

第80回東京女子医科大学学会総会  
シンポジウム「東京女子医大 小児医療の最前線！— “なおらない” から “なおる！” へ—」

## Part 1

## (7) 點頭てんかんをどのように治療して発達退行から子どもを守るか

東京女子医科大学医学部小児科学

オグニ ヒロカズ  
小國 弘量

(受理 平成26年12月8日)

The 80th Annual Meeting of the Society of Tokyo Women's Medical University  
Symposium "The Frontier Pediatric Practice at Tokyo Women's Medical University"

## Part 1

## (7) Protecting Children with Infantile Spasms against Developmental Regression

Hirokazu OGUNI

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

Many cases of intractable epilepsy during childhood occur with epileptic encephalopathy, a special type of severe clinicoelectrical abnormality. In particular, infantile spasms are most frequent type of intractable epilepsy that potentially cause irreversible brain damage if diagnosis and treatment are delayed. Infantile spasms are characterized by an onset age of 3–11 months and spasms of the extremities that repeat every few seconds, are most often seen upon awakening, stagnation, or the regression of psychomotor development (disappearance of laughing, distemper), and highly abnormal epileptic electroencephalography (EEG) findings termed hypsarrhythmia on interictal EEG examinations.

Treatment should be started within 1 month after spasm onset to prevent irreversible changes. Adrenocorticotropic hormone (ACTH) remains the first choice of infantile spasms, although vigabatrin or other antiepileptic drugs may be started first. Recently, treatments such as ketogenic diet therapy and surgical treatment, including hemispherectomy or palliative procedures including corpus callosotomy and vagal nerves stimulation, have seen moderate success in some cases that are refractory to ACTH therapy. In cases of infantile spasms, we should aim for complete spasm control and hypsarrhythmia resolution to improve outcomes using all available treatment modalities.

**Key Words:** infantile spasms, epileptic encephalopathy, mental regression, treatment

## はじめに

てんかんは慢性の脳疾患であるが、その発症のピークは乳児期と老年期の二峰性に存在する。小児てんかん（0～13歳）の有病率は日本において1,000人あたり8.8人とされている<sup>1)</sup>が、その多くは抗てん

かん薬治療で発作抑制可能である。しかし、約20～30%の患児においては薬剤治療抵抗性であり、繰り返すてんかん発作が患児の精神運動発達や認知行動機能に大きな影響を与える。その代表的なものは、乳児期に発症する點頭てんかんである。本てんかん

型は、小児期の難治性てんかんの中で最も頻度が高く全小児てんかんの2.7%を占めるとされる<sup>1)</sup>。點頭てんかん発作が起きると多くの患児は著しい精神運動発達の退行を示すので、一部では破局性てんかんとも呼ばれている<sup>2)</sup>。また、てんかん性脳症という概念も本てんかんを中心にできあがってきた。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、より全体的または選択的となることがあり、発症時の重症度もさまざまである」とされる<sup>3)</sup>。點頭てんかんは、小児期の難治性てんかんの中でも最も治療の難渋するてんかんのひとつであるが、必ずしも治療手段が明確となっているわけではない<sup>4)</sup>。1950年代から現在までいまだに副腎皮質刺激ホルモン（adrenocorticotrophic hormone：ACTH）療法が最も有効性の高い治療法として、第1選択薬として世界的に使用されている。しかしながらACTH療法が無効の場合には決め手となる治療手段は確定していない<sup>5)</sup>。東京女子医科大学病院小児科では、1970年代より點頭てんかんの治療に取り組んできたので、その歴史から最近の取り組みまで概説して、どのように點頭てんかんを治療してその発達の退行より患児を守っていけるか考察したい。

