



Title	外来受診解析に基づくてんかん患者の行動特性に関する研究
Author(s)	中村, 悠一
Citation	北海道大学. 博士(医学) 甲第15687号
Issue Date	2023-12-25
DOI	10.14943/doctoral.k15687
Doc URL	http://hdl.handle.net/2115/91353
Type	theses (doctoral)
Note	配架番号 :
File Information	NAKAMURA_Yuichi.pdf



[Instructions for use](#)

学 位 論 文

外来受診解析に基づくてんかん患者の
行動特性に関する研究

(Studies on Behavioral Traits of Patients with Epilepsy
Based on Analysis of Outpatient Visit)

2023 年 12 月

北 海 道 大 学

中 村 悠 一

学 位 論 文

外来受診解析に基づくてんかん患者の
行動特性に関する研究

(Studies on Behavioral Traits of Patients with Epilepsy

Based on Analysis of Outpatient Visit)

2023 年 12 月

北 海 道 大 学

中 村 悠 一

目次

発表論文目録および学会発表目録	1 頁
要旨	2 頁
略語表	5 頁
緒言	6 頁
第 1 章 てんかん患者の外来予約の欠席に関連する 要因の検討	
緒言	10 頁
方法	11 頁
結果	14 頁
考察	19 頁
第 2 章 てんかん患者の外来予約の遅刻に関連する 要因の検討	
緒言	23 頁
方法	24 頁
結果	27 頁
考察	30 頁
結論	33 頁
謝辞	35 頁
利益相反	36 頁
引用文献	37 頁

発表論文目録および学会発表目録

本研究の一部は以下の論文に発表した。

Yuichi Nakamura, Kotaro Sakurai, Shuhei Ishikawa, Toru Horinouchi, Naoki Hashimoto, Ichiro Kusumi (2023) Outpatient visit behavior in patients with epilepsy: Generalized Epilepsy is more frequently non-attendance than Focal Epilepsy. *Epilepsy Behav* 145, 109345

本研究の一部は以下の学会に発表した。

中村 悠一, 櫻井 高太郎, 橋本 直樹, 石川 修平, 堀之内 徹, 久住 一郎
てんかん患者の受診行動に関する後方視的調査
第 54 回日本てんかん学会学術集会, 2021.9.23-25 (ポスター), 名古屋 (WEB)

要旨

【背景と目的】 てんかん患者、特に特発性全般てんかん (IGE) 患者は、服薬アドヒアランスの欠如によって不利益を被るリスクが高い。受診行動が服薬アドヒアランスの代替指標となる可能性が示唆されている。我々は、IGE 患者は他のてんかん診断と比較して受診のアドヒアランスが不良である仮説を立てた。これを実証するために、てんかん患者における受診行動 (欠席と遅刻) を評価し、てんかん診断を含む様々な因子との関連性を検証することとした。

【対象と方法】 2017 年 1 月～2019 年 12 月に北海道大学病院精神科神経科を受診したてんかん患者を対象として後方視的研究を行った。てんかん患者に関する人口統計学的データおよび臨床データを診療録から、受診データを医療情報システムから抽出した。外来予約の欠席を「事前連絡なしに予約日に現れない場合」、外来予約の遅刻を「来院時間が予約時間を 15 分超過した場合」と定義して評価項目とした。欠席と遅刻のそれぞれを目的変数とし、抽出した因子を説明変数として、混合効果ロジスティック回帰分析を実施した。それぞれ下位診断ごとのサブグループ解析を行った。さらに、研究対象者をてんかんの下位診断ごとに層別化した後、主解析と同様の解析をサブグループ解析として実施した。

【結果】 欠席とてんかん診断の関連性の検証を目的とした研究では、総予約数 9151 件のうち、413 件が欠席であり、全体の欠席率は 4.5%であった。欠席を目的変数とした混合効果ロジスティック回帰分析の結果、IGE の診断は焦点てんかん (FE) と比べて欠席の増加と関連していた (オッズ比 (OR) 2.02; 95%信頼区間 (CI) 1.20-3.39; $p=0.008$)。生活保護受給歴は欠席の増加と関連していた (OR 2.35 ; 95% CI 1.38-4.02 ; $p=0.002$)。高学歴 (大学・専門卒以上) は欠席の減少と関連していた (OR 0.64; 95% CI 0.43-0.96; $p=0.029$)。IGE 患者のみを対象としたサブグループ解析の結果、午後の予約は欠席の減少と関連していた (OR 0.38; 95% CI 0.20-0.71; $p=0.003$)。若年ミオクロニーてんかん (JME) の診断は JME 以外の IGE と比較して欠席が少ない傾向が示されたが、有意な差ではなかった (OR 0.39; 95% CI 0.14-1.09; $p=0.072$)。FE 患者のみを対象としたサブグループ解析の結果、側頭葉てんかん (TLE) の診断はその他の FE と比べて欠席の減少と関連していた (OR 0.58; 95% CI 0.35-0.95; $p=0.032$)。生活保護受給歴は欠席の増加と関連していた (OR 2.37 ; 95% CI 1.32-4.26 ; $p=0.004$)。高学歴 (大学・専門卒以上) は欠席の減少と関連していた (OR 0.60; 95% CI 0.38-0.94; $p=0.025$)。

遅刻とてんかん診断の関連性の検証を目的とした研究では、総来院 8738 回の

うち遅刻は 599 回であり、全体の遅刻率は 6.9%であった。遅刻を目的変数とした混合効果ロジスティック回帰分析の結果、男性と比べて女性は遅刻の減少と関連していた (OR 0.61 ; 95% CI 0.41-0.93 ; p=0.020)。39 歳未満と比べて 40 歳以上は遅刻の減少と関連していた (OR 0.54 ; 95% CI 0.35-0.83 ; p=0.006)。午前の予約に比べて午後の予約は遅刻の減少と関連していた (OR 0.64 ; 95% CI 0.48-0.84 ; p=0.002)。てんかん診断と遅刻との明らかな関連は確認されなかった。IGE 患者のみを対象としたサブグループ解析の結果、午後の予約は遅刻の減少と関連していた (OR 0.38 ; 95% CI 0.20-0.73 ; p=0.003)。JME の診断は JME 以外の IGE よりも遅刻が少ない傾向があったが有意差を認めなかった (OR 0.37 ; 95% CI 0.13-1.04 ; p=0.060)。FE 患者のみを対象としたサブグループ解析の結果、女性は遅刻の減少と関連していた (OR 0.61 ; 95% CI 0.39-0.98 ; p=0.039)。40 歳以上は遅刻の減少と関連していた (OR 0.59 ; 95% CI 0.36-0.97 ; p=0.037)。就労・就学中は無職と比べて遅刻の増加と関連していた (OR 1.69 ; 95% CI 1.00-2.85 ; p=0.050)。午後の予約は遅刻の減少と関連していた (OR 0.69 ; 95% CI 0.50-0.95 ; p=0.023)。

【考察】 欠席とてんかん診断の関連性の検証を目的とした研究では IGE 患者の欠席が多いという結果が得られたが、これは IGE のパーソナリティ、あるいは認知特性が影響している可能性が考えられる。病気に対する無関心、規律の欠如、快樂主義などの JME のパーソナリティ特性や、実行機能障害、衝動性、リスクをとる行動、社会認知の障害など、前頭葉機能と関連する報告が多数存在する。これらの特性が欠席の増加に影響している可能性が考えられる。TLE はその他の FE と比べて欠席のオッズが低いという結果が得られたが、これも粘着性、過剰道徳性などの TLE のパーソナリティ特性が影響している可能性がある。

欠席とパーソナリティ特性が関連する可能性があること、受診行動指標のうち来院時間はパーソナリティ特性を反映する可能性があることから、遅刻とてんかん診断の関連性の検証を目的とした研究では「てんかん診断は欠席と同様に遅刻と関連する」という仮説を立てて実施した。しかし、てんかん診断と遅刻との関連は示されず、上記の研究仮説と反する結果となった。欠席と遅刻はともに不適切な受診行動だが、本研究では先に来院の有無によって欠席が取り除かれ、残された来院のうちの不適切な行動として遅刻を観察した。不適切な受診行動の一部が先に除外されることで、遅刻が有する不適切性が相対的に軽減したことが結果に影響した可能性がある。

【結論】 てんかん患者の診断は受診行動に影響を与える。IGE 患者は FE 患者と比較して外来受診の欠席の頻度が高かった。TLE 患者はその他の FE 患者と比

較して欠席の頻度が低かった。てんかん患者の診断と外来受診の遅刻には明らかな関連を認めなかった。てんかん患者を対象とした受診行動研究の結果、欠席と関連する要因として、診断、生活保護受給歴、教育歴が、遅刻と関連する要因として、年齢、性別、予約時間が同定された。日常臨床において患者の治療アドヒアランスの予測精度を高めるために、鑑別診断に十分に注意を払う必要がある。治療アドヒアランスが不安定な集団に対して、治療アドヒアランス向上のための指導を重点的に行う必要性がある。

略語表

本文中および図中で使用した略語は以下のとおりである。

- ASM (Anti-Seizure Medication) ...抗てんかん発作薬
CAE (Childhood Absence Epilepsy) ...小児欠神てんかん
FE (Focal Epilepsy) ...焦点てんかん
FLE (Frontal Lobe Epilepsy) ...前頭葉てんかん
GE (Generalized Epilepsy) ...全般てんかん
GGE (Genetic Generalized Epilepsy) ...素因性全般てんかん
GTCA (epilepsy with Generalized Tonic–Clonic seizures Alone) ...全般強直間代発作のみを示すてんかん
IGE (Idiopathic Generalized Epilepsy) ...特発性全般てんかん
ILAE (International League Against Epilepsy) ...国際抗てんかん連盟
JAE (Juvenile Absence Epilepsy) ...若年欠神てんかん
JME (Juvenile Myoclonic Epilepsy) ...若年ミオクロニーてんかん
SLRE (Symptomatic Localization-Related Epilepsy) ...症候性局在関連てんかん
SUDEP (Sudden Unexpected Death in Epilepsy) ...てんかんにおける予期せぬ突然死
TLE (Temporal Lobe Epilepsy) ...側頭葉てんかん
TIPI-J (Ten Item Personality Inventory-J) ...日本語版 Ten Item Personality Inventory

緒言

1 てんかんの総論

てんかん発作とは、脳における過剰かつ同期性の異常なニューロン活動による一過性の症状である。てんかんとは、てんかん発作を引き起こす持続性素因と、それによる神経生物学的、認知的、心理学的、社会的な帰結を特徴とする脳の障害である (Fisher et al., 2005)。てんかんと診断するには、非誘発性のてんかん発作が少なくとも 1 回は起こっている必要がある (Fisher et al., 2014)。てんかんの時点有病率は 1,000 人当たり 6.38 人、生涯有病率は 1,000 人当たり 7.60 人であり (Fiest et al., 2017)、てんかんは主要な神経疾患の一つである。てんかんの病因は脳の構造異常、感染性、免疫性など原因が明らかなものもあれば、遺伝素因が推定される以外に病因がないもの (特発性) まで様々である。

国際抗てんかん連盟 (ILAE) は 1989 年に発表したてんかん症候群の分類において、全般性と局在関連性、特発性と症候性の 2 つの二分法によっててんかんに 4 つの病型に分類した (ILAE, 1989)。2017 年に ILAE はてんかん病型分類を改訂し、焦点てんかん (FE)、全般てんかん (GE)、全般焦点合併てんかん、病型不明てんかんの 4 つの新たなてんかん病型を発表した (Scheffer et al., 2017)。また ILAE は、同時にみられる傾向のある発作型、脳波所見および画像所見の特徴を包含する集合体をてんかん症候群と定義している。発症年齢、発作の誘因、日内変動、知的障害や精神障害などの併存症、病因、治療、予後といった臨床的な特徴についてもてんかん症候群単位で説明される。発作型、てんかん病型、てんかん症候群を診断するためには、詳細な病歴聴取や頭部画像検査、脳波検査によるてんかん性異常波を評価し、それぞれの所見の相関を確認することが重要である。

てんかんの治療は外科治療、免疫療法、食事療法など様々だが、治療の中心は薬物療法である。発作予後も様々であり、薬物療法なしでも寛解に至る群が 20-40% 存在するが (Kwan and Sander, 2004; Schmidt and Sillanpää, 2012)、薬物療法が必要な患者のうち、早期に寛解するのは 48%、発作を繰り返しながら最終的に寛解するのは 19%、治療を続けても再発するのは 14%、難治性てんかんに分類されるのが 19% と報告されている (Schmidt and Sillanpää, 2012)。服薬アドヒアランスの低下、ストレス、睡眠不足、アルコール摂取などでてんかん発作が誘発されるため、患者自身の健康管理ならびに医療者の教育的介入が重要であり (Edward et al., 2019)、提供する内容は患者個人のニーズや状況に合わせて選択することが望ましい (Couldridge et al., 2001)。

