

Rasmussen脳炎（症候群）の診断カスケードの作成：髄液granzyme Bの評価

研究分担者 高橋幸利 国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター 院長

研究要旨

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

【対象】 臨床経過、MRI、組織所見などからBienの診断基準でRSと診断された83症例のうち、評価可能な初回髄液検査データにgranzyme Bの値がある69例で検討した。

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

【結論】 免疫修飾治療の有無は影響しないが、検査時年齢を考慮した髄液GrB濃度評価が診断に必要で、発病早期の髄液GrBの値が適する。

研究協力者

福岡正隆 静岡てんかん・神経医療センター  
小児科

西村成子 静岡てんかん・神経医療センター  
臨床研究部

高尾恵美子 静岡てんかん・神経医療センター  
臨床研究部

笠井理沙 静岡てんかん・神経医療センター  
臨床研究部

榎田かおり 静岡てんかん・神経医療センター  
臨床研究部

る持続性部分てんかんや片麻痺などの出現、特徴的な脳波、MRI、病理組織所見から診断される慢性進行性の疾患である。早期診断、早期の免疫修飾治療開始が予後改善に重要である。診断基準には脳組織所見が含まれるが、発病初期には脳生検は行い難い。組織所見に変わって、細胞傷害性T細胞 (CTL) の関与を示す免疫マーカーのgranzyme B (GrB)を用いた診断カスケードを作成する。

B. 研究方法

臨床経過、MRI、組織所見などからBienの診断基準でRSと診断された症例のうち、50歳未満発病、髄液検査データのある症例において、評価可能な初回髄液検査データを検討した。

髄液のgranzyme B測定を行った焦点てんかんで、脳炎の既往がある症例、髄液中の抗

A. 研究目的

Rasmussen脳炎（症候群）（RS）は指定難病の一つで、先行感染症などがあつた後にてんかん発作で発病し、特徴的な発作症状であ

GluN2B-NT2抗体陽性例、退行のある症例、NCSE、PME、PNES併存例、MTSのある症例を除外した症例を疾病対照とした。

髄液GrB濃度は、monoclonal antibody to human Granzyme B と Streptavidin-HRPを用いたHuman Granzyme B ELISA Kit (Invitrogen, Catalog Numbers BMS2027)を用いて測定した。

(倫理面への配慮)

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

### C. 研究結果

2008/4/1~021/11/14における血清あるいは髄液の granzyme B 測定検体は 2115 検体あり、その中で焦点てんかんの診断で、脳炎の既往がない症例を先ず選択した。さらに、髄液中抗 GluN2B-NT2 抗体 (ELISA) (OD) >0.400 の 29 例、退行のある 2 例、海馬硬化症 5 例、非痙攣性てんかん重積のある 4 例、進行性ミオクローヌステんかんの 1 例、心因性非てんかん発作合併 1 例を除外し、59 例 (男 28 例、女 31 例) を疾病対照とした。

疾病対照 59 例の検査時年齢 (平均±SD) は 11.6±14.7 歳であった。髄液 GrB 濃度は 0.6±1.1 pg/ml (n=59) (95%CI: 0.3~0.8) であった。多くの症例では髄液 GrB が検出できないが、5~15 歳では 1 pg/ml 以上の値をとる症例が存在した。16~20 歳の疾病対照群の GrB 濃度は、0~5 歳、21 歳以上の群に比べて有意に高値であった。疾病対照では GrB 濃度と抗 GluN2B-NT2 抗体 (OD) の値に有意な関連はなかった。

RS69 例 (男 33 例、女 36 例) のてんかん発病年齢は 8.4±10.2 歳、罹患側は左 30 例、右 38 例、不明 1 例であった。初発発作型は FIAS21 例、FBTCS14 例、FAS10 例、ST13 例、FMS7 例、EPC1 例、HC3 例であった。IVIg 治療は 38 例、メチルプレドニゾロンパルス治療は 47 例、タクロリムス治療は 32 例に行われていた。てんかん外科治療は、未施行 45 例、非言語優位側切除 7 例、言語優位側切除術 6 例、半球離断術 9 例、脳梁離断 1 例、脳葉離断 1 例に行われていた。

