

---

## 症例報告

---

### ゾニサミドが著効した軽症 PVL (periventricular leukomalacia) 関連性 West 症候群の 1 例

奈良県立医科大学小児科学教室

柴田 真理, 山田 佳世, 吉岡 章, 嶋 緑 倫

奈良県立医科大学附属病院周産期医療センター新生児集中治療部門

道之前 八重, 高橋 幸博

#### SUCCESSFUL TREATMENT WITH ZONISAMIDE IN A CASE OF WEST SYNDROME RELATED TO MILD PERIVENTRICULAR LEUKOMALACIA

MARI SHIBATA, KAYO YAMADA, AKIRA YOSHIOKA and MIDORI SHIMA

*Department of Pediatrics, Nara Medical University*

YAE MICHINOMAE and YUKIHIRO TAKAHASHI

*Division of Neonatal Intensive Care, Center of Perinatal Medicine, Nara Medical University Hospital*

Received July 4, 2008

*Abstract* : We report the case of a ten-month-old male, the second baby of twins. He was delivered by caesarian section at a gestational age of 28 weeks and 5 days because of maternal infection and uncontrolled tocolysis. His birth weight was 1,390g. Post-natal respiratory care was required for respiratory distress syndrome. Group B Streptococcal (GBS) sepsis was diagnosed at birth and the patient was treated intensively with antibiotics. Cranial CT and magnetic resonance examination indicated irregularities consistent with periventricular leukomalacia (PVL) on the right anterior lateral horn and in the periventricular area. He had a febrile convulsion at the age of ten months, and bilateral parieto-occipital multi-spikes and hypsarrhythmia were evident on electroencephalogram (EEG) 10 days after the seizure. Valproic acid (VPA) was prescribed for the prevention of attacks, but further infantile spasms occurred after 5 days. Convulsions increased with series formation, and retardation of development was also noted. He was admitted to our hospital with the diagnosis of West syndrome. Increased doses of VPA and high doses of vitamin B6 (VB6) were administered without clinical benefit. In view of the clinical deterioration, Zonisamide (ZNS) was additionally prescribed. Eleven days after the initiation of ZNS treatment, the spasms disappeared, and the hypsarrhythmia and irregular spike and wave complex patterns on EEG were resolved. The effects of therapy with Zonisamide in West syndrome following PVL deserve wider discussion.

---

**Key words :** twins, GBS sepsis, periventricular leukomalacia, West syndrome, Zonisamide

## 緒 言 症 例

新生児医療の進歩により早産児の救命は飛躍的に向上したが、その一方で、低出生体重児の神経学的後遺症である脳室周囲白質軟化症(periventricular leukomalacia: PVL)が増加し、脳性麻痺の主たる原因となっている。1998年に報告されたPVLの全国調査では在胎週数33週以下の児の約8%にPVLが発症している<sup>1)</sup>。PVLの神経学的後遺症は、両麻痺や四肢麻痺などの運動麻痺のほか、認知機能障害などの精神発達障害、外斜視などの視覚障害、およびてんかんである<sup>2)</sup>。PVLに合併するてんかんは、部分てんかんや全般てんかんをはじめとしてさまざまな病型がみられるが<sup>3)</sup>、中でもWest症候群は、児の精神発達予後に影響することが多い。PVLに合併するWest症候群の脳波およびMRI画像との関連はOkumuraらにより詳細に検討され、特異的な脳波像が観察されたあとヒプスアリスミアに移行することが報告されている<sup>4)</sup>。

West症候群は、乳児期発症の代表的な難治性てんかんで、シリーズ形成を伴うけいれん発作(spasm)、ヒプスアリスミアと呼ばれる特徴的な脳波像および精神運動発達遅滞を3主徴とするが、その原因として、発症前の発達歴には異常がなく、身体所見や脳の画像診断でも異常のない潜在性と、なんらかの基礎疾患に続発する症候性へと分類される<sup>5)</sup>。治療は、従来からACTH療法が基本とされているが、副腎機能抑制や脳萎縮などの副作用が危惧されることから、ビタミンB6(VB6)をはじめ、バルプロ酸(VPA)やγグロブリン療法、クロナゼパム(CZP)など種々の薬剤も検討されてきた。しかしながら、症候性のWest症候群は治療抵抗性が強く治療に難渋することが多い。また、発作が抑制されない場合はLennox-Gastaut症候群へと移行し重度の精神運動発達障害を残す。

