

抗てんかん薬服用の再開、怠薬、発作再発、抗てんかん薬服用の再開を繰り返した。中年期に達し、薬剤調整を行ったが、発作が連日起こる状態に至った。

この例においては、てんかんであるとの診断がなされ、抗てんかん薬内服療法で一旦発作抑制が得られた。しかし、怠薬、再発、薬の服用再開を繰り返し、長期間を経て、それまでの薬物療法では十分な抑制が得られていない状況が顕在化し、専門機関受診となった。入院精査がなされた結果、側頭葉てんかんと診断され、それまでの薬物療法に使用された抗てんかん薬では発作抑制が図れていないことが明らかになり、別の抗てんかん薬を追加することにより、発作が消失した。

てんかんは、抗てんかん薬内服治療が開始され発作抑制効果が認められても少なくとも数年の治療観察期間を要する。治療終了後数年してから再発する場合もある。そのため、有効な治療薬の選定、適正な投与量の決定、薬効の評価、効果が十分でない場合の他剤への切り替えのタイミング等、医療者の十分な知識、経験が要求される。また、患者および家族が、てんかんは長期的な治療を必要とする疾患であることを十分理解できるよう情報提供を行い、医療者と患者の信頼関係を構築することも治療効果を得る上で重要である。

(D-2-2) 難治性てんかんへの対応力

てんかん治療は、抗てんかん薬を少量から開始し、発作抑制効果、副作用の有無、程度などに注意を払いながら、量の調整を進めていく。しかし、所望の効果が得られない場合は、薬剤の変更などの対応が必要となる。効果が限定的な場合、例えば、発作がある程度抑制されながらも完全に消失せずに散発的に出現する場合などは、患者のQOLが改善したとは言いがたい。そのようなケースにおいては、より高度な専門機関に紹介することが望

まれるであろう。

国際抗てんかん連盟 (ILAE) は、「過去 12 ヶ月間の最長発作間隔の 3 倍の期間、もしくは 12 ヶ月間のいずれか長い期間、発作が抑制された場合」に発作消失とし、「適切な種類と量の 2 つの抗てんかん薬で発作消失に至らなかった場合」を難治性てんかんと定義している。このような場合には、てんかん治療に関して十分な専門知識と治療体制をもつ医療機関への医療引継ぎが必要と考えられる。

(D-3) 均質な治療の長期的、継続的な提供の困難性

てんかん診療のステップは、大きな流れとしては

- ① 診断
- ② 治療(薬物療法および／または外科治療)
- ③ 発作の抑制により治療の完了

というような、3 ステップとして捉えられる点では、他の多くの疾患と共通であろう。しかしながら、実際にはそれぞれのステップごとに、あるいは、複数のステップにまたがる問題点が潜んでおり、その多くが可視化されないままとなっている。本項目のタイトルである「均質な治療の長期的、継続的な提供の困難性」は、てんかんの治療が全般的な傾向として非常に長期に亘ること、ならびに前 2 項 (D-1、D-2) の課題とも密接に関連する側面を有するということに起因している。

(D-3-1) 長期の取り組みを要する多様な病態

てんかんには、幼少期に発症し成人期までに治癒するものから、乳幼児期に発症して精神発達遅滞を併発し長期治療を要するもの、思春期に発症し薬剤抵抗性となるが外科治療で治癒するものなど、様々な病態が存在する。当院外科治療例の調査で明らかのように、発症から外科治療までの罹患年数が平均 16.8

年であることから見ても、治療有効性を見極め、治療方針の決定に年単位の時間がかかっている。これらは、治療を提供する医療者側のみならず、受け手である患者がどのような治療を希望するかによっても状況が変化する。てんかんは長期治療を要する脳の慢性疾患であることを再度確認する必要がある。また、発作が抑制されても、併存する高次脳機能障害によって、日常生活に支障をきたす場合もありえる。

(D-3-2) 一般医療施設におけるてんかん診療の困難性

日本における現在のてんかん医療には、医療機関、地域によってその質に差異があり、診断の誤り、不適切な治療薬の選択、治療の見極めの誤りが解消されないままとなっている場合が少なからず存在していることがうかがい上がってきている。このことは、患者のQOLが改善されないままに、長期間が経過してしまっていることを意味するものである。

ここでは、てんかん専門治療部門を持たない医療機関でてんかん治療を行う際に生じている問題点を解析しておく。これらの機関へのアンケート調査により明らかになった課題、問題点に関して、まず第1に再認識すべきことは、これらの施設の大多数(90%)がてんかん治療において問題・困難さを認識しているということである。多様な事項が含まれているので、個別に言及することは省略するが、主要な課題を専門性の観点から大きく分類してみる。

(a) てんかん診療の専門性

この項目に該当する課題、問題点、困っている事項としては、

- ・難治症例の治療
- ・てんかんの診断、鑑別診断

- ・外科治療
- ・脳波の記録と判読
- ・発作時ビデオ脳波の記録
- ・薬の選択、整理、新薬の使い分け
- ・心因性非てんかん発作の識別と治療
- ・治療の開始、適切性、減薬、断薬の判断
- ・入院施設が無い
- ・重症心身障害者への対応

など、実に多岐に及んでいる。換言すれば、てんかん診療の質にばらつきが存在することの実情を如実に反映しているということである。

これらの課題を、国の医療という観点から概観するならば、てんかんの専門性として勘案すべきことからは、いわゆる専門知識のみにとどまらず、次の事項をも含める必要がある、と言えるであろう。

- ・診療科(小児科、神経内科、脳神経外科、精神科など)を越えた連携
- ・診療機器
- ・コメディカル部門
- ・入院病床
- ・非医療専門領域(教育、福祉、雇用)との連携

(b) 年齢に応じた専門性

この項目に該当する課題、問題点、困っている事項としては、

- ・キャリアオーバーの問題
- ・高齢者のてんかん
- ・保護者の高齢化
- ・妊娠、出産に際しての治療

などが挙げられている。

先に述べたとおりに、てんかんには多様な病態が存在しており、発症時期が幼少期、幼児期、青年期、高齢期など様々である。また、治療期間は長期に亘る場合が多く、数十年あるいは、生涯治療を要する症例も存在する。

このため、小児期に発症した患者が成人した場合、小児科から成人を対象とする診療科へスムーズに医療が移行できるとは限らない。現実には小児科医が成人したてんかん患者に対して継続して診療し続けるという問題（キャリアオーバー）が生じている。治療に当たる医師が同一であるということは、患者にとってメリットとなる側面もあるが、通常は小児科においては成人としての対応を要する診療事項（内科的合併症、成人としての心理、社会的側面）の扱いが不可能な場合がある。