### 點頭てんかんの疾患概念

點頭てんかんは別名West症候群とも呼ばれるが、その名称は1841年に英国医師Westが、Lancetに初めてその臨床像の詳細を報告したことに由来する<sup>6)</sup>。欧米ではinfantile spasms（乳児攣縮）とも呼ばれる。発症前の発達は、重度の遅れが存在する場合から正常発達までさまざまである。好発年齢は乳児期であり、幼児期以降に発症することはない。その発作は特異であり、坐位や立位では頭部を一瞬垂れることから、點頭てんかん発作と呼ばれてきた。欧米では、イスラム教の礼拝に似ていることよりsalaam発作とも呼ばれたこともあった。以前はミオクロニー発作に分類されたり、強直発作に近いということで強直 spasms と呼ばれたりした時期もあったが、最近では独立した発作型概念として「てんかん性 spasms（epileptic spasms：ES）」として分類されるようになった<sup>7)</sup>。脳波所見も特徴的で、Gibbsらにより「ヒプスアリスミア」と命名された特異な発作間欠期脳波を呈する。発作予後、知的予後

は不良とされ、急速な精神運動発達の停止や退行は不可逆性の場合が多い。

### 1. 診断基準

①シリーズ形成性のES、②脳波上のヒプスアリスミア、③精神運動発達の停止、退行を3主徴とする特異なてんかん症候群であり、以下にその詳細を述べる<sup>8)</sup>。

1) 発症年齢：好発年齢は生後3～11ヵ月で2歳以上の発症はまれである。

2) てんかん発作型：覚醒直後に好発するESで、約5～40秒周期（約10秒程度が多い）で出現する極短時間の四肢の筋攣縮（坐位では一瞬の頭部前屈を伴う）が特徴である。ESはその体幹の動きの方向より①屈曲型（全体の34%）、②伸展型（同25%）、③混合型（同42%）、④非対称型（同1%＜）に分類される。また四肢の動きに注目して①対称型、②非対称型/非同期型、③焦点型、④部分発作と併存型、⑤微細型、⑥短時間の脱力先行型、⑦非臨床型などに分類される場合もある<sup>9)</sup>。ひとつのシリーズ形成の中で、ESは開始当初より時間と共に徐々にその強さを減じて徐々に消失する。治療の過程や年齢を経ると単発のESが混在してくることがある。

3) 脳波所見：ヒプスアリスミアと呼ばれる無秩序な高振幅徐波と棘波から構成される異常脳波でその詳細は検査所見で既述する。

4) 精神運動発達：ESの発症と前後して精神運動発達の停止とその後に退行がみられる。

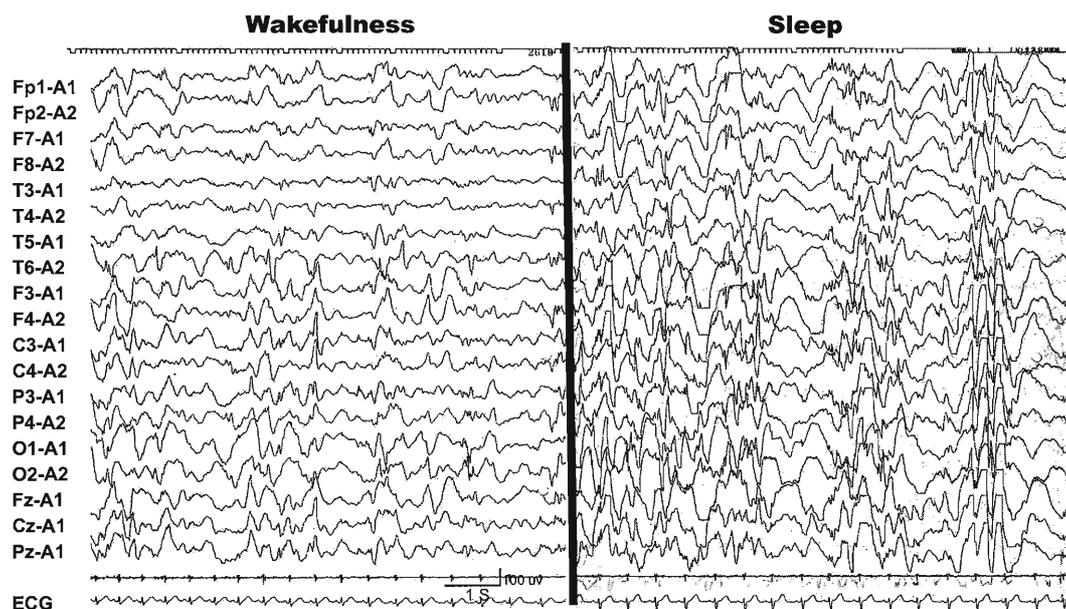
1)～4)の条件を満足する必要がある。最近では上記の内一つ、二つ欠如する非典型例の報告がみられる。そのためOsbornらは国際的な研究調査より、脳波の特徴のみ欠如するものをinfantile spasms、West症候群はヒプスアリスミアを伴うinfantile spasmsと定義し、infantile spasmsでも単発のESを呈するものをinfantile spasms：single-spasm variantと分類することを提唱している<sup>10)</sup>。

