

## ACTH 少量週 1 回長期投与が著効した 症候性 West 症候群の男児例

せ じま ひとし か ち さら さ もり とう ゆう じ  
瀬 島 齊<sup>1)2)</sup> 加 地 更 紗<sup>1)3)</sup> 森 藤 祐 次<sup>1)</sup>  
は ね だ やす ひろ は せ が わ ゆ き ふ じ わ き た け ひ さ  
羽根田 泰 宏<sup>1)4)</sup> 長谷川 有 紀<sup>1)</sup> 藤 脇 建 久<sup>1)</sup>

キーワード：West 症候群，點頭てんかん，乳児てんかん性スパズム症候群，  
再発発作，ACTH 少量週 1 回長期投与

### 要 旨

発作再発時に ACTH 少量週 1 回長期投与を行い著効した症候性 West 症候群 (WS) の男児例を経験した。

生後 4 か月発症時すでに発達の遅れと頭部 MRI, CT で軽度脳萎縮を認めた。初回 ACTH 療法で，てんかん発作とヒプスアリスミアは消失した。しかし，生後 6 か月時に再発したため，初回同様にコートロシン Z (ACTH-Z) 0.1mg/回を 2 週間連日から 2 週間隔日筋注し発作抑制後，週 1 回筋注を外来で継続した。ACTH-Z 投与は，脳波の正常化を確認し生後 16 か月時に終了した。週 1 回投与中には肥満，高血圧，易感染性，電解質異常といった副作用は認められなかった。発達も満 2 歳時には簡単な指示理解と伝い歩きができるまで伸びた。

ACTH 少量週 1 回長期投与は，再発性 WS に対する治療選択肢になり得ると思われた。

### はじめに

點頭てんかん (Infantile spasms, 以下, IS), または, West 症候群 (以下, WS) は, ①群発するてんかん性スパズム (epileptic spasm, 以

下, ES), ②発作間欠期脳波でヒプスアリスミア, ③発達停止または退行を 3 主徴とする乳幼児特有の難治てんかんである<sup>1-3)</sup>。

WS に対し ACTH 療法は高い短期治療効果を示すが, 連日投与中には種々の重篤な副作用が出現しやすく, 投与量や投与期間に関して様々な工夫がなされてきた<sup>4-5)</sup>。こうした経緯から我が国では, 合成 ACTH 製剤であるコートロシン Z (ACTH-Z) を 0.01~0.0125 mg/kg/日の少量で 2 週間連日投与後に 1~4 週間かけて漸減終了する

Hitoshi SEJIMA et al.

1) 松江赤十字病院小児科

2) 雲南市立病院小児科

3) 現, 関西医科大学附属病院小児科

4) 現, 島根県立中央病院小児科

連絡先: 〒699-1221 島根県雲南市大東町飯田 96-1

雲南市立病院小児科

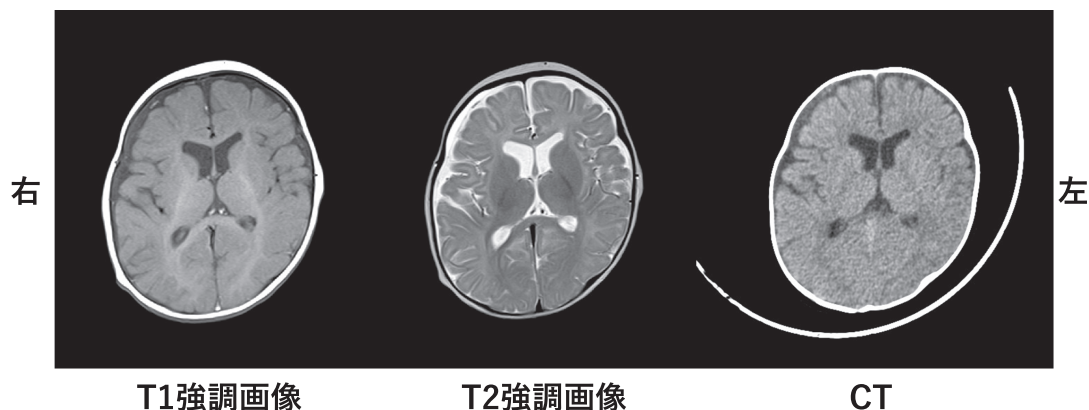


図1. 入院時の頭部MRIとCT

軽度萎縮を認めるが髄鞘化は月齢相当で、皮質形成異常や石灰化病変は認められない。

方法が80%以上の医療機関で用いられており<sup>6)</sup>、これが標準投与方式である。一方、脳の構造異常など何らかの背景原因があり発症する症候性WSでは特に再発頻度が高く<sup>7)</sup>、次の治療選択が問題となる。

