

表2 頭頂葉に焦点の推定された症例

| 症例 | 性別 | 年齢 | てんかん型 | 発作症状 | ダイポール | | |
|----|----|----|----------|---|-------------------------------|------------|---|
| | | | | | 部位 | Broadman | |
| 9 | F | 7 | IPE | 嘔吐→ぐったり→強直間代発作 | P (Lt) : 頭頂側頭連合野 | 7 | 1 |
| 10 | M | 9 | IPE | 睡眠中、意識減損、水平方向に眼振、嘔吐。 ポーとして眼球の焦点が合わない、声をかけても反応しなくなる。 | P (Lt) : シルビウス, O (Lt, Rt) | 3, 1, 2 | 1 |
| 11 | F | 1 | SPE | 睡眠中に突然起きあがり、呼びかけに応じず、眼球右方偏位、尿失禁あり、左方偏位の全身性强直性痙攣。 | P (Rt) : 感覚野 (体部) | 3, 1, 2 | 1 |
| 12 | F | 7 | BECCT? | 右足の痛み→右足から始まる全身性間代発作 | P (Rt) : 頭頂側頭後頭連合野 | 7 | 1 |
| 13 | F | 6 | PLE | 急に何も見えなくなり壁にぶつかる。 | P (Rt) : 頭頂側頭後頭連合野 | 3, 1, 2 | 1 |
| 14 | M | 9 | IPE | 右上肢拳上し眼球右方偏位→下顎を右に向けて強直する。 | P (Lt) : 感覚野 (下肢) | 3, 1, 2 | 1 |
| 15 | M | 16 | SPE | 右手のしびれ→右上肢を強直し拳上する。 | P (Lt) : 感覚野 (顔面, 手) | 19 | 1 |
| 16 | F | 16 | PLE | 眼球上方視、視点定まらず四肢弛緩状態となり、同代発作に移行する。 | P (Lt) : 頭頂側頭連合野 | 3, 1, 2 | 1 |
| 17 | M | 3 | SPE | 眼球上方視し口をバクバクする。 | P (Lt) : 感覚野 (上肢) | 4, 3, 1, 2 | 1 |
| 18 | M | 5 | SPE | 右上下肢伸展する動き、左下肢の自転車こぎ様運動。 | P (Lt) : シルビウス→P (Rt) : シルビウス | 19 | 2 |
| 19 | F | 0 | SPE | (1) 呼吸が不整→眼球開眼、訴えるようにアーツと発声→左上肢の強直。 (2) 発声しながら左上肢強直。 | PO (Lt) : 後頭眼野 | 19 | 2 |
| 20 | M | 1 | EIEE→SPE | | P~F (Rt) | 39 | 3 |

表3 後頭葉に焦点の推定された症例

| 症例 | 性 | 年齢 | てんかん型 | 発作症状 | ダイポール | | 限局性 |
|----|---|----|------------|---|-----------------------------|----------|-----|
| | | | | | 部位 | Broadman | |
| 2 | F | 21 | West → SPE | 左上肢の間代痙攣、意識は保たれる。発作時に右側は見えるが左は見えないことがあった。 | F (Lt): 運動前野→PO (Lt): 後頭眼野 | 6, 19 | 1 |
| 21 | F | 8 | PE | 急にボーッとする(数秒間) | O (両側, L > R), 視覚野周辺領域 | 19 | 1 |
| 22 | F | 9 | West → PE | 大きな音に反応して驚愕 | O (Lt) 内側, 視覚野周辺領域 | 19 | 1 |
| 23 | M | 6 | SPE | 突然嘔気が出現し眠る。嘔吐→眼球上転, 両上肢の強直→左手のピクつき。 | O (Lt): 後頭眼野 | 19 | 1 |
| 24 | F | 6 | PE | 早朝睡眠中に急に震えだし眼球上方固定, 顔は屈曲強直。 | O (Rt): 後頭眼野 | 19 | 1 |
| 25 | F | 5 | PE | 腹痛, 嘔吐→意識減損, 左方偏視し, 左手の間代痙攣。 | O (Rt): 後頭眼野 | 19 | 1 |
| 26 | M | 8 | SPE | 一点凝視→嘔吐→右半身の間代発作 | O (Rt): 視覚野周辺領域→F (Rt): 帯状回 | 18 | 1 |
| 27 | F | 2 | SPE | 左目をパチパチする動き→口唇にチアノーゼ→入眠 | O (Bi): 視覚野 | 17 | 2 |
| 28 | F | 2 | SPE | 眼球運動が止まり一点凝視。 | O (Rt): 後頭眼野 | 19 | 2 |
| 29 | M | 1 | SPE | 左上肢を投げ出すような異常運動。 | O, T (Rt): 後頭眼野 | 19 | 2 |

表4 側頭葉に焦点の推定された症例

| 症例 | 性 | 年齢 | てんかん型 | 発作症状 | ダイポール | | 限局性 |
|----|---|----|-------|--|-------------------------------------|----------|-----|
| | | | | | 部位 | Broadman | |
| 8 | M | 12 | TLE? | 急にボーとして強制思考を伴う | F (Lt): 運動野(顔面、手), T (Rt): シルビウス | 4, 22 | 1 |
| 30 | F | 11 | TLE | 違和感→言語停止, 顔色不良→ときに自動症, 尿失禁。発作後頭痛や嘔気を伴うことあり。 | T (Rt): 海馬外側 | - | 1 |
| 31 | M | 8 | TLE | (1) 睡眠中に口がゆがみ, 両上肢の強直間代発作。 (2) 左手を強直させる。意識あり。 | T (Lt): 側頭部前部外側 | 38 | 1 |
| 32 | M | 1 | SCE | (1) 睡眠中の全身強直間代発作。 (2) 覚醒中, 眼球偏位→顔色不良。 | T (Lt): 側頭部後部, シルビウス | 22 | 2 |
| 33 | F | 13 | SPE | (1) 意識消失し手足をバタバタする自動症。 (2) 急にボーッととしてうずくまる。 | T (Rt) | 21 | 3 |

5. 発作症状の分類 (表5)

発作症状を運動徴候、感覚徴候、自律神経症状などに分類した。また、focal signの有無について検討した。全ての部位を通じて、focal signを示した症例は半分程度であり、発作症状からは全般発作と部分発作の区別がつきにくい症例の多いことがうかがわれた。運動徴候は前頭葉焦点の症例で割合が高かったが頭頂葉、後頭葉焦点の症例でも多く認められた。感覚徴候は頭頂葉、後頭葉焦点の症例が多かった。自動症は側頭葉焦点の症例が多く、意識消失/減損を伴う複雑部分発作もしくは二次性全般化発作の割合はどの部位においても3割程度であった。

考 察

てんかん患者のビデオ脳波同時記録などから発作症状の詳細と発作焦点との関係が検討されてきた。しかし脳波はその性質上空間分解能に劣るため、詳細な焦点の脳内トポグラフィと発作症状に関する検討は外科治療患者を対象として頭蓋内電極などの知見に負うところが大きい。MEGは細胞内電流の発生源をダイポールとして数ミリのオーダーで推定可能である。全く非侵襲的であり小児を含む一般的なてんかん患者にも広く応用できる。発作間歇時の棘波からダイポールを推定す