RS69 例の初回髄液検査における GrB は、メチルプレドニゾロンパルス治療前・後ともに疾病対照より有意に高値であった (Mann Whitney test,  $p<0.0001$ ,  $p<0.0022$ )。RS の初回髄液 GrB は、0~5 歳、6~10 歳、21 歳以上の 3 群では年齢を合わせた疾病対照に比べて有意に高値であったが (Mann Whitney test,  $p<0.0001$ ,  $p<0.0001$ ,  $p<0.0003$ )、11~15 歳と 16~20 歳では RS でも比較的低値で、疾病対照が比較的高値のため有意差がなかった。初回髄液 GrB は、11~15 歳と 16~20 歳では発病後 4 年以上経過した症例が多く、有意差がなかった可能性がある。メチルプレドニゾロンパルス治療前の髄液 GrB は、発病後 2 年程度まで高値をとり、その後低下する傾向がある。

### D. 考察

疾病対照の髄液 GrB 値に年齢による違いがあり、思春期の 16~20 歳では高値となるため、髄液 GrB の評価には検査時年齢を考慮する必要がある。RS69 症例の初回測定髄液 GrB は、メチルプレドニゾロンパルス治療前後ともに疾病対照より有意に高値であったことから、免疫修飾治療の有無は影響が少ないと考えられる。年齢群別の疾病対照のデータを用いると、0~5 歳、6~10 歳、21 歳以上の RS3 群では有意に高値であり、初回髄液の GrB 値は

診断に有用であった。しかし、11～15歳と16～20歳のRSでは、今回の症例は発病後経過年数が長い症例が多く、有意差がなかった。11～20歳の症例では、なるべく発病早期の髄液検体で今後検討してみる必要がある。

#### E. 結論

検査時年齢を考慮した髄液GrB濃度評価がRS診断に必要である。

発病早期の髄液GrBの値が診断に適する。

免疫修飾治療の有無は、初回髄液GrB濃度を用いたRS診断には影響しない。

#### G. 研究発表

##### 論文発表

- 1) Go Kawano, Takaoki Yokochi, Ryuta Nishikomori, Yoriko Watanabe, Keizo Ohbu, Yukitoshi Takahashi, Haruo Shintaku, Toyojiro Matsuishi, Case Report: Rituximab Improved Epileptic Spasms and EEG Abnormalities in an Infant With West Syndrome and Anti-NMDAR Encephalitis Associated With APECED. *Front. Neurol.* 2021; 12: 679-684. doi: 10.3389/fneur.2021.679164. eCollection 2021.
- 2) Matthias Sauter, Elena Belousova, Mirjana P. Benedik, Tom Carter, Vincent Cottin, Paolo Curatolo, Maria Dahlin, Lisa D'Amato, Guillaume B. d'Augères, Petrus J. de Vries, José C. Ferreira, Martha Feucht, Carla Fladrowski, Christoph Hertzberg, Siergiusz Jozwiak, John A. Lawson, Alfons Macaya, Ruben Marques, Rima Nabbut, Finbar O'Callaghan, Jiong Qin, Valentin Sander, Seema Shah, Yukitoshi Takahashi, Renaud Touraine, So-

tiris Youroukos, Bernard Zonnenberg, Anna Jansen, J. Chris Kingswood, on behalf of the TOSCA Consortium and TOSCA Investigators, Rare manifestations and malignancies in tuberous sclerosis complex: Findings from the Tuberous Sclerosis registry to increase disease awareness (TOSCA), *Orphanet J Rare Dis*, 2021; 16: 301.

- 3) Shinsaku Yoshitomi, Shin-Ichiro Hamano, Masaharu Hayashi, Hiroshi Sakuma, Shinichi Hirose, Atsushi Ishii, Ryoko Honda, Akio Ikeda, Katsumi Imai, Kazutaka Jin, Akiko Kada, Akiyoshi Kakita, Mitsuhiro Kato, Kensuke Kawai, Tamihiko Kawakami, Katsuhiko Kobayashi, Toyojiro Matsuishi, Takeshi Matsuo, Shin Nabatame, Nobuhiko Okamoto, Susumu Ito, Akihisa Okumura, Akiko Saito, Hideaki Shiraishi, Hiroshi Shirozu, Takashi Saito, Hidenori Sugano, Yukitoshi Takahashi, Hitoshi Yamamoto, Tetsuhiro Fukuyama, Ichiro Kuki, Yushi Inoue, Current medico-psycho-social conditions of patients with West syndrome in Japan, *Epileptic Disord* 2021; 23(4): 579-589
- 4) Yukitoshi Takahashi, Akiko Oota, Jun Tohyama, Tomoko Kirino, Yumi Fujiwara, Chizuru Ikeda, Shigeki Tanaka, Jyunya Takahashi, Toshihiko Shinoki, Hiroshi Shiraga, Takushi Inoue, Hiroshi Fujita, Motoki Bonno, Masayoshi Nagao, Hideo Kaneko, Different pharmacoresistance of focal epileptic spasms, generalized epileptic spasms, and generalized epileptic sp-

