

小児科診療 UP-to-DATE

2017年10月18日放送

West 症候群の最新治療

岡山大学大学院 発達神経病態学
教授 小林 勝弘

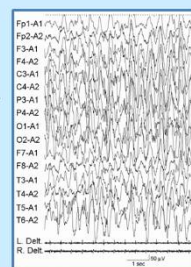
West 症候群は點頭てんかんとも言います。乳児期の重症のてんかんです。その発作はてんかん性スパズムと呼ばれ、頭をカクンと下げる、体にグッと力を入れる、両上肢をピクッと動かすといったごく短い動作です。この動作が 10 秒程の間隔で繰り返すという特徴があり、こういった連発をシリーズ形成といいます。発作の症状は軽く見えるかもしれませんが、しかし発達が止まったり退行する、つまり笑わなくなる、首が据わらなくなるなどします。このような発達への悪影響がありますから、早い治療が必要です。発作が一見しゃっくりのように見える例もありますが、脳波を検査すると *hyparrhythmia* と呼ばれる特徴的なパターンを認めます。すなわち大きくゆっくりとした不規則な波に混ざって、尖った波つまり棘波が多数あちこちから出現する悪性の脳波パターンです。この脳波が決め手になります。West 症候群を疑ったら小児神経専門医やてんかん専門医で正確な診断を受けて頂きたいと思います。

すなわち West 症候群の 3 主徴は、まず第 1 に発作としてシリーズ形成性のてんかん性スパズムを認めること、第 2 に脳波で *hyparrhythmia* を認めること、そして第 3 に発達が退行あるいは停滞することです。

West 症候群 (點頭てんかん)

3主徴

- 1) 発作: シリーズ形成性
てんかん性スパズム
- 2) 脳波: *hyparrhythmia*
- 3) 発達: 退行あるいは停滞



Hypsarrhythmiaの脳波

West 症候群の特効的な治療として従来から副腎皮質刺激ホルモン ACTH が用いられてきました。しかし ACTH 療法ではふつう何週間かの入院が必要です。また感染症にかかりやすくなること即ち易感染性、高血圧、電解質の異常、そして脳が一過性に縮むことによる頭蓋内出血の危険など多くの副作用があります。この ACTH 療法で発作が一旦止まることは多いのですが、約半数で再発します。そこでもっと良い治療法を開発することが望まれていました。それではこれから West 症候群の最新の治療法についてお話いたします。

まず昨年に発売が開始された内服薬のビガバトリンについてです。この薬の開発は約 20 年前であり、West 症候群に有効であることは諸外国の経験でよく知られていました。特に

結節性硬化症を基礎疾患とする症例では有効です。しかし高率に視野障害や視力障害の副作用が認められ、しかもこの障害は薬を止めても回復しません。他にも様々な副作用があります。日本でもかつて治験が一旦試みられましたが、この副作用のために中止されていました。長らく未承認薬という位置付けにありました。それでもやはり West 症候群には有効なので、再度の治験で使用が可能になったものです。

ビガバトリンは有効ですが、重大な眼の障害の副作用がありますので、その使用には様々な制限があります。まず処方する医師と眼科医と薬剤師の登録が必要です。適応は West 症候群に限られます。投与開始は原則入院して行い、3 カ月おきに眼科的検査をします。視野検査ができる患者さんはそうしますが、大半は無理です。West 症候群の患者は主に乳幼児だからです。そこで代わりに網膜電図検査をします。網膜電図は、眼球にコンタクトレンズのような電極をはめて、暗室で光刺激に対する網膜の電気反応をみる検査です。よく鎮静しなければできません。ですから容易ではありません。検査に異常を認めれば、ビガバトリンは中止しなければなりません。全体の投与量が増えるほど副作用の発生率が高くなりますから、投与は数ヶ月程度で中止することが望ましいです。

その他にもビガバトリンには重大な副作用があります。例えば視神経萎縮や視神経炎、頭部 MRI で視床や基底核などの浮腫様の信号変化、そして混迷や錯乱などの脳症症状の出現です。他にも注意が必要な副作用として、てんかん重積状態やミオクローヌスというピクツとした動きの発作、呼吸障害、不随意運動、運動障害、眠気、注意力の低下などがあります。

従来の特効的治療 副腎皮質刺激ホルモン (ACTH)

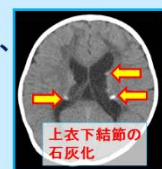
確立された有効性を示す治療法
問題点

- 1) 易感染性
- 2) 高血圧、電解質異常
- 3) 脳の一過性退縮とそれに伴う
頭蓋内出血のリスクなど



West 症候群の新たな治療法 (1) ビガバトリン (vigabatrin)

- 1) 特に結節性硬化症を基礎疾患とする West 症候群に有効である。
- 2) 高率に不可逆的な視野障害、視力障害の副作用を認める。
- 3) 他の副作用は視神経萎縮、視神経炎、頭部MRI異常、脳症症状など。
- 4) 使用には登録が必要。