今回、初回ACTH療法終了後早期に再発したため、2回目の標準投与後に継続した週1回長期投与が著効したWSの男児例を経験した。

### 症 例

患児；生後4か月、男児。

主訴；けいれん発作。

家族歴；両親に知的障害があり、母はてんかんでバルプロ酸（VPA）を内服中、父も小児期にてんかん（詳細不明）の治療歴がある。

周産期歴；在胎38週3日、出生体重2,566g、予定帝王切開で仮死なく出生。

生活歴；家族で療育困難なため、生後3か月から乳幼児養護施設に入所中。

現病歴；昼哺乳後急に眼球が左方偏倚し左上肢伸展、右上肢を屈曲、チアノーゼを伴い時々ピクつく持続時間約10分の意識減損を伴う焦点発作（focal seizure, 以下、FS）を発症した。松江赤

十字病院を救急受診し入院した。

入院時身体所見：身長66cm、体重8.0kg、発作は終息しており意識清明、筋緊張、深部腱反射も正常だった。外表奇形や特異顔貌は認められなかったが、無表情で反応に乏しく固視や追視はなく頸定も不安定であり、全体的な発達の遅れを認めた。検査結果：血液一般、生化学、尿中有機酸分析では異常は認められなかった。頭部MRIとCTでは、軽度脳室拡大（Evans比0.32）と脳溝開大を認めたが、髄鞘化は月齢相当で大脳皮質形成異常や石灰化病変を示唆する所見は認められなかった（図1）。一方、脳波では、不規則な高振幅徐派が連続した背景に多焦点性棘波が出現するヒプスアリスミアを呈していた（図2-A）。

臨床経過（図3）

入院2日目に2回のFSを来したがすぐに頓挫し、以降は再発しなかった。しかし、脳波所見で予想した通り入院7日目からESを認めるようになった。WSと診断しACTH-Z 0.1mg/日（0.0125mg/kg/日）で筋注を開始した。投与開始10日目にESは抑制され、脳波でヒプスアリスミアも消失した。ACTH-Zは14日間連日投与後、隔日投与を6回行い終了した。なお、ACTH療法と

