

てんかんの初期診療と最近のトピックス

重藤, 寛史
九州大学大学院医学研究院神経内科学

<https://doi.org/10.15017/19872>

出版情報：福岡醫學雑誌. 102 (6), pp.195-202, 2011-06-25. 福岡医学会
バージョン：
権利関係：

総 説

てんかんの初期診療と最近のトピックス

九州大学大学院医学研究院 神経内科学

重 藤 寛 史

はじめに

世界人口約 65 億人の 85.4% をカバーする 108 カ国を対象とした世界保健機構 (World health organization : WHO) の集計では, 2005 年時点で 1000 人あたりのてんかん罹患数は 8.93 人であった¹⁾。日本には約 100 万人のてんかん罹患者が存在すると推定され, 新生児から高齢者まで広い年齢層に分布する。抗てんかん薬を服薬しながら社会生活を送る人も多数存在しており, てんかんの正しい診断と治療は患者自身の社会生活のみならず社会全体にも重要な影響を及ぼす。てんかん診療においては, まず症状がてんかんであるか否かの初期診断が重要であり, 次のステップとして, どの分類あるいは症候群に属するてんかんであるかの診断が必要となる。てんかん治療の効果は診断の正しさに依存する部分が大いため, まずは正しい診断を行うことが大切である。日本てんかん学会では 2005 年より漸次てんかんガイドラインを作成してきたが, 2010 年には日本神経学会監修の「てんかん治療ガイドライン」が出版された²⁾。本稿ではてんかん診療にあたっての初期診断・初期治療のポイントを解説し, 最近のトピックスについても紹介する。

1. てんかんか否か

てんかんの定義は「大脳神経の過剰な発射により反復性の発作を生じる慢性の脳疾患で, 種々の原因が存在し, 様々な臨床症状及び検査所見を伴う」(WHO) である。この定義には「大脳神経の過剰な発射ではない」「反復性でない」「慢性でない」「脳疾患でない」「臨床症状が合わない」「検査所見が合わない」といったものは「てんかん」と鑑別しなければならないという意味が込められている。表 1 にあるように, 成人では失神, 心因発作, 脳卒中関連の発作, アルコール関連の発作を含む中毒症状, 低血糖による意識障害, 睡眠時行動異常, 不随意運動などの鑑別が, 小児では熱性けいれん, 胃腸炎関連けいれん, 睡眠時ミオクローヌス, 夜驚症, 夢遊病などの鑑別が必要である²⁾。

意識消失発作の鑑別として多いのが失神で, 鑑別のためには, 失神が起きた時の状況や姿勢, 発汗や顔面蒼白といった自律神経症状の有無, 不整脈の有無, 起立性低血圧の有無, 脳波異常の有無を調べる必要がある。失神では脱力だけで無く, 脳虚血に由来するけいれん (Myoclonic jerk) を伴うことがあり, 長い場合は 10 秒以上続く。強直に左右差があったり, 舌を嚙んだりしている場合はてんかんの可能性が高いが, 強直やけいれんがあったからといって早計にてんかんと診断してはならない³⁾⁴⁾。

心因発作は, てんかんとして初診する人の 5~20% に存在すると言われている。頸部や体幹を回旋させる運動や手足を複雑に動かす運動が反復・消長したり, 発作中にこちらの指示に応じることが出来たり, 発作中に閉眼している場合はてんかんである可能性は低い²⁾⁵⁾。部分てんかんの発作は大脳の局所から生じて, 徐々に進展し, 発作後には神経活動が枯渇するという大脳神経の生理に従って生じるものであり, 上記に示した心因性発作の特徴はこれに合わない。一方, 部分発作重積のように同じ運動発作が繰り返さ

表1 てんかんと鑑別すべき疾患

| | |
|---------------------|-------------------|
| 失神 | 心因発作・過呼吸・パニック発作 |
| 脳卒中, 一過性脳虚血発作 | 急性薬物・アルコール中毒および離脱 |
| 急性代謝障害 (低血糖, 腎不全など) | 頭部外傷直後 |
| 睡眠時行動障害 | 不随意運動 |
| 熱性けいれん | 憤怒けいれん |
| 軽症胃腸炎関連けいれん | 良性乳児けいれん |