2 特発性全般てんかん総論

特発性全般てんかん (IGE) は GE の中で最も一般的で頻度の高いサブグループである。「特発性 (idiopathic)」という用語は「遺伝素因が推定される以外には既知の、あるいは疑わしい病因がない状態」と定義されており、実際に IGE は複数の遺伝子変異を有する遺伝病であると推定されている (Mullen and Berkovic, 2018)。このため、これらの症候群を素因性全般てんかん (GGE) という名称に変更する提言があった (Scheffer et al., 2017)。しかし、発作予後良好であること、てんかん性脳症に移行しないことなど、GGE を構成する他の症候群とは異なる特徴を認めるため、現在では IGE は GGE を構成する主要な症候群であると位置づけられている (Hirsch et al., 2022)。

IGE はさらに、小児欠神てんかん (CAE)、若年欠神てんかん (JAE)、若年ミオクロニーてんかん (JME)、全般強直間代発作のみを示すてんかん (GTCA) という 4 つの確立したてんかん症候群に分類される (Hirsch et al., 2022)。下位診断によって発作症状や脳波所見の特徴は異なるものの、IGE 患者は欠神発作、ミオクロニー発作、強直間代発作のうち 1 つ以上の発作型を有し、脳波は典型的な 2.5-5.5Hz の全般性棘徐波放電を示す (Hirsch et al., 2022)。一部の IGE 患者において注意欠陥多動性障害、気分障害、不安障害、パーソナリティ障害などの精神医学的併存症が報告されているが (Loughman et al., 2016)、基本的には知的障害や発達性およびてんかん性脳症を伴わない (Hirsch et al., 2022)。

IGE は発作寛解率が高く (Semah et al., 1998)、そのほとんどが単剤で治療可能 (Mohanraj and Brodie, 2007) であることから、一般的には発作予後が良好であると考えられていた。しかし、IGE 患者やその下位分類である JME 患者にも一定の割合で発作難治例が存在することが報告されるようになり (Syvertsen et al., 2014; Cerulli et al., 2020; Choi et al., 2020; Chowdhury and Brodie, 2016; Gesche et al., 2020)、修正可能な生活習慣の影響や治療アドヒアランスの問題によって発作を繰り返す偽抵抗性も少なくない (Baykan et al., 2008; Gomez-Ibañez et al., 2017)。さらに近年、IGE 患者と不良な社会的転帰との関連が報告されているが (Chowdhury and Brodie, 2016; Camfield and Camfield, 2009; Gabriel et al., 2020; Gesche et al., 2021; Moschetta and Valente, 2013; Paiva et al., 2020)、発作頻度との関連には諸説あり (Camfield and Camfield, 2009; Moschetta and Valente, 2013; Paiva et al., 2020)、一定の見解が得られていない。

3 焦点てんかん総論

焦点てんかんは、ILAE の 1989 年のてんかんとてんかん症候群の分類 (ILAE, 1989) では症候性局在関連てんかんに相当し、側頭葉てんかん (TLE)、前頭葉てんかん (FLE)、頭頂葉てんかん、後頭葉てんかんなど、発

作起始部位の局在によって各症候群に分類されていた。しかしその後の数十年間における検査機器の発達やてんかん外科手術の進歩を経て、単焦点性発作のみならず多焦点性発作があること、さらには一側大脳半球を広く巻き込む発作があることがわかり、ILAEの2017年のてんかん病型分類ではこれらを一括りに焦点てんかんと定義された (Scheffer et al., 2017)。2017年に発足したILAEの疾病分類と定義に関するタスクフォースでは、病因や好発年齢によっててんかん症候群を詳細に分類した (Wirrell et al., 2022)。例えば同じTLEでも「海馬硬化を伴う内側側頭葉てんかん」や「家族性内側側頭葉てんかん」は異なるてんかん症候群である (Riney et al., 2022)。てんかん症候群を細分化することで、より適切な治療選択やより高度な予後予測が可能となったため、特に治療難治例は恩恵を受けやすくなる。しかし治療初期の患者の場合、ILAEの1989年のてんかんとてんかん症候群の分類によって適切な薬剤選択や予後予測は十分に可能であり、方法が簡便で明瞭であるため、同分類は現在でも臨床上よく使用される。

4 てんかん患者のアドヒアランス

てんかん患者の治療アドヒアランス不良は予後に悪影響を及ぼす。服薬不遵守による強直間代発作やてんかん重積の出現によって、救急受診や入院が増加する (Faught et al., 2009; Samsonsen et al., 2014)。服薬アドヒアランスの低下はてんかんにおける予期せぬ突然死 (SUDEP) のリスクを上昇させる (Tan et al., 2023)。不良な服薬アドヒアランスは失業や自動車事故などの社会予後にも影響する (Hovinga et al., 2008)。

治療アドヒアランスはてんかん診断による差があることも指摘されている。FEよりもGE、とりわけGEの主要症候群であるIGE患者の方が服薬アドヒアランス不良である (Samsonsen et al., 2014; Brodtkorb et al., 2016)。IGEの一種であるJMEは定期通院に訪れなくなり (Baykan et al., 2008; Baykan et al., 2013)、服薬中止による離脱発作が出現しやすい (Hofi et al., 2022)。このためIGEはアドヒアランス低下による不利益を被るリスクが高い集団である可能性がある。

5 慢性疾患における受診行動研究

外来受診行動に関する研究は、糖尿病や高血圧など、とりわけ定期的な通院や服薬などの継続的な治療を必要とする慢性疾患を有する患者を対象として数多く実施されてきた (Lee et al., 2019)。欠席と不良な予後との関連について、不完全ながんスクリーニング (Hwang et al., 2015)、慢性疾患のコントロール目標の超過 (Hwang et al., 2015)、急性期医療利用の増加 (Giunta et al., 2020; Hwang et al., 2015)、総死亡率の上昇 (Giunta et al., 2020) などが報告されてい

る。欠席の予測因子について、若年成人、社会経済的地位の低さ、民間保険未加入、居住地と診療所の距離の遠さなどが報告されており、中でも最も一般的な欠席の予測因子は長いリードタイム（予約を取得した日から予約日までの期間）と過去の欠席履歴であった（Dantas et al., 2018）。

第1章 てんかん患者の外来予約の欠席に関連する 要因の検討

1. 緒言

1.1. てんかん患者の外来欠席に関する先行研究

てんかん患者の受診行動研究は、アドヒアランスの評価 (Adamolekun et al., 1999; Al-Faris et al., 2002; Cramer et al., 1990; Mattson et al., 1988; Mitchell et al., 2000; Peterson et al., 1984; Tsai and Cheng, 1992)、欠席の理由や要因の調査 (Berhanu et al., 2009; Dewa et al., 2014; Zertuche-Ortuño et al., 2021)、予後調査 (Minshall and Neligan, 2017)、外来予約システムの適正化 (Do and Siegler, 2018; Faiz and Kristoffersen, 2018) を目的に行われてきた。通院アドヒアランスは薬物療法のアドヒアランスの間接的な代替指標となる可能性があることや (Al-Faris et al., 2002; Mattson et al., 1988; Mitchell et al., 2000; Paschal et al., 2008)、診断による予約遵守率の違いが報告されている (Do and Siegler, 2018)。しかし、これらの研究には同伴者の影響の考察が不十分 (Al-Faris et al., 2002; Berhanu et al., 2009; Dewa et al., 2014; Do and Siegler, 2018; Faiz and Kristoffersen, 2018; Minshall and Neligan, 2017; Mitchell et al., 2000; Zertuche-Ortuño et al., 2021)、てんかんの診断分類が曖昧 (Berhanu et al., 2009; Dewa et al., 2014; Do and Siegler, 2018; Faiz and Kristoffersen, 2018; Minshall and Neligan, 2017)、欠席と関連する臨床因子の評価が不十分 (Berhanu et al., 2009; Cramer et al., 1990; Mattson et al., 1988; Mitchell et al., 2000; Tsai and Cheng, 1992) という限界があった。

1.2. 本研究について

本研究の目的は、てんかん患者の外来予約欠席に影響を与える要因を調査することである。てんかん患者のうち、IGE 患者は服薬アドヒアランスが相対的に問題になりやすい。このため我々は、てんかん診断のうち IGE は他のてんかん診断よりも外来受診の欠席が多いという仮説を立てた。このため、てんかん診断が欠席に与える影響を調査することを主要な目的とする。我々はまた、診断下位分類による欠席リスク違いを明らかにするため、主解析と同様の解析方法を用いて、IGE 患者あるいは FE 患者のみを対象としたサブグループ解析を実施した。我々は、的確なてんかん診断と、同伴が必要な患者の除外の点に留意して今回の研究を行う。

2. 方法

2.1. 倫理的配慮

本研究はヘルシンキ宣言に則って行われ、北海道大学病院の生命・医療系研究倫理審査委員会によって承認された（C-A2022-0148）。

2.2. 調査集団

本研究は北海道大学病院精神科神経科（以下、当科）のてんかん外来に通院しているてんかん患者を対象とした、後方視的コホート研究である。2017年1月から2019年12月の間、当科に受診歴のあるてんかん患者を医療情報システムから抽出した。抽出された被験者は2017年ILAE てんかん病型分類（Scheffer et al., 2017）により分類された。各患者のてんかん病型は経験豊富な複数のてんかん診療医によって診断された。成人のてんかん外来を単独で受診可能な患者を対象とするため、心身の障害により通院支援を必要とする可能性があるIGE以外のGEと全般焦点合併てんかんは除外した。また病型不明てんかんはIGEと区別できない可能性があるため除外した。結果としてIGEとFEを組み入れた。

18歳未満の方、通院に同伴が必要な方、家族同時受診の方、北海道外在住の方、通院に関連した他の不適格要件のある方（期間中の再診が3回未満、検査のみ、処方なし、入院中）を除外した。

2.3. 外来受診行動の評価

外来予約の欠席を「事前連絡なしに予約受診に訪れないこと」と定義した。欠席を主要評価項目とした。

当科では、初診の場合は予約時間が決まっており、紹介医から連絡を受けた外来職員が予約日を決定して患者に伝えるため、患者の希望が反映されづらい。一方、再診の場合は診察時に医師と患者が話し合っって次回の予約日時を決めるため、患者の希望が反映されやすい。このように初診と再診では受診方法が異なるため、初診を除外し再診のみ評価した。

2.4. データ収集

診療録から、人口統計学的データ（年齢、性別、住所、教育歴、就労歴、婚姻歴、生活保護）、臨床データ（てんかん家族歴、てんかん発作頻度、てんかん病型、てんかん症候群、発症年齢、罹病期間、通院頻度、抗てんかん発作薬の剤数、併存精神疾患）を抽出した。すでに通院中の患者は調査開始時の記録を参照した。調査期間中に新たに通院開始した患者は初診時点の記録を参照した。参加者の

自宅から当施設の距離は Google Map の地点間距離測定機能 (<https://support.google.com/maps/answer/1628031?hl=en&co=GENIE.Platform%3DDesktop>) を使用して算出した。

外来予約患者は「未来院」の状態では医療情報システム上に表示される。再来予約日に来院した患者が再来受付機に IC カードを通すことで状態が「診察待ち」に変わる。診察終了後に医師が診療録を閉じることで状態が「診察終了」に変わる。患者が来院しなかった場合の状態は「未来院」のままである。それぞれの予約日におけるこれらの受診区分と予約時間、来院時間を医療情報システムから抽出した。

2.5. 統計解析

2.5.1. 統計解析の概要

先行研究を参考に、欠席の有無を目的変数、予測変数を説明変数として混合効果ロジスティック回帰分析を行った (Do and Siegler, 2018; Wolff et al., 2019)。予測変数には以下に説明する患者背景因子、てんかん臨床因子、受診行動因子が含まれる。これらの予測変数について、連続変数は層別化し、カテゴリー変数とした。予測変数はそれぞれ固定効果として含まれる。また、患者識別子でグループ化された切片のランダム効果項も含まれる。

すべての統計解析は、R statistics 4.0.2 上で実行される `dplyr` パッケージを使用して行った。すべての有意確率の値は両側で、有意水準は $P < 0.05$ とした。

