

第5章 薬剤抵抗性てんかんへの対応

co 5-1

薬剤抵抗性てんかんの定義はなにか

要約

医学的な意味での薬剤抵抗性てんかんとは、そのてんかんに対し適切とされる抗てんかん薬を単剤あるいは多剤併用で副作用がない範囲の十分な血中濃度で2剤試みても一定期間（1年以上もしくは治療前の最長発作間隔の3倍以上の長いほう）発作を抑制できないてんかん、と定義される。

解説

抗てんかん薬で発作を抑制できないてんかんがすべて難治てんかんではなく、そのなかの一部が難治てんかんなので、前版では「難治てんかん」となっていたが、2018年版では「薬剤抵抗性」という語を採用した。年に数回起こっても生活を妨げない軽い発作であれば薬剤抵抗性ではあるが、難治てんかんとはいわない。抗てんかん薬で発作を抑制できない場合でも年に1~2回の発作であれば手術適応にはならないが、月に1~2回であれば手術を考慮する難治てんかんとなる。

薬剤抵抗性てんかんの定義は目的によって異なり、普遍的な定義は存在しないが、国際抗てんかん連盟 (ILAE) は、種々の場面で適用できるように、上記の定義を提唱している¹⁾。この定義は臨床場面だけでなく、治験や臨床研究のデザイン策定や、速やかに専門施設に紹介するのに役立つようにすることを目的としており、2種類の適切な量の適切な抗てんかん薬で発作が止まらなければ専門施設に紹介するように推奨している。

2剤という根拠は、思春期以降の1,098例の未治療のてんかんでは、発作の抑制は、1番目の抗てんかん薬で50%、2番目の薬の単剤または併用で13%、3番目以降9番目までの薬の単剤または併用では5%のみであり、2種類の抗てんかん薬の単剤あるいは併用療法の後にさらなる薬物治療で発作が抑制される可能性は乏しいので、2種類の適切な薬剤の単剤または併用療法で効果がなければ薬剤抵抗性とと考えてよい²⁾。

1年以上という根拠は、地域調査で過去2年間に1回以上の発作があると精神症状や生活上の不利益など種々の影響を受けることと、多くの国で運転免許の取得には1年以上発作がないことが要件になっていることである。しかし、思春期以降の未治療のてんかん780例の長期追跡（2~22年、中央値6.1年）では、最終観察時に1年以上発作が抑制された462例のうち、治療開始1年以内に74%、2年目に11%が抑制されており、2年間の治療でも抑制されない場合は薬剤抵抗性の可能性が高くなり、抗てんかん薬2種類で抑制困難というだけでなく、2年以上治療しても発作があるてんかん³⁾、という治療期間の定義もある。

ただし、小児では必ずしも当てはまらず、3剤以上で抑制される場合も少なくない。613例

の小児てんかんを前向きに最長13年（中央値9.7年）観察したコホートでは、2剤で抑制できなかった128例に3剤目以降を試み（中央値3剤）、1～14年（中央値10.1年）治療すると57%はこの期間中に少なくとも1年以上発作が抑制され、38%は最終観察時に1年以上発作が抑制されており⁴⁾、2剤で抑制されない、1～2年で抑制されないだけでは薬剤抵抗性とは規定しがたい。

日本てんかん学会のガイドラインでは、外科適応を考慮するための薬剤抵抗性てんかんの基準として、2～3種類の適切な薬でも発作が2年以上抑制されない場合とされている⁵⁾。

なお、薬剤抵抗性てんかんには、診断の誤りなどによる見せかけの薬剤抵抗性てんかんも多いことに注意を要する（後述の56頁 **CQ5-3** を参照）。

文献

- 1) Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, et al. Definition of drug resistant epilepsy : consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010 ; 51(6) : 1069-1077.
- 2) Brodie MJ, Barry SJ, Bamagous GA, et al. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. *Neurology*. 2012 ; 78(20) : 1548-1554.
- 3) Hitiris N, Mohanraj R, Norrie J, et al. Predictors of pharmacoresistant epilepsy. *Epilepsy Res*. 2007 ; 75(2-3) : 192-196.
- 4) Berg AT, Levy SR, Testa FM, et al. Remission of epilepsy after two drug failures in children : a prospective study. *Ann Neurol*. 2009 ; 65(5) : 510-519.
- 5) 三原忠紘, 藤原建樹, 池田昭夫, 他. てんかん外科の適応に関するガイドライン. *てんかん研*. 2008 ; 26(1) : 114-118.