てんかん治療ガイドライン 2010²⁾より改変

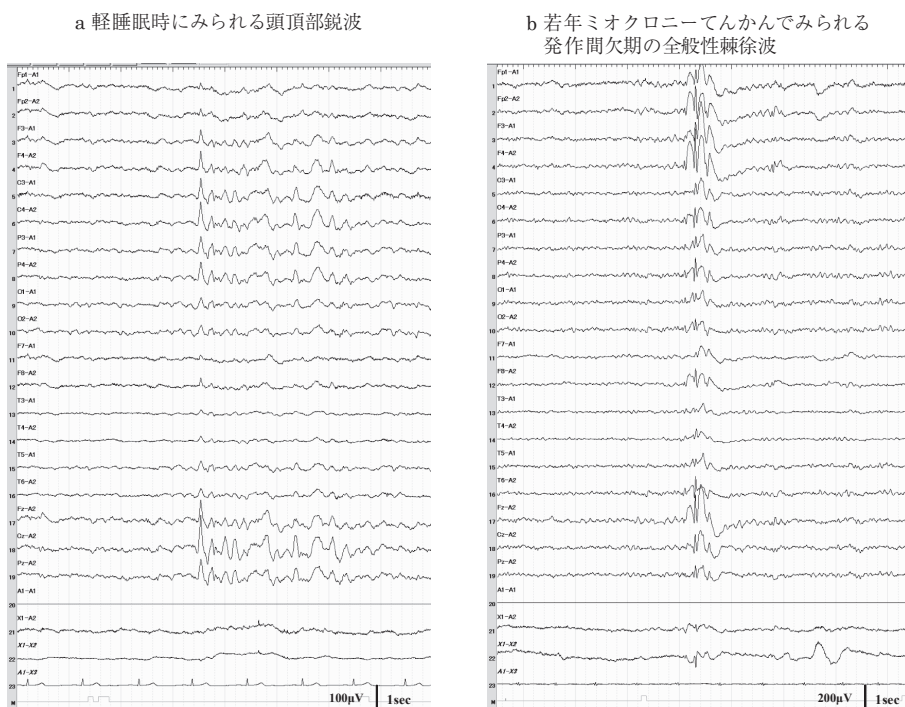


図1 a 軽睡眠時にみられる頭頂部鋭波。頭頂部を最大電位として鋭波が出現する。最大電位は前頭部あるいは後頭部に偏移することもある。
b 若年ミオクローニーてんかんでみられる発作間欠期の全般性棘徐波。全般性すなわち前頭部を最大電位として出現するが、最大電位が左右に偏移することもある。

れるものや、全般てんかん重積のように、眩暈や意識混濁だけが症状であるものがあり、症状だけから鑑別が困難な時は症状時の脳波検査が必要となる^{6)~8)}。心因性の発作で注意する点は、真のてんかん発作もっている人が、心因発作も合わせて持っていることがしばしばあり、一つの発作が心因性の発作であったとして、その他すべての発作を心因発作と決めつけないようにすることである。また心因性の発作は本人の意思で行っているわけではなく、患者も無意識の体の動きに困惑しているわけであり、真摯な態度で診療に向き合う必要がある。

脳卒中はてんかんよりも発症頻度が高く、認知度も高い疾患であり、片手がしびれたりけいれんした患者はまず脳卒中を疑って受診してくる。画像検査、特に拡散強調画像 MRI が脳梗塞の診断に重要であるが、一過性脳虚血発作では画像異常が出ない場合があり、てんかんと鑑別が必要になる。逆に、麻痺と MRI 拡散強調画像異常があっても脳梗塞でない場合もある。てんかん重積の後に半身に麻痺を来たすことがあり (Todd 麻痺)、MRI で拡散強調画像の異常も来たしうが、この場合は脳梗塞との鑑別を要する。これらは症状経過、脳波、MRI における異常信号分布から鑑別する必要がある。

アルコール離脱でのけいれん重積、インスリン注射に起因する低血糖での意識低下とけいれん、インスリンノーマに起因する低血糖時の意識減損などはてんかんと区別がつきにくい。てんかん診療においては常にアルコール歴がどうであるか、肝性脳症や低血糖など代謝性疾患の可能性は無いかを念頭におく必要がある。睡眠に関連した事象もてんかんと鑑別を要する。睡眠時無呼吸に起因するいねむりは、けいれんを伴わないてんかんと鑑別を要し、レム睡眠行動異常や睡眠時遊行症などの睡眠時の行動異常は、てんかん発作、中でも睡眠中に生じやすい前頭葉てんかんと鑑別を要する。

