

てんかん性スパズムスの臨床と神経生理学的考察

東京女子医科大学医学部小児科学

オグニ ヒロカズ
小国 弘量

(受理 平成24年12月8日)

Clinical and Neurophysiological Reviews of Epileptic Spasms

Hirokazu OGUNI

Department of Pediatrics, Tokyo Women's Medical University School of Medicine

Epileptic spasms (ES) are a unique seizure type, characterizing not only West syndrome, but also several other symptomatic epilepsies. Although their clinical and electroencephalography features have been studied since their discovery, it has not been able to determined whether ES are of the focal or generalized seizure type. The formal designation of these seizures as ES is relatively new. The pathophysiology of ES has received attention along with recent progresses in neuroimaging modalities, and there have been subsequent increases in the number of patients with ES undergoing epilepsy surgery owing to better visualization of the focus. As ES are the most frequent seizure type among catastrophic epilepsies during infancy and early childhood, further studies to elucidate their underlying pathophysiology are expected. I reviewed various studies of ES and related neurophysiological conditions to investigate their pathophysiology. In conclusion, ES should be considered as both focal and generalized seizure types.

Key Words: epileptic spasms, west syndrome, neurophysiological mechanism, ictal EEG pattern, myoclonic seizures

はじめに

てんかん性スパズムス (epileptic spasms : ES) は, West 症候群を特徴づける特異なてんかん発作型「點頭てんかん発作」の正式な発作型分類用語として誕生した。點頭てんかん発作は, 過去にはミオクロニー発作の一群に入れられたり, その後は全般性強直発作の短いものとして強直スパズムスに分類されたりしていたが, 国際的な用語の統一がなされていなかった。詳細な発作時ポリグラフやビデオ脳波研究では, その表面筋電図波形はミオクロニーのように電撃的でもなく強直発作のように漸増性に振幅が高くなっていき中断というよりは特異なダイヤモンド型を成すとされてきた¹⁾。そのため単純にスパズムスと呼ばれたりしたが2006年の国際抗てんかん連盟 (International League Against Epilepsy : ILAE) の用語委員会にて「てんかん性スパズムス」という正式名称が採用された。その定義では, 「ES

は突然生じ, 終了する短い体軸筋と近位筋の両側性強直攣縮である。通常1秒程度持続する (0.2~2.0秒)。ミオクロニー攣縮 (0.1秒以下) より遅く, 強直発作より素早い (2~10秒)。発作時脳波は様々であるが, 最も多いものは電位漸減性発射である。また高振幅二相性徐波発射や棘徐波発射でも生じる。」とされている²⁾。ESを主徴とするてんかん症候群は, West 症候群にとどまらず大田原症候群, Lennox-Gastaut 症候群, その他の潜因性あるいは症候性全般ないし部分てんかん, などが知られている²⁾。2010年国際発作型分類提案では, Table 1のような分類提案がなされている³⁾。その中でESは, 全般発作, 部分発作とは別にUnknown (不明群) の中に入れている。ILAE分類委員会の中でもかなり議論があり, 部分発作を支持する意見, 部分と全般の両者を併せ持つとする意見があり結局現時点ではこのような妥協案が出されたと聞いている (personal com-

Table 1 Classification of seizures

Generalized seizures
—Tonic-clonic (in any combination)
• Absence
—Typical
—Atypical
—Absence with special features
—Myoclonic absence
—Eyelid myoclonia
• Myoclonic
—Myoclonic
—Myoclonic atonic
—Myoclonic tonic
• Clonic
• Tonic
• Atonic
Focal seizures
Unknown
• Epileptic spasms

From 2010 ILAE International Classification of Epileptic seizures, reference [3]

munication). 以前の国際てんかん分類では West 症候群そのものが全般てんかん症候群とされてきたので全般発作と考えられていたが、最近のてんかん外科手術の進歩で ES の部分発作説も強くなってきている。これらの点を踏まえて ES の臨床, 神経生理学的機序について最新の知見をもとに概説したい。

