de Sainte Agathe JM, Hallinan B, Si Y, Wentzensen IM, Zou F, Narayanan V, Matsumoto N, Boncristiano A, la Marca G, Kato M, Anderson K, Barba C, Sturiale L, Garozzo D, Bei R, collaborators AVA, Masuelli L, Conti V, Novarino G, Fassio A.					
Matsushita HB, Hiraide T, Hayakawa K, Okano S, Nakashima M, Saitsu H, Kato M.	Compound heterozygous ADAMTS9 variants in Joubert syndrome-related disorders without renal manifestation.	Brain Dev.	44(2)	161-165	2022
Oguro K, Shimazaki K, Yokota H, Onuki Y, Murashima Y, Kawai K, Muramatsu SI.	Global brain delivery of neurotrophin 2 gene ameliorates seizures in a mouse model of epilepsy.	J Gene Med	24	e3402	2022
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)	61	619-628	2022
川合謙介	てんかん外科の新たなパラダイムシフト	日本臨床	80	1900-1904	2022
川合謙介	てんかんと自律神経	BRAIN and NERVE: 神経研究の進歩	74	271-277	2022

井林賢志、川合謙介	てんかん等に対する迷走神経刺激療法	自律神経	59	212-220	2022
Inaji M, Yamamoto T, Kawai K, Maehara T, Doyle W.	Responsive neurostimulation as a novel palliative option in epilepsy surgery.	Neurol Med Chir (Tokyo)	61	1-11	2021
Shimomura G, Nagamitsu S, Suda M, Ishii R, Yuge K, Matsuoka M, Shimomura K, Matsuishi T, Kurokawa M, Yamagata Z, Yamashita Y	Association between problematic behaviors and individual / environmental factors in difficult children	Brain Dev	42	431-437	2020
Suda M, Nagamitsu S, Obara H, Shimomura G, Ishii R, Yuge K, Matsuoka M, Shimomura K, Kurokawa M, Matsuishi T, Yamagata Z, Yamashita Y	Association between children's sleep pattern and problematic behavior at age 5	Pediatr Int	62	1189-1196	2020
Sakata K, Kawano G, Suda M, Yokochi T, Yae Y, Imagi T, Akita Y, Ohbukuro K, Matsuishi T.	Determinations of outcome for acute encephalopathy with reduced subcortical diffusion	Scient Rep	10	:9193   <a href="https://doi.org/10.1038/s41598-020-6616-7">https://doi.org/10.1038/s41598-020-6616-7</a>	2020
Saikusa T, Kawaguchi M, Tanioka T, Nabatame Shin N S, Takahashi S, Yuge K, Nagamitsu SI, Takahashi T, Yamashita Y, Kobayashi Y, Hirayama C, Kakuma T, Matsuishi T, Itoh M	Meaningful word acquisition is associated with walking ability over 10 years in Rett syndrome	Brain Dev	42	705-712: doi:10.1016/j.braindev.2020.06.012. Epub 2020 Jul 17.	2020

Kunii M, Doi H, Hashiguchi S, Matsuishi T, Sakai Y, Iai M, Okubo M, Nakamura H, Takahashi K, Katsumoto A, Tada M, Takeuchi H, Ishikawa T, Mayake N, Saitsu H, Matsumoto N, Tanaka F	De novo CACNA1G variants in developmental delay and early-onset epileptic encephalopathies	J Neurol Sci	416	117047. <a href="https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.117047">https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.117047</a>	2020
Kawano G, Yokochi T, Nishikomori R, Watanabe Y, Ohbu K, Takahashi Y, Shintaku H, Matsuishi T.	Rituximab Improved Epileptic Seizures and EEG Abnormalities in an Infant with West Syndrome and Anti-NMDAR Encephalitis Associated With APECED	Front Neuro	12	<a href="https://doi.org/10.3389/fneur.2021.679164">https://doi.org/10.3389/fneur.2021.679164</a>	2021
Kawano G, Yae Y, Sakata K, Yokochi T, Imagi T, Ohbul K, Matsuishi T	Truncal instability and titubation in patients with acute encephalopathy with reduced subcortical diffusion	Front Neuro	12	1-13.740655. doi: 10.3389/fneur.2021.740655	
Yoshida S, Amamoto M, Takahashi T, Tomita I, Yuge K, Hara M, Iwama K, Matsumoto N, Matsuishi T	Perampanel markedly improved clinical seizures in a patient with a Rett-like phenotype and a 960-kb deletion on chromosome 9q34.11 including the STXBP1	Clin Case R	10	e05811. <a href="https://doi.org/10.1002/ccr3.5811">https://doi.org/10.1002/ccr3.5811</a>	2022
菊池健二郎	けいれん重積状態 小児けいれん重積治療ガイドライン2017	小児科	61	532-9	2020
菊池健二郎、浜野晋一郎、成田有里	小児期発症てんかん患者の保護者への自動車運転免許と妊娠・出産に関する認識度調査	小児科臨床	73	183-8	2020
菊池健二郎、浜野晋一郎、松浦隆樹、野々山葉月、代田惇朗、平田佑子、小一原玲子	小児けいれん重積治療ガイドライン発刊後の治療薬選択の現状と改訂の要望	日児誌	124	1490-8	2020

松浦隆樹, 浜野晋一郎, 菊池健二郎, 小一原玲子, 平田佑子, 代田惇朗, 野々山葉月, 小川潔	小児期発症てんかん患者の成人医療機関への移行の現状と課題	埼玉県医学会雑誌	55	311-5	2020
平田佑子, 浜野晋一郎, 池本智, 菊池健二郎, 小一原玲子, 松浦隆樹, 代田惇朗, 野々山葉月	焦点性発作とepileptic spasmsが併存する小児てんかん患者におけるvigabatrinの有効性	てんかん研究	38	139-46	2020
Daida A, Hamano SI, Hayashi K, Nonoyama H, Ikemoto S, Hirata Y, Matsumura R, Koichihara R, Yamanaka G, Kikuchi K.	Comparison of adrenocorticotropic hormone efficacy between aetiologies of infantile spasms.	Seizure	85	6-11	2021
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
平田佑子, 浜野晋一郎	Lacosamideをどう使う?特徴と有効性	脳と発達	5	348-53	2021
菊池健二郎, 浜野晋一郎	てんかん重積状態 (けいれん重積状態) の治療 -最近の変化-	日児誌	125	557-68	2021
菊池健二郎, 浜野晋一郎	てんかん重積状態 ~エキスパートの経験に学ぶ~ 小児科Decision Making	小児科診療	84 (Suppl.)	50-3	2021
菊池健二郎, 浜野晋一郎	COVID-19禍で変化した世界と日本のてんかん診療と教育	Epilepsy	15	9-14	2021
菊池健二郎, 前垣義弘	小児けいれん重積治療ガイドライン改訂に向けて. 第62回日本小児神経学会学術集会 ガイドライン統括委員会小児けいれん重積治療ガイドライン改訂WG主催セミナー	脳と発達	6	179-182	2021
菊池健二郎	中枢神経系の原因疾患	チャイルドヘルス	24	812-5	2021
菊池健二郎	注目の新薬 ブコラム®(ミダゾラム口腔用液)	診断と治療	109	1163-6	2021
菊池健二郎	思春期のてんかん 一般的な思春期に見られる問題	波	45	268-71	2021