検索式・参考にした二次資料

PubMed 検索 : 2015年6月29日

(((難治/AL and (てんかん/TH or てんかん/AL)) and (定義/AL or (分類/TH or 分類/AL))) and (DT=2008:2015 and PT=会議録除く)) = 27件

医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった。

成人の真の薬剤抵抗性てんかんにはどのようなものがあるか

要約

MRIなどで頭蓋内病変（脳血管障害，脳形成異常，腫瘍，海馬硬化，脳炎・脳症後，全身性疾患など）がある症候性部分てんかん，側頭葉てんかんをはじめとする潜因性部分てんかん，歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症（DRPLA）などの変性・代謝疾患に伴う症候性全般てんかん，Lennox-Gastaut 症候群など小児期発症で成人まで抑制できなかった種々のてんかん，および自己免疫性脳炎関連てんかんは薬剤抵抗性である。

解説

16歳以上の外来患者 2,200 例（部分てんかん 1,369 例，全般てんかん 473 例，未決定てんかん 358 例）を 1～7 年間治療して発作予後が判定できた 1,696 例のうち，発作が 1 年以上抑制されたものは 45% であり，てんかん分類でみると，症候性（てんかんの原因が明らか）または潜因性（てんかんの原因があると疑われるが明らかでない）全般てんかん 27%，特発性全般てんかん 82%，症候性部分てんかん 35%，潜因性部分てんかん 45%，海馬硬化を伴う部分てんかん 11% であった。部分てんかんのなかでは，側頭葉てんかんで 20%，側頭葉外てんかんで 36% であるが，側頭葉てんかんでも海馬硬化を伴う場合は 10% であるのに対し海馬硬化を伴わない場合は 31% であり，海馬硬化を伴わない側頭葉てんかんは側頭葉外てんかんと差はなかった。発作抑制率が低い病因は，海馬硬化，二重病変（海馬硬化+他の病変），脳形成異常であり，それぞれ 11%，3%，24% であった¹⁾。

思春期以降の部分てんかん 550 例に前方視的に薬物療法を行って，最終観察時に 1 年以上発作が抑制されていたのは 312 例（57%）で，発作抑制の割合は，内側側頭葉硬化 42%，脳動静脈奇形 78%，脳梗塞 67%，脳腫瘍 63%，グリオーシス 57%，脳萎縮 55%，皮質形成異常 54% であり，内側側頭葉硬化が最も難治であった。症候性部分てんかんと潜因性部分てんかんでは発作抑制率に差はなかった²⁾。平均 16 年経過観察された平均 28.6 歳の Lennox-Gastaut 症候群では，発作が抑制されたのは 5% にすぎない³⁾。

思春期以降の未治療のてんかんで治療開始後長期追跡（2～22 年，中央値 6.1 年）した 780 例のうち，最終観察時に 1 年以上発作が抑制されない 318 例（41%）では，①症候性または潜因性てんかん，②治療開始前の発作回数が 10 回以上，③てんかんの家族歴，熱性けいれんの既往，頭部外傷後てんかん，④怠薬など抗てんかん薬の服用が不規則，⑤治療前または治療中の精神科的合併症（特にうつ病）がある場合が多く⁴⁾，これらがあれば薬剤抵抗性てんかんになる可能性が高い。

自己免疫性辺縁系脳炎，抗 NMDA 受容体脳炎などの自己免疫性脳炎関連てんかんの一部はきわめて薬剤抵抗性で免疫療法を要し⁵⁾，さらに，てんかんではないが心因性非てんかん性発作もきわめて薬剤抵抗性であって，診断と治療に苦慮する。

