

—— 研究褒賞受賞記念報告 ——

脳卒中後てんかんの包括的研究

田 中 智 貴, 福 間 一 樹, 猪 原 匡 史

要旨：近年、脳卒中治療の劇的な進歩により、脳卒中生存者は増加し、脳卒中後てんかんに
対する研究の需要が高まっている。脳卒中後てんかんは「てんかん」と「脳卒中」が重なり合
う疾患であり、その研究を推進するためには、てんかん分野と脳卒中学分野の学際的連携が必
須である。我々は幸運にもその環境下で、2016年から開始した多施設共同研究 (PROPOSE
研究) をはじめとした種々の研究を成し遂げることで、新世代抗てんかん発作薬の有用性、脳
卒中後てんかんの発作の特徴、脳波所見の意義と有用性、脳SPECT検査の診断への意義、脳
表シデローシスのリスクとしての確立、脳卒中サバイバーにおける発作コントロールの意義
等、種々の新知見を見出した。これらの成果は脳卒中後てんかんにおける重要なデータとし
て世界的に注目され、現在、IPSERCを始めとした国際的な研究フィールドで中心的立場と
して種々の研究を遂行しており、今後の研究のさらなる発展が期待されている。

てんかん治療研究振興財団 研究年報 2024；35：17-24

Key Words： Post-stroke epilepsy, electroencephalogram, semiology, perfusion imaging,
cortical superficial siderosis

1. はじめに

神経細胞の過活動によって引き起こされる「てんかん」と、神経細胞の活動を支える脳血管の異常によりもたらされる「脳卒中」の克服は、脳神経疾患に関わる医師にとっての至上命題である。近年、急性期治療の進歩により、脳卒中死亡率が減少するにつれて脳卒中生存者は増加の一途を辿り、そこにてんかんを合併する「脳卒中後てんかん」症例が急増している¹⁾。今や、高齢者てんかんの筆頭原因は脳卒中後てんかんであり、近年の報告では、高齢者のてんかんの原因において約半数を占めるという報告も出ている²⁾。てんかん学と脳卒中学の両分野において、脳卒中後てんかんの病態解明、治療法開発は喫緊の課題となった。我々はこうした状況を受け2014年から脳卒中後てんかん研究を開始した。まず、国立循環器病研究センターの緊急

入院の約10%を占めていたてんかん症例にてんかん発作再発例が多いことに注目し、てんかん発作再発の関連因子を検討した³⁾。また、脳卒中後てんかんは脳卒中背景の違いにより、多彩な病態、症状、治療効果が見られており、典型的な側頭葉てんかんとは一線を画すると考え、脳卒中後てんかんの病態を的確に評価し、治療法の確立を目的として、2016年より循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化 研究事業『脳卒中後てんかんの急性期診断・予防・治療指針の策定』(AMED#JP18ek0210057)を実施した。京都大学てんかん・運動異常生理学講座(池田昭夫先生、松本理器先生(当時))のご指導の下、全国8施設で脳卒中後てんかんの前向き追跡調査(PROPOSE研究：PROgnosis of POst-Stroke Epilepsy)を完遂した。この研究は我が国でてんかん専門医と脳卒中専門医が学際的に連携した初めての研究として多くの知見

を生み出し、脳卒中後てんかん研究における日本のプレゼンスを高めることに結びついている。

2. PROPOSE 研究

2.1 脳卒中後てんかん発作症状の特徴

脳卒中後のてんかん発作は、脳卒中発症からの発作発症時期に応じて、早期発作 (early seizure) と遅発発作 (late seizure) に区別される。一般的には脳卒中発症1週間以内を早期発作と定義する。early seizureは脳卒中急性期の反応として、脳の局所的な代謝変化や血漿成分の大脳皮質への直接刺激等に起因し、late seizureは器質化機転後の皮質のグリオーシス等によりてんかん原性焦点が形成されるためと考えられている¹⁾。そのため、必然的に発作の再発リスクはてんかん原性焦点の形成されるlate seizureに多い。既報告ではearly seizureの場合、その後の10年間における発作再発リスクは33%であったが、late seizureの場合は71.5%と高値を示している⁴⁾。この結果を踏まえ、国際抗てんかん連盟は、2014年に実用的臨床定義として、1回の非誘発性発作 (脳卒中後のlate seizureを含む) でも、その後の10年間で発作が再発する可能性が有意に高い病態 (60%以上の再発率あり) はてんかんとしての治療介入を行うよう提唱した⁵⁾。しかし、early seizureとlate seizureを区分する脳卒中発症後7日という基準はあくまで便宜的なものであり、必ずしもその境界に必然性はない。実際、定義上は同じearly seizureでも、脳卒中発症から7日に近づけば近づくほど、発作再発率が高いことが報告されている⁶⁾。将来的には現在のようなtime basedからてんかん原性の獲得を反映するtissue basedのアプローチによって規定されるべきである¹⁾。言い換えれば、症例毎の脳卒中病態を加味しながら、発作再発リスクを考慮する必要性があり、その指標を見出す研究の展開が期待される。