るため、理論的にはirritative zoneを推定していることになり、epileptogenic zoneと一致するとは限らないという問題点に関して、最近の外科治療対象患者での研究から、MEGにより推定するダイポールはほぼepileptogenic zoneに一致することが示されてきた¹⁾³⁾⁵⁾。実際、MRIなどで器質性病変のない場合にはMEGの所見が診断の決め手となるような場合も経験する。そこで、MEGにより推定された焦点の脳内トポグラフィに基づいて発作症状を検討することは意義のあることと考えた。

前頭葉は脳の前半分を占め、深部電極を用いた研究などからさらに細かく部位を分けて発作症状が報告されている⁴⁾⁶⁾。運動野では間代発作、ジャクソニアンけいれんなど、補足運動野では姿勢発作、フェンシング肢位、帯状回では複雑な運動性自動症、前部前頭極では外界との接触の消失、向反発作などである。今回の対象例で運動野に焦点の求まったものでは対応する部位の運動徴候を示すことが多かった。しかし、隣接する部位に波及した症状(症例4の向反発作)を示す場合もあった。また、意識障害は比較的少なく単純部分発作を示すことが多かった。

頭頂葉に焦点の推定された症例では、感覚野に焦点の推定された2例は焦点部位に対応した感覚症状を示したが、ほかは頭頂葉に特徴的な症状とはいえなかった。頭頂葉の発作症状は非常に多岐にわたる⁷⁾ことが特徴であり、周囲へ急速に伝播すると考えられる。実際、運動徴候を示す例も多く前頭部への伝播が考えられた。また、今回の症例では連合野に焦点の推定された例の多かったことも症状の特徴の乏しくなった原因ではないかと考えられた。

後頭葉てんかんは要素性視覚発作(陽性症状、陰性症状)だけでなく、対側への眼球偏位や眼瞼の攣縮などを示すことが多い。また、周囲への進展により嘔吐、眩暈などの症状を呈する⁶⁾⁸⁾。対側へ急速に伝播するともいわれている⁶⁾。MEGを用いた後頭葉てんかんの発作症状の検討では、ダイポールの部位で発作

表5 ダイポール推定部位と発作症状のまとめ

| ダイポール推定部位 | 前頭部 | 頭頂部 | 後頭部 | 側頭部 | |
|-------------|-----|-----|-----|-----|---|
| 症例数 | 9 | 12 | 10 | 5 | |
| focal sign | あり | 5 | 6 | 5 | 1 |
| | なし | 4 | 6 | 5 | 4 |
| 運動徴候 | 7 | 8 | 6 | 2 | |
| (向反発作) | (1) | (1) | (0) | (0) | |
| 感覚徴候 | 1 | 3 | 4 | 1 | |
| (内臓感覚徴候) | (0) | (1) | (3) | (1) | |
| 自律神経症状 | 1 | 1 | 0 | 2 | |
| 自動症 | 0 | 1 | 1 | 2 | |
| 意識障害 | 2 | 4 | 3 | 2 | |
| 眼球偏位/眼球運動徴候 | 1 | 3 | 2 | 1 | |

症状が異なり、内側に存在する症例では要素性視覚発作を、外側に存在する症例では複雑性幻視や他覚に波及した症状を示すと報告されている⁹⁾。今回の対象患者では、内側に推定された症例はほとんどなく、視覚症状以外に嘔吐や眼球運動徴候を認めた症例が多かったと思われる。

今回は側頭葉てんかんの症例が少なかったが、ダイポールの限局性のよかった例では自動症等を伴う複雑部分発作を呈していた。

運動野や感覚野などに焦点の推定された症例では、対応する部位の発作症状(運動徴候、感覚徴候)を示すことが多かったが、連合野(とくに頭頂後頭部)に推定された症例では、その部位特有の発作症状ではなく、ほかの部位に伝播したり全般化したことによると考えられる発作症状を呈していた。発作症状に焦点性の認められない症例も多く、すみやかに二次性全般化する場合や意識減損などの症状だけで終止するなどの理由によると思われる。発作症状だけでは半分の症例で焦点性を認めないため、器質的病変のない場合にはMEG所見の重要性は大きいと考えられる⁹⁾。

発作波の伝播という点に関しても、MEGは時

間分解能に優れるという特徴も併せ持つため、ダイポールの移動をミリ秒単位で追跡することも可能である。症例2では、前頭部から後頭部に発作波が伝播し、対応して運動徴候に続いて視覚症状が出現する経過が認められた。

また、少数ながら発作症状の側方性とMEGの焦点の一致しない場合がみられた。このような症例では、irritative zoneとepileptogenic zoneの不一致の可能性も考慮する必要がある。

今回の検討では、発作症状は主として患者および保護者からの聴取によったため、すべての症例において、十分な発作症状の観察ができていない可能性がある。今後、ビデオ記録等による発作の詳細な観察を行った症例を対象として、MEGによる焦点部位との関連を検討することにより、発作症状と焦点の脳内トポグラフィとの関連についての知見が深まると期待できる。

本研究は第30回日本臨床神経生理学会(京都、2000)にて発表した。本研究の一部は、日本学術振興会未来開拓学術研究推進事業複合領域「生体の計測と制御」班研究費ならびに厚生労働省、精神神経疾患委託研究事業「発達期における高次脳機能障害の病態解明研究班」研究費による。

文 献

- 1) Knowlton RC, Laxer KD, Aminoff MJ, et al. Magnetoencephalography in partial epilepsy: clinical yield and localization accuracy. *Ann Neurol* 42: 622-631, 1997.
- 2) Wheless JW, Willmore LJ, Breier JJ, et al. A comparison of magnetoencephalography, MRI, and V-EEG in patients evaluated for epilepsy surgery. *Epilepsia* 40: 931-941, 1999.
- 3) Otsubo H, Ochi A, Elliott I, et al. MEG predicts epileptic zone in lesional extrahippocampal epilepsy: 12 pediatric surgery cases. *Epilepsia* 42: 1523-1530, 2001.
- 4) Bancaud J and Talairach J. Clinical semiology of frontal lobe seizure. In: Chauvel P, Delgado-Escueta AV, Halgren E and Bancaud J, editors. *Advances in Neurology* 57, Frontal lobe seizures and epilepsies. 1992.
- 5) Manassian BA, Otsubo H, Weiss S, et al. Magnetoencephalographic localization in pediatric epilepsy surgery: Comparison with invasive intracranial electroencephalography. *Ann Neurol* 46: 627-633, 1999.
- 6) Commission on classification and terminology of the international league against epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 30: 389-399, 1989.
- 7) 井上右史, 三原忠紘, 田中正樹 他. 頭頂葉てんかんの臨床像. 厚生省精神・神経疾患委託研究「難治性てんかんの治療方法開発に関する研究」平成6年度報告書, 171-175, 1994.
- 8) Williamson PD, Thadani VM, Darcey TM, et al. Occipital lobe epilepsy: Clinical characteristics, seizure spread patterns, and results of surgery. *Epilepsia* 31: 3-31, 1992.
- 9) 山田康一郎, 白石秀明, 渡辺裕貴 他. 脳磁図を用いた後頭葉てんかんにおける視覚症状の検討. *てんかん研究* 18: 204-211, 2000.