(c) 併存障害の治療、ケアの専門性

この項目に該当する課題、問題点、困っている事項としては、

- ・精神症状の診断、治療
- ・基礎疾患に関する検査
- ・薬剤の副作用
- ・認知、行動、精神面の評価

などが挙げられている。

てんかんは他の疾患と比較すると併存症が多い疾患である。精神科疾患の併存割合が最も高く、20～40%という報告が存在する。また、比較的軽度の知的障害の割合が20%程度、頭痛が同様に20%程度であるとされている。睡眠障害の割合は一般と比較して2倍程度である。さらに、発作に起因する外傷なども考慮する必要がある。

このため、他科への診療依頼を要する場合が少なからず存在する。必須の情報（例えば麻酔への対応、抗てんかん薬と他の処方薬との相互作用など）の円滑な伝達が重要であることは言うまでもないことである。

E. 結論

(E-1) 医療連携の必要性

てんかん医療の質が、必ずしも所望のレベルに達していないという状況が浮かび上がった。

てきた。諸外国の文献においても類似の問題が取り上げられている。例えば、Thurmanら（*）は、次表に示すような課題を指摘している。

● 診断における課題

- 適切な医療サービスがない
- 専門の医療スタッフがいない
- 診断の道具がない
- 医療にたどりつけない（距離や費用）
- 診断の限り
- 偏見のため患者が診断を拒否
- 病気についての患者の誤解

● 治療における課題

- 治療が行き届かない
- 薬代が払えない
- 薬の質が良くない
- 治療薬選択が不適切
- 治療の見極めが不適切
- 患者が治療を拒否、誤解
- 文化的背景（迷信）
- 代替治療に過度に依存

（*）Thurman D. Beghi E. Begley C. et al. Standards for epidemiologic studies and surveillance of epilepsy. *Epilepsia* 2011; 52 (Suppl 7): 2-26.

今日の日本においては、これらの課題すべてが該当するわけではないが、本報告書においてすでにやや詳細に述べたように、問題となる重要な事項は多岐にわたっている。本研究において実施した多数の医療機関へのアンケート結果で明らかになったように、てんかんの診療に際して何らかの困難な事項を抱えている施設は90%に達している。

このような状況にあつて、前項において考察した（a）てんかん診療の専門性、（b）年齢に応じた専門性、（c）併存障害の治療、ケ

アの専門性を含め、さらに移動、病歴の断絶の問題、社会生活面でのサポートに対するニーズまでを勘案して、所望の要件を満たしていく必要がある。しかしながら、単一の機関、施設においてこれらの要件を充足することは極めて困難であり、現実的ではないことは明らかであろう。

現代のグローバルな経済活動に目を向けるならば、大きな企業群が異業種連携により、異なる技術、異なる人材、異なる製品群の有機的な結びつき、相乗効果を発揮して新規な産業領域、新規な市場を開拓している現実、メディアの報道において枚挙にいとまがない。一方、先端技術産業分野においては、旧来の垂直統合型の巨大組織は硬直化し、経済的な合理性を失いつつある場合が多くなってきている。

如何にして、てんかん医療の質を上げ、保証していくかという課題を発展的に解決する方向に向かわせるには、医療にとっての重要な「経営資源」を効果的かつ経済的に活用するという着想が不可欠であり、最も有力な解決候補策としては、医療連携システムの積極的な運用であると考えられる。このような連携システムとして、厚生労働省のてんかん診療ネットワークが存在しているが、設定されてから日が浅いため、有効活用はこれからである。このネットワークに含まれる具体的ビジョンを紹介し、当課題のまとめとしたい。

(E-2) システムの構築、構成に関する考え方

一般的な今日の医療の現場では、第1の段階として、まずは個人開業医、クリニック、地域の小規模病院などで受診し、次の段階として必要性に応じて高度な精密検査、手術などのために地域の中核病院などを受診するというプロセスは、広く普及している。てんかん医療の連携システムの基本的な骨格としては、このような発想と共通である。しかし、

てんかん医療においては本研究の結果からも明らかなように、小児科から成人への長期での移行、てんかん診療と同時に他科の診療を必要とするケースの存在、さらに社会的なサポートに対するニーズなどの側面を有することから、特定の診療科のみでの2段あるいは3段という構成では不十分である点を勘案しておく必要がある。

(E-2-1) てんかん医療システムの構成

てんかん医療システムの構成例を図1に示す。

システムを構築するに当たり、勘案すべき重要な観点、たとえば、

- ・かかりつけの医師と専門医との機能的な連携
- ・てんかん以外の他診療科との連携
- ・教育や福祉分野との連携
- ・長期に亘るてんかん医療の連続性
- ・病歴、医療情報伝達の連続性

などを満足させつつ、一次医療(プライマリ・ケア)、二次医療、および三次医療という構成としている。基本的には、一次医療は診療科・専門性を問わず、二次医療は神経の専門医が担い、三次医療はてんかん専門医グループが行う。

(E-2-2) 役割分担

● 一次医療

これは、てんかん患者が最初に訪れる窓口とも言える存在であり、長期の医療を安定的に行う地域の最前線に位置づけられるものである。いわば「かかりつけ医」としての機能を担うものであると言える。