2.5.2. 患者背景因子

患者背景因子は先行研究における欠席への影響に基づいて選択され (Dantas et al., 2018)、以下のように分類した；性別 (女、男)、年齢 (39 歳未満、40 歳以上)、距離 (5km 未満、5km 以上)、婚姻歴 (既婚、未婚・離婚)、生活保護受給歴 (あり、なし)、就労歴 (就学・就労、無職)、教育歴 (高卒以下、短大・大学卒以上)。

2.5.3. てんかん臨床因子

てんかん臨床因子は以下のように分類した；抗てんかん発作薬剤数 (1 剤、2 剤以上)、罹病期間 (5 年未満、5 年以上)、発作抑制 (抑制、持続)、精神障害 (併存、なし)。発作抑制を「最終発作から 3 年以上発作が出現していない」と定義した。てんかん病型については IGE とそれ以外を比較するため、IGE と FE に分類した。

2.5.4. 受診行動因子

先行研究ではリードタイム（予約を登録した日から実際の予約日までの期間）が欠席の予測因子であると報告されているが（Dantas et al., 2018）、本研究では通院間隔を代用指標として用い、治療内容の安定性の観点から月 1~2 回と数ヶ月に 1 回に分類した。また、午前の予約を忘れた患者は午後に受診することが可能だが、午後の予約の患者は遅刻して来院することが困難であり欠席が増える可能性があるため、予約時間を午前と午後の 2 択とした。

2.5.5. IGE および FE を対象としたサブグループ解析

IGE の中で JME は最も一般的で、特徴的な発作や脳波所見で説明されるより均質な集団である（Hirsch et al., 2022; Genton and Gelisse, 2013）。このため、JME と JME 以外の IGE を比較する目的で IGE 患者を対象としたサブグループ解析を実施し、同様に混合効果ロジスティック回帰分析を使用した。

TLE のうち、海馬硬化症を伴う内側側頭葉てんかんは、認知機能障害や薬剤抵抗性で外科手術の適応になりやすいなどの特徴を有する集団である（Riney et al., 2022）。このため、TLE とその他の FE を比較する目的で FE 患者を対象としたサブグループ解析を実施し、同様に混合効果ロジスティック回帰分析を使用した。

3. 結果

3.1. 被験者背景

研究期間における外来予約データから組入基準を満たす患者 923 名 (15085 予約) を特定した。そこから除外基準に合致する患者を除く 633 名の参加者を特定し、参加者のうち属性情報や予約情報が不十分な 97 名を除外し、残った 536 名 (9151 予約) に対し解析を行った (図 1)。

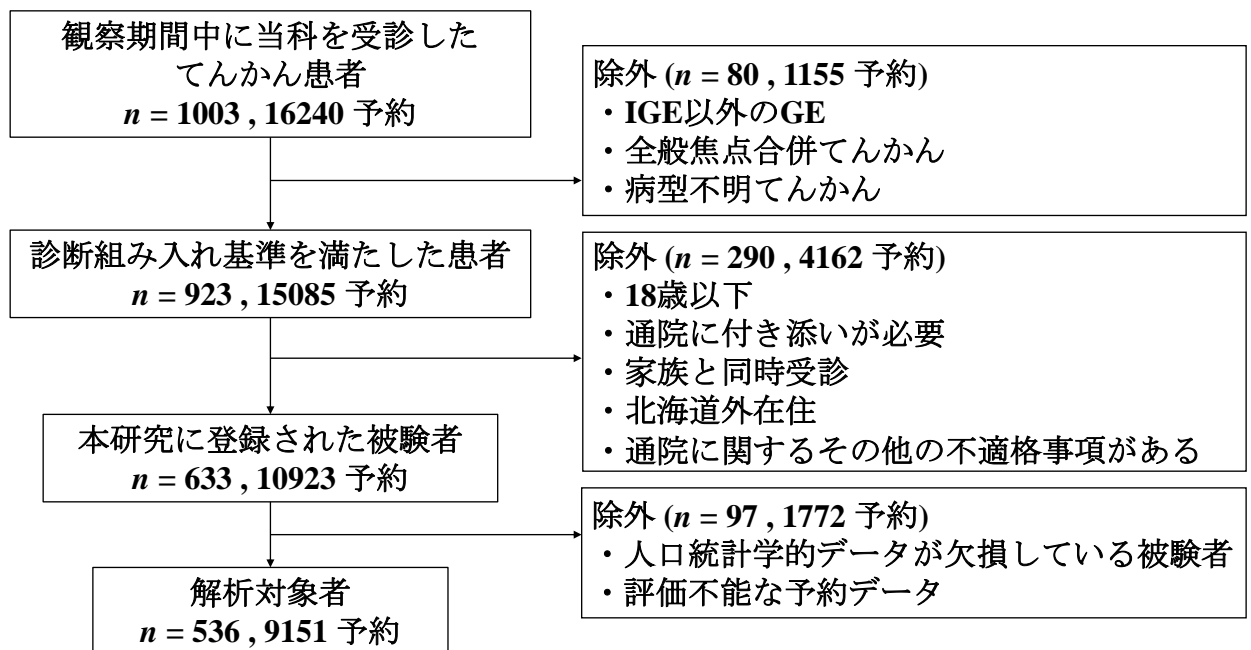


図1. 被験者フローチャート

536名の患者のうち、IGEは89名であり、そのうちCAEは5名(0.9%)、JAEは12名(2.2%)、JMEは30名(5.6%)、GTCAは37名(6.9%)、特定不能のIGEは5名(0.9%)だった。FE患者447名のうち、TLEは134名(25.0%)、FLEは120名(22.4%)、その他のFEは193名(36.0%)だった。被験者の属性情報を表1に記す。

表1. 被験者背景

	Value	<i>n</i>
性別, n (%)		536
男性	226 (42.2)	
女性	310 (57.8)	
年齢, 歳, n (%)		536
~39	202 (37.7)	
40~	334 (62.3)	
距離, km, n (%)		536
~4.9	206 (38.4)	
5~	330 (61.6)	
教育歴, n (%)		536
高卒以下	277 (51.7)	
大卒・専門卒以上	259 (48.3)	
婚姻歴, n (%)		536
未婚・離婚	303 (56.5)	
既婚	233 (43.5)	
就労歴, n (%)		536
無職	237 (44.2)	
就労・就学中	299 (55.8)	
生活保護受給歴, n (%)		536
なし	449 (83.8)	
あり	87 (16.2)	
診断, n (%)		536
全般てんかん(GE)	89 (16.6)	
特発性全般てんかん(IGE)	89 (16.6)	
小児欠神てんかん(CAE)	5 (0.9)	
若年欠神てんかん(JAE)	12 (2.2)	
若年ミオクロニーてんかん(JME)	30 (5.6)	
全般強直間代発作のみを示すてんかん(GTCA)	37 (6.9)	
未分類IGE	5 (0.9)	
焦点てんかん(FE)	447 (83.4)	
側頭葉てんかん(TLE)	134 (25.0)	
前頭葉てんかん(FLE)	120 (22.4)	
その他のFE	193 (36.0)	

表1. 被験者背景（続き）

	Value	n
併存精神疾患, n (%)		536
なし	403 (75.2)	
あり	133 (24.8)	
罹病期間, 年, n (%)		536
~4.9	48 (9.0)	
5~	488 (91.0)	
ASM剤数, n (%)		536
1	306 (57.1)	
2~	230 (42.9)	
発作抑制, n (%)		536
抑制	252 (47.0)	
持続	284 (53.0)	
通院間隔, n (%)		536
数ヶ月に1回	405 (75.6)	
月1~2回	131 (24.4)	

3.2. 欠席率

総予約 9151 回のうち欠席は 413 回であり、全体の欠席率は 4.5%であった。IGE 患者における予約 1252 回のうち欠席は 103 回であり、欠席率は 8.2%であり、FE 患者における予約合計 7899 回のうち欠席は 310 回であり、欠席率は 3.9%であった。

3.3. メイン解析

欠席を目的変数とした混合効果ロジスティック回帰分析の結果を表 2 に記す。IGE の診断は FE と比べて欠席の増加と関連していた（オッズ比 (OR) 2.02; 95% 信頼区間 (CI) 1.20-3.39; $p=0.008$ ）。他の臨床要因（罹病期間、ASM 剤数、発作抑制、精神疾患）は欠席と関連を認めなかった。属性データのうち、生活保護受給歴は欠席の増加と関連していた（OR 2.35 ; 95% CI 1.38-4.02 ; $p=0.002$ ）。高学歴（大学・専門卒以上）は欠席の減少と関連していた（OR 0.64; 95% CI 0.43-0.96; $p=0.029$ ）。性別、年齢、就労歴、婚姻歴は欠席と明らかな関連を認めなかった。通院間隔や予約時間といった受診行動データは欠席と明らかな関連を認めなかった。

表2. 欠席を目的変数とした混合効果ロジスティック回帰分析

	オッズ比	95%信頼区間		P
性別（女性 vs 男性）	0.78	0.53	1.15	0.209
年齢（歳）（40~ vs ~39）	0.81	0.53	1.24	0.336
教育歴（大卒・専門卒以上 vs 高卒以下）	0.64	0.43	0.96	0.029*
就労歴（就労・就学中 vs 無職）	1.24	0.80	1.92	0.342
婚姻歴（既婚 vs 未婚・離婚）	1.01	0.67	1.53	0.958
距離（km）（5~ vs ~4.9）	0.90	0.61	1.32	0.585
生活保護受給歴（あり vs なし）	2.35	1.38	4.02	0.002**
診断（IGE vs FE）	2.02	1.20	3.39	0.008**
罹病期間（年）（5~ vs ~4.9）	0.93	0.46	1.87	0.829
ASM剤数（2~ vs 1）	0.95	0.61	1.48	0.817
発作抑制（持続 vs 抑制）	0.83	0.54	1.28	0.401
併存精神疾患（あり vs なし）	0.72	0.45	1.15	0.169
通院間隔（月1~2回 vs 数ヶ月に1回）	0.99	0.59	1.63	0.954
予約時間（午後 vs 午前）	0.93	0.69	1.26	0.656

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

3.4. サブグループ解析

3.4.1. IGE 患者

IGE 患者のみを解析対象としたサブグループ解析として、混合効果ロジスティック回帰分析を行った結果を表 3 に記す。午後の予約は欠席の減少と関連していた（OR 0.38; 95% CI 0.20-0.71; $p=0.003$ ）。JME の診断は JME 以外の IGE と比較して欠席が少ない傾向があつたが、有意差を認めなかつた（OR 0.39; 95% CI 0.14-1.09; $p=0.072$ ）。

3.4.2. FE 患者

FE 患者のみを解析対象としたサブグループ解析として、混合効果ロジスティック回帰分析を行った結果を表 4 に記す。TLE の診断はその他の FE と比べて欠席の減少と関連していた（OR 0.58; 95% CI 0.35-0.95; $p=0.032$ ）。生活保護受給歴は欠席の増加と関連していた（OR 2.37; 95% CI 1.32-4.26; $p=0.004$ ）。高学歴（大学・専門卒以上）は欠席の減少と関連していた（OR 0.60; 95% CI 0.38-0.94; $p=0.025$ ）。

表3. IGE患者における欠席を目的変数とした混合効果ロジスティック回帰分析

	オッズ比	95%信頼区間		P
性別（女性 vs 男性）	0.95	0.37	2.42	0.913
年齢（歳）（40~ vs ~39）	0.50	0.17	1.52	0.223
教育歴（大卒・専門卒以上 vs 高卒以下）	0.93	0.36	2.41	0.877
就労歴（就労・就学中 vs 無職）	1.12	0.40	3.11	0.825
婚姻歴（既婚 vs 未婚・離婚）	1.15	0.44	3.03	0.770
距離（km）（5~ vs ~4.9）	1.25	0.41	3.76	0.692
生活保護受給歴（あり vs なし）	4.19	0.93	18.92	0.062
診断（JME vs JME以外のIGE）	0.39	0.14	1.09	0.072
罹病期間（年）（5~ vs ~4.9）	0.57	0.10	3.28	0.530
ASM剤数（2~ vs 1）	1.97	0.56	6.99	0.291
発作抑制（持続 vs 抑制）	1.06	0.39	2.87	0.910
併存精神疾患（あり vs なし）	1.35	0.37	4.97	0.651
通院間隔（月1~2回 vs 数ヶ月に1回）	1.34	0.25	7.33	0.734
予約時間（午後 vs 午前）	0.38	0.20	0.71	0.003**