今月のテーマ てんかん性異常波の同期性



睡眠時の持続性全般性棘徐波の磁場源解析

Magnetoencephalographic analysis of continuous spikes and waves during slow wave sleep

服部 英司*¹ 葛田 強司*³ 露口 尚弘*⁴ 田中 勝治*⁵
 HATTORI Hideji TSUTADA Tsuyoshi TSUYUGUCHI Naohiro TANAKA Katsuji
 安原 昭博*⁶ 下川原正博*⁷ 松岡 収*¹ 山野 恒一*²
 YASUHARA Akihiro SHIMOOGAWARA Masahiro MATSUOKA Osamu YAMANO Tsunekazu

睡眠時に持続性棘徐波を呈するてんかん症候群 (CSWS) の病態生理を解明するために脳磁図を使った解析を行った。対象はCSWSと診断した患児7人で、脳磁図は160ch全頭型脳磁計を用いて脳波を同時記録して行った。両側の棘波の時間差を計測し、さらに棘波のダイポール推定を行った。

5人は皮質にダイポールを推定でき、2人では生理的に有意な部位にダイポールを推定できなかった。推定できた症例では、左右大脳の棘波頂点の時間差は平均14.2~35.3msecであり、二次性両側同期と考えられた。推定されなかった症例では左右の時間差はなく一次性両側同期と考えられた。CSWSの病態は均一ではないと考えられた。

KEY WORDS ■■■ CSWS, MEG, 二次性両側同期, ダイポール

■ ■ ■

■ ■ ■ はじめに

徐波睡眠時に持続性棘徐波を示すてんかん (epilepsy with continuous spikes and waves during slow wave sleep, CSWS) は部分発作と全般発作を合併することから、てんかん症候群の国際分類 (1989) では全般性か局在関連性か決定できないてんかんおよび症候群に分類されている¹⁾。脳波上 non-REM 睡眠時に持続する全般性遅棘徐波結合 (CSWS 脳波) を認め、non-REM 睡眠中の割合 (spike-wave index, SWI) は85%を超えることが特徴である。臨床的には睡眠中の部分発作や全身性強直間代発作 (GTCS)、非定型欠神発作、脱力発作などのてんかん発作を起こすことに加えて、CSWS 脳波の出現に伴い患児は知的退

行や精神症状を呈する²⁾³⁾。脳波 (EEG) による研究から、CSWS 脳波の形成には脳梁を介した secondary bilateral synchrony (SBS) の機構が重要であると考えられている⁴⁾。われわれは、CSWSの病態解析を目的として、脳磁図 (MEG) によりこの持続性棘徐波の解析を行った。

■ ■ ■

■ ■ ■ 対 象

対象は臨床脳波学的にCSWSと診断した患者7例で、保護者に検査について説明し同意を得た。男児1例、女児6例で、MEG測定時の年齢は7~11歳、発作の初発は1~9歳であり、部分発作やその二次性全般化発作、全般性強直間代発作を認めた。一部の症例を除いて発作のコントロールは比較的良好であった。病歴上、1例は良性の

大阪市立大学医学部 小児科 *講師 **教授 **同 老年科・神経内科 講師 **同 脳神経外科 講師 **同 生活科学部臨床心理 **関西医科大学香里病院小児科 部長 **横河電機 MEG センター
 Address/HATTORI H: Dept. of Pediatrics, Osaka City University School of Medicine, OSAKA 545-8585

新生児けいれんの既往があり、1例は右後頭部の孔脳症を認めた。1例の知能はほぼ正常範囲にあったが、残りの6例は軽度から中等度の知能低下を認めた。

■ ■ 方 法

1. MEGの測定

MEGは一次微分型グラディオメーターを160チャンネル配置した横置き全頭型脳磁計(横河電機製)を用い磁気シールドルーム内において測定した。仰臥位で測定し、自然睡眠で脳波をモニターし、全般性棘徐波の出現したときに160chの脳磁と12チャンネルの脳波、1chの心電図を同時記録し、ハードディスク内に保存した。バンドパスフィルターは3~100もしくは200Hz、サンプリング周波数は250もしくは1,000Hzで記録し、10ないし2分間の測定を数回繰り返した。ダイポールの推定は球モデルを用い1ないし2ダイポールモデルを用いて行った。得られたダイポールを別に撮像したMRI画像にスーパーインポーズした。

2. MEGの解析

MEGの解析は以下の方法によった。まず、最初に左右大脳上の代表的なMEG波形を選択し、MEG棘波の左右頂点の時間差を計測した。各症例で20~25個の棘波の計測を行いその平均値ならびに標準偏差を計算した。次に、それぞれの棘波の頂点潜時で等磁場曲線を描き、視覚的にダイポールパターンを呈していた場合には、ダイポール推定を行った。ダイポールパターンを呈していない場合には有意なダイポールは推定できないものとした。さらに、ダイポールが脳の深部など生理的に不的確な位置に推定された場合には棄却した。20~25個の棘波でダイポールの推定できた割合をそれぞれの患者でのダイポール推定率とした。

■ ■ 結 果

1. MEG波形の左右大脳半球間の時間差

(表1)

2例(症例1, 2)では頂点の時間差は左右大脳半球間でほとんどなく両側大脳半球の興奮が同時に起こっていると考えられた。この2例では生理的に有意なダイポールは推定できなかった。残りの5例の左右差は平均で14.2から35.3msecあり、どちらかの脳が先行して興奮していると考えられた。先行する部位はそれぞれの症例でほぼ一定していたが、1例は先行する部位が左右にランダムに認められた。時間的に早い方の棘波ではダイポールは83~100%の割合で推定され、神経細胞の興奮が局在した部位から始まっていることを示していた。

表1 頂点潜時の左右差

| Case | 左右差 (msec) | 伝播順序 |
|------|------------|------|
| 1 | 2.6±7.4 | B |
| 2 | 1.8±3.8 | B |
| 3 | 21.7±10.1 | R→L |
| 4 | 35.3±20.1 | R→L |
| 5 | 14.2±9.2 | R→L |
| 6 | 35.2±3.6 | L→R |
| 7 | 34.6±22.2 | mix |

B: 左右差なし, R→L: 右脳から左脳へ伝播, L→R: 左脳から右脳へ伝播, mix: R→LとL→Rが混在

2. MEGのダイポール推定部位(表2)

MEGにより推定されたダイポールの脳内における部位は、中心頭頂部、頭頂後頭部、前頭部が各1例、2例はシルビウス溝付近であった。脳波上認められた焦点性棘波の部位とMEGのダイポールの推定部位を比較したが、最も近い時期に記録した脳波ならびに経過中の脳波に認められた焦点性棘波の部位の両方ともダイポールの推定部位とは関連性を見いだせなかった。

表2 ダイポールの推定部位

| Case | Dipole 1 | | Dipole 2 | |
|------|----------|---------|----------|---------|
| | location | 推定率 (%) | location | 推定率 (%) |
| 1 | — | 0 | — | 0 |
| 2 | — | 0 | — | 0 |
| 3 | 右中心頭頂部 | 83 | 左シルビウス | 74 |
| 4 | 右シルビウス | 83 | 左頭頂後頭部 | 33 |
| 5 | 右頭頂後頭部 | 91 | 左頭頂後頭部 | 30 |
| 6 | 左前頭部 | 100 | 左シルビウス | 95 |
| 7 | 左シルビウス | 100 | 右シルビウス | 45 |
| | 右シルビウス | 100 | 左シルビウス | 27 |