脳卒中後てんかんの発作は、脳卒中の病巣が多彩であると同時に、発作様式も多彩であり特異的な症状が決まっていない。特に非けいれん性発作の場合、一過性脳虚血発作や、せん妄、認知症などとの鑑別に難渋することがある。

PROPOSE研究の解析では、脳卒中後てんかんの症状として非運動起始発作が43%を占めており、失語などの認知発作 (cognitive seizure) が最も多くを占めている⁷⁾。これらのことは、脳卒中生存者の中に未診断の脳卒中後てんかん症例が多く存在している可能性を示している。さらに、非運動起始発作は、脳卒中による麻痺のない症例、前頭葉病変や被殻病変のない症例に多くみられ、けいれん発作に移行しにくい。脳卒中後てんかんのてんかん原性は脳卒中病巣の周辺領域に位置すると考えられており、脳卒中病巣の場所と起始発作症状は関連することが多いため、左右差を含め、両者の関連に注目することでもてんかんを疑う助けとなる。

2.2 脳卒中後てんかんのリスク因子、スコアモデル

脳卒中後てんかんのリスクはこれまでに種々の危険因子 (Table. 1) が報告されているが、脳梗塞と脳出血を比較した場合、脳出血の方が脳卒中後てんかん発症のリスクが高いと考えられている¹⁾。両者に共通した重要な危険因子としては、皮質領域の脳卒中病変とearly seizureの既往が挙げられる。early seizureについては前述のように即てんかん診断確定とはならないが、late seizureの最大級のリスク因子である。脳梗塞の病型に関しては、心原性やアテローム血栓性に多く、領域は前方循環系に多いとされる。脳出血では皮質型出血 (脳葉型) に多く合併し、血腫量の大きさとも関連する。また、脳梗塞急性期治療である静注血栓溶解療法 (rt-PA) や血管内治療が脳卒中後てんかんのリスクとなるとの報告もあるが否定的な報告もあり⁸⁾、今後の検討が必要である。

これまで脳卒中後てんかんの画像的な特徴について詳細な検討がなされていなかったが、2023年、我々は脳表シデローシスの存在が脳梗塞群 (1070例)、脳出血群 (282例) いずれにおいても最大級の脳卒中後てんかんのリスク因子であることを世界に先駆けて報告した (Fig. 1)⁹⁾。脳表シデローシスは脳軟膜や脳軟膜下へのヘモジデリンの沈着として認められ、脳表ヘモジデリン沈着症や脳アミロイド血管症で特徴的に見

Table. 1 脳卒中後てんかんの危険因子

脳梗塞	
年齢	80歳以上 65歳未満
脳卒中の特徴	皮質病変 中大脳動脈病変 テント上病変 前方循環領域 出血性変化 Laminar necrosis 主幹動脈病変
重症度	NIHSS 高値 modified Rankin Scale ≥ 2
神経合併症	Early seizure の既往 海馬硬化症 脳卒中発症 7 日以内の脳波異常（てんかん性放電） 認知症 うつ病
遺伝子	TRPM6 多型 (rs2274924) CD40 -1 多型 (rs1883832) ALDH2 多型 (rs671)
脳小血管病	血管周囲腔 脳表シデローシス 微小脳出血（皮質領域） 白質病変
脳卒中治療	開頭減圧術 rt-PA 静注療法 血管内治療
脳出血	
年齢	65歳未満
脳卒中の特徴	皮質病変
重症度	血腫量の大きさ
神経合併症	Early seizure の既往 認知症
遺伝子	APOE $\epsilon 4$ 遺伝子
脳小血管病	血管周囲腔 脳表シデローシス 微小脳出血（皮質領域）
脳卒中治療	血腫除去術