てんかんあるいは脳神経系の専門医師とは限らないことから、てんかんの初期診断、経過のなかで診断に疑義が生じたとき、発作が再発したとき、併存障害があるときには二次

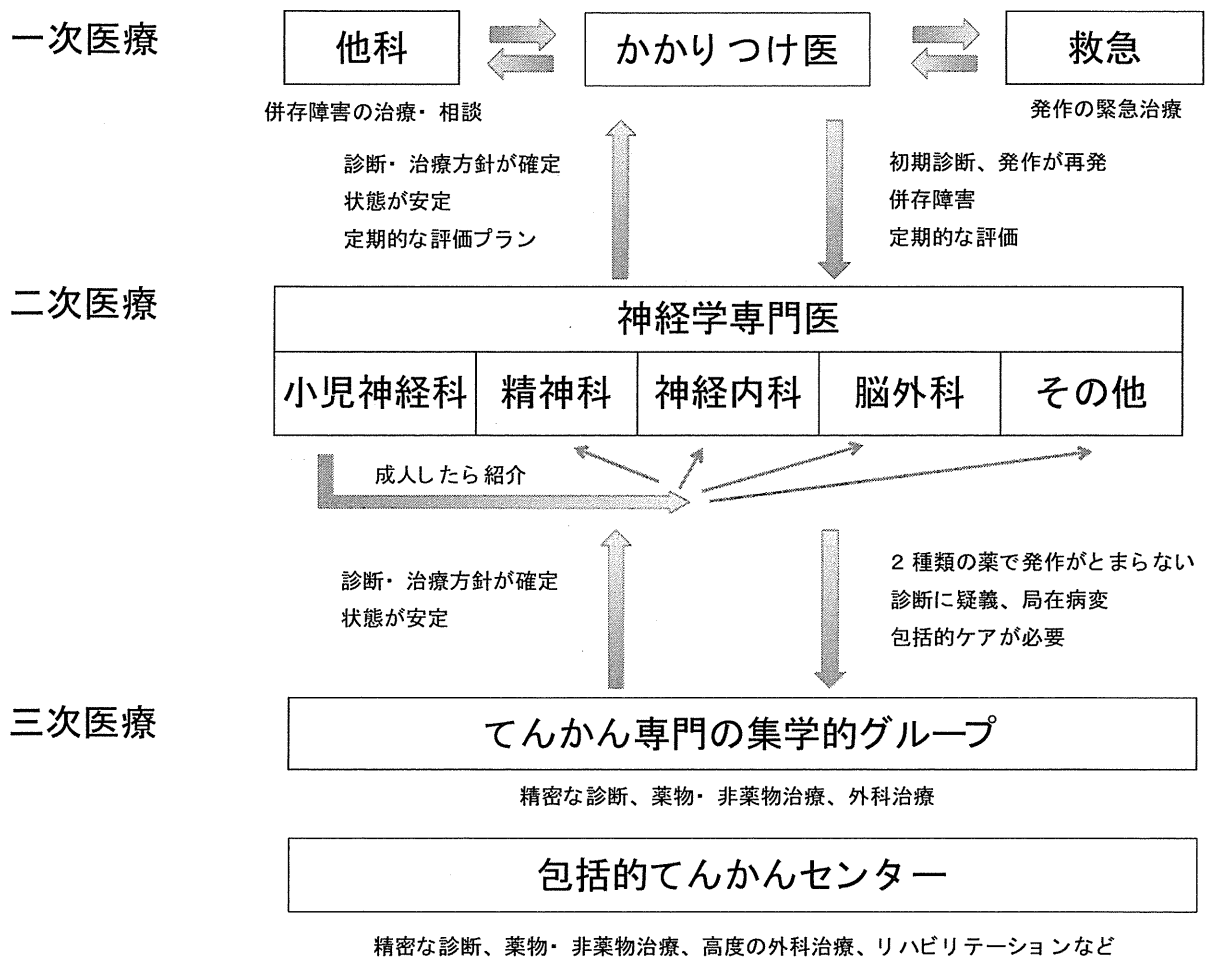


図1 てんかん医療システム構成例

てんかん医療機関に紹介を行う。また、二次医療による初期診断の後に、状態が安定した患者に対する継続治療を施す役割も担う。

● 二次医療

一次医療施設より紹介を受け、神経学専門医（小児神経科、精神科、神経内科、脳神経外科）がてんかんの診断と抗てんかん薬調整を行う。

このレベルでの診療では、脳波およびMRIが必須の診断機器である。MRIは高額な装置であること、使用ならびにデータの理解において高度な判断を求められることから、二次医療の段階では保有には限定せず、アクセスを含むものとする。

この段階において経過が良好な患者につい

ては、一次医療施設に戻すことが可能となり、定期的な評価のプランを一次医療機関との間で策定する。

一方、次に列記する場合を含め、二次医療での対応に何らかの困難さが伴うケースに際しては、三次てんかん医療機関に紹介することとなる。

- ・てんかんの診断にさらに疑義が生じた場合
- ・適切な種類と量の2つの抗てんかん薬の投与にもかかわらず、1年以上の発作消失に至らない場合
- ・局在病変を有する症例
- ・併存障害を含め包括的な評価と治療が必要な場合

● 三次医療

二次医療では対応の難しい診断困難例、難治例、病変例などを扱うレベルであり、てんかん専門の複数の診療科による集学的グループから成る医師団により構成される。

長時間ビデオ脳波記録装置、MRI、脳機能画像（PET あるいは SPECT）は必須の診断装置、設備類である。入院での診断がなされることから入院設備も必要である。

ビデオ脳波モニタリングによる発作診断から始まり、薬物調整がなされ、さらに必要に応じて手術適用の検討がなされる、てんかん外科治療の実施が可能な施設である。

診断が確定した症例、治療により経過が良好な症例は、二次医療機関を経て一次医療機関に戻る。

一方、侵襲的検査（頭蓋内脳波検査など）を伴う複雑なてんかん外科治療や、リハビリテーションを含む包括的なケアが必要な場合には、より高度なてんかんセンター（包括的てんかんセンター）への紹介がなされる。例えば、当静岡てんかん神経医療センターは、難度の高い診断技術、外科治療の経験と治療実績を有しており、また、てんかん患者の中で併存症として最も割合の多い精神科、超長期に渡る治療を可能にする小児てんかん、成人てんかん部門を併設し、さらに重度心身障害者病棟を備えている。

このような高度なレベルの施設は数が少なく、必ずしも地域性が保証されないため、二次医療機関との緊密な連携が不可欠である。

(E-2-3) 円滑な機能と運用の要件

てんかん医療の質の向上と長期間にわたる保証のためには、一次、二次、三次医療の役割を明確に定義するとともに標準化することにより、フローを円滑にさせることが大切である。二次、三次の医療にはてんかん専門医

あるいは専門チームが適切に関与しなければならない。さらに横断的な連携として、てんかん以外の他診療科との提携、教育や福祉分野との適切な連携も望まれる。

てんかんの医療資源、特に専門医が存在し、長期脳波検査や外科治療が可能な施設は限られており、また、教育や雇用に関する連携が望まれること、長期的には患者のライフステージにおける移動がありうることなどの面からも、ある程度広域な医療連携がネットワークとして必要である。

このような階層構造を有する大規模な医療システムを有効に機能させるためには、診療報酬のあり方等への国の政策的な関与が欠かせない。

G. 研究発表

1. Terada K, Umeoka S, Usui N, Baba K, Usui K, Fujitani S, Matsuda K, Tottori T, Nakamura F, Inoue Y. Uneven interhemispheric connections between left and right primary sensori-motor areas. *Hum Brain Map* 2012; 33: 14-26.
2. Sato W, Kochiyama T, Uono S, Matsuda K, Usui K, Inoue Y, Toichi M. Temporal profile of amygdala γ oscillations in response to faces. *J Cogn Neurosci*. 2012 Jun;24(6):1420-33.
3. Yamamoto Y, Inoue Y, Matsuda K, Takahashi Y, Kagawa Y. Influence of concomitant antiepileptic drugs on plasma lamotrigine concentration in adult Japanese epilepsy patients. *Biol. Pharm. Bull.* 2012; 35(4): 487-493.
4. Yamamoto Y, Takahashi Y, Suzuki E, Mishima N, Inoue K, Itoh K, Kagawa Y, Inoue Y. Risk factors for hyperammonemia associated with