考 察

考 察

CSWSは部分発作と全般発作を合併することから、てんかん症候群の国際分類(1989)では全般性か局在関連性か決定できないてんかんおよび症候群に分類されている¹⁾。Kobayashiらは、脳波のコヒーレンス分析からCSWS患児の左右大脳間の時間差は12.0~26.5msecあり、常に一方の大脳半球が先行することから、CSWSの病態生理はSBSであると報告した²⁾。脳磁図は脳波と同様にミリ秒単位の時間分解能に加えて高い空間分解能を有するので、急速に伝播する脳内電気現象の病態生理の解明には有力な方法である。近年の多チャンネル全頭型の開発に続いて仰臥位で記録できるタイプが開発され睡眠状態で全頭部の同時記録が容易にできるようになり、大脳の広い範囲での活動の伝播を捉えうようになった。

今回の検討からは、脳波の解析結果から考えられたSBSだけではなく、CSWSの病態生理は均一ではないことが示唆された。棘波の潜時に左右差のなかった2例はprimary bilateral synchronyと考えられる。今回は単純に両側の棘波の頂点潜時を計測する方法を用いており、あえて特別な解析方法を適用していない。MEGの波形は脳波に比べて鋭利であり頂点を計測しやすいことと、等磁場曲線図を観察することにより最も振幅の大き

い波形を的確に抽出し計測しえたことから、特に問題はないと考えている。症例1, 2の左右頂点間の時間差は平均でそれぞれ1.8, 2.8msecであり、Kobayashiらが述べる9 msec以内でありSBSとはいえない³⁾。一方、残りの5例は脳磁図解析でダイポールが推定され焦点性を有しSBSと考えられた。SBSの病態生理には二つの考え方がある。一つは、原発焦点の興奮が脳梁を介して対側大脳に伝播するという考え方であり、他方は原発焦点の活動がいわゆる中心脳に影響して全般化するという考え方である⁴⁾。2例は一方の焦点から20~35msec遅れて対側にも高率に焦点を形成していた。図1に症例6の結果を示した。経頭蓋的に電気刺激したときの脳梁を介して対側皮質に反応をみる時間差は9~14msecと報告されており⁵⁾、今回観察された時間差は脳梁を通じて焦点側の興奮が対側皮質にミラー焦点を形成したと考えられる。ほかの2例は、最初の焦点の対側に生理的に有意なダイポールの推定される割合は低く、脳梁を通じた興奮の伝播以外に最初の焦点部位の興奮が脳幹網様体を刺激し全般化するというメカニズムが考えられた。この場合、全般化するとダイポールは皮質には推定されず、深部に大きなダイポールとして推定され、意味のあるダイポールとはいえない。症例4の結果を図1に示した。残りの1例はSBSと考えられるが原発焦点が一定しなかった。すなわち、どちら側の大脳の

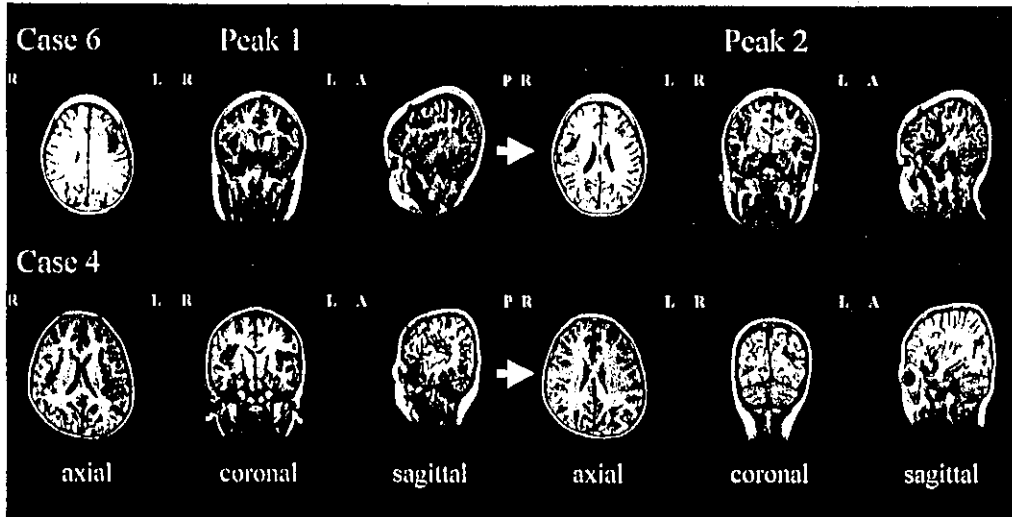


図1 ダイポール推定結果の実例

上段は症例6, 下段は症例4の結果を示す。症例6では先行する棘波だけでなく続行する棘波の部位でもダイポールは高率に推定された。症例4では先行する棘波では高率にダイポールが推定されたが、続行する部位では生理的に有意な部位に推定された割合は低かった。

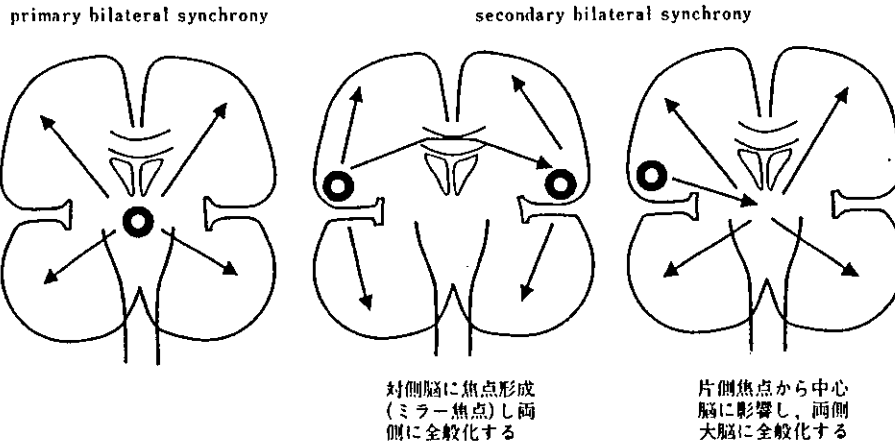


図2 CSWSの病態生理の模式図

CSWSの多くは中央から右端のメカニズムによる secondary bilateral synchrony を示すが、左端の primary bilateral synchrony を示す場合もある。

焦点が先行するかは、ときによりまちまちであったが、先行するダイポール自体は高率に推定可能であった。続行する対側のダイポールの推定率は低く、脳幹を介した全般化のメカニズムが考えられた。今回のMEGの測定結果から考えられたCSWSの病態について図2に図示した。同じような睡眠中の持続性棘徐波を呈する Landau-Kleff-

ner syndrome (LKS) ではMEGで推定したダイポールは上側頭回に集中し⁷⁾、本症候群にみられる失語症と関連する所見と考えられている。今回検討したCSWSの症例では上側頭回に推定された例はなくLKSとの鑑別に役立つ所見と考えられた。しかし、ダイポールの脳内部位は一定したものではなく、CSWSの患児でみられる知的退行

のメカニズムを説明できるものではなかった。今後、症例数を増やして、ダイポールの脳内トポグラフィと精神症状との関連を検討する予定である。

CSWS患者の3分の1でMRIなどで器質性異常がある^{21,22)}とされており、皮質の局在性異常が本症の病態に大きく関与していることが想像されるが、今回の結果のように中心脳を介して発症し

