

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

Rasmussen脳炎（症候群）の診断カスケードの作成

研究分担者 高橋幸利 国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター 院長

研究要旨

Rasmussen脳炎（症候群）（RS）の診断基準を補完する診断カスケードを作成するために、バイオマーカーとなっている髄液granzyme B（GrB）の発病初期の診断マーカーとしての有用性を検討した。

Bienの診断基準でRSと診断された症例のうち、50歳未満発病、髄液検査データのある症例において、評価可能な初回髄液検査データを検討した。髄液GrB濃度は、monoclonal antibody to human Granzyme B と Streptavidin-HRPを用いたHuman Granzyme B ELISA Kit（Invitrogen, Catalog Numbers BMS2027）を用いて測定した。

メチルプレドニゾロンパルス治療（MP）後の髄液GrBは低下していて、診断マーカーには適さなかった。MP前髄液GrBは、年齢の影響を受け、MP前髄液GrBが、疾病対照の95%信頼区間上限値の0.06 pg/ml未満であってもRSを否定はできなかった。MP前髄液GrBは、てんかん発病6か月以内およびてんかん発病後24か月以降では疾病対照の95%信頼区間上限値以下のことがあり、感度が低かった。

今後、Bienの診断基準でRSと鑑別すべき疾患とされているてんかん症候群での髄液GrB濃度を検討し、鑑別診断における髄液GrBなどの役割を明らかにしていく。

研究協力者

福岡正隆 静岡てんかん・神経医療センター
小児科

西村成子 静岡てんかん・神経医療センター
臨床研究部

高尾恵美子 静岡てんかん・神経医療センター
臨床研究部

笠井理沙 静岡てんかん・神経医療センター
臨床研究部

榎田かおり 静岡てんかん・神経医療センター
臨床研究部

病の一つで、先行感染症などがあった後にてんかん発作で発病し、特徴的な発作症状である持続性部分てんかん（epilepsia partialis continua; EPC）や片麻痺などの出現、特徴的な脳波、MRI、病理組織所見から診断される慢性進行性の疾患である。早期の免疫調節治療が、発作予後、運動機能予後、認知機能予後に寄与するが、発病初期は通常のとてんかんとは鑑別することは難しい。細胞傷害性T細胞（CTL）を主とする自己免疫炎症が関与すると考えられていて、CTLから放出されるgranzyme B（GrB）は細胞をアポトーシスさせる働きがあり、診断マーカーの一つとされている。

臨床症状（意識障害、てんかん発作型など）、脳波所見、MRI所見、髄液データ（髄液GrB濃度など）を用いた診断カスケードを作成する

A. 研究目的

Rasmussen脳炎（症候群）（RS）は指定難

ため、今年度は髄液GrBの発病初期の診断マーカーとしての有用性を検討した。

B. 研究方法

臨床経過、MRI、組織所見などからBienの診断基準でRSと診断された症例のうち、50歳未満発病、髄液検査データのある症例において、評価可能な初回髄液検査データを検討した。疾病対照は免疫が関与していないと推測されるてんかん症例95例の髄液GrBデータを用いた。髄液GrB濃度は、monoclonal antibody to human Granzyme B と Streptavidin-HRPを用いたHuman Granzyme B ELISA Kit (Invitrogen, Catalog Numbers BMS2027)を用いて測定した。

(倫理面への配慮)

本研究に関して、「ラスムッセン症候群等の自己免疫介在性中枢神経系疾患に関する研究(2007改訂)」(承認番号2007-12, 2007年7月20日承認)は、静岡てんかん・神経医療センター倫理委員会に申請し許可を得ている。

C. 研究結果

71例(男34例、女性37例)の髄液を検討した。RSに先行した原因・誘因は、不明(30例)、感染症(15例)、FCD(10例)、ワクチン接種(11例)、外傷(4例)、脳炎(1例)であった。てんかん発病年齢は 7.5 ± 7.8 歳で、罹患側は左半球罹患35、右半球罹患36例であった。初発てんかん発作は、FIAS(22例)、FBTCS(13例)、FAS(12例)、ST(13例)、FMS(10例)、EPC(1例)であった。

