

West 症候群 (点頭てんかん) の臨床疫学的検討 — 島根大学小児科15年間の経験から —

せ じま ひとし み ね じゅん
瀬 島 斉* 美 根 潤
きし かず こ やま ぐち せい じ
岸 和 子 山 口 清 次

キーワード：West 症候群，点頭てんかん，難治性てんかん，疫学

要 旨

島根大学小児科で1994年1月から2008年1月までの15年間に経験した West 症候群 (WS) の臨床疫学的検討を行った。

対象は13症例 (男6 : 女7) で，WS の平均発症月齢は5.8ヵ月 (4 ~ 9ヵ月)，潜因性4例，症候性9例だった。症候性 WS は，出生前要因3例 (結節性硬化症，Aicardi 症候群，孔脳症)，周産期障害5例，不確定群1例であった。年次別患者数は，1994~97年に5例，2004~08年に8例で，地域別には，出雲・大田6例，浜田・江津3例，奥出雲2例の順だった。追跡可能であった11例のうち8例 (73%) で発作は消失し，4例は服薬中止後も寛解を維持していた。発作が続く3例中2例は潜因性で，診断治療開始までの treatment lag が長かった。

今回検討した13症例全体の発作寛解率は，比較的良好であった。しかし，予後不良となった潜因性2症例のような治療の遅れをなくしていく必要がある。

はじめに

点頭てんかん (infantile spasms; IS) は，乳児期に発症する難治性てんかんである。その背景原因疾患は様々であるが，① infantile spasms (IS ; 疾患名であり，発作型の呼称でもある) あるいは，tonic spasms と呼ばれる独特の発作，

②発達の停止や退行，③ヒプスアリスミアと呼ばれる特徴的脳波所見を3主徴とする^{1,2)}。West 症候群 (WS) という用語は，IS とほぼ同義に用いられている。語源は，19世紀イギリスの外科医 W. J. West に由来し，彼が自分の息子に現れた本疾患の病状を Lancet 誌に報告した記載内容の素晴らしさに敬意を表して命名された^{2,3)}。

我々は，島根大学小児科 (以下，当科) で最近15年間に経験した WS 13例の臨床疫学的検討を行った。

Hitoshi SEJIMA et al.

島根大学医学部小児科 *現 松江赤十字病院小児科
連絡先：〒690-8506 松江市母衣町200

対象と方法

対象は、1994年1月から2008年1月の15年間に、当科で診断治療した WS の13例である。この中には、個別に報告した症例^{4,7)}も含まれている。13例の内訳は男児6例、女児7例で、平均発症月齢は5.8ヵ月(4~9ヵ月)であった。この13例について、WS の背景原因疾患、年次別患者数、患者の地域分布、治療方法と反応、発作および発達予後について検討した。

なお、背景原因疾患のうち、① WS 発症までの発達が正常、② 頭部 MRI 検査を含む神経放射線学的検査、血液生化学、染色体検査等でも既知の基礎疾患が同定できない症例を「潜因性」とし、① WS 発症前の知的発達と神経発達のいずれかが異常、② 臨床的または神経放射線学的検査で脳病変が認められる症例を「症候性」とした。さらに、症候性のケースは、障害の発症時期により、出生前、周産期、出生後の要因に分けた。

結 果

1) 背景原因疾患 (表1)

13例の背景原因疾患は、潜因性4例(31%)、症候性9例(69%)であった。受胎期に父親がC型肝炎治療のためリバビリンを内服していた男児例は、WS 発症までの発達正常、頭部 MRI で異常を認めなかったことから潜因性に分類した。

症候性 WS 9例のうち、(a)出生前要因によるものは、結節性硬化症、Aicardi 症候群、孔脳症の3症例であった。(b)周産期障害による WS 5例は、それぞれ、早産と重症新生児仮死のため脳室周囲白質軟化症を来した例、重症新生児仮死による低酸素性虚血性脳症後遺症で、サプレッションバーストを伴う早期乳児てんかん性脳症

表1 対象の背景原因疾患

原 因	症例数(人)
1. 潜因性	4
2. 症候性	9
(a) 出生前因子	3
結節性硬化症	1
Aicardi 症候群	1
孔脳症	1
(b) 周産期因子	5
重症新生児仮死	2
早産+遷延性呼吸障害	1
新生児けいれん重積	1
多発性脳梗塞(色素失調症)	1
(c) 不確定群	1