ている場合もあると考えられる。

今後、このようなMEGの解析結果の違いがCSWS患者の発作や臨床経過とどのように関係するかを検討する必要がある。

本研究は第31回日本臨床神経生理学学会(東京)にて発表した。本研究の一部はてんかん治療研究振興財団の研究助成によった。

文 献

- 1) Commission on Classification of The International League Against Epilepsy : Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 30 : 389-399, 1989.
- 2) Tassinari CA, Bureau M, Dravet C et al : Epilepsy with continuous spikes and waves during slow sleep - otherwise described as ESES (epilepsy with electrical status epilepticus during slow sleep). In : J. Roger, M. Bureau, C. Dravet, F. E. Dreifuss, A. Perret and P. Wolf, editors. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 2 ed. London: John Libbey & Company ; 1992. p.245-256.
- 3) 服部英司 : 徐波睡眠時に持続性棘徐波を示すてんかん. *小児内科* 34 : 988-992, 2002.
- 4) Kobayashi K, Nishibayashi N, Ohtsuka Y et al : Epilepsy with electrical status epilepticus during slow sleep and secondary bilateral synchrony. *Epilepsia* 35 : 1097-1103, 1994.
- 5) Kobayashi K, Ohtsuka Y, Oka E : Primary and secondary bilateral synchrony in epilepsy : differentiation by estimation of interhemispheric small time differences during short spike-wave activity. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 83 : 93-103, 1992.
- 6) Amassian VE, Cracco RQ : Human cerebral cortical responses to contralateral transcranial stimulation. *Neurosurgery* 20 : 148-155, 1987.
- 7) Morrell F, Whisler W, Smith C : Landau-Kleffner syndrome : treatment with subpial intracortical transection. *Brain* 118 : 1497-1520, 1995.
- 8) Bureau M : Outstanding cases of CSWS and LKS : analysis of the data sheets provides by the participants. In : A. Beaumanoir, M. Bureau, T. Deonna, L. Mira and C. A. Tassinari, editors. *Continuous spikes and waves during slow sleep, Electrical status epilepticus during slow sleep, Acquired epileptic aphasia and related conditions*. John Libbey & Company London, p213-216, 1995.



Magnetoencephalography in West syndrome

Hideji Hattori^{a,*}, Osamu Matsuoka^a, Kyoko Morimoto^a,
Toshiyuki Seto^a, Tsunekazu Yamano^a, Tuyoshi Tsutada^b,
Naohiro Tsuyuguchi^c, Katsuji Tanaka^d, Hisashi Kawawaki^e,
Masahiro Shimogawara^f, Yasuhiro Haruta^g

^aDepartment of Pediatrics, Osaka City University Medical School,
1-4-3 Asahi-machi, Abeno, Osaka 545-8585, Japan

^bDepartment of Geriatrics and Neurology, Osaka City University Medical School,
1-4-3 Asahi-machi, Abeno, Osaka 545-8585, Japan

^cDepartment of Neurosurgery, Osaka City University Medical School,
1-4-3 Asahi-machi, Abeno, Osaka 545-8585, Japan

^dDepartment of Human Development and Welfare, Osaka City University,
3-3-18 Sugimoto, Sumiyoshi, Osaka 558-8585, Japan

^eDepartment of Child Neurology, Osaka City General Hospital, 2-13-22 Miyakojima Hondouri,
Miyakojima, Osaka 534-0021, Japan

^fApplied Electronics Laboratory, Kanazawa Institute of Technology,
6-8-7, Akasaka, Minato, Tokyo 107-0052, Japan

^gMEG Center, Aerospace Products Division, Yokogawa Electric Corporation,
2-9-32, Nakacho, Musashino, Tokyo 180-8750, Japan

Abstract

Background: Localized lesions induce West syndrome (WS), and patients with West syndrome often subsequently develop focal seizures. **Methods:** We evaluated patients with West syndrome using magnetoencephalography (MEG). Fourteen patients who currently or previously had West syndrome were examined at 3 months to 6 years of age. MEGs were recorded using the 160-channel, whole-head, laying-type MEG system. Equivalent current dipoles were estimated at the time of spikes on the EEG. **Results:** The patients were classified according to MRI findings. Seven patients were in the focal lesion group (group F) and seven in the non-focal lesion group (group N). Dipoles were distributed over a wide brain area in seven patients (pattern W). Three patients had dipoles distributed over a wide area along with a dense dipole distribution in a specific cortical area (pattern WC). Four patients had a closed dipole distribution in a unilateral cerebral focal area (pattern C). Dipoles were distributed widely over the bilateral cerebral cortex in patients with infantile spasms with hypsarrhythmia. **Conclusions:** The change in the dipole distribution pattern in the MEG of

* Corresponding author. Tel.: +81-6-6645-3817; fax: +81-6-6636-8737.
E-mail address: hattorih@med.osaka-cu.ac.jp (H. Hattori).

patients with West syndrome correlated with the seizure type. © 2002 Elsevier Science B.V. All rights reserved.

Keywords: MEG; Focal brain lesion; Partial seizure; Infantile spasms; Equivalent current dipole

1. Background

West syndrome (WS) is an age-dependent epileptic encephalopathy, and is classified as cryptogenic or symptomatic generalized epilepsy in the international classification of epilepsy syndromes. WS often develops into another type of generalized epilepsy, for example, Lennox–Gastaut syndrome sometimes develops into focal epilepsy [1]. On the other hand, focal brain lesions, for example, brain tumors [2] and focal cortical dysplasias [3], sometimes induce WS. We evaluated patients with WS for focal lesions and progression to partial seizures using magnetoencephalography (MEG).

2. Methods

Patients with WS or who had previously had WS were included. We defined WS as characteristic infantile spasms and hypsarrhythmia in the EEG. Fourteen patients were included. There were six boys and eight girls, 3 months old to 6 years old at the time of the MEG recording. All patients underwent magnetic resonance imaging (MRI) when the MEG was recorded.

MEGs were measured in a magnetically shielded room using the 160-channel, whole-head, laying-type MEG system (Yokogawa Electronics) [4]. Twelve channels of EEG and ECG were recorded simultaneously. The band-pass filter was set from 3 to 100 or 250 Hz, and the sampling frequency was 250 or 1000 Hz. The measurement time was 10 or 2 min per set. The head sizes of young children are too small for the dewar of our whole-head MEG system, so we rotated the patient's head position and measured several sets to record all of the cortical areas equally.

We drew an isofield counter map at the time of the EEG spikes and estimated the equivalent current dipoles at the points of the dipole pattern in the isofield counter map. We used a spherical model and one-dipole model for the estimation of the dipoles. Estimated dipoles were superimposed onto the patient's MRI.

3. Results

Fourteen WS patients, aged 3 months to 6 years, were included in this study. When these patients were classified by their MRI findings, seven patients were found to have focal lesions (group F) and seven had non-focal lesions (group N). The focal lesion group included neuronal migration disorders, tumors, and tuberous sclerosis. The non-focal lesion group included porencephaly with agenesis corpus callosum, patchy white matter lesions, neonatal intracranial hemorrhage, and normal MRI findings.

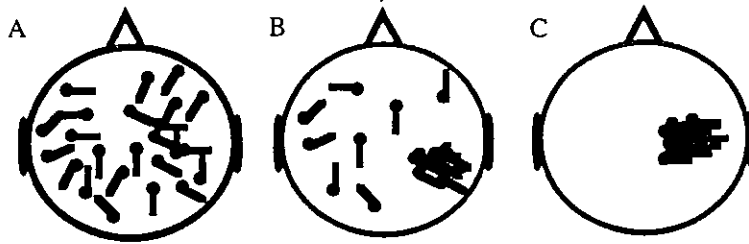


Fig. 1. The schema of dipole distribution patterns. (A) Pattern W, (B) pattern WC, (C) pattern C.

We classified the MEG findings into three patterns according to the dipole distribution pattern. Dipoles distributed over a wide brain area were designated as pattern W. Pattern WC was defined as a dipole distribution over a wide area with a dense dipole distribution

Table 1
Examination data of each patient

| Patient no. | Sex | Age at MEG examination | Seizure type at MEG examination | EEG at MEG examination | Time of MEG examination | Group in MRI findings | Dipole distribution pattern in MEG |
|-------------|-----|------------------------|---------------------------------|--------------------------|-------------------------|-----------------------|------------------------------------|
| 1 | F | 4 months | tonic spasms | Hy | early | F | W |
| 2 | M | 1 year, 1 month | tonic spasms | Hy | early | N | W |
| 3 | F | 1 year, 1 month | tonic spasms | Hy | early | N | W |
| 4 | F | 2 years, 8 months | none | irregular diffuse SW | early | N | W |
| 5 | F | 3 months | tonic spasms and tonic seizure | Hy, S-B pattern | early | N | W |
| 6 | F | 1 year, 1 month | tonic spasms | multifocal SW, polyspike | later | F | WC |
| 7 | M | 1 year, 4 months | postural seizure and CPS | HVS, focal spike | later | F | WC |
| 8 | M | 2 years, 0 month | tonic spasms | multifocal spikes | later | F | C |
| 9 | F | 2 years, 0 month | CPS | focal spike, HVS | later | F | W |
| 10 | F | 2 years, 2 months | none | multifocal spikes | later | F | C |
| 11 | F | 3 years, 0 month | tonic spasms | normal | later | F | C |
| 12 | F | 2 years, 9 months | tonic spasms tonic seizure | multifocal spikes | later | N | C |
| 13 | M | 4 years, 2 months | tonic spasms | irregular diffuse SW | later | N | WC |
| 14 | M | 7 years, 0 month | tonic seizure | Hy | later | N | W |

CPS: complex partial seizure; Hy: hypsarrhythmia; S-B pattern: suppression-burst pattern; SW: spike and wave; early: MEG was recorded early in the disease; later: MEG was recorded later in the disease; F: group F; N: group N; W: pattern W; WC: pattern WC; C: pattern C.

in any one cortical area. A closed dipole distribution in a unilateral cerebral focal area was called pattern C (Fig. 1).

The patients' data and the results of the MEG examination are shown in Table 1. The MEG was recorded during the early phase of WS in five patients and recorded at the later period of the disease in nine patients. Of the four patients recorded earlier, who had infantile spasms and hypsarrhythmia, one was in group F and three were in group N, and all were pattern W. One patient without seizures who had diffuse spikes and waves also showed pattern W.

Of the nine patients recorded later in the course of the disease, six were in group F and three were in group N. One patient with infantile spasms exhibited pattern W and one exhibited pattern WC. A seizure-free patient exhibited pattern W. Three patients with partial seizures had pattern C. The three group N patients recorded at the later stage had generalized seizures; two of them exhibited pattern WC and one exhibited pattern C.

4. Discussion

In this study, we assumed some preconditions for the analysis, including that random discharges of cortical neurons in different brain areas cause hypsarrhythmia of the EEG in WS, and that MEG would be able to estimate the dipoles for each spike of the hypsarrhythmia. Actually, we could estimate the dipoles around each spike that was distributed over the cortex. However, the dipole was sometimes estimated to be deep in the brain, which means that a broad area of cortical neurons had discharged; the dipole has no physiological meaning in this case, and we excluded these dipoles from the analysis. The distribution density of the dipoles will reflect the irritability of each cortical area in WS.

The proportion of patients with pattern C was higher in group F (3:7) than in group N (1:7). This reflects the larger number of patients with partial seizure in group F (3:7 vs. 0:7). Almost all patients with infantile spasms exhibited pattern W, and seizure-free patients also had pattern W, whereas patients with partial seizures showed pattern C. Two of the generalized-seizure patients exhibited pattern WC and one had pattern C. The MEG dipole pattern agreed with the seizure type at the time of the MEG recording time in almost all cases. The patients with pattern WC may develop partial seizures in the future.

In our study, dipoles in MEG were distributed over the bilateral cerebral cortex when patients had infantile spasms with hypsarrhythmia. The dipole distribution pattern in MEG changed according to the change in seizure type. We might, therefore, be able to detect the evolution of the seizure type in West syndrome using MEG.

Acknowledgements

This study was partially funded by the Inverse Problem project of the RFTF program, JSPS.

References

- [1] J. Aicardi, *Epilepsy in Children*, 2nd edn., Raven Press, New York, 1994.
- [2] T. Mimaki, J. Ono, H. Yabuuchi, Temporal lobe astrocytoma with infantile spasms, *Ann. Neurol.* 14 (1983) 695–696.

- [3] H.T. Chugani, W.D. Shields, D.A. Shewmon, et al., Infantile spasms: I. PET identifies focal cortical dysgenesis in cryptogenic cases for surgical treatment, *Ann. Neurol.* 27 (1990) 406–413.
- [4] M. Higuchi, M. Shimogawara, Y. Haruta, G. Uehara, J. Kawai, H. Ogata, H. Kado, System integration and trade-offs of SQUID system for biomagnetic applications, *Appl. Supercond.* 5 (1998) 441–449.

15年度研究成果の刊行に関する一覧表及び、その刊行物

平成15年度 研究成果の刊行に関する一覧表

【書籍】

| | 著者氏名 | 論文タイトル | 書籍全体の編集者名 | 書籍名 | 出版社名 | 出版地 | 出版年 | ページ |
|---|-------|-------------------|-----------------------------|----------------------------------|------------|-----|------|---------|
| 1 | 相原正男 | 顔面神経麻痺. | 大関武彦、古川漸、横田俊一 | 今日の小児治療 | 医学書院 | 東京 | 2003 | 453 |
| 2 | 三浦寿男 | 抗てんかん薬 | 日本臨床薬理学会 (中野重行、安原一、中野真帆) | 臨床薬理学 第2版 | 医学書院 | 東京 | 2003 | 416-420 |
| 3 | 三浦寿男 | 抗てんかん薬 | 松澤佑次、永井良三、奥村勝彦 監修:矢崎義雄 | 治療薬Up to Date 2003 | メディカルレビュー社 | 大阪 | 2003 | 55-56 |
| 4 | 三浦寿男 | 抗てんかん薬 | 松澤佑次、永井良三、奥村勝彦 監修:矢崎義雄 | 治療薬Up to Date 2004 | メディカルレビュー社 | 大阪 | 2004 | 59-60 |
| 5 | 大塚頌子 | 意識障害(重症の痙攣、髄膜炎など) | 小田慈、氏家良人 | 小児救急ファーストエイドブッカー小児科医と非小児科医協働のために | 南江堂 | 東京 | 2003 | 67-72 |
| 6 | 須貝研司 | てんかん重積の治療 | 加我牧子、佐々木征行、須貝研司 | 国立精神・神経センター小児神経科診断・治療マニュアル | 診断と治療社 | 東京 | 2003 | 279-289 |
| 7 | 浜野晋一郎 | 意識障害 | 衛藤義勝 | 研修医の小児医療研修のための基礎知識 | 三共株式会社 | 東京 | 2003 | 135-139 |