1. ES の臨床

ES は、日本でかつて點頭てんかん発作といわれていたように坐位では點頭, つまり一瞬の頭部前屈を主徴とする。福山は、139 例の詳細な発作時臨床観察と 10 例の発作時シネ映像記録の分析より発作時筋緊張の程度より瞬間緊張型(最も基本的), 持続強直型, 無緊張型の三型に分類し, 運動方向より屈曲性(最も基本的), 伸展性, 体位不変性の三型に分類している⁴⁾。また Kellaway らは、24 例(5,042 発作)の詳細な ES 発作時ビデオ・ポリグラフの分析より屈曲型(33.9%), 伸展型(22.5%), 屈曲伸展型(42.0%)に分類し, 屈曲伸展型が最も多いとしている⁵⁾。つまり頭部前屈のみならず, 体幹の屈曲, 伸展が主な発作症状であるということは, 体軸筋の強直筋攣縮が臨床症状を決定していると考えられる。West 症候群では生後 3~11 ヶ月という好発年齢から坐位と臥位が主な姿勢であるが, さらに年長児においては立位や歩行姿勢も入ってくるため今度は発作時の失立, 転倒という問題が生ずる。実際, てんかん性脱力発作研究において Lennox 症候群やその関連てんかん群では真の脱力発作は稀で, その多くは ES の

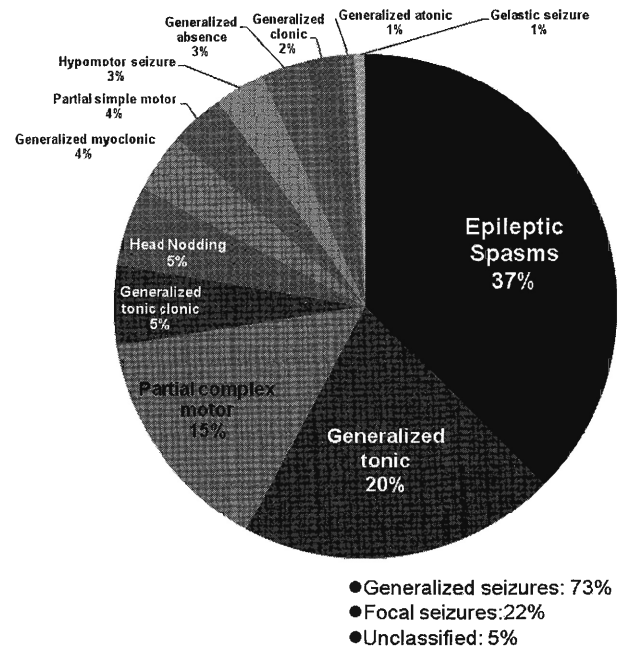


Fig. 1 A main seizure type classification of 314 children with catastrophic epilepsies aged from 1 month to 5 years

The most frequent seizure type was epileptic spasms (ES), accounting for 37%, followed by generalized tonic seizures (GTS) at 20%, and partial complex motor at 15%. ES and GTS were the main seizure types in at least 57% of all patients. From the reference 9.

亜型である体軸スパズムスや屈曲スパズムスがてんかん性脱力発作の原因であると報告されている⁶⁾。つまり立位, 歩行ができる年齢での ES は, 失立, 転倒という危険な随伴症状を伴うということである。また年長児では West 症候群でみられる ES のシリーズ形成は見られなくなり単発の ES が多くなる⁸⁾。

2. ES を主徴とするてんかん症候群

ES を主徴とするてんかん群は患児の発達や生活の質を大きく損なうてんかん群, いわゆる「乳幼児破局てんかん」の主体を成すものである⁹⁾(Fig. 1)。現在の国際てんかん症候群分類でいけば Table 2 のてんかん症候群が存在する。West 症候群は最も頻度が高いが, ES は Lennox 症候群のように幼児期以降にも初発し, その場合には hypsarrhythmia ではなく全般性遅ないし多棘徐波複合を呈する。ES は前述したように點頭のみでなく, 歩行可能年齢であれば失立転倒発作を引き起こす。特に ES が幼児期に初発し, 全般性多棘徐波複合を呈し, 精神発達の遅れが顕著でない場合には, 失立點頭発作を主徴とする

Table 2 Epileptic syndromes featuring epileptic spasms (ES) as a predominant seizure type

<ul style="list-style-type: none"> ・ Ohtahara syndrome ・ West syndrome ・ Lennox-Gastaut syndrome ・ Focal epilepsy with periodic spasms ・ Other nonspecific symptomatic or cryptogenic generalized epilepsy with ES

