

日本てんかん学会ガイドライン作成委員会報告

高齢者のてんかんに対する診断・治療ガイドライン

池田昭夫※

日本てんかん学会ガイドライン作成委員会

委員長 藤原建樹、委員 池田昭夫、井上有史、亀山茂樹、須貝研司

※京都大学 医学研究科 臨床神経学分野

(606-8507) 京都市左京区聖護院川原町54

## 1)はじめに

てんかんは、特発性の場合も症候性の場合も小児・若年者での発症が多い。一方、加齢に伴う様々な中枢神経疾患の病態は、高齢者で新たに発症する症候性てんかんの原因となり、若年者とは異なる病態とそれに基づく加療を必要とする。高齢者の増加にともない、高齢発症のてんかん患者が増加するだけでなく<sup>1, 2)</sup>、若年発症者の加齢・高齢化による高齢者の患者数も増加することになる。WHOによる高齢者の定義は65才以上を指し、65-74才を前期高齢者、75-84才を中期高齢者、85才以上を後期高齢者と呼び、本稿では65才以上の場合を高齢者のてんかんと称する。

通常、てんかん原性は加齢に伴い一般的に低下すると言われているが、若年時に比較して、発作態様の変化や加齢に伴う他の身体疾患の合併に伴い、抗てんかん薬の選択を考慮する必要があること、また若年発症時から処方されてきた処方量の調整が必要になることなど、高齢者特有の問題点が数多く指摘される。本ガイドラインでは、これらに関して、高齢発症のてんかんと、若年でてんかんを発症後に高齢化した場合について、指針と解説を記していく。

## 2) 病因・発症率の世界的傾向

全世界のてんかんの病因は、外傷・中枢神経感染症・周産期障害の順であり、高齢者人口が多い先進諸国では、頭部外傷・脳血管障害・脳腫瘍の順である。70才以上ではてんかんの発症率も急激に増加する。

## 解説

2005年の WHO による統計によると、149カ国の全年齢層のてんかんの病因の集計（各国の病因の上位5項目を全体集計した結果）では、8病因（頭部外傷、中枢神経感染症、周産期障害、脳血管障害、特発性、脳腫瘍、先天異常、寄生虫感染）のうち、外傷、中枢神経感染症、周産期障害の順で主な病因を占める。国民総所得が高水準32カ国（高齢者の比率が高い人口構成を示す）の統計では、頭部外傷、脳血管障害、脳腫瘍の順であった<sup>3)</sup>。

過去の多数の疫学研究では、てんかんの年間発症率は、全年齢で1年間人口10万人あたり25-70人であり、欧米諸国の統計では70才以上での発症率は10才以下よりも高く、70才以上では100人以上、80才以上では150人以上となる<sup>1,2)</sup>。60歳以降のてんかん有病率は1.5%と、加齢に伴い増加する<sup>4)</sup>。

### 3) 病因・症状・診断の特徴

1) 病因として、脳血管障害、頭部外傷、アルツハイマー病（神経変性疾患）、脳腫瘍、薬剤性などの症候性が主体で、特に脳血管障害が重要である。

2) 発作症状は非けいれん性が多く、軽微でかつ多彩であり、意識障害、失語、麻痺などを呈する。発作後もうろう状態が遷延することがある。

3) 初回発作後の再発率が高い。

4) 全般強直間代発作に伴う急性冠不全の合併に注意する。

## 解説

### 3-1) 病因

てんかんの原因は若年者とは異なり、脳血管障害(30-40%)、次いで頭部外傷、アルツハイマー病(神経変性疾患)、脳腫瘍などが挙げられるが、1/3の場合は明らかな原因は不明のことが多い<sup>5,6)</sup>。脳血管障害発症から1年以内の発作の発症の危険率は一般人口の23倍になる<sup>7)</sup>。

### 3-2) 発作型:

非けいれん発作が少なくないため、診断が時に困難である場合が多い。複雑部分発作では自動症は余り目立たず、単純部分発作が先行することも少ない。発作後のもうろう状態も遷延することが多く、数時間から数日単位に至ることがある。これは、脳血管障害が内側側頭葉よりも側頭葉外(特に前頭葉)にはるかに出現しやすいために、非高齢者で最も多い内側側頭葉由来の複雑部分発作とは異なる臨床症状を呈してくる<sup>5,8)</sup>。このような、むしろ軽微なあるいは若年者と床なる発作症状が診断を困難にしている。