RSの初回髄液データがメチルプレドニゾンパルス治療(MP)前であったものが62例、MP開始後であったものが7例、疾病対照は95例あった。

疾病対照の髄液GrB(平均 \pm SD)は $0.04 \pm 0.$

12 pg/ml ($n=95$) (95%CI: $0.02 \sim 0.06$)であった。RS症例の髄液GrBは、MP前後ともに疾病対照より有意に高値で、MP後のGrBはMP開始前に比べて有意に低く、診断には適さないと考えた。MP前髄液GrBは、8歳くらいにピークのある分布を示し、髄液GrBは検査時年齢を考慮した評価が必要であると考えた。検査時年齢とは無関係に、MP前髄液GrBは95%信頼区間上限(0.06 pg/ml)未満の症例もあり、髄液GrBが 0.06 pg/ml 未満であってもRSは否定できないと考えた。MP前髄液GrBは、発病後の経過年数に従って低下する傾向があり、てんかん発病6か月以内では95%信頼区間上限(0.06 pg/ml)未満の症例があり(1/14例)、てんかん発病後7-24か月では95%信頼区間上限(0.06 pg/ml)未満の症例はなかった。てんかん発病24-48か月では、95%信頼区間上限(0.06 pg/ml)未満の症例があった(2/7例)。

D. 考察

BienらのRSの診断基準はPartAとPartBからなり、PartAは臨床症状、脳波、MRIから、PartBは臨床症状、MRI、脳組織からなり、それぞれを満たした場合でも、一側性のてんかん症候群を示す皮質異形成、片側巨脳症、片側けいれん片麻痺てんかん症候群、腫瘍などを鑑別する必要がある。代謝性疾患では糖尿病やミトコンドリア脳筋症、炎症性疾患では血管炎や傍腫瘍性脳炎などを鑑別する必要がある。そのためには、RSを示唆するバイオマーカーの確立が望まれる。

これまでの我々の研究で、RS初期に髄液GrBは高値で、その後経過とともに低下することを報告している(Takahashi Y, et al., *Epilepsia* 2009; 50: 1419-31)。このように病期によって変動する髄液GrB濃度を用いて診断する場合には、RSの病期などを勘案した診断カスケードが必要であり、さらに他の要

因が髄液GrB濃度に影響しないか？明らかにする必要がある。また、これまで用いてきた疾病対照の髄液GrBの値は少数例のデータに基づいており、RS以外のRSと鑑別すべきてんかん症候群でのデータは明らかになっていない。

今回の検討で、厳選した疾病対照の髄液GrB (平均±SD) は0.04±0.12 pg/ml (n=95) (95%CI: 0.02~0.06) で、免疫介在性でないてんかん症候群ではほぼ検出できないことが分かった。ある程度の濃度の髄液GrBが検出できた症例ではRSを含む免疫介在性の病態を示唆するものと考えられた。

髄液GrBはMPの影響を受けて低下することが示唆され、MP前の検体で判断する必要があり、MP後の検体では偽陰性を考慮することが必要である。また、MP全の検体であっても、乳幼児期や思春期では上昇しにくい可能性があり、注意を要する。病期別にみると、発病後0-6Mに13/14例 (感度92.9%) と25M以降に感度が低下することにも注意を要する。

E. 結論

- ・メチルプレドニゾロンパルス治療(MP)後の髄液GrBは診断マーカーには適さない。
- ・MP前髄液GrBは、検査時年齢を考慮した評価が必要である。
- ・MP前髄液GrBが0.06 pg/ml未満であってもRSを否定はできない。
- ・MP前髄液GrBは、てんかん発病6か月以内およびてんかん発病後24か月以降では感度が低い。

研究により得られた成果の今後の活用・提供：
RSの診断基準に組み込んでいく。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

論文発表

1. Yuko Watanabe, Yukie Yamaguchi, Naoko Takamura, Junko Mukaijo, Hiroko Takeyama, Yukitoshi Takahashi, Hidefumi Wada, Michiko Aihara, Toxic epidermal necrolysis accompanied by several immune-related adverse events developed after discontinuation of nivolumab, *European Journal of Cancer*, 2020; 131: 1-4.
2. Mari TANI, Yukihiko KONISHI, Tomoko NISHIDA, Yukitoshi TAKAHASHI, Takashi KUSAKA, A case of Kleine-Levin syndrome with positive anti-NMDA-type glutamate receptor antibodies, *Pediatrics International*, 2020; 62(3): 409-410.
3. Shinsaku Yoshitomi, Naotaka Usui, Akihiko Kondo, Katsumi Imai, Yukitoshi Takahashi, Verbal function recovery in a postoperative case with epileptic encephalopathy, *Pediatrics International*, 2020; 62(3): 412-414.
4. Petrus J. de Vries, Elena Belousova, Mirjana P. Benedik, Tom Carter, Vincent Cottin, Paolo Curatolo, Maria Dahlin, Lisa D'Amato, Guillaume B. d'Augères, José C. Ferreira, Martha Feucht, Carla Fladrowski, Christoph Hertzberg, Sergiusz Jozwiak, John A. Lawson, Alfons Macaya, Ruben Marques, Rima Nabbout, Finbar O'Callaghan, Jiong Qin, Valentin Sander, Matthias Sauter, Seema Shah, Yukitoshi Takahashi, Renaud Touraine, Sotiris Youroukos, Bernard Zonnenberg, John C. Kingswood, Anna C. Jansen, on behalf

