てんかん外科における薬物治療：外科的適応の判断と術後薬物療法

寺田 清人^{*1} 馬場 好一^{*2}

Medical Treatment in Epilepsy Surgery : Decision of Medical Intractability and Post-operative Medical Treatment

by

Kiyohito Terada, M.D.^{*1}, and Koichi Baba, M.D.^{*2}

from

Departments of ^{*1}Neurology and ^{*2}Neurosurgery, National Epilepsy Center,
Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders

In patients with partial epilepsy, carbamazepine is the first choice antiepileptic drug (AED) and phenytoin or zonisamide may be the second. Monotherapy should be tried first with maximal dose, avoiding adverse effects. If the first AED fails to control seizures, the second monotherapy should be tried. If the second AED fails, the third or fourth AED would most likely fail. In such patients, surgical treatments are recommended, as their seizures can be judged as medically intractable. Once epilepsy surgery is planned, physicians may change AEDs to the most appropriate ones and reduce their doses as much as possible. After controlling seizures for 1-2 years post-operatively, physicians may start to withdraw AEDs. In such cases, risk factors of recurrence, such as duration of illness or normal pre-surgical MRI, should be considered. Furthermore, psychosocial states of patients should be also kept in mind.

(Received August 19, 2008 ; accepted October 6, 2008)

Key words : epilepsy surgery, antiepileptic drugs, surgical indication, post-surgical treatment, medication withdrawal

Jpn J Neurosurg (Tokyo) 18 : 570-576, 2009

はじめに

術前の薬物治療

てんかんの薬物治療に関しては、各種学会からさまざまなガイドラインが提唱されている。しかし、あらゆる状況を網羅し、さらにコンセンサスを得ているものは存在しない。てんかん外科の適応となる患者での薬物治療は、その目的が術前術後ともに他の患者と異なるために、さらに複雑となる (Table 1)。今回、過去の報告を基に てんかん外科における薬物治療を検討した。

① 薬物治療の目的

術前の薬物治療の目的は大きく2つ存在する (Table 1)。発作抑制による QOL の改善と、てんかん外科の前提となる難治性の確認である。

② 難治性の定義

難治性とは、理論的には“有効と考えられる抗てんかん薬 (AED) を、許容できない副作用が出現しない範囲

^{*1}静岡てんかん・神経医療センター神経内科／〒420-8688 静岡市葵区漆山 886 [連絡先：寺田清人]

Address reprint requests to: Kiyohito Terada, M.D., Department of Neurology, National Epilepsy Center, Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders, 886 Urushiyama, Aoi-ku, Shizuoka-shi, Shizuoka 420-8688, Japan

^{*2}同脳神経外科

Table 1 Purposes of treatment in association with epilepsy surgery

Pre-operative phase	To improve QOL by controlling seizures. To confirm “intractability”.
After decision of epilepsy surgery	To minimize postoperative adverse effects of AEDs.
Perioperative phase	To minimize operative complications due to AEDs.
Immediately after surgery	To reduce adverse effects of AEDs.
Post-operative phase	To control seizures while minimizing adverse effects of AEDs.

QOL ; quality of life, AED ; antiepileptic drug

Fig. 1 Frequency of seizures, in 231 patients who were thought to be candidates for epilepsy surgery in our hospital between June 2004 and December 2007. Most of patients thought that they were intractable and wanted to have an epilepsy surgery while having more than monthly seizures (mean: 41.6/month). Note that there were some patients having less than monthly seizures but still being eager for epilepsy surgery.
mo ; month

で十分量を使用しているにもかかわらず、満足できる発作抑制が得られない状態”と定義することができるか³⁵⁾、実際には不明確な定義である。満足できる発作の抑制というのは、患者のADLに大きく影響される。年単位の発作が満足できるか、完全に発作のない状態を必要とするかは患者のADLにより異なる (**Fig. 1**)。発作型(複雑部分発作か単純部分発作か)や発作の好発時間帯(睡眠中の発作か日中の発作か)なども発作を許容できるかどうかに影響する。また、同様に副作用に対する忍容性も患者ごとに異なる。