(EIEE) から WS への移行例、早期産で先天性肺嚢胞線維腫様奇形(CCAM)のため長期間呼吸管理が行われた例、新生児期に遷延性黄疸治療中に痙攣重積発作を来した例、色素失調症で新生児期に多発性脳梗塞のため痙攣群発を来した症例であった。生後2ヵ月時に発達遅滞と部分てんかんで発症し、WS へと進展した女児例は、原因疾患が特定出来ず、不確定群とした。なお、出生後の要因による症例はなかった。

さらに、症候性 WS のうち、新生児痙攣重積発作後の男児、CCAM のため長期間呼吸管理が行われた女児、不確定群女児の3症例は、頭部 MRI で異常は認められなかった。また、結節性硬化症の男児と孔脳症の女児は、WS 発症までの発達は正常だった。

2) 年次別患者数と患者の地域分布

表2に年次別患者数を示した。1994~97年に5例経験し、その後6年間途絶えていたが、2004年から再び年数例ずつ症例を診療するようになり、計8症例認めた。

患児の地域分布(図)では、出雲・大田が6例

表2 年次別患者数

年	94	95	96	97	98	99	00	01	02	03	04	05	06	07	08
人	2	2	0	1	0	0	0	0	0	0	3	1	0	2	2

と最も多く、次いで浜田・江津3例、奥出雲2例、松江と益田が各1名であった。

3) 治療方法と反応

不確定群と EIEE からの移行例の2症例を除く11例では、まず、ビタミン B₆大量療法を開始し、バルプロ酸 (VPA) もしくは、クロナゼパムやクロバザムなどベンゾジアゼピン系の抗てんかん薬 (AED) を追加し、効果不十分な症例には ACTH 療法を実施した。ACTH 療法は原則として、0.01~0.015 mg/kg/回を最長2週間連日筋注後2週間隔日投与で漸減中止する標準的方法⁸⁾を用いた。ただ、EIEE からの移行例は、発作予後不良と予想されたので、標準投与に引き続き週1回少量投与を1年間継続した。また、色素失調症による多発性脳梗塞後遺症の女兒例は、ビタミン B₆と VPA 内服治療開始後に、併発していた原発性肺高血圧症のクリーゼで死亡したため、治療効果の評価から除外した。

評価可能であった12例のうち、4症例(潜因性1例、症候性3例)では、AED 内服治療のみで発作抑制、ヒプスアリスミアの消失と脳波の改善が得られた。残り8症例で ACTH 療法を行い、全例、発作は一旦消失し、脳波も改善した。

4) 経過予後

追跡確認が可能な11症例について、てんかん発作の経過と発達予後をまとめた(表3)。発作寛解が得られたのは8症例(73%)で、3症例

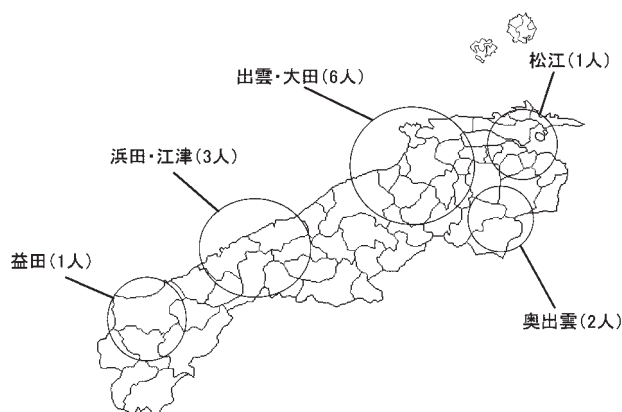


図 患者の地域分布

(27%)は発作が持続していた。

発作寛解が得られた8例のうち4例は、AED 中止後も寛解が維持されていた。不確定群の女兒例も、3年以上発作を認めず、てんかん性放電も消失した。残り3例(孔脳症、EIEE からの移行例、CCAM による長期呼吸管理例)は、観察期間が短く最終評価にはもう少し時間が必要だが、発作コントロールは良好であった。

一方、発作持続例のうち、Aicardi 症候群の女兒例は、頭部 MRI で異所性灰白質を認め、複雑部分発作を症状とする難治性部分てんかんに移行した。残り2例は潜因性で、WS 発症から治療開始までに、それぞれ、6ヵ月と2ヵ月の遅れを認めた。2例とも ACTH 療法により一旦は発作消失が得られたが、1年半から2年後に単発の強直発作を再発し、脳波は全般性遅棘徐波に変化した。1例は失立発作や非定型欠伸発作も認めるようになり、5歳時に Lennox-Gastaut 症候群 (LGS) に進展した。