- of TOSCA Consortium and TOSCA Investigators, Tuberous Sclerosis Complex-Associated Neuropsychiatric Disorders (TAND): New Findings on Age, Sex, and Genotype in Relation to Intellectual Phenotype, *Front. Neurol.*, 07 July 2020| <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00603>.
5. Takashi Matsudaira, Tatsuhiro Terada, Tomokazu Obi, Masamichi Yokokura, Yukitoshi Takahashi, Yasuomi Ouchi, Coexistence of cerebral hypometabolism and neuroinflammation in the thalamo-limbic-brainstem region in young women with functional somatic syndrome, *EJNMMI Research*, 2020 Mar 20;10(1):29. doi: 10.1186/s13550-020-00617-1.
 6. Takashi Matsudaira, Kiyohito TERADA, Yukitoshi Takahashi, Alice in wonderland syndrome in an elderly patient with focal onset epilepsy, *Journal of Clinical Neuroscience*, 2020; 76: 243-245. doi: 10.1016/j.jocn.2020.04.010.
 7. Anna C. Jansen, Stephanie Vanclooster, Petrus J. de Vries, Carla Fladrowski, Guillaume B. d'Augères, Tom Carter⁷, Elena Belousova, Mirjana P. Benedik, Vincent Cottin, Paolo Curatolo, Maria Dahlin, Lisa D'Amato, José C. Ferreira, Martha Feucht, Christoph Hertzberg, Sergiusz Jozwiak, John A. Lawson, Alfons Macaya, Ruben Marques, Rima Nabbout, Finbar O' Callaghan, Jiong Qin, Valentin Sander, Matthias Sauter, Seema Shah, Yukitoshi Takahashi, Renaud Touraine, Sotiris Youroukos, Bernard Zonnenberg, J Chris Kingswood on behalf of TOSCA Consortium and TOSCA Investigators, Burden of Illness and Quality of Life in Tuberous Sclerosis Complex: Findings from the TOSCA Study, *Front. Neurol.*, 28 Aug 2020.
 8. Hiroki Hoshino, Kazuko Takayama, Yukitoshi Takahashi, Hideaki Kanemura, Glucose transporter type 1 deficiency syndrome associated with autoantibodies to glutamate receptors, *Brain & Development*, 2020; 42: 686-690.
 9. Petrus J. de Vries, Elena Belousova, Mirjana P. Benedik, Tom Carter, Vincent Cottin, Paolo Curatolo, Maria Dahlin, Lisa D'Amato, Guillaume B. d'Augères, José C. Ferreira, Martha Feucht, Carla Fladrowski, Christoph Hertzberg, Sergiusz Jozwiak, John A. Lawson, Alfons Macaya, Ruben Marques, Rima Nabbout, Finbar O' Callaghan, Jiong Qin, Valentin Sander, Matthias Sauter, Seema Shah, Yukitoshi Takahashi, Renaud Touraine, Sotiris Youroukos, Bernard Zonnenberg, John C. Kingswood, Anna C. Jansen, on behalf of TOSCA Consortium and TOSCA Investigators, Natural Clusters of Tuberous Sclerosis Complex (TSC)-Associated Neuropsychiatric Disorders (TAND): New Findings from the TOSCA TAND Research Project, *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 2020 ; 12 : 24.
 10. John C Kingswood, Elena Belousova,