文献

- 1) Semah F, Picot MC, Adam C, et al. Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? *Neurology*. 1998 ; 51(5) : 1256-1262.
- 2) Stephan LJ, Kwan P, Brodie MJ. Does the cause of localization-related epilepsy influence the response to antiepileptic drug treatment? *Epilepsia*. 2001 ; 42(3) : 357-362.
- 3) Yagi K. Evolution of Lennox-Gastaut syndrome : a long-term longitudinal study. *Epilepsia*. 1996 ; 37(Suppl 3) : 48-51.
- 4) Hitiris N, Mohanraj R, Norrie J, et al. Predictors of pharmacoresistant epilepsy. *Epilepsy Res*. 2007 ; 75(2-3) : 192-196.
- 5) Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Dalmau J. Encephalitis and antibodies to synaptic and neural cell surface proteins. *Neurology*. 2011 ; 77(2) : 179-189.

検索式・参考にした二次資料

PubMed 検索 : 2015 年 6 月 29 日

(((難治/AL and (てんかん/TH or てんかん/AL)) and (定義/AL or (分類/TH or 分類/AL))) and (DT=2008:2015 and PT=会議録除く)) = 27 件

小児の薬剤抵抗性てんかんにはどのようなものがあるか

要約

West 症候群などの乳幼児期発症のてんかん性脳症，脳形成異常，4p- 症候群などの染色体異常，結節性硬化症などの神経皮膚症候群，脳炎・脳症後，重症新生児仮死などの低酸素性虚血性脳症後，脳変性・代謝性疾患に伴うてんかん，自己免疫性脳炎関連てんかんは薬剤抵抗性である。

解説

1. 薬剤抵抗性要因

新たに診断された小児てんかん 381 例の診断 2 年後における薬剤抵抗性てんかん症例は 75 例 (19.7%) であり，神経画像異常，診断時の神経学的異常，焦点性発作があると薬剤抵抗性であった。この薬剤抵抗性症例を平均 11.7 年長期治療しても 49% は依然として薬剤抵抗性であり，その要因は神経画像異常であった¹⁾。459 例の小児てんかんを 2~14 年 (平均 7.5 年) 治療し，薬剤抵抗性は 87 例 (19%) であり，4 歳未満，発達遅滞または運動障害，脳の構造異常，特異的症候群がその要因であった²⁾。

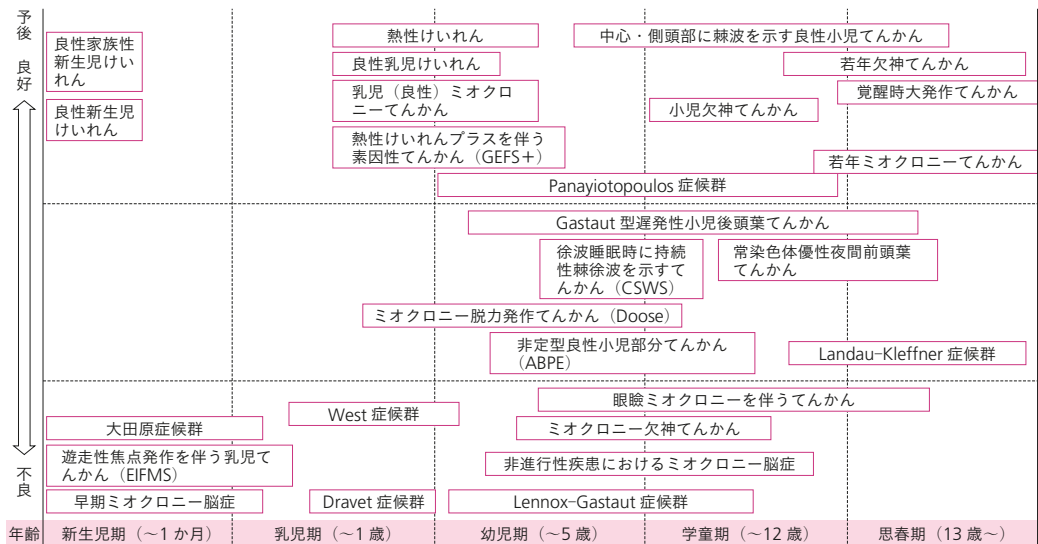


図 1 | 小児の年齢と特異的てんかん症候群

[Bureau M, Genton P, Dravet C, et al. eds. Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. Montrouge : John Libbey Eurotext, 2012./Duchowny M, Cross JH, Arzimanoglou A eds. Pediatric Epilepsy. New York, McGraw Hill, 2013. より作成]