Matsuura R, Hamano SI, Daida A, Horiguchi A, Nonoyama H, Kubota J, Ikemoto S, Hirata Y, Koichihara R, Kikuchi K	Serum matrix metalloproteinase-19 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 levels may predict response to adrenocorticotropic hormone therapy in patients with infantile spasms	Brain Dev	44	114-21	2022
Matsuura R, Hamano S, Ikemoto S, Daida A, Takeda R, Horiguchi A, Hirata Y, Koichihara R, Kikuchi K	Adjunctive perampanel therapy for patients with epileptic spasms	Pediatr Int		doi.org/10.1111/ped.15364	2022
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	64	e14972	2022
Kuroda N, Kubota T, Horinouchi T, Ikegaya N, Kitazawa Y, Kodama S, Kuramochi I, Matsubara T, Nagino N, Neshige S, Soga T, Takayama Y, Sone D; IMPACT-J EPILEPSY (In-depth Multicenter analysis during Pandemic of Covid19 Throughout Japan for Epilepsy practice) study group	Impact of COVID-19 pandemic on epilepsy care in Japan: A national-level multicenter retrospective cohort study	Epilepsia	67	431-41	2022
Kanai S, Oguri M, Okanishi T, Miyamoto Y, Maeda M, Yazaki K, Matsuura R, Tozawa T, Sakuma S, Chiyonobu T, Hamano S, Maegaki Y	Power and functional connectivity analyses in pretreatment EEG may predict the efficacy of ACTH therapy for infantile spasms syndrome	Clin Neurophysiol	144	83-90	2022
松浦隆樹, 浜野晋一郎, 菊池健二郎, 竹田里可子, 堀口明由美, 野々山葉月, 代田惇朗, 平田佑子, 小一原玲子, 新津健裕, 植田育也	小児てんかん患者におけるてんかん重積状態と頻発発作に対するlorazepam静注療法の有効性と安全性	脳と発達	55	18-22	2023
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効性の検討	てんかん研究	40	2-9	2022

菊池健二郎、浜野晋一郎、松浦隆樹、竹田里可子、堀口明由美、平田佑子、小一原玲子、岡明	救急救命士のミダゾラム口腔用液に対する意識調査	日児誌	127	36-41	2023
浜野晋一郎	抗てんかん薬の作用機序から考える治療戦略, 一般小児科医のための小児てんかん診療ガイド	小児科	63	1000-7	2022
平田佑子	頻度の高い小児の全般てんかん, 一般小児科医のための小児てんかん診療ガイド	小児科	63	967-73	2022
松浦隆樹, 浜野晋一郎	てんかん専門医からみたトランジションとオンライン診療	小児外科	54	464-7	2022
菊池健二郎	けいれん. 小児科研修のエッセンスがまるごとわかる	レジデントノート	23	2541-8	2022
Fukuoka M, Okazaki S, Kim K, Nukui M, Inoue T, Kuki I, Kawawaki H, Nakashima M, Matsumoto N.	A case of West syndrome with severe global developmental delay and confirmed KIF5A gene variant.	Epilepsia Open	6	230-234	2021
Inoue T, Uda T, Kuki I, Yamamoto N, Nagase S, Nukui M, Okazaki S, Kawashima T, Nakanishi Y, Kunihiro N, Matsuzaka Y, Kawawaki H, Otsubo H.	Distinct dual cortico-cortical networks successfully identified between supplemental and primary motor areas during intracranial EEG for drug-resistant frontal lobe epilepsy.	Epilepsy Behav Rep	15	100429	2021
九鬼一郎, 松原康平, 石岡梨紗子, 山田直紀, 井上岳司, 温井めぐみ, 岡崎伸.	Midazolam 口腔用液の使用実態に関する Web アンケート調査	脳と発達	55	134-136	2023
Sakakibara-Hayashi K, Inoue T, Nukui I, Usui M, Ikeda A, Kanda M.	Convulsive syncope then convulsive seizure occurred in the long clinical course: a case report	Rinsho Shinkeigaku	60	627-630	2020

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-myoclonic oligodendrocyte glycoprotein antibody-positive acute hemorrhagic leukoencephalitis.	Epileptic Disorders.	23	957-960	2021
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.	430	120010	2021
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.	43	977-978	2021
Yamada N, Yamasaki K, Yamamoto N, Kuki I, Sakuma H, Hara J.	Chemotherapy-induced autoimmune-mediated encephalitis during germinoma treatment.	Brain Dev.	43	967-971	2021
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.	43	661-665	2021
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.	43	596-600	2021
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 Neuro.	8	645-655	2021
Fukuoka M, Kuki I, Hattori Y, Tsujii 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.	22	22-5	2022



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 Disorders	24(3)	567-571	2022
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 acute neurological and epilepsy outcomes in patients with hemorrhagic shock and encephalopathy syndrome.	Epilepsy Research	181	106870	2022
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 Development	44	254-258	2022
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 Nervous System	38	77-83	2022
Yamamoto N, Fukuoka M, Kuki I, Tsuchida N, Matsumoto N, Okazaki S.	Characteristic features of electroencephalogram in a pediatric patient with GRIN1 encephalopathy.	Brain Disorders	8	100056	2022
Matsubara K, Nukui M, Yamamoto N, Nagase S, Inoue T, Kuki I, Okazaki S, Kawawaki H, Ujiro A, Sakuma H.	Cytokine/chemokine overproduction in parechovirus type 3 encephalitis with bilateral hippocampal lesions: A pediatric case report.	Brain Disorders	9	100060	2023