### 2. 鑑別疾患

乳児期に生ずるてんかん発作や不随意運動発作などが鑑別疾患となる。また関連疾患として新生児期より発症し、生後3～4ヵ月以降に點頭てんかんに変容してくる大田原症候群も存在する。

### 3. 成因

點頭てんかんの特徴として多種多様な成因を背景として発症する。現在、発症までの発達が正常であり、脳画像所見を含む各種検査で異常がない①潜因性群と、②さまざまな異常の存在する症候性群に二



**Fig. 1** Typical electroencephalography (EEG) pattern of hypsarrhythmia

The patient was a 3-month-old boy with symptomatic infantile spasms. Two weeks after the onset of epileptic spasms, a routine EEG showed a typical hypsarrhythmic EEG pattern during wakefulness and sleep.

分類されており、後者が全体の70~80%を占める。症候性の成因として新生児低酸素性虚血性脳症、染色体異常症、先天奇形症候群、脳血管障害、結節性硬化症、未熟児傍側脳室白質軟化症、出血などがあげられている<sup>11)</sup>。最近、原因不明とされてきた一部症例にARX, STK9/CDKL5, SPTAN1, STXBP1などの遺伝子変異が発見されてきている<sup>12)</sup>。また点頭てんかんの中で特異な成因としてAicardi症候群があり、①女兒、②脳梁欠損（傍側脳室異所性灰白質、全般性皮質形成異常）、③多発性網膜異常（脈絡膜、網膜小窩）、④脊椎、肋骨の奇形、を合併する<sup>13)</sup>。

#### 4. 検査所見

##### 1) 脳波所見

###### (1) 発作間欠期所見

ヒプスアリスミア自体は、覚醒時よりNREM (non-rapid eye movement) 睡眠時によくみられるが、てんかん波はむしろ覚醒時の方が出現しやすいとされる (Fig. 1)。ヒプスアリスミアの連続性は覚醒時と睡眠第I期に最もよく見られ、睡眠第II~III期に減少するとされる。睡眠第II~III期には間欠性に出現する<sup>14)</sup>。ヒプスアリスミアの局在優位性については明らかでないものが最も多く、次いで後頭優位であり、前頭優位なものはまれで、1歳以降にのみ認められるとされる。左右半球の同期性については、年齢を経るにつれて同期しやすくなり、逆に睡眠段

階が進むにつれて非同期性になりやすいとされる。一側優位性や焦点性が存在するヒプスアリスミアは、症候性成因を強く示唆するとされる。ヒプスアリスミアが左右同期性で、より秩序だって出現する場合を典型ヒプスアリスミア（通常左右非同期で無秩序に出現する）と区別して非典型あるいは修正ヒプスアリスミアと呼ぶ場合もある。最近ではこの発作間欠期脳波異常のヒプスアリスミア自体を非けいれん性発作重積症（電氣的脳症）と解釈する専門医が多くなっており、その意味ではES出現前より退行が始まる理由としてヒプスアリスミアが先行するためと考えられている<sup>15)</sup>。