- valproic acid therapy in adult epilepsy patients. *Epilepsy Res* 2012; 101: 202-209.
5. Beniczky S, Guaranha MSB, Conradsen I, Singh MB, Rutar V, Lorber B, Braga P, Fressola AB, Inoue Y, Yacubian EMT, Wolf P. Modulation of epileptiform EEG discharges in juvenile myoclonic epilepsy: An investigation of reflex epileptic traits. *Epilepsia* 2012; 53(5): 832-9.
 6. Cao D, Ohtani H, Ogiwara I, Ohtani S, Takahashi Y, Yamakawa K, Inoue Y. Efficacy of stiripentol in hyperthermia-induced seizures in a mouse model of Dravet syndrome. *Epilepsia* 2012; 53(7): 1140-5.
 7. Suriadi M, Takahashi Y, Nishimura S, Tsunogae H, Inoue Y. Dysfunction of blood-brain barrier in epileptic patients after acute encephalitis. *Epileptologia*, 2012; 20: 51-61.
 8. 小出泰道、須佐史信、池田浩子、井上有史。もやもや病におけるてんかんの臨床的特徴：7例の検討。 *脳卒中* 2012; 34: 140-146.
 9. 兼子 直、井上有史、笹川睦男、加藤昌明。局在関連性てんかんに対するトピラマート（トピナ錠）治療における漸増法の二重盲検並行群間比較—Rapid 漸増法および Slow 漸増法—。 *日本神経精神薬理学雑誌* 2012;32:73-84.
 10. Takayama R, Takahashi Y, Mogami Y, Ikegami M, Mukaida S, Ikeda H, Imai K, Shigematsu H, Suzuki Y, Inoue Y. Self-induced seizures presumably by peri-orbital somatosensory self-stimulation: a report of two cases. *Brain Dev.* 2012 Sep;34(8):685-90.
 11. Mogami Y, Takahashi Y, Takayama R, Ohtani H, Ikeda H, Imai K, Shigematsu H, Inoue Y. Cutaneous adverse drug reaction in patients with epilepsy after acute encephalitis. *Brain Dev.* 2012 Jun;34(6):496-503.
 12. Sakakibara E, Nishida T, Sugishita K, Jinde S, Inoue Y, Kasai K. Acute psychosis during the postictal period in a patient with idiopathic generalized epilepsy: Postictal psychosis or aggravation of schizophrenia? A case report and review of the literature. *Epilepsy & Behavior* 2012; 24: 373-6.
 13. Inoue Y, Otsuki T, Nakamura H, Nakagawa R, Usui N. Efficacy, safety and pharmacokinetics of fosphenytoin injection in Japanese patients. *臨床医薬* 2012; 28: 623-633.
 14. Inoue Y, Usui N, Hiroki T, Shimizu K, Kobayashi S, Shimasaki S. Bioavailability of intravenous fosphenytoin sodium in healthy Japanese volunteers. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* DOI 10.1007/s13318-012-0105-x
 15. Ogiwara I, Nakayama T, Yamagata T, Ohtani H, Mazaki E, Tsuchiya S, Inoue Y, Yamakawa K. A homozygous mutation of voltage-gated sodium channel β I gene SCN1B in a patient with Dravet syndrome. *Epilepsia*. 2012 Dec;53(12):e200-3. doi: 10.1111/epi.12040. Epub 2012 Nov 13.
 16. Yamamoto Y, Takahashi Y, Imai K, Mishima N, Yazawa R, Inoue K, Itoh K, Kagawa Y, Inoue Y. Risk factors for hyperammonemia in pediatric patients with epilepsy. *Epilepsia*. 2013 Feb 14. doi: 10.1111/epi.12125.

17. Takahashi Y, Yamazaki E, Mine J, Kubota Y, Imai K, Mogami Y, Baba K, Matsuda K, Oguni H, Sugai K, Ohtsuka Y, Fujiwara T, Inoue Y. Immunomodulatory therapy versus surgery for Rasmussen syndrome in early childhood. *Brain Dev.* 2013 Feb 19. doi:p11: S0387-7604(13)00069-7. 10.1016/j.braindev.2013.01.010.
 18. 荒木邦彦、井上有史。疫学。最新医学別冊、新しい診断と治療のABC74/ 神経5、てんかん、最新医学社、2012:32-39.
 19. 山本吉章、井上有史。新規抗てんかん薬レベチラセタムの概要。脳 21 2012;15:314-8.
 20. 井上有史。てんかん患者の長期ケアとホットライン。Mebio 2012;29(11):107-112.
 21. 井上有史。てんかん診療における医療連携と社会的医療資源：てんかんの一次・二次・三次医療。治療 2012;94(10):1697-1702.
 22. 井上有史。長期的視野からのてんかん診療。臨床神経 2012;52:1039-1042.
 23. 白井桂子、寺田清人、井上有史。てんかん発作を診て勉強しよう。臨床神経 2012;52:857-860.
 24. 寺田清人、井上有史。新規抗てんかん薬の有用性。臨床神経 2012;52:1088-90.
 25. 中野友義、西田拓司、井上有史。成人てんかんの治療ガイドライン。日本精神科病院協会雑誌 2013;32(2):32-36.
 26. 井上有史。てんかん診療の最新状況。Asahi Medical 2013;496(3):20-21
 27. 井上有史、池田仁編。新てんかんテキスト。南江堂、2012.
 28. 山本吉章、池田仁、井上有史。赤芽球癆。副作用軽減化 新薬開発、第5章 抗てんかん治療薬の副作用の疫学データと発現機序、診断・治療の現状、第1節。技術情報協会、2012、pp359-362.
 29. Inoue Y. Reflex epilepsy. Duchowny M, Helen Cross J, Arzimanoglou A eds, *Pediatric Epilepsy*, McGraw Hill 2013:228-232.
 30. 井上有史。ラコサミドの使い方。高橋幸利編、新規抗てんかん薬マスターブック、診断と治療社、2012: 84-85.
 31. 白井桂子、井上有史、十一元三。てんかん。齊藤万比古、金生由紀子編、子どもの強迫性障害診断・治療ガイドライン、星和書店、2012:152-9
 32. 最上友紀子、高橋幸利、福山智広、高山留美子、大谷英之、池田浩子、今井克美、重松秀夫、井上有史、脳炎・脳症後てんかん症例における抗てんかん薬の副作用の検討：眠気について、脳と発達、2012 ; 44 (6) : 472-476.
 33. Gelisse P, Wolf P, Inoue Y. Juvenile absence epilepsy. In: Bureau M, Genton P, Dravet C, Delgado-Escueta AV, Tassinari CA, Thomas P, Wolf P (eds) *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence 5th edition*, John Libbey, Montrouge, 2012, pp 329-339.
 34. Wolf P, Inoue Y. Complex reflex epilepsies. In: Bureau M, Genton P, Dravet C, Delgado-Escueta AV, Tassinari CA, Thomas P, Wolf P (eds) *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence 5th edition*, John Libbey, Montrouge, 2012, pp 529-543.
- H. 知的財産権の出願・登録状況
- 該当事項なし