全般強直間代発作のみは全体の1/4の場合に相当し、若年者(65%)より少ない。若年者に比較して高齢者では初回発作後の再発率が高い(66-90%)ことから、初回発作後に治療を開始することが多い。また、発作重積に伴う急性心筋梗塞の合併だけでなく、稀に単発の大発作に伴う急性冠不全症候群の報告や、たこつぼ型心筋症の合併の報告があり、冠不全の状態の患者では、大発作の予防を計る必要と、発作後は心機能を含めた全身状態の把握が肝要である。<sup>9,10,11,12)</sup>

稀に特発性全般てんかん(IGE)や前頭葉てんかんで非けいれん性重積を示す。若年期で発症して一旦緩解していた状態からの再出現あるいは中年期以降でのIGEの発症があり、とくに女性で60歳以降での報告がある。全般強直間代発作、ミオクロニー発作、非けいれん性もうろう状態を示し、幻覚状態や反応性の変動などを示す<sup>4, 13, 14)</sup>。

### 3-3) 診断の注意点

- i) 軽微な発作症状が診断を困難にすることがあり、また発作後もうろう状態が長く、数日間持続することがある。
- ii) 発作症状が多様であり、多くの鑑別診断を考慮する必要がある。

てんかん発作の症状として、軽微な意識障害(confusion)、失語、麻痺などの多様な症状をきたすが、これらは以下のように、様々な非てんかん性の病態でひきおこされることがあり、てんかん発作との鑑別が重要である。軽微な意識障害としては、心不全、片頭痛、薬物中毒(睡眠薬など)、感染症、敗血症、脳炎、発熱性疾患、代謝性脳症、失神、精神科疾患(うつ、解離性障害など)、一過性全健忘、認知症(びまん性レビー小体病など)などが挙げられる<sup>4)</sup>。失語発作に類似した失語症状は、言語野の脳梗塞で出現し、運動麻痺性部分発作は、稀ではあるが、脳梗塞のうち一過性脳虚血発作(TIA)との鑑別が重要である<sup>15, 16)</sup>。また、各種の急性症候性発作を来す病態は、高齢者に限らず重要な鑑別となり、代表的なものを表に記す<sup>4)</sup>。(表)

### 4) 治療

- 1) 治療開始は、高齢者では初回発作後の再発率が高いことを考慮する。
- 2) 高齢者に伴う特有の問題を把握して、個々の患者のてんかん分類、合併症、併用薬を十分に考慮して、副作用の少ない、特に薬剤相互作用が少ない抗てんかん薬を選択して、少量から漸増使用する。
- 3) 従来薬のカルバマゼピン(CBZ)、フェニトイン(PHT)、バルプロ酸(VPA)は、副作用、薬物相互作用を勘案して、少量から漸増使用する。
- 4) 発作抑制-投与継続率を考慮すると部分発作では、ラモトリギン(LTG)、ガバペンチン(GBP)、CBZの順に推奨され、内科的合併症がある場合は、上記のうちのCBZよりもlevetiracetam (LEV)が推奨される。トピラマート(TPM)は、高齢者では若年者より少量で効果がある。
- 5) 若年発症からの継続加療では、薬剤の特徴を考慮して投与量を調節する。
- 6) 高齢者に特有な治療中止基準はない。

## 解説

### 4-1) 原則<sup>17)</sup>

治療においては、原則として以下のように、高齢者に伴う問題点を常に考慮する。

- i) 抗てんかん薬の副作用症状が、他の合併症の症状あるいは他の投薬の影響と判別が困難な場合がある、
- ii) 患者自身が症状や治療効果を的確に把握できないことがあり、家族や医療従事者

の十分な注意が必要である、

iii) 加齢に伴う抗てんかん薬の効果、治療帯域、薬理学的動態が複雑化する、

iv) 抗てんかん薬の選択は、合併症や併用治療薬を十分に考慮する。

#### 4-2) 薬物治療<sup>18)</sup>

てんかんの治療における薬物選択は、単に発作を抑制するだけではなく、様々な患者の要因を考慮して治療方策を立てる必要があり、以下、1) 発作分類・てんかん分類、2) 患者が有する身体的合併症状(例えば、神経学的、精神科的、内科的症状)、3) 併用薬物の影響、の3要因を常に考慮する。発作抑制効果は、通常推奨される血中濃度の下限あるいはそれ以下で、ほとんどの患者で達成される報告がある<sup>19)</sup>