###### (2) 発作時脳波所見

その脳波上の形態より①速波群発、②高振幅徐波発射、③低振幅化に分類され、この順に頻度が高いとされている<sup>16)</sup>。

###### 2) 頭部CT, MRI 所見

成因により特徴的な所見を呈する。結節性硬化症では、頭部CT検査で脳室周囲石灰化、MRIでは多発性の皮質下結節が描写される。また大脳形成異常として皮質異形性、片側巨脳症などもある。

###### 3) その他

成因で述べたようにさまざまな原因疾患を基盤として発症するので染色体検査、代謝異常検査、髄液乳酸、時に遺伝子検査などが必要となる。

**Table 1** Efficacy of antiepileptic drugs for infantile spasms

Drugs	Short-term effect (%)
Valproic acid	22-50
Nitrazepam	20-82
Clonazepam	25-26
Vitamin B6	3-29
Zonisamide	20-36
Topiramate	33-50
Lamotrigine	15-29
TRH	47-54
Gamma-globulin	26-82
Vigabatrine	23-100
Ketogenic diet	40-60
ACTH	54-100

From Frost JD, Hrachovy RA, infantile spasms 2003<sup>19)</sup>

## 5. 治療

第1選択薬は日本ではいまだに ACTH 治療であるが、バイガバトリン (vigabatrin : VGB) が入手できる EU 諸国では VGB が第1選択薬となっている<sup>17)</sup>。日本においても ACTH 治療は副作用も多いため、まず副作用のより少ないゾニサマイド (zonisamide : ZNS) やビタミン B6 大量療法が最初に試みられている<sup>18)</sup>。Table 1 に現在までに試みられた各種治療法による有効率を示すが、その多くが後方視的研究や open 研究のため有効率に大きな差異が認められる<sup>19)</sup>。ACTH 療法も、日本、欧州では合成 ACTH が北米では天然 ACTH が使用されているため単純な比較も困難な場合もあるが有効率としては最も高いとされている。しかしながらその副作用も高率のため、その副作用を軽減するために日本では ACTH 少量療法 (0.015~0.005 mg/kg) が行われているのが現状である<sup>20)21)</sup>。また頭部画像診断で局在性皮質脳異形性や片側巨脳症が存在し、切除可能な場合にはてんかん外科治療も行われている<sup>22)</sup>。

## 6. 予後

生命予後では、成人期までに 30~35% が死亡するとされている。その多くは重篤な基礎疾患、重度の精神遅滞、運動麻痺を合併している患児である<sup>23)</sup>。発達予後に関しては、正常知能は 10~20% にすぎず、70~90% で中等度以上の知的障害を残し、30% で自閉症を合併する。また脳性麻痺等の運動障害が約 40% も認められる。発作予後では、6~10 歳時点で 50~90% で何らかの発作が残存し、Lennox-Gastaut 症候群への移行は 10~50% に達するとされる<sup>8)</sup>。

## 點頭てんかんの治癒を目指して

點頭てんかんの最も深刻な点は、その重篤なてんかん性脳症の存在である。點頭てんかん発作が始まると必ず、数日より数週間の単位で笑わなくなる、不機嫌になる、首のすわりがなくなる、坐位ができなくなるなど今まで獲得していた発達が退行する。一部では點頭てんかん発作が始まる前より退行を生ずる場合もある。退行の原因としては前述したように點頭てんかん発作そのものよりヒプスアリスミアそのものが電氣的発作現象であり一種の電氣的重積症が 24 時間持続しているという考え方が専門医の間では主流である。點頭てんかん発作初発前よりこのヒプスアリスミアは存在すると考えられるので妥当と考えられる。點頭てんかん発症後 1 ヶ月以内に治療を開始しないとその後の精神運動発達予後は不良であるという研究があるように脳の不可逆性変化が起こる前に有効な治療をなるべく早く開始する必要がある。そのためには點頭てんかん発作が疑われたら早急に専門医に紹介する必要がある<sup>24)</sup>。