- Mirjana Perkovic Benedik, Tom Carter, Vincent COTTIN, Paolo Curatolo, Maria Dahlin, Lisa D'Amato, Guillaume B D'augères, Petrus J de Vries, José C Ferreira, Martha Feucht, Carla Maria Fladrowski, Christoph Hertzberg, Sergiusz Jozwiak, John Anthony Lawson, Alfons Macaya, Ruben Marques, Rima Nabbout, Finbar Joseph O'Callaghan, Jiong Qin, Valentin Sander, Seema Hemang Shah, Yukitoshi Takahashi, Renaud Touraine, Sotirios Youroukos, Bernard Zonnenberg, Anna C Jansen and Matthias Sauter, Renal Manifestations of Tuberous Sclerosis Complex: Key Findings From The Final Analysis of The TOSCA Study Focussing Mainly On Renal Angiomyolipomas, *Frontiers in Neurology*, Vol 11 article 972 September 2020.
11. Jun Toda, Tetsuo Maeda, Keigo Akuta, Shinsuke Kusakabe, Tomoaki Ueda, Jiro Fujita, Hirohiko Shibayama, Kenji Oritani, Yukitoshi Takahashi, Yuzuru Kanakura, Limbic Encephalitis With Antibodies to N-methyl-D-aspartate (NMDA)-type Glutamate Receptor After Allogeneic Transplantation, *Int J Hematol*, 2020;112(2): 254-257.
 12. Yusuke Sakiyama, Eiji Matsuura, Ayano Shigehisa, Yuki Hamada, Mika Dozono, Satoshi Nozuma, Tomonori Nakamura, Keiko Higashi, Akihiro Hashiguchi, Yukitoshi Takahashi, Hiroshi Takashima, Cryptococcal meningoencephalitis can co-occur with anti-NMDA receptor encephalitis, *Internal Medicine*, 2020; 59(18): 2301-2306.
 13. Yoshiaki Yamamoto, Yuka Shiratani, Shoko Asai, Naotaka Usui, Takuji Nishida, Katsumi Imai, Yoshiyuki Kagawa, Yukitoshi Takahashi, Pharmacokinetics, tolerability, and clinical effectiveness of perampanel in Japanese patients with epilepsy, *Seizure*, 2020; 83: 181-186.
 14. Yoshiaki Yamamoto, Kiyohito Terada, Yasukiyo Araki, Yutaro Fukushima, Katsumi Imai, Yoshiyuki Kagawa, Yukitoshi Takahashi, Therapeutic drug monitoring for lacosamide in Japanese patients with epilepsy: Clinical response, tolerability, and optimal therapeutic range, *Therapeutic Drug Monitoring*, in press.
 15. Tomokazu Kimizu, Yukitoshi Takahashi, Taikan Oboshi, Asako Horino, Hirowo Omatsu, Takayoshi Koike, Shinsaku Yoshitomi, Tokito Yamaguchi, Hideyuki Otani, Hiroko Ikeda, Katsumi Imai, Hideo Shigematsu, Methyl-prednisolone pulse therapy in 31 patients with refractory epilepsy: A single-center retrospective analysis, *Epilepsy & Behavior*, 2020; 109: 107116. doi: 10.1016/j.yebeh.2020.107116. Epub 2020 May 6. in press.
 16. Sumitha Murugesu, Kiminobu Okayama, Yoshiaki Yamamoto, Kiyohito Terada, Yukitoshi Takahashi, Changes in serum concentration profile of perampanel after discontinuation of carbamazepine, *Epileptic disorder*, in press.

17. Norihiko Kawaguchi, Kiyohito Terada, Yukitoshi Takahashi, Visual discrimination of ictal EEG from EMG based on sinusoidal waveform, Epileptic disorder, in press.
18. M Suzuki, Y Yamaguchi, K Nakamura, M Kanaoka, S Matsukura, K Takahashi, Y Takahashi, T Kambara, M Aihara, Serum levels of thymus and activation-regulated chemokine (TARC/CCL17) may be useful to reflect disease activity in patients with bullous pemphigoid, Journal of the European Academy of Dermatology & Venereology, in press.
19. Yukitoshi Takahashi, Shigeo Nishimura, Emiko Takao, Risa Kasai, Kaoru Enokida, Kuniko Ida, Masataka Fukuoka, Takayoshi Koike, Hiroo Omatsu, Tokito Yamaguchi, Shiho Takano, Tomoyuki Yoshida, Hisashi Mori, Characteristics of internalization of NMDA-type GluRs with antibodies to GluN1 and GluN2B, Journal of Neuroimmunology, in press.
20. Yuri Uchiyama, Daisuke Yamaguchi, Kazuhiro Iwama, Satoko Miyatake, Kohei Hamanaka, Naomi Tsuchida, Hiromi Aoi, Yoshiteru Azuma, Toshiyuki Itai, Ken Saida, Hiromi Fukuda, Futoshi Sekiguchi, Tomohiro Sakaguchi, Lei Ming, Sachiko Ohori, Masamune Sakamoto, Mitsuhiro Kato, Takayoshi Koike, Yukitoshi Takahashi, Koichi Tanda, Yuki Hyodo, Chong Ae Kim, Masahide Goto, Tetsuya Okazaki, Hitoshi Osaka, Ch'ng Gaik Siew, Manami Akasaka, Hiroshi Doi, Tomohide Goto, Long Guo, Shiro Ikegawa, Kazuhiro Haginoya, Muzhirah Haniffa, Nozomi Hiraishi, Yoko Hiraki, Satoru Ikemoto, Atsuro Daida, Masaki Miura, Akihiko Ishiyama, Osamu Kawano, Akane Kondo, Hiroshi Matsumoto, Nobuhiko Okamoto, Toru Okanishi, Yukimi Oyoshi, Eri Takeshita, Toshihumi Suzuki, Eriko Koshimizu, Atsushi Fujita, Atsushi Takata, Noriko Miyake, Takeshi Mizuguchi, Naomichi Matsumoto, Efficient detection of copy-number variations using whole exome data: batch- and gender-based analyses, Human Mutation, in press.
21. Tomoyuki Saito, Yuhei Chiba, Kie Abe, Saki Hattori, Omi Katsuse, Yukitoshi Takahashi, Akira Suda, An exploratory investigation of antibodies to NMDA-type Glutamate Receptor Subunits in serum and cerebrospinal fluid among psychiatric patients with anti-thyroid antibodies, Heliyon, in press.
22. Yu KOBAYASHI, Jun TOHYAMA, Yukitoshi TAKAHASHI, Tomohide GOTO, Kazuhiro HAGINOYA, Takeshi INOUE, Masaya KUBOTA, Hiroshi FUJITA, Ryoko HONDA, Masahiro ITO, Kanako KISHIMOTO, Kazuyuki NAKAMURA, Yasunari SAKAI, Jun-ichi TAKANASHI, Manabu TANAKA, Koichi TANDA, Koji TOMINAGA, Seiichiro YOSHIOKA, Mitsuhiro KATO, Mitsuko NAKASHIMA, Hiroto SAITSU, Naomichi MATSUMOTO, Clinical manifestations and epilepsy treatment in Japanese patients with pathogenic CDKL5 variants, Brain & Development,