【雑誌】

| | 発表者氏名 | 論文タイトル | 発表誌名 | 巻名 | ページ | 出版年 |
|---|--|--|-----------|-------|---------|------|
| 1 | Maeda Y, Oguni H, Saitou Y, Mutoh A, Imai K, Osawa M, Fukuyama Y, Hori T, Yamane F, Kubo O, Ishii K, Ishiwata K. | Rasmussen syndrome: Multifocal spread of inflammation suggested from MRI and PET Findings. | Epilepsia | 44(8) | 1118-26 | 2003 |
| 2 | 永木 茂、勝盛 宏、大澤真木子、堀 智勝. | 難治性てんかんを伴った脳腫瘍の1例. | 小児科臨床 | 56(6) | 1033-38 | 2003 |
| 3 | 大澤真木子、金子堅一郎 | てんかん重積とmidazolam | 脳と発達 | 35(2) | 139-142 | 2003 |
| 4 | 相原正男 | けいれん・意識障害を起こす疾患の診療のポイント 脳梗塞の診療のポイント | 小児内科 | 35 | 271-273 | 2003 |
| 5 | 青柳閣郎、相原正男、神谷裕子、他 | 前頭葉症候群における認知・感情機能の解離 | 臨床脳波 | 45 | 441-446 | 2003 |
| 6 | 三井弓子、中根喜弥、林辺英正、相原正男、中澤眞平 | 8番染色体短腕腕ないトリソミー | 小児科臨床 | 56 | 1613-17 | 2003 |
| 7 | Kanamera H, Aihara M, Aoki S, et al | Development of the prefrontal lobe in infants and children | Brain Dev | 25 | 195-199 | 2003 |

| | | | | | | |
|----|--|--|------------------------|-------|---------|------|
| 8 | Aihara M, Aoyagi K, Goldberg E, Nakazawa S | Age shifts frontal cortical control in a cognitive bias task from right to left | Brain Dev | 25 | 555-559 | 2003 |
| 9 | Moritake H, Sugimoto T, Kuroda H, Hidaka F, Takahashi Y, Tsuneyoshi M, Yoshida M A, Qingping Cui, Akiyoshi K, Izumi T, Nunoi H | Newly established Askin tumor cell line and overexpression of focal adhesion kinase in Ewing sarcoma family of tumors cell lines | Cancer Genet Cytogenet | 146 | 102-109 | 2003 |
| 10 | 大塚頌子 | けいれんと脳波 | 小児内科 | 35 | 133-137 | 2003 |
| 11 | Ohtsuka Y, Ohmori I, Ogino T, Ouchida M, Shimizu K, Oka E | Paroxysmal movement disorders in severe myoclonic epilepsy in infancy | Brain Dev | 25 | 401-405 | 2003 |
| 12 | Ohmori I, Ohtsuka Y, Ouchida M, Shimizu K, Oka E | Is phenotype difference in severe myoclonic epilepsy in infancy related to SCN1A mutations? | Brain Dev | 25 | 488-493 | 2003 |
| 13 | 井上成彰、中澤友幸、寒竹正人、金子堅一郎、霧島宜子 | 無熱性けいれんを併発したRSウイルス細気管支炎の早期乳児例 | 脳と発達 | 35 | 347-349 | 2003 |
| 14 | 大澤真木子、金子堅一郎 | てんかん重積とmidazolam | 脳と発達 | 35(2) | 139-142 | 2003 |
| 15 | 須貝研司 | てんかん重積の治療 | 小児科診療 | 66 | 1969-77 | 2003 |
| 16 | 高橋孝雄、武岡正方 | 水電解質異常の発症機序とその治療：中枢神経系疾患 | 小児内科 | 35 | 1822-25 | 2003 |
| 17 | 西田光宏、高橋孝雄 | 小児の疼痛コントロール：鎮痛補助薬（抗うつ薬、抗不安薬、睡眠薬） | 小児内科 | 35 | 1305-10 | 2003 |
| 18 | 高橋孝雄 | 大脳の発生から考える小児神経疾患 | 東京小児科医学会報 | 22 | 28-30 | 2003 |
| 19 | 高橋孝雄 | 細胞周期と大脳皮質発生 | Clin Neurosci | 7 | 839 | 2003 |
| 20 | 廣瀬三恵子、横山浩之、萩野谷和裕、飯沼一宇 | Zonisamideにより強制正常化をきたした小児難治てんかんの幼児例 | 脳と発達 | 35 | 259-263 | 2003 |
| 21 | Zhao Y, Haginoya K, Sun G, Dai D, Onuma A, Iinuma K | Platelet-derived growth factor and its receptors are related to the progression of human muscular dystrophy: an immunohistochemical study | J Pathol | 201 | 149-159 | 2003 |
| 22 | Munakata M, Haginoya K, Soga T, Yokoyama H, Kato R, Nagasaka T, Murata T, Higano S, Takahashi Si, Iinuma K | Metabolic properties of band heterotopia differ from those of other cortical dysplasias: a proton magnetic resonance spectrophotometry analysys. | Epilepsia | 44 | 366-371 | 2003 |
| 23 | Hamano S, Tanaka M, Mochizuki M, Sugiyama N, Eto Y. | Long-term follow-up study of West syndrome: differences of outcome among symptomatic etiologies | J Pediatr | 143 | 231-235 | 2003 |

| | | | | | | |
|----|--|--|---------------|--------|---------|------|
| 24 | 浜野晋一郎, 望月美佳, 杉山延喜, 田中学, 衛藤義勝 | てんかん重積時におけるミダゾラムの有効性 | 日本小児臨床薬理学会雑誌 | 16 | 101-104 | 2003 |
| 25 | 浜野晋一郎, 田中学, 望月美佳, 杉山延喜, 衛藤義勝 | 小児けいれん重積症に対するmidazolam治療の臨床的検討 | 脳と発達 | 35 | 304-309 | 2003 |
| 26 | 杉山延喜, 浜野晋一郎, 古賀道明 | 免疫グロブリン大量静注療法が奏功したBickerstaff型脳幹脳炎の小児例 | 脳と発達 | 35 | 327-330 | 2003 |
| 27 | 浜野晋一郎, 田中学, 望月美佳, 杉山延喜, 相原敏則, 小熊栄二, 野澤久美子, 赤司俊二 | 埼玉県立小児医療センターにおけるWest症候群の頭部画像所見 | 埼玉県医学会雑誌 | 37 | 516-519 | 2003 |
| 28 | 浜野晋一郎, 杉山延喜, 望月美佳, 田中学, 南谷幹之, 山下進太郎 | West症候群200例の病因: 20年間における推移 | 埼玉小児医療センター医学誌 | 20 | 52-60 | 2003 |
| 29 | 浜野晋一郎 | 意識障害における画像検査の選択と実施上の注意点 | 小児内科 | 35 | 237-241 | 2003 |
| 30 | 浜野晋一郎 | 難治性てんかんの診断・治療 -West症候群- | 小児科診療 | 66 | 1722-78 | 2003 |
| 31 | 白井宏幸, 三浦寿男 | ジアゼパムの使用法と注意点 | 小児内科 | 35 | 172-174 | 2003 |
| 32 | 三浦寿男 | 抗てんかん薬の薬理作用と臨床薬理 | 神経内科 | 58 | 133-138 | 2003 |
| 33 | 岩崎俊之, 三浦寿男, 砂押涉, 細田のぞみ, 武井研二, 片山文彦 | Clobazamの投与により笑い発作が誘発された難治てんかんの1例 | 脳と発達 | 35 | 406-410 | 2003 |
| 34 | 皆川公夫, 渡邊年秀 | 特集けいれん・意識障害ハンドブック; けいれんの診療: ミダゾラムの使用法と注意点 | 小児内科 | 35 | 177-179 | 2003 |
| 35 | 皆川公夫, 渡邊年秀 | 小児のけいれん重積およびけいれん群発に対する8年間のmidazolam静注治療成績の検討 | 脳と発達 | 33 | 484-490 | 2003 |
| 36 | Ichiba H, Mastunami S, Itoh F, Ueda T, Ohsasa Y, Yamano T | Three-year follow up of term and near-term infants treated with inhaled nitric oxide. | Pediatr Int | 45(3) | 290-293 | 2003 |
| 37 | Takaura N, Yagi T, Maeda M, Nanba E, Oshima A, Suzuki Y, Yamano T, Tanaka A. | Attenuation of ganglioside GM1 accumulation in the brain of GM1 gangliosidosis mice by neonatal intravenous gene transfer. | Gene Therapy | 10(17) | 1487-93 | 2003 |
| 38 | Tanaka A, Hoang LT, Nishi Y, Maniwa S, Oka M, Yamano T | Different attenuated phenotype of GM2 gangliosidosis variant B in Japanese patients with HEXA mutations at codon 499, and five novel mutations responsible for Infantile | J.Hum.Genet | 48(11) | 571-574 | 2003 |