Ⅲ 研究成果の刊行に関する一覧表

厚生労働科学研究費補助金研究報告書

別紙4

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
Inoue Y	Reflex epilepsy	Duchowny M, Helen Cross J, Arzimanoglou A	Pediatric Epilepsy	McGraw Hill	New York	2013	84-85
Gelisse P, Wolf P, Inoue Y	Juvenile absence epilepsy	Bureau M, Gen-ton P, Dravet C, Delgado-Scueta AV, Tadassinari CA, Thomas P, Wolf P	Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence 5th edition	John Libbey	Montrouge	2012	329-339
Wolf P, Inoue Y	Complex reflex epilepsies	Bureau M, Gen-ton P, Dravet C, Delgado-Scueta AV, Tadassinari CA, Thomas P, Wolf P	Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence 5th edition	John Libbey	Montrouge	2012	529-543
臼井桂子、井上有史、十一元三	てんかん	斉藤万比古、金生由紀子	子どもの強迫性障害診断・治療ガイドライン	星和書店	東京	2012	152-159
井上有史	ラコサミドの使い方	高橋幸利	新規抗てんかん薬マスターブック	診断と治療社	東京	2012	84-85
臼井桂子	ガバペンチンの使い方：成人	高橋幸利	新規抗てんかん薬マスターブック	診断と治療社	東京	2012	74-75
寺田清人	レベチラセタムの使い方：成人	高橋幸利	新規抗てんかん薬マスターブック	診断と治療社	東京	2012	70-71
井上有史	災害に備えて	井上有史、池田仁	新てんかんテキスト	南江堂	東京	2012	155-156

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
馬場好一	外科治療の方法	井上有史、池田仁	新てんかんテキスト	南江堂	東京	2012	95-97
寺田清人	脳波検査	井上有史、池田仁	新てんかんテキスト	南江堂	東京	2012	38-40
臼井桂子	てんかんと高次脳機能	井上有史、池田仁	新てんかんテキスト	南江堂	東京	2012	53-54
臼井桂子	てんかんと性格・行動	井上有史、池田仁	新てんかんテキスト	南江堂	東京	2012	57-58
寺田清人、井上有史	抗てんかん薬	治療薬ハンドブック2012	高久文麿	じほう	東京	2012	44-69
荒木邦彦、井上有史	疫学	最新医学別冊、新しい診断と治療のABC74/神経5、てんか	辻貞俊	最新医学社	大阪	2012	32-39
山本吉章、池田仁、井上有史	赤芽球癆	副作用軽減化新薬開発		技術情報協会		2012	359-362

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
Fujitani S, Matsuda K, Nakamura F, Baba K, Usui N, Tottori T, Mihara T, Terada K, Usui K, Inoue Y, Kajita Y, Wakabayashi T	Statistical parametric mapping of interictal 123I-iomazenil SPECT in temporal lobe epilepsy surgery	Epilepsy Res	Epub ahead of print		2013
Terada K, Umeoka S, Usui N, Baba K, Usui K, Fujitani S, Matsuda K, Tottori T, Nakamura F, Inoue Y	Uneven interhemispheric connections between left and right primary sensori-motor areas	Hum Brain Mapp	33	14-26	2012
Usui K, Terada K, Inoue Y	Diagnostic approach for studying epileptic seizure	Rinsho Shinkeigaku	52	857-860	2012
Sato W, Kochiyama T, Uono S, Matsuda K, Usui K, Inoue Y, Toichi M.	Temporal profile of amygdala γ oscillations in response to faces	J Cogn Neurosci	24	1420-1433	2012
Yamamoto Y, Inoue Y, Matsuda K, Takahashi Y, Kagawa Y	Influence of concomitant antiepileptic drugs on plasma lamotrigine concentration in adult Japan	Biol. Pharm. Bull	35	487-493	2012
Yamamoto Y, Takahashi Y, Suzuki E, Mishima N, Inoue K, Itoh K, Kagawa Y, Inoue Y	Risk factors for hyperammonemia associated with valproic acid therapy in adult epilepsy patient	Epilepsy Res	101	202-209	2012
Beniczky S, Guarana MSB, Conradsen I, Singh MB, Rutar V, Lorber B, Braga P, Fressola AB, Inoue Y, Yacubian EMT, Wolf P	Modulation of epileptiform EEG discharges in juvenile myoclonic epilepsy: An investigation of reflex epileptic traits	Epilepsia	53	832-839	2012
Cao D, Ohtani H, Ogawara I, Ohtani S, Takahashi Y, Yamakawa K, Inoue Y	Efficacy of stiripentol in hyperthermia-induced seizures in a mouse model of	Epilepsia	53	1140-1145	2012
Suriadi M, Takahashi Y, Nishimura S, Tsunogae H, Inoue Y	Dysfunction of blood-brain barrier in epileptic patients after acute encephalitis	Epileptologi	20	51-61	2012

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Takayama R, Takahashi Y, Mogami Y, Ikegami M, Mukaida S, Ikeda H, Imai K, Shigematsu H, Suzuki Y, Inoue Y	Self-induced seizures presumably by peri-orbital somatosensory self-stimulation: a report of two cases	Brain Dev	34	685-690	2012
Mogami Y, Takahashi Y, Takayama R, Ohtani H, Ikeda H, Imai K, Shigematsu H, Inoue Y	Cutaneous adverse drug reaction in patients with epilepsy after acute encephalitis	Brain Dev	34	496-503	2012
Inoue Y, Usui N, Hiroki T, Shimizu K, Kobayashi S, Shimazaki S	Bioavailability of intravenous fosphenytoin sodium in healthy Japanese volunteers	Eur J Drug Metab Pharmacokinet	Epub ahead of print		2012
Ogiwara I, Nakayama T, Yamagata T, Ohtani H, Mazaki E, Tsuchiya S, Inoue Y, Yamakawa K	A homozygous mutation of voltage-gated sodium channel β 1 gene SCN1B in a patient with Dravet syndrome	Epilepsia	53	e200-e203	2012
Yamamoto Y, Takahashi Y, Imai K, Mishima N, Yazawa R, Inoue K, Itoh K, Kagawa Y, Inoue Y	Risk factors for hyperammonemia in pediatric patients with epilepsy	Epilepsia	Epub ahead of print		2013
Takahashi Y, Yamazaki E, Mine J, Kubota Y, Imai K, Mogami Y, Baba K, Matsuda K, Oguni H, Sugai K, Ohtsuka Y, Fujiwara T, Inoue Y	Immunomodulatory therapy versus surgery for Rasmussen syndrome in early childhood	Brain Dev	Epub ahead of print		2013
山崎悦子、井上有史	成人てんかんの薬物治療	Modern Physician	32	319-322	2012
山本吉章、井上有史	抗てんかん薬	医薬ジャーナル、新薬展望	48(S-1) 2012	282-286	2012
小出泰道、須佐史信、池田浩子、井上有史	もやもや病におけるてんかんの臨床的特徴：7例の検討	脳卒中	34	140-146	2012