てんかんの診断に脳波は必須であり、正しい判読が必要である。睡眠時頭頂部鋭波がてんかん波と間違われて紹介されてくることも稀ではない(図1a)。脳波は覚醒度によって著しく形態や周波数が変化し、アーチファクトも混じり易いため判定に迷うことがある。脳波の判読を誤ると、非てんかん性発作をてんかんと診断してしまったり、てんかんの分類を間違えたりする。脳波の判読に自信が無い場合は、脳波認定医師や脳波認定技師のいる施設に脳波の計測・判読を依頼することをお勧めする。また、何度脳波計測を行っても脳波異常がはっきりしない時は、2～3日かけて長時間ビデオ脳波モニタを行い、てんかん性異常の有無を判断することも必要である⁹⁾。

脳波以外にMRI画像も必須であり、脳腫瘍、脳血管奇形、皮質形成異常、脳卒中や外傷の瘢痕などをチェックする。また海馬軸に平行および垂直断面のFLAIR(fluid attenuation inversion recovery)画像は海馬の変形・萎縮、海馬硬化を見るために有用な撮像法である。MRIに異常が認められない場合でも脳血流シンチグラムで局所的な血流低下が認められることがあり参考になる。

2. てんかん分類

てんかんの分類には自覚的前兆あるいは目撃された発作症状、既往歴(周産期障害、脳炎、外傷など)、家族歴を詳しく聞く問診と、脳波の正確な判読が必要である。国際抗てんかん連盟(ILAE:The International League Against Epilepsy)が1989年に発表した「てんかん、てんかん症候群および関連発作性疾患の国際分類」に従っててんかんをおおまかに4つに分けることが、てんかん(症候群)の分類に役立つ(表2)¹⁰⁾¹¹⁾。発作の自覚症状、発作の運動症状、意識減損の有無と脳波の所見から、てんかん性放電が脳の一部から生じ、解剖学的構造に従って発作症状が出現する部分発作(局在関連性)なのか、発作の最初から大脳全体にてんかん性放電が生じる全般性発作なのか見当をつける。その上で、脳画像で異常所見がないか、発作症状、発症年齢や脳波所見に共通した特徴的所見がある、いわゆるてんかん症候群に属するものなのか、を検討して症候性か特発性かを見当をつける。ここでいう「特発性」とは、原因がわからないというよりは、画像での異常は無いがチャンネル異常などの遺伝的要因がある、という意味が強い「特発性」である。これら「局在関連性か全般性か」と「症候性か特発性か」の2つの軸から4つの群に分ける。この分類は治療を進めていくに当たってどの薬が第一選択になるかの目安となる。

表2 てんかんの分類

| | 特発性 | 症候性 |
|-------|--|---|
| 局在関連性 | 中心・側頭部棘波良性小児てんかん 後頭部突発波小児てんかん など (治療)無治療あるいはCBZ | 側頭葉てんかん 後頭葉てんかん 前頭葉てんかん 頭頂葉てんかん など (治療)CBZ |
| 全般性 | 小児欠神発作 若年ミオクローニーてんかん など (治療)VPA, ESM | West 症候群(点頭てんかん) Lennox-Gastaut 症候群 など (治療困難)VPA, CZP, Vit.B ₆ , ACTH |

CBZ:カルバマゼピン VPA:バルプロ酸 ESM:エトスクシミド CZP:クロナゼパム

3. てんかん分類と治療

成人で治療対象になるのは4つにわけた分類の中の症候性局在関連てんかんと、特発性全般てんかんが主である。前者はカルバマゼピン (carbamazepine : CBZ) が第一選択薬であり、後者はバルプロ酸 (valproic acid : VPA) が第一選択薬となる。カルバマゼピンには薬疹, γ GTP 上昇, 白血球減少, 低ナトリウム血症など, バルプロ酸には眠気, 高アンモニア血症, 血小板減少, 体重増加などの副作用がある。カルバマゼピンは投与初期から維持量の 400mg/日以上を投与するとふらつきやめまいが出ることが多いので, 100~200mg/日から開始して血中濃度や症状をみながら数週おきに漸増する方が良い。バルプロ酸は催奇形性が高く, 妊娠可能女性に対しては 1000mg を越える投与や血中濃度が 70 μ g/ml を越える投与は避けるべきである^{12)~14)}。

