

—— 研究功労賞受賞記念講演 ——

てんかん診療・研究から教わったこと

辻 貞 俊

要旨：てんかん診療は脳神経内科領域でも重要な神経疾患である。日本神経学会監修のてんかんガイドラインは実用的で、有用である。65歳以降発症の高齢者てんかんは、有病率（久山研究：10.3/1,000人）が高く、認知症と誤診されるので注意が必要である。しかし、治療反応性は良好である。日本人でも第3言語野（側頭葉底部言語野）が存在し、漢字の読みにも重要な部位である。内側側頭葉てんかんでは、アイオワ・ギャンプリング課題や表情認知課題で異常がみられ、社会的認知機能障害の関与があり、理解と対処が必要である。てんかん治療での反復経頭蓋磁気刺激の有効性が実験動物で認められた。てんかん動物モデルで免疫系がてんかん病態に関与することが示唆された。炎症性サイトカインやCOX-2の発現に異常がみられ、免疫系の異常も治療標的となる可能性がある。道路交通法と刑法が改正され、虚偽申告や危険運転致死傷（新類型）による懲役判決が出ているので、医師は正しく伝える義務がある。

てんかん治療研究振興財団 研究年報 2023；34：1-8

Key Words：高齢者てんかん疫学，社会的認知機能障害，反復経頭蓋磁気刺激治療，てんかん動物モデル，免疫系異常，危険運転致死傷（新類型）

この度の栄えある受賞に、公益財団法人 てんかん治療研究振興財団の関係者の皆様に心から御礼申し上げます。

私のてんかん診療は、九州大学脳研究施設神経内科黒岩義五郎教授のもとで、臨床とともに脳波などの神経生理学の勉強から始まった。てんかん、脳波に関しては加藤元博先生、柴崎浩先生、筋電図関連は村井由之先生から、臨床神経生理学の基礎を教えていただいた。

本格的なてんかん診療は、1981年黒岩教授のご推薦でCleveland Clinic財団（CCF）病院神経内科に留学し、Hans Lüders教授のもとで学んだ事である。ビデオ・脳波モニタリングによるてんかん発作型・焦点の同定、CCF独自のてんかん分類・診断基準、脳波判読基準、てんかん外科治療等、新たな知識を教わった。更に

Lüders教授の教えは帰国後も継続し、1993年にも再度、CCFに客員教授として招かれた。10年ぶりのCCFであり、てんかん診療の目覚ましい進展を再び教わりました。

Lüders教授には開催しました国際学会や国内学会の学術大会でご講演を賜りました。また、Lüders教授の論文の共著者にもしていただきました^{1, 2)}。

1. てんかん診療は脳神経内科領域でも重要

てんかん診療の重要性に伴い、日本てんかん学会田中達也元理事長、兼子直元理事長のご尽力で日本神経学会（当時水澤英洋理事長）との協力関係が築かれ、日本神経学会学術大会でのてんかん関連共催シンポジウム・セミナー、てんかんガイドラインの作成等が行われた。神

経内科医のてんかん診療に対する認識も高まり、日本てんかん学会での神経内科医の会員数は増加している。

てんかん治療ガイドライン2010(監修:日本神経学会, 作成委員会委員長 辻 貞俊)³⁾, てんかん診療ガイドライン2018(監修:日本神経学会, 作成委員会委員長 宇川義一)⁴⁾が日本てんかん学会の協力のもとに作成された。実用性があり, 刊行によりてんかん診療におけるガイドラインの重要性を実感した。

第47回日本てんかん学会学術集会では神経内科関連で初めて会長を務め, 会員の皆様方のお蔭で有意義な学術集会を北九州市で開催できた。神経内科関連ではその後, 2017年に第51回学術集会を池田昭夫教授(京都大学)が開催され, 2024年の第57回学術集会を赤松直樹教授(国際医療福祉大学)が開催予定である。

2. 産業医科大学でのてんかん診療と研究

1) Lüders教授に指導されたてんかん外科治療の実績(産業医科大学 赤松直樹ら)

内側側頭葉てんかん(70症例)でClass I 86%, 海馬硬化症を伴う内側側頭葉てんかん(50症例)でClass I 90%と, 産業医科大学でも良好な外科治療結果が得られた。少数例(4症例及び1症例)はClass IVであった。内側側頭葉以外のてんかん外科治療成績は35症例中Class Iが51%と低下した。