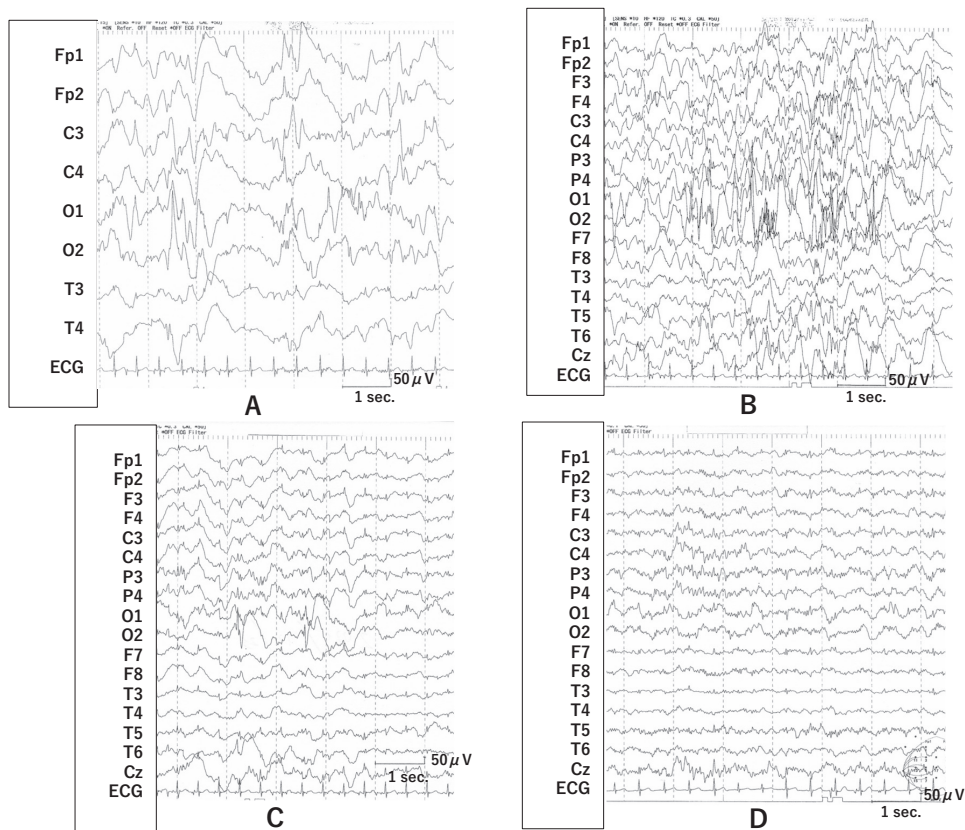
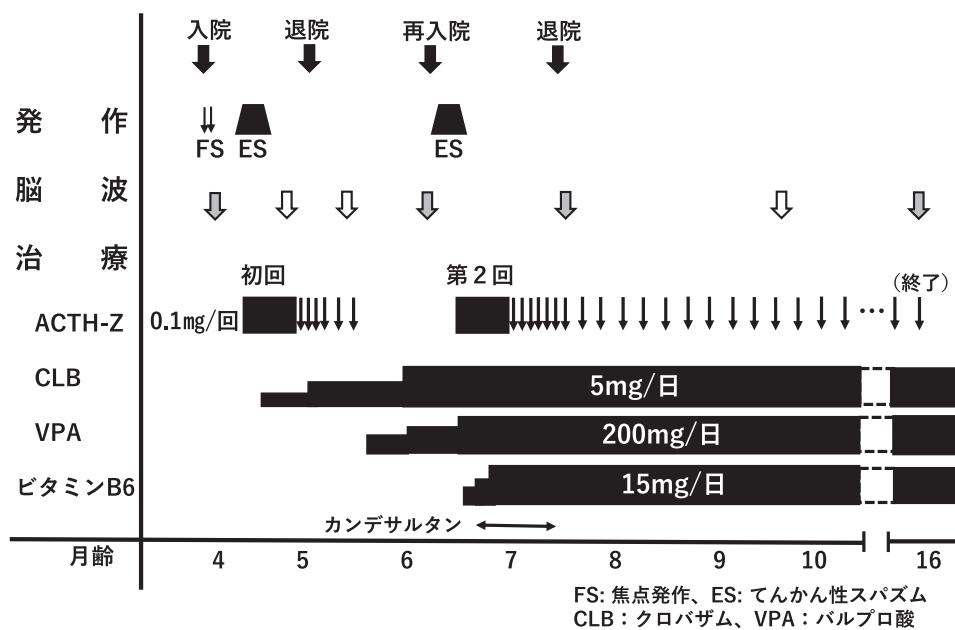


図2 脳波の経時変化

A: 初診時 (4か月), すでにヒプスアリスミアを認める。  
 B: 初回 ACTH 療法終了2週間後 (6か月), 再びヒプスアリスミアを認める。  
 C: 第2回目の ACTH 療法終了時 (8か月), 後頭部に不規則な棘徐波が残存している。  
 D: 8か月間の ACTH 週1回投与終了時 (16か月), てんかん性放電は消失し正常化した。



FS: 焦点発作、ES: てんかん性スパズム  
 CLB: クロバザム、VPA: バルプロ酸

図3 臨床経過

同時にクロバザム (CLB) 内服を開始し、その後バルプロ酸 (VPA) も追加した。

しかし、ACTH 療法終了後2週間後 (生後6か月時) の脳波で再びヒプスアリスミアに戻り (図2-B), ESを再発した。ACTHに次いで有効とされるピガバトリン (VGB) 治療が可能な近隣2大学病院は、入院付き添いが必要なため転院を断念した。そこで、ビタミンB6内服を加え、再度ACTH-Z 0.1mg/日で2週間連日投与後2週間隔日投与する標準投与を行った。なお、今回は連日投与中に高血圧を来したため約2週間カンデサルタンを投与した。ACTH-Z投与6日目にESは消失し、標準投与終了時の脳波でヒプスアリスミアは消失したが、後頭部棘波が残存していた (図2-C)。再再発の危険性ありと判断し、週1回ACTH-Z筋注を外来で継続、生後16か月に脳波の正常化 (図2-D)を確認して終了した。週1回投与中には、連日投与で認められる高血圧、中心性肥満、易感染性、電解質異常といった副作用は全く認められなかった。また、発達は満2才時点で簡単な指示理解や伝い歩きが出来るまで伸びてきた。