我々は、極低出生体重児として出生し、CT/MRIの画像検査でPVLと診断された患児に、両側頭頂・後頭部の(多)棘徐波複合(P-OSpW)とhypsarhythmiaの脳波異常が出現後、Spasmsを発症したWest症候群の1例を経験した。本症例ではVB6およびVPAが無効であったが、ゾニサミド(ZNS: 1,2-benzisoxazole-3-methanesulfonamide)が著効した。自験例の臨床像を報告するとともにPVLに合併するWest症候群に対するZNSの治療効果について文献的考察を加えた。

10か月の男児。

主訴：けいれん発作。

家族歴：特記すべきことなし。

妊娠・分娩歴：母親は体外受精・胚移植法(IVF-ET)で患児を妊娠した。2絨毛膜2羊膜性双胎で、母親は妊娠中に臍培養でB群溶連菌(GBS)が検出され加療を受けている。在胎28週5日に母体感染徴候が増強し、切迫早産管理が困難となったため緊急帝王切開術にて双胎の第2子として出生した。

現病歴：出生体重1,390g。Apgar score 1分値7点、5分値8点であった。呼吸窮迫症候群(RDS)を発症し、直ちに当院NICUに入院した。出生時から第1子(出生体重は1,444g)とともに感染徴候がみられ、また両児の臍帯血および全身からの各種培養検査でGBSが検出されたため、GBS敗血症の合併と診断し、抗生物質治療を開始し改善した。また、動脈管開存症のためインドメタシン投与を2回行なった。その後、日齢32まで呼吸管理を行った。GBS敗血症は、その後二度反復した。生後2か月時の頭部エコーで左右上衣下に多嚢胞がみられ、頭部MRIではT2強調画像にて右側脳室頭部に軽度の異常高信号を、またCT検査では左右側脳室前角の外側にそれぞれ直径3mm程度の嚢胞様の低吸収域と両側側脳室壁の軽度不整を認めいずれもPVLを疑う所見であった。病状が安定したことから日齢109に退院した。NICU退院後の発達歴は、定頸が4か月および這い這いが9か月であった。生後10か月時、39℃の発熱に伴う左右対称性の全般的強直間代性痙攣が、数分間持続した。発熱は3日間持続し、解熱後全身に紅斑が出現し、突発性発疹と診断した。発作10日後の脳波で、覚醒期に頭頂葉から後頭葉を焦点とする棘波と棘徐波複合、また睡眠期に高振幅徐波を伴う多棘徐波複合が周期性にみられヒプスアリスミアの所見であった(Fig. 1)。また、それまでできていた動作ができなくなり、発達の退行がみられた。Spasmsはなかったが、脳波からWest症候群の発症が危惧され、家人にSpasmsの臨床症状について説明し、VPA(12.5 mg/kg/day)の投与を開始した。VPA開始5日後、腹這いになっている際に、突然一点凝視を伴う頭部前屈発作が出現し、その後シリーズ形成を伴って反復した。また坐位にしたところ、頭部前屈発作に加えて両上肢挙上発作もみられた。そのため、同日West症候群の診断で小児科病棟に入院した。