- in press.
23. Kie Abe, Yuhei Chiba, Omi Katsuse, Yukitoshi Takahashi, Akira Suda, Saki Hattori, Ryusuke Yoshimi, Yohei Kirino, Misako Kunii, Asuka Yoshimi, Takeshi Asami, Akitoyo Hishimoto, Exploratory investigation on antibodies to GluN1 and cognitive dysfunction in patients with chronic autoimmune psychosis, *Neuroscience Letters*, in press.
 24. Pritsana Punyawai, Naotaka Usui, Akihiko Kondo, Naoki Ichikawa, Takayasu Tottori, Kiyohito Terada, Yukitoshi Takahashi, Yushi Inoue, Semiological differences of focal onset bilateral motor (convulsive) seizure between mesial temporal lobe epilepsy and neocortical epilepsy, *Epilepsy research*, in press.
 25. Haruka Tsuchiya, Yukiko Iwasaki, Hirofumi Shoda, Shuji Sumitomo, Rika Kato, Shuzo Teruya, Yukitoshi Takahashi, Keishi Fujio, Kazuhiko Yamamoto, Limbic encephalitis in a patient with systemic lupus erythematosus successfully treated with high-dose glucocorticoids and intravenous cyclophosphamide therapy: the potential pathogenicity of anti-glutamate receptor antibodies, *Modern Rheumatology Case Reports*, in press.
 26. 高橋幸利、B-66 グルコーストランスポーター1 (GLUT1) 欠損症、編集：日本小児医療保健協議会、治療用ミルク安定供給委員会、特殊ミルク治療ガイドブック、診断と治療社、東京、p 113-115、2020年4月27日発行.
 27. 高橋幸利、B-67 ピルビン酸脱水素酵素複合体欠損症、編集：日本小児医療保健協議会、治療用ミルク安定供給委員会、特殊ミルク治療ガイドブック、診断と治療社、東京、p 116-118、2020年4月27日発行.
 28. 高橋幸利、B-94 難治てんかん、編集：日本小児医療保健協議会、治療用ミルク安定供給委員会、特殊ミルク治療ガイドブック、診断と治療社、東京、p 119-122、2020年4月27日発行.
 29. 高橋幸利、急性脳炎、編集：水口雅、他、「今日の小児治療指針」第17版、医学書院、p664-665、2020年発行.
 30. 高橋幸利、脳炎によるてんかん重積、てんかん学会編、てんかん専門医ガイドブック改訂第2版、診断と治療社、p196-198、2020年発行.
 31. 高橋幸利、その他の急性病態、てんかん学会編、てんかん専門医ガイドブック改訂第2版、診断と治療社、p199-200、2020年発行.
 32. 高橋幸利、Rasmussen 症候群、てんかん学会編、てんかん専門医ガイドブック改訂第2版、診断と治療社、p305-307、2020年発行.
 33. 高橋幸利、過去問解説 LTG、てんかん学会編、てんかん専門医ガイドブック改訂第2版、診断と治療社、p413、2020年発行.
 34. 高橋幸利、過去問解説 IGE、てんかん学会編、てんかん専門医ガイドブック改訂第2版、診断と治療社、p375、2020年発行.
 35. 高橋幸利、抗 GluR 抗体陽性自己免疫性辺縁系脳炎、監修：水澤 英洋、今日の疾患辞典、エイド出版、印刷中、