特発性ミオクロニー失立てんかんと鑑別が重要となる²⁾。通常、ESを主徴とするてんかん群は症候性のものが中心であり、精神運動発達遅滞や自閉症、脳性麻痺などの併存が多い。またGobbiらは生後14ヵ月～13歳の部分てんかん患児において特異なシリーズ形成性ES(彼らは周期性スパズムと呼んでいる)が存在することを報告している¹⁰⁾。

3. ESは部分発作か全般発作か

ESは、従来全般性の発作間欠期脳波のhypersarhythmiaとES自体が左右対称性でかつ発作時脳波が全般発射より成るため全般てんかん発作と考えられてきた。最近のES部分発作説を支持する事実としては、①局在性皮質異形成(focal cortical dysplasia: FCD)を焦点とする部分てんかんに認められるESはFCDを含む焦点切除術で軽快する②またその術前検査でのECoG(electrocorticography)検査で皮質を発作発射が伝播して二次性全般化するという事実③左右両側対称性のESのみでなく稀には焦点性ESが存在すること、また脳梁欠損症例では左右独立した一側性ESを生じる¹¹⁾事実④ESを主症状とするWest症候群の一部は年齢とともに部分てんかんに変容する、などの事実が蓄積してきている^{12)~16)}。そのためESの部分発作説が注目されている。

4. ESを生じうる局在性焦点とその病理

一般的に局在性焦点より発作が出現する場合は、部分発作を生じる。通常は、焦点性運動、感覚あるいは意識混濁を主徴とする発作である。しかしながら、ESは一般的に左右対称性でシリーズ形成性を含めて非常に特異な発作である。前述したように焦点性要素を持つWest症候群の一部は年齢とともに部分てんかんに変容することが知られている¹¹⁾。このような場合West症候群の活動時期にあたる生後3ヵ月より2歳くらいまでの年齢window時にESは存在し、2歳を超えると部分発作に変容していく。このような部分てんかんに変容する焦点性要素を持つWest症候群では、てんかん焦点の大きさは局在性

焦点としてもかなり大きく広汎である可能性がある。West症候群のてんかん外科手術で最も成績がよいのは半球切除術であることを考えるとかなり大きな一側大脳皮質焦点がESを生じるには必要であろうと考えられる¹⁷⁾。

West症候群の成因としては、先天性のものから後天的なものまで多彩である。中でも最も注目されてきたのが大脳形成異常で、その中でも局在焦点を形成しうるFCDである。最近、このFCDは病理学的にI, II, III型に分類されている¹⁸⁾。結節性硬化症に見られるようなFCDII型は病理学的のみならずMRI画像にも特徴がある。しかしながら、West症候群では必ずしもII型が多いわけでない。焦点性要素を持つWest症候群でも、頭部MRI画像でFCDの存在を指摘できる症例は多くない。特にFCDI型は病理学的に神経細胞の配列や層構造の乱れなどで、頭部MRI上では微細な異常しか呈さないものが多いとされる。このような場合、皮質てんかん焦点の大きさは構造的には証明できないのでPET(positron emission tomography)やSPECT(single photon emission tomography)、MEG(magnetoencephalography)などの機能画像に頼るしかない。これらの画像は機能を反映するのでてんかん焦点の活発さなどの影響を受けやすくてんかん焦点と正常脳が混在している場合にその境界については明瞭とはならない。

5. ESの神経生理

従来、全般発作と考えられてきたESの起源としては全般性強直発作と同様に脳幹、橋延髄網様体を焦点とする脳幹起源説が非常に強かった。その理由としては、全般性強直発作もESも左右対称性の強直発作肢位が主体であり、その起源として同部は説明しやすい、また発作時脳波における漸増性発射も脳幹から皮質への投射とも考えられた。つまり全般発作か部分発作かの問題以前に、ESの場合、全般発作としても大脳皮質起源か、脳幹起源かという大きな問題が存在していた。もちろん、最近の皮質切除、脳梁離断による発作症状や脳波の変化は大脳皮質起源説を支える大きな事実である。頭皮上脳波あるいはビデオ・ポリグラフ研究以外に最近ではてんかん外科手術の際に行われるECoG検査の研究も行われておりES発作時では80~200Hz HFO(high frequency oscillation)を伴うslow-wave発射<1Hzが認められるとし、その結果施行した切除術の成績と合わせて大脳皮質起源説を支持している¹⁹⁾²⁰⁾。ES