Inoue T, Kuki I, Uda T, Kunihiro N, Umaba R, Koh S, Nukui M, Okazaki S, Otsubo H.	Comparing late-onset epileptic spasm outcomes after corpus callosotomy and subsequent disconnection surgery between post-encephalitis/encephalopathy and non-encephalitis/encephalopathy.	Epilepsia	0	doi: 10.1002/epi.412698	2023
九鬼一郎	結節性硬化症とてんかん 最新の進歩	Epilepsy	14	79-86	2020
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	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
猪奥 徹也, 井上 岳司, 九鬼一郎, 今井啓輔, 山本敦史, 長正訓.	長期間の集中治療管理を要したfebrile infection-related epilepsy syndromeの1例 ケタミン持続静注、デキサメタゾン髄腔内投与の試み.	臨床神経学	62	123-129	2022
Kobayashi K, Endoh F, Ohmori I, Akiyama T	Action of antiepileptic drugs on neurons	Brain Dev	42	2-5	2020
Miyahara H, Akiyama T, Hasegawa K, Akiyama M, Oka M, Kobayashi K, Tsukahara H	Laboratory changes during ACTH therapy associated with renal calcified lesions	Pediatr Int	62	587-592	2020
Akiyama T, Toda S, Kimura N, Mogami Y, Hanaoka Y, Tokorodani C, Ito T, Miyahara H, Hyodo Y, Kobayashi K	Vitamin B6 in acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion	Brain Dev	42	402-407	2020

Akiyama T, Saigusa D, Hyodo Y, Umeda K, Saijo R, Koshida S, Kobayashi K	Metabolic profiling of the cerebrospinal fluid in pediatric epilepsy	Acta Medica Okayama	74(1)	65-72	2020
Tsuchiya H, Endoh F, Akiyama T, Matsuhashi M, Kobayashi K	Longitudinal correspondence of epilepsy and scalp EEG fast (40- 200 Hz) oscillations in pediatric patients with tuberous sclerosis complex	Brain Dev	42(9)	663-674	2020
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		<a href="https://doi.org/10.3389/fnhum.2021.696882">https://doi.org/10.3389/fnhum.2021.696882</a>	2021
Kobayashi K, Shibata T, Tsuchiya H, Akiyama T	Artificial intelligence-based detection of epileptic discharges from pediatric scalp electroencephalograms: a pilot study	Acta Medica Okayama	76(6)	617-624	2022
Hyodo Y, Akiyama T, Fukuyama T, Mimaki M, Watanabe K, Kumagai T, Kobayashi K	Simultaneous assay of urine sepiapterin and creatinine in patients with sepiapterin reductase deficiency	Clin Chim Acta	534	167-172	2022
Hosomoto K, Sasaki T, Kawai K, Okazaki Y, Hyodo Y, Shibata T, Sasada S, Yasuhara T, Kobayashi K, Yanai H, Date I	A case of solitary cortical tuber without other manifestations of tuberous sclerosis complex mimicking focal cortical dysplasia type II with calcification	Acta Medica Okayama	76(3)	323-328	2022
Akiyama T, Kuki I, Kim K, Yamamoto N, Yamada Y, Igarashi K, Ishihara T, Hatano Y, Kobayashi K	Folic acid inhibits 5-methyltetrahydrofolate transport across the blood- cerebrospinal fluid barrier: clinical biochemical data from two cases	JIMD Rep		<a href="https://doi.org/10.1002/jimd.12321">https://doi.org/10.1002/jimd.12321</a>	2022

Noorlag L, van Klink NEC, Kobayashi K, Gotman J, Brauna KPJ, Zijlman S M	High-frequency oscillations in scalp EEG: A systematic review of methodological choices and clinical findings	Clin Neurophysiol	137	46-58	2022
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 Tumors Res Treat	10(1)	34-7	2022
Suda Y, Tada M, Matsuo T, Kawasaki K, Saigusa T, Ishida M, et al.	Prediction-Related Frontal-Temporal Network for Omission Mismatch Activity in the Macaque Monkey.	Front Psychol	13	557954	2022
Matsuo T, Fujimoto S, Komori T and Nakata Y	Case report: The origin of transmantle-like features.	Front. Radiol.	2	927764	2022
Matsuo T, Fujimoto S.	Surgical Strategy for Hemispherotomy.	Neurologia medico-chirurgica	2022	0279	2023
Tsuchiya T, Matsuo T, Fujimoto S, Nakata Y, Morino M.	Quantitative Evaluation of Hippocampal Gray-White Matter Boundary Blurring in Medial Temporal Lobe Epilepsy with Hippocampal Sclerosis.	Epilepsy & behavior	140	109098	2023
Miyakawa N, Nagai Y, Hori Y, Mimura K, Orihara A, Oyama K, Matsuo T, et al.	Chemogenetic Attenuation of Cortical Seizures in Nonhuman Primates.	Nature communications	14(1)	971	2023
Kuwayama R, Suzuki K, Nakamura J, Aizawa E, Yoshioka Y, Ikawa M, Nabatame S, Inoue KI, Shimmyo Y, Ozono K, Kinoshita T, Murakami Y.	Establishment of mouse model of inherited PIGO deficiency and therapeutic potential of AAV-based gene therapy.	Nat Commun	6(13)	3107	2022

Suzuki T, Ito Y, Ito T, Kidokoro H, Noritake K, Hattori A, Nabatame S, Natsume J.	Quantitative Three-Dimensional Gait Evaluation in Patients with Glucose Transporter 1 Deficiency Syndrome.	Pediatr Neurol	132	23-26	2022
Kagitani-Shimono K, Kato H, Soeda F, Iwatani Y, Mukai M, Ogawa K, Tominaga K, Nabatame S, Taniike M.	Extension of microglial activation is associated with epilepsy and cognitive dysfunction in Tuberous sclerosis complex: A TSPO-PET study.	Neuroimage Clin	37	103288	2023
Ogawa K, Tanigawa J, Mukai M, Tominaga K, Kagitani-Shimono K, Nabatame S, Ozono K.	Epilepsy with myoclonic absences presenting with unilateral jerks: A case of 2q13 microdeletion syndrome.	Seizure	106	77-79	2023
Shin Nabatame, Junpei Tanigawa, Koji Tominaga, Kuriko Kagitani-Shimono, Keiko Yanagihara, Katsumi Imayoshi, Toru Ando, Yu Tsuyusaki, Nami Aoyama, Mayumi Matsufuji, Jun Natsumae, Kotaro Yuge, Drago Bratkovic, Hiroshi Arai, Takeshi Okinaga, Takeshi Matsushige, Yoshiteru Azuma, Naoko Ishihara, Satoko Miyatake, Mitsuhiko Kato, Naomichi Matsumoto, Nobuhiko Okamoto, Satoru Takahashi, Satoshi Hattori, Keiichi Ozono.	Association between cerebrospinal fluid parameters and developmental and neurological status in glucose transporter 1 deficiency syndrome	J Neurol Sci	447	120597	2023
青天目信	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(1)	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, 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 Status Screening in Japan.	Int J Neonatal Screen	3(45)	45	2021
Kubota T, Nabatame S, Sato R, Hamada 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. Brrrr	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, Kondou 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.	J Med Case Rep	16(1)	60	2022
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	24(4)	726-8	2022
Natsume J, Ishihara N, Azuma Y, Nakata T, Takeuchi T, Tanaka M, Sakaguchi Y, Okai Y, Ito Y, Yamamoto H, Ohno A, Kidokoro H, Hattori A, Nabatame S, Kato K.	Lenticular nuclei to thalamic ratio on PET is useful for diagnosis of GLUT1 deficiency syndrome.	Brain Dev	43(1)	69-77	2021
Kagitani-Shimono K, Kato H, Kuwayama R, Tominaga K, Nabatame S, Kishima H, Hatazawa J, Taniike M.	Clinical evaluation of neuroinflammation in child-onset focal epilepsy: a translocator protein PET study.	J Neuroinflammation	18(1)	8	2021