36. 高橋幸利、急性散在性脳脊髄炎 (ADEM)、自己免疫性脳炎、編集：水口雅、山形崇倫、「クリニカルガイド小児科 - 専門医の診断・治療-」、南山堂、印刷中。
 37. 高橋幸利、Q：予防接種は受けても大丈夫ですか？編集：井上有史、池田仁「新てんかんテキスト改訂第2版」、南江堂、印刷中。
 38. 千葉悠平、勝瀬大海、斎藤知之、須田顕、鎌田鮎子、伊倉崇浩、阿部紀絵、戸代原奈央、山口博行、佐藤由佳、高橋幸利、平安良雄、慢性自己免疫性脳炎を疑った際の検査、治療についての取り組みの紹介、精神科治療学、印刷中。
 39. 高橋卓巳、荒井三記子、高橋幸利、加藤温、マイコプラズマ肺炎に伴って統合失調症様症状で発症し、NMDA 型 GluR 抗体 (ELISA) 陽性であった急性脳症の一例、総合病院精神医学、印刷中。
 40. 永井康平、高橋幸利、池上真理子、定期的メチルプレドニゾロンパルス療法が認知機能予後に有効であったと思われる Landau-Kleffner 症候群の 1 例、脳と発達、印刷中。
 41. 大松泰生、高橋幸利、最上友紀子、山口解冬、脳炎・脳症後てんかん患者に対する methylprednisolone pulse therapy の有効性の検討：サイトカイン・ケモカインによる比較、脳と発達、印刷中。
- 学会発表
- 1) 高橋幸利、ケトンフォーミュラの治療ガイドに基づく適正使用の実際、第 62 回日本小児神経学会学術集会 薬事小委員会主催セミナー：使用に制限のある薬剤の実態と問題点、2020 年 8 月 18 日-20 日、WEB 開催。
 - 2) 高橋幸利、ナトリウムチャンネルブロッカー抗てんかん薬の使い方-ラコサミドの特徴、てんかん Web セミナー、2020 年 9 月 3 日、静岡 WEB 開催。
 - 3) 高橋幸利、てんかんの診断：ビデオで学ぶ鑑別疾患、東尾張てんかんセミナー、2020 年 9 月 17 日、春日井。
 - 4) 高橋幸利、ナトリウムチャンネルブロッカー抗てんかん薬の進歩：ラコサミドに至る歴史、てんかん Expert Web セミナー、2020 年 9 月 25 日、岐阜 WEB 開催。
 - 5) 高橋幸利、小児てんかんとペランパネル：国内治験データを含めて、広島小児てんかん講演会、2020 年 10 月 17 日、広島 WEB 開催。
 - 6) 高橋幸利、抗 NMDA 受容体脳炎の温故知新、第 74 回静岡小児神経研究会、2020 年 11 月 14 日、静岡 WEB。
 - 7) Yukitoshi Takahashi, Nobusuke Kimura, Epilepsy surgery and developmental improvement, Beijing Epilepsy Online Summit, 21st June 2020, Beijing WEB.
 - 8) Yukitoshi Takahashi, Immunomodulatory treatments for Epilepsy - Current status, Masterclass in Pediatric Neurology by pediatric neurology subsection Indian academy of neurology, 18th -19th, July 2020, India WEB.
 - 9) Yukitoshi Takahashi, Fycompa adjunctive Treatment Experience for Pediatrics in Japan (over 12 y.o.), Fycompa 1st Anniversary in China, 19st Dec 2020, Beijing WEB.
 - 10) Yukitoshi Takahashi, Nobusuke Kimura, Epilepsy surgery and developmental improvement, Beijing Epilepsy Online Summit, 21st June 2020, Beijing WEB.
 - 11) Yukitoshi Takahashi,

