

# てんかん発作およびてんかんを体系化するための用語と概念の改訂:ILAE分類・用語委員会報告(2005~2009年)

## Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009

\*†Anne T. Berg, ‡Samuel F. Berkovic, §Martin J. Brodie, ¶Jeffrey Buchhalter, #\*\*J. Helen Cross, ††Walter van Emde Boas, ‡‡Jerome Engel, §§Jacqueline French, ¶¶Tracy A. Glauser, ##Gary W. Mathern, \*\*\*Solomon L. Moshé, †Douglas Nordli, †††Perrine Plouin, and ‡Ingrid E. Scheffer

\*Department of Biology, Northern Illinois University, DeKalb, Illinois, U.S.A.; †Department of Neurology, Epilepsy Center, Northwestern Children's Memorial Hospital, Chicago, Illinois, U.S.A.; ‡Epilepsy Research Centre, University of Melbourne (Austin Health), West Heidelberg, Victoria, Australia; §Epilepsy Unit, Western Infirmary, Glasgow, Scotland; ¶Department of Neurology, Phoenix Children's Hospital, Phoenix, Arizona, U.S.A.; #Neurosciences Unit, UCL-Institute of Child Health, Great Ormond Street Hospital, London, United Kingdom; \*\*National Centre for Young People with Epilepsy, Lingfield, United Kingdom; ††Department of EEG/EMU, Epilepsy Clinic "Meer & Bosch," Heemstede; Stichting Epilepsie Instellingen Nederland, Hoofddorp, The Netherlands; ‡‡Department of Neurology, UCLA, Los Angeles, California, U.S.A.; §§Department of Neurology, New York University, New York, New York, U.S.A.; ¶¶Department of Neurology, Cincinnati Children's Hospital, Cincinnati, Ohio, U.S.A.; ##Department of Neurosurgery, UCLA, Los Angeles, California, U.S.A.; \*\*\*Department of Neurology, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, New York, U.S.A.; and†††Department of Neurology, Hôpital Necker Enfant Malades, Paris, France

### 要約

国際抗てんかん連盟(ILAE)の分類・用語委員会は、てんかん発作およびてんかんの型を分類するための概念、用語および方法を改訂した。「全般性(generalized)」と「焦点性(focal)」は、発作が両側大脳半球のネットワーク内に起こり、このネットワークが急速に発作に巻き込まれるもの(全般性)と、一側大脳半球だけのネットワーク内に起し、はっきりと限局する、あるいはそれよりも少し広汎に一側半球内に広がったもの(焦点性)と再定義した。全般発作の分類については簡素化した。焦点発作については適切な分類が存在しないため、症状別に記述する必要がある(例:認知障害発作, 焦点運動発作)。「全般性」と「焦点性」の概念は脳波・臨床症候群(electroclinical syndrome)には適用されない。「特発性(idiopathic)」、「症候性(symptomatic)」、「潜因

性(cryptogenic)」に代わる概念として「素因性(genetic)」、「構造的/代謝性(structural-metabolic)」、「原因不明(unknown)」を用いる。脳波・臨床症候群として分類されないてんかんもある。各てんかん型の体系化は、まず特異性に基づいて行う(すなわち、脳波・臨床症候群、構造的/代謝性の原因による症候群に属さないてんかんと原因不明のてんかん)。これらの各分類のさらに詳しい体系化は、目的に応じて柔軟に行うことができる。加工しない自然な分類(例:特定の基礎病因, 発症年齢, 関連する発作型による分類)や実用的なグループ分け(例:てんかん性脳症, 自然終息性の脳波・臨床症候群)は、既知のてんかん型に関する知見の体系化の基盤として有用であり、新たなてんかん型の特定も促進するものと考えられる。

キーワード ■ てんかん ■ 分類 ■ 症候群 ■ 発作 ■ 体系化

*Epilepsia*, 51(4):676–685, 2010

従来の分類は、精緻な観察と専門家の意見の上に成り立っている部分が大きかった。国際抗てんかん連盟(ILAE)の分類は、1960年に最初に発表され、最新の正式な改訂版は発作に関しては1981年(ILAE分類・用語委員会, 1981年)、てんかんに関しては1989年に作成されている(ILAE分類・用語委員会, 1989年)。これらの分類の根拠となった概念の多くは、やや古い神経画像法やゲノム技術、ならびに分子生物学に関する知識に基づいている。初版の著者らは、新規情報の入手や新たな研究技術の開発により分類の変更が必要になることを予測していたが、これは容易な作業ではない。1989年と1981年の各分類を改訂する試みはあったものの(Engel, 2001, 2006)、新たな提案は出されていない。

2005~2009年の委員会会期中に決定された本分類の見直

しと、将来にわたるその見直しの継続の主な目的は、てんかんの分類から専門家の意見や根拠に乏しい断定や主張をよりどころとする議論を排除することで、てんかんの分類が基礎・臨床神経科学の分野に起きているあらゆる進歩を十分に反映し、かつその恩恵を活かせるものとし、これらの進歩が臨床現場に導入されるようにすることにある。本委員会が2005~2009年の会期に行った協議の結果としてまとめた主な知見と推奨事項を以下に報告し、本文の合間にコメントも付記した。このコメント欄では、本委員会による決定の背景、説明および妥当性について、さらに、考慮の対象となった様々な事項や個々の決定理由について述べる。

用語と概念への変更はなされたが、2006年の作業部会報告(Engel, 2006)で承認・改訂されたてんかんの疾患単位(「症

候群]への変更はないことを強調したい(名称の変更は除く)。加えて、今回のてんかんの用語と概念の変更によって、国際的に認められ、てんかん患者に対して世界中で日常的に用いられている脳波・臨床症候群という用語の使い方に明らかな影響を及ぼすことはない。

## 発作およびてんかんを分類するための用語と概念

### 発作の発現様式と発作の分類

全般てんかん発作の概念は、両側大脳半球の広いネットワーク内のある部分に発生し、このネットワーク全域が急速に発作に巻き込まれるものを指す。このような両側大脳半球のネットワークには皮質および皮質下構造が含まれるが、皮質全体は必ずしも含まれない。個々の発作の起始部位は限局しているように見えるが、部位と病側は発作ごとに異なる。全般発作症状には非対称性もありうる。

焦点性てんかん発作の概念は、一側大脳半球内に限られるネットワーク内に起始するものを指す。この発作は、明確に限局しているものと、より広く伝播するものがある。焦点発作には皮質下構造に由来するものもあるかもしれない。それぞれの発作型において、起始部位はどの発作でも一定して

おり、対側大脳半球にも及ぶことのある選択的な伝播パターンを伴う。ただし、複数のネットワークに起こるものや複数の発作型を持つものもあるが、起始部位はそれぞれの発作型ごとに一致している。焦点発作は、機序についてのあらゆる最新の知見に基づいた自然分類のいずれにも該当しない。