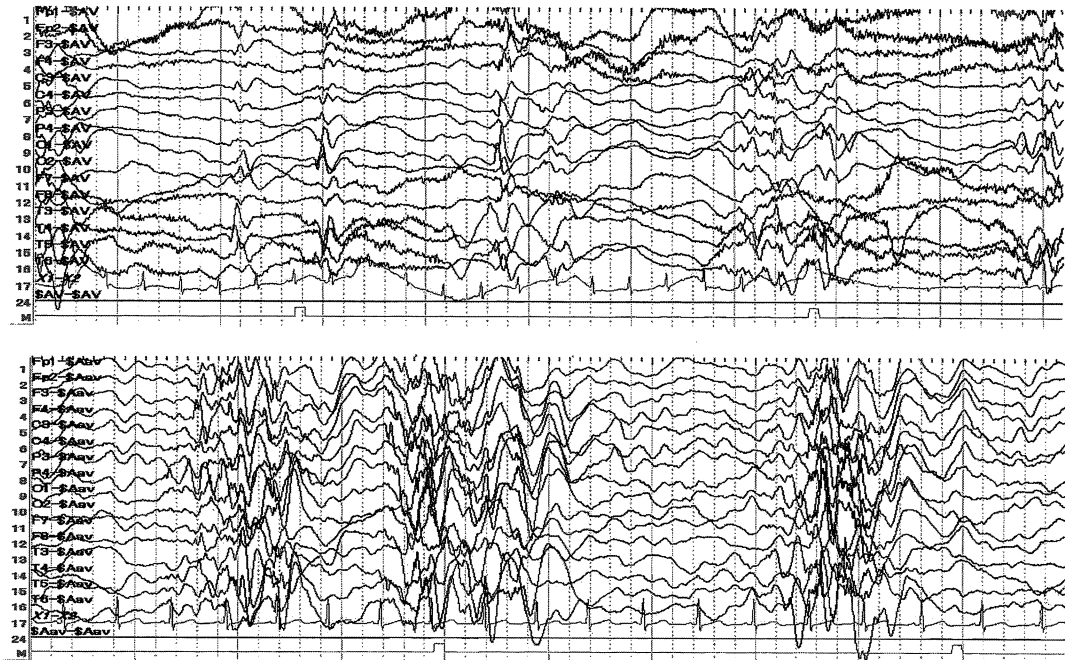


Fig. 1. EEG findings before the onset of WEST syndrome  
 The upper part ; Spike and spike/wave complex appeared in parieto-occipital region during the awake phase.  
 The lower part ; Hypsarrhythmia characterized by multi-spike and high voltage slow wave periodically appeared during the sleep phase.