##### i) エビデンスレベルの高い研究

高齢者の抗てんかん薬治療に関しては、4件の二重盲検無作為化研究<sup>20, 21, 22, 23)</sup>と、少数の小規模研究がある<sup>25, 26, 27, 28)</sup>。

65才以上の新規発症のてんかん患者593名を対象とした12ヶ月間の前方視的な無作為化研究がなされた。発作抑制-投与継続率(seizure free-retention rate)を、発作抑制効果と耐用性の両者を反映する指標として用いると、LTG、GBP、CBZの3者の比較では、LTGとGBPが優れ、発作の抑制率には差異はなかった。患者は平均72才、1/3ヶ月以上の発作頻度を有して、複雑部分発作(43%)、全般強直間代発作、単純部分発作、全般発作と部分発作を有しており、病因は脳梗塞(30%)、動脈硬化(16%)、頭部外

傷(7%)、不明(24%)からなり、平均7剤の併用薬を内服している状況で、CBZ 600mg/日 GBP 1500mg/日、LTG 150mg/日の3剤を比較した<sup>20)</sup>。開始後3ヶ月、6ヶ月、12ヶ月での発作抑制-投与継続率は、LTGが49.7%、37.2%、36.0%、GBPが43.3%、33.0%、23.3%、CBZが36.0%、28.9%、22.8%であった。

65才以上で少なくとも2回の非誘発性の部分発作か全般強直間代発作を呈した患者群をLTG(73名、維持量100mg/日)と徐放製剤のCBZ(67名、維持量400mg/日)で、4週間の漸増期間を含む40週間の投与継続率で最終評価を行った。LTGは73%、CBZは67%で有意差はなかった。減量を必要とする副作用の発現率はLTGは14%、CBZは25%であった<sup>21)</sup>。

同様に、平均年齢77才を対象とした150名のLTG(維持量100mg/日)とCBZ(維持量400mg/日)の24週間の比較研究では、発作の抑制率は両者で差異がなかったが、プロトコール脱落となる副作用はLTGは18%、CBZは42%で、特に皮疹と眠気の発現率は、有意にLTGがCBZより低かった(3% vs.19%)(12% vs. 29%)<sup>22)</sup>。

トピラマート(TPM)に関する二重盲検無作為化研究では、単剤療法としてのTPM50mg投与群と200mg投与群では発作抑制に差異はなく、多剤併用療法では200mg投与群で抑制率が高かった。副作用による脱落率はいずれも18%で差異はなかった<sup>25)</sup>。平均69才以上の107名を対象とした1年間の非盲検試験では、TPM98mgの単剤群と153mgの多剤併用群で、78%の患者で発作抑制が50%以上、40%で発作が消失した<sup>26)</sup>。65才以上の43名を対象とした7ヶ月以上の非盲検試験では、TPM100mgで、87%の患者で発作抑制が50%以上、64%で発作が消失した<sup>23)</sup>。

LTG に関して13件の臨床試験での高齢者の耐用性をまとめたメタ解析では、65才以上の208名を対象として、LTG146名(単剤では100mg、併用では300mg)、CBZ53名、PHT9名を比較した。副作用は LTG49%、CBZ72%、PHT89%で、眠気、皮疹、頭痛が約半分の出現率であった<sup>28)</sup>。

LEV に関しては60才以上の14名を対象とした6ヶ月以上の非盲検試験では、LEV500-3000mg(平均1839mg)の投与量で、61%で発作が消失した<sup>27)</sup>。Oxcarbazepine (OXC)に関しては、65才以上の19名の層別解析で14ヶ月以上の非盲検試験では、低・中用量の OXC(約900mg)で、74%で発作が消失した<sup>25)</sup>。

## ii) エキスパートオピニオン

健常高齢者と合併症を持つ高齢者では、抗てんかん薬の選択が異なる。2005年の米国のエキスパートオピニオンの集計では、健康な高齢者の部分てんかんにおいては、LTG、LEV、GBP、CBZ の順に推奨され、内科的合併症を有する高齢者においては、LEV、LTG、GBP の順に推奨された<sup>29)</sup>。