1981年の発作分類からの具体的な変更点を以下に示す：

1. 新生児発作は、今後は別個の疾患単位とみなさない。新生児期の発作は提案されたスキーム内で分類する。
2. これまでの欠神発作の下位分類の簡素化・変更を行った。ミオクロニー欠神発作と眼瞼ミオクロニーは承認された。
3. スパズムスに関しては、1981年の発作分類では明確な記述がなかったが、今回の分類では項目に加えた。乳児スパズムスを含む「てんかん性スパズムス(epileptic spasms)」は以前より承認されていた(Blume et al., 2001)。スパズムスは、乳児期から継続する場合もあれば乳児期後に新たに発現する場合もあるため(Camfield et al., 2003, Goldstein & Slomski, 2008),より広義の用語として「てんかん性スパズムス」を用いることとした。スパズムスを焦点性、全般性またはその両方として分類すべきか否かに関しては、十分な知見が得られていないため分類不明と位置付ける。
4. 焦点発作に関しては、各発作型の区別(例：複雑部分発作

### コメント：緒言

てんかんと発作に関して、「分類(classification)」という言葉は少なくとも次の3つのコンセプトに対して用いられてきた：

1. 独自のてんかん型として認められた疾患単位のリスト：特定の脳波・臨床症候群についてのリスト中の各要素に変更はないが、発作のリストは旧版よりも簡略化された。
2. 上記のリストを構成・提示するための基礎となる概念および構造：1989年の分類(ILAE分類・用語委員会, 1989年)は、発作とてんかんに関して蓄積してきた知見にもはやそぐわない概念に基づいて構成されている。この結果、従来の構成とその根拠となった概念は廃止または変更されている。有用な自然分類であるためには、発作とてんかんの特徴を明らかにする方向性が執られるべきである。さらに、リスト内の症候群の順序と構成は、単一の意味しか持たない制約的で厳密なものである必要はなく、神経生物学、臨床的特徴、予後との関連、その他臨床現場や研究に関連する様々な特性に関しての最新かつ最高の知見を反映できる柔軟なものでなければならない。

3. 疾患単位の認定およびその体系化の決定方法とプロセス：症候群のリストへの追加の際、専門家の評価に基づいてきた従来のプロセスから、客観的分析および関連するエビデンスの評価に基づいた方法に切り替える必要がある。このためには、追加認定の候補となる症候群を示すことと、科学的分類を構築できるように自然分類とその要素に関して何らかの指針を提供することが求められる(Berg & Blackstone, 2006)。将来、我々は上記のプロセスを実現させる予定である。

現行の分類を再評価し、用語と概念の修正を検討するような作業において、本委員会はMonreale作業部会の議事録を活用した(Capovilla et al., 2009)。発作の分類については簡略化した改訂版を提示したが、てんかんについては(体系化という意味で)新たな分類を提案するに足る知見が今のところ得られていない。そのため、新たな分類としてではなく、てんかんに関する最新の知見をより良く反映した新しい用語と概念を示すこととした。それぞれの用語が単一の性質を指し、異なる概念や分類法の混在したものを示すことがないように、明確さと単純性を追求することを原則としている。もうひとつの原則として、仮説や断定は分類の根拠として認めず、情報不十分のため決定を下すことが困難な領域を認識することにも最大限努めた。我々は新たな概念を提示したが、これらは今後の発展とエビデンス(例：全般発作および焦点発作)を要するものと認識している。

**コメント：発作に関する分類と用語**

本委員会は、ILAEによるてんかん発作の定義 (Fisher et al., 2005)、すなわち「脳内の異常に過度の、または同期的なニューロン活動による一過性の徴候および／または症状の発現」を承認した。このため、我々のコメントはてんかん発作に関する記述に限るものとし、医師がてんかん発作と非てんかん性の事象を識別する際の一助となるようなコメントはここでは行わない。この点については、診断マニュアルで別途取り扱う予定である。

「焦点性 (focal)」と「全般性 (generalized)」という用語は、発作型とてんかん分類において二分法的分類を表すものとして使用されてきた。実際には、1800年代後半に、Hughlings Jacksonは焦点性放電を示す病巣が焦点発作と全般発作の両方を引き起こすと記している (York & Steinberg, 2009参照)。本委員会は、発作型に関しては両用語が明確に二分されにくいことは広く認識されているものの、これまでの脳波臨床的エビデンスに基づき、両用語を引き続き使用することに現在もある程度の実用性を感じている。

全般発作の概念を、両側大脳半球の広いネットワーク内で発生し、急速にネットワーク全域が巻き込まれる発作としたが、それはある意味で、焦点性病巣の存在下でスパズムの全般化がみられることを表現しようとした試みでもある。これは、症状対背景にある病理についての思考という点で、枠組みの大きな変化をもたらす可能性を示している。スパズムは全般性または焦点性もしくはその両方への分類のうち、どれが最善であるかが活発に議論され、時には激しい意見の対立もみられた。結局、委員会の各メンバーからスパズムに関してかなり多くの総合的な知見が提示されたものの、それでも情報が不十分なため、この問題に対する正しい回答を示すまでの役割を果たせなかった。したがって、スパズムの問題は保留となっている。

1981年の発作分類では、単純部分発作、複雑部分発作、二次性全般化部分発作の用語が採用された (ILAE分類・用語委員会, 1981年)。「単純 (simple)」と「複雑 (complex)」という表現は、誤用や誤解を招くことが多く、用語として不正確であった。さらに、意識障害を基準とした区別では、社会的実用性という点では重要性が高いが (運転など)、正確な定義付けが不可能であった (Gloor, 1986)。「二次性 (secondarily)」全般化という用語は十分に理解されておらず、使い方に一貫性がない。現在のところ、焦点発作を科学的に分類できるだけの十分な情報が得られていない。その代わりに、特定の目的において最も重要と考えられる特性に従って焦点発作を記述することが推奨される。一例をあげると、てんかんと非てんかん性の事象の鑑別診断をはじめとする様々な状況や手術前の評価では、発作が示す具体的な基本的特徴およびその発現順序を記述することが有用となる場合が多い (Lüders et al., 1993)。発作による障害の程度を表す用語の採択も望まれるかもしれない。関心がある場合は、記載法が明確に定義されて記載されている発作症候学用語解説 (Glossary of Ictal Semiology, Blume et al., 2001) を参照されたい。

と単純部分発作)を削除した。ただし、個々の患者の評価や特定の目的 (非てんかん性の事象とてんかん発作の鑑別診断、無作為化試験、手術など)では、意識 (consciousness/awareness) 障害またはその他の認知障害の特性、局在性および発作事象の進行が特に重要となる点を理解しておくことが肝要である。発作型の区別を削除することを推奨したが、これらの特性や別の特性によって焦点発作を記述することを排除するものでない。