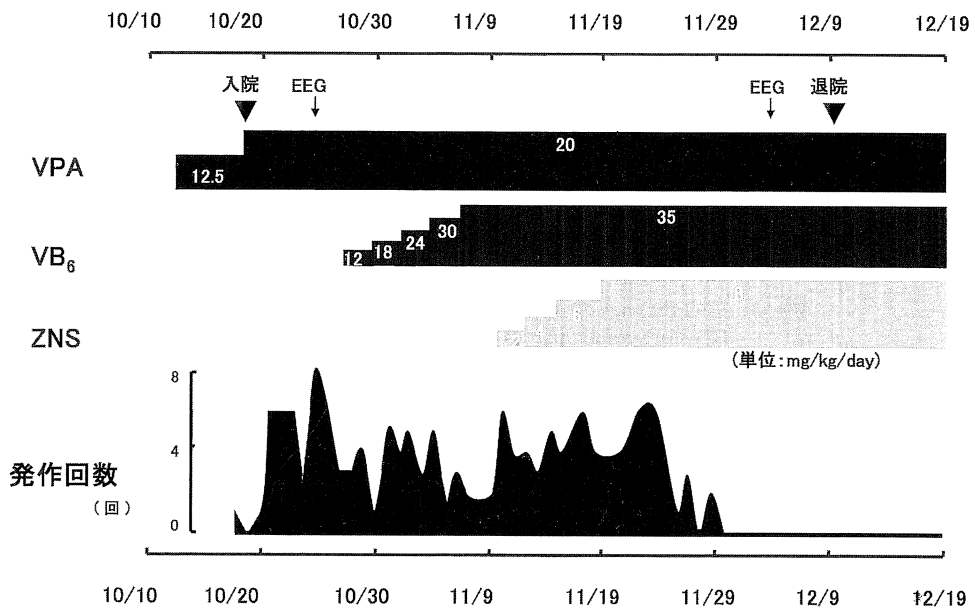


Fig. 2. Clinical course after the admission

Table 1. Laboratory findings on admission

| 末梢血液 |                              | 血液生化学   |                        |
|------|------------------------------|---------|------------------------|
| RBC  | $4.94 \times 10^6$ / $\mu$ L | CRP     | 0.2 mg/dL              |
| Hb   | 13.7 g/dL                    | GOT     | 33 IU/L                |
| Ht   | 40.2 %                       | GPT     | 16 IU/L                |
| MCV  | 81.4 fL                      | LDH     | 285 IU/L               |
| MCH  | 27.7 pg                      | BUN     | 14 mg/dL               |
| MCHC | 34.1 %                       | Cr      | 0.2 mg/dL              |
| WBC  | 11600 / $\mu$ L              | Glu     | 90 mg/dL               |
| St   | 2%                           | Na      | 140 mEq/L              |
| Seg  | 41%                          | K       | 4.6 mEq/L              |
| Lym  | 45%                          | Cl      | 105 mEq/L              |
| Eos  | 4%                           | Ca      | 10.1 mg/dL             |
| Bas  | 1%                           | Pi      | 5.4 mg/dL              |
| Mon  | 7%                           | T-Bil   | 0.4 mg/dL              |
| Pit  | $359 \times 10^3$ / $\mu$ L  | VPA血中濃度 | 80.3 $\mu$ g/mL        |
|      |                              | 一般検尿    | 蛋白(-)<br>潜血(-)<br>糖(-) |
|      |                              | 尿沈渣     | 異常なし                   |
|      |                              | 頭部MRI   | 異常なし                   |



Fig. 3. EEG findings 25 days after the zonisamide start.  
Hypsarrhythmia patterns, spike/wave complex disappeared.

入院時現症:身長 67.7cm, 体重 7,929g, 体温 36.9°C, 脈拍 138/分, 呼吸数 60/分. 心音整で, 肺音清, ラ音聴取せず. 大泉門膨隆なし. 項部硬直なし. 腱反射正常で病的反射なし. 遠城寺式発達検査で発達指数は 59.7 で軽度の精神運動発達遅滞を示した.

入院時検査成績:検査所見を Table 1 に示す. 末梢血液, 血液生化学検査および尿所見に異常はなかった.

VPA の内服を開始後 6 日目であるが, VPA 血中濃度は 80.3 $\mu$ g/ml に達していた. 生後 11 か月時の頭部 MRI では生後 2 か月に疑われた PVL 所見は消失し, その他明らかな異常所見はなかった.

入院後経過 (Fig. 2)

入院時から VPA を 20 mg/kg/day に増量し血中濃度は 90 $\mu$ g/ml に達したが, 発作回数はむしろ増加した. 入

院 1 週間後の脳波にも改善がなく、入院 9 日目から VB6 を追加し、徐々に増量した。発作回数は一旦減少したものの再度増加したため、VB6 を 35 mg/kg/day まで増量したが、症状および脳波は改善しなかった。そこで、両親と相談の上、入院 22 日目から ZNS を投与した。2 mg/kg/day から開始し、入院 33 日目に 8 mg/kg/day に増量した。増量後 7 日目、ZNS 血中濃度が 10 $\mu$ g/ml に達した頃から発作が減少し、入院 43 日目には発作は完全に消失した。発作消失に伴い活動性も高まり、よく笑うようになった。ZNS 開始後 25 日目の脳波では基礎波が出現し、ヒプスアリスミア、棘波および棘徐波複合はみられなくなった (Fig. 3)。その後も発作はなく入院 53 日目に退院した。退院前の発達指数は 55 と入院時よりも一旦低下していたが、退院後すぐに坐位が可能となり、退院 1 か月後にはつかまり立ちも可能となった。その後も発作はなく、脳波異常も認めていないが、発達指数 70 (3 歳 11 か月現在) と軽度の精神発達遅滞を認めている。

## 考 察

PVL は、主に早産・低出生体重児に発症することから、発達期の脳血管系の未熟性素因に加え、胎児・新生児期の低酸素血症や脳循環の変化、炎症などの要因が加わって発症すると考えられている<sup>6,7)</sup>。頭部エコー、CT および MRI などの画像所見および臨床症状などから総合的に評価して診断されるが、画像所見が特に重要である。1996 年に行なわれた PVL の全国調査では頭部エコーで発見されたものは 4.8-4.9%、CT/MRI で診断されたものは 7.7-7.9% と報告され、本症例も頭部エコーでは側脳室三角部周囲に高輝度像 2 度を認めたが、脳室周囲の白質部には明らかな嚢胞形成 (cystic PVL 像) はなく、日齢 63 に左右の上衣下嚢胞のみ観察された。しかし、日齢 87 に施行した頭部 CT で左右側脳室前角の外側にそれぞれ直径 3 mm 程度の嚢胞様の低吸収域と両側側脳室壁の軽度不整がみられ、日齢 71 の頭部 MRI 像でも T2 強調画像において側脳室の頭部の周囲に異常高信号を認めたことから PVL と診断した (Fig. 4)。しかしながら、生後 11