これらのことを一律に定義することは不可能であるが、医療者側としては、難治性を定義しなければ手術適応の判断だけでなく医学的議論にも混乱が生じる。そのため、これまでに各種の報告でさまざまな難治性の定義がなされてきた。実際、過去の報告における難治性の定義は多様で、それぞれの定義により難治性と判定される患者の割合、患者の病態も変化することも示されてい

る⁴⁾。しかし、過去の報告では2~3種類のAEDを1~2年以上試行し、月単位以下に発作が抑制されない場合を難治と定義しているものが多い。日本てんかん学会の薬物治療のガイドラインでも、2~3種類のAEDを十分量試行して発作が抑制されなかった場合には手術を検討するとされているが、発作の頻度やAEDの試行年数に関する基準はない¹⁵⁾。

③ 適切な薬物治療

これまでにさまざまなガイドラインが提唱されているが、ここでは日本てんかん学会より提唱されているガイドラインに沿って解説する¹⁵⁾ (**Table 2**)。

てんかんの治療は単剤治療を基本とする。多剤併用では薬物相互作用による薬物中毒や逆説的発作増悪などを生じることもあるために十分な注意が必要である¹⁾²⁷⁾。やむなく多剤併用をする場合、各種AEDの発作抑制メカニズムや副作用が重複しないような組み合わせを使用

Table 2 Guideline of AED treatment¹⁵⁾

Monotherapy with the first choice AED	Choice of AED	Carbamazepine for symptomatic localization-related epilepsy.
	Dose of AED	Maximal tolerated dose.
After failure of the first choice AED	Try monotherapy with the second choice AEDs, such as phenytoin and zonisamide.	
After failure of 2~3 AEDs	Consider epilepsy surgery or polypharmacy.	

AED; antiepileptic drug

Fig. 2 Number of previously used AEDs, in 231 patients who were thought to be candidates for epilepsy surgery in our hospital between June 2004 and December 2007. At the time of presurgical evaluation, 4.6 AEDs were tried on average. It was demonstrated that, in most of the patients, more than 3 AEDs had been tried and it was more than 2 AEDs.

することが推奨される。発作型により AED を選択するが、年齢、性別、合併症、薬歴なども考慮する必要がある。症候性局在関連てんかんにおける第一選択薬としては、カルバマゼピン (CBZ) が推奨される¹⁴⁾²⁰⁾²³⁾²⁴⁾。CBZ で発作が抑制されない場合には、第二選択薬 (フェニトイン [PHT] やゾニサミド [ZNS]) の単剤治療を用いる。近年、各種の新薬が発売となったが、従来の AED との比較では、発作抑制効果における長所よりも、副作用などの忍容性や薬物相互作用の面での長所が強調されている⁶⁾。

AED の至適用量に関しては、各種の難治性てんかんの定義に薬物量の記載があり、1980 年代までの報告では、“adequate serum level” との記載が多かったが、1990 年代以降は “maximum tolerated dose” との記載が主流となっている。

試行すべき AED の数に関しては、多くの報告で最低 2~3 種類の AED を試す必要性が記載されている⁴⁾。Brodie & Kwan⁷⁾ は、470 名の新規のてんかん患者を系統的に治療し、そのうち 47% は 1 番目の AED の単剤治療で発作が抑制され、13% は 2 番目の AED で抑制された。しかし、この段階で抑制されなかった 40% の患者の中で 3 番目の AED もしくは多剤併用で抑制された患者は

合計で 4% しかいなかった。また、多剤併用に関する報告では、1 剤で抑制された患者が 44.6%、2 剤併用で抑制された患者が 10% であったが、3 剤併用で抑制された患者は 1.4%、4 剤併用では 0.1% と、発作の抑制に 3 剤以上必要である割合が非常に少なかったと報告されている³⁰⁾。これらの報告から、2 種類の AED で発作が抑制されなかった場合に、てんかん外科の検討がなされるのは合理的であると結論されている。実際には、てんかん外科が検討される段階では多くの患者で 2 剤以上の検討がなされていると考えられ、むしろ当院での統計では平均 4.6 剤、最大 14 剤と当院受診までの AED の検討が多である傾向がみられた (Fig. 2)。

