

主 論 文

Predictive factors for relapse of epileptic spasms after adrenocorticotrophic hormone therapy in West syndrome

(West 症候群における副腎皮質刺激ホルモン療法後のてんかん性スパズムの再発予測因子)

【緒言】

West 症候群 (West syndrome: WS) は正常発達をとげていた乳児ですら精神運動発達遅滞を引き起こす年齢依存性てんかん性脳症の一つである。副腎皮質刺激ホルモン (adrenocorticotrophic hormone: ACTH) 療法は最も有効な WS の治療と考えられており、その初期効果は優れているが、半数近くの患者が再発する。治療を行っても主発作型であるてんかん性スパズムを抑制できない患者や、それが再発した患者では、知的予後が特に悪い。そこで一旦 ACTH 療法で発作を抑制できた症例の再発を予知し予防することは、WS の予後改善に向けての重要な課題である。それにも関わらず、ACTH 療法後の再発やその予測因子、更には再発の予防策については十分に研究されていない。一方、脳波は WS 患者のてんかん性脳障害を正確に反映するため、WS 患者を治療する上で有用であるが、ACTH 療法後の脳波の特徴とてんかん性スパズムの再発の関連性を詳細に研究したものは乏しい。そこで、この研究では、WS 患者の ACTH 療法後のてんかん性スパズムの再発の予測因子を研究し、特に定期的な脳波所見が再発を予測できるかどうかという問題に焦点をあてた。

【対象と方法】

対象患者と ACTH 療法プロトコール

2000 年 1 月から 2010 年 8 月までに岡山大学病院小児神経科に入院して ACTH 療法を受けた 66 名の WS 患者を対象とした。全例でスパズムと脳波で *hypsarrhythmia* を認めた。そのうち①初回の ACTH 療法であること②ACTH 療法終了までにスパズムが抑制され、脳波で *hypsarrhythmia* が消失すること③岡山大学病院のプロトコールに沿った ACTH 療法が完了していること④ACTH 療法終了後に詳細な臨床的観察や脳波などの定期的なフォローを 3 年以上行っていることの 4 項目全てを満たしている 39 例を研究の対象とした。基礎疾患が判明していたり、脳障害の所見 (精神運動発達遅滞、神経学的異常所見、放射線学的所見、スパズム以外の他の発作型) を認めるものは症候性に分類し、それ以外を潜因性に分類した。

岡山大学病院の ACTH 療法プロトコールにのっとり、合成 ACTH を連日 14 日間筋注し、スパズムや脳波のてんかん発射が残存した場合は追加投与し、各患者で効果がプラトーに達した時点で ACTH 療法を終了した。

脳波の分析

ACTH 療法終了後、全ての患者で 2-4 週間ごとに脳波記録を行った。脳波記録は覚

醒睡眠を通して記録し、判定は二人の医師が別々に行い、判定の一致を確認した。これらの一連の脳波を ACTH 療法後の時期に応じて以下の 5 つのステージに分類し、それぞれの時期の脳波から一つずつ選択して分析した。ステージ分類は **immediate stage**(ACTH 療法終了直後)、**very early stage** (2 週間後)、**early stage** (1 か月後)、**middle stage** (3 か月後)と規定し、さらに ACTH 療法終了 4 か月以降で初めて記録した脳波を **late stage** の脳波と定義した。

統計方法

スパズムの再発のなかった非再発群とスパズムの再発を認めた再発群において、各ステージにおいて認められるてんかん発射の出現率と出現部位が変化していく過程の違いを分析した。さらに基礎疾患（潜因性か症候性か）及び ACTH 療法終了後の各ステージに記録された脳波にてんかん発射が存在することが発作予後に関係するかを検討するために生存曲線を使用した。Kaplan-Meier 分析、log-rank テスト、Cox 比例ハザードモデルを統計分析のために用いた。p 値<0.05 を有意差とした。

【結果】

患者の特徴

対象の 39 例（男児 24 例、女児 15 例）中 8 例（20.5%）は潜因性 WS、31 例（79.5%）は症候性 WS に分類された。ACTH 療法は 11-37 日（平均 23.5 日）行った。スパズム発症年齢は 2-15 か月（平均 6.7 か月）、フォローアップ期間は 3 年 0 か月-12 歳 9 か月で平均 7 年 5 か月であった。16 例（41.0%）で ACTH 療法後にてんかん性スパズムが再発し（再発群：全例症候性）、23 例（59.0%）は再発しなかった（非再発群：症候性 15 例、潜在性 8 例）。症候性 WS の患者では、非再発群と再発群の間に基礎疾患の差はなかった。ACTH 療法終了から発作再発までの期間は 5 日～25 か月（平均 6.6 か月）であった。ACTH 療法終了から 5 日～1 か月の間に再発したのは 3 例のみで、残りの症例は 2 か月以降に再発した。