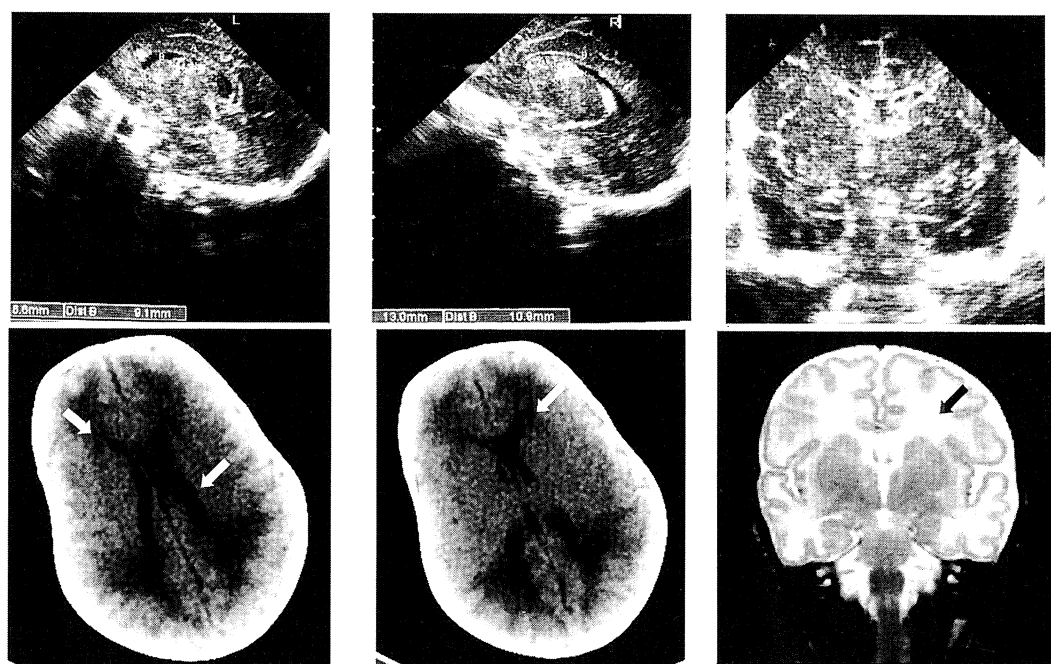


Fig. 4. Head imaging examinations in two months.

The upper part ; The head echo showed cysts under the ependyma of the bilateral ventricles.

The lower part ; CT scanning showed the cyst-like low density about 3mm in a diameter around the bilateral anterior horn. The wall of the bilateral ventricle was irregular (left and middle). MRI with T2-weighted imaging showed an abnormal high density signal indicating periventricular leukomalacia (PVL) in the head of the periventricular area (right).

か月時の頭部MRIではPVL所見は消失しており、軽症のPVLであると思われた。本症例のPVLの発症要因として、IVF-ETでの妊娠であること、母体感染徴候により緊急帝王切開で出生した早産・低出生体重児であること、一絨毛膜一羊膜双胎児ではないが双胎であること、また両児ともにGBS敗血症に罹患していたことが考えられる。しかし、IVF-ETと脳性麻痺との関連に関して、2006年のデンマークでの大規模な前方視的調査研究では、双胎・単胎ともに早産が脳性麻痺の危険性を増すと結論しており、IVF-ETそのものとの関連は見出されていない<sup>8)</sup>。また、双胎児とPVLとの関連性については、前記の全国調査で多胎(9.1%)の方が単胎(6.2%)より有意にPVLの発症が多いことが報告されている。本症例では、特にPVLのリスクの高い一絨毛膜一羊膜双胎でもなく、二絨毛膜二羊膜双胎で、出生近くまで胎児モニターでは異常がなかった。本症例では、出生時の母体感染徴候が強く、両児の臍帯血からGBSが検出されたことから、GBS敗血症に罹患していたことがPVLのリスクと考えられる。Faixらによると、GBS感染例すべてにおいてPVLを発症したことから、GBSとPVLとの関連性が疑われている<sup>9)</sup>。今回のケースでは、GBSに感染していた第1児にはPVLの所見はなかったが、当該患児におけるGBS感染とPVLの関連は否定しえない。