## 考 察

以前から典型的ヒプスアリスミアやESの群発を伴わない不全型症例も知られており<sup>3,4)</sup>、2022年の新国際てんかん症候群分類 (ILAE 2022年分類)<sup>8)</sup>では、WSを含む概念として乳児てんかん性スパズム症候群 (infantile epileptic spasms syndrome: IESS) と名称が改定された。ただ、名称が変更されても疾患の本質や治療指針は変わらない。この経緯を踏まえながら本論文ではWSを用語として用いた。

本例ではFSを先行発症した。FSを併発する

WSの存在は以前からよく知られており、Ohtukaら<sup>9)</sup>はWSの92例中36例 (39%)でES発症前、同時期、ES消失後のいずれかの時期にFSを認めたと報告している。本例では、こうした既知の事実に加えて最初の脳波でヒプスアリスミアを認めたため、WS発症を予見できた。

WSの脳波で特徴的なヒプスアリスミアは、無秩序で混沌とした脳内電気活動の持続を表しており、発達停止や退行の要因となる。よって、WSの治療目標はESの抑制とヒプスアリスミア消失である。WSの原因疾患にもよるが、ACTH療法は有効率が50~80%と高く<sup>1,4,6)</sup>、今なお第一選択薬である。しかし、初回ACTH療法後の再発割合も高く、WSが難治てんかんとされる所以である。Hayashiら<sup>7)</sup>は、潜因性8例、症候性31例、合計39例のWSでACTH療法後に16例 (41%)が再発し、再発例全てが症候性WSであったこと、てんかん性放電残存が再発リスクであったと述べている。

本例は、症候性WSであることに加え、2回目のACTH標準治療後の脳波で後頭部にてんかん性放電が残存しており、再再発の危険性が高いと判断した。今回用いたACTH少量週1回長期投与は、標準投与後に再発した症候性WSの3症例に、1年を限度として週1回継続し寛解を得たというOkanishiら<sup>10)</sup>の報告に基づく。その後Babaら<sup>11)</sup>は、アンケート調査を用いて本治療が実施された国内16症例を集計解析し、本治療2年後の寛解維持率は約60%と予測され、治療適応は再発症例や再発リスクが高い症例に限定的に考慮されるべきだろうと結論付けている。以前、我々も本治療が安全で有効だった症例を経験しており<sup>12)</sup>、本例でも実施に踏み切ることが出来た。

今回の経験から改めて、ACTH少量週1回長

期投与は再発性 WS に対する治療選択肢になり得ると考えた。

本症例報告に対し、保護者から文書による同意

を得た。

COI：開示すべき COI はありません。

## 参 考 文 献

- 1) Fusco L, et al. Infantile spasms. In: Bureau M, et al. eds. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 6<sup>th</sup> ed., John Libbey Eurotext, 2019: 103-118
- 2) West 症候群. 日本てんかん学会編集. てんかん専門医ガイドブック改定第2版. 診断と治療社, 2020: 236-238
- 3) 伊藤 進. 乳児てんかん性スバズム症候群. てんかん症候群診断と治療の手引き. メディカルレビュー社, 2023: 26-30
- 4) 伊藤正利. 日本てんかん学会ガイドライン作成委員会報告, ウエスト症候群の診断・治療ガイドライン: てんかん研究, 24: 68-73, 2006
- 5) Oguni H, et al. Extremely low-dose ACTH step-up protocol for West syndrome: Maximum therapeutic effect with minimal side effects: *Brain & Development*, 28: 8-13, 2006
- 6) Hamano S, et al. Treatment of infantile spasms by pediatric neurologists in Japan: *Brain & Development*, 40: 685-692, 2018
- 7) Hayashi Y, et al. Predictive factors for relapse of epileptic spasms after adrenocorticotrophic hormone therapy in West syndrome: *Brain & Development*, 38: 32-39, 2016
- 8) Zuberi SM, et al. ILAE classification and definition of epilepsy syndromes with onset in neonates and infants: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions: *Epilepsia*, 63: 1349-1397, 2022
- 9) Ohtsuka Y, et al. Partial seizures in West syndrome: *Epilepsia*, 37: 1060-1067, 1996
- 10) Okanishi T, et al. Long-term weekly ACTH therapy for relapsed West syndrome: *Pediatric Neurology*, 38: 445-449, 2008
- 11) Baba S, et al. Efficacy of long-term adrenocorticotrophic hormone therapy for West syndrome: A retrospective multicenter case series: *Epilepsia Open*, 6: 402-412, 2021
- 12) 瀬島 齊, 他. ACTH 少量週1回長期投与により脳波異常が改善した Down 症候群に伴う點頭てんかんの女児例: *臨床脳波*, 52: 412-415, 2010