成人科で診る頻度の高いてんかんと治療を紹介する。

a) 側頭葉てんかん：側頭葉は内側に扁桃体, 海馬などの辺縁系, 外側に新皮質という性質の異なる脳構造を有するのが特徴である。側頭葉内側にてんかん性放電が生じると精神症状 (不安) や自律神経症状 (吐き気) が発作前兆として生じる。一方, 側頭葉の外側からてんかん性放電が生じる場合, 幻聴, 錯覚, 言語障害など側頭葉新皮質の症状が前兆として出現する。両側海馬がてんかん性活動にまきこまれると, 意識の減損・消失が生じる。運動野にてんかん活動が達しない場合にけいれんは生じず, 口をもぐもぐさせたり, 手をもぞもぞ動かしたりという一見自然な運動にみえる「自動症」が生じる。脳波で前側頭部局在異常の有無, 脳 MRI で海馬の変形・萎縮や海馬硬化の有無を調べる。局在関連てんかんなのでカルバマゼピンが第一選択となる。カルバマゼピンだけで発作が抑えきれない時はクロバザム (clobazam : CLB) その他の抗てんかん薬を追加で投与する。2剤以上の抗てんかん薬を十分量使用しても望むような効果が得られない時や海馬に異常がある時は, 後述するようにてんかん手術の適応がないかを検討する。

b) 前頭葉てんかん：前頭葉は大きな構造であり部位により機能が異なるので, 内側, 外側, 底面に分けて症状を考える。前頭葉内側にある補足運動野のてんかん性活動ではフェンシングで剣を出した時のような肢位をとる発作, 同じく内側にある帯状回の活動では自律神経症状を生じる。前頭葉の底面である眼窩回の活動では側頭葉てんかんと同様の自動症を生じる。前頭葉外側の弁蓋部では流涎, 上腹部不快感, 同じく前頭葉外側の一次運動野では対側の強直発作が出現する。前頭葉は左右半球の結びつきが強く, 電気的活動も左右間ですぐ伝達してしまうので, 脳波でてんかん性活動が前頭葉由来のものか, 全般性のものか鑑別が困難なこともある。また, 前頭葉や頭頂葉を起源とする発作は睡眠時に生じることが多く, 全般性発作の中にも睡眠時に出現しやすいものがあり鑑別を要する。前頭葉てんかんは脳波に異常が出ないことが多く, 脳 MRI でも異常をみつけにくいことも多い。前頭葉てんかんは局在関連てんかんなのでカルバマゼピンが第一選択となる。

c) 若年ミオクローニーてんかん：思春期発症。覚醒後に両上肢が非対称性にぴくりと瞬間的に動く (ミオクローヌス)。時にそれが進展して全般化けいれん発作を生じる。全般化けいれんを生じてはじめて病院を受診し, 脳波検査でてんかんと診断されることが多い。ミオクローヌスは朝に生じることが多く, 朝ごはんを箸を飛ばしたことがないか, コップの水が飛び出たことがないかを問診すると良い。脳波では全般性の多棘徐波を認める (図 1b)。バルプロ酸が第一選択薬であり症状・脳波異常とも消失するが, ミオクローヌスが一侧に強いと局在関連てんかんと診断され, カルバマゼピンを処方されて, かえって症状が増悪することがあり注意を要する¹⁵⁾。また, 服薬により何年も発作・脳波異常が抑制されていても, 服薬を中止すると再出現することが多く, 減薬する場合はその点に留意し, 脳波検査を行いながら, 患者さんにもミオクローヌスやけいれん発作がおこる可能性を納得してもらったうえで慎重に減量する必要がある。