2) 高齢者発症てんかんの疫学研究(産業医科大学 田中章浩ら^{5,6)})

神経内科領域では, 認知症と高齢者てんかんに多い複雑部分発作(焦点意識減損発作)を誤診することがある。2005年3月1日から2011年6月30日までに産業医科大学病院神経内科外来を受診した, 高齢初発てんかんの後ろ向き研究⁵⁾を行った。

65歳以上初発の高齢者発症てんかんは70症例あり, 男性37例(53%), 女性33例(47%)であった。平均発症年齢は 73.1 ± 6.9 歳であり, 発症年齢分布は65~74歳(48例)が最も多かったが, 85~94歳の超高齢発症も少数(6例)見られた。

てんかん発作型は複雑部分発作(47%), 二

次性全般化発作(40%)が多く, 単純部分発作6%, ミオクロニー発作7%であった。てんかん症候群では側頭葉てんかん(71%)が最も多く, 前頭葉てんかん9%, 全般てんかん7%, 分類不能6%などであった。病因は, 病因・病変なしが37例(53%), 脳血管障害(16%)などであった。

1年以上経過観察できた54例の発作寛解率は96%(52例), 難治てんかん4%(2例)であった。計70症例の寛解率は74%であった。抗てんかん薬の内服は単剤服用(78%), 2剤服用(13%), 3剤服用4%, 内服なし5%であった。内服薬はカルバマゼピン, レベチラセタムが多かった。

高齢発症てんかんの特徴は, 単剤, 低用量(成人量の $1/2 \sim 1/3$)で発作を抑制できることが多く, 治療反応性は良好であった。

久山研究⁶⁾ではてんかん有病率を調査した。人口1,000人当たりのてんかん有病率は, 40歳以上では6.9であり, 40~65歳では4.0, 65歳以上で10.3と高齢者てんかんが多いことが分かった。病因は脳血管障害が約50%であった。3)日本人での第3言語野(側頭葉底部言語野)の検索(産業医科大学 赤松直樹ら^{7,8)})

Lüders Hら⁹⁾は第3言語野の報告をしている。日本語を母国語とする日本人での第3言語野の有無を検討した。

Wadaテストで左半球の言語優位性を確認した, 難治性側頭葉てんかんの症例で検討した。文章音読課題の結果は, fusiform gyrusに配置した慢性硬膜下電極を電気刺激すると15mAの強度で全く発語ができなくなり, 内容理解も障害された。患者さんの反応は, 「読もうとしても言葉が出てこない」, 「見えているけど読めない」であった。12~14mAの刺激強度では, 刺激1~5秒後に音読が遅くなった。

漢字課題(「光, 山, 石, 月, 毛」の5漢字を電気刺激開始2秒後から8秒間提示し, 音読及び刺激終了直後に再生)の結果は, 音読はできず, 再生も「光, 山という字がありました」程度であった。5漢字の音読, 再生の正答率は, 刺激前はともに100%であったのが, fusiform gyrus電極を電気刺激すると正答率は42~46%

程度に低下した。

ひらがな課題は、音読、再生共に正常であり、側頭葉底部は関与していなかった。

日本人でも第3言語野が側頭葉底部にあり、言語表出と受容の双方に関与し、漢字の読みにも重要な部位であった。

4) 内側側頭葉てんかんと社会的認知機能の検討

てんかんのある人の心理社会的問題の理解と対処が重要なので、内側側頭葉てんかんと社会的認知機能のかかわりを検討した。社会的認知機能 social cognition とは、相手の表情、仕草、言動から感情、意図や思考を理解し、起こりうる行動を予測する機能で、社会生活に必要な認知機能である¹⁰⁾。

代表的な社会的認知機能には、意思決定機能と表情認知機能があり、扁桃体や前頭前野が関与しているといわれている¹¹⁾。

内側側頭葉てんかん (Mesial Temporal Lobe Epilepsy, MTLE) 症例の社会生活に及ぼす影響として、社会的認知機能障害が関与しているかを検討した。

(1) アイオワ・ギャングリング課題 (IGT) 日本語版による意思決定機能の解析 (産業医科大学 山野光彦ら¹²⁾)