## iii) 高齢者における個々の薬剤の特異性

iii-1) CBZ は、加齢に伴いクリアランスが20-40%低下する。薬剤相互作用による血中濃度への影響、認知機能への影響、低 Na 血症(特に高血圧症での塩分制限や利尿薬を内服時には十分な注意を要する)、心伝導系の副作用などが高齢者の加療で懸念される<sup>30)</sup>。

iii-2) PHT は、血中でのアルブミン結合率が高齢者では90%から80%と減少してかつ高齢者では低アルブミン血症傾向となり、副作用が発現しやすくなる。その他に骨折の合併<sup>31)</sup>や、CBZで指摘された同様の副作用が懸念される<sup>30)</sup>。若年者の定常状態の投与量5mg/kgより少なく、3mg/kgが推奨され、投与量を調節するときは10%以下の量で変更することが望ましい<sup>32)</sup>。SSRI系の抗うつ薬はCYP2C代謝系を抑制して血中濃度の上昇をもたらさう<sup>33)</sup>。

iii-3) VPA は、部分発作あるいは2次性全般化発作に対してCBZと同等あるいはやや弱い効果を示すために<sup>34)</sup>、高齢者においてCBZが選択できない場合は代替薬として考慮される。また限られた既報告では高齢者において、血中のアルブミン結合率が減少して、かつ半減期が延長して、投与スケジュールの調整が必要となる。3年以上に渡り1日平均700mgの投与量で5%の患者でパーキンソン症候群の報告がある<sup>35,36)</sup>。フェノバルビタール(PB)は鎮静作用、認知機能の悪化、うつ症状の悪化がある<sup>32)</sup>。

iii-4) GBP は薬物相互作用がなく、他剤併用中の高齢者には有用である。腎機能障害でのクリアランスの低下などがあり、後期高齢者や内科疾患の合併時には注意を要し、また鎮静作用にも注意を要する<sup>30)</sup>。TPM は認知機能への影響と薬物相互作用(CYP2C19を抑制する)があり、PHTの血中濃度が上昇することがあり、併用時には注意を要する。LTG はグルクロン酸抱合での肝代謝であり加齢によるクリアランスの低下がない。VPAとの併用でLTGの血中濃度は上昇する。一方、PHT, CBZ, PBはLTGの血中濃度を低下させる。CBZに比較して皮疹や眠気の副作用が軽度である<sup>22)</sup>。

2000年以降に本邦で上市された新規抗てんかん薬は、現時点では併用処方<sup>36)</sup>の用法で認可されていて、注意が必要である。

#### 4-3) てんかん外科

日本てんかん学会のガイドライン<sup>37)</sup>のてんかん外科に関する指針<sup>37)</sup>、新皮質てんかんの外科治療ガイドライン<sup>38)</sup>では、高齢者を除外する記載はない。文献検索で65才以上の難治てんかん患者を主な対象としたてんかん外科の研究報告はない。過去のてんかん外科の報告で若年者と年長者を比較した研究では<sup>39)</sup>、難治の側頭葉てんかんに対する側頭葉切除術の効果を、50才未満の340名と50才以上15名(50-66才で平均51.9才、うち5名は59才より高齢で手術施行)で比較した。その結果、発作の抑制率は75.6%、52%で若年者群で有意に高かったが、年長者群では神経心理検査とADLの悪化はなかった。今後更なる高齢化社会を迎えるにあたり、適応に関する検討が期待されるが、単に年齢のみで手術適応外とみなされる必要はない。

表:高齢者のてんかん発作との鑑別となる病態 (文献4より改変引用)

- |           |   |
|-----------|---|
| 1) 心血管障害  | 失神、けいれん性失神、心不全、不整脈、など                   |
| 2) 脳血管障害  | 一過性脳虚血発作(軽度の意識障害を伴う場合)、など               |
| 3) 片頭痛    | 脳底型片頭痛、など                               |
| 4) 薬物中毒   | アルコール離脱、各種中枢神経作用薬、など                    |
| 5) 感染症    | 急性脳炎、慢性脳炎、寄生虫感染症、敗血症など                  |
| 6) 代謝性疾患  | 低血糖、高血糖、電解質異常、甲状腺機能障害、ポルフィリア、高炭酸血症、など   |
| 7) 睡眠異常症  | レム睡眠異常症、周期性四肢運動障害、夢遊症、夜驚症、など            |
| 8) 精神科的疾患 | 心因性非てんかん性発作、うつ病、解離性障害、遁走、双極性障害、不安神経症、など |
| 9) 一過性全健忘 | (反復することもある)                             |
| 10) 認知症   | アルツハイマー病、など(症状の変動を示す場合)                 |