4. 最近のトピックス

新規抗てんかん薬

2006年ガバペンチン (gabapentin : GBP), 2007年トピラマート (topiramate : TPM), 2008年ラモトリ

ギン (lamotrigine : LTG), 2010 年レベチラセタム (levetiracetam : LEV) と 2006 年以降, 日本では 4 種類の新規抗てんかん薬が使用できるようになった。これらの薬剤は日本での認可が遅かっただけで, 欧米その他アジア諸国では早くから使用されており (米国での承認 GBP1993 年, TPM1996 年, LTG1994 年, LEV1999 年), その効果や副作用に関して多くの使用経験が蓄積されている。カルバマゼピン, バルプロ酸, フェニトインなど従来薬が主にナトリウムチャンネルに作用するのに対して, ガバペンチンは GABA 受容体を介しない GABA 増強, トピラマートはナトリウムチャンネル抑制に加えてグルタミン酸受容体抑制, ラモトリギンはナトリウムチャンネル抑制に加えて非 T 型カルシウムチャンネル抑制, レベチラセタムはシナプス小胞放出抑制などの作用がある点が特徴である。これら新規抗てんかん薬の中には海外において単剤での使用が承認されているものもあるが, 日本での単剤使用は保険上認可されておらず, 他抗てんかん薬との併用療法のみ認可されている。難治性部分てんかんに対するこれら新規抗てんかん薬の併用療法の効果に関して, プラセボを対照に発作の 50% 減少率で比較した研究では, 有効性はレベチラセタム > トピラマート > ラモトリギン > ガバペンチンの順に高かったが, 副作用あるいは無効なために中断した割合はトピラマート > レベチラセタム > ラモトリギン > ガバペンチンの順で多かった (表 3)^{16)~19)}。しかし従来薬であるカルバマゼピンやバルプロ酸に対してこれら新規抗てんかん薬にとびぬけた有効性があるわけではない²⁰⁾。

新規抗てんかん薬にも留意すべき副作用は存在する。ガバペンチンは他剤との相互作用がなく薬疹もほとんどないが, 眠気を来す点と腎排泄なので腎障害で濃度が上がりすぎる点に注意する必要がある。またミオクローヌスを増悪させる場合がある²¹⁾²²⁾。トピラマートは頭が回らない, 気分が重い感じなどの中枢神経系副作用が投与初期に 2 割程度生じるという報告がある²³⁾。尿管結石, 体重減少, 発汗減少などを生じうる。ほとんど未分解のまま腎臓に排泄されるので, 腎障害者では濃度が上がりすぎないように注意が必要である。ラモトリギンでは薬疹などの皮膚症状が 3~6% で生じ²⁴⁾, 特に投与開始時と増量時に出やすい。バルプロ酸と併用あるいは入れ替えを行う場合は, グルクロン酸抱合を阻害するバルプロ酸によりラモトリギン濃度が上昇する点や, バルプロ酸との同時投与で皮膚症状が出やすくなる点, 注意が必要である。レベチラセタムは肝臓酵素 CYP450 による代謝を受けないため, 他剤との干渉が少なく使用しやすい薬剤であるが, てんかん重積の既往がある人や, 精神疾患や知能障害のある難治性てんかん患者に投与する場合, 敵意 (2.3%, プラセボ群 0.9%) や情動不安 (1.7%, プラセボ群 0.2%) といった精神症状が発現することがある²⁵⁾。

高齢てんかん患者

てんかんの発症率が高齢で増加することと, 元々てんかんを有する人の高齢化で, 高齢者のてんかん罹患率も増加する²⁶⁾²⁷⁾。1997 年のアメリカ合衆国からの報告では 65 歳以上の活動性てんかんの罹患率は 1.5% で, 65 歳未満の成人の 2 倍であった²⁷⁾。日本で 65 歳以上の人口は 2000 年 2200 万人 (同 17.3%), 2010 年 2940 万人 (同 23.1%), 2030 年 3660 万人 (同 31.8%) と急峻に増加し, しかも総人口に占める高齢者の割合はアメリカ合衆国に比べてはるかに高い²⁸⁾。高齢てんかんの罹患率を単純に 1.2% として計算すると, 日本における 65 歳以上の高齢てんかん患者数は 2010 年に 35.3 万人であったものが 2030 年には 43.9 万人に増加する。高齢者では肝機能・腎機能が低下していることや, アルブミンが低下していること,

表 3 難治性部分てんかんに対する併用療法の効果 (50% 以上発作減少, プラセボ群との比較)

| | 有効性のオッズ比 (95%CI) | 中断率のオッズ比 (95%CI) |
|---------------|------------------|------------------|
| ガバペンチン (GBP) | 1.93 (1.37-2.71) | 1.05 (0.68-1.61) |
| トピラマート (TPM) | 2.85 (2.27-3.59) | 2.26 (1.55-3.31) |
| ラモトリギン (LTG) | 2.71 (1.87-3.91) | 1.12 (0.78-1.61) |
| レベチラセタム (LEV) | 3.81 (2.78-5.22) | 1.25 (0.87-1.80) |