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
兼子 直、井上有史、 笹川睦男、加藤昌明	局在関連性てんかん に対するトピラマー ト（トピナ錠）治療に おける漸増法の二重 盲検並行群間比較—R apid 漸増法および S low 漸増法—	日本神経精神 薬理学雑誌	32	73-84	2012
山本吉章、井上有史	新規抗てんかん薬レ ベチラセタムの概要	脳21	15	314-318	2012
井上有史	てんかん患者の長期 ケアとホットライン	Mebio	29	107-112	2012
井上有史	てんかん診療におけ る医療連携と社会的 医療資源：てんかんの 一次・二次・三次医療	治療	94	1697-1702	2012
井上有史	長期的視野からのて んかん診療	臨床神経	52	1039-1042	2012
寺田清人、井上有史	新規抗てんかん薬の 有用性	臨床神経	52	1088-1042	2012
最上友紀子、高橋幸 利、福山智広、高山留 美子、大谷英之、池田 浩子、今井克美、重松 秀夫、井上有史	脳炎・脳症後てんかん 症例における抗てん かん薬の副作用の検 討：眠気について	脳と発達	44	472-476	2012
中野友義、西田拓司、 井上有史	成人てんかんの治療 ガイドライン	日本精神科病 院協会雑誌	32	32-36	2013
井上有史	てんかん診療の最新 状況	Asahi Medica 1	496	20-21	2013

IV 研究成果の刊行物・別刷



13th Asian Oceanian Congress of Neurology

Melbourne Convention
and Exhibition Centre



Australian and New Zealand Association of Neurologists Annual Scientific Meeting 2012

Melbourne, Australia
4 – 8 June 2012

226

Wednesday 6 June • 14:15

Quantitative Analysis of the Difference Among Variety of Cognitive Functional Indices Before and After Surgery of Temporal Lobe Epilepsy

Keiko Usui, National Epilepsy Center, Shizuoka Institute
of Epilepsy and Neurological Disorders, Japan

Kiyohito Terada, National Epilepsy Center, Shizuoka
Institute of Epilepsy and Neurological Disorders, Japan

Naotaka Usui, National Epilepsy Center, Shizuoka Institute
of Epilepsy and Neurological Disorders, Japan

Kohichi Baba, National Epilepsy Center, Shizuoka Institute
of Epilepsy and Neurological Disorders, Japan

Takayasu Tottori, National Epilepsy Center, Shizuoka
Institute of Epilepsy and Neurological Disorders, Japan

Kazumi Matsuda, National Epilepsy Center, Shizuoka
Institute of Epilepsy and Neurological Disorders, Japan

Yushi Inoue, National Epilepsy Center, Shizuoka Institute
of Epilepsy and Neurological Disorders, Japan

Surgical treatment of temporal lobe epilepsy (TLE) usually leads to a good seizure control. Post-surgical cognitive impairments, however, are still needed to be assessed. Our studies were focused on the detailed evaluation of memory and language-related functions before and after surgery.

WADA test, prolonged video-EEG monitoring, and imaging examination using magnetic resonance imaging (MRI) and single photon emission computed tomography (SPECT) were conducted for 211 adult patients with TLE in Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders in Japan. Left or right selective amygdalohippocampectomy (SAH) was performed based on the diagnosis. All the patients had cognitive tests before and two years after surgery. The effect of disease and the effect of surgery were statistically analyzed.

In preoperative examination, the patients with TLE had lower scores in verbal functions compared to the norm. Non-verbal functions were relatively preserved. In 2-year postoperative examination, around 90% of patients had no seizure or very rare seizures only. In cognitive measurements, attention, concentration, and verbal and performance intelligence quotient (IQ) significantly improved postoperatively. Postoperative changes in memory function were different, depending on the side of surgery. Patients with left SAH showed selective decline in verbal memory, while visual memory was preserved. Patients with right SAH showed better or preserved verbal and visual memory.

TLE affects the cognitive brain function especially in verbal domain. Surgical treatment greatly improves seizure outcome and non-verbal cognitive functions. Surgical treatment in the language dominant hemisphere mildly affects the verbal memory function, while verbal IQ improves.



Asian and Oceanian
Association of Neurology



Australian and New Zealand
Association of Neurologists

P 2-34 側頭葉下面言語領野と後言語領野との神経結合

Neural connectivity between basal temporal and posterior language areas

国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター

荒木 邦彦、寺田 清人、臼井 桂子、馬場 好一、臼井 直敬、荒木 保清、松田 一己、鳥取 孝安、井上 有史

(Purpose) Basal temporal language area (BTL) is known to have some function in the semantic processing of language according to the previous studies. Cortico-cortical evoked potential (CCEP) is a unique tool to explore neural connections in vivo in human. We investigated the neural connectivity between BTL and posterior language area (PL) by using CCEP. (Subject & Methods) Four patients with intractable epilepsy who underwent presurgical evaluation with subdural electrodes were examined. All patients were right handed and left language dominant was confirmed by WADA test. For CCEP recording, we directly stimulated on, and recorded responses from BTL and PL, determined by functional mapping. (Results) Bidirectional connection between BTL and PL was detected in all patients. The mean latency of the first negative peak (N1) was earlier at BTL (31.8-41.0 ms; mean 35.1 ms) than at PL (39.6-73.2 ms; mean 52.3 ms). The mean voltage between N1 and the following positive peak was higher at PL (111-1138 μ V; mean 420 μ V) than at BTL (56-237 μ V; mean 112 μ V). More electrodes at PL (99 electrodes) responded than those at BTL (33 electrodes). (Conclusion) We revealed the bidirectional connection between BTL and PL, though not even. The latency of N1 both at BTL and at PL was so late that it was probably mediated by multiple synaptic transmissions in the language system.