| | | | | | | |
|----|--|---|------------------|--------|---------|------|
| 39 | Hattoi H, Mastuoka O, Iishida H, Hisatsune S, Yamano T | Magnetic resonance imaging in occipital lobe epilepsy with frequent seizures | Pediatr Neurol | 28(3) | 216-218 | 2003 |
| 40 | Mori H, Sakai H, Morihata H, Kawawaki J, Amano H, Yamano T, Kuno M | Regulatory mechanisms and physiological relevance of a voltage-gated H ⁺ channel in murine osteoclasts: Phorbol myristate acetate induces cell acidosis and the channel activation | J Bone Miner Res | 18(11) | 2069-76 | 2003 |
| 41 | Yamanouchi H, Ota T, Imataka G, Nakagawa E, Eguchi M. | Reversible altered consciousness with brain atrophy caused by valproic acid. | Pediatr Neurol | 28 | 382-384 | 2003 |
| 42 | 山内秀雄 | 神経皮膚症候群 | 小児科診療 | 66 | 105-110 | 2003 |
| 43 | 山内秀雄 | 代謝疾患の診療のポイント | 小児内科 | 35 | 306-308 | 2003 |
| 44 | 吉川秀人、山崎佐和子、上原由美子、渡辺徹、阿部時也。 | 小児長期脳死症例の体動について。 | 新潟市民病院医誌 | 24 | 25-28 | 2003 |
| 45 | 吉川秀人、山崎佐和子、阿部裕樹、渡辺徹、阿部時也 | 痙攣を主訴に入院した小児の初期治療法の検討 | 新潟市民病院医誌 | 24 | 29-33 | 2003 |
| 46 | 阿部裕樹、吉川秀人、山崎佐和子、渡辺徹、本間丈成、上原由美子、阿部時也 | Theophylline 関連けいれんに対する初期治療効果の検討 | 日本小児科学会雑誌 | 107 | 1356-60 | 2003 |
| 47 | 阿部裕樹、吉川秀人、阿部時也 | テオフィリン関連けいれんの発作時脳波 | 小児科臨床 | 56 | 66-68 | 2003 |
| 48 | 岩淵晴子、本間丈成、吉川秀人、阿部時也。 | けいれん、意識障害を来した川崎病の1例。 | 小児科臨床。 | 56 | 122-126 | 2003 |
| 49 | 吉川秀人、山崎佐和子、東條恵。 | インフルエンザ脳炎・脳症後の経時的脳波変化に関する検討。 | てんかん研究 | 21 | 175-184 | 2003 |
| 50 | 阿部裕樹、吉川秀人、上原由美子、阿部時也。 | 重症心身障害児の急性呼吸障害における Non-Invasive Ventilationの有用性について。 | 日本小児呼吸器学会雑誌 | 14 | 152-155 | 2003 |
| 51 | 吉川秀人、岩淵晴子、阿部時也。 | 熱性けいれん後の非てんかん性けいれん様症状。 | 臨床脳波 | 45 | 206-209 | 2003 |
| 52 | 吉川秀人、山崎佐和子。 | 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の小児例。 | 脳と発達 | 35 | 429-31 | 2003 |
| 53 | 阿部裕樹、岩淵晴子、吉川秀人、阿部時也。 | 高度脱水による静脈洞血栓症の2例。 | 小児科 | 44 | 1865-6 | 2003 |
| 54 | 吉川秀人 | 急性脳炎(日本脳炎を除く)。 | 総合臨床 | 52 | 936-941 | 2003 |
| 55 | Tanaka H, Nakajima M, Fujisawa M, Kasamaki M, Hori Y, Yoshikawa H, Kitagawa. S | Rapid determination of total bromide in human serum using anenergy-dispersive X-ray spectrometer. | Biol Pharm Bull | 26 | 457-461 | 2003 |
| 56 | Yoshikawa H, Yamazaki S, Watanabe T, Abe T | Vitamin K deficiency in severely disabled children. | J Child Neurol | 18 | 93-97 | 2003 |

| | | | | | | |
|----|---|---|----------------------|----|---------|------|
| 57 | Watanabe T, Yoshikawa H, Abe Y, Yamazaki S, Uehara Y, Abe T | Renal involvement in children with influenza A virus infection. | Pediatr Nephrol | 18 | 541-544 | 2003 |
| 58 | Yoshikawa H, Abe T | Periodic lateralized epileptiform discharges in children. | J Child Neurol | 18 | 803-805 | 2003 |
| 59 | Yoshikawa H, Abe T | Carbamazepine-induced abnormal pitch perception. | Brain Dev | 25 | 127-129 | 2003 |
| 60 | Yoshikawa H, Honma T, Abe T | Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia followed as benign infantile convulsion. | Seizure | 12 | 186-187 | 2003 |
| 61 | Yoshikawa H, Abe T. | Hypoparathyroidism and dysmorphic as main symptoms of 22q.11 deletion syndrome. | Brain Dev | 25 | 211-214 | 2003 |
| 62 | Yoshikawa H, Ogawa I | Clinical diagnosis of Fabry disease Whorl-like corneal opacity. | Neurology | 60 | 1048 | 2003 |
| 63 | Yoshikawa H. | Sudden respiratory arrest in Arnold-Chiari malformation. | Eur J Pediatr Neurol | 7 | 191 | 2003 |
| 64 | Yoshikawa H, Abe T | Benign setting-sun phenomenon in full-term infancy. | J Child Neurol | 18 | 424-5 | 2003 |
| 65 | Yoshikawa H. | EDTA-dependent pseudothrombocytopenia induced by valproic acid. | Neurology | 61 | 579-80 | 2003 |
| 66 | Yoshikawa H, Abe T | Transient Parkinsonism in bilateral striopallidodentate calcinosis. | Pediatr Neurol | 29 | 75-77 | 2003 |