この電氣的重積症がてんかん性脳症の大きな原因とすると、治療の本質はこの脳波異常そのものを抑制することである。しかしながら、多くの抗てんかん薬では 10~30% の短期効果しか得られないのが現状である (Table 1)。そのためにさまざまな特殊治療法が考案されてきたが、いまだに ACTH 治療の有効性に勝る治療法がないのが現状である。しかしながら最近ケトン食療法の導入、てんかん外科治療法が ACTH 治療抵抗例に試みられ高い有効性が示されてきている。下記に最近の ACTH 療法、食餌療法、外科的治療について概説する。

### 1. ACTH 治療あるいは経口ステロイド療法

1958 年に Sorel により初めて ACTH 療法が點頭てんかんに有効であることが報告され、以後、さまざまな研究が行われてきた。米国では天然 ACTH 治療薬が高価なため、また韓国では入手できないため経口ステロイドが使用されているが、有効性は ACTH よりやや劣るようである<sup>25)26)</sup>。ACTH 療法の有効性は高いが、欠点として副作用が多い、長期の入院治療が必要な点 (米国では家庭で筋注している) である。日本で使用されている合成 ACTH は米国で使用されている天然 ACTH に比較し、副作用が強いためにその軽減の目的で、最近 ACTH の少量療法や隔日 ACTH 療法などの工夫がなされている。われわれは、従来 0.25 mg/日あるいは 0.025 mg/kg 使用されていたものを 0.005 mg/kg/日に減量して

Table 2 Efficacy of ketogenic diet therapy for infantile spasms

Eun SH et al. Brain Dev 2006 <sup>27)</sup>
Ketone ratio: 4 : 1-3 : 1 ketone milk
Subjects: 43 cases of infantile spasms (age, 18.6±8.2 months) who did not respond to vigabatrin (VGB) and high-dose prednisolone
Effect at 3 months: spasm free, 34.9 %; >90 % reduction, 69.8 %
Hong AM et al. Epilepsia 2010 <sup>28)</sup>
Ketone ratio: 3 : 1 or 4 : 1 ketone milk
Subjects: 104 cases of patients with infantile spasms (age, 1.2±0.1 years) who did not respond to VGB, high-dose prednisolone, or adrenocorticotropic hormone
Effect (N = 104) at 3 months: spasm free, 18 %; >90 % reduction, 38 %
N = 18 who were started on a ketogenic diet; spasm free, 56 %

も有効性は変わらないことを証明した。またわれわれの施設では ACTH の step-up 増量法を行っており (0.005 mg/kg で開始し, 効果不十分な場合 0.025 mg/kg に増量), 副作用の軽減, 特に脳退縮による硬膜下出血などの頻度を軽減できる可能性がある<sup>20)</sup>。

## 2. ケトン食治療

ケトン食療法 (ketogenic diet : KD) は, 小児期の難治性てんかんに対する非薬物的治療法であり, 一時さまざま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, 韓国でよく使用されている。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により米国, 韓国で点頭てんかんに試みられその有効性が見直されてきている<sup>27)28)</sup>。有効率は, 一部のオープン研究では 60% 前後と ACTH と遜色ないところまできている (Table 2)。またわれわれの施設においても ACTH 不応性の点頭てんかんにこのケトンミルクで発作抑制が得られており有望な治療法と考えられた<sup>29)</sup>。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。古典型 KD (classical KD) は現在も最もよく使用されている KD であり, 脂質に対する炭水化物と蛋白質を合わせた重量の比率を 4 対 1 ないし 3 対 1 とした組成とし, 総熱量を約 75%, 水分量を約 80~90% に制限する。糖質を厳格に制限するため, 使用中の抗てんかん薬を含む内服薬自体に糖質成分が含有されている場合には含有されていない剤型等に変更する。また, ビタミンおよびカルシウムが不足するため, 総合ビタミン薬およびカルシウム薬を処方する。48 時間前後の絶食期間の後にケトン食を開始し, 1~2 日以内に全量を摂取できるようにする方法が一般的である<sup>30)</sup>。1998 年の Vining らに