<教育講演 (2)―1>

てんかん発作を診て勉強しよう

白井 桂子 寺田 清人 井上 有史

(臨床神経 2012;52:857-860)

Key words : てんかん発作型, 分類, 全般発作, 焦点性発作, 局在徴候

はじめに

てんかんは「慢性的脳疾患であり、脳正常機能に反復性かつ予測不能の中断が生じる状態（てんかん発作）を主症状とする」と定義され、有病率が0.5~1%に達する比較的頻度の高い神経疾患である¹⁾。本疾患は、単一の原因による単一の疾患ではなく、様々な原因のてんかんおよびてんかん症候群を含んでいる。てんかんの年間発症例のうち、15歳~64歳が約40%、65歳以上の発症が20%を占める²⁾。また、脳血管障害の後遺症として、てんかんを発症する場合もあり、人口の高齢化が進む現状においては、患者数はさらに増加すると予想される。

てんかん発作型分類を理解することは、てんかんの正確な診断、適切な治療、的確な予後予想のための第一歩である。てんかん発作およびそれを主症状とするてんかん・てんかん症候群が診断できれば有効な抗てんかん薬の選択が可能となる。外科治療が有効なてんかんも存在する³⁾。また、てんかんによっては、予後良好で、ある年齢で発作消失が期待できる場合もある。予後不良のてんかんの場合には、発病早期に診断することにより、長期にわたる治療に備えて患者および家族への教育を開始することも可能になる。

てんかん発作型分類については、国際抗てんかん連盟 (International League Against Epilepsy, ILAE) の国際分類 (1981年)⁴⁾が現在も広く使用され、日本神経学会てんかん治

療ガイドライン⁵⁾もこの分類を用いている。本稿では、2010年にILAEから出された用語改訂の提案⁶⁾も参照しつつてんかん発作の鑑別、発作型診断についてのポイントを概説する。

てんかん発作の鑑別

てんかんの診断は必ずしも容易ではなく、「発作=てんかん」という単純な図式は成立しない。てんかんは発作時のみ臨床症状が出現し、発作間欠期には神経学的異常所見が認められない場合が多い。一方、発作をおこす疾患はてんかん以外にも存在するため、他の原因で生じた発作が誤っててんかん発作と判断される恐れもある。誤診を避けるために、次のような手順で診断するのが一般的である⁷⁾。

1. 急性症候性発作(電解質異常, 代謝異常など内科的疾患に伴うもの, 脳腫瘍, 脳炎などの急性中枢神経疾患に伴うもの, アルコール離脱, 薬剤誘発など), あるいは非てんかん発作(失神, 睡眠時行動異常, 不随意運動, 一過性脳虚血発作(TIA), 片頭痛, 心因発作など)の除外。

2. 臨床症状と脳波所見に基づく発作型の診断。

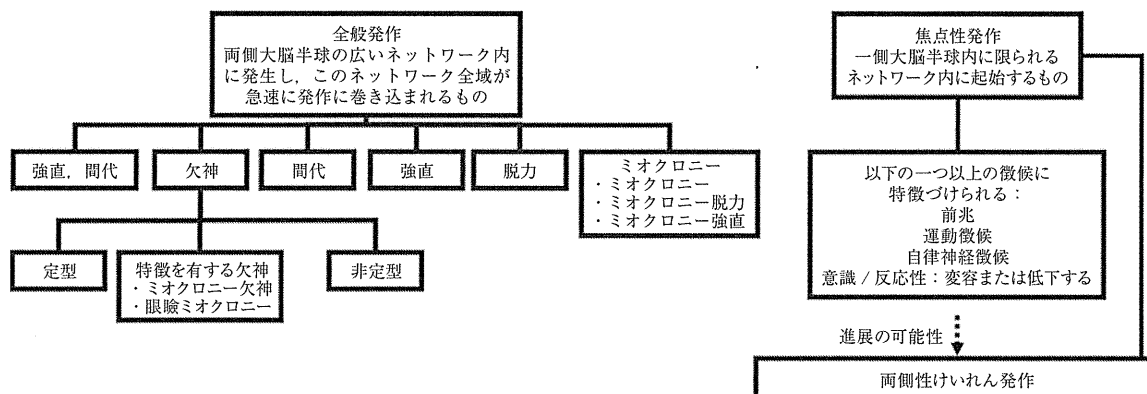
3. 発作型分類および画像所見などの検査による詳細の特定と、有効な治療法の選択

Table 1に、てんかん発作と主な非てんかん性発作の特徴を示す。てんかん発作においては発作発射による神経細胞の興奮で生じる刺激症状(陽性反応)が主体なのに対して、TIAではしびれ、麻痺、失調といった欠落症状(陰性反応)がみら

Table 1 一過性「発作」の鑑別.

	てんかん発作	TIA	失神	心因発作
年齢	全年齢	比較的高齢	全年齢	比較的若年
主な中枢神経症状	運動症状 意識減損 陽性反応	しびれ 麻痺 失調 陰性反応 (欠落症状)	めまい感 意識消失, Convulsive syncope ではけいれん	なし
一般的持続時間	20~180秒	数分~1時間以内	通常数秒	不定
周期性, 再発性	周期は様々 同様の発作反復	数日, 数週間~数カ月	年単位 同様の発作反復	反復または 様々な症状
ほかの症状	咬舌, 失禁, 発作後頭痛, 筋肉痛, 麻痺		発汗 顔面蒼白 嘔気	頭部回旋, 複雑運動, 無動など, 多様

Table 2 てんかん発作分類 (2010, 国際抗てんかん連盟).



れ、症状の持続時間、周期性、再発性にも違いがある。失神は、心原性に脳虚血が生じて強直間代発作様のけいれんをおこす場合があり (convulsive syncope)⁸⁾、臨床症状のみではてんかん発作と区別がつかず、心電図、自律神経検査が必要になることもある。心因発作の場合は、頭部や体幹の不自然な回旋、四肢の複雑運動、無反応など多様な症状が認められるが、臨床症状に対応する脳波異常を認めないことで鑑別できる。ただし、心因発作と真のてんかん発作が並存する場合もあり、注意を要する。また、心因発作は患者が自覚的に演じるのではなく無意識の表出の場合が多いという点を念頭において治療をおこなう必要がある。

てんかん発作型分類のポイント

てんかん発作であることを確認したのち、発作時臨床症状と脳波所見により、全般発作か焦点性発作かの鑑別診断をおこなう。1981年のILAE国際分類で、てんかん発作は、部分発作、全般発作、分類不能発作の3種類に大別された。その後、長時間ビデオ脳波モニタリング、皮質電気刺激検査などによる知見の蓄積に基づいた用語の見直しの試みがあり、2010年の用語改定提案では、この3分法を踏襲しつつ「部分発作」の代わりに「焦点性発作」という用語を用い、発作時意識減損については、意識の変容の有無を症状として記述する様式を提案している (Table 2)。ただし、「複雑/単純」という意識減損についての用語は、現在も継続して使用されている。

A) 全般発作

2010年の用語改定提案で、全般発作は、「両側大脳半球の広いネットワーク内に発生し、このネットワーク全域が急速に発作に巻き込まれるもの」と定義されている。脳波では、両側性かつ同期性で対称的な発作時脳波活動を認める。

全般発作は、1) 強直間代発作、2) 欠神発作、3) 間代発作、4) 強直発作、5) 脱力発作、6) ミオクローニー発作、の6種類に分類される。神経内科医が遭遇する可能性の高い1)、2)、6)の発作症状について述べる⁴⁾。