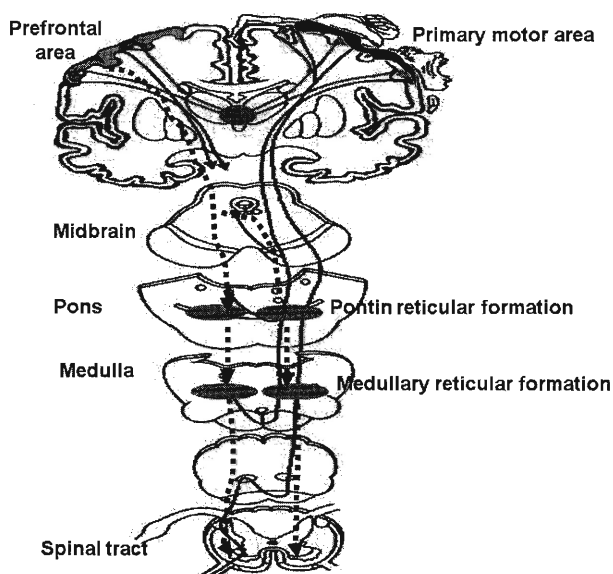


Fig. 2 Hypothetical subcortical descending pathway from cortex to the spinal tract in ES

The seizure discharges, arising from the prefrontal cortex, descend through the cortico-reticular pathways to the pontine and medullary reticular formation, then go down through the reticulospinal tract, and activate axial muscles.

と焦点性ESの両者を伴った症例においてMEGで右頭頂葉焦点からの二次性波及が示唆されたという研究もある²¹⁾。しかしながらECOG研究では一次体性感覚・運動野(皮質・脊髓路)の関与も示唆している¹²⁾。

また最近West症候群の動物モデルの一つであるテトラドトキシン(tetrodotoxin: TTX)ラットモデルでは、局在性焦点が未熟な脳梁などのネットワークを介して対側半球の皮質興奮性を増強させESやhyparrhythmiaを生じる可能性を指摘している²²⁾。これらの神経生理学的事実より考察するとESは大脳皮質由来の(高周波数振動を含む)全般性発作性高振幅徐波発射が皮質下を下降して体幹筋(屈筋もしくは伸筋優位)が一瞬収縮し出現する。皮質からの下行路として大きなものは皮質・脊髓路と皮質・網様体+網様体・脊髓路であるが、強直肢位をとること、体軸筋優位であることより後者の可能性がより強い²³⁾。以上の結果をまとめるとESではFig.2のような皮質下経路が推測されよう。

一方、頭皮上のES発作時脳波は多様な形態をとるが、多くは二相性の徐波発射±電位漸減発射である²⁴⁾。一般的にミオクロニー発作(myoclonic seizures: MS)は全般性(多)棘徐波複合に一致して生ずるので、持続時間のわずかに長いESがまったく

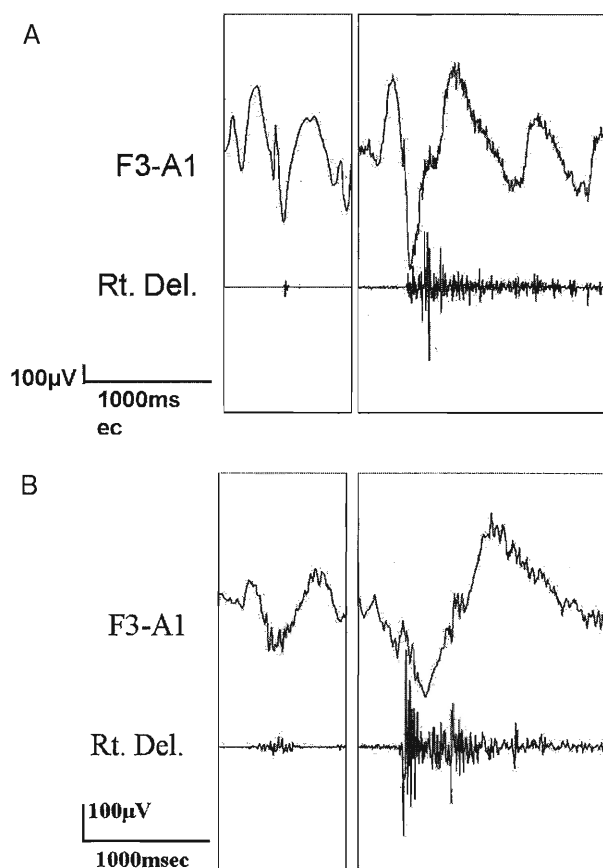


Fig. 3 Comparisons of the polygraphic patterns between myoclonic seizures (MS) and ES

The ictal EEG pattern showed the well-organized spike-and-wave complex corresponding to brief EMG discharges in MS (2A) and disorganized irregular biphasic slow discharges corresponding to short-lasting biphasic EMG discharge in ES (2B). From the reference 26.