- Immunomodulatory treatments for Epilepsy - Current status, Masterclass in Pediatric Neurology by pediatric neurology subsection Indian academy of neurology, 18th-19th, July 2020, India WEB.
- 12) Yukitoshi Takahashi, Fycompa adjunctive Treatment Experience for Pediatrics in Japan (over 12 y.o.), Fycompa 1st Anniversary in China, 19st Dec 2020, Beijing WEB.
- 13) Takashi Matsudaira, Tatsuhiko Terada, Tomokazu Obi, Masamichi Yokokura, Yukitoshi Takahashi, Yasuomi Ouchi, Neuronal metabolism and inflammation in functional somatic syndrome with the HPV vaccination history, 第 61 回日本神経学会学術大会, 2020 年 5 月 20 日-23 日、岡山.
- 14) 篠崎梓、大場温子、岡部史郎、山崎幸太、南波広行、高島典子、和田靖之、久保政勝、井田博幸、高橋幸利、TRH 療法が奏功した慢性小脳炎の一例、第 216 回日本小児科学会千葉地方会、2020 年 6 月 14 日、千葉.
- 15) 阿部紀絵、千葉悠平、勝瀬大海、服部早紀、高橋幸利、須田顕、NMDA 受容体脳炎の鑑別を要した統合失調症患者における抗 NMDA 受容体抗体と臨床所見の関連についての後方視的検討、第 116 回日本精神神経学会学術総会、2020 年 6 月 18 日~20 日、仙台
- 16) 大松泰生、高橋幸利、堀いくみ、大谷英之、池田浩子、重松秀夫、今井克美、平出拓也、中島光子、齋藤伸治、才津浩智、1 歳時にけいれん群発、急激な退行をきたした SCN8A 遺伝子関連てんかんの 1 例、第 73 回静岡小児神経研究会、2020 年 7 月 11 日、WEB.
- 17) 長ヶ原玖美、藤井裕士、大野綾香、横畑宏樹、熊田寛子、山根侑子、佐藤友紀、吉野修司、下菌広行、松原啓太、岡野里香、抗 NMDA 受容体抗体の関与が疑われるヘルペス脳炎後の不随意運動、第 31 回日本小児神経学会中国・四国地方会、2020 年 7 月 25 日、WEB.
- 18) 高橋幸利、遠山潤、桐野友子、藤原由美、池田ちづる、田中茂樹、高橋純哉、篠木敏彦、白神浩史、井上拓志、藤田浩史、盆野元紀、長尾雅悦、金子英雄、West 症候群 NH0-Japan 512 case early treatment study: 第 3 治療長期発作予後、第 62 回日本小児神経学会学術集会、2020 年 8 月 18 日-20 日、WEB.
- 19) 浅見麻耶、高橋幸利、小池敬義、井田久仁子、永井康平、福岡正隆、大松泰生、美根潤、池田浩子、大谷英之、今井克美、重松秀夫、非けいれん性てんかん重積を生じた myoclonic epilepsy with ragged red fibers (MERRF) の 1 例、第 62 回日本小児神経学会学術集会、2020 年 8 月 18 日-20 日、WEB.
- 20) 井田久仁子、高橋幸利、北原光、永井康平、谷藤幸子、福岡正隆、小池敬義、大松泰生、美根潤、大谷英之、池田浩子、重松秀夫、今井克美、リスペリドンの減薬中止により退行が回復したてんかん・自閉スペクトラム症の一例、第 62 回日本小児神経学会学術集会、2020 年 8 月 18 日-20 日、WEB.
- 21) 大松泰生、高橋幸利、植田佑樹、永井康平、井田久仁子、白井大介、山口解冬、大谷英之、池田浩子、今井克美、加藤光広、山本俊至、STXBP1 遺伝子異常 10 症例のてんかんの特徴、第 62 回

- 日本小児神経学会学術集会、2020年8月18日-20日、WEB.
- 22) 谷藤幸子、高橋幸利、井田久仁子、永井康平、福岡正隆、小池敬義、大松泰生、美根 潤、大谷 英之、池田浩子、今井克美、重松秀夫、加藤光広、三橋里美、松本直通、次世代シーケンサーによる copy number variation (CNV) 解析によって 2q24 領域の重複が明らかとなった一例、第 62 回日本小児神経学会学術集会、2020年8月18日-20日、WEB.
- 23) 福岡正隆、高橋幸利、美根潤、山口解冬、池田浩子、大谷英之、今井克美、重松秀夫、近藤聡彦、臼井直敬、鳥取孝安、松田一己、横山淳史、岡成和夫、榎日出夫、限局性皮質異形成を有するラスムッセン症候群症例の検討：臨床特徴、第 62 回日本小児神経学会学術集会、2020年8月18日-20日、WEB.
- 24) 中村拓自、在津正文、田島大輔、宇田恵子、一ノ瀬文男、前田寿幸、高橋幸利、松尾宗明、インフルエンザ感染症の回復期に軽症辺縁系脳炎及び睡眠障害を発症した 6 例の検討、第 62 回日本小児神経学会学術集会、2020年8月18日-20日、WEB.
- 25) 藤田貴子、井原由紀子、山口拓洋、渡邊恵里、石井敦士、林仁美、井手口博、井上貴仁、安元佐和、高橋悟、高橋幸利、廣瀬伸一、てんかんを合併し髄液抗グルタミン酸受容体抗体陽性を認めた MECP2 重複症候群の 2 症例、第 62 回日本小児神経学会学術集会、2020年8月18日-20日、WEB.
- 26) 山本 薫、代田 惇朗、浜野 晋一郎、堀口 歩由美、野々山 葉月、平田 佑子、松浦 隆樹、小一原 玲子、菊池健二郎、山中 岳、高橋 幸利、大量免疫グロブリン療法が有効であった徐波睡眠時に持続性棘徐波を示すてんかん性脳症の一例、第 62 回日本小児神経学会学術集会、2020年8月18日-20日、WEB.
- 27) 齊藤志穂、長尾佳樹、谷川和也、立岩浩規、矢田部智昭、菊地広朗、玉城涉、石原正行、細川卓利、横山正尚、高橋幸利、藤枝幹也、治療に難渋し、リツキシマブを導入した抗 NMDA 受容体脳炎の 1 例、第 62 回日本小児神経学会学術集会、2020年8月18日-20日、WEB.
- 28) 永井康平、高橋幸利、井田久仁子、谷藤幸子、福岡正隆、小池敬義、大松泰生、美根 潤、大谷英之、池田浩子、重松秀夫、今井克美、定期的メチルプレドニゾロンパルス療法が認知機能予後に有効であったと思われる Landau-Kleffner 症候群の 1 例、第 62 回日本小児神経学会学術集会、2020年8月18日-20日、WEB開催.
- 29) 高橋幸利、長尾雅悦、遠山潤、池田ちづる、高橋純哉、田中茂樹、藤田浩史、白神浩史、金子英雄、澤井康子、太田晶子、West 症候群 NH0-Japan 342 ACTH cases study : LGS 化、第 123 回日本小児科学会学術集会、2020年8月21日-23日、神戸.
- 30) 郷司彩、森達夫、東田好広、高橋幸利、香美祥二、Broca 失語症をきたした難治頻回部分重積型急性脳症の男児例、第 123 回日本小児科学会学術集会、2020年8月21日-23日、神戸.
- 31) 白石秀明、遠山潤、中川栄二、高橋幸利、秋山倫之、井上有史)、嘉田晃子、柿田明美、三宅紀子、限局性皮質異形成 II 型のてんかん発作に対するシロ