Takeguchi R, Takahashi S, Akaba Y, Tanaka R, Nabatame S, Kurosawa K, Matsuishi T, Itoh M.	Early diagnosis of MECP2 duplication syndrome: Insights from a nationwide survey in Japan.	J Neurol Sci	422	117321	2021
Kawamura Y, Maesawa S, Numoto S, Saito R, Yoshikawa T, Okumura A.	Human herpesvirus 6 DNA was not detected in a brain specimen from a patient with mesial temporal sclerosis after status epilepticus due to human herpesvirus 6 infection.	Epilepsia Open	7	817-21	2022
Ohno A, Okumura A, Fukasawa T, Nakata T, Suzuki M, Tanaka M, Okai Y, Ito Y, Yamamoto H, Tsuji T, Kidokoro H, Saitoh S, Natsume J.	Acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion: Predictive EEG findings.	Brain Dev	44	221-8	2022
Ito Y, Maki Y, Okai Y, Kidokoro H, Bagarinao E, Takeuchi T, Ohno A, Nakata T, Ishihara N, Okumura A, Yamamoto H, Maesawa S, Natsume.	Involvement of brain structures in childhood epilepsy with centrotemporal spikes.	Pediatr Int	64	e15001	2022
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
奥村彰久	新生児発作	小児科診療	84増刊	478-482	2021
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

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
Okumura A, Saitoh S, Natsume J, Yamamoto H, Kurahashi H, Numoto S	Attitudes of school teachers toward epilepsy in Nagoya, Japan.	Epilepsy Behav.	103 (Part A)	106359	2020
Okumura A, Muto T, Nakamura N, Masuda Y, Kodama S.	A pilot study of serum free carnitine levels in hospitalized febrile children.	Pediatr Int.	doi:10.1111/ped.14360.		2020
Okumura A, Morioka I, Arai H, Hayakawa M, Maruo Y, Kusaka T, Kunikida T, Kumada S.	A nationwide survey of bilirubin encephalopathy in preterm infants in Japan.	Brain Dev	42	730-7	2020
奥村彰久	子どものけいれん up to date.	日本小児科医会会報	59	25-8	2020
Yamamoto K, Baba S, Saito T, Nakagawa E, Sugai K, Iwasaki M, Fujita A, Fukuda H, Mizuguchi T, Kato M, Matsumoto N, Sasaki M.	Synchronous heart rate reduction with suppression-burst pattern in KCNT1-related developmental and epileptic encephalopathies.	Epilepsia Open		doi: 10.1002/epi.12705.	2023



Kosugi K, Iijima K, Yokosako S, Takayama Y, Kimura Y, Kaneko Y, Sumitomo N, Saito T, Nakagawa E, Sato N, Iwasaki M.	Low EEG Gamma Entropy and Glucose Hypometabolism After Corpus Callosotomy Predicts Seizure Outcome After Subsequent Surgery.	Front Neuro	13	831126	2022
Hashimoto K, Baba S, Nakagawa E, Sumitomo N, Takeshita E, Shimizu-Motohashi Y, Ishiyama A, Saito T, Abe-Hatano C, Inoue K, Iida A, Sasaki M, Goto YI.	Long-term changes in electroencephalogram findings in a girl with a nonsense SMC1A variant: A case report.	Brain Dev	44(8)	551-557	2022
Kawano, O., Saito, T., Sumitomo, N., Takeshita, E., Shimizu-Motohashi, Y., Nakagawa, E., Mizuma, K., Tanifuji, S., Itai, T., Miyatake, S., Matsumoto, N., Takahashi, Y., Mizusawa, H., & Sasaki, M.	Skeletal anomaly and opisthotonus in early-onset epileptic encephalopathy with KCNQ2 abnormality.	Brain Dev	45(4)	231-6	2023
Masaki, I., Saito, T., Tsubota, A., Murata, T., Fukuoka, Y., & Jinn, 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., Saito, T., 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., Saito, T., Nakagawa, E., & Iwasaki, M.	Corpus callosotomy in pediatric patients with non-lesional epileptic encephalopathy with electrical status epilepticus during sleep.	Epilepsy & Behavior Reports	16	100463	2021

大吉 由希美, 齋藤 貴志, 岩崎 真樹, 住友 典子, 竹下 絵里, 本橋 裕子, 石山 昭彦, 大槻 泰介, 中川 栄二, 佐々木 征行.	3歳未満で発症した限局性病変による側頭葉てんかんの臨床的特徴と外科治療	脳と発達	53(1)	15-20	2021
Ueda, R., Kaga, Y., Kita, Y., Iwasaki, M., Takeshita, E., Shimizu-Motohashi, Y., Ishiyama, A., Saito, T., Nakagawa, E., Sugai, K., Sasaki, M., & Inagaki, M.	Adaptive behavior and its related factors in children with focal epilepsy.	Epilepsy & Behavior	108	107092	2020
Ueda, R., Kaga, Y., Takeichi, H., Iwasaki, M., Takeshita, E., Shimizu-Motohashi, Y., Ishiyama, A., Saito, T., Nakagawa, E., Sugai, K., Sasaki, M., & Inagaki, M.	Association between lack of functional connectivity of the frontal brain region and poor response inhibition in children with frontal lobe epilepsy.	Epilepsy & Behavior	113	107561	2020
Ueda, R., Iwasaki, M., Kita, Y., Takeichi, H., Saito, T., Nakagawa, E., Sugai, K., Okada, T., & Sasaki, M.	Improvement of brain function after surgery in infants with posterior quadrant cortical dysplasia.	Clinical Neurophysiology	133	332-337	2021
齋藤 貴志	てんかんとは	Brain Nursing	36	769-773	2020
Yoneta N, Watanabe H, Shimojo A, Takano K, Saito T, Yagyu K, Shiraihi H, Yokosawa K, Boasen J.	Magnetoencephalography Unraveling Evidence of Differing Cognitive Strategies Due to Social Role During Auditory Communication	Front. Neurosci	16	1-12	2022
Nosadini M, Eyre M, Sakuma H, Dalmau J, Dale RC, *Lim M, et al.	Use and Safety of Immunotherapeutic Management of N-Methyl-DL-Aspartate Receptor Antibody Encephalitis: A Meta-analysis.	JAMA Neurology	78	1333-1344.	2021
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.	Neurology	98	e1052	2021

*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.	96	e2070-e2077.	2021
*Yamanaka G, Takamatsu T, Sakuma H, Yoshimoto T, Kato M, Kawashima H, et al.	Interleukin-1 $\beta$ in peripheral monocytes is associated with seizure frequency in pediatric drug-resistant epilepsy.	J Neuroimmunol.	352	577475	2021
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.	43	2-31	2021
Sakuma H, Horino A, Kuki I.	Neurocritical care and targeted immunotherapy for febrile infection-related epilepsy syndrome	Biomed J	43	205-210	2020
Watanabe H, Shimojo A, Yagy K, Sonohara T, Takano K, Boasen J, Shiraishi H, Yokosawa K, Saito T	Construction of a fiber-optically connected MEG hyperscanning system for recording brain activity during real-time communication.	PLoS One.	17(6)	e0270090.	2022
Yagy K, Toyomaki A, Hashimoto N, Shiraishi H, Kusumi I, Murohashi H.	Approach to impaired corollary discharge in patients with schizophrenia: An analysis of self-induced somatosensory evoked potentials and fields.	Front Psych	13	904995	2022
Shiraishi H, Teramoto T, Yokoshiki S, Tohyama J, Ueda Y, Egawa K, Saito N, Manabe A, Kato M	Efficacy of sirolimus for epileptic seizures in childhood associated with focal cortical dysplasia type II.	Brain Dev.	S0387-7604	100028-0041. (23)	2023
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.	Brain Dev.	44(6)	380-5	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	359	109213	2021
Yagy 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.	43(9)	893-903	2021
Eguchi K, Shirai S, Matsushima M, Kano T, Ichikawa T, Yamazaki K, Hamauchi S, Sasamori T, Seki T, Keitagawa M, Shiraishi H, Houkin K, Sasaki H, Yabe I.	Chronic deep brain stimulation reduces cortical $\beta$ - $\gamma$ phase amplitude-coupling in patients with Parkinson's disease.	Parkinsonism Relat Disord.	16;89	148-150	2021
Kinoshita A, Ohyama K, Tanimura S, Matsuda K, Kishino T, Negishi Y, Asahina N, Shiraishi H, Hosokawa 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	148(16)	1887-1895	2021

<p>Schoser B, Roberts M, Byrne BJ, Sitaraman S, Jiang H, Laforêt P, Toscano A, Castelli J, Díaz-Manera J, Goldman M, van der Ploeg AT, Bratkovic D, Kuchipudi S, Mozaffarian T, Kishnani PS, Sebok A, Pestronk A, Dominovic-Kovacevic A, Khan A, Koritnik 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, 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, Caucci J, Alonso-Pérez J, Janszky J, Berthy 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-Altapan O, Deegan P, Clemens PR, Roxburgh R, Henderson R, Hopkin R, Sacconi S, Fecarotta S, Attarian S, Wenninger S, Dearmey S, Hiwot T, Burrow T, Ruck T, Sawada T, Laszlo V, Löscher W, Chien YH.</p>	<p>Safety and efficacy of ciproglucosidase alfa plus miglustat versus alglucosidase alfa plus placebo in late-onset Pompe disease (PROPEL): an international, randomised, double-blind, parallel-group, phase 3 trial.</p>	<p>Lancet Neurology. 2021;20(10):1027-1037.</p>	<p>2021</p>
<p>Ueda Y, Fujishige S, Goto T, Kimura S, Namatame N, Narugami M, Nakakubo S, Nakajima M, Egawa K, Kanshiko N, Nakayama K, Hishimura N, Yamaguchi T, Nakamura A, Shiraishi H.</p>	<p>Adrenal function during long-term ACTH therapy for patients with developmental and epileptic encephalopathy.</p>	<p>Epilepsia. 2022;63(1):194-200.</p>	<p>2022</p>
<p>白石秀明</p>	<p>学童期のてんかん、発作症状</p>	<p>小児科診療</p>	<p>84 37-43 2021</p>

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
Kawano O, Egawa K, Shiraishi H*	Perampanel for nonepileptic myoclonus in Angelman syndrome.	Brain Dev.	42(5)	389-392	2020
Shiraishi H*, Yamada K*, Egawa K, Ishige M, Ochi F, Watanabe A, Kawakami S, Kuzume K, Watanabe K, Sameshima K, Nakamagoe K, Tamaoka A, Asahina N, Yokoshiki S, Kobayashi K, Miyakoshi T, Oba K, Isoe T, Hayashi H, Yamaguchi S, Sato N.	Efficacy of bezafibrate for preventing myopathic attacks in Sn patients with very long-chain in acyl-CoA dehydrogenase deficiency.	Brain Dev	43(2)	214-9	2020
Otsuka K, Egawa K, Fujima N, Kudo K, Terae S, Nakajima M, Ito T, Yagyu K, Shiraishi H*	Reinterpretation of magnetic resonance imaging findings with magnetoencephalography can improve the accuracy of detecting epileptogenic cortical lesions.	Epilepsy Behav.	114 (Part A)	107516.	2021
Egawa K, Saitoh S, Asahina N, Shiraishi H*	Short-latency somatosensory-evoked potentials demonstrate cortical dysfunction in patients with Angelman syndrome.	Neurological sci.	22	100298	2020
Egawa K, Nakakubo S, Kimura S, Goto T, Manabe A, Shiraishi H*	Flurothyl-induced seizure paradigm revealed higher seizure susceptibility in middle-aged Angelman syndrome mouse model.	Brain Dev.	43(4)	515-20	2021
Egawa K, Saitoh S, Asahina N, Shiraishi H*.	Variance in the pathophysiological impact of the hemizygosity of gamma-aminobutyric acid type A receptor subunit genes between Prader-Willi syndrome and Angelman syndrome.	Brain Dev.	43(4)	521-7	2021