異なった発作時脳波形態をとるのは興味深い。しかし我々のMSとESのビデオ・ポリグラフ研究では、MSとESの違いは臨床症状のみでは時に区別しがたい²⁵⁾²⁶⁾。前者も罹患筋群はESと同じく体幹筋、近位筋優位であり、筋放電時間以外の発作時の運動方向そのものは同じである。またMSでも筋放電時間はやや長くてESと重なるものもあれば逆にESでも軽ければ短くMSの筋放電時間と重なる。大きく異なるのは持続時間が長いMSでも発作時脳波は全般性棘徐波であり、この発作時脳波波形の差が何を意味するのかが興味深い。発作時ポリグラフで、両者の差を比べると筋放電に一致する脳波波形はFig.3に示すように両者とも深い陽性発射であり、この点のみはMSもESもまったく同一である。前者では陰性棘波成分直後に深い陽性発射(MS筋放電に一致)が続き、その上行脚から陰性大徐波へと

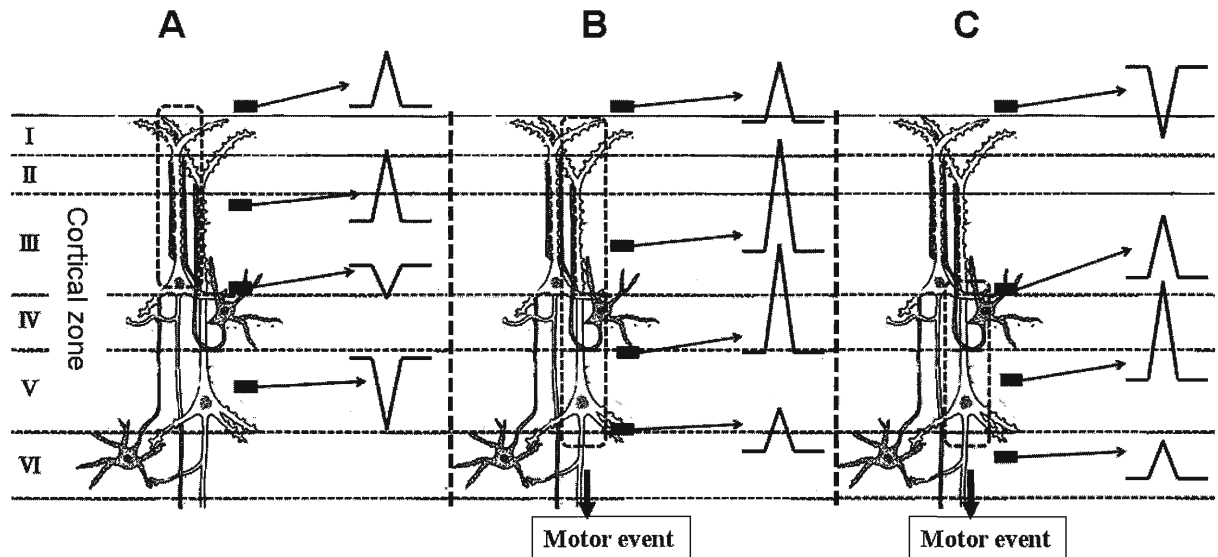


Fig. 4 Distributions of the epileptiform field potential within the motor cortex during focal seizure discharges and descending neuronal activity to the spinal cord in the experimental animal model

When the superficial neurons are excited (surrounding area of the dotted line), negative spike discharges are elicited on the cortical surface without transmitting through the spinal tract (A). In contrast, an entire neuron or a deep-seated neuron is excited, either corresponding negative spike or positive spike discharge is elicited on the cortical surface along with the impulse going down through the spinal tract producing the motor event (B, C). Thus, the surface positive spike discharge may represent the seizure activity of deep-seated neurons, which in turn descending to the spinal tract, producing the motor event. Modified schematic drawing from the reference 27.