2. てんかん症候群および基礎疾患と薬剤抵抗性³⁾

小児には発症年齢に応じた特有の薬剤抵抗性てんかん^{4,5)}、乳児期発症のてんかん性脳症（早期ミオクロニー脳症、大田原症候群、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん、West 症候群、Dravet 症候群など）、幼児期発症のてんかん性脳症（Lennox-Gastaut 症候群、非進行性疾患におけるミオクロニー脳症、ミオクロニー欠神てんかん）はきわめて薬剤抵抗性であり、発作は West 症候群で約 50%が長期抑制される以外は抑制されることはほぼない。

成人と同様に限局性皮質形成異常は薬剤抵抗性であるが、小児特有のものとして、片側巨脳症、滑脳症、全前脳胞症に伴うてんかんは激烈であり、発作が抗てんかん薬で抑制されることはない。

染色体異常のなかでは環状 20 番染色体症候群は抑制されることはなく、4p- 症候群（Wolf-Hirschhorn 症候群）もきわめて薬剤抵抗性である。

神経皮膚症候群のなかでは、Sturge-Weber 症候群、線状母斑症候群に伴うてんかんは抑制されない。結節性硬化症は非常に高頻度（約 85%）にてんかんを伴い、West 症候群が多い。結節性硬化症による West 症候群はジガバトリンにはよく反応するものの、他の抗てんかん薬では抑制されにくい。

脳炎・脳症や髄膜炎、重症新生児仮死などの低酸素性虚血性脳症による脳の破壊性病変を伴うてんかん、DRPLA、Krabbe 病、神経セロイドリポフスチン症、GLUT-1 欠損症などの神経変性疾患、代謝性神経疾患など脳の神経変性が起こる疾患に伴うてんかんは薬剤抵抗性であり、自己免疫性脳炎関連てんかんは小児でも薬剤抵抗性である。

文献

- 1) Wirrell EC, Wong-Kissel LCL, Mandrekar L, et al. What predicts enduring intractability in children who appear medically intractable in the first 2 years after diagnosis? *Epilepsia*. 2013 ; 54 (6) : 1056-1064.
- 2) Ramos-Lizana J, Rodriguez-Lucenilla MI, Aguilera-Lopez P, et al. A study of drug-resistant childhood epilepsy testing the new ILAE criteria. *Seizure*. 2012 ; 21 (4) : 266-272.
- 3) 大槻泰介, 他 編. 稀少難治てんかん診療マニュアル. 東京, 診断と治療社. 2013.
- 4) Bureau M, Genton P, Dravet C, et al eds. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. Montrouge : John Libbey Eurotext, 2012.
- 5) Duchowny M, Cross JH, Arzimanoglou A eds. *Pediatric Epilepsy*. New York, McGraw Hill, 2013.

見せかけの薬剤抵抗性てんかんとはなにか

要約

見せかけの薬剤抵抗性てんかんは、てんかんそのものや発作型の診断の誤り、治療薬の選択の誤り、使用量の誤りや、アドヒアランス不良などにより適切な抗てんかん薬が十分に使用されていない場合に起こる。

解説

てんかんが薬剤抵抗性の場合、適切な薬剤を適切な量で使用しても難治な真の薬剤抵抗性と、適切な薬剤が適切に使用されていない見せかけの薬剤抵抗性とがある。

1. 適切な薬剤選択がなされない場合

①最も多いのは心因性非てんかん性発作 (PNES) や失神、不整脈などの非てんかん性のけいれんをてんかんとする診断の誤り、②てんかん分類や発作型分類の診断の誤りによる不適切な薬剤選択、③ミオクロニー発作にカルバマゼピンを使用して悪化するなど、発作型・てんかん症候群に応じた抗てんかん薬の選択が不適切、がある¹⁾。