5. ミオクローニー脱力 (myoclonic atonic) (かつては「ミオクローニー失立 (myoclonic astatic)」という用語を用いた) 発作を項目として承認した。

承認された発作型のリストを表1に示す。

**焦点発作の記載法**

実用上の理由および1981年の発作分類からの継続性を図るため、焦点発作の記載法を目的によって単独または他の特性と併せて使用することが可能である。1981年の発作分類か

**表1 てんかん発作の分類<sup>a</sup>**

全般発作
強直、間代発作 (すべての組み合わせ)
欠神発作
定型欠神発作
非定型欠神発作
特徴を有する欠神発作
ミオクローニー欠神発作
眼瞼ミオクローニー
ミオクローニー発作
ミオクローニー発作
ミオクローニー脱力発作
ミオクローニー強直発作
間代発作
強直発作
脱力発作
焦点発作
分類不明の発作
てんかん性スパズム

<sup>a</sup> 上記のカテゴリのいずれかに明確に診断されない発作は、正確な診断を行えるような追加情報が得られるまで「分類不能」と判断すべきであるが、「分類不能」は分類の中のひとつのカテゴリとはみなさない。

### コメント：背景病因に関する用語と概念

「特発性」、「症候性」、「潜因性」という用語は、推定を多く含んだ多様な意味や暗示の意味合いを持ち、そこにはときとしてひとつの単語に複数の概念が混在している。このため、かなりの矛盾や混乱が生じる結果となった。「特発性」という用語は1989年の分類では「遺伝素因が推定される以外に背景病因が認められないもの。特発性てんかんは、発症年齢、臨床・脳波所見および推定される遺伝学的病因により決定されるもの」と定義されている。今回、我々は、あるてんかん病型を推定するための最低条件には遺伝学的な基盤が必ず含まれることを明示した。裏付けのない断定は認めないこととした。素因性 (genetic) てんかんに分類されるてんかん症候群の例として、小児欠伸てんかん、常染色体優性夜間前頭葉てんかん、Dravet症候群などがある。1989年の分類では、Dravet症候群は特発性てんかんに分類されなかったが、今回の分類ではDravet症候群は素因性 (genetic) てんかんとみなされる。

「特発性」という用語は、薬剤反応性が高くてんかん型の概念を伝えるためにも用いられた。従来の「特発性」てんかんも、予測可能な年齢範囲 (それぞれ別個の年齢または期間) に、すべてではなくともその多くが自然に寛解し、通常は他の症状や障害を伴わないと考えられていたが、多様かつ微細な認知・行動障害が認められていることから、これが当てはまらないことは明らかである。

新たな用語と概念には、他の何も暗示しない一義的な原因という概念が必要である。原因はもはや予後と同一視されず、「特発性」が「良性」という性質を持つという意味合いは意図的に放棄した。遺伝子異常が発作以外の影響を持つ可能性があるが、ただ言えることは、これら発作以外の影響は、その遺伝子異常と発作の関係には干渉しないということである。

すべてのてんかんが何らかの症状を伴うため、用語「症候性」は当たり前とも言える。この用語は、しばしば予後不良という概念の代わりに用いられる。「構造的/代謝性」は、てんかんと間接的な関係を持つ別の疾患の存在を強調することを意図した用語である。遺伝子異常に基づく疾患とその概念を区別すること [すなわち素因性 (genetic) てんかんとそれ以外のすべてのてんかん] のみのために、構造的疾患と代謝性疾患を同一のグループに分類しているが、目的によっては、これらの原因を構造的なグループと代謝性のグループに分けるところから細分していく必要があるかもしれない。我々はそれぞれの下位分類においてさらに細かな分類群を考案する予定である (例：形成異常、神経膠腫、ミトコンドリア病)。世界各国にあるILAEの様々な委員会やグループが、まさにこの問題に取り組んでいる。

「潜因性」は、1989年に「症候性と推定されるもの」と定義され、明らかに「病巣性 (lesional)」を意味している。しかし、常染色体優性夜間前頭葉てんかん (ADNFLE) や聴覚症状を伴う常染色体優性てんかん (ADEAF) などの遺伝性の脳波・臨床症候群は、この「潜因性」てんかんから発見されている (Scheffer et al., 1995; Ottman et al., 1999)。「潜因性」から「原因不明」へと置き換えるにあたり、本委員会では直感を科学的分類の根拠とすべきでないとした。

「原因不明」に分類されると思われる症候群の例として、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかんと乳児ミオクロニーてんかん [旧用語は良性ミオクロニーてんかん (Engel, 2006)] がある。旧分類で「特発性」に分類された従来の脳波・臨床症候群の一部も、現時点で「原因不明」のカテゴリーに含めることが妥当であると考えられる。これに該当する症候群は、良性ローランドてんかん (Vadlamudi et al., 2006)、早発良性小児後頭葉てんかん症候群およびGastaut型良性後頭葉てんかん (Taylor et al., 2008) である。これらの症候群には遺伝的要因が関与している可能性がある。最新のエビデンス (例：兄弟姉妹間の一致度が低いこと、または不一致) からは、遺伝的要因が最重要であるとは示唆されていない。この問題については、遺伝的関与の仮説を支持する質の高いエビデンスが発表された段階で再検討する予定である。

てんかんの新たな遺伝子異常が解明されるようになると、従来の分類と遺伝子異常を関連付けるのが難しくなるかもしれない。例えばホメオボックス遺伝子であるARXと、West症候群や脳回欠損など表現型の多様な疾患との関連が認められている (Stromme et al., 2002)。STXB1は、シナプス小胞放出に関与する蛋白をコードし、大田原症候群と関連することが認められている (Saitsu et al., 2008)。どちらの症候群も、重症の脳症を伴う型のてんかんが認められる。前者の場合は、ARX変異を構造的/代謝性に分類する方法が考えられる。STXB1の場合は、蛋白産生に影響を与える機能があるため、素因性 (genetic) てんかんの概念と関連付ける考え方もある。現時点ではどちらのケースにおいても決定はなされていない。特定の遺伝子のエラーの役割を理解することに務めるべきであるが、疾患の原因を詳細に分類する作業は、そのための適切な根拠が得られるまでは必要ない。我々は、機序に焦点を置くことを提唱する。機序に焦点を置くことにより、最終的に自然分類が明らかとなるはずである。そうすれば、「素因性 (genetic)」か「構造的/代謝性」という過度に単純化された分類は、より正確に特徴が示された背景病因による分類に置き換えられることになる。

らの継続性を図るため、発作症候学 (ictal semiology) の用語解説 (Blume et al., 2001) から引用した記載法の例を一覧で示す (表2)。

てんかん重積状態の分類については、別の報告で主題として扱う予定である。

### 基礎原因 (病因) の種類

「特発性 (idiopathic)」, 「症候性 (symptomatic)」, 「潜因性 (cryptogenic)」という用語の代わりに、以下の3つ用語をそれぞれの概念を踏まえて使用することを推奨する：