続く (Fig. 3A). 後者では不規則な陰性鋭波もしくは徐波発射に引き続き深い陽性徐波発射 (ES 筋放電に一致) とその上行脚より陰性徐波に引き続く (Fig. 3B). つまりこの筋放電に一致する陽性徐波発射を中心に見ると両者の発作時脳波は形態的に類似し, ESの方がより不規則であるといえるかもしれない. これらの頭皮上脳波の起源については推測の域を出ないが, 現在の説では全般性棘徐波複合も ES 発作時脳波も皮質起源であるとする, その陽性発射成分は皮質深層 (5~6層) の神経細胞の発火由来で, 陰性成分は皮質浅層 (2~3層) の発火由来と推測される (Fig. 4). 皮質深層起源のインパルスはすぐに軸索を下降し, 運動現象を引き起こしやすいが, 皮質浅層の発火は周囲, 特に皮質深層におけるシナプス抑制 (vertical inhibition と呼ばれている) により頭皮上の脳波発射はより明瞭であるが無症状である²⁷⁾. つまり皮質神経細胞レベルでの発火様式では共通するものがあり, 下降経路も同一であるとする臨床症状の重なりや発作時脳波の形態類似性も納得できる. 全体的な発作時脳波の波形形態の差は, ESがよりてんかん源性が強い FCD や皮質障害脳

により生ずるのではないかと推測される.

6. ES の二次性全般化と二次性両側同期

しかしながら皮質切除で ES が抑制できない例, 脳梁離断術や脳梁欠損を伴う Aicardi 症候群で左右半球より独立した焦点性 ES が出現する事実などより, 部分発作から二次性全般化するとしても従来の部分発作とその二次性全般化とは考え難い. 大脳皮質起源としても一側半球焦点, 両側半球多焦点など多彩で広汎なてんかん焦点が考慮されることより, むしろ部分発作と全般発作の両者を併せ持つという特異な発作型であるという推測も説得力がある. てんかん発作では二次性全般化というと局在性焦点が徐々に広がり全般発作を生じる状態を指す. 通常は, 発作時脳波を記録すると可視的にてんかん発射が近接領域を巻き込んで脳全体に広がる状態である. 二次性両側同期とは, 脳波学的概念であり, 可視的ではなく局在性焦点が一瞬で両側半球に広がり全般発射を生じる現象をさす²⁸⁾. ES の場合はこの二次性両側同期と考えられる. この現象は時間的に微細な研究でないと直接的には証明できない. 脳梁をインパルスが伝播する時間は成人で 10ms といわれている

ので通常の脳波で判別は困難である。

7. ES に対する治療

1) ACTH 治療

West 症候群の第一選択薬が ACTH (adrenocorticotropin) であるように ES 自体に本剤が著効する²⁾。事実、West 以外の ES を主徴とする症候性てんかんにおいても ACTH は有効である⁸⁾。無論、前述する MS でも ACTH は有効率が高い。特に MS を主徴とする Doose 症候群における ACTH 治療成績をみるとわかりやすい²⁹⁾。何故 ACTH が有効であるかはよくわかっていないが、ACTH は MS や治療抵抗性欠神発作、睡眠時持続性棘徐波複合に有効であり、強直発作には無効である。つまり全般性棘徐波複合が発作時に生ずる発作には効果があるが、電位漸増性発射には効果が乏しい。ES はある意味では前者に近いのではないか。その意味では ES でも短時間の電位漸増性発射に一致するものには効果が乏しい可能性がある。

2) ケトン食療法

ケトン食療法 (ketogenic diet : KD) は、小児の難治性てんかんに対する非薬物的治療法であり、一時様々な抗てんかん薬の導入により衰退したが、1980 年代に入り再び KD の持つ抗てんかん発作作用や認知面に関する副作用の少なさが見直され、欧米、韓国で使用されている。最近では、ACTH が入手困難になってきたこと、ケトンミルクが導入されてきたことより米国、韓国で West 症候群に試みられている。その有効率は、オープン研究ではあるが 60% 前後と ACTH と遜色ないところまできている³⁰⁾。KD における抗てんかん作用の機序は、その発見からおおよそ 1 世紀が経過しようとしているにもかかわらず、いまだに解明されていない。しかしながら、臨床的には前述した ACTH と同様に MS や治療抵抗性 (非定型) 欠神発作、睡眠時持続性棘徐波複合を伴うてんかん性脳症に有効である。つまり全般性棘徐波複合を発作時脳波とする発作に効果がある。