よる多施設共同前方視的研究においては, 4 対 1 ケトン食療法の開始 3 ヶ月後および 1 年後の効果は, 発作消失が各々 51 名中 6 名 (12%) および同 5 名 (10%), 90% 以上の発作減少が各々計 15 名 (25%) および計 11 名 (22%), 50% 以上の発作減少が各々計 28 名 (54%) および計 20 名 (40%) であった<sup>31)</sup>。2003 年の Cochrane レビューでは無作為化比較試験がないために信頼できるエビデンスはないと結論づけられていたが<sup>32)</sup>, 2008 年に Neal らによる無作為化比較試験によりその有効性が証明された<sup>33)</sup>。KD の副作用としては胃腸障害が多く, 他に脱水, 低血糖, 電解質異常, 高脂血症, 高尿酸血症, 腎結石, 成長障害等があげられている。

## 3. てんかん外科手術, 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期の難治性てんかん, さらに乳幼児期の難治性てんかんへと適応拡大が進んできた。特に乳幼児期の難治性てんかんの一部は北米で破局性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 positron emission tomography (PET), single photon emission computed tomography (SPECT), magnetoencephalography (MEG) などの脳機能画像の進歩により点頭てんかんの一部では局在性脳異型性の存在や半球巨脳症の存在が明らかになり, 皮質切除術, 半球切除術が積極的に行われている<sup>34)~36)</sup> (Table 3)。点頭てんかんの患者では ACTH 療法が著効して点頭てんかん発作やヒプスアリスミアが消失してもその後, しばらくして焦点性てんかん波や治療抵抗性の複雑部分発作が出現してくる症例も存在する<sup>37)</sup>。しかしながら皮質切除術の発作抑制率は必ずしも高くなく, 発作抑制率が高

Table 3 Surgical treatment for infantile spasms

● Corpus callosotomy (CC) (Baba H. 2012) <sup>36)</sup>		
N=51 (CC at a mean age of 24.4 months)		
Spasm free: 17 (33.3 %); >80 % reduction: 10 (19.6 %); >50 % reduction: 13 (25.8 %); no change: 11 (21.6 %)		
● Corticectomy/hemispherectomy		
1) Shewmon DA et al. 1997 <sup>34)</sup>		
N=28		
Spasm free or residual rare spasms: 14 (50 %); residual frequent spasms: 8 (29 %); between the former two conditions: 6 (21 %)		
2) Jonas R et al. 2005 <sup>35)</sup>		
% Seizure free	At 1.0 years	At 5.0 years
(1) Active IS group (N=35)	62.5 %	44.0 %
(Age at surgery, 1.2±1.0 years*)		
(2) Treated IS group (N=41)	80.0 %	36.4 %
(Age at surgery, 3.3±3.4 years**)		

\*\*\*56.5 % and 54.3 % of the active and treated IS groups underwent hemispherectomy.