**1. 「素因性 (genetic)」:** 素因性 (genetic) てんかんの概念とは、遺伝子異常が確認または推定され、直接的にはそれによる結果であると知り得る範囲で考えられ、発作が障害の中核症状のてんかんを指す。遺伝子異常に関する知見は、再現性が十分に高く診断検査の基礎にもなっている特定の分子遺伝学的研究 (例：SCN1A と Dravet 症候群) から得ることができる。また、遺伝子異常が中心的役割をなすかについては、適切にデザインされた家族研究からエビデンスを得ることができる。疾患の基本的な特徴が遺伝子異常にあるとみなした場合でも、環境的要因 (患者個人以外の要因) が疾患の発現に寄与している可能性を除外することはできないが、現時点では、これらのてんかん型の原因また誘因因子として、特定の環境的影響があることを裏付ける情報はほとんど得られていない。

**2. 「構造的／代謝性 (structural / metabolic)」:** 適切にデザインされた研究でてんかんの発症リスクが高いこととの関連が示された、他と明らかに異なる構造的／代謝性症状または疾患が存在する。構造的病変にはもちろん、脳卒中、外傷、感染などの後天的疾患が含まれる。遺伝子異常が原因の病変 (例：結節性硬化症、皮質形成異常の多く) も含まれるが、現在での知見では、その遺伝子異常とてんかん発症の間には別個の病態が存在すると考えられる。

**3. 「原因不明 (unknown cause)」:** 不明とは、中間的な意味としてとらえ、基礎病因の性質が未だ明らかにされていない状態を指している。このため、本質的な遺伝子異常を持つ可能性もあれば、まだ認識されていない別の疾患の結果として発現した可能性もある。

### 疾患、症候群およびてんかん

#### 疾患と症候群との相違

疾患と症候群の概念が区別される必然性はあるが、医学において両用語の使い方は一貫していない。状況や習慣によってどちらか一方または両方の用語がこれまでと同様に今後も使用されるかもしれないが、現時点ではてんかんについて言及する場合は疾患と症候群の区別に固執しないことが最終的に決定された。明確な区別をしない代わりに、両用語を用いる際の基準となる3つまたは4つのグループ分けを以下に記述する：

**脳波・臨床症候群 (electroclinical syndrome):** 「症候群 (syndrome)」という用語は、今後は脳波臨床的特徴から確実に識別できる臨床症状の集団に限定して使用するものとする。特定の脳波・臨床症候群の基準に合致しないてんかんを有する患者の場合は、臨床的に関連のある様々な要因 (例：既知の病因、発作型) を記述する。ただし、この記述は、てんかんの正確な (症候群の) 診断とはされない。

**特定症状群 (constellation):** 明らかな発達的・遺伝学的要因が認められる脳波・臨床症候群の他にも、脳波・臨床症候群とは厳密には意味が異なるが、特定の病変または他の原因からみて临床上明確な特徴を持つ症状群 (constellation) を示す疾患単位は多数存在する。これらは診断上意義のあるてんかん型であり、臨床治療、特に手術の必要性と関連する場合がある。その例として、内側側頭葉てんかん (海馬硬化症を伴うもの)、視床下部過誤腫による笑い発作、片側けいれんと片麻痺を伴うてんかん、Rasmussen 症候群などがある。我々の理解では、発症年齢はこれらの疾患を定義付ける特徴とはならない。しかしながら、これらの疾患は比較的特異性の高い診断単位としてとらえるに十分である。これらの特定症状群が「脳波・臨床症候群」と判断される時期は今か将来かと

表2 発作時の障害の程度別の  
焦点発作の記述用語<sup>a</sup>

意識 (consciousness / awareness) 障害なし 運動徴候または自律神経症状が観察される。これは「単純部分発作」の概念にほぼ一致する。 (発作の症状の現れ方によっては、本概念を適切に表現する用語として「焦点性運動発作」または「自律神経発作」を用いることができる)。 自覚的な感覚・精神的現象のみあり。これは2001年の用語集に採用された用語である「前兆」の概念に一致する。
意識 (consciousness / awareness) 障害あり。これは「複雑部分発作」の概念にほぼ一致する。 この概念を伝える用語として「認知障害発作」が提案されている (Blume et al., 2001)。
両側性けいれん性 <sup>b</sup> 発作 (強直、間代または強直-間代要素を伴う) への進展。この表現は「二次性全般化発作」の用語に代わるものである。

<sup>a</sup> 明確に定義され、使用が推奨されているその他の記述用語については、発作症候論の記載用語集 (Blume et al., 2001) を参照されたい。  
<sup>b</sup> 「けいれん性」という用語は、用語解説では一般用語とみなされているが、我々の理解では本用語は医学全般において様々な形で使用されており、多数の言語で通用する。したがって、本用語の使用は是認される。

いう問題よりも、患者の治療を担当する医師がこのような分類を理解しておくことが重要である。

**構造的／代謝性てんかん (structural / metabolic epilepsy) :**

このグループには、特定の構造的／代謝性病変または疾患によるてんかんが含まれる。このてんかんは、現在の理解では特定の脳波臨床的パターンに適合しないが、将来的に変更される可能性がある。したがって、この疾患単位は、前述の2つのグループに比べて特異性が低い。

**原因不明のてんかん (epilepsy of unknown cause) :** かつ

ては「潜因性」という用語を使用していたこれらのてんかんは、今後は「原因不明」と呼ぶ。

**てんかんの分類と情報整理のための要素**

症候群について言及する場合、焦点性か全般性か、すなわ

ち「焦点性または全般性てんかん」という2分法をなくす予定である。これは、基礎病理とそれから生じる症状とを区別するためである。

各症候群および各患者に固有の特性は他にも数多くある。これらの特性は、日常の患者の評価の中で確認されることも多く、既定の症候群のどれに当てはまるかを判断する上でも不可欠である。このような特性としては、発症年齢、認知・発達に関する既往症や結果、運動・感覚機能検査の結果、脳波所見、誘発・誘因因子、睡眠に関する発作発現のパターンなどがある。

**疾患の自然進展**

てんかん型の体系化に用いられる様々な側面の中で、「自然」進展はてんかんの特性全体に関する解明が進んでいるこ

**コメント：「脳波・臨床症候群」の概念の再構築と診断の正確／不正確の見極め**

**脳波・臨床症候群 (electroclinical syndrome) :** 1989年の報告では、「症候群 (syndrome)」と「てんかん (epilepsy)」はほぼ同じ意味で用いられた。このため、「症候群」は広範かつ極めて不正確な意味を持つようになり、特異性および識別性が高い疾患単位 (小児欠伸てんかんなど) と、識別が難しく十分に解明されていないてんかん (潜因性頭頂葉てんかんなど) とが、診断の正確さという点で同レベルであるかのように扱われるまでになった。これは同報告に記載されたすべての疾患単位に見せかけの同等性をもたらす結果となった。