- asms combined with focal seizures, *Epilepsia Open*, 2021 Nov 13. doi: 10.1002/epi4.12560.
- 5) Ayumi MATSUMOTO, Karin KOJIMA, Fuyuki MIYA, Akihiko MIYAUCHI, Kazuhisa WATANABE, Sadahiko IWAMOTO, Kensuke KAWAI, Mitsuhiro KATO, Yukitoshi TAKAHASHI, Takanori YAMAGATA, Two cases of DYNC1H1 mutations with intractable epilepsy, *Brain & Development*, 2021; 43(8): 857-862.
  - 6) Akiko Kada, Jun Tohyama, Hideaki Shiraishi, Yukitoshi Takahashi, Eiji Nakagawa, Tomoyuki Akiyama, Akiko M Saito, Yushi Inoue, Mitsuhiro Kato, A single-arm open-label clinical trial on the efficacy and safety of sirolimus for epileptic seizures associated with focal cortical dysplasia type II: a study protocol, *Kurume Med J*, 2021; 66(2): 115-120.
  - 7) Rima Nabbout, Elena Belousova, Mirjana Perkovic Benedik, Tom Carter, Vincent COTTIN, Paolo Curatolo, Maria Dahlin, Lisa D'Amato, Guillaume Beaure D'augères, Petrus J de Vries, José C Ferreira, Martha Feucht, Carla Fladrowski, Christoph Hertzberg, Sergiusz Jozwiak, John Anthony Lawson, Alfons Macaya, Ruben Marques, Finbar Joseph O'Callaghan, Jiong Qin, Matthias Sauter, Seema Hemang Shah, Yukitoshi Takahashi, Renaud Touraine, Sotirios Youroukos, Bernard Zonnenberg, Anna C Jansen, J Chris Kingswood, Historical Patterns of Diagnosis, Treatments and Outcome of Epilepsy Associated with Tuberous Sclerosis Complex: Results from TOSC A Registry, *Front Neurol*. 2021 Sep 8;12:697467. doi: 10.3389/fneur.2021.697467. eCollection 2021.
  - 8) Naoto Kuroda, Takafumi Kubota, Toru Horinouchi, Naoki Ikegaya, Yu Kitazawa, Satoshi Kodama, Teppei Matsuura, Naoto Nagino, Shuichiro Neshige, Temma Soga, Daichi Sone, Yutaro Takayama, Izumi Kuramochi, Kousuke Kanemoto, Akio Ikeda, Kiyohito Terada, Hiroko Goji, Shinji Ohara, Takashi Kamada, Koji Iida, Nobutsune Ishikawa, Hideaki Shiraishi, Osato Iwata, Yasushi Iimura, Takuichiro Higashi, Hiroshi Hosoyama, Ryosuke Hanaya, Akihiro Shimotake, Takayuki Kikuchi, Takeshi Yoshida, Jun Yokoyama, Takahiko Mukaino, Masaaki Kato, Masanori Sekimoto, Masahiro Mizobuchi, Yoko Aburakawa, Masaki Iwasaki, Eiji Nakagawa, Tomohiro Iwata, Kentaro Tokumoto, Takuji Nishida, Yukitoshi Takahashi, Kenjiro Kikuchi, Ryouki Matsuura, Shin-ichiro Hamano, Hideo Yamanouchi, Satsuki Watanabe, Ayataka Fujimoto, Hideo Enoki, Kyoichi Tomoto, Youji Takubo, Toshihiko Fukuchi, Yuichi Kubota, Naoto Kunii, Yuichiro Shirota, Eiichi Ishikawa, Nobukazu Nakasato, Taketoshi Mahara, Motoki Inaji, Shunsuke Takagi, Takashi Enokizono, Yosuke Masuda, Takahiro Hayashi, Risk factors for psychological distress in electroencephalography technicians during the COVID-19 pandemic: A national-level cross-sectional survey in Japan,