West症候群の潜因性と症候性との鑑別に関してはさまざまな記載がある。特に、症候性では予後不良であるため、この鑑別はきわめて重要であるが、実際には両者の鑑別は困難なことが多い。一般的に潜因性はWest症候群の発症前の発達歴には異常がなく、また身体所見、脳の形態学および機能的画像診断上は異常を認めない。一方、これらに異常を認めるものを症候性と言われている。しかし、発症前の乳児の発達を正しく評価することは困難なことが多く、また検査の精度や種類などによりこの分類は大きく左右される。新しい検査法や画像診断の発達により症候性の症例数は増加傾向にあると思われる。本症例は、生後2か月時の頭部画像所見での変化は軽度であったが、前述のような要因によるPVL様の虚血性変化がWest症候群の発症に関連していると思われた。

一方、PVLとWest症候群の関連性については、1993年にCusmaiらがPVLにWest症候群を合併することを報告した<sup>10)</sup>。その後、OkumuraらがPVLにWest症候群を合併した症例の脳波とMRI像とを詳細に検討した結果、PVLでWest症候群を発症する児には特異的な両側頭頂・後頭部の(多)棘徐波複合が観察されること、さらにMRI画像の重症度とWest症候群発症とが関連することを報告した<sup>4, 11)</sup>。高嶋らはPVLにWest症候群を合

併した群のMRI画像を、PVLにWest症候群を合併しなかった群や正常群と比較し、West症候群発症群ではPVLの程度が重症であるだけでなく、上部脳幹の面積が小さく、West症候群と上部脳幹との関連性を示唆している<sup>12)</sup>。本症例のMRI画像では脳室拡大や白質減少に乏しく、画像上Okumuraらの分類では重症型ではなかったが、彼らが報告した特徴的な脳波所見がSpasms発症前の脳波でみられたことから、本脳波所見はWest症候群の発症予知につながるものと思われた<sup>4, 11)</sup>。

PVLに伴うWest症候群は、薬物治療によく反応すること<sup>4, 13, 14)</sup>、特にACTH治療が有効であることが報告されている<sup>4, 10)</sup>。しかしながら副作用についての課題が残る、症例の慎重な選択と投薬開始後の十分な臨床観察が必要である。本症例ではVPA、VB6大量療法を開始したが効果なく、第三選択薬としてACTHも考慮したが、最終的にZNSを選択した。ZNSは1976年にUnoらにより日本で開発された抗けいれん薬で<sup>15)</sup>、神経薬理作用としては①電位感受性Na<sup>+</sup>とT型Ca<sup>2+</sup>チャンネルの阻止、②ドパミン作動系の変異、③海馬からのGABA放出の増強、④脂質過酸化作用の抑制、⑤脳神経細胞のフリーラジカル障害をスカベンジすることによるけいれんの誘発、拡散防止作用などが証明されている。臨床的には部分発作、複雑部分発作や二次性全般発作に有効とされるが<sup>16)</sup>、近年West症候群に対する本剤の有効性に関する報告も増加しつつある。本症例においては、ZNS投与後の効果発現には約20日を要したが、8 mg/kg/day(血中濃度10 μg/ml)に達して7日目には発作は減少しはじめ、11日目には発作が完全に消失するとともに、脳波も著明な改善がみられた。YanagakiらはWest症候群に対するZNSの投与量と効果判定について①初期量3 mg/kgで3-4日毎に3 mg/kg増量し、9-11 mg/kgまでの増量群、②5 mg/kgを3-7日投与した後、10 mg/kgまでの増量群、③10 mg/kgを2週間持続群の三者で治療効果の発現時期を比較し、③群の効果発現(平均5.7日)が他の①群、②群(10.3日)と比較し有意に短縮できることを示した。また、投与2週間後の血中濃度は①群、②群では15-20 μg/mlであった一方、③群では26 μg/mlと十分な上昇を示し、有効血中濃度は15-25 μg/mlであること、かつ重篤な副作用はなかったことを報告している<sup>17)</sup>。本症例では発作抑制には長期を要したが、早期の発作抑制は予後の改善に繋がることから、今後は投与方法の工夫が重要と考えられた。また、Yanagakiらの提起した10 mg/kg、2週間持続法はZNSの早期の効果判定にも有用と考えられた。