い研究では半球切除術が選択されている場合が多いようである<sup>35)</sup>。多くの点頭てんかん症例では頭部MRIで明らかな異常を見いだせない皮質異型性一型が多く、非常に広汎なてんかん原生焦点が一側半球に存在する可能性が指摘されている。また両側半球にてんかん原生が存在する切除術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。また最近では、より侵襲の少ないVNSが導入されているが、点頭てんかん発作に関する適応は定まっていない。

#### おわりに

小児期の難治性てんかんの多くは「てんかん性脳症」と呼ばれる特殊な臨床・脳波病態を呈する。特に乳児期に好発する点頭てんかんは、その中で最も頻度が多く、診断、治療の遅れが重大な不可逆性脳障害を引き起こすので注意が必要である。

好発年齢(生後3~11ヵ月)、覚醒直後に好発する数秒おきに繰り返す四肢のスパズムス(シリーズ形成するES)、坐位では点頭、精神運動発達の停滞、退行(初期には笑いが消えたり、不機嫌になる)、脳波検査でヒプスアリスミアと呼ばれる高度の脳波異常より診断される。治療の中心は、薬物治療であるが、発症後1ヵ月以内に治療を開始しないと知的予後は不良といわれているように早急に治療開始が必要である。ACTH療法が最も有効率が高く、次いでVGB、各種抗てんかん薬であるが、最近、KD、てんかん外科治療も一部の例で試みられている。発作抑制の有無が長期の予後に重要であるので、ACTH治療無効の場合には、KDやてんかん外科治療も積極的に導入して、てんかん発作抑制に努める必要がある。

開示すべき利益相反状態はない。

#### 文 献

- 1) Oka E, Ohtsuka Y, Yoshinaga H et al: Prevalence of childhood epilepsy and distribution of epileptic syndromes: a population-based survey in Okayama, Japan. *Epilepsia* **47**: 626-630, 2006
- 2) Shields WD: Catastrophic epilepsy in childhood. *Epilepsia* **41** (Suppl 2): S2-S6, 2000
- 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) Hancock EC, Osborne JP, Edwards SW: Treatment of infantile spasms. *Cochrane Database Syst Rev* **6**: CD001770, 2013
- 5) Lux AL, Edwards SW, Hancock E et al: The United Kingdom Infantile Spasms Study comparing vigabatrin with prednisolone or tetracosactide at 14 days: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* **364**: 1773-1778, 2004
- 6) Lux AL: West & son: the origins of West syndrome. *Brain Dev* **23**: 443-446, 2001
- 7) 小国弘量: てんかん性スパズムスの臨床と神経生理学的考察. *東女医大誌* **83**: E2-E8, 2013
- 8) Hrachovy RA, Frost JD Jr: Infantile spasms. *Handb Clin Neurol* **111**: 611-618, 2013
- 9) Watanabe K, Negoro T, Okumura A: Symptomatology of infantile spasms. *Brain Dev* **23**: 453-466, 2001
- 10) Lux AL, Osborne JP: A proposal for case definitions and outcome measures in studies of infantile spasms and West syndrome: consensus statement of the West Delphi group. *Epilepsia* **45**: 1416-1428, 2004
- 11) Osborne JP, Lux AL, Edwards SW et al: The underlying etiology of infantile spasms (West syndrome): information from the United Kingdom Infantile Spasms Study (UKISS) on contemporary causes and their classification. *Epilepsia* **51**: 2168-2174, 2010