- Epilepsy & Behavior, 2021 Dec;125:108361. doi: 10.1016/j.yebeh.2021.108361. Epub 2021 Oct 5.
- 9) Pritsana Punyawai, Naotaka Usui, Akihiko Kondo, Naoki Ichikawa, Takayasu Tottori, Kiyohito Terada, Yukitoshi Takahashi, Yushi Inoue, Semiological differences of focal onset bilateral motor (convulsive) seizure between mesial temporal lobe epilepsy and neocortical epilepsy, *Epilepsy research*, 2021 Feb;170:106553. doi: 10.1016/j.eplesyres.
  - 10) Naoki Ichikawa, Naotaka Usui, Akihiko Kondo, Takayasu Tottori, Tokito Yamaguchi, Hirowo Omatsu, Takayoshi Koike, Hiroko Ikeda, Katsumi Imai, Yukitoshi Takahashi, Surgical strategy for refractory epilepsy secondary to porencephaly: ictal SPECT obviates the need for intracranial electroencephalography- *Journal of Neurosurgery: Case Lessons*, in press.
  - 11) Takayuki Mori, Yu Kakimoto, Satoshi Takenaka, Konomi Shimoda, Atsushi Sato, Akira Oka, Yukitoshi Takahashi, Masashi Mizuguchi, Early rituximab therapy for paraneoplastic opsoclonus-myoclonus syndrome, *Brain & Development*, in press.
  - 12) Takuji Nishida, Naotaka Usui, Yushi Inoue, and Yukitoshi Takahashi, Psychiatric outcome of temporal lobe epilepsy surgery: A prospective, 2-year follow-up study, *Epilepsy & Behavior*, in press.
  - 13) Naoki Nitta, Naotaka Usui, Akihiko Kondo, Takayasu Tottori, Kiyohito Terada, Yoshinobu Kasai, Yukitoshi Takahashi, Kazuhiko Nozaki, Yushi Inoue, Neuropsychological outcomes after frontal lobectomy to treat intractable epilepsy, *Epilepsy & Behavior*, in press.
  - 14) Yoshiaki Yamamoto, Yuka Shiratani, Shoko Asai, Naotaka Usui, Takuji Nishida, Katsumi Imai, Yoshiyuki Kagawa, Yukitoshi Takahashi, Risk factors for psychiatric adverse effects associated with perampanel therapy, *Epilepsy & Behavior*, in press.
  - 15) Mitsuhiro Kato, Akiko Kada, Hideaki Shiraishi, Jun Tohyama, Eiji Nakagawa, Yukitoshi Takahashi, Tomoyuki Akiyama, Akiyoshi Kakita, Noriko Miyake, Atsushi Fujita, Akiko M Saito, Yushi Inoue, Sirolimus for epileptic seizures associated with focal cortical dysplasia type II, *Annals of Clinical and Translational Neurology*, in press.
  - 16) Titaporn Thamcharoenvipas, Yukitoshi Takahashi, Nobusuke Kimura, Kazumi Matsuda, Naotaka Usui, Localizing and lateralizing value of seizure onset pattern on surface EEG in FCD type II, *Pediatric Neurology*, in press.
  - 17) Yoshiaki Yamamoto, Yushi Inoue, Naotaka Usui, Katsumi Imai, Yoshiyuki Kagawa, Yukitoshi Takahashi, Therapeutic drug monitoring for rufinamide in Japanese patients with epilepsy: focus on drug interactions, tolerability, and clinical effectiveness, *Therapeutic Drug Monitoring*, in press.

- 18) 高橋幸利、井田久仁子、水谷聡志、松丸重人、石田倫也、てんかんの定義と歴史、小児内科 2021 ; 53 (10) : 1511-1515.
- 19) 鈴木祐、櫻井謙三、内野賢治、井上健夫、高橋幸利、長谷川泰弘、山野嘉久、免疫チェックポイント阻害薬の関連が示唆された髄膜脳炎の1例、日本老年医学会雑誌、2021; 58: 624-629.
- 20) 高橋幸利、松丸重人、石田倫也、井田久仁子、自己免疫性脳炎・脳症の診断・治療の本邦での現状、脳神経内科 2022 : 96 (3) : 1-7.
- 21) 千葉悠平、勝瀬大海、斎藤知之、須田顕、鎌田鮎子、伊倉崇浩、阿部紀絵、戸代原奈央、山口博行、佐藤由佳、高橋幸利、平安良雄、慢性自己免疫性脳炎を疑った際の検査、治療についての取り組みの紹介、精神科治療学、印刷中.
- 22) 高橋卓巳、荒井三記子、高橋幸利、加藤温、マイコプラズマ肺炎に伴って統合失調症様症状で発症し、NMDA型GluR抗体(ELISA)陽性であった急性脳症の一例、総合病院精神医学、印刷中.
- 23) 永井康平、高橋幸利、北原光、Methyl-prednisolone pulse療法後に治療終結に至った難治てんかんの1例、脳と発達、印刷中.
- 24) 高橋幸利、水谷聡志、松丸重人、石田倫也、井田久仁子、Rasmussen脳炎、日本臨床：免疫性神経疾患（第2版）-基礎・臨床研究の最新知見-、印刷中.
- 25) 福岡正隆、高橋幸利、山口解冬、福山哲広、西村成子、高尾恵美子、笠井理沙、榎田かおる、Rasmussen症候群38例における髄液granzyme Bの検討、脳と発達、印刷中.
- 26) 高橋幸利、井田久仁子、石田倫也、松丸重人、水谷聡志、自己免疫性脳炎の歴史と展望、神経治療学、印刷中.
- 27) 高橋幸利、石田倫也、水谷聡志、井田久仁子、てんかんと自己免疫性脳炎、脳神経内科、印刷中.