日本てんかん学会のガイドラインには最低限の薬物試行期間に関する記載はない¹⁵⁾。実際には、発作頻度が多く日単位で発作を生じている患者では難治性であることを示すのに数カ月でも十分と考えられ、発作が年単位の患者では数年かかることが予想される。また、内側側頭葉てんかんなどのように診断が確定した段階から難治であることが予想される患者では、薬物試行期間は短くても十分であろうと考えられるが、このように診断によっても薬物の試行期間は影響される。従来の報告には 2 年間の最低試行期間を設定している報告もある。Elwes

Fig. 3 Total duration of illness and duration of therapy in our hospital, in 231 patients who were thought to be candidates for epilepsy surgery in our hospital between June 2004 and December 2007. The total duration of illness was 18.8 years on average at the time of presurgical evaluation, and more than 2 years in most of the patients. Although it was too long, the duration of therapy in our hospital was less than 2 years in many cases, demonstrating that the period between the onset of illness and the first visit to our hospital was too long (12.9 years on average).

ら¹⁰⁾の報告では、治療開始2年以内に発作の抑制がみられない場合には、その後の発作抑制の可能性が低くなることが示されている。実際には、てんかん外科の対象となる患者では、多くの場合2年以上の治療をされていると推定される (Fig. 3)。手術の時期が遅れることにより、発作の予後だけでなく、認知機能や QOL の予後も悪くなることが報告されており、いたずらに時期を遅らせるべきではないが⁵⁾⁹⁾³¹⁾、難治性の検討が不十分なまま手術を行うことも慎まなければならない。

手術決定後の薬物治療

① 薬物治療の目的

手術決定後の薬物治療の目的は術前とは異なり、また時期によっても異なってくる (Table 1)。そのため、それぞれの時期に応じて治療方針を立てる必要がある。

② 手術直前の薬物治療

術後の AED による副作用を最小限とすることが目的となる。手術前には難治性の確認のために多剤併用となり、しかも第一選択薬以外の薬物に変更されていることも多い。術後には AED を変更し難くなることが多いため、手術が決定した際には術前に薬物を整理し、最も効果が期待されて副作用の少ないもの（多くの場合は第一選択薬）の単剤治療に変更しておくことが望ましい。

③ 周術期の薬物治療

AED に由来する合併症などのリスクを最小限とすることが目的となる。一般的には、手術当日にも常用量を内服することが推奨される。当院では、当日の朝には常用量を内服し、術後にフェノバル (PB) の筋注と PHT の静注を行い、帰室後に昼薬と夕薬を同時に内服させている。しかし、一部の AED では特異な副作用や麻酔薬や出血などの影響による血中濃度の変化などが存在するため、周術期に特別な注意が必要となる。

バルプロ酸 (VPA) は血小板の減少や機能不全²²⁾、さらにはフィブリノゲンや第Ⅷ因子の減少なども起こすために¹⁸⁾出血傾向となることが知られている。そのため、可能であれば手術の2週間前より VPA を中止することが推奨されている。CBZ の血中濃度は手術直後には 25% 減少し、その後に 27% 上昇することが報告されている⁸⁾ので、周術期には CBZ を減量しておくことが推奨されている¹²⁾。さらに、周術期には PHT の血中濃度が減少し、発作が生じやすくなることも報告されており¹¹⁾、PHT は増量することが推奨される。

④ 手術直後の薬物治療

AED による副作用を軽減することが目的となる。一般的に、手術直後には術前と同じ AED を使用する³⁾²⁹⁾。しかし、術前の AED を使用することで副作用を生じているのであれば減量を行う。側頭葉てんかん患者では、術後に CBZ の単剤治療に変更しても術前に使用されてい