IGTの方法は、検査前に200,000円の所持金をあたえ、4つのカードの山から1枚のカードを選択し、100回カードを引き続ける「賭け」であり、被験者の所持金を最大にすることである。2つのBad Deck (危険なカードの山) は、1枚のカードの獲得賞金は大きい、罰金で失う金額も大きく、10枚引く間に収支がマイナスとなる。他の2つのGood Deck (安全なカードの山) は1枚のカードの獲得賞金は小さいが、罰金で失う金額も小さく、10枚引く間に収支がプラスとなる。

全100枚のカードの選択様式は、試行回数が増えるとともに、対照群は安全な山からの選択回数が増加するのに対して、MTLE群では危険なカードの選択回数が有意に多くなる。従って、獲得金額は、対照群では250,000円とプラスの金額になるのに対して、患者群では左MTLE群で180,000円、右MTLE群では115,000円とマイナスの獲得金額と有意に減額

した。

MTLE症例は、一般的な認知・心理検査結果では説明出来ない、意思決定機能低下がみられ、不確実状況下での意思決定には、より右側の扁桃体・海馬複合体の関与が示唆された。

(2) 表情認知機能の解析 (産業医科大学 田中章浩ら¹³⁾)

表情認知機能とは、表情から他者の感情を認知する機能であり、大脳辺縁系のYakovlev回路が特に重要となる。基本6表情は、「喜び、悲しみ、怒り、恐怖、驚き、嫌悪」であり、人種や文化によらない普遍性がある¹⁴⁾。

解析は、ビデオ動画表情認知課題を用いて、パソコンのモニターで基本6表情のどの表情であるか、選択肢で回答する。

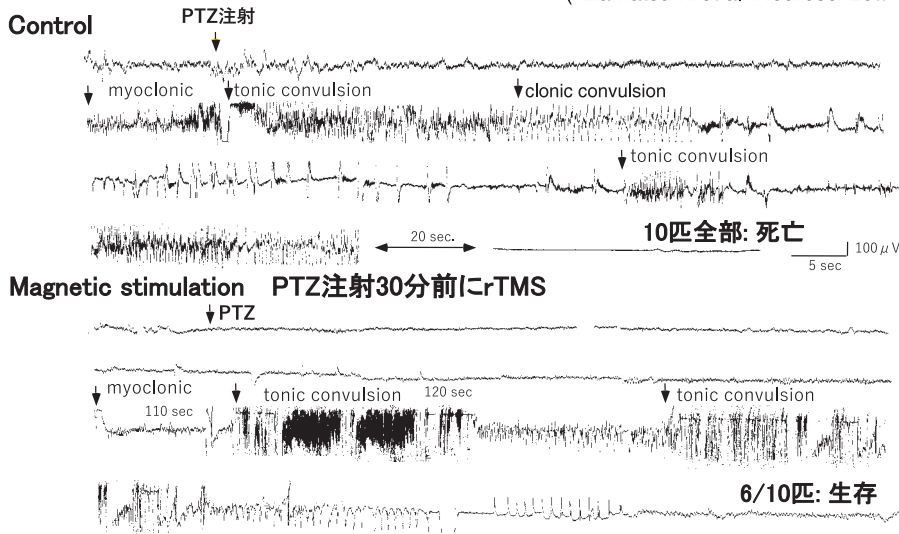
表情認知機能の正答率は、対照群と比較して、MTLE群、PTL (post-surgical mesial temporal lobe epilepsy) 群ともに有意に低下し、表情認知機能の低下がみられた。表情別では、negative表情である「悲しみ」、「嫌悪」、「恐怖」の表情認知が低下していた。恐怖、悲しみは扁桃体、嫌悪は島皮質が関与しているといわれている。また、てんかん発症年齢が低いほど表情認知機能は低下していた。

以上の社会的認知機能検査結果から、MTLE症例には心理社会的問題の理解と適切な対処が必要となる。

5) 反復経頭蓋磁気刺激 (repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS) によるてんかん治療の検討

産業医科大学神経内科では磁気および電気刺激による大脳神経生理機能の検索を重要な研究テーマとしていた¹⁵⁻¹⁹⁾。魚住武則ら¹⁷⁾は、ヒトBroca野 (44野) の経頭蓋磁気刺激による検索で、44野が言語機能だけではなく、手の随意運動にも関与していることを証明している。また、細川晋一ら²⁰⁾は、大脳運動野磁気刺激による運動誘発電位が刺激と同側に出現する、錐体路非交叉の症例も見出している。てんかん外科治療症例では、硬膜下電極記録による随意運動に関連したcortical oscillations (movement related cortical potentials, event related desynchronization, β , γ event related