#### 学会発表

- 1) 高橋幸利、シンポジウム 5 小児てんかんをどう治療していますか? : てんかん外科で発作抑制できなかった時、小児神経科医はどうする? 第49回日本小児神経外科学会学術集会、2021年6月4日~6月5日、福島.
- 2) 高橋幸利、原稔枝、山本志保、診療連携のための医師・コメディカルへの教育、第54回日本てんかん学会学術集会、2021年9月23日~9月25日、名古屋.
- 3) 高橋幸利、小児自己免疫性てんかんの診断と治療、第54回日本てんかん学会学術集会、2021年9月23日~9月25日、名古屋.
- 4) 臼井直敬、近藤聡彦、市川尚己、山口解冬、松田一己、高橋幸利、限局性皮質異形成におけるてんかん外科戦略、第54回日本てんかん学会学術集会、2021年9月23日~9月25日、名古屋.
- 5) 高橋幸利、小児てんかん診療 Up to Date-大田原症候群・ラコサミド症例-、地域連携 南筑後の小児てんかんを考える、2021年10月19日、久留米、WEB開催.
- 6) 高橋幸利、シンポジウム 4 新規の自己免疫性脳炎・脳症 ; update 202 : 自己免疫性脳炎の歴史と展望、第39回日本神経治療学会学術集会、2021年10月28日~30日、三重.
- 7) 高橋幸利、シンポジウム 4 : BAFMEを通して学びたいこと 臨床、神経生理から遺伝まで、BAFME症例の光感受性、第51回日本臨床神経生理学会学術大会、2021年12月16-18日、仙台.

- 8) 高橋幸利、西村成子、高尾恵美子、榎田かおる、笠井理沙、豪壮シンポジウム：自己免疫性脳炎における抗体の病的意義、抗体の病的意義の解明：総論・抗NMDA受容体抗体、第64回日本小児神経学会学術集会、2022年6月2-5日、群馬。
- 9) Yukitoshi Takahashi, Autoimmune-associated epilepsy & perampanel, China-Japan Pediatric Epilepsy Salon, 13st Oct 2021, China WEB.
- 10) Akihiko Kondo, Naotaka Usui, Naoki Ichikawa, Takayasu Tottori, Yukitoshi Takahashi, Strategies for additional resection after failed resective epilepsy surgery, the 13th Asian & Oceanian Epilepsy Congress (AOEC), 10-13 June, 2021, Virtual Congress.
- 11) Naoki Ichikawa, Naotaka Usui, Akihiko Kondo, Takayasu Tottori, Yukitoshi Takahashi, Resective surgery for MRI nonlesional temporal lobe epilepsy without intracranial EEG, the 13th Asian & Oceanian Epilepsy Congress (AOEC), 10-13 June, 2021, Virtual Congress.
- 12) Kiminobu Okayama, Naotaka Usui, Takashi Matsudaira, Akihiko Kondo, Yasukiyo Araki, Norihiko Kawaguchi, Kazumi Matsuda, Takayasu Tottori, Kiyohito Terada, Riki Matsumoto, Yukitoshi Takahashi, Mesial temporal lobe epilepsy with Amygdalar hamartomatous lesion: Is it a distinct surgically remediable syndrome? the 13th Asian & Oceanian Epilepsy Congress (AOEC), 10-13 June, 2021, Virtual Congress.
- 13) Norihiko Kawaguchi, Yukitoshi Takahashi, Ictal repetitive forceful blowing in the elderly-onset left temporal lobe epilepsy, the 13th Asian & Oceanian Epilepsy Congress (AOEC), 10-13 June, 2021, Virtual Congress.
- 14) 高橋幸利、太田晶子、遠山潤、桐野友子、藤原由美、池田ちづる、田中茂樹、高橋純哉、篠木敏彦、白神浩史、井上拓志、藤田浩史、盆野元紀、長尾雅悦、金子英雄、West症候群NH0-Japan 512 case early treatment study: SBP17例長期発作予後、第124回日本小児科学会学術集会、2021年4月16日(金)~18日、京都。
- 15) 川口典彦、臼井直敬、寺田清人、近藤聡彦、本山りえ、徳本健太郎、松平敬史、荒木保清、高橋幸利、後部皮質てんかんにおける発作間欠期てんかん性放電の形態的特徴、第62回日本神経学会学術大会、2021年5月19日-22日、京都。
- 16) 高橋幸利、山口解冬、西村成子、高尾恵美子、笠井理沙、榎田かおる、単純ヘルペス脳炎経過中の免疫介在性脳炎発症機序の研究：臨床・NMDA型GluR抗体(ELISA、CBA法)、第63回日本小児神経学会学術集会、2021年5月27-29日、福岡。
- 17) 田浦喜裕、千代延友裕、今井朝彦、一瀬栄佑、戸澤雄紀、長谷川龍志、森本昌史、高橋幸利、てんかんが先行せず片麻痺・ジストニアで発症したRasmussen脳炎の一例、第63回日本小児神経学会学術集会、2021年5月27-29日、福岡。
- 18) 占部良介、落合悟、星野英紀、高橋幸利、三牧正和、ステロイドパルス療法が脳波異常と認知機能の改善に有効であり、グルタミン酸受容体抗体の推移を観察した難治性てんかんの男児例、第63回日本