Kimura S*, Shiraishi H*, Egawa K, Uchida M, Ueno M.	Efficacy of perampanel for epileptic seizures and daily behavior in a patient with Leigh syndrome: a case report.	Brain Dev	43 (1)	157-9	2020
Maruo Y, Egawa K, Tonoki H, Terae S, Ueda Y, Shiraishi H*.	Selective eating in autism spectrum disorder leading to Kwashiorkor and brain edema	Pediatr Neurol	116	55-56	2020
Shirozu H, Masuda H, Kameyama S	A special approach for stereotactic radiofrequency thermocoagulation of hypothalamic hamartomas with bilateral attachments to the hypothalamus: the trans-third ventricular approach to the contralateral attachment.	Neurosurgery	91	295-303	2022
Shirozu H, Masuda H, Kameyama S.	Long-term seizure outcomes in patients with hypothalamic hamartoma treated by stereotactic radiofrequency thermocoagulation.	Epilepsia	62 (1)	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
Shirozu H, Masuda H, Kameyama S.	Significance of the electrophysiological border between hypothalamic hamartomas and the hypothalamus for the target of ablation surgery identified by intraoperative semimicrorecording.	Epilepsia	61 (2)	2739-2747	2020
Shirozu H, Hashizume A, Masuda H, Kakita A, Otsubo H, Kameyama S.	Surgical strategy for focal cortical dysplasia based on the analysis of the spike onset and peak zones on magnetoencephalography.	J Neurosurg	133 (2)	1850-1862	2020

Kameyama S, Masuda H, Shirozu H.	Location of emotional corticobulbar tract in the internal capsule.	J Neurol Sci	420	117228	2021
白水洋史、増田 浩、福多真史、亀山茂樹	巨大視床下部過誤腫に対する定位温熱凝固術の有効性	日本内分泌学会雑誌	96	595-600	2020
白水洋史	視床下部過誤腫	脳神経外科速報	30(8)	879-885	2020
Mitsuhashi T, Sugano H, Asano K, Nakajima T, Nakajima M, Okura H, Iimura Y, Suzuki H, Tange Y, Tanaka T, Aoki S, Arai H.	Functional MRI and Structural Connectome Analysis of Language Networks in Japanese-English Bilinguals	Neuroscience	431	17-24	2020
Goto M, Hagiwara A, Kato A, Fujita S, Hori M, Kamagata K, Sugano H, Arai H, Aoki S, Abe O, Sakamoto H, Sakano Y, Kyogoku S, Daida H.	Estimation of intracranial volume: A comparative study between synthetic MRI and FSL-brain extraction tool (BET)2.	J Clin Neurosci.	79	178-182	2020
Akter MS, Islam MR, Iimura Y, Sugano H, Fukumori K, Wang D, Tanaka T, Cichocki A.	Multiband entropy-based feature-extraction method for automatic identification of epileptic focus based on high-frequency components in interictal iEEG. Sci Rep	Sci Rep	27	10.1038/s41598-020-62967-z.	2020
Akter MS, Islam MR, Tanaka T, Iimura Y, Mitsuhashi T, Sugano H, Wang D, Molla MKI.	Statistical Features in High-Frequency Bands of Interictal EEG Work Efficiently in Identifying the Seizure Onset Zone in Patients with Focal Epilepsy.	Entropy (Basel)	22	10.3390/e22121415	2020
Sugano H.	Anatomic Understanding of Subtotal Hemispherotomy Using Cadaveric Brain, 3-Dimensional Simulation Models, and Intraoperative Photographs comment	OPERATIVE NEUROSURGERY	18	E217-E218	2020



菅野 秀宣, 原 恵子, 前澤 聡, 中野 美佐, 安元 佐和, 山内 秀雄.	【てんかん診療連携の現状と課題】都市部におけるてんかん診療連携の現状と課題.	精神科	36	445-451	2020
三橋 匠, 菅野 秀宣, 飯村 康司, 新井 一	検査からみる神経疾患 受動的機能マッピング法(passive functional mapping)	Clinical Neurosciences	38	926-928	2020
Sugano H, Iimura Y, Igarashi A, Nakazawa M, Suzuki H, Mitsuhashi T, Nakajima M, Higo T, Ueda T, Nakanishi H, Niijima 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, 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.	3	1-8	2021
Fukumori K, Yoshida N, Sugano H, Nakajima M, Tanaka T.	Epileptic Spike Detection Using Deep Neural Networks with Linear Phase Convolutions.	IEEE J Biomed Health Inform.	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, Harada, 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
Iimura Y, Sugano H, Mitsuhashi T, Ueda T, Karagiozov K, Abe S, Otsuho H.	Case Report: Subtotal Hemispherectomy Modulates the Epileptic Spasms 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, Takahashi 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 Report J.	8	235-240.	2021
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	132	1185-1193	2021
Tamrakar S, Iimura Y, Suzuki H, Mitsuhashi T, Ueda T, Nishioka K, Karagiozov K, Nakajima M, Miao Y, Tanaka T, Sugano H.	Higher phase-amplitude coupling between ripple and slow oscillations indicates the distribution of epileptogenicity in temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis.	Seizure.	100	1-7	2022
Iimura Y, Nakazawa M, Suzuki H, Mitsuhashi T, Ueda T, Sakamoto K, Nishioka K, Horikoshi K, Sugano H.	Surgery for intractable epilepsy after severe encephalopathy with reversible splenic lesion and new onset hippocampal lesion associated with parechovirus.	Brain Dev.	44	410-414	2022
Shimada T, Tsunemi T, Iimura Y, Sugano H, Hattori N.	Reactivation of latent viruses in Neurology	Rinsho Shinkeigaku	62	697-706	2022
菅野 秀宣, 飯村康司, 鈴木皓晴, 三橋匠.	てんかんと脳卒中.	脳神経内科	96	550-555	2022
鈴木 皓晴, 飯村 康司, 三橋 匠, 上田 哲也, 西岡 和輝, 中島 円, 菅野 秀宣.	ROSA支援下での頭蓋内電極留置術症例の経験	脳神経外科 ジャーナル	31	393-399	2022

Ueda T, Iimura Y, Mitsuhashi T, Suzuki H, Miao Y, Nishioka K, Tamrakar S, Matsui R, Tanaka T , Otsubo H, Sugano H, Kondo A	Chronological changes in phase-amplitude coupling during epileptic seizures in temporal lobe epilepsy,	Clin Neurophysiol	148	44-51	2023
Sugano H, Iimura Y, Suzuki H, Mitsuhashi T, Ueda T, Nishioka K, Tamrakar S, Karagiozov K, Nakajima M.	Proper therapy selection improves epilepsy outcomes in patient with multilobar Sturge-Weber syndrome.	Pediatr Neurol	143	6-12	2023
Kentaro Tokumoto, Takuji Nishida; Norihiko Kawaguchi; Kimihiko Kaneko; Toshiyuki Takahashi; Yukitoshi Takahashi	Electroclinical features of seizures in myelin oligodendrocyite glycoprotein antibody-associated cerebral cortical encephalitis: a case report and literature review	Seizure Eur J Neurol	93	13-18	2022
Takayuki Mori, Yu Kakimoto, Satoshi Takenaka, Konomi Shimoda, Atsushi Sato, Akira Oka, Yukitoshi Takahashi, Masashi Mizuguchi	Early rituximab therapy for paraneoplastic opsoclonus-myoclonus syndrome	No To Hattatsu	54	276-279	2022
Fukuoka M, Kuki I, Hattori Y, Tsujii H, Horino A, Nukui M, Inoue T, Ozakazaki 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	Jun; 44(6)	401-404	2022 doi: 10.1016/j.braindev.2022.02.003.
Motoyama R, Matsudaira T, Terada K, Usui N, Yoshiura KI, Takahashi Y	PRRT2 mutation in a Japanese woman: Adult-onset focal epilepsy coexisting with movement disorders and cerebellar atrophy	Epilepsy Behav Rep	May 18;19	1100554	2022 doi: 10.1016/j.ebr.2022.100554