られる所見である。一般人口においては稀な所見であり、高齢者の約0.7%が有するが、脳卒中後てんかんを起しやす皮質下出血では50-60%程度、くも膜下出血では50%前後に見られることがわかっている。

近年、脳卒中後てんかんを予測する種々のスコアが開発されており、脳梗塞に対するスコアとし

てはSeLECTスコア¹⁰⁾ (Se: 脳卒中重症度: NIHSS, L: 主幹動脈病変, E: early seizure既往, C: 皮質病変, T: 中大脳動脈領域病変), 頭蓋内出血に対するスコアとしてはCAVEスコア¹¹⁾ (C: 皮質病巣あり, A: 65歳未満, V: 10ml以上の血腫量, E: early seizure既往) の信頼性が高いとされている (Table. 2)¹²⁾。PROPOSE研

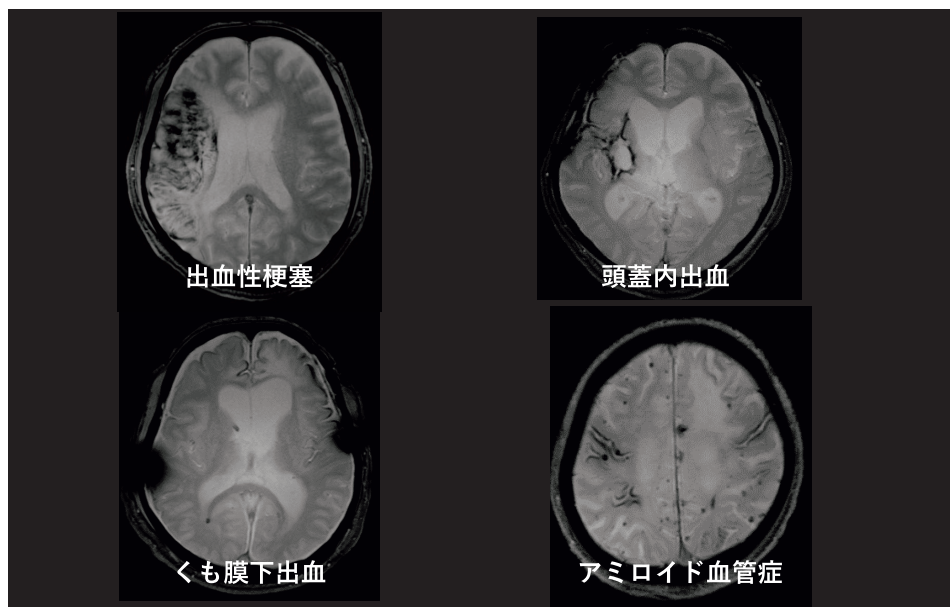


Fig. 1 脳卒中後てんかんにおける脳表シデローシス

外傷や原因不明を除き、脳卒中後てんかんにおける脳表シデローシスは、主として脳梗塞後の出血性変化、頭蓋内出血のくも膜下腔への穿破、くも膜下出血、アミロイド血管症の4つの原因に由来する。

究ではそれらのスコアに脳表シデローシスを含めたスコアを作成し、既存のリスクモデルよりも有用であることも証明した (SeLECT-S, CAVE-Sスコア, Table. 2)⁹⁾。他の研究においても、くも膜下出血後のてんかんや脳アミロイド血管症のてんかん発作に、脳表シデローシスが関連したという報告もあり、新たなてんかんの画像バイオマーカーとして期待されている。

2.3 脳卒中後てんかんにおける脳波検査の役割

脳卒中後てんかんの診断自体にはてんかん発作の有無が最も重要であるが、診断根拠のサポートとなる検査は脳波であり、てんかん原性の有無や重積状態を判別することができる。発作間欠期てんかん性放電の存在は脳卒中後てんかんの存在を示唆する重要な所見であるが、通常のルーチン脳波 (10～20分程度) では必ずしも検出されない。PROPOSE研究において、一回の発作間欠期脳波検査では187例中48例 (25.7%) のみに発作間欠期てんかん性放電を認めており、疑った場合は、繰り返しの脳波検査や長時間の脳波モニタリングを施行するなどの