ビデオ脳波同時記録をした1,590例のうち、心因性発作が32.3%という報告²⁾や、てんかんとして治療されていた184例中46例(25%)はてんかんではなく、難治てんかんとしてとされていた94例中12例(13%)はてんかんではなかったという報告³⁾がある。

2. 適切な薬剤にもかかわらず薬剤抵抗性の場合

①投与量が少なく血中濃度が低いか、治療域の血中濃度にとらわれて最大耐容量まで増量しない、②相互作用(129頁CQ12-4の表1を参照)により血中濃度を下げる薬剤同士の組み合わせによる不適切な多剤併用、③薬剤耐性の発生(ベンゾジアゼピン系薬剤、アセタゾラミドなど)、などの薬物動態による場合がある。

3. 適切な薬剤で十分な量の抗てんかん薬が処方されているのに薬剤抵抗性の場合

①本人・家族にてんかん治療に関する理解や熱意がない場合や抗てんかん薬に対する過度の不安などのためにアドヒアランスが不良、②アルコールや薬物依存によるけいれんの誘発やアドヒアランス不良、③薬の服用時間が不適當あるいは夜勤などの生活時間が不規則なために服用時間が不規則、④交代勤務などによる睡眠覚醒リズムの乱れ、睡眠不足、疲労、などの生活上の問題による場合がある¹⁾。

文献

1) Kwan P, Schachter SC, Brodie MJ. Drug-resistant epilepsy. N Engl J Med. 2011; 365(10): 919-926.

- 2) Martin R, Burneo JG, Prasad A, et al. Frequency of epilepsy in patients with psychogenic seizures monitored by video-EEG. *Neurology*. 2003 ; 61(12) : 1791-1792.
- 3) Smith D, Defalla BA, Chadwick DW. The misdiagnosis of epilepsy and the management of refractory epilepsy in a specialist clinic. *QJM*. 1999 ; 92(1) : 15-23.

薬剤抵抗性てんかんへの対応はどうするか

要約

薬剤抵抗性てんかんへの対応はその原因の検討から始まる。発作症状、てんかん診断、てんかんの原因を再検討したうえで、真の薬剤抵抗性か見せかけの薬剤抵抗性かを検討し、見せかけの薬剤抵抗性ではその要因（58頁 CQ5-4を参照）を除き、真の薬剤抵抗性では薬物療法の再検討（診断、薬剤選択、投与量、薬理動態にもとづく抗てんかん薬の使用、合理的な多剤併用療法など）、および手術、免疫療法などの他の治療法を検討する。

解説

1. 適切な薬剤選択と適切な量か

発作症状と病歴および発作が起きる状況、発作間欠期脳波（睡眠脳波が必須）、頭部MRIを確認し、基礎疾患の検討（家族歴、既往歴、現病歴、一般身体所見、神経学的所見）を行って、真にてんかんか否かの診断、発作症状・てんかん症候群診断、てんかんの原因を検討し、次いで抗てんかん薬の種類と量、血中濃度を検討する。発作症状の確認には、問診、ジェスチャー、家族撮影の動画が有用である。

2. 見せかけの薬剤抵抗性の鑑別とそれへの対応

a. てんかんと紛らわしい発作性症状の鑑別（10頁 CQ1-4, 12頁 CQ1-5 参照）

発作症状の確認（可能なら家族撮影の動画）、問診（特に発作が起きる状況）、発作間欠期睡眠脳波、ビデオ脳波同時記録が有用である。

b. てんかん、てんかん症候群および関連発作性疾患とてんかん発作型の再検討

a. と同様の手順が必要である。若年ミオクロニーてんかんはしばしば部分てんかんと誤られてカルバマゼピンやフェニトインが投与され、悪化していることがある¹⁾。

c. 薬の選択と投与量の再検討

てんかん症候群や発作型に対し薬剤が適切か（49頁 CQ4-6の表1および64頁第6章表1参照）、十分に使用しているか（投与量、血中濃度）、耐性が起こっていないかを検討し、多剤併用の場合は、それぞれの発作型に対する薬剤となっているか、血中濃度を下げる相互作用がないか、同じ作用機序の薬剤の組み合わせになっていないかを検討する。