すでに他疾患に対する投薬がなされていることが多く、抗てんかん薬の濃度が非高齢者に比べて高くなる可能性があり、眠気やふらつきといった副作用も出やすい。少量の抗てんかん薬で開始し、症状や脳波異常を指標に徐々に増量する必要がある。部分てんかんが主であるのでカルバマゼピンが第一選択であるが、副作用や他疾患薬との相互作用を考え、新規抗てんかん薬への変更も考慮する²⁹⁾。高齢者では認知症との合併や鑑別も重要となる。物忘れを主訴に来院した人に記憶検査を行っても異常がなく、家族の話しをよく聞くと物忘れが間欠性であったり、上記側頭てんかんの症状で記載した自動症のような症状がみられたりすることがある。これは一過性てんかん性健忘と呼ばれ、てんかん活動による一過性の非けいれん性てんかん発作が起こっている状態であり、脳波と詳しい問診を行い認知症と鑑別する必要がある³¹⁾。てんかんは今後超高齢社会を迎える日本においては確実に増加する疾患であり、てんかんの正しい診断と高齢者であることを考慮した治療が重要である。

てんかん外科

抗てんかん薬1剤目で発作が無くなる確率は5～6割、2剤目の追加あるいは2剤目への変更でこの確率は6～7割に増加するが、3剤目以降は改善率が低下する³¹⁾³²⁾。てんかん診断が正しくなされているのを前提に、2年以上、2種類以上の適切な抗てんかん薬を用いても満足な発作コントロールが得られないてんかんは難治性と定義され、てんかん外科手術の適応がないか検討する必要がある³³⁾³⁴⁾。ただし、海馬硬化を伴う内側側頭葉てんかんや限局性器質病変がはっきりしているもの、てんかんが小児の発達の妨げになる場合は2年を待たずに手術を考慮する³⁵⁾³⁶⁾。治療成績はてんかん原性域の部位によって異なり、症例20例以上、追跡5年以上の切除術の報告を集めたメタ解析において、発作が消失する率は側頭葉で66%に対し、前頭葉では27%と低い³⁴⁾。側頭葉切除術を行っても抗てんかん薬を完全に中止できるのは14% (11-17%; 95CI) であり、50% (45-55%) が単剤、33% (29-38%) が多剤を術後も必要とするというデータがあり、患者に術後も服薬が必要である可能性が高いことを説明する³⁷⁾。主に小児に対してであるが、葉切除以外に大脳半球切除・離断、脳梁離断術もある。てんかん手術においては、てんかん原性域がどこにあるかを術前にどれだけ絞り込めるかが重要であり、長時間ビデオ脳波モニタを行って、てんかん発作の症候、発作間欠期および発作時の脳波を捉えることが重要である。またポジトロンCT (PET)、脳磁図 (MEG)、ベンゾジアゼピン受容体の単一光子放射断層撮影 (SPECT) はてんかん手術を行うことを前提に保険適応がなされており、これらの情報を合わせて総合的にどのような外科手術を行うかを計画することが大切である。

2010年7月に迷走神経刺激法が日本で保険適応となった。ペースメーカーと同じようなデバイスを左胸部に埋め込み、そこから左頸部の迷走神経を刺激し発作の軽減を図る装置で、難治性部分てんかんに対しては装着後3カ月で3割、1年後以降で4割の発作減少がみられている^{38)~41)}。難治性で開頭手術の適応が無いてんかん疾患の緩和治療として期待されている。

おわりに

日本では新規抗てんかん薬が次々と発売され製薬会社もその有効性を強調している。しかし従来の抗てんかん薬の効果がこれら新規抗てんかん薬に劣っているわけではない。新規抗てんかん薬に比べて部分てんかんの発作抑制率はカルバマゼピンの方が高く、全般てんかんの発作抑制率はバルプロ酸の方が高い。また新規抗てんかん薬が従来薬に比べて高価であることも忘れてはならない。ただ、高齢者に対する従来の抗てんかん薬の副作用や、妊娠可能年齢の女性に対する新規抗てんかん薬投与の優位性などは考慮すべき点である。難治性てんかんに対しては手術治療もあるという情報を患者に伝えることも必要である。新規抗てんかん薬やてんかん外科という選択肢が増えた今、正しいてんかん診断と患者が納得する治療を提供するためのより専門的な知識が必要となってきている。