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

表4. FE患者における欠席を目的変数とした混合効果ロジスティック回帰分析

	オッズ比	95%信頼区間		P
性別（女性 vs 男性）	0.95	0.61	1.49	0.837
年齢（歳）（40~ vs ~39）	0.86	0.53	1.39	0.530
教育歴（大卒・専門卒以上 vs 高卒以下）	0.60	0.38	0.94	0.025*
就労歴（就労・就学中 vs 無職）	1.29	0.78	2.13	0.323
婚姻歴（既婚 vs 未婚・離婚）	0.95	0.60	1.52	0.835
距離（km）（5~ vs ~4.9）	0.93	0.60	1.43	0.747
生活保護受給歴（あり vs なし）	2.37	1.32	4.26	0.004**
診断（TLE vs その他のFE）	0.58	0.35	0.95	0.032*
罹病期間（年）（5~ vs ~4.9）	0.92	0.42	2.04	0.837
ASM剤数（2~ vs 1）	1.00	0.61	1.62	0.996
発作抑制（持続 vs 抑制）	0.86	0.52	1.41	0.552
併存精神疾患（あり vs なし）	0.70	0.42	1.17	0.177
通院間隔（月1~2回 vs 数ヶ月に1回）	1.03	0.60	1.75	0.923
予約時間（午後 vs 午前）	1.04	0.74	1.46	0.823

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

4. 考察

外来てんかん患者を対象として欠席を目的変数とした混合効果ロジスティック回帰分析を実施した結果、IGE は FE よりも欠席のオッズが高いことが示された。一方で診断以外のでんかん臨床因子は欠席との関連性が認められなかった。また、JME と JME 以外の IGE において欠席のオッズに明らかな差異を認めなかったが、TLE はその他の FE と比べて欠席のオッズが低いことが示された。IGE 患者は午後の欠席のオッズが低いことが示された。患者背景因子のうち、生活保護受給歴、教育歴と欠席との関連性が示された。

4.1. IGE のパーソナリティならびに認知特性が欠席に与える影響

本研究では IGE 患者の欠席が FE 患者に比して多いという結果が得られたが、これは IGE のパーソナリティ、あるいは認知特性が一因と考えられる。病気に対する無関心、規律の欠如、快楽主義などの JME のパーソナリティ特性が古くから記述されており (Trimble, 2013)、これらが IGE 患者の受診行動に影響を与えた可能性がある。パーソナリティ特性以外にも、実行機能障害 (Abarrategui et al., 2018; Balcik et al., 2020; Chawla et al., 2021; Gama et al., 2020; Guida et al., 2019; Iqbal et al., 2015; Piazzini et al., 2008; Rzezak et al., 2018; Sanjari et al., 2020; Sonmez et al., 2004; Taura et al., 2020; Thomas et al., 2014; Valente et al., 2016; Walsh et al., 2014; Wandschneider et al., 2010)、衝動性 (Gama et al., 2020; Moschetta et al., 2011; Plattner et al., 2007; Rzezak et al., 2015; Rzezak et al., 2018; Shakeshaft et al., 2021; Smith et al., 2020; Syvertsen et al., 2020; Valente et al., 2016)、リスクを取る行動 (Paiva et al., 2019; Unterberger et al., 2018; Wandschneider et al., 2013; Zamarian et al., 2013)、社会認知機能障害 (Guida et al., 2019; Jiang et al., 2014; Stewart et al., 2018) など、前頭葉機能と関連し得る IGE の認知特性は数多く報告されている。IGE、とりわけ JME 患者は精神的柔軟性、概念化、反応抑制など、広範囲に及ぶ実行機能が障害され (Abarrategui et al., 2018; Chawla et al., 2021; Sanjari et al., 2020)、複雑な計画を立てること、事前に定められたルールを守ること、進行中の活動を抑制することが困難である (Wandschneider et al., 2010)。これらの認知特性のうち、複雑な計画を立てることの困難さは、適切な予約管理を困難にした可能性がある。また、進行中の活動を抑制することの困難さは予約時間を守ることを困難にした可能性がある。

IGE 患者のみを対象としたサブグループ解析において午前と比較して午後の予約において欠席が少なかった。JME 患者は夜型の概日リズムを示し午前 10 時より前の活動を苦手とする傾向があり (Pung and Schmitz, 2006; Fukuda et al., 2015;

Xu et al., 2018; Koike et al., 2023)、この不規則な睡眠習慣も JME 患者のパーソナリティ特性の一つとして考えられており (Trimble, 2013)、この特性が IGE 患者の予約時間による欠席の差に影響した可能性がある。

これらの前頭葉機能に関する研究は JME を対象としたものが多いが、JME を含む IGE を対象としたものもあり、JME よりも CAE と JAE でより認知機能が低下したという報告もある (Abarrategui et al., 2018)。本研究では JME と JME 以外の IGE において欠席のオッズに有意差を認めなかったが、前頭葉機能障害は JME のみならず IGE 全般の特徴であることが影響しているかもしれない。

4.2. TLE のパーソナリティならびに認知特性が欠席に与える影響

本研究では TLE はその他の FE と比べて欠席のオッズが低いという結果が得られたが、これは TLE のパーソナリティや認知特性が一因であると考えられる。TLE には粘着性、過剰道徳性などのパーソナリティ特性があり (Trimble, 2013)、この特性により予約を守る傾向があるかもしれない。TLE の認知機能は、海馬硬化症や手術症例など難治症例で報告され (Arzimanoglou et al., 2006)、脳波異常や構造的異常など臨床的重症度と相関が指摘されている (Allone et al., 2017; Dabbs et al., 2009; Dinkelacker et al., 2016)。TLE の認知機能障害は言語、記憶、実行機能、注意、ワーキングメモリーなど広汎であり (Allone et al., 2017; Dabbs et al., 2009; Dinkelacker et al., 2016; Gauffin et al., 2021)、IGE 同様、受診行動に負の影響を与えた可能性がある。一方、TLE よりも FLE の方がより認知機能が低下するという報告もあり (Conradi et al., 2020)、認知機能障害は臨床的重症度の高い FE 患者に共通の特徴であると考えられる。本研究の解析対象となった FE 患者は ASM 多剤併用が 73.4%、発作持続が 57.3%であり、臨床的重症度が高い集団であるため、認知機能低下のリスクの高い集団だった可能性がある。この集団において TLE 患者は特有のパーソナリティ特性を有するため、相対的に欠席が減少したと考えられる。

4.3. その他の結果について

本研究における全体の欠席率 (4.5%) はてんかん患者の欠席率に関する過去の報告 (9-46.4%) (Dewa et al., 2014; Minshall and Neligan, 2017; Zertuche-Ortuño et al., 2021) よりも低かった。しかしながら、先行研究が欠席者を数えているのに対し、本研究では欠席となった予約数を数えているため比較できない。欠席予約数を数えた先行研究の欠席率 (5-12.5%) (Do and Siegler, 2018, Wolff et al., 2019) と比較し、本研究の欠席率は同等かそれよりも低かった。これにはいくつか理由が挙げられる。先行研究では初診は再来と比較して欠席率が高いと報告されているが (Dantas et al., 2018)、本研究では初診患者を来院時間や事務手続きなど再来患

者と受診方法が大きく異なるという理由で除外したため、欠席率が低くなった可能性がある。また、先行研究では経験豊富な医師がいる施設がより欠席率が低いと報告されているが (Dantas et al., 2018)、本研究は大学病院のてんかん専門外来通院中の患者を対象としており、当施設の専門性の高さが欠席率の低さに影響した可能性がある。本研究の対象者はほとんどが日本人であるため、他者配慮的で規律を重んじる日本人の国民性 (中村ら, 2015) も欠席率の低さに影響している可能性がある。

日本は国民皆保険制度を導入しており、2003 年以降の国民の自己負担額は 3 割だが (Lkhagva et al., 2013)、貧困による生活保護受給者は自己負担なしで医療を受けられる (Yuda, 2022)。本研究では生活保護受給歴と欠席との関連が示されたが、先行研究ではメディケイド受給者と欠席との関連が指摘されており (Dantas et al., 2018)、貧困者の欠席率が高いという点で一致していた。先行研究では貧困により連絡手段である電話を所有していないことがその理由として挙げられている (Laloo and McDonald, 2013)。これに加えて、日本では生活保護受給者の不適切な頻回外来受診が観察されており (Nishioka et al., 2022)、一部の貧困者は医療を利用しやすい反面、予約を無視した無秩序な受診行動になりやすいと考えられる。

本研究では低い教育歴と欠席の多さとの関連が示されたが、この結果は先行研究と一致している (Dantas et al., 2018)。これはてんかん患者において教育歴の低さはヘルスリテラシーの低さと関連し (Sudhakar et al., 2020)、ヘルスリテラシーの低さは欠席率の増加と関連することが示されていることから (Knolhoff et al., 2016)、教育歴の低さに起因するヘルスリテラシーの低さが欠席率の高さに寄与していると推察される。

4.4. 本研究の強みと限界、将来の展望

本研究は、2017 年 ILAE てんかん分類に基づくてんかん診断による外来予約欠席の違いを報告した初めての研究である。また、同伴者がいる患者・予約を除外したため、患者自身の受診行動を評価することに成功した。先行研究から予想される関係因子を網羅的に検討したことで欠席に影響を与える因子を特定できた。

本研究の限界はいくつか存在する。まず、評価項目が外来受診行動であるため、対照群に健常者を組み入れることができなかった。対象者を単独で受診可能なてんかん患者に限定した結果、IGE 患者と FE 患者しか解析に含めることができなかった。医師患者関係や医師のコミュニケーションスキルがアドヒアランスに影響を与えるかもしれないが (Stavropoulou, 2011; Zolnieriek and Dimatteo, 2009)、後方視的研究であり評価することができなかった。発作頻度を患者の自己申告に

基づいて記録しているため、実際の発作頻度とは異なる可能性もある。身体併存疾患が欠席に影響する可能性があるが (Wolff et al., 2019)、本研究では精神併存疾患しか評価しなかった。この理由は、当部門のてんかん診療医は精神科専門医であり精神科併存疾患は必ず評価しているが、長期通院中に新たに出現した身体疾患は患者による申告漏れや医師の聴取および記載漏れの可能性があるためである。本研究は日本の北海道在住の患者を対象としており、ほとんどが日本人だった。地理、人種、文化の点で母集団との相違があり、必ずしも一般化できるとは限らない。

本研究ではてんかん診断による外来予約欠席の違いが明らかになった。受診行動にはそれ以外にも予約キャンセル、遅刻、予約外受診など、いくつかの指標がある。今後、欠席以外の受診行動指標とてんかん診断との関連性を検証することで、より質の高い治療アドヒアランスの評価が可能になると考えられる。

第2章 てんかん患者の外来予約の遅刻に関連する 要因の検討

1. 緒言

1.1. 来院時間に関する先行研究

来院時間に関する研究の報告は予約の欠席に関する研究と比べると極めて少ない。来院時間に関する先行研究は予約時間に対する時間厳守をアウトカムとして来院時間の遅速と他の指標との関連を調べている (Faiz and Kristoffersen, 2018; Mitja et al., 2006; Spiegelhalder et al., 2012)。特に、時間厳守はビッグ・ファイブ・パーソナリティ特性のうち誠実性、協調性、神経症傾向を反映すると考えられており (Mitja et al., 2006)、疾病とパーソナリティ特性との関連を把握する目的で行われている研究もある (Spiegelhalder et al., 2012)。

てんかん患者が含まれている来院時間に関する唯一の研究には、神経内科外来通院患者における患者の年齢と来院時間の関連を調べた研究がある (Faiz and Kristoffersen, 2018)。しかし、同研究では参加者の診断の情報は解析に含まれていないため、てんかん患者の来院時間を報告した研究はないに等しく、てんかん患者の時間遵守性はほとんど知られていない。

1.2. 本研究について

本研究の目的は、てんかん患者の外来予約の遅刻に影響を与える要因を調査することである。我々は、てんかん患者の遅刻は、欠席と同様に診断と関連するという仮説を立てた。このため、てんかん診断が遅刻に与える影響を調査することを主要な目的とする。我々はまた、来院時間がパーソナリティ特性を反映する可能性があることから、てんかん性パーソナリティ特性を有するとされる、JME や TLE と遅刻の関連性についても検証を実施するため、IGE 患者あるいは FE 患者のみを対象としたサブグループ解析をそれぞれ実施した。我々は、的確なてんかん診断と、同伴が必要な患者の除外の点に留意して今回の研究を行う。