しかし、脳波・臨床症候群とは、臨床的特徴、徴候および症状の複合体であり、これら全体で明確な特徴を持つ識別可能な臨床疾患と定義される。これらは治療試験だけでなく、遺伝学的・神経心理学的・神経画像研究においても重視されることが多い (Scheffer et al., 1998, 2008; Guerrini et al., 2007; Ottman et al., 2008 など)。このような疾患は明確な特徴を有し、好発年齢、特異的な脳波の特徴、発作型などによって、また、しばしば他の特徴によっても識別することができる。そしてそれらを総合したとき具体的な診断が可能となる。このようにしてなされた診断は、治療、管理および予後に重要な意義を持つことが多い。例えば、前頭葉に焦点を有し、他に特定されないてんかんを「症候群」と呼ぶことは不適切であろう。本分類で承認された脳波・臨床症候群を表3の前半に示す。この表では、疾患単位を体系的に整理する上で最も特徴的で、臨床上際立った側面のひとつである好発年齢により分類したが、これはあくまでも体系化の一例に過ぎない。

**特定症状群 (constellation) :** この疾患単位を症候群とみなすべきか、または非症候群性のてんかんとみなすべきかという問題については、かなりの意見の相違がみられた。最終的に、これらは臨床的特徴に基づいて識別することが可能であり、また分類すべきである。グループとしての名称は何であれ、臨床上の重要性が損なわれることはない。

**構造的／代謝性てんかん (structural / metabolic epilepsy) :** 旧分類では、これらのてんかんの多くはまとめて「症候性焦点性てんかん」と呼ばれ、局在性によって区別された。我々は、局在性よりも根本にある構造的または代謝性の原因を重視することを推奨する。「症候性側頭葉てんかん」などの用語は、「側頭葉の皮質形成異常による焦点発作を伴うてんかん」のように、長いよりも正確な表現に置き換える。現在の知見に基づくと、これらのてんかんの原因と予後を理解するという目的において、局在性は主要な要因とはならない。さらに詳細な体系化のために検討すべき項目として、病変の種類、発症年齢、局在性、発作型、個々の発作／発作間欠期脳波のパターンおよびその他の要因がある。

**原因不明のてんかん (epilepsy of unknown cause) :** 原因不明のてんかんは、てんかん全体の1/3以上を占めるが、最も解明が遅れており、今後、画像診断および遺伝学研究による成果が最も期待される領域である。しかし、これらの研究が実行可能となるためには、原因不明のてんかんの特徴についての記述を、発作間欠期における焦点の局在を特定した簡潔なもの (例：潜因性頭頂葉てんかん) から、関連するあらゆる特性が有する特徴を詳細に記したものへと変化させることが必要となる (次項参照)。このように識別が困難なてんかんの中には、素因性脳波・臨床症候群 (ADNFLEやADEFなど) として追加される可能性が高いものもあるが、十分に特徴が解明されない限り承認されない。このアプローチにより、非素因性のてんかんの決定因子の特定も容易になるであろう。

表3 脳波・臨床症候群およびその他のてんかん

脳波・臨床症候群(発症年齢別) <sup>a</sup>
<b>新生児期</b>
良性家族性新生児てんかん(BFNE)
早期ミオクロニー脳症(EME)
大田原症候群
<b>乳児期</b>
遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん
West症候群
乳児ミオクロニーてんかん(MEI)
良性乳児てんかん
良性家族性乳児てんかん
Dravet症候群
非進行性疾患のミオクロニー脳症
<b>小児期</b>
熱性けいれんプラス(FS+) (乳児期から発症することがある)
早発性小児後頭葉てんかん症候群
ミオクロニー脱力(旧用語:失立)発作を伴うてんかん
中心側頭部棘波を示す良性てんかん(BECTS)
常染色体優性夜間前頭葉てんかん(ADNFLE)
遅発性小児後頭葉てんかん(Gastaut型)
ミオクロニー欠伸てんかん
Lennox-Gastaut症候群
睡眠時持続性棘徐波(CSWs)を示すてんかん性脳症 <sup>b</sup>
Landau-Kleffner症候群(LKS)
小児欠伸てんかん(CAE)
<b>青年期・成人期</b>
若年欠伸てんかん(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
進行性ミオクローヌステんかん(PME)
聴覚症状を伴う常染色体優性てんかん(ADEAF)
その他の家族性側頭葉てんかん
<b>年齢との関連性が低いもの</b>
多様な焦点を示す家族性焦点性てんかん(小児期から成人期)
反射てんかん
<b>明確な特定症状群</b>
海馬硬化症を伴う内側側頭葉てんかん(MTLE with HS)
Rasmussen症候群
視床下部過誤腫による笑い発作
片側けいれん・片麻痺・てんかん
これらの診断カテゴリーのいずれにも該当しないてんかんは、最初に既知の構造的/代謝性疾患(推定される原因)の有無、次に主な発作の発現様式(全般または焦点性)に基づいて識別することができる。
<b>構造的/代謝性の原因に帰するてんかん(原因別に整理)</b>
皮質形成異常(片側巨脳症、異所性灰白質など)
神経皮膚症候群(結節性硬化症複合体、Sturge-Weber症候群など)
腫瘍
感染
外傷
血管腫
周産期脳障害
脳卒中
その他
<b>原因不明のてんかん</b>
てんかん発作を伴う疾患であるがそれ自体は従来の分類ではてんかん型として診断されないもの
良性新生児発作(BNS)
熱性けいれん(FS)
<sup>a</sup> この脳波・臨床症候群の配置は病因を反映したものではない。
<sup>b</sup> 徐波睡眠時てんかん放電重積状態(ESES)とも呼ぶこともある。

とを反映するものとして非常に重要であるため、本分類では特に強調した。

### てんかん性脳症

てんかん性脳症の概念は広く受け入れられ、用いられるようになってきた。てんかん性脳症は、2006年の報告で正式に承認されているが、本分類ではその定義を示す。てんかん性脳症とは、認知・行動障害に関して、てんかん性活動そのものが基礎病理(例:皮質形成異常)単独で予想されるよりも重症な障害を引き起こす原因となり、しかもこれらの障害が経時的に悪化するという概念が具体化したものである。この認知・行動障害は、全体的またはより選択的であり、発症時の重症度も様々である。一部の症候群はしばしばてんかん性脳症と呼ばれるが、発作とてんかんによる脳症の影響は、あらゆる型のてんかんにも関連して生じる可能性がある。