(Akamatsu N et al. Neurosci Lett. 310:153, 2001)



PTZ ペンチレンテトラゾール

8 cm円形コイル, 0.5 Hz, 運動閾値の2倍の強度, 刺激回数1000回

Fig. 1 ペンチレンテトラゾール (PTZ) 注射で痙攣発作が誘発されたラットでの低頻度反復経頭蓋磁気刺激 (0.5Hz) による治療効果の検討: てんかん発作症状と脳波所見の経時的変化 (Naoki Akamatsu et al.²⁵⁾ より引用)

synchronization; ERS など) の研究^{15, 16, 18)} が可能である。てんかん外科治療症例では、手の随意運動によるてんかん発作波の抑制と γ ERS の出現がみられた。

rTMS のメリットは非侵襲的に大脳刺激が可能なことである。先行研究として、神経疾患での治療法としての rTMS の有用性を厚生労働省研究班などで検討した。Parkinson 病での有効性 (厚労省研究班金澤一郎班長, 辻 貞俊班長²¹⁾), 更には、脊髄小脳変性症 (厚労省研究班 辻 貞俊班長) やうつ病²²⁾ でも治療法としての有効性を報告している。

EL マウスでてんかん原性獲得前に大脳磁気刺激を行うと、けいれん発作の初発週齢が遅延し、てんかん発作の抑制効果があることが分かった (産業医科大学 由比友顕ら)。更に rTMS はラット海馬での GABA_A 受容体にも影響しなかった²³⁾。また、ラット脳への磁気刺激では、COX-2, IL-1 β , IL-6 や iNOS の mRNA 発現に有意な増加はみられず、rTMS は炎症性ストレスや酸化ストレスを惹起しないことが分かり、rTMS の安全性が担保された (産業医科大

学 岡田和将ら²⁴⁾)。

rTMS は、大脳運動系の神経生理学的研究に有用な大脳刺激法であるが、治療法としての有効性も期待されるので、てんかん誘発動物で検討した (産業医科大学 赤松直樹ら^{25, 26)})。

Fig. 1, 2 に示すように、ペンチレンテトラゾール (PTZ) 注射で痙攣発作が誘発されるラットで、PTZ 注射 30 分前に rTMS (8cm 円形コイル, 0.5Hz, 運動閾値の2倍の刺激強度, 刺激回数1,000回) を行うと、ミオクロニー発作 (対照ラット群 54.6 ± 11.5 sec, rTMS ラット群 121.3 ± 60.1 sec) および強直間代発作の出現時間が対照群と比較して有意に遅延した。予後もよく、10匹中6匹が生存する結果が得られた²⁵⁾。一方、対照群は10匹すべてが死亡した。低頻度 (0.5~1Hz) 反復経頭蓋磁気刺激はてんかん発作を抑制し、GABA_A 受容体を介した抑制効果が推測された。

PTZ で誘発されるてんかん重積状態ラットで、高頻度反復経頭蓋磁気刺激 (25Hz, 運動閾値の2倍の刺激強度, 刺激回数100回) の効果を検討し、重積状態は頓挫した²⁶⁾。高頻度反復