結節性硬化症のCT

それではピガバトリンと ACTH 療法のどちらがより有効かと訊かれると思います。結節性硬化症に伴う West 症候群の患者では、ピガバトリンの方が有効と思われます。一方で特別な基礎疾患がない症例では、より早く確かに効くのは ACTH のように思われます。今後、使用経験を積み重ねながら、最も良い治療法を確立して行く必要があります。

MRI を始めとする画像検査で、限局性皮質異形成すなわち FCD などの West 症候群の原因になる病変が認められる症例では、積極的に脳外科的な治療を考えます。その病変が一侧の大脳半球全体を占める片側巨脳症などでは、半球離断術のような大胆な手術が行われます。乳児期には MRI で白質と灰白質のコントラストが乏しいため、FCD は必ずしも明瞭ではありません。様々な技術を駆使しててんかんの原因となる病変を同定する必要があります。

West 症候群など小児期の重症てんかん即ちてんかん性脳症では、発作と強い脳波異常が続くあいだ発達が低下して行きます。しかも年齢が進んでから発作が止まっても、発達は回復しにくいです。一方で若い脳は機能的可塑性が大きい。失った組織の機能を、残った部分がある程度補えます。例えば乳児期の半球離断術で言語野を含む左半球を失っても、右半球が健康であれば代償して少しは言葉を話すことができるようになります。ですから外科治療が有効な患者では、乳幼児期であっても果敢に手術をすることが勧められます。

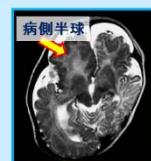
しかし小児では発作焦点決定は成人より難しい。感覚症状などの主観的発作症状が分からないためです。また頭蓋内電極の留置による発作焦点の確認や、脳の刺激による機能部位の決定も容易ではありません。切除範囲をどう決定するか、術後の障害をどう軽くするかということは大きな課題です。

West 症候群の治療でもう一つ有望なのは、ケトン食という食事療法です。昨年「てんかん食」という名称で保険適応が認められました。古くから飢餓状態や絶食で、てんかん発作が止まることは知られていました。その理由は長らく不明でした。しかし、ケトーシス即ち血中のケトン体が増加した状態にすると、絶食と同じような効果が得られることが分かりました。これが薬が効かない難治てんかんに有効ということで次第に世界中で広まりました。そしてケトーシスを起こす高脂肪で低炭水化物の食事療法がケトン食と呼ばれています。

グルコースによるエネルギー代謝が不足すると、ケトン体が体内で作られ第 2 のエネルギー源として代謝されるようになります。なぜケトーシスになるとてんかん発作が止まるのかは、まだ分かりません。ケトン食が効くのは難治てんかんの半数弱です。しかも開始してから効果が出る

West 症候群の新たな治療法 (2) 外科手術

- 1) 限局性皮質異形成 (FCD) などが West 症候群の基礎疾患である症例は積極的に外科治療の適応を検討する。
- 2) 片側巨脳症などでは半球離断術も行う。
- 3) FCD は乳児期には MRI で不明瞭なこともあるが様々な技術を駆使して同定すべきである。



片側巨脳症の MRI (T2 強調画像)

までには日数がかかります。大抵は 1 カ月以内です。最低でも 3 カ月は続けてみて効果判定をします。有効であれば 2 年は続けたいところですが、この治療は続けるのが難しい。毎日朝昼夕の全ての食事が特殊で、甘いお菓子も食べられません。ずっと我慢して過ごさなければなりません。そういった特殊な食事を作り続ける家族の努力と栄養士のサポートが肝心です。ビタミン不足や体調管理に対する配慮も必要です。

ケトン食には制限が厳しい古典的な方式もあれば、もっと緩い修正アトキンス食もあります。修正アトキンス食は元々は肥満の治療食で、糖質の制限をして脂肪の摂取をすすめるものです。ケトン食は普通の食事ではないので、長期間の治療で色々な副作用が起きることがあります。例えば、低血糖、アシドーシス、高脂血症、吐き気や嘔吐、便秘や下痢、腎結石、活動性の低下、骨粗鬆症、発育不良や体重減少、そして易感染性などです。

West 症候群は乳児期に発症する重大なてんかん性脳症です。新しい治療法が開発されていますが、それでも難治で、発達障害を来すことが憂慮されます。症例に応じて最適な治療法をできるだけ効率的に選ぶ。発作と脳波異常を何とか早く改善して、発達障害の発生を防ぐ。そういった方策が求められています。これらは今後の課題となっています。

「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>

West 症候群の新たな治療法 (3) ケトン食療法

- 1) ケトン食はケトーシスを起こす高脂肪・低炭水化物の食事療法で、2016年に「てんかん食」として保険適応を認められた。
- 2) なぜケトーシスでてんかん発作が抑制されるのかは未解明。
- 3) 有効例は難治てんかんの半数弱で、開始後に効果が出るまでに日数がかかる。
- 4) 続けるのが難しく、体調管理と栄養士のサポートが重要になる。

West 症候群の最新治療 まとめ

West 症候群は乳児期に発症する重大なてんかん性脳症である。
症例に応じて最適な治療法を選択する必要がある。
発作と脳波異常を早く改善して、発達障害の発生を防ぐ。