工夫が推奨されている¹³⁾。

また、脳卒中後てんかんの予後予測においても、脳波がその役割を果たし得ることを我々は報告した。発作間欠期てんかん性放電の存在は、その後の経過におけるてんかん発作とも関連していることが判明し、予後予測にも役立つ¹⁴⁾。さらに、発作急性期の脳波におけるlateralized periodic discharges (LPDs)、特に速波が重畳した所見 (LPDs+F) の存在が、その後の経過における機能予後悪化に関連していることも明らかにした¹⁵⁾。

2.4 脳卒中後てんかんにおける脳SPECT検査の意義

脳血流SPECTは、発作が頻発する難治性焦点てんかん患者の術前評価目的で利用され、発作時には脳血流の上昇 (過灌流) が検出されるが、発作後には速やかに過灌流が消退することが知られてきた。一方、脳卒中後てんかんにおいては、高頻度に発作が観察される症例は少ないため、発作停止から数時間～数日後に経過した後にはtracerを注射する“発作後SPECT”を撮

Table. 2 脳卒中後てんかんリスクモデル

脳梗塞における脳卒中後てんかんモデル					
SeLECT スコア		合計 9 点	SeLECT-S スコア		合計 15 点
NIHSS	3 点以下	0 点	NIHSS	3 点以下	0 点
	4－10 点	1 点		4－10 点	1 点
	11 点以上	2 点		11 点以上	2 点
主幹動脈病変あり		1 点	主幹動脈病変あり		1 点
Early Seizure 既往あり		3 点	Early Seizure 既往あり		3 点
皮質病変あり		2 点	皮質病変あり		2 点
中大脳動脈領域病変あり		1 点	中大脳動脈領域病変あり		1 点
			脳表シデローシス		6 点
頭蓋内出血における脳卒中後てんかんモデル					
CAVE スコア		合計 4 点	CAVE-S スコア		合計 5 点
皮質病変あり		1 点	皮質病変あり		1 点
6 5 歳未満		1 点	6 5 歳未満		1 点
血腫量 >10ml		1 点	血腫量 >10ml		1 点
Early seizure 既往あり		1 点	Early seizure 既往あり		1 点
			脳表シデローシスあり		1 点

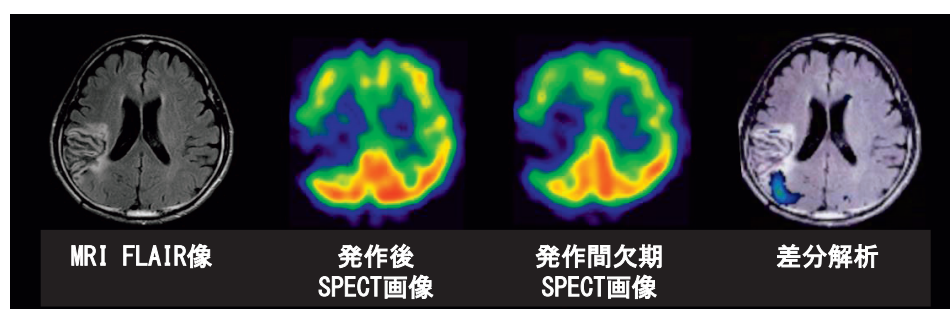


Fig. 2 脳卒中後てんかんにおける脳MRI画像と脳血流SPECT画像

影することになる。同一のtracerを用いて発作後SPECTと発作間欠期SPECTの差分解析を行い、脳卒中後てんかんの発作後灌流変化を評価した研究では、50例中43例の患者(86%)において発作後過灌流が検出された。発作停止から発作後SPECTを撮影するまでの時間間隔の中央値は19.1時間(範囲, 2.2~112.5時間)であり、脳卒中後てんかんでは発作後に過灌流が遷延することを示した¹⁶⁾。代表症例をFig. 2に示す。発作後SPECT単独の評価でも、脳卒中病変側と反対側(健側)を左右比較することで67%の患者において過灌流が検出された¹⁷⁾。この発作後遷延性過灌流は、脳卒中病変、発作症候、てんかん性脳波異常と、側方性や分布において高い一致率を示していることから、脳卒中