脳波所見と再発との関係

ACTH 療法終了後の各ステージで再発群と非再発群の脳波所見を比較した。**immediate stage** では、てんかん発射の有無は再発群と非再発群の間で違いはなかった。**very early stage** では、非再発群の 16 例（69.6%：潜因性 5 例、症候性 11 例）、再発群の 16 例（100%）でてんかん発射を認めた。再発群では **very early stage** にてんかん発射が再出現した後は、全ての患者でてんかん発射は消失することなく再発した。しかしながら非再発群では症候性の 1 例を除く全例で、**middle stage** までにてんかん発射が一度は消失し、**middle stage** までにてんかん発射の出現率は徐々に低下した。

immediate stage のてんかん発射の部位は再発群と非再発群の間で違いはなかったが、非再発群では **middle stage** までにてんかん発射を認める症例数が減ると共に多焦点性てんかん発射を認める症例数も減った。一方再発群では、多焦点性てんかん発射（**hypsarhythmia** を含む）を認める症例は徐々に増加し、**middle stage** 以降は全症例で後頭部もしくは多焦点性てんかん発射を認めた。

脳波所見および基礎疾患と再発の有無の関係

immediate stage、very early stage、early stage の3つのステージの脳波のてんかん発射の有無による再発予測分析を行った。てんかん発射のないグループでは、very early stage ($p = 0.04$)、early stage ($p < 0.001$)ともに有意に高い発作抑制率を示したが、immediate stage ($p = 0.3326$)ではてんかん発射の有無は発作抑制率に関与しなかった。

再発群の症例は全て症候性であったため、選択的バイアスを取り除くために、症候性の症例に限ってさらに統計学的分析を行った。early stage では、てんかん発射のない症例はてんかん発射のある症例よりも有意に発作抑制率が高かった($p = 0.0091$)。very early stage では、てんかん発射のない症例はてんかん発射のある症例よりも発作抑制率が高い傾向があったが、有意差は認めなかった($p = 0.0729$)。それに対して immediate stage では、てんかん発射の有無と発作抑制率には有意な関連性はなかった($p = 0.8162$)。

次に共変量としての基礎疾患にてんかん発射の有無を加えて Cox 比例ハザードモデルを用いた多変量解析を行った。immediate stage では、てんかん発射の有無は発作抑制率に影響を与えないが、基礎疾患は影響を与え($p = 0.003$)、症候性の症例の方が潜因性の症例よりも発作抑制率がより低かった。very early stage では、てんかん発射の存在($p = 0.02$)と基礎疾患($p = 0.009$)ともに発作抑制率に有意に影響を与え、てんかん発射のある症例や症候性の症例は発作抑制率がより低かった。一方、early stage ではてんかん発射の存在のみが発作再発と関連しており($p = 0.001$)、基礎疾患は関連しなかった。

【考察】

症候性 WS の方が潜因性 WS に比べて有意に再発率が高く、これは従来からの報告と同様であった。一方、この研究によって、ACTH 療法終了後のてんかん発射の出現と発作再発の関連性が初めて統計的に示された。すなわち潜因性と症候性の両方を含んだ検討では、ACTH 療法終了2週間後および1ヵ月後にてんかん発射のないグループでは発作抑制率は有意に高かった。次に潜因性 WS には再発が見られなかったため、症候性のみで行った統計でも同様の結果が得られた。全症例の多変量解析では、ACTH 療法終了直後では基礎疾患の存在が唯一の有意な再発予測因子であったが、2週間後には基礎疾患と共にてんかん発射の存在も再発予測因子となり、1ヵ月後ではてんかん発射の存在のみが有意な再発予測因子となった。この所見は器質的脳障害により引き起こされる中枢神経機能障害とてんかん発射で表されるてんかん原性が複雑に関連しながら ACTH 療法後の発作再発に関与することを示唆している。

この結果は ACTH 療法後の詳細な脳波研究は、特に症候性の症例で発作再発を予測する有用なツールになりうることを示している。再発例ではほとんどが ACTH 療法終了後2ヵ月以内に再発していることも判明したため、ACTH 療法後の脳波の結果により、てんかん発射を認める症例では抗てんかん薬の早期の介入や強化を行うことによってスパズムの再発を予防できるかもしれない。

【結論】

本研究によって、WS に対する ACTH 療法においては、治療中のみならず、終了直後から一定期間にわたり、定期的で詳細な脳波検査を行い、てんかん発射の動向をみることは、再発予測に有用であると考えた。さらにこの研究結果は、今後の、再発予防に対する早期の抗てんかん剤による介入の可能性の探求にも生かせるものと考ええる。