Table 3 Postoperative AED withdrawal in previous reports

Number of Pts	Discontinuation of AED			Relapsed Pts w/o AED	Re-remitted Pts w/ AED	Method of withdrawal
	Criteria	Tried Pts	Succeeded Pts			
Al-Kaylani, et al. 2007 ²⁾	>2yr Sz free	57	39 (68%)	18 (32%)	14 (78%)	AED were tapered gradually over at least 1-2 months. In Pts taking >1 AED, 1 AED is tapered and completely removed before the taper of the other AED is initiated.
Hoppe, et al. 2006 ¹³⁾	>1yr Sz free	96	90 (94%)	6 (6%)	6 (100%)	NA
Kim, et al. 2005 ¹⁷⁾	>1yr Sz/aura free	38	31 (82%)	7 (18%)	7 (100%)	Not protocol based and quite variable.
McIntosh, et al. 2004 ²⁵⁾	>2yr Sz free	83	70 (84%)	13 (16%)	NA	All Pts progress through an extended period of AED taper (usually a few months, rarely >1 year).
Wieser & Häne, 2003 ³⁴⁾	>2yr Sz free	111	92 (83%)	19 (17%)	NA	NA
Lachhwani, et al. 2003 ²¹⁾	NA	68	57 (84%)	11 (16%)	7 (64%)	NA
Schiller, et al. 2000 ²⁸⁾	>1yr Sz/aura free	84	62 (74%)	22 (26%)	20 (91%)	The protocol for tapering of AEDs was variable and typically lasted 6-25 months.
Murro, et al. 1991 ²⁶⁾	>1yr Sz free	39	26 (67%)	13 (33%)	NA	In Pts with multiple AEDs, the different AEDs were typically discontinued sequentially. Each AED was tapered over 3 weeks to 3 months.
Total		576 (58%)	467 (81%)	109 (19%)	54 (84%)	For Pts with multiple AEDs, each AED was individually tapered completely prior to the tapering of subsequent AEDs.

Pts ; patients, AED ; antiepileptic drug, yr ; year, Sz ; seizure, w/o ; without, w/ ; with, NA ; Not available

た多剤併用に比べて発作の増悪は認めず、むしろ副作用に関して良好な成績が得られたとの報告もある¹⁹⁾。

手術直後（1日以内）に発作が生じた場合には、AED 血中濃度の一時的な低下を疑い、血中濃度を確認する。発作が術前のものと同様の発作であれば、それまでに使用していた AED を増量することが最も有効であると考えられる。術前と異なるタイプの発作を生じた場合には、手術の影響により別種のとんかん原性が生じた可能性も疑い、別種の AED を加えることも検討する必要があるかもしれない。発作が術後 1 週間以内に生じた場合にもやはり血中濃度を確認し、それらの既使用 AED が適量であれば PHT などを一時的に追加することも検討する。

5 手術後の薬物治療

AED の副作用を最小限としつつ発作の抑制を維持することが目的となる。術後 1 年間発作が抑制されている場合には、AED の種類もしくは用量を減らしはじめる。特に第一選択薬以外のものを減らすことが推奨される。2～3 年発作が抑制されている場合には、ゆっくり、少量ずつ AED を中止することを検討する²⁹⁾。断薬が早い場合には、遅い場合に比べてより再発が多いとの報告もある³³⁾。断薬の速度は再発に影響しないとの報告もある¹⁶⁾³²⁾。最近の報告では、断薬の速度としては 1 剤に対して数カ月とするものが多い (Table 3)²⁾¹³⁾¹⁷⁾²¹⁾²⁵⁾²⁶⁾²⁸⁾³⁴⁾。

AED の中断には必ず発作の再発の危険性が伴うため、患者にその危険性を十分に説明したうえで患者の意志を確認してから行う必要がある。特に運転免許の取得、学児希望、就職などの患者のライフスタイルに合わせて薬物の方針を決定することが重要である。

術後も前兆や発作が残る場合や、術前の検査結果などから発作予後が良好でないと予想されるような場合には、薬物の中断は慎重でなければならない。最近の報告における術後の薬物中断の判断、中断後の再発、再発後の再抑制、薬物中断の方法などを Table 3 にまとめた。薬物中断の判断は、多くの場合 1 年もしくは 2 年の発作抑制を基準としており、一部の報告では前兆も認めないことを条件としていた。全体としては発作が抑制された 990 例の中で 576 例 (58%) で薬物の中断が試みられ、そのうち 467 例 (81%) では中断が成功した。しかし、残りの 109 例 (19%) では発作が再発し、さらにその中の 54 例 (一部の報告では再抑制のデータがないために計 64 例中で 84%) では発作の再抑制がなされた。しかし、一度再発した発作が 10 例 (16%) では再抑制されず再び難治となっている。

これらの報告における発作再発の危険因子としては、①術後の抑制までの期間が長いこと¹⁷⁾、②手術時に高齢であること²⁾¹⁷⁾、③罹病期間が長いこと¹⁷⁾²⁶⁾、④術前MRIが正常であること²⁸⁾などが挙げられていた。