これにより、適切な薬剤に変更し、副作用が出なければ治療域の血中濃度を超えて最大耐容量まで増量して効果を確認する。それぞれの発作型に対する薬剤の選択、相互作用を考慮した薬剤の増減、作用機序の異なる薬剤の組み合わせによる合理的多剤併用療法を行う。

d. アドヒアランスの低下が疑われる場合

服薬状況（飲む時間、飲み忘れの有無と程度）、生活様式・リズムと発作の好発時間やそのときの状況を確認する。血中濃度のチェックは、常習的なアドヒアランス不良の発見に役立つ。

患者・家族に、①てんかん症候群からみたそのてんかんの性質と予後の見通し、②治療の必要性、③日常生活上の注意、④服用している薬剤の性質（半減期、のみ合わせによる相互作用、起こりうる副作用と頻度・程度など）を十分説明し、アドヒアランスの低下を防ぐ。また、夜勤などの生活スタイルを考慮し、服薬時間を調節する。

3. 真の薬剤抵抗性てんかん

MRI で脳内病変があれば早期に手術適応評価を行う。

適切と思われる第一、第二選択薬を最大耐容量まで漸増する。副作用がなければ治療域の血中濃度を超えて増量し、副作用が出たらそれ以下に減量する。

それでも止まらなければ抗てんかん薬の相互作用（129頁 CQ12-4 の表 1 を参照）、作用機序を考慮して合理的多剤併用を行い、現在の使用薬と異なる作用機序あるいは多くの作用機序をもつ薬を加える²⁾。Na⁺チャンネルの阻害により興奮性を抑制する薬と GABA 機能を増強して抑制機能を強める薬の併用は有効であるが、GABA 機能を増強して抑制機能を強める薬同士の併用や、グルタミン酸受容体の阻害薬同士（AMPA 拮抗薬と NMDA 拮抗薬など）の併用は効果を増強するものの、しばしば忍容性が低下する。Na⁺チャンネル阻害薬同士の併用はあまり有効ではないだけでなく、めまいの増強など副作用をもたらす³⁾。

専門施設への紹介・相談と、自己免疫抗体の測定と免疫療法（IVIG、ステロイド、免疫抑制薬など）、MRI で脳内病変がなくても手術適応評価を考慮する。

文献

- 1) Sazgar M, Bourgeois BF. Aggravation of epilepsy by antiepileptic drugs. *Pediatr Neurol.* 2005 ; 33 (4) : 227-234.
- 2) St. Louis EK. Truly "rational" polytherapy : maximizing efficacy and minimizing drug interactions, drug load and adverse effects. *Curr Neuropharmacol.* 2009 ; 7(2) : 96-105.
- 3) Brodie MJ, Sills GJ. Combining antiepileptic drugs—rational polytherapy? *Seizure.* 2011 ; 20 (5) : 369-375.

検索式・参考にした二次資料

PubMed 検索 : 2015 年 6 月 29 日

((intractable [TIAB] OR refractory [TIAB]) AND "Epilepsy/therapy" [majr]) AND "treatment outcome" [mh] Filters: Review; Publication date from 2008/01/01 to 2015/12/31; Humans; English; Japanese = 112 件

薬剤抵抗性てんかんの知的予後および社会的予後はどうか

要約

知的予後および社会的予後は、いずれもてんかんをもたない者より不良であり、学業、就労、結婚などの面で大きな不利益がある。特に発作が抑制されないほど両者とも不良である。てんかん患者の突然死も一般人より高率である。

解説

1. 社会経済状態

薬剤抵抗性てんかんでは、知的に問題がなくて一般就労したとしても、仕事の内容に制限を受けることがあり、また仕事に発作を起し、失職することはよくある。結婚も困難なことが多い。米国では、てんかんをもつ人全体の世帯年収は米国の平均年収の93%、失業率は25%、25歳以上の高校卒業率は64%(米国一般には82%)、19歳以上の結婚している割合は男性51%、女性48%(米国一般にはそれぞれ63%、59%)である¹⁾。このデータは抑制されやすいてんかんを含むてんかん一般のデータであり、薬剤抵抗性てんかんではこれらの数値はさらに悪化する。