### その他の概念と用語

「破局(catastrophic)」および「良性(benign)」は使用しないことが望ましい。「破局」という用語は感情的な意味合いが強く、診断を目的とした区分や分類の用語としては不適切であると判断される。「良性」という用語を使うと、てんかんと多様な脳障害(認知、行動および精神障害ならびに突然死と自殺を含む)の関係について説明が進んでいることとの一致が図れない。「良性」は誤解を招きやすく、医師、患者および家族が関連疾患について理解し、そのための準備を行おうとする機会を奪いかねない。ただし、今回は症候群の名称の変更は行わない。

### てんかんの暫定的な体系化(「分類」)

1989年にてんかんの分類が公表されて以来、分類の改訂に向けた具体的な体系化の案は提出されていない。その代わり、様々なてんかん型(あらゆる特異性のレベルで)を、特定の目的における重要性が高い側面に基づいて体系化することになるであろう。今回の分類の構成は1989年のものと類似しているが(発作の発現状況、病因および発症年齢)、同じ側面を異なった階層構造によって分けたり、より詳細に記述したり、必要に応じ全く異なる側面から分類している。一例として、分類・用語作業部会による(Engel, 2006)、特異性のレベルごと、またそれぞれの項目で年齢が重要となる場合には年齢別に配置したてんかんのリストを表3に示す。

### 謝辞

2005～2009年の本委員会の会期中、てんかんの遺伝学、神経画像、治療学、小児・成人てんかん学ならびに統計と

### コメント：てんかんの分類と情報の体系化のための他の要素

本委員会は、てんかん自体を説明する用語として「全般性」と「焦点性」を使用しないことを決めた。West症候群で認められるような局所性病変から発生する全身スバスマスおよびDravet症候群で認められるようなびまん性の遺伝子異常から発生する焦点発作は、なぜ「全般性」と「焦点性」がてんかんの根底にある過程を表す用語として不適切であるかを示す良い例とされた。

従来より存在している側面や特性以外にも、症候群および患者それぞれに固有の特性は数多くあり、これらは、患者に対する日常的な評価項目の一部であり、既に分類・定義されている症候群のうちどれに当てはまるかを判断する上でも不可欠な要素である。このような特性には、認知・発達に関する既往症や結果、運動・感覚機能検査結果、脳波所見、誘発・誘因因子、睡眠に関する発作発現のパターンなどがある。他にも、これまでの分類にも記載され、今後の分類においても簡便なものと思われる、重要な症候群の集合体として「特発性全般てんかん」として呼ばれてきたものもあるが、我々はこれを「素因性全般てんかん」と呼ぶことを推奨する。

**自然進展：**てんかん性脳症。「てんかん性脳症」という用語は、症候群の特徴を表すために用いることができ、また個々の疾患にも適用することができる。いくつかの症候群をまとめて説明する領域として見た場合、てんかん性脳症はてんかんの発症後に脳症の症状が出現または悪化する可能性が高い脳波・臨床症候群となる。これとは別に、てんかん性脳症をひとつの疾患群として見た場合、薬剤抵抗性の傾向があるということも重要であるが、これはてんかん性脳症が持つもうひとつの性質または側面である。ある症候群を「てんかん性脳症」の領域に含めた場合、その疾患を有する全患者が脳症をきたすことにはならないが、極めて高いリスクを伴う場合が多い。患者に脳症性の経過を示していると診断する場合には、同年齢の人との比較で予想される発達障害または能力の退行が認められることが条件となる。患者に脳症性の変化として「てんかん性脳症」(例：West症候群、Dravet症候群)のいずれかと一致する症候群が認められることは必要条件とならないことに留意されたい。てんかん性脳症は、様々な重症度で出現する可能性があり、発症年齢を選ばない。この現象が最も多くみられ、重症の経過をたどるのは乳幼児期であり、全般的かつ深刻な認知障害を伴う。ただし、成人でもコントロール不能の発作により時間の経過とともに認知機能低下を起こすことがある(Hermann et al., 2006)。成人において関与する機序が発達早期におけるものと同じであるか否かは今後の確認が待たれるが、このような現象の存在は認識しておく必要がある。

てんかん性脳症の概念に固有のものとして、てんかん活動の抑制により認知機能と行動を改善できるという考えがある。事実、早期に効果的な治療を行うことにより、発作コントロールと発達の転帰が改善された症例もある(Jonas et al., 2004; Freitag & Tuxhorn, 2005; Jonas et al., 2005; Lux et al., 2005)。

「てんかん性脳症」はひとつの概念であり、臨床所見として記述されたもののひとつであるということ、てんかんによる脳機能への影響および発達段階の脳における持続的な悪影響について明確な理解が急速に得られているという認識とともに捉えるべきである。しかし、脳症とみられる場合でも、その原因が不明なことが多いという点も認識しなければならない。脳症は背景病因がもたらすもの、てんかんの経過として現れる結果もしくはその両方の組み合わせとして起こると考えられる。

**「良性」という用語に対する議論：**最近の研究のひとつであるBenchmarks of the National Institutes of Healthによるてんかん研究は、認知障害、行動障害、精神障害などのてんかんの様々な合併症や死亡率について解明することを目的としている(Kelly et al., 2009)。突然死の機序を理解し、患者と家族に突然死のリスクおよびそれを低減させる方法について指導を行うための国際的な試みが進行中である。基礎科学と臨床試験により、てんかんとこれらの他の多様な障害とに共通する機序が次第に明らかになってきている。

**自然終息性：**「特発性」と「良性」という用語は、臨床的意義のある重要な特性を有している。我々は、症候群のグループを「良性」と指定するのではなく、良性という概念を構成するそれぞれの異なる性質を認識し、それぞれのてんかん型に特異的かつ一貫性をもって適用していくことを推奨する。これらの特性のひとつとして、予測可能な自然寛解がある。特定の年齢で自然寛解が得られる確率が高いという意味合いを持たせるため、「良性」ではなく「自然終息性」という記載法を用いることを推奨する。今後もこれよりも良い用語が考案されれば、変更を検討していく。

**薬剤反応性：**特発性と称される症候群では、多くの症例で薬剤反応性の傾向がみられる。これらのいずれかの症候群を診断できれば、適切な薬物療法による発作の速やかなコントロールをかなりの確率で予測することができる。現在のところ完全な予測はできないため、特定の症候群に診断されても薬剤に反応しない患者もいるかもしれないが、臨床的な予後判定は決して真に科学に基づくものであったことはない。これらの症候群を薬剤反応性と名付けることは、医師にとってより意義のあることであり、家族に対しても「特発性」という用語よりも有用な事前情報を提供することになる。

留意すべき点として、どのてんかん型についても、その自然進展を記述する特性は、厳密には自然分類ではなく観察の積み重ねや印象に基づいたものが採用されている。これらは実用的な目的のために採用された。