病変周囲の焦点から伝播したてんかん活動の痕跡とみなせる。さらに、頭皮上脳波でてんかん性脳波異常を認めない患者でも、発作後SPECTでは深部のてんかん活動を反映した過灌流を検出することができることから、脳卒中後てんかんの補完的な診断モダリティとして期待できる。

2.5 てんかん発作の二次予防に対する薬剤選択について

Early seizureに対する抗てんかん発作薬(anti-seizure medication: ASM)治療をいつまで継続する必要があるかのコンセンサスは得られていないが、種々のガイドラインにおいて、脳卒中後のlate seizureはてんかん原性の形成

を基盤としており、てんかん発作再発率が高いため、ASMによる二次予防（2回目以降の発作の再発を予防すること）が望ましいと考えられている¹⁸⁾。しかし、これまで脳卒中後てんかんの発作抑制という観点において、新世代ASMと旧世代ASMを比較した研究は少なかった。そのため、我々はPROPOSE研究において、ASMを、旧世代ASM（カルバマゼピン、バルプロ酸、フェニトイン、フェノバルビタール、クロナゼパム、クロバザム）と新世代ASM（レベチラセタム、ラモトリギン、ラコサミド、ゾニサミド、ペランパネル、ガバペンチン、トピラマート）の2群に分類し、一年間の発作再発、ASMの服薬継続ならびに副作用による減量、中断（忍容性）を観察した。その結果、新世代ASM群は、旧世代ASM群と比較して、発作再発率は低く（ $p = 0.0003$ ）、且つ、服薬継続率は高い（ $p < 0.0001$ ）ことが明らかとなった¹⁹⁾。これまでの高齢者を対象とした既報告の多くのランダム化比較試験では、新世代ASMは忍容性（副作用）の観点においては旧世代ASMより有用性が高いが、発作予防効果自体では有意な差は得られておらず、むしろ逆の結果も散見されていた。PROPOSE研究において新世代ASMの優越性が得られた理由は、既存のランダム化比較試験では、カルバマゼピンは約600mg/日、バルプロ酸は約1000mg/日程度の服用であったが、PROPOSE研究では、カルバマゼピンは213mg/日（平均値）、バルプロ酸は471mg/日（平均値）と低用量の服用にとどまったことが挙げられる。一般的に、治療有効濃度域が狭い旧世代ASMは投薬量を増やせば抗てんかん発作効果は高まるが、その裏返しに濃度依存的な副作用は増強するという諸刃の剣としての側面があり、こうした事情が、ランダム化比較試験と我々の観察研究の結果の相違をもたらしたと一因と考察される。

また、脳卒中後てんかんの患者は、薬物の併用を必要とする複数の併存疾患を抱えており、ASMによる他剤への薬物相互作用を極力避ける必要がある。特に肝代謝酵素を誘導するカルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタールは、抗血栓薬をはじめとした肝代謝の薬（スタチンや降圧薬など）の効果を減弱させる可

能性が報告されている。2022年に報告された大規模なSwedenの観察研究（脳卒中後てんかんにおいて、抗てんかん発作薬単剤加療の2577例）ではカルバマゼピンと比較して、全死亡リスクがラモトリギンで低く（ハザード比0.72倍）、バルプロ酸（ハザード比1.4倍）が高かったことが報告されており、新世代ASMの安全性が報告されている²⁰⁾。

2.6 脳卒中後てんかんにおけるてんかん発作の予後の関連について

PROPOSE研究において、脳卒中後てんかんの発作再発と脳卒中の機能予後について検討した結果、てんかん発作の再発により患者の機能予後（modified Rankin scale）が悪化することが判明している²¹⁾。また、この解析では、発作回数が多ければ多いほど、機能予後不良の割合が増加する傾向も示されており、脳卒中後てんかんにおけるてんかん発作コントロールの重要性が指摘されている。この結果は、2023年に報告されたメタ解析によっても支持されており、てんかん発作群はなし群と比較して死亡リスクは2.1倍、機能予後不良リスクは2.2倍、認知症リスクは3.1倍になると報告されている²²⁾。てんかん発作のコントロールが実は脳卒中患者の予後悪化を防ぐためにも重要な介入ポイントとなりうることを示している。