2. 方法

2.1. 倫理的配慮

本研究は自身の先行研究（てんかん患者の外来予約の欠席に関連する要因の検討）と同様に、ヘルシンキ宣言に則って行われ、北海道大学病院の生命・医療系研究倫理審査委員会によって承認された（C-A2022-0148）。

2.2. 調査集団

本研究は自身の先行研究（てんかん患者の外来予約の欠席に関連する要因の検討）と同一の調査集団を用いた（第1章の方法、調査集団を参照）。

2.3. 外来受診行動の評価

初診と再診では受診方法が異なるため、初診を除外し再診のみ評価した。再来予約枠は30分毎に設定され、各予約枠に3～5人の再来患者が含まれる。例えば9時00分枠で予約を取得した場合、患者は9時00分～9時30分に診察を受けるために余裕を持って来院することが求められる。再来患者は来院後、外来棟1階にある再来受付機にICカードを通すことで、外来予約システムに来院時刻が打刻される。その後外来棟3階の精神科神経科てんかん外来まで数分間の移動時間を要する。以上より、外来予約の遅刻を「来院時間が予約時間を15分超過した場合」と定義し、遅刻を主要評価項目とした。

2.4. データ収集

診療録から、人口統計学的データ（年齢、性別、住所、教育歴、就労歴、婚姻歴、生活保護）、臨床データ（てんかん家族歴、てんかん発作頻度、てんかん病型、てんかん症候群、発症年齢、罹病期間、通院頻度、抗てんかん発作薬の剤数、併存精神疾患）を抽出した。すでに通院中の患者は調査開始時の記録を参照した。調査期間中に新たに通院開始した患者は初診時点の記録を参照した。参加者の自宅から当施設の距離はGoogle Mapの地点間距離測定機能（<https://support.google.com/maps/answer/1628031?hl=en&co=GENIE.Platform%3Desktop>）を使用して算出した。再来予約日に来院した患者が再来受付機にICカードを通した時間が来院時間として医療情報システムに記録される。それぞれの予約日における受診区分と予約時間、来院時間を医療情報システムから抽出した。

2.5. 統計解析

2.5.1. 統計解析の概要

先行研究を参考に、遅刻の有無を目的変数、予測変数を説明変数として混合効果ロジスティック回帰分析を行った (Do and Siegler, 2018; Wolff et al., 2019)。予測変数には以下に説明する患者背景因子、てんかん臨床因子、受診行動因子が含まれる。これらの予測変数について、連続変数は層別化し、カテゴリ変数とした。予測変数はそれぞれ固定効果として含まれる。また、患者識別子でグループ化された切片のランダム効果項も含まれる。

すべての統計解析は、R statistics 4.0.2 上で実行される dplyr パッケージを使用して行った。すべての有意確率の値は両側で、有意水準は $P < 0.05$ とした。

2.5.2. 患者背景因子

患者背景因子は来院時間に関する先行研究が少なかったため、欠席に関する先行研究を参考に選択し (Dantas et al., 2018; Faiz and Kristoffersen, 2018; Spiegelhalter et al., 2012)、かつ主評価項目を欠席とした自身の先行研究との比較可能性を高める目的で以下のように分類した；性別 (女、男)、年齢 (39 歳未満、40 歳以上)、距離 (5km 未満、5km 以上)、婚姻歴 (既婚、未婚・離婚)、生活保護受給歴 (あり、なし)、就労歴 (就学・就労、無職)、教育歴 (高卒以下、短大・大学卒以上)。

2.5.3. てんかん臨床因子

てんかん臨床因子は自身の先行研究との比較可能性を高めるため目的で以下のように分類した；抗てんかん発作薬剤数 (1 剤、2 剤以上)、罹病期間 (5 年未満、5 年以上)、発作抑制 (抑制、持続)、精神障害 (併存、なし)。発作抑制を「最終発作から 3 年以上発作が出現していない」と定義した。てんかん病型については IGE とそれ以外を比較するため、IGE と FE に分類した。

2.5.4. 受診行動因子

外来受診行動の先行研究に基づき因子を決定し (Dantas et al., 2018)、自身の先行研究との比較可能性を高める目的で以下のように分類した；通院間隔 (月 1~2 回と数ヶ月に 1 回)、予約時間 (午前、午後)。

2.5.5. IGE および FE を対象としたサブグループ解析

本研究では来院時間が JME や TLE のパーソナリティ特性を反映するという仮説を立てている。このため、JME と JME 以外の IGE を比較することを目的とした IGE 患者のみを対象としたサブグループ解析と、TLE とその他の FE を比較することを目的とした FE 患者のみを対象としたサブグループ解析を実施

し、それぞれメイン解析と同様に混合効果ロジスティック回帰分析を用いて検証を行った。

3. 結果

3.1. 被験者背景

本研究は自身の先行研究（てんかん患者の外来予約の欠席に関連する要因の検討）と同一の調査集団を用いた。被験者フローチャートおよび被験者背景をそれぞれ図 1、表 1 に記す。

3.2. 遅刻率

総予約 9151 回のうち、欠席 413 回を除いた総来院は 8738 回であった。このうち、時間遵守は 8139 回、遅刻は 599 回であり、全体の遅刻率は 6.9%であった。IGE 患者の来院 1149 回のうち、時間厳守は 1028 回、遅刻は 121 回であり、IGE 患者の遅刻率は 10.5%であった。FE 患者の来院 7589 回のうち、時間厳守は 7111 回、遅刻は 478 回であり、FE 患者の遅刻率は 6.3%であった。

3.3. メイン解析

遅刻を目的変数とした混合効果ロジスティック回帰分析の結果を表 5 に記す。男性と比べて女性は遅刻の減少と関連していた（OR 0.61 ; 95% CI 0.41-0.93 ; $p=0.020$ ）。39 歳未満と比べて 40 歳以上は遅刻の減少と関連していた（OR 0.54 ; 95% CI 0.35-0.83 ; $p=0.006$ ）。

受診行動データのうち、午前の予約に比べて午後の予約は遅刻の減少と関連していた（OR 0.64 ; 95% CI 0.48-0.84 ; $p=0.002$ ）。診断（IGE と FE）と欠席との明らかな関連は確認されなかった。

表5. 遅刻を目的変数とした混合効果ロジスティック回帰分析

	オッズ比	95%信頼区間		P
性別（女性 vs 男性）	0.61	0.41	0.93	0.020*
年齢（歳）（40~ vs ~39）	0.54	0.35	0.83	0.006**
教育歴（大卒・専門卒以上 vs 高卒以下）	0.73	0.48	1.10	0.134
就労歴（就労・就学中 vs 無職）	1.52	0.96	2.41	0.073
婚姻歴（既婚 vs 未婚・離婚）	0.76	0.50	1.17	0.218
距離（km）（5~ vs ~4.9）	0.97	0.64	1.45	0.871
生活保護受給歴（あり vs なし）	1.30	0.74	2.28	0.353
診断（IGE vs FE）	1.52	0.86	2.67	0.149
罹病期間（年）（5~ vs ~4.9）	1.54	0.72	3.30	0.268
ASM剤数（2~ vs 1）	1.42	0.90	2.25	0.129
発作抑制（持続 vs 抑制）	1.28	0.81	2.01	0.294
併存精神疾患（あり vs なし）	1.00	0.63	1.59	0.990
通院間隔（月1~2回 vs 数ヶ月に1回）	1.50	0.90	2.49	0.119
予約時間（午後 vs 午前）	0.64	0.48	0.84	0.002**

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

3.4. サブグループ解析

3.4.1. IGE 患者

IGE 患者のみを解析対象としたサブグループ解析として、混合効果ロジスティック回帰分析を行った結果を表 6 に記す。午後の予約は遅刻の減少と関連していた（OR 0.38; 95% CI 0.20-0.73; $p=0.003$ ）。JME の診断は JME 以外の IGE よりも遅刻が少ない傾向があったが有意差を認めなかった（OR 0.37; 95% CI 0.13-1.04; $p=0.060$ ）。

3.4.2. FE 患者

FE 患者のみを解析対象としたサブグループ解析として、混合効果ロジスティック回帰分析を行った結果を表 7 に記す。女性は遅刻の減少と関連していた（OR 0.61 ; 95% CI 0.39-0.98 ; $p=0.039$ ）。40 歳以上は遅刻の減少と関連していた（OR 0.59 ; 95% CI 0.36-0.97 ; $p=0.037$ ）。就労・就学中は無職と比べて遅刻の増加と関連していた（OR 1.69 ; 95% CI 1.00-2.85 ; $p=0.050$ ）。午後の予約は遅刻の減少と関連していた（OR 0.69 ; 95% CI 0.50-0.95 ; $p=0.023$ ）。診断（TLE と TLE 以外の FE）と遅刻との明らかな関連は確認されなかった。

表6. IGE患者における遅刻を目的変数とした混合効果ロジスティック回帰分析

	オッズ比	95%信頼区間		P
性別（女性 vs 男性）	1.01	0.40	2.55	0.981
年齢（歳）（40~ vs ~39）	1.00	0.32	3.12	0.997
教育歴（大卒・専門卒以上 vs 高卒以下）	0.90	0.34	2.37	0.837
就労歴（就労・就学中 vs 無職）	1.37	0.52	3.64	0.521
婚姻歴（既婚 vs 未婚・離婚）	1.19	0.44	3.23	0.726
距離（km）（5~ vs ~4.9）	1.16	0.38	3.48	0.795
生活保護受給歴（あり vs なし）	3.94	0.87	17.94	0.076
診断（JME vs JME以外のIGE）	0.37	0.13	1.04	0.060
罹病期間（年）（5~ vs ~4.9）	0.46	0.07	2.96	0.413
ASM剤数（2~ vs 1）	2.25	0.65	7.77	0.198
発作抑制（持続 vs 抑制）	1.13	0.41	3.06	0.818
併存精神疾患（あり vs なし）	1.72	0.47	6.37	0.416
通院間隔（月1~2回 vs 数ヶ月に1回）	1.30	0.23	7.36	0.764
予約時間（午後 vs 午前）	0.38	0.20	0.73	0.003**

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

表7. FE患者における遅刻を目的変数とした混合効果ロジスティック回帰分析

	オッズ比	95%信頼区間		P
性別（女性 vs 男性）	0.61	0.39	0.98	0.039*
年齢（歳）（40~ vs ~39）	0.59	0.36	0.97	0.037*
教育歴（大卒・専門卒以上 vs 高卒以下）	0.67	0.42	1.07	0.094
就労歴（就労・就学中 vs 無職）	1.69	1.00	2.85	0.050*
婚姻歴（既婚 vs 未婚・離婚）	0.76	0.47	1.22	0.253
距離（km）（5~ vs ~4.9）	0.94	0.60	1.48	0.795
生活保護受給歴（あり vs なし）	1.15	0.62	2.15	0.661
診断（TLE vs その他のFE）	0.86	0.52	1.41	0.548
罹病期間（年）（5~ vs ~4.9）	1.75	0.73	4.19	0.208
ASM剤数（2~ vs 1）	1.48	0.89	2.45	0.129
発作抑制（持続 vs 抑制）	1.40	0.84	2.36	0.199
併存精神疾患（あり vs なし）	0.89	0.53	1.48	0.652
通院間隔（月1~2回 vs 数ヶ月に1回）	1.45	0.84	2.49	0.181
予約時間（午後 vs 午前）	0.69	0.50	0.95	0.023*

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

4. 考察

外来てんかん患者を対象として遅刻を目的変数とした混合効果ロジスティック回帰分析を実施した結果、患者背景因子のうち、性別、年齢、就労歴と遅刻との関連性が示された。受診行動因子のうち、午後の予約は遅刻の減少と関連していた。一方、てんかん診断と遅刻との関連性は示されなかった。

4.1. 先行研究との比較

本研究の全体の遅刻率は6.9%だったが、先行研究では5.1%であり (Faiz and Kristoffersen, 2018)、同程度の水準となった。先行研究では遅刻を「0分以上」と定義していたが (Faiz and Kristoffersen, 2018)、本研究では30分枠の中央値である「15分以上」と設定した。遅刻の定義を30分枠の開始時に合わせた場合の遅刻率は19.0%、終了時に合わせた場合の遅刻率は3.4%だったため、中央値で定義した本研究の遅刻率は先行研究との差異が最も少ない結果となった。