- 12) **Otsuka M, Oguni H, Liang JS et al:** STXBP1 mutations cause not only Ohtahara syndrome but also West syndrome—result of Japanese cohort study. *Epilepsia* **51**: 2449–2452, 2010
- 13) **Aicardi J:** Aicardi syndrome. *Brain Dev* **27**: 164–171, 2005
- 14) **Watanabe K, Negoro T, Aso K et al:** Reappraisal of interictal electroencephalograms in infantile spasms. *Epilepsia* **34**: 679–685, 1993
- 15) **Lux AL:** Is hypsarrhythmia a form of non-convulsive status epilepticus in infants? *Acta Neurol Scand* **115**: 37–44, 2007
- 16) **Vigevano F, Fusco L, Pachatz C:** Neurophysiology of spasms. *Brain Dev* **23**: 467–472, 2001
- 17) **Dulac O, Bast T, Dalla Bernardina B et al:** Infantile spasms: toward a selective diagnostic and therapeutic approach. *Epilepsia* **51**: 2218–2219; author reply 2221, 2010
- 18) **Yanagaki S, Oguni H, Yoshii K et al:** Zonisamide for West syndrome: a comparison of clinical responses among different titration rate. *Brain Dev* **27**: 286–290, 2005
- 19) **Frost JD, Hrachovy RA:** Infantile spasms: diagnosis, management and prognosis. Kluwer Academic Publishers, Boston (2003)
- 20) **Oguni H, Yanagaki S, Hayashi K et al:** Extremely low-dose ACTH step-up protocol for West syndrome: maximum therapeutic effect with minimal side effects. *Brain Dev* **28**: 8–13, 2006
- 21) **Yanagaki S, Oguni H, Hayashi K et al:** A comparative study of high-dose and low-dose ACTH therapy for West syndrome. *Brain Dev* **21**: 461–467, 1999
- 22) **Chugani HT, Asano E, Sood S:** Infantile spasms: who are the ideal surgical candidates? *Epilepsia* **51** (Suppl 1): 94–96, 2010
- 23) **Autry AR, Trevathan E, Van Naarden Braun K et al:** Increased risk of death among children with Lennox-Gastaut syndrome and infantile spasms. *J Child Neurol* **25**: 441–447, 2010
- 24) **小国弘量:** 【てんかんの診断と連携—プライマリ・ケア医に求められるてんかん診療—】 どのような場合に小児神経科専門医に紹介すべきか? *治療* **94**: 1703–1708, 2012
- 25) **Chellamuthu P, Sharma S, Jain P et al:** High dose (4 mg/kg/day) versus usual dose (2 mg/kg/day) oral prednisolone for treatment of infantile spasms: an open-label, randomized controlled trial. *Epilepsy Res* **108**: 1378–1384, 2014
- 26) **Arya R, Shinnar S, Glauser TA:** Corticosteroids for the treatment of infantile spasms: a systematic review. *J Child Neurol* **27**: 1284–1288, 2012
- 27) **Eun SH, Kang HC, Kim DW et al:** Ketogenic diet for treatment of infantile spasms. *Brain Dev* **28**: 566–571, 2006
- 28) **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
- 29) **Hirano Y, Oguni H, Shiota M et al:** Ketogenic diet therapy can improve ACTH-resistant West syndrome in Japan. *Brain Dev* **37**: 18–22, 2015
- 30) **伊藤 進, 小国弘量:** 【てんかんの新しい治療】小児難治性てんかんに対するケトン食療法 「最後の選択肢」から「早期からの選択肢」へ. *Brain Nerve* **63**: 393–400, 2011
- 31) **Vining EP, Freeman JM, Ballaban-Gil K et al:** A multicenter study of the efficacy of the ketogenic diet. *Arch Neurol* **55**: 1433–1437, 1998
- 32) **Parmar MS:** Kidney stones, carbonic anhydrase inhibitors, and the ketogenic diet. *Epilepsia* **44**: 735, 2003
- 33) **Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH et al:** The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* **7**: 500–506, 2008
- 34) **Shewmon D, Shields W, Sankar R et al:** Follow-up on infants with surgery for catastrophic epilepsy. *In Paediatric epilepsy syndromes and their surgical treatment* (Tuxhorn I, Holthausen H, Boenigk H eds), pp513–525 (1997)
- 35) **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
- 36) **Baba H:** Surgical and developmental outcome after callosotomy for West syndrome without resectable MRI lesion: Surgical timing and prevention of developmental delay. *In International Symposium on Surgery for Catastrophic Epilepsy in Infants (ISCE), The 14th annual meeting of ISS: 92* (2012)
- 37) **Fujii A, Oguni H, Hirano Y et al:** A long-term, clinical study on symptomatic infantile spasms with focal features. *Brain Dev* **35**: 379–385, 2013