強直間代発作は、意識消失に続いて全般性の強直間代けい

れんを生じる発作である。強直相は、ほぼ全身の骨格筋の持続性の収縮で、10～20秒間持続する。典型的な肢位は、まず短時間の屈曲、続いて伸展である。屈曲は主として顔面、頸部、体幹筋の収縮によるもので、頭部、続いて体幹が前屈し、眼球上転、両肩が上がり、両上肢は肘で屈曲して挙上する。下肢帯筋が巻き込まれる場合には股関節と膝の屈曲がみられる。続いて伸展に移行し、まず頭部と体幹が後屈する。口が閉じられることにより咬舌、狭窄した声門を胸郭および腹部筋の収縮による呼吸が通過するために生じる大きな発声を認める。上肢はゆっくり下がって胸の前で交叉し、肘で回内伸展し手は拳を握る。下肢も内転伸展する。強直相からしだいに間代相に移行し、全般性左右対称性の筋攣縮と筋弛緩が交代して律動的に30秒～1分間程度反復持続し、しだいに強度、周期を減じて終息する。

欠神発作は、全般発作のひとつで、突然始まり、数秒から30秒ですみやかに終了する。動作中断が主症状であり、意識減損を伴う (単純欠神)。動作中断、意識減損に加えて眼瞼や口角に間代性運動や強い攣縮を認めたり (間代欠神)、頸部体幹筋の筋緊張減弱による頭部前屈、躯幹前屈を伴ったり (脱力欠神)、強直性筋収縮により頭部が一側に傾いたり躯幹が後屈したりする (強直欠神) こともある。定型欠神発作よりも筋緊張の変化が強い場合や発作持続時間が長い場合は非定型欠神発作に分類される。

ミオクローニー発作は、電撃的で不随意的筋収縮 (ミオクローヌス) を症状とするてんかん発作で、筋収縮の部位は両側の上肢、上肢帯であることが多いが、体幹、あるいは四肢全般の場合もある。筋収縮は単発あるいは数回の連続で、持続時間は数秒以下、意識減損を伴うこともある。ミオクローヌスはてんかん以外の疾患でも生じることがあるため、脳波でてんかん性異常活動を認めることが必要である。

B) 焦点性発作

焦点性発作は「一側大脳半球内に限られるネットワーク内に起始するもの」と定義され、発作起始の解剖学的脳領域局在により臨床症状が異なる。したがって、特徴的な臨床症状 (徴候) を確認できれば、発作が生じている大脳半球側、あるいは、

Table 3 観察のポイント.

◆感覚徴候は？	視覚性, 聴覚性, 嗅覚性, 味覚性, 体性感覚性, 上行性上腹部不快感, 疼痛
◆運動徴候は？	強直, 間代, 頭部・眼球の偏向, 頭部回旋, ミオクローヌス, 陰性ミオクローヌス, ジストニー肢位, 自動症, 麻痺・無動, 瞬目, 眼振, 発声
◆自律神経徴候は？	瞳孔散大, 頻脈, 顔面蒼白, 発汗, 分泌過多 (流涎など) 嘔気・嘔吐, 遅脈・心停止, 立毛
◆高次脳機能/感情は？	既視感, 未視感, 発作時失語, 発作時発語, 発作時夢遊状態, 発作時健忘, 恐怖, 発作時パニック
◆意識/反応性は？	意識減損 あり/なし
◆発作の進展は？	両側性けいれん あり/なし
◆発作後徴候は？	Todd 麻痺, 発作後の鼻拭い
◆発作後回復時間は？	早期/遅延

脳葉の推定が可能である⁹⁾。ただし、徴候は、発作時脳活動が symptomatogenic zone (臨床症状を生じる大脳機能領域) に波及していることを示すものではあるが、その領域が必ずしも epileptogenic zone (てんかん原性領域) と同一ではないことは注意を要する。Table 3 に、観察のポイントとなる徴候を示す。

臨床発作では、これらの徴候が単独で、または、複数出現する。本稿では、神経内科医が遭遇する可能性の高い、側頭葉、および、前頭葉に由来する発作について述べる。

側頭葉に由来する発作は内側側頭葉起始と外側側頭葉起始に大別されている。上腹部上行性不快感で始まり、動作停止、凝視、意識減損、口部自動症、上肢自動症を伴う発作は、内側側頭葉由来の発作が示唆される。一方、外側側頭葉に由来する発作では、発作起始時に、聴覚性感覚徴候、既視感、両側性けいれん発作への進展が多いなどの特徴を持つといわれているが、側頭葉の内側構造と外側構造には強い連絡があり、発作はすみやかに双方向に伝播しうするため、症状のみで両者を区別することは必ずしも容易ではない。

前頭葉に由来する発作は、概ね短時間で、連発する傾向があり、発作後の意識回復は早い、両側性けいれん発作への進展が多いなどの特徴がある。発作徴候の解剖学的局在部位については、1981年の分類では運動皮質、補足運動野、弁蓋部、背外側部、前頭極部、帯状回、眼窩前頭部の7つに区別されているが、発作症状のみからこれらの部位を鑑別するのは困難であり、現実的には、3つの群、すなわち、運動徴候を主体とする発作、補足運動発作、精神運動発作に分類すると把握しやすい¹⁰⁾。運動徴候を主体とする発作は、一側の限局した身体部位の間代、または間代強直が主徴である。上肢または顔面が多く、下肢はまれである。眼球、頭部の偏向がみられる場合、前頭眼野に発作が波及していることが示唆される。補足運動発作の主症状は、上下肢の近位筋群の収縮による強直姿勢である。通常は両側であるが一側優位の非対称性になることも多く、肩関節が外転し上肢は肘で屈曲し、股関節が外転し下肢は膝が屈曲または伸展する。精神運動発作では、様々な自動運動症状がみられる。四肢近位部と体幹を主体とした複雑かつ組織化された運動現象が認められる場合があり、自転車のペダルをこぐような両下肢の激しい反復運動や上体を左右にねじる動きをくりかえすことがある。

おわりに

てんかん発作を診察室で観察できることはきわめてまれである。また、30分間程度の外来脳波検査で発作が記録できることも少ない。臨床現場においては、問診で発作時臨床症状を詳細に聴取し、他の検査所見と合わせて診断することになるが、診療者が的確な質問をすることによってはじめて正確な情報が得られる場合がほとんどであり、てんかん発作型について、十分な理解をもつことが望まれる。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

文 献

- 1) Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005;46:470-472.
- 2) Forsgren L. Epidemiology and prognosis of epilepsy and its treatment. In: Shorvon S, Perucca E, Fish D, et al, editors. *The Treatment of Epilepsy*. 2nd ed. Massachusetts: Blackwell Science; 2004. p. 21-42.
- 3) Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, et al. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med* 2001;345:311-318.
- 4) Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981;22:489-501.
- 5) 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. てんかん治療ガイドライン 2010. 東京: 医学書院; 2010.
- 6) Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia* 2010;51:676-685.
- 7) 池田昭夫, 柴崎 浩. てんかんの診断基準・病系分類・重症度. *内科* 2000;85:1531-1536.