本研究では40歳以上は遅刻の減少と関連していた。先行研究では高齢と早着 (Spiegelhalder et al., 2012; Faiz and Kristoffersen, 2018)、若年と遅刻 (Faiz and Kristoffersen, 2018) の関連が報告されており、本研究の結果は先行研究と矛盾しなかった。日本人を対象として日本語版 Ten Item Personality Inventory (TIPI-J) が評価された大規模研究では、協調性や誠実性は年齢の上昇とともに高くなることが示されており (川本ら, 2015)、これらのパーソナリティの年齢差が来院時間の年齢差に影響していると考えられる。

本研究では女性が遅刻の減少と関連していたが、先行研究では来院時間と性差の関連を認めなかった (Faiz and Kristoffersen, 2018; Mitja et al., 2006)。先述のTIPI-Jを用いた大規模研究では、協調性は女性の方が高得点で、若い年齢において男性より女性の方が神経症傾向、特に下位項目「心配性で、うろたえやすいと思う」では有意に高いことが示されている (川本ら, 2015)。これらのパーソナリティの性差が来院時間の性差に影響している可能性がある。

先行研究では来院時間に対する就労・就学の影響は調査されていないが、本研究では就労・就学中の患者は遅刻の増加と関連していた。日常臨床では、就労や就学の合間に来院する患者が時間通りに来院できないことにしばしば遭遇するため、自己裁量の少なさが遅刻に影響を与えている可能性がある。

先行研究では早い予約時間と遅刻の増加との関連が報告されていたが (Spiegelhalder et al., 2012)、本研究では午後の予約は遅刻の減少と関連しており、先行研究と矛盾しない結果であった。日本は災害大国だが、災害時に慢性疾患を有する患者は服薬中断に至り慢性疾患が増悪する可能性がある (Tomio

and Sato, 2014)。先行研究では慢性疾患を有する患者は数日分の処方薬を所持している傾向があり (Ko et al., 2014)、当科のてんかん外来でも災害等に備えて日数に余裕を持たせて処方する習慣があるため、最終受付時間に間に合わない場合に容易に欠席を選択でき、相対的に午後の遅刻が減少しているものと考えられる。

4.2. てんかん診断と遅刻との関連について (欠席と遅刻の比較を含む)

本研究ではメイン解析において、IGE と FE の診断間に遅刻オッズに有意差を認めなかった。サブグループ解析では、JME は JME 以外の IGE より遅刻が少ない傾向が示されたが有意差は認められず、TLE とそれ以外の FE との間にも遅刻オッズの有意な差は認められなかった。このため、「てんかん診断は欠席と同様に遅刻と関連する」という研究仮説に反する結果となった。

第 1 章と第 2 章のメイン解析の結果を踏まえ、欠席と遅刻といった外来受診行動とこれらに影響する要因との関係を以下の図 2 に示す。ともに不適切な受診行動であるが、本研究ではまず来院の有無によって欠席が取り除かれ、残された来院のうちの不適切な行動として遅刻を観察している。不適切な受診行動の一部が先に除外されることで遅刻が有する不適切性が相対的に軽減し、予約時間や年齢、性別といった一般的な要因以外では有意な所見が得られにくい可能性がある。これがてんかん診断は欠席と関連するが遅刻と関連しない理由だと考えられる。

それにもかかわらず、有意差を認めなかったものの、JME の診断は JME 以外の IGE と比較して遅刻が少ない傾向があった。これは欠席と同様、JME 患者で多く報告されているパーソナリティ特性や認知特性が JME に留まらない IGE 全体の特性であることを支持する所見であると考えられる。

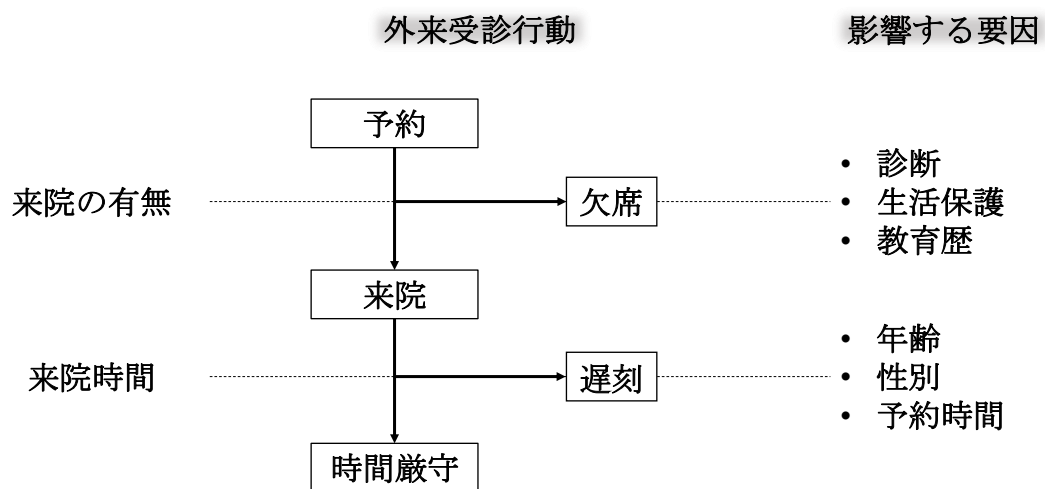


図2. 外来受診行動と外来受診行動に影響する要因との関係

4.3. 本研究の強みと限界

本研究はてんかん患者の外来予約の遅刻を評価した初めての研究である。経験豊富な医師が2017年ILAEてんかん分類に基づいて診断したため診断結果の信頼性は高い。また、同伴者がいる患者・予約を除外したため、患者自身の受診行動を評価することに成功した。研究対象者、統計解析手法、回帰式に投入する因子を本研究第1章と統一したため、研究第1章と第2章の結果の比較が可能となった。

本研究の限界はいくつか存在する。まず、評価項目が外来受診行動であるため、対照群に健常者を組み入れることができなかった。来院時間に関する先行研究が少なく、アウトカムに影響する因子を少数しか同定できなかったため、因子の十分な検討ができていない可能性がある。遅刻の時間的定義を先行研究と一致させることが出来なかったため、先行研究との結果の比較は慎重に行う必要があった。来院してから診察開始までの待機時間が患者満足度やその後の受診行動に影響を与える可能性があるが (Faiz and Kristoffersen, 2018)、本研究では医療情報システム上の理由で評価することができなかった。本研究は日本の北海道在住の患者を対象としており、ほとんどが日本人だった。地理、人種、文化の点で母集団との相違があり、必ずしも一般化できるとは限らない。

結論

1. 本研究全体から得られた新知見

- てんかん患者の診断は受診行動に影響を与える。IGE 患者は FE 患者と比較して外来受診の欠席の頻度が高かった。TLE 患者はその他の FE 患者と比較して欠席の頻度が低かった。
- てんかん患者の診断と外来受診の遅刻には明らかな関連を認めなかった。
- てんかん患者を対象とした受診行動研究の結果、欠席と関連する要因として、診断、生活保護受給歴、教育歴が、遅刻と関連する要因として、年齢、性別、予約時間が同定された。

2. 新知見の意義

本研究ではてんかん臨床因子のうち、てんかん診断と欠席との関連が明らかになったが、発作抑制や ASM 剤数、罹病期間など、その他の因子と受診行動との関連を認めなかった。受診行動は服薬アドヒアランスの代替指標となる可能性があるため、日常臨床において患者の治療アドヒアランスの予測精度を高めるために、鑑別診断に十分に注意を払う必要がある。また、IGE 患者は治療アドヒアランスが不安定な集団である可能性が示唆されたため、治療アドヒアランス向上のための指導を重点的に行う必要がある。

欠席と関連する要因は診断以外にも複数認められ、該当する患者は同様に治療アドヒアランス低下に注意が必要であり、治療アドヒアランス向上のための指導を重点的に行う必要がある。外来患者の遅刻が発生すると、以降の患者の待機時間延長に繋がり、患者満足度に影響する可能性がある。遅刻と関連する年齢および性別を考慮した予約スケジューリングにより、待機時間の短縮が可能になるかもしれない。本研究で明らかとなった受診行動に影響を与える要因のうち、予約時間は医療機関により調整可能な唯一の要因だった。適切な予約時間は患者によって異なるため、個々の患者の社会活動、家庭内活動、生活習慣などを詳細に聴取することで治療アドヒアランスの低下を防ぐことが重要である。

3. 新知見から展開されうる今後の研究

通院アドヒアランスと服薬アドヒアランスの関連が示唆されるものの、本研究では調査しなかった。血中濃度測定や自記式質問紙票による服薬アドヒアランスの評価を行い、欠席との相関を評価する横断研究を実施することで通院アドヒアランスと服薬アドヒアランスとの関連を検討することが可能である。

本研究で得られた IGE 患者の欠席が多いという結果に対し、IGE 患者に観察されることのあるパーソナリティ、あるいは認知特性が影響している可能性がある。しかし本研究は後方視的研究でありこれらの特性を評価できず、その関連を示すことが出来なかった。先行研究で多く報告されているパーソナリティ特性や実行機能障害に関して、本研究の参加者に対しても神経心理検査や質問紙票を用いて測定し、個々の患者の欠席率との相関を評価する横断研究を実施することで、欠席と関連するパーソナリティならびに認知特性を特定することが可能である。

本研究は単一施設における後方視的研究である。日本の北海道在住の患者を対象としており、ほとんどが日本人だった。地理、人種、文化の点で母集団との相違があり、必ずしも一般化できるとは限らない。外的妥当性を高めるためには、調査集団の多様性を担保できるような多施設共同研究の実施が望ましい。

本研究によりてんかん治療のアドヒアランス低下に繋がる要因が明らかになった。これらの要因を有する特定の集団に対して、欠席率の低下をアウトカムとして、診察における医療者による指導、電話やテキストメッセージによる受診予約のリマインドサービスや、受診困難な患者に対するオンライン診療を実施する介入研究は、患者の予後改善に有用な可能性がある。

4. 今後の課題

本研究を通して、外来予約の欠席には様々な要因が関連していることが明らかとなった。てんかんの病型診断はそれらの要素のうちの 1 つでしかなく、特定のとてんかん診断を有する患者全員がこの傾向を示すわけではない。本研究のような行動特性に関する研究を実施する場合や、そこから認知特性に関する研究に発展させる場合には、診断がスティグマに繋がるリスクに細心の注意を払いながら、その背景にある真理を探求する姿勢が求められる。

謝辞

日頃から臨床てんかん学を指導頂き、本研究の立案、研究計画書作成についても指導頂き、データ入力にも協力頂いたすずかけクリニックの櫻井高太郎先生に感謝を申し上げます。臨床てんかん学を指導頂き、研究計画に貴重な助言を頂いた北海道大学医学研究院神経病態学分野精神医学教室の堀之内徹先生に感謝を申し上げます。臨床てんかん学を指導頂き、被験者の情報収集に協力頂いた緑ヶ丘療育園の武田洋司先生、市立稚内病院の栗田紹子先生に感謝を申し上げます。本研究の立案ならびに統計学や論文執筆に関して指導頂いた、北海道大学医学研究院神経病態学分野精神医学教室の橋本直樹先生、石川修平先生に感謝を申し上げます。興味深い研究テーマを与えて頂き、大学院での勉強や研究を支えて頂いた、北海道大学医学研究院神経病態学分野精神医学教室の久住一郎教授に厚く御礼を申し上げます。

利益相反

開示すべき利益相反状態はない。

引用文献

Abarrategui, B., Parejo-Carbonell, B., García García, M.E., Di Capua, D., and García-Morales, I. (2018). The cognitive phenotype of idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsy Behav* 89, 99-104.

Adamolekun, B., Mielke, J.K., and Ball, D.E. (1999). An evaluation of the impact of health worker and patient education on the care and compliance of patients with epilepsy in Zimbabwe. *Epilepsia* 40, 507-511.

Al-Faris, E.A., Abdulghani, H.M., Mahdi, A.H., Salih, M.A., and Al-Kordi, A.G. (2002). Compliance with appointments and medications in a pediatric neurology clinic at a University Hospital in Riyadh, Saudi Arabia. *Saudi Med J* 23, 969-974.

Allone, C., Lo Buono, V., Corallo, F., Pisani, L.R., Pollicino, P., Bramanti, P., and Marino, S. (2017). Neuroimaging and cognitive functions in temporal lobe epilepsy: A review of the literature. *J Neurol Sci* 381, 7-15.

Balcik, Z.E., Senadim, S., Tekin, B., Ceyhan Dirican, A., Eren, F., Karahan, M.G., Keskinçilic, C., and Atakli, D. (2020). Do interictal EEG findings reflect cognitive function in juvenile myoclonic epilepsy? *Epilepsy Behav* 111, 107281.