**発症年齢:**発症年齢は、症候群または個々の患者の分類のために、標準的な使用においては次のような分類が推奨される：新生児(在胎齡44週未満)、乳児(1歳未満)、小児(1～12歳)、青少年(12～18歳)、成人(18歳超)。目的によっては高齢者のカテゴリー(60歳超または65歳超)を区別することも有用となる。これらの年齢範囲はおおよそ目安であり、既に特徴が把握されたてんかん型の記述の際、簡便に使用されることを意図している。患者ごとに正確な発症年齢またはできる限りそれに近いものを用いることで、脳波・臨床症候群の診断精度を高めることが推奨される。

**その他の特性:**様々なてんかん型の記述、分類およびグループ化に最終的に用いることができる側面や特性は他にも多数あると考えられ、それらは1989年の分類に用いられたものに比べてよりてんかんの体系化に有用となるかもしれない。例えばQT延長症候群の場合と同じように(Johnsons et al., 2009)、最終的には特異的な原因(例：イオンチャネル病)および特定のイオンチャネル遺伝子ごとに分類できる可能性がある。あるいは、発症年齢や特定の皮質形成異常との関連によっててんかんのサブグループを構成させることも可能であろう(Lerner et al., 2009)。その他の要素としては、発作時・発作間欠期脳波、形態的神経画像所見、神経学的検査所見および認知・精神状態などの詳細な状況などがあるが、これらに限らない。

症候群は数多くの要素で特徴付けられる。患者の症候群の診断を知ることにより、その患者の発症年齢、脳波パターン、予想される薬剤に対する反応、認知・発達状態などのてんかんに関する重要な情報を得ることにつながる。これらの症候群の情報を様々な特徴を示す多くの要素に沿って体系化することが可能であろう。診断マニュアル作成に向けたこのようなアプローチにより得られる利益は大きい。

どの脳波・臨床症候群に該当するか不明確で、構造的/代謝性の原因との関連が認められるてんかんの、最も自然で合理的な第一の分類方法は、基礎病因または病変ごとの分類であると思われる。原因不明のてんかんで主な特徴が発作起始である場合、均一性の高いグループへと確実に分けられるような自然分類はない。今回の改訂分類で推奨されたアプローチにおいても、この点は明確に認識されている。特徴の把握が部分的、あるいはほとんど把握されていないてんかんを、整備が十分ではない分類体系に強引に含めてしまうことは、現在我々が実際に得ているよりも優れた知見が得られたと示唆することとなってしまう、進歩の妨げともなる。これまで承認されなかった疾患単位を同定するための客観的研究を推進して、個々の患者の特徴を十分に把握していくためには、これまでよりはるかに多くの努力をしなければならない。こうして得られた情報を客観的に分析することで、新たな「症候群」の候補を見つけられる可能性がある(Berg & Blackstone, 2006)。医師がすべての患者に対して必要な観察を正確に行い、具体的な診断を行ったり除外したりできるようにするため、明確な定義や実例を提示する診断マニュアルの作成が計画されている。先に述べた新たな症候群の特定のための努力がなされることにより、診断マニュアルの利用も大いに促進されることになるであろう。

## コメント：今後の分類

従来の発作とてんかんに関する分類は、しばしば厳格な原則として扱われてきた。てんかん分類は、専門家の意見や主張が反映される部分が大きかった。あらゆる研究分野(疫学、電気生理学、画像診断、発達神経生物学、ゲノミクス、計算論的神経科学、神経化学)における進歩により、単純かつ往々にして独断的なアプローチでは、基礎にある発達・生理的プロセスの複雑さを十分に説明したことになることが明らかになった。したがって、本委員会が提示した分類は、発作とてんかんに関して今までに得られた知見を利用しやすい形にまとめた手引きであり、分類に対するニーズに応え、かつ新たな情報が現れればそれを取り入れるだけの柔軟性を持っているものと捉えていただきたい。

残念ながらこの領域では、長年の思い込みと無知が、往々にして根拠や証拠と対立する状況が続いている。例えば、本委員会がてんかんの特徴を示す用語として「良性」を使用しないと決定したことに対して、ウェブサイト上でも次に紹介するような過剰な意見が寄せられた—「50年間にもわたる長期前向き試験で証明されているとおり、全くの良性で有害な結果がほとんどあるいは全く見られない特定のてんかん型を有する患者は多数存在し、その大部分は小児である。このことを長く主張してきた我々全員にとって、これは致命的な発表である(中略)。これにより生じる重大な結果(中略)とは、良性てんかんを他のてんかんと同等に扱うことによって生じる心理社会的影響である」。このような感情的な主張は、ここ数年間の神経科学分野における極めて有益な研究を積極的に無視したものであり、もはや受け入れられない種類の反論である。

将来的には、基本的にてんかんの分類をデータベース化する計画である。前述の様々な特性およびその他の重要な情報に基づいた診断マニュアルも作成する予定である。それまでの間、今後の分類については、薬剤開発、臨床・基礎研究、そして当然ながら臨床の現場での目的にかなうようにするための、様々なてんかん(または発作)に関する情報を体系化する柔軟かつ多面的な特性の目録として捉えていただきたい。

研究デザインに関する専門家の意見を求めた。こうした専門家との協議の結果を2009年ブダペストで開催されたICEで発表した。本会合で出されたコメントに従い、ILAEの多数の支部に文書による報告を送付し、これに対するフィードバックを求めた。本報告はILAEのウェブサイトにも掲載され、ここでもコメントを求めた。コメントは本ウェブサイトにも投稿された。我々は、このプロセスを通して我々の分類案を検討し、意見、提案および批評を寄せた世界中の多数の仲間たちに対し、深く感謝する。また、いくつかの会合において情報を提供していただいた同僚のPawel Matykiewicz, Ruth Ottman, Philippe Ryvlin, Peter Wolfにも感謝する。本報告の承認のプロセスは、2009年のILAE委員会運営マニュアルに沿って実施した。

我々は、出版倫理に関する本ジャーナルの立場表明を読み、本報告が当該ガイドラインに従うものであることを保証する。

**情報の開示：**著者全員に情報開示による利益相反はない。

( 記注 electroclinical syndrome : 脳波・臨床症候群, constellation : 特定症状群, genetic : 素因性, structural-metabolic : 構造的/代謝的)