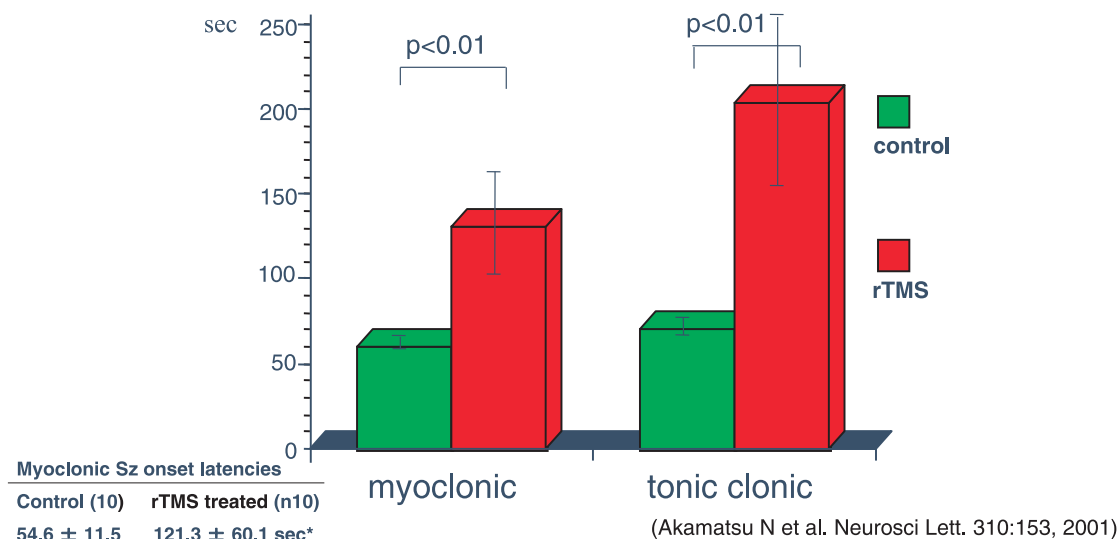


Fig. 2 ペンチレンテトラゾール (PTZ) 注射で痙攣発作が誘発されたラットでの低頻度反復経頭蓋磁気刺激 (0.5Hz) 治療によるミオクローニー発作および強直間代発作の出現時間の検討 (Naoki Akamatsu et al.²⁵⁾ より引用)

経頭蓋磁気刺激は、難治性てんかん重積状態を頓挫できる可能性がある。

6) ELマウス等によるてんかん基礎研究—てんかん動物モデルで分かったこと—

ELマウスは、抛り上げなどの体位変換刺激により、容易にてんかん発作が惹起され、ヒトの二次性全般化発作を伴う複雑部分発作 (側頭葉てんかん) のモデルと考えられている²⁷⁾。

(1) てんかん動物モデルでの電位依存性Na⁺チャンネルおよびGABA_A受容体の検討

ELマウスや電気痙攣ラットでは電位依存性Na⁺チャンネル遺伝子及び電位依存性Na⁺チャンネル蛋白の有意な発現がみられた (産業医科大学 由比友顕ら, 指原俊介ら²⁸⁾)。更にELマウスではGABA_A受容体遺伝子発現量の低下を認め、GABA_A受容体サブユニット別ではα1, β2 サブユニットで有意な低下みられた。

これらのてんかん動物モデルは、大脳で機能蛋白の変化があり、興奮性機能蛋白 (電位依存性Na⁺チャンネル) の増加及び抑制性機能蛋白 (GABA_A受容体) の低下がてんかん発作を惹起すると推測された。

ELマウスに関しては、鈴木二郎先生らの多くの研究業績がある。

(2) 免疫系とてんかん

免疫系に関する報告では、免疫学的機序が関与するてんかん、てんかん発作の免疫系に対する影響および抗てんかん薬による免疫系への作用などがある。

炎症性メディエーター (IL, TNF) やCOX-2などのてんかん病態への関与を検討した (産業医科大学 岡田和将ら²⁹⁻³²⁾)。

ELマウス痙攣発作後の脳内でのCOX-2 mRNAの発現を検討し²⁹⁾、発作が誘発されるEL+マウスのみでCOX-2 mRNAの発現が有意に増強した。一方、non-epileptic EL miceではCOX-2 mRNAの発現増強はみられなかった。また、COX-2蛋白量は発作12, 24時間後に有意に増加した。

電気痙攣マウスで、COX-2/プロスタグランジン系および炎症性サイトカイン (IL-1β, IL-6) のmRNA発現をRT-PCRで測定すると、発作4時間から12時間後にマウス脳内での炎症性サイトカイン、COX-2 mRNAの発現が有意に誘導され、24時間後には元に戻った。電気刺激痙攣は脳の炎症性ストレスを惹起することが分かった。

てんかん原性を獲得したELマウスに対する

インドメタシン (NSAIDs) の発作抑制効果を検討した²⁹⁾。インドメタシンはCOX-2の産生阻害作用があり、てんかん発作抑制効果が期待されるので、EL+マウスにインドメタシンを経口的に4週間持続投与した。てんかん原性を獲得したELマウスではインドメタシンの発作抑制効果があり、発作持続時間と発作後状態の有意な短縮が見られた。