参 考 文 献

- 1) Epilepsy Atlas, epilepsy care in the world. WHO Switzerland, 2005.
- 2) 日本神経学会監修「てんかん治療ガイドライン」作成委員会編集. てんかん治療ガイドライン 2010. 医学書院 東京, 2010.
- 3) Wieling W, Thijs RD, van Dijk N, Wilde AA, Benditt DG and van Dijk JG : Symptoms and signs of syncope : a review of the link between physiology and clinical clues. *Brain*. 132 : 2630-2642, 2009.
- 4) Perrig S and Jallon P : Is the first seizure truly epileptic? *Epilepsia*. 49 Suppl 1 : 2-7, 2008.
- 5) Seneviratne U, Reutens D and D'Souza W : Stereotypy of psychogenic nonepileptic seizures : insights from video-EEG monitoring. *Epilepsia*. 51 : 1159-1168, 2010.
- 6) Shorvon S and Walker M : Status epilepticus in idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia* 46 : 73-79, 2005.
- 7) Hughes JR. Absence seizures : A review of recent reports with new concepts. *Epilepsy Behav* 15 : 404-412, 2009.
- 8) 松山友美, 重藤寛史, 佐竹真理恵 : 高齢初発非けいれん性全般てんかん重積状態の1例 臨床神経学 51 : 43-46, 2011.
- 9) 重藤寛史, 吉良潤一 : てんかんのビデオ脳波モニタ. 医学のあゆみ. 232 : 1050-1055, 2010.
- 10) Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia*. 22 : 489-501, 1981.
- 11) Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia*. 30 : 389-399, 1989.
- 12) Kaneko S, Battino D, Andermann E, Wada K, Kan R, Takeda A, Nakane Y, Ogawa Y, Avanzini G, Fumarola C, Granata T, Molteni F, Pardi G, Minotti L, Canger R, Dansky L, Oguni M, Lopes-Cendas I, Sherwin A, Andermann F, Seni MH, Okada M and Teranishi T : Congenital malformations due to antiepileptic drugs. *Epilepsy Res*. 33 : 145-158, 1999.
- 13) Meador K, Reynolds MW, Crean S, Fahrbach K and Probst C : Pregnancy outcomes in women with epilepsy : a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. *Epilepsy Res*. 81 : 1-13, 2008.
- 14) 兼子直, 菅るみ子, 田中正樹, 和田一丸 : てんかんをもつ妊娠可能年齢の女性に対する治療ガイドライン. てんかん研究 25 : 27-31, 2007.
- 15) Perucca E, Gram L, Avanzini G and Dulac O : Antiepileptic drugs as a cause of worsening seizures. *Epilepsia*. 39 : 5-17, 1998.
- 16) Marson AG, Kadir ZA, Hutton JL and Chadwick DW : Gabapentin add-on for drug-resistant partial epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. (3) : CD001415, 2000.
- 17) Jette N, Hemming K, Hutton JL and Marson AG : Topiramate add-on for drug-resistant partial epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. (3) : CD001417, 2008.
- 18) Ramaratnam S, Marson AG and Baker GA : Lamotrigine add-on for drug-resistant partial epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. (3) : CD001909, 2001.
- 19) Chaisewikul R, Privitera MD, Hutton JL and Marson AG : Levetiracetam add-on for drug-resistant localization related (partial) epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. (1) : CD001901, 2001.
- 20) Hitiris N and Brodie MJ : Modern antiepileptic drugs : guidelines and beyond. *Curr Opin Neurol*. 19 : 175-180, 2006.
- 21) Asconapé J, Diedrich A and DellaBadia J : Myoclonus associated with the use of gabapentin. *Epilepsia*. 41 : 479-481, 2000.
- 22) Zhang C, Glenn DG, Bell WL and O'Donovan CA : Gabapentin-induced myoclonus in end-stage renal disease. *Epilepsia*. 46 : 156-158, 2005.
- 23) Arif H, Buchsbaum R, Weintraub D, Pierro J, Resor SR Jr and Hirsch LJ : Patient-reported cognitive side effects of antiepileptic drugs : predictors and comparison of all commonly used antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav*. 14 : 202-209, 2009.
- 24) 兼子直, 井上有史, 鮫島正文, 石田篤子, 井尻章悟 : てんかん患者を対象としたラモトリギン錠の使用成績調査. 新薬と臨床. 60 : 431-457, 2011.
- 25) Cramer JA, De Rue K, Devinsky O, Edrich P and Trimble MR : A systematic review of the behavioral effects of levetiracetam in adults with epilepsy, cognitive disorders, or an anxiety disorder during clinical trials. *Epilepsy Behav*. 4 : 124-132, 2003.