## 参考文献

- Berg AT, Blackstone NW. (2006) Concepts in classification and their relevance to epilepsy. *Epilepsy Res* 70:11–19.
- Blume WT, Luders HO, Mizrahi E, Tassinari C, van Emde Boas W, Engel J. (2001) Glossary of ictal semiology. *Epilepsia* 42:1212–1218.
- Camfield P, Camfield C, Lortie A, Darwish H. (2003) Infantile spasms in remission may reemerge as intractable epileptic spasms. *Epilepsia* 44:1592–1595.
- Capovilla G, Berg AT, Cross JH, Moshe SL, Vigeveno F, Wolf P, Avanzini G. (2009) Conceptual dichotomies in classifying epilepsies: partial versus generalized and idiopathic versus symptomatic (April 18–20, 2008, Monreale, Italy). *Epilepsia* 50:1645–1649.
- Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. (1981) Proposal for revised clinical and electrographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 22:489–501.
- Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. (1989) Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 30:389–399.
- Engel J. (2001) A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia* 42:796–803.
- Engel J. (2006) Report of the ILAE Classification Core Group. *Epilepsia* 47:1558–1568.
- Fisher RS, Boas WVE, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, Engel J. (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.
- Freitag H, Tuxhorn I. (2005) Cognitive function in preschool children after epilepsy surgery: rationale for early intervention. *Epilepsia* 46:561–567.
- Gloor P. (1986) Consciousness as a neurological concept in epileptology: a critical review. *Epilepsia* 27(suppl 2):S14–S26.
- Goldstein J, Slomski J. (2008) Epileptic spasms: a variety of etiologies and associated syndromes. *J Child Neurol* 23:407–414.
- Guerrini R, Moro F, Kato M, Barkovich AJ, Shiihara T, McShane MA, Hurst J, Loi M, Tohyama J, Norci V, Hayasaka K, Kang UJ, Das S, Dobyns WB. (2007) Expansion of the first PolyA tract of ARX causes infantile spasms and status dystonicus. *Neurology* 69:427–433.
- Hermann BP, Seidenberg M, Dow C, Jones J, Rutecki P, Bhattacharya A, Bell B. (2006) Cognitive prognosis in chronic temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 60:80–87.
- Johnsons JN, Hofman N, Haglund CM, Cascino GD, Wilde AAM, Ackerman MJ. (2009) Identification of a possible pathogenic link between congenital long QT syndrome and epilepsy. *Neurology* 72:224–231.
- Jonas R, Nguyen S, Hu B, Asarnow RF, LoPresti C, Curtiss S, de Bode S, Yudovin S, Shields WD, Vinters HV, Mathern GW. (2004) Cerebral hemispherectomy: hospital course, seizure, developmental, language, and motor outcomes. *Neurology* 62:1712–1721.
- Jonas R, Asarnow RF, LoPresti C, Yudovin S, Koh S, Wu JY, Sankar R, Shields WD, Vinters HV, Mathern GW. (2005) Surgery for symptomatic infant-onset epileptic encephalopathy with and without infantile spasms. *Neurology* 64:746–750.
- Kelly MS, Jacobs MP, Lowenstein DH. (2009) The NINDS epilepsy research benchmarks. *Epilepsia* 50:579–582.
- Lerner JT, Salamon N, Hauptman JS, Velasco TR, Hemb M, Wu JY, Sankar R, Shields WD, Engel J, Fried I, Cepeda C, Andre VM, Levine MS, Miyata H, Yong WH, Vinters HV, Mathern GW. (2009) Assessment of surgical outcomes for mild type I and severe type II cortical dysplasia: a critical review and the UCLA experience. *Epilepsia* 50:1310–1335.
- Luders HO, Burgess R, Noachtar S. (1993) Expanding the international classification of seizures to provide localization information. *Neurology* 43:1650–1655.
- Lux AL, Edwards SW, Hancock E, Johnson AL, Kennedy CR, Newton RW, O'Callaghan FJ, Verity CM, Osborne JP. (2005) The United Kingdom Infantile Spasms Study (UKISS) comparing hormone treatment with vigabatrin on developmental and epilepsy outcomes to age 14 months: a multicentre randomised trial. *Lancet Neurol* 4:712–717.
- Ottman R, Barker-Cummings C, Lee JH, Ranta S. (1999) Genetics of autosomal dominant partial epilepsy with auditory features. In Berkovic SF, Genton P, Hirsch E, Picard F (Eds) *Genetics of focal epilepsies*. John Libbey & Co Ltd, London, pp. 95–102.
- Ottman R, Rosenberger L, Bagic A, Kamberakis K, Ritzl EK, Wohlschlagger AM, Shamim S, Sato S, Liew C, Gaillard WD, Wiggs E, Berl MM, Reeves-Tyer P, Baker EH, Butman JA, Theodore WH. (2008) Altered language processing in autosomal dominant partial epilepsy with auditory features. *Neurology* 71:1973–1980.
- Saito H, Kato M, Mizuguchi T, Hamada K, Osaka H, Tohyama J, Urano K, Kumada S, Nishiyama K, Nishimura A, Okada I, Yoshimura Y, Hirai S, Kumada T, Hayasaka K, Fukuda A, Ogata K, Matsumoto N. (2008) De novo mutations in the gene encoding STXBP1 (MUNC18-1) cause early infantile epileptic encephalopathy. *Nat Genet* 40:782–788.
- Scheffer IE, Bhatia KP, Lopes-Cendes I, Fish DR, Marsden CD, Andermann E, Andermann F, Desbiens R, Keene D, Cendes F, Manson JI, Constantinou JEC, McIntosh A, Berkovic SF. (1995) Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy: a distinctive clinical disorder. *Brain* 118:61–73.
- Scheffer IE, Phillips HA, O'Brien CE, Saling MM, Wrennall JA, Wallace RH, Mulley JC, Berkovic SF. (1998) Familial partial epilepsy with variable foci: a new partial epilepsy syndrome with suggestion of linkage to chromosome 2. *Ann Neurol* 44:890–899.
- Scheffer IE, Turner SJ, Dibbens LM, Bayly MA, Friend K, Hodgson B, Burrows L, Shaw M, Wei C, Ullmann R, Ropers H-H, Szepe-towski P, Haan E, Mazarib A, Afawi Z, Neufeld MY, Andrews PI, Wallace G, Kivity S, Lev D, Lerman-Sagie T, Derry CP, Korczyn AD, Geicz J, Mulley JC, Berkovic SF. (2008) Epilepsy and mental retardation limited to females: an under-recognized disorder. *Brain* 131:918–927.
- Stromme P, Mangelsdorf ME, Shaw MA, Lower KM, Lewis SM, Bruyere H, Lutchera V, Gedeon AK, Wallace RH, Scheffer IE, Turner G, Partridge M, Frints SG, Fryns JP, Sutherland GR, Mulley JC, Geicz J. (2002) Mutations in the human ortholog of *Aristalca* cause X-linked mental retardation and epilepsy. *Nat Genet* 30:441–445.
- Taylor I, Berkovic SF, Kivity S, Scheffer IE. (2008) Benign occipital epilepsies of childhood: clinical features and genetics. *Brain* 131:2287–2294.

Vadlamudi I, Kjeldsen MJ, Corey LA, Solaas MH, Friis ML, Pellock JM, Nakken KO, Milne RL, Scheffer IE, Harvey SA, Hopper JL, Berkovic SF. (2006) Analyzing the etiology of benign rolandic epilepsy: a multi-

center twin collaboration. *Epilepsia* 47:550–555.  
York GK, Steinberg DA. (2009) Hughlings Jackson's suggestion for the treatment of epilepsy. *Neurology* 73:1155–1158.