ピオグリタゾン (アクトス) は転写因子活性を阻害するので、脳内の炎症性サイトカイン産生を抑制する。ピオグリタゾンのELマウスでの発作抑制効果や炎症性サイトカインの発現を検討した³⁰⁾。ピオグリタゾンは、てんかん発作に対しては痙攣発作と全発作の持続時間を短縮した。炎症性サイトカインに対しては、ピオグリタゾン投与群では発作前後でIL-1 β 、IL-6、TNF- α のmRNA発現が有意に低値となった。COX-2は投与群、非投与群ともに発作後有意に高値となった。

ヒト難治性内側側頭葉てんかんの外科治療症例で、海馬領域での炎症性サイトカインとCOX-2のmRNA発現を検討した。外側側頭葉と比較して、海馬でのIL-6、TNF- α 、COX-2のmRNA発現が増強し、ヒト症例でもプロスタグランジン、炎症性サイトカインに変化がみられ、ヒトてんかん病態に免疫系も関与していた(産業医科大学 岡田和将ら)。

以上の結果から、てんかん発作ではCOX-2/プロスタグランジン系のみならず炎症性サイトカインもてんかん発作に関与し、治療標的となる可能性が示唆された。

3. 一定の病気を持つ人と自動車運転免許 —道路交通法と刑法の改正—³³⁻³⁵⁾

一定の病気を持つ人による交通死傷事故が多発していたので、道路交通法および関連刑法の改正が行われた。

警察庁「一定の病気等に係る運転免許制度の在り方に関する有識者検討会」委員として、道路交通法改正にかかわった。てんかんに関する改正道路交通法(2014年6月14日施行)で留意すべき点は、悪質な虚偽申告者への罰則の制定(1年以下の懲役または30万円以下の罰金)と任

意の医師の通知制度である。届出は医師の任意によるものであり、医師の守秘義務および患者の個人情報に関しては「刑法の秘密漏示罪の規定、その他の守秘義務に関する法律の規定は、医師の届出を妨げるものと解釈してはならないこととする」となっている。

法務省「法制審議会刑事法(自動車運転に係る死傷事犯関係)部会」にも委員としてかかわった。重要な点は、自動車運転死傷行為処罰法での危険運転致死傷(新類型)の制定(最高刑罰15年)である(2014年5月20日施行)。新類型は危険運転致死傷(最高刑20年)と過失運転致死傷(最高刑7年)の中間刑罰として制定された。

虚偽申告、新類型による懲役判決が幾つも出ている現状があり³⁶⁾、医師も法律を十分に認識し、患者様に正確に伝える義務がある。

てんかんは予後の良い、普通の疾患であり、患者様のためにも更なる診療・研究の進展を祈念します。

謝辞

多大のご支援をいただきました共同研究の先生方に深謝いたします。

Cleveland Clinic Foundation Hans Lüders 先生、産業医科大学、国際医療福祉大学 赤松直樹先生、産業医科大学、東海大学 山野光彦先生、産業医科大学、京都府立医科大学 田中章浩先生、産業医科大学神経内科 村井由之先生、魚住武則先生、岡田和将先生、由比友顕先生、指原俊介先生、産業医科大学脳神経外科 西澤 茂先生、高橋麻由先生、浦崎永一郎先生、昭和大学神経内科 河村 満先生

文献

- 1) Hans O Lüders, Shahram Amina, Christopher Baumgartner, Selim Benbadis, Adriana Bermeo-Ovalle, Michael Devereaux, et al. Modern technology calls for a modern approach to classification of epileptic seizures and the epilepsies. *Epilepsia* 2012 ; **53** : 405-411.
- 2) Hans Lüders, Shahram Amina, Christopher Bailey, Christoph Baumgartner, Selim Benbadis, Adriana Bermeo, et al. Different types of