3) ES に対する外科手術、迷走神経刺激術療法 (vagus nerve stimulation : VNS)

てんかん外科手術療法は、成人難治性てんかんより小児難治性てんかん、さらに乳幼児難治性てんかんへと適応拡大が進んでいる。特に乳幼児期の難治性てんかんの一部は北米で小児破局てんかんという名称が提唱されているように発作回数だけではなく認知、発達に大きな障害を与えるてんかんと認識されている。画像診断技術の進歩、特に高解像度 MRI

や PET, SPECT, MEG などの脳機能画像の進歩により West 症候群の一部では FCD の存在や半球巨脳症の存在が明らかになり、前述したとおり一部の施設では皮質切除術、半球切除術が積極的に行われている。また皮質切除術が困難な例に対して積極的に脳梁離断術を行い、発作、発達予後に有意な改善を得たという報告もある³¹⁾。また最近では、より侵襲の少ない VNS が導入されているが、ES に関する適応は定まっていない。

おわりに

現時点の様々な研究結果を総合すると、ES は部分発作と全般発作の両者より生ずる発作型と考えられよう。部分発作の場合は主に脳梁由来の二次性両側同期機序により生ずると考えられるが、少なくとも二次性両側同期を伴う部分 ES と全般性 ES の間にはスペクトラムが存在する可能性は高い。それは臨床的には左右半球間においててんかん源性に左右差のある非対称性 ES が存在するのを見るとわかりやすい³²⁾。これは ES が大脳皮質由来と考えると一側半球に強いてんかん源性があり、①対側半球に強いてんかん源性が同時に存在する (全般性 ES) ②中等度から軽度のてんかん源性が存在する (左右差のある ES) ③てんかん源性が乏しい (てんかん焦点切除で発作消失する ES) とスペクトラムの存在が考えられる。結局、皮質切除術や半球切除術が奏功するのは③のみであり、その点からみても②と③の鑑別は重要となろう。

謝 辞

入局以来長きにわたりご指導を賜りました大澤眞木子主任教授に心より深謝申し上げます。本論文を大澤眞木子主任教授退任記念論文として捧げます。

文 献

- 1) **Vigevano F, Fusco L, Pachatz C:** Neurophysiology of spasms. *Brain Dev* **23:** 467-472, 2001
- 2) **Oguni H:** Epileptic Drop Attacks. *In* The Atlas of Epilepsies (Panayiotopoulos CP ed), pp 407-415, Springer-Verlag, London (2010)
- 3) **Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ et al:** Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia* **51:** 676-685, 2010
- 4) **福山幸夫:** 点頭てんかん (乳幼児前屈型小発作) の発作像について. *神経研究の進歩* **5:** 1-25, 1959
- 5) **Kellaway P, Hrachovy RA, Frost JD Jr et al:** Precise characterization and quantification of infantile spasms. *Ann Neurol* **6:** 214-218, 1979
- 6) **Ikeno T, Shigematsu H, Miyakoshi M et al:** An