<p>Naoto Kuroda, Takafumi Kubota, Toru Horinouchi, Naoki Ikegaya, Yu Kizatazawa, Satoshi Kodama, Izumi Kuramochi, Teppei Matsubara, Naoto Nagano, Shuichiro Neshige, Temma Sogawa, Yutaro Takayama, Daichi Sone, Kousuke Kanemoto, Akio Ikeda, Kiyonohito Terada, Hiroko Goji, Shinji Kohara, Koichi Hagiwara, Takashi Kamada, Koji Iida, Nobutsune Ishikawa, Hideaki Shiraishi, Osato Iwata, Hidenori Sugano, Yasushi Iimura, Takuichiro Higashi, Hiroshi Hosoyama, Ryosuke Hanaya, Akihiro Shimotake, Takayuki Kikuchi, Takeshi Yoshida, Hiroshi Shigeto, 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, Ayataka Fujimoto, Hideo Enoki, Kyoichi Tomoto, Masako Watanabe, Youji Takubo, Toshihiko Fukuchi, Hidetoshi Nakamoto, Yuichi Kubota, Naoto Kunii, Yuichiro Shirota, Eiichi Ishikawa, Nobukazu Nakasato, Taketoshi Maehara, Motoki Inajima, Shunsuke Takagi, Takashi Enokizono, Yosuke Masuda, Takahiro Hayashi</p>	<p>Post-hoc analysis of a cross-sectional nationwide survey assessing psychological distress in electroencephalography technicians during the COVID-19 pandemic in Japan: Qualitative and quantitative text analysis of open-ended response data</p>	<p>Epilepsy &amp; Seizure</p>	<p>14(1)</p>	<p>58-70</p>	<p>2022</p>
<p>Umetani K, Matsudaira T, Usui N, Takumoto K, Motoyama R, Kawaguchi N, Araki Y, Kondo A, Nishida T, Ikeda H, Takahashi Y</p>	<p>A Single-center Analysis of Three Japanese Patients with Mahjong-related Seizures</p>	<p>Intern Med</p>	<p>62(8)</p>	<p>1227-30</p>	<p>2023</p>

Noguchi K, Ikawa Y, Takenaka M, Sakai Y, Fujiki T, Kuroda R, Ikeda H, Nakada S, Nomura K, Sakai S, Fukuda M, Araki R, Takahashi Y, Wada T.	Presence of identical B-cell clone in both cerebrospinal fluid and tumor tissue in a patient with opsoclonus-myoclonus syndrome associated with neuroblastoma.	Pediatr Hematol Oncol.	40(4)	363-70	2023
Arai Y, Okanishi T, Kumasaki K, Kanai S, Nishimura Y, Takahashi Y, Maegaki Y	A pediatric case of autoimmune encephalitis with chronologically moving seizure foci and cortical lesions: A case report.	Brain Dev	45(2)	146-51	2023
Yuhei Tanno, Takashi Matsudaira, Naotaka Usui, Hiroshi Ogawa, Kentaro Tokumoto, Norihiko Kawaguchi, Akihiko Kondo, Takuji Nishida, and Yukitoshi Takahashi	Peri-ictal water drinking revisited: occurrence and lateralizing value in surgically confirmed patients with focal epilepsy	Epilepsia	64(1)	173-82	2023
Yoshiaki Yamamoto, Akiko Ohta, Naotaka Usui, Katsumi Imai, Yoshiyuki Kagawa and Yukitoshi Takahashi	Clinical value of therapeutic drug monitoring for levetiracetam in pediatric patients with epilepsy	Brain & Development	45(5)	285-92	2023
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	96 (5)	556-563	2022
高橋幸利、水谷聡志、松丸重人、石田倫也、井田久仁子	Rasmussen脳炎、免疫性神経疾患(第2版) -基礎・臨床研究の最新知見-	日本臨床	80 (増刊号5)	303-308	2022
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	54	252-255	2022
岩渕恵美、榎園崇、高橋幸利、出澤洋人、塚田裕伍、齊藤博大、本山景一、福島富士子、田中竜太、泉維昌、須磨崎亮	抗NMDA受容体脳炎の幼児例：臨床経過と抗NMDA型GluR抗体 (ELISA)の推移	茨城県立病院医学雑誌	38 (2)	31-36	2022

坂口恭平、林田拓也、橋本和彦、井上大詞、西口奈菜子、里龍晴、高橋幸利、吉浦孝一郎、森内浩幸	グルタミン酸受容体抗体高値を伴った乳児型神経軸索ジストロフィーの1例	脳と発達	54	431-436	2022
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	神経治療	39	322-326	2022
高橋幸利、宮下光洋、水谷聡志、石田倫也、濱本麻希	自己免疫関連てんかんの治療	日本臨床	80	1984-1990	2022
岩崎真樹、中川栄二、遠山潤、飯田幸治、高橋幸利、中里信和、下竹昭寛、戸田啓介	わが国におけるてんかんセンターの実情と課題	てんかん研究	40(3)	530-40	2023
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. Neuro	12	679164	2021
Yukitoshi Takahashi, Akiko Oota, Jun Tohyama, Tomoko Kirino, Yumi Fujiwara, Chizuru Ikeda, Shigeki Tanaka, Jyunya Takahashi, Toshihiko Shinoki, Hiroshi Shiraga, Takushi Tomonoue, Hiroshi Fujita, Motoki Bonno, Masayoshi Nagao, Hideo Kaneko	Different pharmacoresistance of focal epileptic spasms, generalized epileptic spasms, and combined with focal seizures	Epilepsia	62	12560	2021