- alteration and loss of consciousness in epilepsy. *Epilepsia* 2014 ; **55** : 1140-1144.
- 3) てんかん治療ガイドライン作成委員会. てんかん治療ガイドライン2010 (監修: 日本神経学会 委員長 辻 貞俊) 東京: 医学書院 2011.
 - 4) てんかん診療ガイドライン作成委員会. てんかん診療ガイドライン2018 (監修: 日本神経学会 委員長 宇川義一) 東京: 医学書院 2018.
 - 5) Akihiro Tanaka, Naoki Akamatsu, Taisaku Shouzaki, Tomoko Toyota, Mitsuhiko Yamano, Masanori Nakagawa, et al. Clinical characteristics and treatment responses in new-onset epilepsy in the elderly. *Seizure* 2013 ; **22** : 772-775. (on line) available from (<http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2013.06.005>, 2176 : 1-4, 2013. Epub 2013 Jul 10.)
 - 6) Tanaka Akihiro, Hata Jun, Akamatsu Naoki, Mukai Naoko, Hirakawa Yoichiro, Yoshida Daigo, et al. Prevalence of adult epilepsy in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Epilepsia Open* 2019 ; **4** : 182-186. First published: 24 December 2018. (on line) available from (<https://doi.org/10.1002/epi4.12295> *Epilepsia Open*. Vol.4, Issue 1, 2018). (accessed 2018-12-24)
 - 7) 赤松 直樹, 辻 貞俊, 浦崎 永一郎. 慢性硬膜下電極による側頭葉底部言語野機能の検索. *認知神経科学* 2002 ; **3** : 161-163.
 - 8) 赤松直樹, 辻 貞俊, 浦崎永一郎. 日本人側頭葉底部言語野機能-慢性硬膜下電極による検索-脳とこころの科学. 編著 鶴 紀子 東京: 新興医学出版, 2006 ; 35-39.
 - 9) Lüders H, Lesser RP, Hahn J, Dinner DS, Morris HH, Wyllie E, et al. Basal temporal language area. *Brain* 114 : 743-54, 1991.
 - 10) Brothers L. The social brain: A project for integrating primate behavior and neurophysiology in a new domain. *Concepts in Neuroscience* 1990 ; **1** : 27-61.
 - 11) Mitsuru Kawamura, Shinichi Koyama. Social cognitive impairment in Parkinson's disease. *J Neurology* 2007 ; **254** : IV49-IV53.
 - 12) Yamano M, Akamatsu N, Tsuji S, Kobayakawa M, Kawamura M. Decision-making in temporal lobe epilepsy examined with the Iowa Gambling Task. *Epilepsy Research* 2010 ; **93** : 33-38.
 - 13) Tanaka A, Akamatsu N, Yamano M, Nakagawa M, Kawamura M, Tsuji S. A more realistic approach, using dynamic stimuli, to test facial emotion recognition impairment in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 2013 ; **28** : 12-16.
 - 14) 河村 満, 越智隆太. 神経疾患における顔認知・表情認知. *脳神経内科* 2022 ; **97** : 20-30.
 - 15) Takenori Uozumi, Sadatoshi Tsuji, Yoshiyuki Murai. Motor potentials evoked by magnetic stimulation of the motor cortex in normal subjects and patients with motor disorders. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology* 1991 ; **81** : 251-256.
 - 16) Takenori Uozumi, Yoichi Ito, Sadatoshi Tsuji, Yoshiyuki Murai. Inhibitory period following motor potentials evoked by magnetic cortical stimulation. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology* 1992 ; **85** : 273-279.
 - 17) Takenori Uozumi, A. Tamagawa, T. Hashimoto, S. Tsuji: Motor hand representation in cortical area 44. *Neurology* 62 : 757-761, 2004.
 - 18) Uozumi T, Tamagawa A, Hashimoto T, Tsuji S. High-frequency oscillations in the human motor system. *Supplements to Clinical Neurophysiology* 2006 ; **59** : 143-147.
 - 19) Sadatoshi Tsuji, Shozo Tobimatsu, Ryusuke Kakigi, Takenori Uozumi, Naoki Akamatsu. Unveiling the mystery of the brain. Neurophysiological investigation of the brain function. International Congress Series 1278 *Neurology*, Amsterdam, The Netherlands: Elsevier, 2005 ; 1-461,
 - 20) S Hosokawa, S Tsuji, T Uozumi, K Matsunaga, K Toda, S Ota. Ipsilateral hemiplegia caused by right internal capsule and thalamic hemorrhage: Demonstration of predominant ipsilateral innervation of motor and sensory systems by MRI, MEP, and SEP. *Neurology* 1996 ; **46** : 1146-1149.
 - 21) Hamada M, Ugawa Y, Tsuji S. High-frequency