- analytic study of epileptic falls. *Epilepsia* **26**: 612–621, 1985
- 7) **Egli M, Mothersill I, O’Kane M et al**: The axial spasm—the predominant type of drop seizure in patients with secondary generalized epilepsy. *Epilepsia* **26**: 401–415, 1985
 - 8) **Oguni H, Funatsuka M, Sasaki K et al**: Effect of ACTH therapy for epileptic spasms without hypsarrhythmia. *Epilepsia* **46**: 709–715, 2005
 - 9) **Oguni H, Ohtsuki T, Kobayashi K et al**: Epidemiology of catastrophic epilepsy in infancy and early childhood: Result of the Far-East Asia Catastrophic Epilepsy (FACE) study group. International Symposium on Surgery for Catastrophic Epilepsy in Infants (ISCE), The 14th annual meeting of ISS, Tokyo, February 18–19, 2012 Abstract pp12 12, 2012
 - 10) **Gobbi G, Bruno L, Pini A et al**: Periodic spasms: an unclassified type of epileptic seizure in childhood. *Dev Med Child Neurol* **29**: 766–775, 1987
 - 11) **Fujii A, Oguni H, Hirano Y et al**: A long-term, clinical study on symptomatic infantile spasms with focal features. *Brain Dev* 2012(in press) Available online 10 August 2012
 - 12) **Asano E, Juhasz C, Shah A et al**: Origin and propagation of epileptic spasms delineated on electrocorticography. *Epilepsia* **46**: 1086–1097, 2005
 - 13) **Kubota T, Aso K, Negoro T et al**: Epileptic spasms preceded by partial seizures with a close temporal association. *Epilepsia* **40**: 1572–1579, 1999
 - 14) **Kobayashi K, Watanabe K, Yoshinaga H et al**: Bilaterally independent epileptic spasms in a case of Aicardi syndrome. *Epileptic Disord* **13**: 326–330, 2011
 - 15) **Moseley BD, Nickels K, Wirrell EC**: Surgical outcomes for intractable epilepsy in children with epileptic spasms. *J Child Neurol* **27**: 713–720, 2012
 - 16) **Ramachandranair R, Ochi A, Imai K et al**: Epileptic spasms in older pediatric patients: MEG and ictal high-frequency oscillations suggest focal-onset seizures in a subset of epileptic spasms. *Epilepsy Res* **78**: 216–224, 2008
 - 17) **Jonas R, Asarnow RF, LoPresti C et al**: Surgery for symptomatic infant-onset epileptic encephalopathy with and without infantile spasms. *Neurology* **64**: 746–750, 2005
 - 18) **Blumcke I, Thom M, Aronica E et al**: The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: a consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission. *Epilepsia* **52**: 158–174, 2011
 - 19) **Nariai H, Matsuzaki N, Juhasz C et al**: Ictal high-frequency oscillations at 80–200 Hz coupled with delta phase in epileptic spasms. *Epilepsia* **52**: e130–134, 2011
 - 20) **Nariai H, Nagasawa T, Juhasz C et al**: Statistical mapping of ictal high-frequency oscillations in epileptic spasms. *Epilepsia* **52**: 63–74, 2011
 - 21) **Kakisaka Y, Gupta A, Wang ZI et al**: Different cortical involvement pattern of generalized and localized spasms: a magnetoencephalography study. *Epilepsy & behavior* **22**: 599–601, 2011
 - 22) **Frost JD Jr, Lee CL, Le JT et al**: Interictal high frequency oscillations in an animal model of infantile spasms. *Neurobiology of Disease* **46**: 377–388, 2012
 - 23) **Blume WT**: Physiology of atonic seizures. *Advances in neurology* **67**: 173–179, 1995
 - 24) **Watanabe K, Negoro T, Okumura A**: Symptomatology of infantile spasms. *Brain Dev* **23**: 453–466, 2001
 - 25) **Hirano Y, Oguni H, Funatsuka M et al**: Differentiation of myoclonic seizures in epileptic syndromes: a video-polygraphic study of 26 patients. *Epilepsia* **50**: 1525–1535, 2009
 - 26) **伊藤 進, 小国弘量, 大澤真木子**: 小児てんかんにおけるてんかん性ミオクローヌスとてんかん性スパスマスのポリグラフ比較研究. *臨脳波* **49**: 762–767, 2007
 - 27) **Speckmann EJ, Walden J**: Generation of epileptiform field potentials in the cerebral cortex. *In* Pre-surgical evaluation of epileptics, pp48–58, Springer-Verlag, Berlin (1987)
 - 28) **Blume WT, Pillay N**: Electrographic and clinical correlates of secondary bilateral synchrony. *Epilepsia* **26**: 636–641, 1985
 - 29) **Oguni H, Tanaka T, Hayashi K et al**: Treatment and long-term prognosis of myoclonic-astatic epilepsy of early childhood. *Neuropediatrics* **33**: 122–132, 2002
 - 30) **Hong AM, Turner Z, Hamdy RF et al**: Infantile spasms treated with the ketogenic diet: prospective single-center experience in 104 consecutive infants. *Epilepsia* **51**: 1403–1407, 2010
 - 31) **Baba H**: Surgical and developmental outcome after callosotomy for West syndrome without resectable MRI lesion: Surgical timing and prevention of developmental delay. International Symposium on Surgery for Catastrophic Epilepsy in Infants (ISCE), The 14th annual meeting of ISS, Tokyo, February 18–19, 2012 Abstract pp92 92, 2012
 - 32) **Donat JF, Lo WD**: Asymmetric hypsarrhythmia and infantile spasms in west syndrome. *J Child Neurol* **9**: 290–296, 1994