- 小児神経学会学術集会、2021年5月27-29日、福岡。
- 19) 中村拓自、樋口直弥、一ノ瀬文男、宇田恵子、田島大輔、前田寿幸、高橋幸利、松尾宗明、インフルエンザ感染症に関連して発症する辺縁系脳炎、睡眠障害に関する調査研究、第63回日本小児神経学会学術集会、2021年5月27-29日、福岡。
- 20) 福岡正隆、高橋幸利、井田久仁子、大松泰生、小池敬義、美根潤、山口解冬、大谷英之、池田浩子、今井克美、近藤聡彦、臼井直敬、鳥取孝安、松田一己、嘔吐を主症状とする側頭葉てんかんの1例、第63回日本小児神経学会、2021年5月27-29日、Web開催。
- 21) 南澤有紀、佐藤睦美、尾高真生、山本亜矢子、大山宜孝、渡辺好宏、武下草生子、斎藤義朗、高橋幸利、「ダウン症候群における社会性に関連する能力の退行様症状」の13歳女子の1例、第63回日本小児神経学会学術集会、2021年5月27-29日、福岡。
- 22) 杉山延喜、海賀千波、池上真理子、重松枝里、宮下好洋、松田晋一、高橋幸利、歩行障害と感音性難聴を認めGluR抗体陽性であった自己免疫性脳幹小脳炎の1例、第63回日本小児神経学会学術集会、2021年5月27-29日、福岡。
- 23) 井田久仁子、高橋幸利、北原光、小池敬義、福岡正隆、大松泰生、山口解冬、池田浩子、臼井直敬、今井克美、皮質形成異常のある自閉症の児におけるてんかん外科治療へ向けた多職種連携の取り組みの1例、第63回日本小児神経学会、2021年5月27-29日、Web開催。
- 24) 岩渕恵美、出澤洋人、塚田裕伍、齊藤博大、本山景一、福島富士子、熊崎香織、田中竜太、泉維昌、高橋幸利、治療に難渋した抗NMDA受容体抗体陽性の辺縁系脳炎の1例、第63回日本小児神経学会、2021年5月27-29日、Web開催。
- 25) 高橋幸利、太田晶子、遠山潤、桐野友子、藤原由美、池田ちづる、田中茂樹、高橋純哉、篠木敏彦、白神浩史、井上拓志、藤田浩史、盆野元紀、長尾雅悦、金子英雄、West症候群NH0-Japan研究：焦点発作併存例の検討、第13回日本てんかん学会東海北陸地方会学術集会、2021年7月3日、金沢。
- 26) 徳本健太郎、西田拓司、川口典彦、高橋利幸、高橋幸利、新規発症、頻回、多焦点性のてんかん発作を呈したMOG抗体関連皮質脳炎の一例、第13回日本てんかん学会東海北陸地方会学術集会、2021年7月3日、金沢。
- 27) 小川博司、臼井直敬、近藤聡彦、徳本健太郎、高橋幸利、心地よさを伴って音楽が聞こえる前兆を有した側頭葉てんかんの手術例、第13回日本てんかん学会東海北陸地方会学術集会、2021年7月3日、金沢。
- 28) 印南裕貴、石川大樹、舞鶴賀奈子、田尻雄二郎、芝剛、楠本将人、齋藤瞬、神林崇、高橋幸利、土井拓、感染を契機に性格変化と傾眠傾向の出現を繰り返し、診断に難渋した13歳の男児例、第134回日本小児科学会奈良地方会、2021年7月、奈良。
- 29) 福岡正隆、高橋幸利、谷藤幸子、水谷聡志、石田倫也、松丸重人、井田久仁子、大松泰生、山口解冬、美根潤、大谷英之、池田浩子、今井克美、平木彰佳、河合泰寛、13番染色体部分トリソミーを有するてんかんの2例、第75回静岡小児神経研究会、2021年7月10日、浜松。
- 30) 高橋幸利、太田晶子、遠山潤、桐野友子、