表3 11症例のてんかん発作と発達予後

症例	性	発症 月齢	治療開始 月齢	背景原因疾患	てんかん発作予後	抗てんかん薬	発達予後
1	M	7	7	潜因性	WS→寛解	中止	正常
2	M	4	5	結節性硬化症	WS→寛解	中止	正常
3	F	7	9	孔脳症	WS→寛解	VPA, CLB	正常
4	M	4	4	潜因性	PE→WS→寛解	中止	軽度遅滞
5	M	6	6	新生児痙攣重積	WS→寛解	中止	中等度遅滞
6	F	5	2	不確定群	PE→WS→PE→寛解	CBZ, CLB	中等度遅滞
7	F	7	7	早産+CCAM	WS→WS再発→寛解	VPA, CLB	中等度遅滞
8	F	4	1	重症新生児仮死	EIEE→WS→寛解	CBZ, CLB	最重度遅滞
9	M	8	14	潜因性	WS→GE	VPA, GZP	中等度遅滞
10	M	6	8	潜因性	WS→LGS	VPA, PB, LTG	重度遅滞
11	F	5	5	Aicardi 症候群	WS→PE	VPA, ZNS, CLB	重度遅滞

略語： M: 男, F: 女, CCAM: 先天性肺嚢胞線維腫様奇形, WS: West 症候群,
PE: 部分てんかん, EIEE: 早期乳児てんかん性脳症, GE: 全般てんかん,
LGS: レノックス・ガストー症候群, VPA: バルプロ酸, CLB: クロバザム,
GZP: クロナゼパム, PB: フェノバルビタール, LTG: ラモトリギン

発達予後は、11例中8例(73%)に何等かの知的障害を認め、3例(37.5%)は重度障害であった。発作寛解が得られた症例の大多数が軽度ないしは中等度発達遅滞に踏み止まっていた。一方、発作再発例は発達予後も不良であった。

考 案

最近15年間に我々が経験したWSについてまとめた。出生前要因として、結節性硬化症は、WSを合併する神経皮膚症候群としてよく知られ、1歳未満発症の孔脳症と関連するてんかんの多くはWSであるといわれている^{1,2)}。さらに、Aicardi症候群は稀な疾患であるが、脳梁欠損、網脈絡膜空洞、WSを来す先天奇形症候として有名である^{2,9)}。また、色素性失調症もWSの出生前要因に挙げられている^{1,2)}が、我々の症例では、新生児期に多発性脳梗塞による痙攣群発でNICUに紹介入院しており、脳梗塞がWS発症に強く関与していると考え周産期障害に分類した。

今回のまとめで、年次別患者数の推移をみると

1998年から6年間途絶えた時期があったが、2004年から再び数例ずつ新規患者を診療していた。これは、当科小児神経専門医が他施設へ出張診療して発見したり、当院においてもNICUが開設され、継続フォローするハイリスク児が増えたことが要因と考えられる。

では、この13症例は、島根県内でどの程度の割合を占めていたのでしょうか？我が国におけるWSの発症頻度は、岡山県、長崎県、宮城県での疫学調査^{10,11,12)}があり、出生10,000人に対し、それぞれ、1.6, 3.1, 3.4人であったと報告されている。また、スウェーデンでは、出生10,000人に対し4.5人という報告がある¹³⁾。さらに、成書¹⁾では出生10,000人に対し2.9~4.5人という数値が採用されており、疫学調査と比較しても妥当と思われる。今回の対象児13例の出生と同時期(1993~2007年)に島根県内で出生した子どもの総計は、人口統計¹⁴⁾を基に合計すると96,320人であった。WSの発症頻度10,000人対2.9~4.5人という数字を用いると、同時期のWS発症人数は28人~43人と推

定され、13症例は島根県内で発症した患者の30～46%を占めると計算された。

一般に、WSの約50～60%では、その後も何等かのてんかん発作が持続し、LGSや難治性部分てんかんなどに移行することが知られている^{1,2,15)}。また、71～85%に知的障害を認め、50%以上は、障害程度が重いと指摘されている²⁾。さらに、Aicardi症候群は、発作予後、発達予後ともに不良である^{2,9)}。今回、予後評価が出来た11症例では、てんかん発作寛解例が8例(73%)と多く、知的障害の発生割合は成書の記載通りであったが、重度障害は3例(37.5%)と比較的少なかった。しかし、発作が再発し予後不良となった3症例中2例が、潜因性だった点に注意を要する。

一般に、症候性と比べて潜因性WSは、発作予後、発達予後ともに良好なことが多い^{1,2,15,16)}。

潜因性症例の予後良好因子は、発症から治療開始までの treatment lag が短いこと、ヒプスアリスミアの出現期間が短く、ACTHによく反応して再発がないことが挙げられている^{17,18)}。今回の予後不良であった2症例は、いずれも treatment lag が長かった。1例は、発達の停止には気付かれたが、発作が軽微であったため家族は発作を「癖」と思い、発症から治療開始までに6ヵ月を要した⁷⁾。WSの予後改善に向けて、こうした見過ごし症例をいかに少なくし、早期診断治療が行えるのか、今後の課題である。

(本論文の要旨は、第83回山陰小児科学会で発表した。最後に、貴重な患者さんをご紹介いただきました田中雄二先生をはじめ、診断治療療育に関わった多くの方々に深謝致します。)

文 献

- 1) Dulac O, Tuxhorn I: Infantile spasms and West syndrome. In *Epileptic syndrome in infancy, childhood and adolescence*, 4th edition, Roger J, et al. (ed), John Libbey Eurotext Ltd, 2005, pp. 53-72
- 2) Aicardi J 著, 丹羽真一監訳: 點頭てんかんと関連症候群. *小児のてんかん* (原著第2版), 東京医学社, 2001, pp. 17-38
- 3) Lux AL, West and son: the origin of West syndrome: *Brain Dev* 23: 443-446, 2001
- 4) 瀬島 斉, 浜中由希子, 田草雄一, 他, パルプロ酸により汎血球減少をきたした West 症候群の1例: *島根医学*17: 84-87, 1997
- 5) Kimura M, Miyamoto S, Sejima H, et al A case of West syndrome well controlled by very short and low-dose ACTH therapy: *Psychiatr Clin Neurosci* 53: 67-70, 1999
- 6) 虫本雄一, 瀬島 斉, 竹谷 健, 他, 複雑部分発作を併発した West 症候群の1例: *小児科臨床*59: 42-46, 2006
- 7) 瀬島 斉, 中嶋滋記, 内田由里, 他, 軽微な発作症状のため発見が遅れた West 症候群の2例: *臨床脳波*51: 311-315, 2009
- 8) 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
- 9) Ohtsuka Y, Oka E, Terasaki T, Ohtahara S, Aicardi syndrome: a longitudinal clinical and electroencephalographic study: *Epilepsia*34: 627-634, 1993
- 10) Oka E, Murakami N, Ohmori I, et al, A population-based neuroepidemiological survey of West syndrome in Okayama prefecture, Japan: *Brain Dev*23: 580-583. 2001
- 11) 松尾厚子, 松坂哲應, 津留 陽, 他, 長崎県における West 症候群の疫学的・臨床的研究 (1989～1998年): *脳と発達*33: 15-20, 2001
- 12) 福興なおみ, 萩野谷和裕, 飯沼一字, 宮城県における West 症候群の発症率と臨床像: *脳と発達*39: 257-261,

2007

- 13) Sidenvall R, Eeg-Olofsson, Epidemiology of infantile spasms in Sweden: *Epilepsia*36: 572-574, 1995
- 14) <http://www.pref-shimane.lg.jp/life/syoushika/syoushika/genjo/statistics/4-1.html>
- 15) 瀬島 齊, 北條博厚, 愛波秀男, 他, West 症候群に対する ACTH 療法の再検討—投与量と初期効果及び長期的発作予後—: 日本小児科学会雑誌98 : 1599-1604, 1994
- 16) Matsumoto A, Watanabe K, Negoro T, et al, Long-term prognosis after infantile spasms: A statistical study of prognostic factors in 200 cases: *Develop Med Child Neurol* 23: 51-65. 1981
- 17) Riikonen R, Long-term outcome of patients with West syndrome: *Brain Dev* 23: 683-687, 2001
- 18) Hamano S, Yoshinari S, Higurashi N, et al, Developmental outcome of cryptogenic West syndrome: *J Pediatr* 150: 295-299, 2007