Baykan, B., Altindag, E.A., Bebek, N., Ozturk, A.Y., Aslantas, B., Gurses, C., Baral-Kulaksizoglu, I., and Gokyigit, A. (2008). Myoclonic seizures subside in the fourth decade in juvenile myoclonic epilepsy. *Neurology* 70, 2123-2129.

Baykan, B., Martínez-Juárez, I.E., Altindag, E.A., Camfield, C.S., and Camfield, P.R. (2013). Lifetime prognosis of juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav* 28 Suppl 1, S18-24.

Berhanu, S., Alemu, S., Prevett, M., and Parry, E.H. (2009). Primary care treatment of epilepsy in rural Ethiopia: causes of default from follow-up. *Seizure* 18, 100-103.

Brodtkorb, E., Samsonsen, C., Sund, J.K., Bråthen, G., Helde, G., and Reimers, A. (2016). Treatment non-adherence in pseudo-refractory epilepsy. *Epilepsy Res* 122, 1-6.

Camfield, C.S., and Camfield, P.R. (2009). Juvenile myoclonic epilepsy 25 years after seizure onset: a population-based study. *Neurology* 73, 1041-1045.

Cerulli Irelli, E., Morano, A., Barone, F.A., Fisco, G., Fanella, M., Orlando, B., Fattouch, J., Manfredi, M., Giallonardo, A.T., and Di Bonaventura, C. (2020). Persistent treatment resistance in genetic generalized epilepsy: A long-term outcome study in a tertiary epilepsy center. *Epilepsia* 61, 2452-2460.

Chawla, T., Chaudhry, N., and Puri, V. (2021). Cognitive Dysfunction in Juvenile Myoclonic Epilepsy (JME) - A Tertiary Care Center Study. *Ann Indian Acad Neurol* 24, 40-50.

Choi, H., Detyniecki, K., Bazil, C., Thornton, S., Crosta, P., Tolba, H., Muneeb, M., Hirsch, L.J., Heinzen, E.L., Sen, A., et al. (2020). Development and validation of a predictive model of drug-resistant genetic generalized epilepsy. *Neurology* 95, e2150-e2160.

Chowdhury, A., and Brodie, M.J. (2016). Pharmacological outcomes in juvenile myoclonic epilepsy: Support for sodium valproate. *Epilepsy Res* 119, 62-66.

Conradi, N., Behrens, M., Kannemann, T., Merkel, N., Strzelczyk, A., Reif, P.S., Rosenow, F., and Hermsen, A. (2020). Factorial validity of a neuropsychological test battery and its ability to discern temporal lobe epilepsy from frontal lobe epilepsy - A retrospective study. *Seizure* 74, 81-88.

Couldridge, L., Kendall, S., and March, A. (2001). A systematic overview--a decade of research'. The information and counselling needs of people with epilepsy. *Seizure* 10, 605-614.

Cramer, J.A., Scheyer, R.D., and Mattson, R.H. (1990). Compliance declines between clinic visits. *Arch Intern Med* 150, 1509-1510.

Dabbs, K., Jones, J., Seidenberg, M., and Hermann, B. (2009). Neuroanatomical correlates of cognitive phenotypes in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* 15, 445-451.

Dantas, L.F., Fleck, J.L., Cyrino Oliveira, F.L., and Hamacher, S. (2018). No-shows in appointment scheduling - a systematic literature review. *Health Policy* 122, 412-421.

Dewa, E., January, J., Nyati-Jokomo, Z., Mafaune, P.T., Muteti, S., and Maradzika, J. (2014). Non-Attendance of Treatment Review Visits among Epileptic Patients in a Rural District, Zimbabwe. *J Public Health Afr* 5, 351.

Dinkelacker, V., Xin, X., Baulac, M., Samson, S., and Dupont, S. (2016). Interictal epileptic discharge correlates with global and frontal cognitive dysfunction in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* 62, 197-203.

Do, D.H., and Siegler, J.E. (2018). Diagnoses and other predictors of patient absenteeism in an outpatient neurology clinic. *Neurol Clin Pract* 8, 318-326.

Edward, K.L., Cook, M., Stephenson, J., and Giandinoto, J.A. (2019). The impact of brief lifestyle self-management education for the control of seizures. *Br J Nurs* 28, 348-354.

Faiz, K.W., and Kristoffersen, E.S. (2018). Association between age and outpatient clinic arrival time: myth or reality? *BMC Health Serv Res* 18, 235.

Faight, R.E., Weiner, J.R., Guérin, A., Cunnington, M.C., and Duh, M.S. (2009). Impact of nonadherence to antiepileptic drugs on health care utilization and costs: findings from the RANSOM study. *Epilepsia* 50, 501-509.

Fiest, K.M., Sauro, K.M., Wiebe, S., Patten, S.B., Kwon, C.S., Dykeman, J., Pringsheim, T., Lorenzetti, D.L., and Jetté, N. (2017). Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology* 88, 296-303.

Fisher, R.S., van Emde Boas, W., Blume, W., Elger, C., Genton, P., Lee, P., and Engel, J., Jr. (2005). Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 46, 470-472.

Fisher, R.S., Acevedo, C., Arzimanoglou, A., Bogacz, A., Cross, J.H., Elger, C.E., Engel, J., Jr., Forsgren, L., French, J.A., Glynn, M., et al. (2014). ILAE official report: a practical

clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 55, 475-482.

Fukuda, A., Funari, M.P., Fernandes, P.T., Guerreiro, C.M., and Li, L.M. (2015). Circadian rhythm and profile in patients with juvenile myoclonic epilepsy and temporal lobe epilepsy. *Arq Neuropsiquiatr* 73, 3-6.

Gabriel, D., Ventura, M., Samões, R., Freitas, J., Lopes, J., Ramalheira, J., Martins da Silva, A., and Chaves, J. (2020). Social impairment and stigma in genetic generalized epilepsies. *Epilepsy Behav* 104, 106886.

Gama, A.P., Taura, M., Alonso, N.B., Sousa, A.M., Noffs, M., Yacubian, E.M., and Guilhoto, L.M. (2020). Impulsiveness, personality traits and executive functioning in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure* 82, 125-132.

Gauffin, H., Landtblom, A.M., Vigren, P., Frick, A., Engström, M., McAllister, A., and Karlsson, T. (2021). Similar Profile and Magnitude of Cognitive Impairments in Focal and Generalized Epilepsy: A Pilot Study. *Front Neurol* 12, 746381.

Genton, P., and Gelisse, P. (2013). The history of juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav* 28 Suppl 1, S2-7.

Gesche, J., Christensen, J., Hjalgrim, H., Rubboli, G., and Beier, C.P. (2020). Epidemiology and outcome of idiopathic generalized epilepsy in adults. *Eur J Neurol* 27, 676-684.

Gesche, J., Antonson, S., Dreier, J.W., Christensen, J., and Beier, C.P. (2021). Social outcome and psychiatric comorbidity of generalized epilepsies - A case-control study. *Epilepsia* 62, 1158-1169.

Giunta, D.H., Alonso Serena, M., Luna, D., Peroni, M.L., Sanchez Thomas, D., Binder, F., Blugerman, G.A., Fuentes, N., Elizondo, C.M., and Gonzalez Bernaldo de Quirós, F. (2020). Association between non-attendance to outpatient clinics and emergency department consultations, hospitalizations and mortality in a Health Maintenance Organization. *Int J Health Plann Manage* 35, 1140-1156.

Gomez-Ibañez, A., McLachlan, R.S., Mirsattari, S.M., Diosy, D.C., and Burneo, J.G.

(2017). Prognostic factors in patients with refractory idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsy Res* 130, 69-73.

Guida, M., Caciagli, L., Cosottini, M., Bonuccelli, U., Fornai, F., and Giorgi, F.S. (2019). Social cognition in idiopathic generalized epilepsies and potential neuroanatomical correlates. *Epilepsy Behav* 100, 106118.

Haque, A., Doherty, C., and Williams, J. (2018). Non-attendance of vulnerable populations within epilepsy outpatient services in Ireland. *Ir J Med Sci* 187, 525-528.

Hirsch, E., French, J., Scheffer, I.E., Bogacz, A., Alsaadi, T., Sperling, M.R., Abdulla, F., Zuberi, S.M., Trinka, E., Specchio, N., et al. (2022). ILAE definition of the Idiopathic Generalized Epilepsy Syndromes: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia* 63, 1475-1499.

Hofi, E., Medvedovsky, M., Nassar, M., Khana Levy, N., Eyal, S., and Ekstein, D. (2022). Antiseizure Medications Withdrawal Seizures in Patients with Juvenile Myoclonic Epilepsy. *Isr Med Assoc J* 24, 253-257.

Hovinga, C.A., Asato, M.R., Manjunath, R., Wheless, J.W., Phelps, S.J., Sheth, R.D., Pina-Garza, J.E., Zingaro, W.M., and Haskins, L.S. (2008). Association of non-adherence to antiepileptic drugs and seizures, quality of life, and productivity: survey of patients with epilepsy and physicians. *Epilepsy Behav* 13, 316-322.

Hwang, A.S., Atlas, S.J., Cronin, P., Ashburner, J.M., Shah, S.J., He, W., and Hong, C.S. (2015). Appointment "no-shows" are an independent predictor of subsequent quality of care and resource utilization outcomes. *J Gen Intern Med* 30, 1426-1433.

ILAE. (1989). Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 30, 389-399.

Iqbal, N., Caswell, H., Muir, R., Cadden, A., Ferguson, S., Mackenzie, H., Watson, P., and Duncan, S. (2015). Neuropsychological profiles of patients with juvenile myoclonic epilepsy and their siblings: An extended study. *Epilepsia* 56, 1301-1308.

Jiang, Y., Hu, Y., Wang, Y., Zhou, N., Zhu, L., and Wang, K. (2014). Empathy and emotion recognition in patients with idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsy Behav* 37, 139-144.

Killaspy, H., Banerjee, S., King, M., and Lloyd, M. (2000). Prospective controlled study of psychiatric out-patient non-attendance. Characteristics and outcome. *Br J Psychiatry* 176, 160-165.

Knolhoff, J.B., Djenic, B., Hsu, C.H., Bouton, M.E., and Komenaka, I.K. (2016). Missed Appointments in a Breast Clinic: Patient-Related Factors. *Am J Med Sci* 352, 337-342.

Ko, J.Y., Strine, T.W., and Allweiss, P. (2014). Chronic conditions and household preparedness for public health emergencies: Behavioral Risk Factor Surveillance System, 2006-2010. *Prehosp Disaster Med* 29, 13-20.

Koike, C., Lima, E.M., Paiva, M.L., Pentagna, A., Bimbatti, I., and Valente, K.D. (2023). Sleep quality and circadian rhythm profile of persons with juvenile myoclonic epilepsy in a tertiary epilepsy center: A case-control study. *Seizure* 104, 1-5.

Kwan, P., and Sander, J.W. (2004). The natural history of epilepsy: an epidemiological view. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75, 1376-1381.

Laloo, R., and McDonald, J.M. (2013). Appointment attendance at a remote rural dental training facility in Australia. *BMC Oral Health* 13, 36.

Lee, R.R.S., Samsudin, M.I., Thirumoorthy, T., Low, L.L., and Kwan, Y.H. (2019). Factors affecting follow-up non-attendance in patients with Type 2 diabetes mellitus and hypertension: a systematic review. *Singapore Med J* 60, 216-223.

Lkhagva, D., Gao, Y., and Babazono, A. (2013). Does co-payment rate influence the relationship between monthly salary and health care service demand among the insured of health insurance societies in Japan? *Popul Health Manag* 16, 58-63.

Loughman, A., Bendrups, N.A., and D'Souza, W.J. (2016). A Systematic Review of Psychiatric and Psychosocial Comorbidities of Genetic Generalised Epilepsies (GGE). *Neuropsychol Rev* 26, 364-375.

