

ウエスト症候群の診断・治療ガイドライン

伊藤正利*

日本てんかん学会ガイドライン作成委員会

てんかん学会ガイドライン作成委員会

委員長 藤原建樹

委員 池田昭夫、 井上有史、 亀山茂樹、 須貝研司

* 滋賀県立小児保健医療センター

1. はじめに

Infantile spasms は、スパズムとヒプスアリスミアと呼ばれる脳波所見を特徴とし、しばしば精神運動発達の退行を来す年齢依存性の特異なてんかん症候群である。その発生率は、出生数 1000 に対して 0.16-0.42 と言われている¹⁾。**Infantile spasms** の治療については多くの研究があるが、定義が不明確なために報告によって対象が異なっていたり、使用薬剤の投与量や投与方法が異なるために、各研究間の比較が困難である。無作為化対照試験も少なく、十分のエビデンスがあるとは言えない。本邦では、**Infantile spasms** は点頭てんかんと呼ばれていたが、近年は **West** 症候群の名称を用いた報告が多い。それに対して、欧米の論文・ガイドラインでは **Infantile spasms** の用語が用いられていることが多い。**Infantile spasms** と **West** 症候群の異同については議論のあるところであるが、本ガイドラインでは、**West** 症候群を **Infantile spasms** の中核群とし、**Infantile spasms** は **West** 症候群の不全型を含むスペクトラム全体を表す概念とした。

2. 診断ガイドライン

1. **West** 症候群は、群発するスパズムとヒプスアリスミアを示す症候群である。
2. **Infantile spasms** は、中核群としての **West** 症候群とヒプスアリスミアを示すがスパズムが群発しないもの、およびスパズムは群発するがヒプスアリスミアを示さない不全型を含んだ症候群である。
3. **West** 症候群の診断は、臨床発作と脳波所見より行う。
4. 家族歴、神経学的所見、血液検査、画像検査により非症候性（特発性/潜因性）および症候性に分ける。

解説

Infantile spasms と **West** 症候群の関係については、日本人研究者 5 人を含む 15 カ国

31 人の研究者が参加した West Delphi Group Consensus Statement²⁾ では、Infantile spasms を「2 歳を超える小児での発症は稀で、通常 1 歳未満の乳児に発症するてんかん症候群である。その主たる臨床徴候は、通常群発するスパズムである。病因あるいは関連する病態として多くの可能性が存在する。最も特徴的な脳波所見はヒプスアリスミアである。しかし、ヒプスアリスミアはすべての症例で認められる所見ではなく、臨床経過の全期間を通じて見られるわけでもない。ヒプスアリスミアは通常、スパズムの発作中は抑制される。このスパズムは、しばしば発達の停滞あるいは退行を伴う。」と定義している。それに対して、West 症候群は「Infantile spasms の一部を構成する症候群であり、群発するスパズムとヒプスアリスミアが複合して見られる」とされている。

実際の治療は West 症候群も West 症候群以外の Infantile spasms も同様に考えて良いと思われるが、ある特定の治療方法の治療効果、予後と比較するためには、どのような症例を対象としているかが重要となってくる。治療効果、予後は成因に強く依存しているので、治療前に各種検査で成因を出来るだけ明らかにし、非症候性（特発性/潜因性）と症候性を分ける必要がある。特発性は、基礎原因やその他の神経学的兆候および症状がみられない症例である。このような症例は、家族歴が関連している可能性がある。潜因性は、症候性が疑われるにも関わらず、構造的あるいは生化学的な基礎原因が同定できない症例である。同定できない基礎原因を示唆する特徴として、発症前の発達遅滞、あるいは発作などのその他の神経学的所見が含まれる。しかし、発症前に発達遅滞があるかないかを判定することは困難なことが多く、事実上特発性と区別が困難である。症候性は、構造的および生化学的基礎原因が判明した症例である。

代謝性疾患、脳形成不全、低酸素性虚血性脳症、染色体異常などの基礎疾患検索のためには、全検血、検尿、一般的生化学、電解質、アミノ酸分析、有機酸分析、染色体、CT/MRI 等の検査を行う。場合によっては、SPECT や PET 検査も考慮する。

3. 治療ガイドライン

1. West 症候群の治療に最も有効なのは、ACTH である。
2. ACTH の最適投与量、投与方法、期間については十分なエビデンスがないが、副作用を軽減するために、可能な限り少量、短期間の投与が推奨される。
3. ACTH は、West 症候群発症後出来るだけ早く使用すべきである。非症候性 West 症候群については、1 ヶ月以内が望ましい。
4. ACTH 治療中は、副作用をモニターし治療する。重篤な副作用が出現した場合は、ACTH を中止する。
5. 他の療法を ACTH 治療前に行なう場合は、2 週間以内に効果判定を行い、無効であれば ACTH 療法を行うのが望ましい。
6. Infantile spasms の治療は West 症候群に準じる。

解説

EBM の面からすると Infantile spasms に対する最適の治療法は証明されていない。11 の無作為化対照試験を分析した Cochrane review³⁾ や米国の神経学会と小児神経学会共同の Infantile spasms の治療に関する報告⁴⁾ によると、Infantile spasms の治療の成功が長期予後を改善するかどうかについては、十分のエビデンスがなく不明である。

① 短期効果

ACTH 療法と経口副腎皮質ホルモン

無作為化対照試験では、ACTH 療法は 42-87% で発作を抑制し⁵⁻⁹⁾、投与量によって差はなかった^{6, 8)}。また、1 つの報告を除き⁴⁾、潜因性の方が症候性より ACTH に対する反応が良かった。最適な投与量および投与期間についての十分なデータはない。経口副腎皮質ホルモンについては、40% 以下の発作抑制率であり^{5, 6)}、自然寛解率は 10-25% とされている¹⁰⁻¹²⁾ ので、十分有効とは言えない。少量 ACTH 療法はプレドニゾン療法と比べて、発作抑制効果に差がなかったとの報告があるが^{6, 13)}、大量 ACTH 療法はプレドニゾン療法よりも発作抑制に有効であった^{5, 14)}。ACTH の副作用として、高血圧、電解質異常、易感染性、肥満、易刺激性、視床下部一下垂体機能不全、副腎皮質機能不全、肥大型心筋症、消化管潰瘍、大脳退縮、硬膜下血腫などがあり、副腎皮質ホルモンより頻度が多いが、Riikonen は大量プレドニゾン療法では副腎皮質機能不全が高率に見られるので、ACTH の方がより安全でコントロール可能であるとして推奨している¹⁵⁾。

天然型と合成型 ACTH

欧米では、従来天然型 ACTH1-39 が主に使用されてきたが、欧州では最近合成型の ACTH1-24-Z (Zn tetracosactide) を使用した報告もみられるようになった¹³⁾。わが国では天然型 ACTH1-39-Z が 1970 年に販売中止になっており。オランダの N.V.オルガノン社製の持続性合成型 ACTH 製剤 (ACTH1-24-Z 酢酸テトラコサクチド亜鉛水性懸濁液) が使用されている。天然型 ACTH1-39 は豚の下垂体から抽出した 39 個のアミノ酸からなるペプチドであり、合成型 ACTH1-24 は副腎皮質刺激効果を有する部分のアミノ酸を合成したペプチドで合成型 ACTH1mg は天然型 ACTH の 40IU に相当する。米国ではゲル状の天然型 ACTH が使われているが、合成型の方が天然型よりも作用時間が長く、副作用も強い¹⁵⁻¹⁷⁾。

ACTH の投与量と投与方法

Hrachovy らの天然型 ACTH の大量療法 (150U/m²/day) と少量療法 (20-30U/m²/day) を比較した研究では、発作とヒプスアリスミアに対する効果に差はなかった⁷⁾。わが国では、ACTH の副作用を軽減するために少量投与が行われており、Yanagaki らの少量

(0.025mg;1IU/kg/day) と極少量 (0.005mg;0.2IU/kg/day) との比較でも発作とヒプスアリスミアに対する効果に差がなく、発作の消失率も Hrachovy らの天然型 ACTH の大量療法より高い結果であった⁹⁾。Ito らの多施設共同研究による ACTH 少量療法の 138 例の検討では、1 日投与量が 0.005-0.032mg;0.2-1.28IU/kg、総投与量が 0.1-0.87mg;4-34.8IU/kg の範囲では、短期効果に差がなく、発作消失率は全体で 76%で、欧米の成績と同等か、1 例を除き ACTH 療法以前に他の薬剤の投与がされて無効であったことを考慮すると同等以上である¹⁸⁾。ACTH による副作用の程度は総投与量に相関し、脳退縮の程度は 1 日投与量および総投与量と相関していた。無作為化対照試験でも、ACTH 投与量の多い群のほうが少ない群より高血圧⁷⁾ または脳退縮⁹⁾ が多く見られた。1997 年に行った日本てんかん学会の小児科会員が所属する施設に対する調査によると、わが国では少量投与が一般的であり、1 日投与量が 0.01-0.015mg;0.4-0.6IU/kg の施設が最も多かった¹⁹⁾。投与方法では、2 週間連日筋注後漸減中止が 77%を占めていた。2005 年に行われた、日本小児神経学会評議員に対する調査でも同様の傾向であった²⁰⁾。漸減せずにいきなり中止する施設も 8-10%見られた。Riikonen は、副腎皮質機能不全のリスクがあるので、漸減中止を推奨している¹⁴⁾ が、わが国での極少量投与では副腎皮質機能不全も軽いと思われる。

ビガバトリン

ビガバトリンは、わが国では視野狭窄の副作用があるため承認されていないが、個人輸入や韓国で処方されている症例がある。ビガバトリンは infantile spasms の発作およびヒプスアリスミアに有効であるが、ACTH より効果が弱い^{13, 21)}。結節性硬化症の症例には、副腎皮質ホルモンより有効である²²⁾。視野狭窄の副作用は、年長の小児で 35%、成人で 39%に出現する²³⁾。

スルチアム

Debus ら²⁴⁾ は、ピリドキシンを投与されている West 症候群 33 例で無作為化プラセボ対照二重盲検試験を行い、スルチアム投与群 17 例の 6 例 (35%) でスパズム、ヒプスアリスミアともに消失し、プラセボ群では全例無効であった。スルチアムを投与された結節性硬化症を伴った 3 例では、全例無効であった。今後、追試が必要である。

その他の療法

発作消失率はビタミン B₆ 大量療法で 13-29%^{25, 26)}、バルプロ酸で 22-50%²⁷⁻²⁹⁾、ニトラゼパムで 30-54%^{30, 31)}、クロナゼパムで 12-26%³²⁾、ゾニザミドで 20-33%^{33, 34)} である。その他、γ-グロブリン大量療法、TRH 療法、ケトン食療法、ラモトリジン、トピラメイト、フェルバメイトが有効であったとの報告があるが、いずれも不十分なエビデンスとは言えない。

② 長期予後

64 症例で少量 ACTH 療法とプレドニゾン療法を比較した前方視的対照試験では、潜因性の方が症候性よりも知的予後が良く、47%の症例で発作が消失していたが、予後に差はなかった³⁵⁾。潜因性症例 102 例で 6 年以上追跡した研究では、50%で発達正常であり 62%で発作が消失し 32%で脳波が正常であった。ACTH 療法と他の療法（経口副腎皮質ホルモン、ベンゾジアゼピン類、古い抗てんかん薬類）を比較すると、ACTH 療法の方が知的予後ならびに発作予後が良かった³⁶⁾。また、発症 1 ヶ月以内に ACTH 療法を開始した方が精神発達が良かった。Riikonen の報告³⁷⁾ では、ACTH 療法は他の療法よりも知的予後が良く、少量 ACTH 療法の方が大量 ACTH 療法より知的予後が良かった。また、6 週間以内に ACTH 療法を始めた方が、知的予後が良かった。Kivity ら³⁸⁾ は、潜因性 37 症例に大量合成 ACTH 療法後経口プレドニゾンで治療し 6 年以上追跡した結果、発症 1 ヶ月以内に治療開始した群では 100%正常知能であったが、1 ヶ月以後に治療した群では 40%のみが正常知能であった。Ito ら¹⁸⁾ は、98 例の少量合成 ACTH 療法を行った症例を 2 年以上追跡し、知的および発作予後は投与量によって差がなかったが、潜因性の方が症候性よりも知的および発作予後が良く、2 ヶ月以内に治療開始されたほうが発作予後が良かったと報告している。

③ わが国での West 症候群に対する治療選択薬の現状

1997 年の調査¹⁹⁾ では、ビタミン B₆大量療法が第 1 位、バルプロ酸が第 2 位であり、ACTH 療法は第 3 位であった。2005 年の調査²⁰⁾ でも同様の傾向であったが、ACTH 療法の選択順位がさらに低くなる傾向がみられた。これは、ACTH の副作用を考慮して、ACTH 療法前に他の療法を試みるが多くなっていることを示している。しかし、わが国で現在一般的に行われている合成 ACTH 極少量療法は、副作用も軽く安全に行い得る療法と言える。現在の所、ACTH が West 症候群の治療に最も有効であることを考えると、第 1 選択薬として使用すべきと思われる。West 症候群の治療については、まだ十分のエビデンスがあるとは言えず、今後、多施設共同研究による無作為化対照試験が必要である。

付記

ヒプスアリスミア

典型的ヒプスアリスミアの特徴は、振幅が多様な高電位(通常 200 μ V を超える)の徐波、時間の経過とともに変化する多巣性の棘波および波形、同期性の欠如した、一般に「混沌とした」外観である。徐波睡眠では、棘波・徐波の同期化の傾向が見られ、深睡眠では周期性群化の傾向をしめす。REM 睡眠では著名に抑制される。発作時脳波は、非同期化が典型的であるが、発作性過同期化や波形に変化を認めないこともある³⁹⁾。変則性または非典型的ヒプスアリスミアは、ヒプスアリスミアで非対称性、一貫した局所放電、電位の減衰(局所的、領域的、あるいは全体的)のエピソード、過度に早いまたは遅い成分、分節化、

大脳半球間の同期性の増大、周期性の増大、または高電位優位で両側性非同期的緩徐活動が見られるものである⁴⁰⁾。

文献

- 1) Cowan LD, Hudson LS. The epidemiology and natural history of infantile spasms. *J Child Neurol* 1991; 6: 355-364.
- 2) Lux AL, Osborne JP. A proposal for case definitions and outcome measures in qualification of infantile spasms. *Ann Neurol* 1979; 6: 214-218.
- 3) Hancock E, Osborne J. Treatment of infantile spasms (review). *The Cochrane Database of Syst Rev* 2003; (3): CD001770.
- 4) Mackay MT, Weiss SK, Adams-Webber T, Ashwal S, Stephens D, Ballaban-Gill K, et al. Practice parameter: medical treatment of infantile spasms. Report of the American Academy of Neurology and the Child Neurology Society. *Neurology* 2004; 62: 1668-1681.
- 5) Baram TZ, Michell WG, Tornay A, Snead OC III, Hanson RA, Horton EJ. High-dose corticotropin (ACTH) versus prednisone for infantile spasms: a prospective, randomized, blinded study. *Pediatrics* 1996; 97: 375-379.
- 6) Hrachovy RA, Frost JD Jr, Kellaway P, Zion TE. Double-blind study of ACTH vs prednisolone therapy in infantile spasms. *J Pediatr* 1983; 103: 641-645.
- 7) Hrachovy RA, Frost JD Jr, Glaze DG. High-dose, long-duration versus low-dose, short duration corticotrophin therapy in infantile spasms. *J Pediatr* 1994; 124: 803-806.
- 8) Vigeveno F, Cilio MR. Vigabatrin versus ACTH as first-line treatment for infantile spasms: a randomized, prospective study. *Epilepsia* 1997; 38: 1270-1274.
- 9) Yanagaki S, Oguni H, Hayashi K, Imai K, Funatsuka M, Tanaka T, et al. A comparative study of high-dose and low-dose ACTH therapy for West syndrome. *Brain Dev* 1999; 21: 461-467.
- 10) Jeavons PM, Bower BD. The natural history of infantile spasms. *Arch Dis Child* 1961; 36: 17-21.
- 11) Hrachovy RA, Glaze DG, Frost JD Jr. A retrospective study of spontaneous remission and long-term outcome in patients with infantile spasms. *Epilepsia* 1991; 32: 212-214.
- 12) Hattori H. Spontaneous remission of spasms in West syndrome: implications of viral infection. *Brain Dev* 2001; 23: 705-707.
- 13) Lux A, Edwards SW, Hancock E, Johnson AL, Kennedy CR, Newton RW, et al. The united kingdom infantile spasms study comparing vigabatrin with prednisolone or