## 引用文献

- 1) Hauser WA, Banerjee PN: Incidence and prevalence, In: Epilepsy: a comprehensive textbook, 2nd edition, Engel JJr, Pedley T, eds, pp45–56, 2008, LWW, Philadelphia, 2008.
- 2) Olafsson E, Ludvigsson P, Gudmundsson G, Hesdorffer D, Kjartansson O, Hauser WA. Incidence of unprovoked seizures and epilepsy in Iceland and assessment of the epilepsy syndrome classification: a prospective study. *Lancet Neurol.* 2005; 10:627–34.
- 3) Epilepsy Atlas, epilepsy care in the world, WHO, Switzerland, 2005
- 4) Ramsay RE, Macias FM, Rowan AJ: Diagnosing of epilepsy in the elderly. *Int Rev Neurobiol*, 2007; 81; 129–151.
- 5) Ramsay RE, Rowan AJ, Pryor FM: Special considerations in treating the elderly patient with epilepsy. *Neurology* 2004; 62(Suppl 2):S24–9.
- 6) Hauser WA, Hesdorffer DC : Epilepsy, Frequency, Causes and Consequences. New York, Demos Publications, pp1–51, 1990.
- 7) So EL, Annegers JF, Hauser WA, O'Brien PC, Whisnant JP: Population-based study of seizure disorders after cerebral infarction. *Neurology* 1996; 46:350–5.
- 8) Cloyd J, Hauser W, Towne A, Ramsay R, Mattson R, Gilliam F, et al: Epidemiological and medical aspects of epilepsy in the elderly. *Epilepsy Res.* 2006; 68: Suppl 1:S39–48.
- 9) Nei M, Ho RT, Sperling MR. EKG abnormalities during partial seizures in refractory

- epilepsy. *Epilepsia* 2000, 41:542–548.
- 10) Dixit S, Castle M, Velu RP, Swisher L, Hodge C, Jaffe AS: Cardiac involvement in patients with acute neurologic disease: confirmation with cardiac troponin I. *Arch Intern Med* 2000; 160:3153–3158.
  - 11) Sakuragi S, Tokunaga N, Okawa K, Kakishita M, Ohe T: A case of takotsubo cardiomyopathy associated with epileptic seizure: reversible left ventricular wall motion abnormality and ST-segment elevation. *Heart Vessels*. 2007; 22:59–63.
  - 12) Chin PS, Branch KR, Becker KJ: Myocardial infarction following brief convulsive seizures. *Neurology* 2004; 63; 2453–2454.
  - 13) Loiseau J, Crespel A, Picot M-C, Duchli B, Ayrivlli N, Jallons P, et al: Idiopathic generalized epilepsy of late onset, *Seizure* 1999; 7: 485–487.
  - 14) Belafsky MA, Rosman NP, Miller P, Waddell G, Boxley-Johnson J, Delgado-Escueta AV: Prolonged epileptic twilight states: continuous recordings with nasopharyngeal electrodes and videotape analysis. *Neurology* 1978; 28:239–45.
  - 15) Noachtar S, Lüders HO: Focal akinetic seizures as documented by electroencephalography and video recordings. *Neurology* 1999; 53:427–29.
  - 16) Matsumoto R, Ikeda A, Hitomi T, Aoki T, Hanakawa T, Miki Y, et al: Ictal monoparesis associated with lesions in the primary somatosensory area. *Neurology* 2005; 65:1476–78.
  - 17) Leppik IE: Epilepsy in the elderly, *Epilepsia* 2006; 47(suppl.1): 65–70.