- リムスの臨床研究と治験、第1回
JASMIN 研究会、2020年10月10日、新潟。
- 32) 臼井直敬、近藤聡彦、市川尚己、鳥取孝安、高橋幸利、後方に進展した側頭葉内側部のてんかん原性病変に対する前方からのアプローチの有用性、日本脳神経外科学会 第79回学術総会、2020年10月15日-17日、岡山。
- 33) 市川尚己、臼井直敬、近藤聡彦、鳥取孝安、高橋幸利、孔脳症を伴った難治性てんかんに対する外科的治療戦略、日本脳神経外科学会 第79回学術総会、2020年10月15日-17日、岡山。
- 34) 近藤聡彦、臼井直敬、市川尚己、鳥取孝安、高橋幸利、瘢痕脳回を伴う後部皮質てんかんの外科治療、日本脳神経外科学会 第79回学術総会、2020年10月15日-17日、岡山。
- 35) 井田久仁子、高橋幸利、福岡正隆、小池敬義、大松泰生、美根潤、山口解冬、池田浩子、今井克美、発作性に脱力・麻痺を認める男児の1例、第74回静岡小児神経研究会、2020年11月14日、静岡WEB。
- 36) 臼井直敬、近藤聡彦、市川尚己、鳥取孝安、高橋幸利、側頭葉手術の重要ポイント、第44回日本てんかん外科学会、2021年1月21日-22日、新潟。
- 37) 市川尚己、臼井直敬、近藤聡彦、鳥取孝安、高橋幸利、孔脳症を伴った難治性てんかんに対する外科的治療戦略、第44回日本てんかん外科学会、2021年1月21日-22日、新潟。
- 38) 臼井直敬、近藤聡彦、市川尚己、鳥取孝安、高橋幸利、側頭葉てんかん手術は減ったのか？第44回日本てんかん外科学会、2021年1月21日-22日、

新潟。

- 39) 松本理器、高橋幸利、池田昭夫、山本仁、てんかん診療支援医のあり方：適切な治療から患者を取り残さないために、第8回JEPICA総会、2021年2月13-14日。

教育・啓発事業

- 1) 高橋幸利、ラジオNIKKEI：「小児科診療UP-to-DATE」出演、難治てんかんに対するケトン食療法の現状と課題、2020年6月16日、23：15-23：30放送。
- 2) 高橋幸利、朝日新聞朝刊：「小児のてんかん薬増える選択肢」取材記事、2020年6月17日。
- 3) 高橋幸利、抗NMDA受容体脳炎、脳科学辞典、日本神経科学学会脳科学辞典編集委員会、
<https://bsd.neuroinf.jp/wiki/抗NMDA受容体脳炎>

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

2020年9月2日：特許6757537号、認知症モデル動物の製造方法及び認知症モデル動物、発明者：高橋幸利、出願：財団法人ヒューマンサイエンス振興財団。

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし