



地方独立行政法人埼玉県立病院機構

埼玉県立小児医療センター

令和5年6月2日

<情報提供>

脳室周囲白質軟化症を病因に持つ Infantile epileptic spasms syndrome に対する ACTH 療法の長期予後の検討

埼玉県立小児医療センター神経科において、脳室周囲白質軟化症（PVL）を病因に持つ Infantile epileptic spasms syndrome (IESS) (旧名称: 點頭てんかん [West 症候群] を含む) に対する ACTH 療法の長期予後を検討した研究が、ヨーロッパてんかん学会の学術誌である「Seizure: European Journal of Epilepsy」に受理され、5月16日にオンラインで発行されました。本研究では ACTH 療法後1か月以内の脳波所見でてんかん性スパズムの再発または他の発作型の発症が予測されること、PVL が頭頂後頭部のみならず前頭中心部のてんかん原生の高さを持つことが示唆されました。

本研究により、PVL を病因に持つ IESS では ACTH 療法後1か月以内の脳波所見から予後予測ができる可能性が考えられました。本研究に関して、神経科の松浦隆樹医長が結果解析および論文執筆を行い、同科の浜野晋一郎副病院長と菊池健二郎科長が同研究の指導に関わっています。これまでに同センター神経科では長年に渡り IESS に関する研究が行われ、浜野副病院長が IESS と局在病変の関連¹⁾、ACTH 療法の有効性²⁾、長期予後^{3,4)}、脳血流^{5,6)}に関する研究論文を海外に発信し、浜野副病院長と菊池科長の指導のもと松浦医長が IESS に対する Vitamin B6 大量療法⁷⁾、静注免疫グロブリン療法⁸⁾、ペランパネル内服療法⁹⁾、血清バイオマーカー¹⁰⁾に関する研究論文を海外へ発信しています。

【本研究成果のポイント】

- PVL を病因に持つ IESS に対する ACTH 療法前後の脳波解析と長期予後の評価を実施。
- ACTH 療法の短期的な有効性は 58.3%、長期的な有効性は 16.7%。
- ACTH 療法後1か月以内の脳波検査で頭頂後頭部にてんかん性異常波を認める症例では、てんかん性スパズムの再発または他の発作型の発症の可能性がある。
- PVL を病因に持つ IESS では頭頂後頭部のみならず前頭中心部もてんかん原生が高い可能性がある。

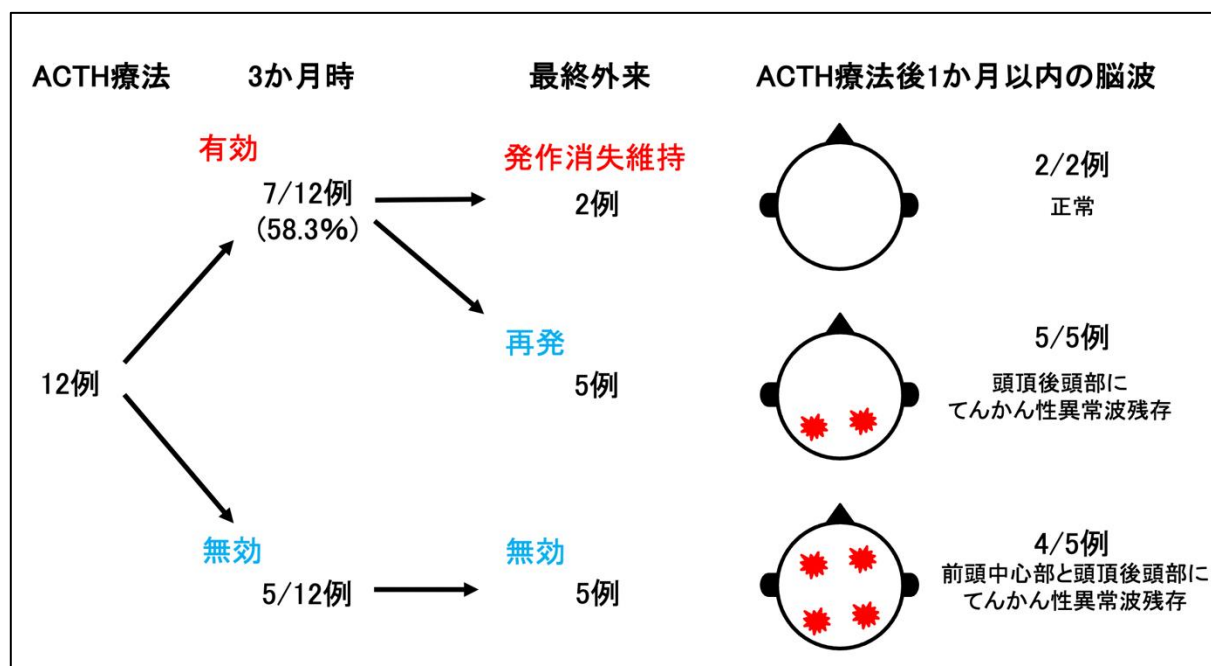
I. 研究の背景

Infantile epileptic spasms syndrome (IESS) (旧名称: 點頭てんかん [West 症候群] を含む) はてんかん性スパズム、発作間欠期脳波ではヒプスアリスミア、全般性発達遅延や退行を認める疾患です。一般的に IESS は難治のてんかんであり、神経学的予後が不良です。IESS の代表的な原因の一つに脳室周囲白質軟化症 (PVL) があります。

PVLは胎生期に発症する深部白質の虚血性病変で、脳性麻痺や知的障害の原因となります。IESSに対する第一選択薬はACTH療法という免疫治療となりますが、副作用のリスクや入院が必要であることなどから、抗発作薬を中心とした様々な治療が選択されています。これまでにPVLを病因に持つIESSに対するACTH単剤療法の詳細な検討は行われていません。仮に小児科医がPVLを有するIESSに対するACTH療法の有効性を予測できれば、個々の症例に応じたオーダーメイドの治療法を選択することができます。本研究では、PVLを病因に持つIESSに対してACTH単剤療法を行った症例の短期および長期の有効性、脳波所見、発達予後を検討しました。

II. 研究の概要と成果

1993年1月から2022年9月までに埼玉県立小児医療センター神経科でPVLを病因に持つIESSの12例を後方視的に検討しました。ACTH療法後3か月と最終診察時の発作の有無、ACTH療法前後の脳波解析を行いました。対象症例のてんかん性スパズムの発症年齢、ACTH療法開始年齢の中央値はそれぞれ7か月（範囲：3-14か月）、9か月（7-17か月）でした。ACTH療法により12例中7例（58.3%）でてんかん性スパズムの消失と脳波の改善を認め、有効と判断しました。最終診察時（中央値は5歳6ヶ月）では12例中2例（16.7%）が発作消失を維持し、この2例はACTH療法後1か月以内の脳波は正常でした。一方で、てんかん性スパズムの再発または他の発作型の発症した5例（41.7%）は全例で頭頂後頭部にてんかん性異常波の残存を認めました。ACTH療法に反応せず一度もてんかん性スパズムが消失しなかった症例では5例中4例で前頭中心部と頭頂後頭部にてんかん性異常波の残存を認めました。



結論

PVLを病因に持つIESSの症例においては、ACTH療法後1か月以内の脳波検査で頭頂後頭部にてんかん性異常波を認める場合、てんかん性スパズムの再発や他の発作型の発症のリスクが高い可能性が考えられました。

III. 今後の展開

今後、同センター神経科ではIESSに関して、症例に応じたオーダーメイド治療を求

めて病因別の ACTH 療法やピガバトリンの有効性、薬剤選択順位の検討、脳波、脳血流、血液、髄液などのバイオマーカーの検討を行う予定です。

IV. 研究成果の公表

本研究成果は、2023 年 5 月 16 日、ヨーロッパてんかん学会の学術誌「Seizure: European Journal of Epilepsy」に掲載されました。

論文タイトル: Long-term analysis of adrenocorticotrophic hormone monotherapy for infantile epileptic spasms syndrome with periventricular leukomalacia

著者: Ryuki Matsuura, Shin-ichiro Hamano, Yuko Hirata, Rikako Takeda, Hirokazu Takeuchi, Reiko Koichihara, Kenjiro Kikuchi, Akira Oka

doi: 10.1016/j.seizure.2023.05.012.

VI. 謝辞

本研究は厚生労働省の希少難治疾患に関する研究プログラム (Grant number JPMH20FC1039) の支援を受けて行われました。

【参考文献】

- 1) Hamano S, Tanaka M, Kawasaki S, et al. Regional specificity of localized cortical lesions in West syndrome. *Pediatr Neurol* 2000;23:219-24.
- 2) Hamano S, Yamashita S, Tanaka M, et al. Therapeutic efficacy and adverse effects of adrenocorticotrophic hormone therapy in west syndrome: differences in dosage of adrenocorticotrophic hormone, onset of age, and cause. *J Pediatr* 2006;148:485-8.
- 3) Hamano S, Yoshinari S, Higurashi N, et al. Developmental outcomes of cryptogenic West syndrome. *J Pediatr* 2007;150:295-9.
- 4) Hamano S, Tanaka M, Mochizuki M, et al. Long-term follow-up study of West syndrome: Differences of outcome among symptomatic etiologies. *J Pediatr* 2003;143:231-5.
- 5) Hamano S, Yoshinari S, Higurashi N, et al. Regional cerebral blood flow and developmental outcome in cryptogenic West syndrome. *Epilepsia* 2007;48:114-9.
- 6) Hamano S, Higurashi N, Koichihara R, et al. Interictal cerebral blood flow abnormality in cryptogenic West syndrome. *Epilepsia* 2010;51:1259-65.
- 7) Matsuura R, Hamano S, Kubota J, et al. Efficacy and safety of pyridoxal in West syndrome: a retrospective study. *Brain Dev* 2019;41:413-9.
- 8) Matsuura R, Hamano S, Hirata Y, et al. Intravenous immunoglobulin therapy is rarely effective as the initial treatment in West syndrome: a retrospective study of 70 patients. *J Neurol Sci* 2016;368:140-4.
- 9) Matsuura R, Hamano S, Ikemoto S, et al. Adjunctive perampanel therapy for patients with epileptic spasms. *Pediatr Int* 2022;64:e15364.
- 10) Matsuura R, Hamano S, Daida A, et al. Serum matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 levels may predict response to adrenocorticotrophic hormone therapy in patients with infantile spasms. *Brain Dev* 2022;44:114-21.