2. 知的予後

10年以上の間隔でWAIS-Rを繰り返し行った、発作が抑制されていない成人の種々のてんかん患者136例では、平均の言語性IQは90.3から82.3、動作性IQは91.0から84.5、全検査IQは90.7から83.1に低下し、全般性強直間代発作の頻度が最も強く関係していた²⁾。

3. 社会的予後

10~20年(平均16.3年)間長期フォローしたLennox-Gastaut症候群102例(15~60歳、平均28.6歳)では、一般就労12例、パートタイムまたは作業所、特別支援学校36例、居宅あるいは施設入所54例であった³⁾。一般就労の12例では、1年以上発作消失、睡眠中の強直発作のみの例が多かった。

16歳未満発症で合併症のない種々の小児てんかんで、27~31年間フォローした99例では、性・年齢・出生場所が一致した対照群に比し、小学校教育のみが2.1倍、未婚は3.5倍、子どもがいないのは3.0倍、失業は3.8倍であった⁴⁾。

4. てんかん患者の予期せぬ突然死(sudden unexpected death in epilepsy: SUDEP)

SUDEPとは、てんかんに罹患していること以外に死因が見出せない場合をいう。

てんかん患者では、死亡率もSUDEPの率も高い。SUDEPによる標準化死亡率は一般人口

の 24 倍であり、またてんかん患者の死因の 2～17%を占める⁵⁾。

20 年間に診療した慢性てんかん患者 2,689 例の死亡率は、性・年齢を一致させたスコットランドの一般人口の死亡率の 2.05 倍であった⁶⁾。1 年間・1,000 人当たりの SUDEP は、地域のコホート研究では 0.35～1.5 例であるが、慢性てんかんでは 1.2～3.8 例、難治てんかんでは 3.5～9.3 例に増加する。SUDEP の危険因子は、発作頻度が最も強く関連し、次いで若年発症と罹病期間が長いことであり⁷⁾、全般性強直間代発作が抑制されないと SUDEP は多くなる。

文献

- 1) Fisher RS, Vickrey BG, Gibson P, et al. The impact of epilepsy from the patient's perspective I : descriptions and subjective perceptions. *Epilepsy Res.* 2000 ; 41(1) : 39-51.
- 2) Thompson PJ, Duncan JS. Cognitive decline in severe intractable epilepsy. *Epilepsia.* 2005 ; 46(11) : 1780-1787.
- 3) Yagi K. Evolution of Lennox-Gastaut syndrome : a long-term longitudinal study. *Epilepsia.* 1996 ; 37(Suppl 3) : 48-51.
- 4) Sillanpää M, Jalava M, Kaleva O, et al. Long-term prognosis of seizures with onset in childhood. *N Engl J Med.* 1998 ; 338(24) : 1715-1722.
- 5) Ficker DM, So EL, Shen WK, et al. Population-based study of the incidence of sudden unexplained death in epilepsy. *Neurology.* 1998 ; 51(5) : 1270-1274.
- 6) Mohanraj R, Norrie J, Stephen L, et al. Mortality in adults with newly diagnosed and chronic epilepsy : a retrospective comparative study. *Lancet Neurol.* 2006 ; 5(6) : 481-487.
- 7) Tomson T, Walczak T, Sillanpää M, et al. Sudden unexpected death in epilepsy : a review of incidence and risk factors. *Epilepsia.* 2005 ; 46(Suppl 11) : 54-61.

検索式・参考にした二次資料

PubMed 検索 : 2015 年 6 月 29 日

((((intractable [TIAB] OR refractory [TIAB]) AND "Epilepsy" [majr])) AND (((("Intelligence" [Mesh] or "Intelligence Tests" [Mesh]) OR "Social Adjustment" [mh])) AND ("prognosis" [MeSH] OR "cohort studies" [MeSH] OR "follow-up studies" [MeSH])) Filters: Publication date from 2008/01/01 to 2015/12/31; Humans; English; Japanese = 36 件