- 藤原由美、池田ちづる、田中茂樹、高橋純哉、篠木敏彦、白神浩史、井上拓志、藤田浩史、盆野元紀、長尾雅悦、金子英雄、てんかん性スパズムを有する症例の長期発作予後：焦点発作発病例とてんかん性スパズム発病例の比較、第54回日本てんかん学会学術集会、2021年9月23日～9月25日、名古屋。
- 31) 本山りえ、西田拓司、川口典彦、日吉俊雄、臼井直敬、高橋幸利、初回意識消失発作後のてんかん診断、第54回日本てんかん学会学術集会、2021年9月23日～9月25日、名古屋。
- 32) 西田拓司、原稔枝、細川亜紀、高橋幸利、てんかん講演会と発作介助実演が特別支援学校教員の知識と考え方へ及ぼす効果、第54回日本てんかん学会学術集会、2021年9月23日～9月25日、名古屋。
- 33) 大松泰生、臼井直敬、近藤聡彦、鳥取孝安、市川尚己、松田一己、高橋幸利、脳腫瘍関連の難治てんかんの外科治療では十分な非侵襲的術前検索で良好な発作転帰が得られる、第54回日本てんかん学会学術集会、2021年9月23日～9月25日、名古屋。
- 34) 川口典彦、臼井直敬、寺田清人、近藤聡彦、本山りえ、徳本健太郎、松平敬史、荒木保清、高橋幸利、前頭葉てんかん、側頭葉てんかん、後部皮質てんかんにおける発作間欠期てんかん性放電の形態的特徴の比較、第54回日本てんかん学会学術集会、2021年9月23日～9月25日、名古屋。
- 35) 市川尚己、臼井直敬、近藤聡彦、鳥取孝安、高橋幸利、MRI nonlesional側頭葉てんかんに対し非侵襲的術前評価のみで手術を行った症例の後方視的検討、第54回日本てんかん学会学術集会、2021年9月23日～9月25日、名古屋。
- 36) 山口解冬、井田久仁子、福岡正隆、大松泰生、小池敬義、美根潤、大谷英之、池田浩子、今井克美、高橋幸利、市川尚己、近藤聡彦、臼井直敬、松田一己、鳥取孝安、FCD Type I 小児例の発作型の検討、第54回日本てんかん学会学術集会、2021年9月23日～9月25日、名古屋。
- 37) Akihiko Kondo, Naotaka Usui, Naoki Ichikawa, Takayasu Tottori, Yukitoshi Takahashi, Is intracranial EEG necessary for additional resection after failed resective epilepsy surgery? 第54回日本てんかん学会学術集会、2021年9月23日～9月25日、名古屋。
- 38) 井田久仁子、小池敬義、福岡正隆、大松泰生、山口解冬、池田浩子、臼井直敬、今井 克美、高橋 幸利、弁蓋部・島領域の切除術を行なった小児の2症例、第54回日本てんかん学会学術集会、2021年9月23日～9月25日、名古屋。
- 39) 山崎悦子、高橋幸利、西田拓司、臼井直敬、Rasmussen 脳炎における外科治療後の長期予後の検討、第54回日本てんかん学会学術集会、2021年9月23- 25日、名古屋・Web開催。
- 40) 原 稔枝、高橋幸利、西田拓司、山本 仁、てんかん診療拠点病院におけるコメディカル整備の重要性についての検討、第54回日本てんかん学会学術集会、2021年9月23- 25日、名古屋・Web開催。
- 41) 徳本健太郎、川口典彦、臼井直敬、本山りえ、荒木保清、松平敬史、市川尚己、近藤 聡彦、山崎悦子、池田 仁、高橋幸利、Glutamic acid decarboxylase (GAD) 抗体に関連するてんかんの臨床像の検討、第54回日本てんかん学会学術集会、2021年9月23- 25日、名古屋・Web開催。