おわりに

てんかん外科に関連した薬物治療について過去の報告を基に検討した。通常のてんかんに対する薬物治療とは方針が異なり、さらに術前・術後など時期に応じて方針が変化するため複雑であり、これまでのガイドラインをそのまま当てはめることはできない。今後、さらなる知見の蓄積が必要である。

文 献

- 1) Albright P, Bruni J: Reduction of polypharmacy in epileptic patients. *Arch Neurol* 42: 797-799, 1985.
- 2) Al-Kaylani M, Konrad P, Lazenby B, Blumenkopf B, Abou-Khalil B: Seizure freedom off antiepileptic drugs after temporal lobe epilepsy surgery. *Seizure* 16: 95-98, 2007.
- 3) Andermann F, Bourgeois BF, Leppik IE, Ojemann LM, Sherwin AL: Postoperative pharmacotherapy and discontinuation of antiepileptic drugs. in Engel J (ed): *Surgical Treatment of the Epilepsies*. New York, Raven Press, 1993, pp.679-684.
- 4) Berg AT, Kelly MM: Defining intractability: Comparisons among published definitions. *Epilepsia* 47: 431-436, 2006.
- 5) Bourgeois BFD: General concepts of medical intractability. in Lüders HO, Comair YG (eds): *Epilepsy surgery*. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001, pp.63-68.
- 6) Brodie MJ: Monostars: An aid to choosing an antiepileptic drug as monotherapy. *Epilepsia* 40 (suppl 6): S17-S22, 1999.
- 7) Brodie MJ, Kwan P: Staged approach to epilepsy management. *Neurology* 58 (suppl 5): S2-S8, 2002.
- 8) Cruz-Rodriguez RF, Graves NM, Leppik IE, Wilder R: Carbamazepine toxicity after epilepsy surgery. *Epilepsia* 30: 640, 1989.
- 9) Duchowny MS, Harvey AS, Sperling MR, Williamson PD: Indications and criteria for surgical intervention. in Engel J, Pedley TA (eds): *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2008, pp.1751-1759.
- 10) Elwes RD, Johnson AL, Shorvon SD, Reynolds EH: The prognosis for seizure control in newly diagnosed epilepsy. *N Engl J Med* 311: 944-947, 1984.
- 11) Friel P, Clarke H, Ojemann G, Yerby M, Ojemann L, Bergen M: Decreased serum anticonvulsant levels after epilepsy surgery. *Epilepsia* 28: 588, 1987.
- 12) Hiremath GK, Kotagal P, Bingaman W, Hovinga C, Wyllie E, Morris H, Nelson D: Risk factors for carbamazepine elevation and toxicity following epilepsy surgery. *Seizure* 14: 312-317, 2005.
- 13) Hoppe C, Poepel A, Sassen R, Elger CE: Discontinuation of anticonvulsant medication after epilepsy surgery in children. *Epilepsia* 47: 580-583, 2006.
- 14) 井上有史, 西田拓司, 藤原建樹, 飯沼一字, 兼子 直, 三原忠紘, 満留昭久: てんかん治療の Expert Consensus. てんかん研究 22: 128-139, 2004.
- 15) 井上有史, 日本てんかん学会ガイドライン作成委員会: 成人てんかんにおける薬物治療ガイドライン (<http://square.umin.ac.jp/jes/pdf/SEIJIN.pdf>), 2005.
- 16) Juul-Jensen P: Frequency of recurrence after discontinuance of anti-convulsant therapy in patients with epileptic seizures: A new follow-up study after 5 years. *Epilepsia* 9: 11-16, 1968.
- 17) Kim YD, Heo K, Park SC, Huh K, Chang JW, Choi JU, Chung SS, Lee BI: Antiepileptic drug withdrawal after successful surgery for intractable temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 46: 251-257, 2005.
- 18) Kreuz W, Linde R, Funk M, Meyer-Schrod R, Föll E, Nowak-Göttl U, Jacobi G, Vigh Z, Scharrer I: Valproate therapy induces von Willebrand disease type I. *Epilepsia* 33: 178-184, 1992.
- 19) Kuzniecky R, Rubin ZK, Faught E, Morawetz R: Antiepileptic drug treatment after temporal lobe epilepsy surgery: A randomized study comparing carbamazepine and polytherapy. *Epilepsia* 33: 908-912, 1992.
- 20) Kwan P, Brodie MJ: Effectiveness of first antiepileptic drug. *Epilepsia* 42: 1255-1260, 2001.
- 21) Lachhwani DK, Wyllie E, Loddenkemper T, Holland K, Kotagal P, Bingaman W: Discontinuation of antiepileptic medications following epilepsy surgery in children and adolescence. *Neurology* 60: A259, 2003.
- 22) Loiseau P: Sodium valproate, platelet dysfunction, and bleeding. *Epilepsia* 22: 141-146, 1981.
- 23) Marson AG, Williamson PR, Clough H, Hutton JL, Chadwick DW: Carbamazepine versus valproate monotherapy for epilepsy: A meta-analysis. *Epilepsia* 43: 505-513, 2002.
- 24) Mattson RH, Cramer JA, Collins JF, the department of veterans affairs epilepsy cooperative study No. 264 group: 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* 327: 765-771, 1992.
- 25) McIntosh AM, Kalnins RM, Mitchell A, Fabinyi GCA, Briellmann RS, Berkovic SF: Temporal lobectomy: Long-term seizure outcome, late recurrence and risks for seizure recurrence. *Brain* 127: 2018-2030, 2004.
- 26) Murro AM, King DW, Smith JR, Gallagher BB, Flanigin HF, Loring DW, Lee GP, Campbell R, Meador K, Revolin-ski PH: Withdrawal of antiepileptic medications following epilepsy surgery. *J Epilepsy* 4: 39-42, 1991.
- 27) Perucca E, Gram L, Avanzini G, Dulac O: Antiepileptic drugs as a cause of worsening seizures. *Epilepsia* 39: 5-17, 1998.
- 28) Schiller Y, Cascino GD, So EL, Marsh R: Discontinuation of antiepileptic drugs after successful epilepsy surgery. *Neurology* 54: 346-349, 2000.
- 29) Spencer SS, Packey DJ: General principles: Antiepileptic drug management before and after epilepsy surgery. in Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS (eds): *Antiepileptic Drugs*. New York, Raven Press, 1995, pp.189-200.
- 30) Stephen LJ, Brodie MJ: Seizure freedom with more than one antiepileptic drug. *Seizure* 11: 349-351, 2002.