主なWest症候群に対する薬剤の有効性に関する諸家

Table 1. Laboratory findings on admission

| 治療薬                     | 有効率(%) | 著者        | 文献                                   |
|-------------------------|--------|-----------|--------------------------------------|
| ACTH                    | 80     | 鈴木ら       | 大阪府立母子医療センター雑誌17:67-71,2001          |
| VPA大量療法                 | 78.6   | Prats JM  | Dev Med Child Neurol 33:617-625,1991 |
| Vigabatrin <sup>1</sup> | 50     | Aicardi J | Epilepsia37:638-642,1996             |
| B6大量療法                  | 29.4   | Pietz J   | Epilepsia34:757-763,1993             |
| γ globulin              | 26.3   | Echenne B | Brain Dev 13:313-319,1991            |
| ZNS                     | 33.3   | Yanai S   | Brain Dev 21:157-161,1999            |
|                         | 20-38  | Suzuki Y  | Brain Dev 23:658-661,2001            |

<sup>1</sup>: 日本では未承認

Table 2. Efficacy of anti-epileptic drugs for West syndrome.

| 著者(報告年)                           | 症例数 | 有効症例数    |          |           |
|-----------------------------------|-----|----------|----------|-----------|
|                                   |     | 潜因性(%)   | 症候性(%)   | 全体(%)     |
| 引間ら(1993) <sup>19)</sup>          | 13  | 3/5(60)  | 2/8(25)  | 5/13(38)  |
| 柳原ら(1995) <sup>20)</sup>          | 9   | -        | 3/9(33)  | 3/9(33)   |
| Yanai et al.(1999) <sup>21)</sup> | 27  | 2/2(100) | 7/25(28) | 9/27(33)  |
| 川脇ら(1999) <sup>22)</sup>          | 16  | 2/3(66)  | 2/13(15) | 4/16(25)  |
| Suzuki Y(2001) <sup>18)</sup>     | 54  | 4/14(29) | 7/40(18) | 11/54(20) |
| 柳垣ら(2002) <sup>23)</sup>          | 18  | 3/9(33)  | 2/9(22)  | 5/18(28)  |
| Lotze et al.(2004) <sup>24)</sup> | 23  | -        | 6/23(23) | 6/23(23)  |

の報告を Table2 にまとめた。ZNS の West 症候群に対する有効率は 20~38% と低い<sup>18)</sup>。さらに ZNS の West 症候群に対する有効率を潜因性と症候性に分けて報告例を Table 3 にまとめた<sup>18-24)</sup>。母集団は優位に症候性の方が多いが、有効率は症候性の方が低い。本症例と同様に、PVL に続発した West 症候群に対して ZNS で有効であるとする報告もあるが<sup>14)</sup>、症候性群のなかで PVL 関連 West 症候群に対する ZNS の有効性については確立されていない。

Okumura からも指摘しているように、PVL に合併する West 症候群は他の低酸素性虚血性脳症などから続発する West 症候群とは脳波的にも異なっており特異的な病

態を示すと考えられることから<sup>4,11)</sup>、薬物の反応性も異なる可能性がある。今後、PVL 合併 West 症候群に対しては、ZNS を含めた薬剤の有効性について、前方視的な検討が必要であると思われた。

## 文 献

- 1) Fujimoto, S., Togari, H., Takashima, S., Funato, M., Yoshioka, H., Ibara, S. and Tatsuno, M. : National survey of periventricular leukomalacia in Japan. Acta Paediatrica Japonica 40 : 239-243, 1998.
- 2) Aicardi, J. : Disease of the nervous system in