- Mattson, R.H., Cramer, J.A., and Collins, J.F. (1988). Aspects of compliance: taking drugs and keeping clinic appointments. *Epilepsy Res Suppl* 1, 111-117.
- Minshall, I., and Neligan, A. (2017). A review of people who did not attend an epilepsy clinic and their clinical outcomes. *Seizure* 50, 121-124.
- Mitchell, W.G., Scheier, L.M., and Baker, S.A. (2000). Adherence to treatment in children with epilepsy: who follows "doctor's orders"? *Epilepsia* 41, 1616-1625.
- Mitja, D. Back, Stefan C. Schmukle, Boris Egloff. (2006). Who is late and who is early? Big Five personality factors and punctuality in attending psychological experiments. *Journal of Research in Personality* 40, 841-848.
- Mullen, S.A., and Berkovic, S.F. (2018). Genetic generalized epilepsies. *Epilepsia* 59, 1148-1153.
- Mohanraj, R., and Brodie, M.J. (2007). Outcomes of newly diagnosed idiopathic generalized epilepsy syndromes in a non-pediatric setting. *Acta Neurol Scand* 115, 204-208.
- Moschetta, S., Fiore, L.A., Fuentes, D., Gois, J., and Valente, K.D. (2011). Personality traits in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav* 21, 473-477.
- Moschetta, S., and Valente, K.D. (2013). Impulsivity and seizure frequency, but not cognitive deficits, impact social adjustment in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 54, 866-870.
- Nishioka, D., Kino, S., Ueno, K., and Kondo, N. (2022). Risk profiles of frequent outpatients among public assistance recipients in Japan: a retrospective cohort study using a classification and regression trees algorithm. *BMJ Open* 12, e054035.
- Paiva, M.L., Rzezak, P., Santos, B., Lima, E.M., Moschetta, S.P., Vincentiis, S., Alessi, R., Mendoza, M., and Valente, K.D. (2019). Dissociation between decision making under ambiguity and risk in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav* 101, 106548.

Paiva, M.L., Lima, E.M., Siqueira, I.B., Rzezak, P., Koike, C., Moschetta, S.P., Vincentiis, S., Alessi, R., Khafif, T.C., Mendoza, M., and Valente, K.D. (2020). Seizure control and anxiety: Which factor plays a major role in social adjustment in patients with Juvenile Myoclonic Epilepsy? *Seizure* 80, 234-239.

Paschal, A.M., Hawley, S.R., St Romain, T., and Ablah, E. (2008). Measures of adherence to epilepsy treatment: review of present practices and recommendations for future directions. *Epilepsia* 49, 1115-1122.

Peterson, G.M., McLean, S., and Millingen, K.S. (1984). A randomised trial of strategies to improve patient compliance with anticonvulsant therapy. *Epilepsia* 25, 412-417.

Piazzini, A., Turner, K., Vignoli, A., Canger, R., and Canevini, M.P. (2008). Frontal cognitive dysfunction in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 49, 657-662.

Plattner, B., Pahs, G., Kindler, J., Williams, R.P., Hall, R.E., Mayer, H., Steiner, H., and Feucht, M. (2007). Juvenile myoclonic epilepsy: a benign disorder? Personality traits and psychiatric symptoms. *Epilepsy Behav* 10, 560-564.

Pung, T., and Schmitz, B. (2006). Circadian rhythm and personality profile in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 47 Suppl 2, 111-114.

Riney, K., Bogacz, A., Somerville, E., Hirsch, E., Nabbout, R., Scheffer, I.E., Zuberi, S.M., Alsaadi, T., Jain, S., French, J., et al. (2022). International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset at a variable age: position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia* 63, 1443-1474.

Rzezak, P., Moschetta, S.P., Lima, E., Castro, C.X., Vincentiis, S., Coan, A.C., Guerreiro, C., Filho, G.B., and Valente, K.D. (2015). Distinct domains of impulsivity are impaired in juvenile myoclonic epilepsy but not in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* 45, 44-48.

Rzezak, P., Moschetta, S.P., Mendonça, M., Paiva, M., Coan, A.C., Guerreiro, C., and Valente, K.D.R. (2018). Higher IQ in juvenile myoclonic epilepsy: Dodging cognitive obstacles and "masking" impairments. *Epilepsy Behav* 86, 124-130.

Samsonsen, C., Reimers, A., Bråthen, G., Helde, G., and Brodtkorb, E. (2014). Nonadherence to treatment causing acute hospitalizations in people with epilepsy: an observational, prospective study. *Epilepsia* 55, e125-128.

Sanjari Moghaddam, H., Doost Hoseini, M., Khaleghi, M.R., Tafakhori, A., Dolatshahi, M., Pourmirbabaei, S., Agah, E., Meshkat, S., and Aghamollaii, V. (2020). Evaluating Executive Functions in Patients with Juvenile Myoclonic Epilepsy Using Frontal Assessment Battery. *Behav Neurol* 2020, 8710373.

Scheffer, I.E., Berkovic, S., Capovilla, G., Connolly, M.B., French, J., Guilhoto, L., Hirsch, E., Jain, S., Mathern, G.W., Moshé, S.L., et al. (2017). ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 58, 512-521.

Schmidt, D., and Sillanpää, M. (2012). Evidence-based review on the natural history of the epilepsies. *Curr Opin Neurol* 25, 159-163.

Semah, F., Picot, M.C., Adam, C., Broglin, D., Arzimanoglou, A., Bazin, B., Cavalcanti, D., and Baulac, M. (1998). Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? *Neurology* 51, 1256-1262.

Shakeshaft, A., Panjwani, N., McDowall, R., Crudgington, H., Peña Ceballos, J., Andrade, D.M., Beier, C.P., Fong, C.Y., Gesche, J., Greenberg, D.A., et al. (2021). Trait impulsivity in Juvenile Myoclonic Epilepsy. *Ann Clin Transl Neurol* 8, 138-152.

Smith, A., Syvertsen, M., and Pal, D.K. (2020). Meta-analysis of response inhibition in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav* 106, 107038.

Sonmez, F., Atakli, D., Sari, H., Atay, T., and Arpaci, B. (2004). Cognitive function in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav* 5, 329-336.

Spiegelhalder, K., Regen, W., Kyle, S.D., Endres, D., Nissen, C., Feige, B., and Riemann, D. (2012). Time will tell: a retrospective study investigating the relationship between insomnia and objectively defined punctuality. *J Sleep Res* 21, 264-269.

Stavropoulou, C. (2011). Non-adherence to medication and doctor-patient relationship:

Evidence from a European survey. *Patient Educ Couns* 83, 7-13.

Stewart, E., Catroppa, C., Gill, D., Webster, R., Lawson, J., Mandalis, A., Sabaz, M., Barton, B., and Lah, S. (2018). Theory of Mind and social competence in children and adolescents with genetic generalised epilepsy (GGE): Relationships to epilepsy severity and anti-epileptic drugs. *Seizure* 60, 96-104.

Sudhakar, S., Aebi, M.E., Burant, C.J., Wilson, B., Wenk, J., Briggs, F.B.S., Pyatka, N., Blixen, C., and Sajatovic, M. (2020). Health literacy and education level correlates of participation and outcome in a remotely delivered epilepsy self-management program. *Epilepsy Behav* 107, 107026.

Sveinsson, O., Andersson, T., Mattsson, P., Carlsson, S., and Tomson, T. (2020). Clinical risk factors in SUDEP: A nationwide population-based case-control study. *Neurology* 94, e419-e429.

Syvvertsen, M.R., Thuve, S., Stordrange, B.S., and Brodtkorb, E. (2014). Clinical heterogeneity of juvenile myoclonic epilepsy: follow-up after an interval of more than 20 years. *Seizure* 23, 344-348.

Syvvertsen, M., Koht, J., Selmer, K., Enger, U., Pal, D.K., and Smith, A. (2020). Trait impulsivity correlates with active myoclonic seizures in genetic generalized epilepsy. *Epilepsy Behav* 112, 107260.

Tan, M., Allemann, S.S., Qin, X.S., and D'Souza, W.J. (2023). Adherence patterns in antiseizure medications influencing risk of sudden unexplained death in epilepsy: A data linkage study using dispensed prescriptions. *Epilepsia* 64, 641-653

Taura, M., Gama, A.P., Sousa, A.V.M., Noffs, M.H.S., Alonso, N.B., Yacubian, E.M., and Guilhoto, L.M. (2020). Dysfunctional personality beliefs and executive performance in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav* 105, 106958.

Thomas, R.H., Walsh, J., Church, C., Sills, G.J., Marson, A.G., Baker, G.A., and Rees, M.I. (2014). A comprehensive neuropsychological description of cognition in drug-refractory juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav* 36, 124-129.

Tomio, J., and Sato, H. (2014). Emergency and disaster preparedness for chronically ill patients: a review of recommendations. *Open Access Emerg Med* 6, 69-79.

Trimble, M. (2013). Treatment issues for personality disorders in epilepsy. *Epilepsia* 54 Suppl 1, 41-45.

Tsai, J.J., and Cheng, T.J. (1992). Status of follow-up among patients with epilepsy in epilepsy clinic. *Jpn J Psychiatry Neurol* 46, 405-408.

Unterberger, I., Zamarian, L., Prieschl, M., Bergmann, M., Walser, G., Luef, G., Javor, A., Ransmayr, G., and Delazer, M. (2018). Risky Decision Making in Juvenile Myoclonic Epilepsy. *Front Neurol* 9, 195.

Valente, K.D., Rzezak, P., Moschetta, S.P., de Vincentiis, S., Coan, A.C., and Guerreiro, C.A. (2016). Delineating behavioral and cognitive phenotypes in juvenile myoclonic epilepsy: Are we missing the forest for the trees? *Epilepsy Behav* 54, 95-99.

Walsh, J., Thomas, R.H., Church, C., Rees, M.I., Marson, A.G., and Baker, G.A. (2014). Executive functions and psychiatric symptoms in drug-refractory juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav* 35, 72-77.

Wandschneider, B., Kopp, U.A., Kliegel, M., Stephani, U., Kurlemann, G., Janz, D., and Schmitz, B. (2010). Prospective memory in patients with juvenile myoclonic epilepsy and their healthy siblings. *Neurology* 75, 2161-2167.

Wandschneider, B., Centeno, M., Vollmar, C., Stretton, J., O'Muircheartaigh, J., Thompson, P.J., Kumari, V., Symms, M., Barker, G.J., Duncan, J.S., et al. (2013). Risk-taking behavior in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 54, 2158-2165.

Wirrell, E.C., Nabbout, R., Scheffer, I.E., Alsaadi, T., Bogacz, A., French, J.A., Hirsch, E., Jain, S., Kaneko, S., Riney, K., et al. (2022). Methodology for classification and definition of epilepsy syndromes with list of syndromes: Report of the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia* 63, 1333-1348.

Wolff, D.L., Waldorff, F.B., von Plessen, C., Mogensen, C.B., Sørensen, T.L., Houliand, K.C., Bøgh, S.B., and Rubin, K.H. (2019). Rate and predictors for non-attendance of

patients undergoing hospital outpatient treatment for chronic diseases: a register-based cohort study. *BMC Health Serv Res* 19, 386.

Xu, L., Guo, D., Liu, Y.Y., Qiao, D.D., Ye, J.Y., and Xue, R. (2018). Juvenile myoclonic epilepsy and sleep. *Epilepsy Behav* 80, 326-330.

Yuda, M. (2022). Healthcare Utilization Under a Comprehensive Public Welfare Program: Evidence From Japan. *Front Public Health* 10, 895679.

Zamarian, L., Höfler, J., Kuchukhidze, G., Delazer, M., Bonatti, E., Kemmler, G., and Trinka, E. (2013). Decision making in juvenile myoclonic epilepsy. *J Neurol* 260, 839-846.

Zertuche-Ortuño, L., Oropeza-Bustos, N., Crail-Meléndez, D., Bribiesca-Contreras, E., Sebastián-Díaz, M.A., Martínez-Bustos, V., Santos-Peyret, A., Martínez-Medina, S., Ochoa, A., Jara-Prado, A., and Martínez-Juárez, I.E. (2021). Increased non-attendance at epilepsy clinic in patients with neuropsychiatric comorbidities: A prospective study. *Epilepsy Behav* 122, 108202.

Zolnierek, K.B., and Dimatteo, M.R. (2009). Physician communication and patient adherence to treatment: a meta-analysis. *Med Care* 47, 826-834.

川本 哲也, 小塩 真司, 阿部 晋吾, 坪田 祐基, 平島 太郎, 伊藤 大幸, 谷 伊織. (2015). ビッグ・ファイブ・パーソナリティ特性の年齢差と性差: 大規模横断調査による検討. *発達心理学研究* 第26巻, 第2号, 107-122

中村 隆, 土屋 隆裕, 前田 忠彦. (2015). 国民性の研究 第13次全国調査 -2013年全国調査 - 統計数理研究所 . URL: <https://www.ism.ac.jp/editsec/kenriipo/pdf/kenriipo116.pdf> アクセス日: 2022/10/9