- 31) Téllez-Zenteno JF, Dhar R, Hernandez-Ronquillo L, Wiebe S: Long-term outcomes in epilepsy surgery: Antiepileptic drugs, mortality, cognitive and psychosocial aspects. *Brain* **130**: 334-345, 2007.
- 32) Tennison M, Greenwood R, Lewis D, Thorn M: Discontinuing antiepileptic drugs in children with epilepsy: A comparison of a six-week and a nine-month taper period. *N Engl J Med* **330**: 1407-1410, 1994.
- 33) Todt H: The late prognosis of epilepsy in childhood: Results of a prospective follow-up study. *Epilepsia* **25**: 137-144, 1984.
- 34) Wieser HG, Häne A: Antiepileptic drug treatment before and after selective amygdalohippocampectomy. *Epilepsy Res* **55**: 211-223, 2003.

要 旨

てんかん外科における薬物治療：外科的適応の判断と術後薬物療法

寺田 清人 馬場 好一

症候性局在関連てんかんでは、カルバマゼピンが第一選択薬、フェニトインやゾニサミドなどが第二選択薬となる。単剤治療が基本で、個々の薬剤を支障のある副作用が出現しない最大量で用いる。1 剤目が無効な場合には 2 剤目を単剤で使用する。2 剤に対して抵抗性の場合は 3 剤目にも抵抗性のことが多く、そのような場合は難治性としててんかん外科の適応を検討する。手術が決定した際は術前に薬剤を整理する。術後 1～2 年間発作が抑制されていた際は薬剤の中止を検討する。再発のリスクとしては、長期の罹病期間、正常の術前 MRI などが報告されている。薬剤中止の際は、個々の患者で社会・心理的背景なども考慮する必要がある。

脳外誌 18 : 570-576, 2009