- 18) Werhahn KJ: Epilepsy in the elderly. *Dtsch Arztebl Int*, 2009; 106:135–42.
- 19) Cameron H, Macphee GJ: Anticonvulsant therapy in the elderly, a need for placebo controlled trials. *Epilepsy Res* 1995; 21: 149–57.
- 20) Rowan AJ, Ramsay RE, Collins JF, Pryor F, Boardman, KD, Uthman BM, et al: New onset of geriatric epilepsy. A randomized study of gabapentin, lamotrigine, and carbamazepine. *Neurology* 2005; 64: 1868–1873.
- 21) Saetre E, Perucca E, Isojärvi J, Gjerstad L; LAM 40089 Study Group: An international multicenter randomized double-blind controlled trial of lamotrigine and sustained-release carbamazepine in the treatment of newly diagnosed epilepsy in the elderly. *Epilepsia* 2007; 48:1292–302.
- 22) Brodie MJ, Overstall PW, Luigi Giorgi L, The UK Lamotrigine Elderly Study Group: Multicentre, double-blind, randomised comparison between lamotrigine and carbamazepine in elderly patients with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Res* 1999; 37, 81–87, 1999
- 23) Groselj J, Guerrini R, Van Oene J, Lahaye M, Schreiner A, Schwalen S: Experience with topiramate monotherapy in elderly patients with recent-onset epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2005; 112:144–50.
- 24) Ramsay RE, Uthman B, Pryor FM, Rowan AJ, Bainbridge J, Spitz M, et al: Topiramate in older patients with partial-onset seizures: a pilot double-blind, dose-comparison study. *Epilepsia* 2008; 49: 1180–5.

- 25) Dogan EA, Usta BE, Bilgen R, Senol Y, Aktekin B: Efficacy, tolerability, and side effects of oxcarbazepine monotherapy: a prospective study in adult and elderly patients with newly diagnosed partial epilepsy. *Epilepsy Behav* 2008; 13: 156–61.
- 26) Stefan H, Hubbertz L, Peglau I, Berrouscho J, Kasper B, Schreiner A, et al, on behalf of the TOP–GER–13 investigators: Epilepsy outcomes in elderly treated with topiramate. *Acta Neurol Scand* 2008; 118: 164–74.
- 27) Alsaadi TM, Koopmans S, Apperson M, Farias S: Levetiracetam monotherapy for elderly patients with epilepsy. *Seizure* 2004; 13: 58–60.
- 28) Giorgi L, Gomez G, O'Neill F, Hammer AE, Risner M: The tolerability of lamotrigine in elderly patients with epilepsy. *Drugs Aging* 2001; 18: 621–30.
- 29) Karceski S, Morrell MJ, Carpenter D: Treatment of epilepsy in adults: expert opinion, 2005. *Epilepsy & Behavior* 2005; 7: S1–S64.
- 30) Leppik IE, Cloyd JC: General principles, epilepsy in the elderly. In: *Antiepileptic drugs*, 5<sup>th</sup> edition, Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, Perucca E, eds, pp153–158, LWW, Philadelphia, 2002.
- 31) Bohannon AD, Hanlon JT, Landerman R, Gold DT: Association of race and other potential risk factors with nonvertebral fractures in community-dwelling elderly women. *Am J Epidemiol.* 1999; 149:1002–9.
- 32) Leppik IE, Birnbaum AK: Drug treatment in the elderly, In: *Epilepsy: a comprehensive textbook*, 2nd edition, Engel JJr, Pedley T, eds, pp1269–1277, LWW, Philadelphia, 2008.

- 33) Nelson MH, Birnbaum AK, Remmel RP: Inhibition of phenytoin hydroxylation in human liver microsomes by several selective serotonin reuptake inhibitors. *Epilepsy Res* 2001; 44: 71–82.
- 34) Mattson RH, Cramer JA, Collins JF: A comparison of valproate with carbamazepine for the treatment of complex partial seizures and secondarily generalized tonic–clonic seizures in adults. *N Engl J Med* 1992;327:765–71.
- 35) Jamora D, Lim SH, Pan A, Tan L, Tan EK: Valproate–induced Parkinsonism in epilepsy patients. *Mov Disord.* 2007; 22:130–3.
- 36) Ristić AJ, Vojvodić N, Janković S, Sindelić A, Sokić D: The frequency of reversible parkinsonism and cognitive decline associated with valproate treatment: a study of 364 patients with different types of epilepsy. *Epilepsia* 2006; 47:2183–5.
- 37) 亀山茂樹、日本てんかん学会ガイドライン作成委員会：新皮質てんかんの外科治療ガイドライン、てんかん研究、2005;23: 167–170.
- 38) 三原忠紘、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指針、てんかん研究、2008; 26: 114–118.
- 39) Sirven JI, Malamut BL, O’ Connor MJ, Sperling MR: Temporal lobectomy outcome in older versus younger adults *Neurology*, 2000; 54: 2166 – 2170.