- childhood. London: Mackeith Press, 1992.
- 3) Gurses, C., Gross, DW., Anderman, F., Bastos, A., Dubeau, F., Calay, M., Eraksoy, M., Bezci, S., Anderman, E. and Melanson, D. : Periventricular leukomalacia and epilepsy. *Neurology*, **52** : 341-345, 1999.
  - 4) Okumura, A., Hayakawa, F., Kuno. and K., Watanabe, K. : Periventricular leukomalacia and west syndrome. *Dev Med Child Neurol*, **38** : 13-18, 1996.
  - 5) Jerome, Engel., Jr : International League Against Epilepsy(ILAE).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, 2001.
  - 6) Takashima, S. and Tanaka, K. : Development of cerebrovascular architecture and its relationship to periventricular leukomalacia.*Arch. Neurol.* **35** : 11-6, 1978.
  - 7) 高嶋幸男. 脳室周囲白質軟化症 (PVL) の発症機序. *NICU*, **3** : 510-3, 1990.
  - 8) Hvidtorn, D., Grove, J., Scendel, D. E., Vaeth, M., Ermst, E., Nielsen, L. F. and Thorsen, P. : Cerebral palsy among children born after in vitro fertilization: The role of preterm delivery-A population-based, cohort study. *Pediatrics*. **118** : 475-482, 2006.
  - 9) Faix, R. G., Donn, S. M. : Association of septic shock caused by early-onset group Gstreptococcal sepsis and periventricular leukomalacia in the preterm . *Pediatrics*. **76** : 415-419, 1985.
  - 10) Cusmai, R., Ricci, S., Pinard, J., Plouin, P., Fariello, G., Dulac. : West syndrome due to perinatal insults. *Epilepsia*, **34** : 738-742, 1993.
  - 11) 奥村彰久, 渡辺一功. 早産児に発症した West 症候群 新生児期における脳は所見の経時的変化 臨床脳波 **40** : 700-704, 1998.
  - 12) 高嶋幸男, 大沢浩, 橋本和広, 出口貴美子. 脳室周囲白質軟化症の病理と成因に関する検討 West 症候群発症例のMRI 平成8年度厚生省心身障害研究「新生児期の疾患とケアに関する研究」p41
  - 13) Caraballo, R., Cersosimo, R., Invruvini, S., Pociecha, J., Fejerman, N. : West's syndrome in patients with cerebral paralysis and periventricular leukomalacia: a good response to treatment. *Rev Neurol*, **25** : 1362-1364, 1997.
  - 14) 白井 勝, 浅井洋子, 梶濱あや, 野原史勝, 中右弘一, 三浦菜生, 岡本年男, 梶野真弓, 高瀬雅史, 坂田 宏, 沖 潤一, 丸山静男. ゾニサミドが有効であった脳室周囲白質軟化症に合併したウエスト症候群の3例. *旭厚医誌*. **13** : 16-21, 2003.
  - 15) Uno, H., Kurosawa, M., Natsuka, K., Yamano, Y. and Nishimura, H. : Studies on 3-substituted 1,2-benzisoxazole derivatives. I. *Chem. Pharm. Bull.* **24** : 632-643, 1976.
  - 16) Mori, A., Noda, Y. and Packer, L. : The anti-convulsant zonisamide scavenges free radicals. *Epilepsy research*, **30** : 153-158, 1998.
  - 17) Yanagaki, S., Oguni, H., Yoshii, K., Hayashi, K., Imai, K., Funatsuka, M. and Osawa, M. : Zonisamide for West syndrome: a comparison of clinical responses among different titration rate. *Brain & Development* **27** : 286-290, 2005.
  - 18) Suzuki, Y. : Zonisamide in West syndrome. *Brain Dev.* **23** : 658-661, 2001.
  - 19) 引間昭夫, 清水信三, 竹沢信子. West 症候群に対する zonisamide の効果. *脳と発達* **25**(Suppl.):S132, 1993.
  - 20) 柳原恵子, 今井克美, 大谷和正, 二木康之. West 症候群に対する zonisamide の有効性について. *脳と発達* **27** : 500-2, 1995.
  - 21) Yanai, S., Hanai, T., Narazaki, O. : Treatment of infantile spasms with zonisamide.*Brain Dev* **21** : 157-161, 1999.
  - 22) 川脇寿, 富和清隆, 白石一浩, 村田良輔. West 症候群に対する zonisamide の効果. *脳と発達*, **31** : 263-7,1999.
  - 23) 柳垣繁, 小国弘量, 林北見, 今井薫, 舟塚真, 大澤真木子. West 症候群に対するゾニサミド治療効果の検討. *脳と発達* **34**(Suppl.) : S133, 2002.
  - 24) Lotze, T. E. and Wilfong, A. A. : Zonisamide treatment for symptomatic infantile spasms.*Neurology* **62** : 296-8, 2004.