- 26] de la Court A, Breteler MM, Meinardi H, Hauser WA and Hofman A : Prevalence of epilepsy in the elderly : the Rotterdam Study. *Epilepsia* 37 : 141-147, 1996.
- 27) Hauser WA. Epidemiology of seizure in the elderly. In : Rowan AJ, Ramsay RE, eds : *Seizure and epilepsy in the elderly*. Boston MA : Butterworth-Heinemann, pp. 7-20, 1997.
- 28) 総務省ホームページ統計データ第2章人口 (<http://www.stat.go.jp/data/sekai/02.htm>)
- 29] 赤松直樹, 山野光彦, 辻貞俊 : 高齢者のてんかん. *医学のあゆみ*. 232 : 973-977, 2010.
- 30] Zeman A and Butler C : Transient epileptic amnesia. *Curr Opin Neurol*. 23 : 610-616, 2010.
- 31) Kwan P and Brodie MJ : Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med*. 342 : 314-319, 2000.
- 32] Kwan P and Sperling MR : Refractory seizures : try additional antiepileptic drugs (after two have failed) or go directly to early surgery evaluation? *Epilepsia*. 50 Suppl 8 : 57-862, 2009.
- 33) Wiebe S, Blume WT, Girvin JP and Eliasziw M ; Effectiveness and Efficiency of Surgery for Temporal Lobe Epilepsy Study Group : A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med*. 345 : 311-318, 2001.
- 34] Téllez-Zenteno JF, Dhar R and Wiebe S : Long-term seizure outcomes following epilepsy surgery : a systematic review and meta-analysis. *Brain*. 128 : 1188-1198, 2005.
- 35] 日本てんかん学会ガイドライン作成委員会 : てんかん外科の適応に関するガイドライン. *てんかん研究*. 26 : 114-118, 2008.
- 36) 三原忠紘, 松田一己 : 外科てんかん学入門 脳の働きをうかがい知る 初版 pp43-47 創造出版 東京 2008.
- 37] Téllez-Zenteno JF, Dhar R, Hernandez-Ronquillo L and Wiebe S : Long-term outcomes in epilepsy surgery : antiepileptic drugs, mortality, cognitive and psychosocial aspects. *Brain*. 130 : 334-345, 2007.
- 38) The Vagus Nerve Stimulation Study Group : A randomized controlled trial of chronic vagus nerve stimulation for treatment of medically intractable seizures. *Neurology*. 45 : 224-230, 1995.
- 39) Handforth A, DeGiorgio CM, Schachter SC, Uthman BM, Naritoku DK, Tecoma ES, Henry TR, Collins SD, Vaughn BV, Gilmartin RC, Labar DR, Morris GL 3rd, Salinsky MC, Osorio I, Ristanovic RK, Labiner DM, Jones JC, Murphy JV, Ney GC and Wheless JW : Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures : a randomized active-control trial. *Neurology*. 51 : 48-55, 1998.
- 40) Morris GL 3rd, Mueller WM : Long-term treatment with vagus nerve stimulation in patients with refractory epilepsy. The Vagus Nerve Stimulation Study Group E01-E05. *Neurology*. 53 : 1731-1735, 1999.
- 41) DeGiorgio CM, Schachter SC, Handforth A, Salinsky M, Thompson J, Uthman B, Reed R, Collins S, Tecoma E, Morris GL, Vaughn B, Naritoku DK, Henry T, Labar D, Gilmartin R, Labiner D, Osorio I, Ristanovic R, Jones J, Murphy J, Ney G, Wheless J, Lewis P and Heck C : Prospective long-term study of vagus nerve stimulation for the treatment of refractory seizures. *Epilepsia*. 41 : 1195-1200, 2000.

(参考文献のうち、数字がゴシック体で表示されているものについては、著者により重要なものと指定された分です.)

プロフィール

重藤 寛史 (しげとう ひろし)

九州大学大学院医学研究院 神経内科学講師, 九州大学病院神経内科臨床准教授. 医学博士.

◆**略歴** : 福岡県飯塚市生まれ. 1989年九州大学医学部卒業. 神経内科入局後, 九州大学大学院医学研究院臨床神経生理学, 国立精神・神経センター, 米国クリーブランドクリニックなどを経て現在に至る.

◆**研究テーマ** : 皮質異形成モデルを使ったてんかん成立過程の検証, てんかん性脳活動の脳磁図を用いた解析.

◆**趣味** : 子供の観察, 芸術鑑賞