Rima Nabbout, Elena Belousova, Mirjana Perkovic Benedik, Tom Carter, Vincent COTTIN, Paolo Curatolo, Maria Dahlin, Lisa D'Amato, Guillaume Beure D'augères, Petrus J de Vries, José C Ferreira, Martha Feucht, Carla Fladrowski, Christoph Hertzberg, Sergiusz Jozwiak, John Anthony Lawson, Alfons Macaya, Ruben Marques, Finbar Joseph O'Callaghan, Jiong Qin, Matthias Sauter, Seema Hemang Shah, Yukitoshi Takahashi, Renaud Touraine, Sotirios Yourooukos, Bernard Zonnenberg, Anna C Jansen, J Chris Kingswood	Historical Patterns of Diagnosis, Treatments and Outcome of 1 Epilepsy Associated with Tuberculous Sclerosis Complex: Results from TOSCA Registry	Front Neuro	12	697467.	2021
Takuji Nishida, Naotaka Usui, Yushi Inoue, and Yukitoshi Takahashi	Psychiatric outcome of temporal lobe epilepsy surgery	Epilepsy & Behavior	122	108216	2021
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	123	108240	2021
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 Neuro	129	48-54	2022
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	53 (10)	1511-1515	2021
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、	58	624-629	2021
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	96 (3)	1-7	2022
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	54 (6)	407-13	2022

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	38(6)	135	2021
Yuko Watanabe, Yukitoshi Takahashi et al.,	Toxic epidermal necrolysis accompanied by several immune-related adverse events developed after discontinuation of nivolumab.	European Journal of Cancer	131	1-4	2020
Mari Tani, Yukitoshi Takahashi et al.,	A case of Kleine-Levin syndrome with positive anti-NMDA-type glutamate receptor antibodies.	Pediatrics International	62(3)	409-410	2020
Petrus J. de Vries, Yukitoshi Takahashi et al.,	Tuberous Sclerosis Complex-Associated Neuropsychiatric Disorders (TAND): New Findings on Age, Sex, and Genotype in Relation to Intellectual Phenotype.	Front. Neurology	11	603	2020
Takashi Matsudaira, Tatsuhiro Terada, Tomokazu Obi, Masamichi Yokokura, Yukitoshi Takahashi, Yasuomi Ouchi	Coexistence of cerebral hypometabolism and neuroinflammation in the thalamo-limbic-brainstem region in young women with functional somatic syndrome.	EJNMMI Research	1	029	2020
Takashi Matsudaira, Kiyohito Terada, Yukitoshi Takahashi	Alice in wonderland syndrome in an elderly patient with focal onset epilepsy.	Journal of Clinical Neuroscience	76	243-245	2020
Anna C. Jansen, Yukitoshi Takahashi et al.,	Burden of Illness and Quality of Life in Tuberous Sclerosis Complex: Findings from the TOSCA Study.	Front. Neurology	11	904	2020



John C Kingswood, Yukitoshi Takahashi et al.,	Renal Manifestations of Tuberculous Sclerosis Complex: Key Findings From The Final Analysis of The TOSCA Study Focussing Mainly On Renal Angiomyolipomas	Frontiers in Neurology	11	972	2020
Jun Toda, Yukitoshi Takahashi et al.,	Limbic Encephalitis With Antibodies to N-methyl-D-aspartate (NMDA)-type Glutamate Receptor After Allogeneic Transplantation.	Int J Hematol	111 (2)	254-257	2020
Yusuke Sakiyama, Yukitoshi Takahashi et al.,	Cryptococcal meningoencephalitis can co-occur with anti-NMDA receptor encephalitis.	Internal Medicine	59 (18)	2301-2306	2020
Sumitha Murugesu, Yukitoshi Takahashi et al.,	Changes in serum concentration profile of perampanel after discontinuation of carbamazepine.	Epileptic Disorders	22(4)	455-61	2020
Norihiko Kawaguchi, Kiyohito Terada, Yukitoshi Takahashi	Discrimination between ictal EEG and EMG activity based on digital EEG.	Epileptic Disorders	22(5)	689-90	2020
M Suzuki, Y Takahashi et al.,	Serum levels of thymus and activation-regulated chemokine (TARC/CCL17) may be useful to reflect disease activity in patients with bullous pemphigoid.	Journal of the European Academy of Dermatology & Venereology.	35(2)	e121-4	2021
Yukitoshi Takahashi et al.,	Characteristics of internalization of NMDA-type GluRs with antibodies to GluN1 and GluN2B.	Journal of Neuroimmunology	349	577427	2020
Yuri Uchiyama, Yukitoshi Takahashi et al.,	Efficient detection of copy-number variations using whole exome data: batch- and gender-based analyses.	Human Mutation	42(1)	50-65	2021

Tomoyuki Saito, Yukito shi Takahashi et al.,	An exploratory investigation of antibodies to NMDA-type Glutamate Receptor Subunits in serum and cerebrospinal fluid among psychiatric patients with anti-thyroid antibodies.	Heliyon	6(12)	E05677	2020
Kie Abe, Yukitoshi Takahashi et al.,	Exploratory investigation on anti-bodies to GluN1 and cognitive dysfunction in patients with chronic autoimmune psychosis.	Neuroscience Letters	743	135588	2021
Haruka Tsuchiya, Yukitoshi Takahashi et al.,	Limbic encephalitis in a patient with systemic lupus erythematosus successfully treated with high-dose glucocorticoids and intravenous cyclophosphamide therapy: the potential pathogenicity of anti-glutamate receptor antibodies.	Modern Rheumatology Case Reports	5(2)	250-3	2021
永井康平、高橋幸利、池上真理子	定期的メチルプレドニゾロンパルス療法が認知機能予後に有効であったと思われるLandau-Kleffner症候群の1例	脳と発達	52(5)	332-3	2020
大松泰生、高橋幸利、最上友紀子、山口解冬	脳炎・脳症後てんかん患者に対するmethylprednisolone pulse therapyの有効性の検討：サイトカイン・ケモカインによる比較	脳と発達	53(1)	33-8	2021
Ryoko Honda, Hiroshi Baba, Kohei Adachi, Rika Koshimoto, Tomonori Ono, Keisuke Toda, Shigeki Tanaka, Shiro Baba, Kazumi Yamasaki, and Hiroshi Yatsuhashi	Developmental outcome after corpus callosotomy for infants and young children with drug-resistant epilepsy	Epilepsy Behavior	117	107799	2021

Daiki Uchida, Tomonori Ono, Ryoko Honda, Yoshiaki Watanabe, Keisuke Toda, Takayuki Matsuo, Hiroshi Bab	Asymmetric epileptic spasms after corpus callosotomy in children with West syndrome may be a good indicator for unilateral epileptic focus and subsequent resective surgery	Epilepsia	07	474-487	2022
濱口正義, 藏田洋文, 上野弘恵, 池田ちづる, 橘 秀和, 島津智之, 今村穂積, 本田涼子, 松本直通, 加藤光広	新規CYFIP2変異により難治性てんかんと知的発達症を呈した1女児例	脳と発達	54	426-430	2022
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