3. 今後の展望

人生100年時代、高齢者のてんかん有病率が小児のそれを凌駕する時代となり、脳卒中後てんかんは一つの診療・研究分野として確立されていくべき領域と言える。脳卒中が治る疾病となった一方で、脳卒中サバイバーが増加するという疾病構造の変遷を踏まえ、我々は、脳卒中後てんかんの学際的研究を重点的に推進してきた。しかし、脳卒中後てんかんの発症メカニズムは完全には解明されておらず、てんかん発症に関連する信頼性の高いバイオマーカーも存在しない。さらに、一次予防の方策（脳卒中後にいかにしててんかん発症を防止するか）、early seizureのASM治療継続の可否、投薬の中断基準など、解決すべき多くの課題が残されている。

また、これらは国際的に解決すべき課題でもあることから、現在、我々はIPSERC (International Post Stroke Epilepsy Research Consortium) に参画し、IPSERC代表であるNishant Mishra博士 (Yale大学), Matthias Koepp博士 (University College London教授), Alla Guekht博士 (モスクワ国立大学, 国際抗てんかん連盟前副理事長) とも協力して研究を進めており、脳卒中後てんかんの制圧のために、今後の学際的かつ国際的な研究を推進していく予定である。

謝辞

この度は大変名誉ある賞を頂き、光栄に感じています。この場を借りて深く感謝申し上げます。脳卒中後てんかんに関連する研究に際し、御尽力頂きました京都大学てんかん・運動異常生理学講座の池田昭夫先生、脳病態生理学講座の高橋良輔先生、下竹昭寛先生、小林勝哉先生、戸島麻耶先生、神戸大学内科学講座脳神経内科分野の松本理器先生に深謝致します。また、PROPOSE研究に貢献頂きました熊本大学脳神経内科の松原崇一朗先生、国立循環器病研究センター脳神経内科の本山りえ先生、大阪大学神経内科学講座の村田繁雄先生、南一条脳内科の溝淵雅広先生、神戸市立医療センター中央市民病院脳神経内科の吉村元先生、嶋田病院の松木孝之先生、独立行政法人国立病院機構岡山医療センター脳神経内科の真邊泰宏先生、トヨタ記念病院脳神経内科の鈴木淳一郎先生、関西医科大学脳神経内科の池田宗平先生、脳波判読の基礎をご教示頂いた吹田市民病院の中野美佐先生には大変お世話になりました (所属はすべて現所属にて記載)。また、最後に、本研究に御協力頂きました多くの先生方、患者様に熱く御礼申し上げます。

引用

- 1) Tanaka T, Ihara M, Fukuma K, Nishant K, Mishra, Matthias J. Koepp et al. Pathophysiology, Diagnosis, Prognosis, and Prevention of Post-Stroke Epilepsy : Clinical and Research Implications. *Neurology*. 2024 Jun 11 ; **102** (11) : e209450. doi : 10.1212/WNL.0000000000209450.
- 2) Tanaka T, Ihara M. Post-stroke epilepsy. *Neurochem Int*. 2017 ; **107** : 219-28.
- 3) Sen A, Jette N, Husain M, Sander JW. Epilepsy in older people. *Lancet*. 2020 ; **395** (10225) : 735-48.
- 4) Tanaka T, Yamagami H, Ihara M, Motoyama R, Fukuma K, Miyagi T, et al. Seizure Outcomes and Predictors of Recurrent Post-Stroke Seizure : A Retrospective Observational Cohort Study. *PLoS One*. 2015 ; **10** (8) : e0136200.
- 5) Hesdorffer DC, Benn EK, Cascino GD, Hauser WA. Is a first acute symptomatic seizure epilepsy? Mortality and risk for recurrent seizure. *Epilepsia*. 2009 ; **50** (5) : 1102-8.
- 6) Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE official report : a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014 ; **55** (4) : 475-82.
- 7) Lin R, Yu Y, Wang Y, Foster E, Kwan P, Lin M, et al. Risk of Post-stroke Epilepsy Following Stroke-Associated Acute Symptomatic Seizures. *Front Aging Neurosci*. 2021 ; **13** : 707732.
- 8) Fukuma K, Ikeda S, Tanaka T, Kamogawa N, Ishiyama H, Abe S, et al. Clinical and imaging features of nonmotor onset seizure in poststroke epilepsy. *Epilepsia*. 2022 ; **63** (8) : 2068-80.
- 9) Liu F, Chen D, Fu Y, Wang H, Liu L. Incidence and association of seizures in stroke patients following endovascular treatment : A systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol*. 2022.
- 10) Tanaka T, Fukuma K, Abe S, Matsubara S, Ikeda S, Kamogawa N, et al. Association of Cortical Superficial Siderosis with Post-Stroke Epilepsy. *Ann Neurol*. 2023 ; **93** (2) : 357-70.
- 11) Galovic M, Dohler N, Erdelyi-Canavese B, Felbecker A, Siebel P, Conrad J, et al. Prediction of late seizures after ischaemic stroke with a novel prognostic model (the