- 14) Snead OC III, Benton JW, Myers GJ. ACTH and prednisolone in childhood seizure disorders. *Neurology* 1983; 33: 966-970.
- 15) Riikonen R. The latest on infantile spasms. *Current Opinion in Neurology* 2005; 18: 91-95.
- 16) Baram TZ. What are the reasons for the strikingly different approaches to the use of ACTH in infants with West syndrome? *Brain Dev* 2001; 23: 647-648.
- 17) Ito M. Extremely low-dose ACTH therapy for West syndrome in Japan. *Brain Dev* 2001; 23: 635-641.
- 18) Ito M, Aiba H, Hashimoto K, Kuroki S, Tomiwa K, Okuno T, et al. Low-dose ACTH therapy for West syndrome: initial effects and long-term outcome. *Neurology* 2002; 58: 110-114.
- 19) Ito M, Seki T, Takuma Y. Current therapy for West syndrome in Japan. *J Child Neurol* 2000; 15:424-428.
- 20) 辻建史、奥村彰久、小沢浩、伊藤正利、渡辺一功. West 症候群の治療についてのアンケート調査. *てんかん研究* 2005; 23: 117.
- 21) Vigeveno F, Cilio MR. Vigabatrin versus ACTH as first-line treatment for infantile spasms: a randomized, prospective study. *Epilepsia* 1997; 38: 1270-1274.
- 22) Chiron C, Dumas C, Jambaque I, Mumford J, Dulac O. Randomized trial comparing vigabatrin and hydrocortisone in infantile spasms due to tuberous sclerosis. *Epilepsy Res* 1997; 26: 389-395.
- 23) Riikonen R. Infantile spasms: therapy and outcome. *J Child Neurol* 2004; 19: 401-404.
- 24) Debus OM, Kurlemann G. Sultiamine in the primary therapy of West syndrome: A randomized double-blind placebo-controlled add-on trial on baseline pyridoxine medication. *Epilepsia* 2004; 45: 103-108.
- 25) Otsuka Y, Matsuda M, Ogino T, Kobayashi K, Ohtahara S. Treatment of West syndrome with high-dose pyridoxal phosphate. *Brain Dev* 1987; 9: 418-421.
- 26) Pietz J, Benninger C, Schafer H, Sontheimer D, Mittermaier G, Rating D. Treatment of infantile spasm with high-dose vitamin B6. *Epilepsia* 1993; 34: 757-763.
- 27) Siemes H, Spohr HL, Michael TH, Nau H. Therapy of infantile spasms with valproate: results of a prospective study. *Epilepsia* 1988; 29: 553-560.
- 28) Pavone L, Incorpora G, La Rosa M, Li Volti S, Mollica F. Treatment of infantile spasms with sodium dipropylacetic acid. *Dev Med Child Neurol* 1981; 23: 454-461.

- 29) Otsuka Y, Amano R, Mizukawa M, Oka E, Ohtahara S. Treatment of intractable childhood epilepsy with high-dose valproate. *Epilepsia* 1992; 33: 158-164.
- 30) Völzke E, Doose H, Stephan E. The treatment of infantile spasms and hypsarrhythmia with Mogadon. *Epilepsia* 1967; 8: 64-70.
- 31) Hagberg B. The chlordiazepoxide HCl (Librium) analogue nitrazepam (mogadon) in the treatment of epilepsy in children. *Dev Med Child Neurol* 1968; 10: 302-308.
- 32) Dumermuth G, Kovacs E. The effect of clonazepam (Ro 5-4023) in the syndrome of infantile spasms with hypsarrhythmia and in petit mal variant of Lennox syndrome. Preliminary report. *Acta Neurol Scand Suppl* 1973; 53: 26-28.
- 33) Yanai S, Hanai T, Narazaki O. Treatment of infantile spasms with zonisamide. *Brain Dev* 1999; 21: 157-161.
- 34) Suzuki Y. Zonisamide in West syndrome. *Brain Dev* 2001; 23: 658-661.
- 35) Glaze DG, Hrachovy RA, Frost JD Jr, Kellaway P, Zion TE. Prospective study of outcome of infants with infantile spasms treated during controlled studies of ACTH and prednisone. *J Pediatr* 1988; 112: 389-396.
- 36) Lombroso CT. A prospective study of infantile spasms: clinical and therapeutic correlations. *Epilepsia* 1983; 24: 135-158.
- 37) Riikonen R. Infantile spasms: therapy and outcome. *J Child Neurol* 2004; 19: 401-404.
- 38) Kivity S, Lerman P, Ariel R, Danziger Y, Mimouni M, Shinnar S. Long-term cognitive outcomes of a cohort of children with cryptogenic infantile spasms treated with high-dose adrenocortical hormone. *Epilepsia* 2004; 45: 255-262.
- 39) Kellaway P, Hrachovy RA, Frost JD Jr, Zion T. Precise characterization and quantification of infantile spasms. *Ann Neurol* 1979; 6: 214-218.
- 40) Commission on Pediatric Epilepsy of the International League Against Epilepsy. Workshop on infantile spasms. *Epilepsia* 1992; 33:195.