- 42) 石田 倫也、水谷 聡、松丸 重人、井田 久仁子、福岡 正隆、大松 泰生、山口解冬、美根 潤、大谷 英之、池田 浩子、今井 克美、渡辺陽和、高橋 幸利、当院で経験した、経過中にCSWSと診断したChristianson症候群の2例、第76回静岡小児神経研究会、2021年11月13日、静岡。
- 43) 浅見麻耶、斎藤寛治、伊藤潤、谷藤幸子、水間加奈子、赤坂真奈美、亀井淳、高橋幸利、マイコプラズマ感染後に失語を呈した自己免疫性脳症の1例、第27回日本小児神経学会東北地方会、2021年11月27日（土）、秋田。
- 44) 杉浦麻由子、三木健司、末吉敦、大谷良、西田聖、高橋幸利、遅発的に脳MRI-FLAIR画像で異常信号を来した脳炎の1例、日本内科学会第234回禁忌地方会、2021年12月4日、WEB。
- 45) 臼井直敬、近藤聡彦、小川博司、井田久仁子、福岡正隆、大松泰生、美根潤、山口解冬、大谷英之、池田浩子、今井克美、高橋幸利、小児てんかん根治手術111症例の発作転帰、第45回日本てんかん外科学会、2022年1月27-28日、大阪。
- 46) 松平敬史、寺田達弘、小尾智一、横倉正倫、高橋幸利、尾内康臣、機能的な身体症候群の若年女性における脳内糖代謝低下と神経炎症、第24回日本ヒト脳機能マッピング学会、2022年2月28日-3月1日、浜松。
- 47) 近藤聡彦、柴山明範、小川博司、臼井直敬、高橋幸利、外科治療を行った難治性てんかん患者の焦点診断におけるPISCOMの有用性、第24回日本ヒト脳機能マッピング学会、2022年2月28日-3月1日、浜松。
- 48) 川口典彦、臼井直敬、近藤 聡彦、徳本健太郎、荒木保清、高橋幸利、1000Hz以上のVHF0は直接的な神経結合を示唆する～SEP・VEP・AEPでのVHF0検出の試み～、第24回日本ヒト脳機能マッピング学会、2022年2月28日-3月1日、浜松。
- 49) 津牧 克己、坂田 貴紀、岸田 衣里、葛城 裕幸、近藤 聡彦、臼井 直敬、高橋 幸利、難治性てんかんの焦点診断におけるPISCOMの有用性、第9回全国てんかんセンター協議会学総会（鹿児島大会2022）、2022年3月5-6日、鹿児島。
- 50) 山本吉章、今井克美、高橋幸利、CYP2C9およびCYP2C19の遺伝子多型測定を基盤としたてんかん個別化薬物療法の取り組み、第9回全国てんかんセンター協議会学総会（鹿児島大会2022）、2022年3月5-6日、鹿児島。
- 51) 近藤聡彦、臼井直敬、小川博司、高橋幸利、血栓化後大脳動脈瘤に伴う難治性内側側頭葉てんかんに対して側頭葉内側構造離断術を施行した1例、STROKE 2022、2022年3月17日-19日、大阪。

#### 教育・啓発事業

- 1) 高橋幸利、急性散在性脳脊髄炎(ADEM)、自己免疫性脳炎、編集：水口雅、山形崇倫、「クリニカルガイド小児科 ー専門医の診断・治療ー」、南山堂、p 807-812、2021年5月。
- 2) 井田久仁子、高橋幸利、Q：遺伝子異常が分かれば治療できるのでしょうか？編集：井上有史、池田仁「新てんかんテキスト改訂第2版」、南江堂、p 6-7。
- 3) 高橋幸利、Q：予防接種は受けても大丈夫ですか？編集：井上有史、池田仁「新てんかんテキスト改訂第2版」、南江堂、p 22-23。
- 4) 高橋幸利、抗GluR抗体陽性自己免疫性辺縁系脳炎、監修：水澤 英洋、今日の疾

- 患辞典、エイド出版、印刷中、
- 5) 高橋幸利、井田久仁子、てんかんの発病-診断-治療-治療終結のフローを知ろう、編集：高橋幸利、『てんかんかな?』と思ったら—もう見逃さない・見誤らない てんかん診療 Q&A、日本医事新報社、印刷中.
  - 6) 高橋幸利、井田久仁子、水谷聡志、抗NMDA受容体脳炎、編集：前垣義弘：小児科ベストプラクティス「小児急性脳症-Scheme and Practice」、中山書店、印刷中.
  - 7) 高橋幸利、抗GluR抗体陽性自己免疫性脳炎、Current Decision Support、CDS-2000名の医師で作成・更新するオンライン医療辞典 (premedi.co.jp)

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

##### 1. 特許取得

該当なし.

##### 2. 実用新案登録

該当なし

##### 3. その他

該当なし