- SeLECT score) : a multivariable prediction model development and validation study. *Lancet Neurol.* 2018 ; **17**(2) : 143-52.
- 12) Haapaniemi E, Strbian D, Rossi C, Putaala J, Sipi T, Mustanoja S, et al. The CAVE score for predicting late seizures after intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 2014 ; **45**(7) : 1971-6.
 - 13) Lee SH, Aw KL, Banik S, Myint PK. Post-stroke seizure risk prediction models : a systematic review and meta-analysis. *Epileptic Disord.* 2022 ; **24**(2) : 302-14.
 - 14) Abe S, Tanaka T, Fukuma K, S. M, R. M, M. M, et al. Interictal epileptiform discharges as a predictive biomarker for recurrence of poststroke epilepsy. *Brain Communications.* 2022 (2022-297).
 - 15) Abe S, Tanaka T, Fukuma K, Matsubara S, Motoyama R, Mizobuchi M, et al. Interictal epileptiform discharges as a predictive biomarker for recurrence of poststroke epilepsy. *Brain Commun.* 2022 ; **4**(6) : fcac312.
 - 16) Fukuma K, Tojima M, Tanaka T, Kobayashi K, Kajikawa S, Shimotake A, et al. Periodic discharges plus fast activity on electroencephalogram predict worse outcomes in poststroke epilepsy. *Epilepsia.* 2023 ; **64**(12) : 3279-93.
 - 17) Fukuma K, Kajimoto K, Tanaka T, Takaya S, Kobayashi K, Shimotake A, et al. Visualizing prolonged hyperperfusion in post-stroke epilepsy using postictal subtraction SPECT. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2021 ; **41**(1) : 146-56.
 - 18) Fukuma K, Tanaka T, Takaya S, Tojima M, Kobayashi K, Shimotake A, et al. Developing an Asymmetry Method for Detecting Postictal Hyperperfusion in Poststroke Epilepsy. *Front Neurol.* 2022 ; **13** : 877386.
 - 19) Holtkamp M, Beghi E, Benninger F, Kalviainen R, Rocamora R, Christensen H, et al. European Stroke Organisation guidelines for the management of post-stroke seizures and epilepsy. *Eur Stroke J.* 2017 ; **2**(2) : 103-15.
 - 20) Tanaka T, Fukuma K, Abe S, Matsubara S, Motoyama R, Mizobuchi M, et al. Antiseizure medications for post-stroke epilepsy : A real-world prospective cohort study. *Brain Behav.* 2021 ; **11**(9) : e2330.
 - 21) Larsson D, Baftiu A, Johannessen Landmark C, von Euler M, Kumlien E, Asberg S, et al. Association Between Antiseizure Drug Monotherapy and Mortality for Patients With Poststroke Epilepsy. *JAMA Neurol.* 2022 ; **79**(2) : 169-75.
 - 22) Yoshimura H, Tanaka T, Fukuma K, Matsubara S, Motoyama R, Mizobuchi M, et al. Impact of Seizure Recurrence on 1-Year Functional Outcome and Mortality in Patients With Poststroke Epilepsy. *Neurology.* 2022 ; **99**(4) : e376-e84.
 - 23) Misra S, Kasner SE, Dawson J, Tanaka T, Zhao Y, Zaveri HP, et al. Outcomes in Patients With Poststroke Seizures : A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Neurol.* 2023.