- rTMS over the supplementary motor area for treatment of Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2008 ; **23** : 1524-1531.
- 22) T Yukimasa, R Yoshimura, A Tamagawa, T Uozumi, K Shinkai, N Ueda et al. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation improves refractory depression by influencing catecholamine and brain-derived neurotrophic factors. *Pharmacopsychiatry* 2006 ; **39** : 52-59.
- 23) Tomoaki Yuhi, Yukiko Fueta, Kazumasa Okada, Sadatoshi Tsuji. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation does not change GABA_A receptor-mediated inhibition in the rat hippocampus. Unveiling the mystery of the brain. *Neurophysiological investigation of the brain function*. Editors by Sadatoshi Tsuji et al, International Congress Series 1278 Neurology, Amsterdam, The Netherlands: Elsevier, 2005 ; 303-306.
- 24) Kazumasa Okada, Kaoru Matsunaga, Tomoaki Yuhi, Etsushi Kuroda, Uki Yamashita, Sadatoshi Tsuji. The long-term high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation does induce mRNA expression of inflammatory mediators in the rat central nervous systems. *Brain Research* 2002 ; **957** : 37-41.
- 25) Akamatsu N, Fueta Y, Endo Y, Matsunaga K, Uozumi T, Tsuji S. Decreased susceptibility to pentylenetetrazol-induced seizures after low-frequency transcranial magnetic stimulation in rats. *Neurosci Lett*. 2001 ; Sep 14 ; **310**(2-3) : 153-156.
- 26) Naoki Akamatsu, Yukiko Fueta, Akira Tamagawa, Tomonari Yuhi, Takenori Uozumi, Sadatoshi Tsuji. The therapeutic effects of high-frequency transcranial magnetic stimulation on pentylenetetrazol-induced status epilepticus in rats. Unveiling the mystery of the brain. *Neurophysiological investigation of the brain function*. Editors by Sadatoshi Tsuji et al, International Congress Series 1278 Neurology, Amsterdam, The Netherlands: Elsevier 2005 ; 423-426.
- 27) 国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所 実験動物研究資源バンクホームページ (on line) available from (https://animal.nibiohn.go.jp/j_el.html)
- 28) S Sashihara, N Yanagihara, H Kobayashi, F Izumi, S Tsuji, Y Murai, et al. Overproduction of voltage-dependent Na⁺ channels in the developing brain of genetically seizure-susceptible El mice. *Neuroscience* 1992 ; **48** : 285-290.
- 29) Kazumasa Okada, Tomoaki Yuhi, Sadatoshi Tsuji, Uki Yamashita. Cyclooxygenase-2 expression in the hippocampus of genetically epilepsy susceptible El mice was increased after seizure. *Brain Research* 2001 ; **894** : 332-335.
- 30) Kazumasa Okada, Uki Yamashita, Sadatoshi Tsuji. Ameliorative effect of pioglitazone on seizure responses in genetically epilepsy-susceptible EL mice. *Brain Research* 2006 ; **1102** : 175-178.
- 31) Kazumasa Okada, Uki Yamashita, Sadatoshi Tsuji. Cyclooxygenase system contributes to the maintenance of post convulsive period of epileptic phenomena in the genetically epileptic El mice. *J UOEH* 2006 ; **28**(3) : 265-275.
- 32) Kazumasa Okada, Tsutomu Sugiura, Etsushi Kuroda, Sadatoshi Tsuji, Uki Yamashita. Phenytoin promotes Th2 type immune response in mice. *Clinical and Experimental Immunology* 2001 ; **124** : 406-413.
- 33) 辻 貞俊. てんかん患者の自動車運転と社会参加 高次脳機能障害者の自動車運転再開とリハビリテーション1 編者: 蜂須賀研二 東京: 金芳堂 2014 ; 36-45.
- 34) 辻 貞俊, 赤松直樹. てんかん患者の自動車運転と関連法律. *日本内科学会誌* 2016 ; **105** : 1400-1406.
- 35) 辻 貞俊. てんかんに伴う運転などの社会問題. *日本医師会雑誌* 2019 ; **148** : 1750-1754.
- 36) 馬場美年子, 一杉正仁. てんかん発作に起因した自動車事故事例刑事処分からの検討: 新法施行前後の比較を踏まえた考察. *てんかん研究* 2022 ; **39** : 489-499.