

## —症例報告—

## 焦点性発作で発症し West 症候群を併発した I 型滑脳症の乳児例

初鹿野見春 浅井 牧子 矢代健太郎 柳原 剛 藤松真理子  
西澤 善樹 上砂 光裕 藤田 武久 勝部 康弘

日本医科大学大学院医学研究科小児医学

日本医科大学武蔵小杉病院小児科

A Japanese Boy with Lissencephaly I First Diagnosed by  
Manifestation of Focal Seizures and Accompanied West Syndrome

Miharu Hajikano, Makiko Asai, Kentarou Yashiro,  
Takeshi Yanagihara, Mariko Fujimatsu, Yoshiki Nishizawa,  
Mitsuhiro Kamisago, Takehisa Fujita and Yasuhiro Katsube  
Department of Pediatrics, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School  
Department of Pediatrics, Nippon Medical School Musashi Kosugi Hospital

**Abstract**

Lissencephaly is a type of cortex convolution malformation caused by a neuronal migration disorder in early fetal development. It is characterized by a thick cortex and agyria (absence of gyri) or pachygyria (broad gyri) on the brain surface. Clinical manifestations include severe mental retardation and intractable epilepsy. Here, we report a four months old boy with lissencephaly started focal seizures in a patient aged 3 months who was treated with 2 anticonvulsants. Spasms and regression of psychomotor development were present from 6 months of age. West syndrome was diagnosed on the basis of the types of seizures and electroencephalographic findings (hypsarrhythmia). Treatment with ACTH was started in an attempt to control the spasms. Decreases in convulsive seizures and recovery of regressed psychomotor development were subsequently noted. However, convulsive seizures recurred when the ACTH was tapered. The epileptic seizures accompanying lissencephaly thus appear to be intractable.

(日本医科大学医学会雑誌 2008; 4: 123-126)

**Key words:** lissencephaly, focal seizure, West syndrome, ACTH therapy

**緒言**

滑脳症は皮質脳回形成異常症の一つで、臨床症状や病理所見の違いにより古典的滑脳症 (I 型滑脳症) と

丸石様滑脳症 (II 型滑脳症) に分類される。I 型滑脳症はてんかんを高率に合併し、全般発作が多い<sup>1)</sup>。今回、てんかん焦点性発作で発症し、経過中に West 症候群に移行した症例を経験したので報告する。

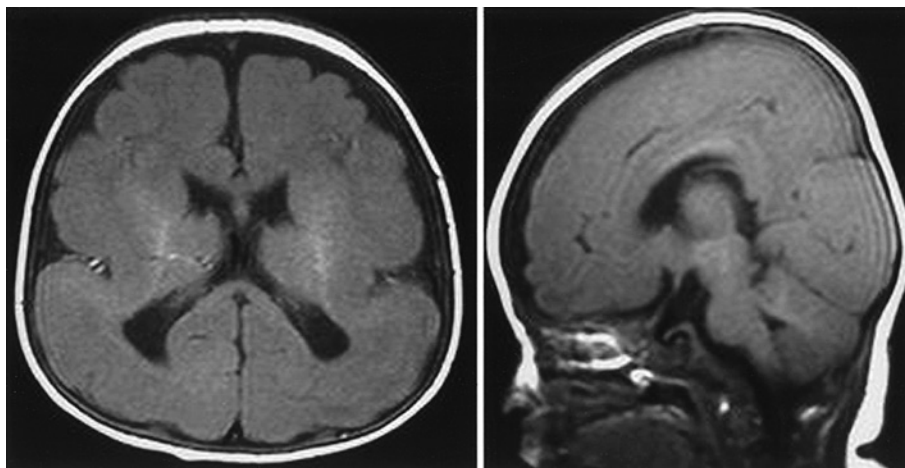


図1 頭部MRI画像 (T1強調画像)

水平断では全体的に大脳皮質が厚く、脳溝が浅く少ない。前頭葉では厚脳回、後頭葉では脳回はほとんどみられず無脳回となっている。矢状断では脳梁の低形成がみられる。

## 症 例

生後 4 カ月 男児

出生歴：妊娠経過は正常で、在胎 36 週 0 日、体重 1,922 g、正常経膈分娩にて出生。Apgar score 9/9。

家族歴：特記事項なし。同胞なし。

主訴：哺乳不良、活気不良、流涎、左上肢間代性けいれん

現病歴：3・4 カ月健康診査で視線が合いにくく、頸定が不十分といわれていた。数日前から活気が低下し哺乳不良になった。涕泣しなくなりけいれんをきたしたため当科受診し入院した。動作停止、左口角が下垂し流涎が増加し、その後左上肢の間代性けいれんがみられるものの、チアノーゼはみられなかった。

入院時所見：身長 57 cm、体重 5,440 g、頭囲 39.0 cm、顔貌は異常なし。大泉門は平坦、皮疹はなく胸腹部は問題なかった。筋緊張はやや低下しており、引き起こし反射では head lag を認めた。追視はなかった。全体に活動性に乏しく、持続 30 秒以内の左眼瞼と左顔面筋の間代性けいれんならびに左上下肢の強直性けいれんが頻回にみられた。血液一般・生化学、髄液検査に異常はなかった。染色体検査は施行していない。頭部 CT では明らかではなかったが、頭部 MRI で大脳全体で脳溝が浅くかつ少ない厚脳回と無脳回がみられ、脳梁は低形成であった (図 1)。脳波では明らかでないかん性異常は認めなかったが、I 型滑脳症とそれに併発した症候性局在関連 (焦点性) てんかんと考え、バルプロ酸 (VPA) を開始した。VPA を 120 mg/日、血中濃度 52  $\mu\text{g}/\text{mL}$  まで増量したがその後も

発作を認めたためクロナゼパム (CZP) を少量 (0.05 mg/kg) 追加したところ発作は消失し退院した。

退院後は、けいれん発作はみられず発育も良好であった。生後 5 カ月には頸定がみられ、追視し声を出して笑うようになった。生後 6 カ月過ぎから、口をピチャピチャさせて四肢を一瞬攣縮させる発作が出現した。攣縮発作はシリーズ形成性で 1 日に 10 数回程度みられ、脳波で hypsarrhythmia を認めた (図 2A) ため、West 症候群に変容したと考えた。その頃から追視しなくなり笑わなくなった。治療としてまずビタミン B6 大量療法 (28.5 mg/kg/日) を行ったが発作は抑制されなかったため VPA と CZP の内服に加え、ACTH 療法を実施した。ACTH 療法はコートロシン Z 少量連日 (0.015 mg/kg/日) より開始した。治療開始 5 日目頃から、攣縮発作の頻度と 1 シリーズの持続時間が減少した。攣縮発作の減少とともに周囲への反応も良好で視線が合うことが多くなり、微笑みもみられるようになった。しかしその後 ACTH の副作用と考えられる不機嫌ならびに不眠状態がみられるようになったため連日投与は 3 週間で中止し、隔日投与とした。ACTH 療法開始 24 日目の脳波では hypsarrhythmia はみられず、不規則に高振幅鋭波を認めた (図 2B)。以後 ACTH は隔日投与を 2 週間、週 2 回を 2 週間、週 1 回を 8 週間、2 週に 1 回を 8 週間、と減量していった。なお、ACTH 療法中、副作用と考えられる低 K 血症 (2.5 mEq/L) がみられたが、K 製剤の内服により改善した。発達に関しては声を出して笑い、ほぼ定頸も完了するまでに回復し、当初みられていた不機嫌、不眠状態も ACTH の減量に従い軽快した。ACTH 投与は 23 週で中止したがその後も発作は残存してお

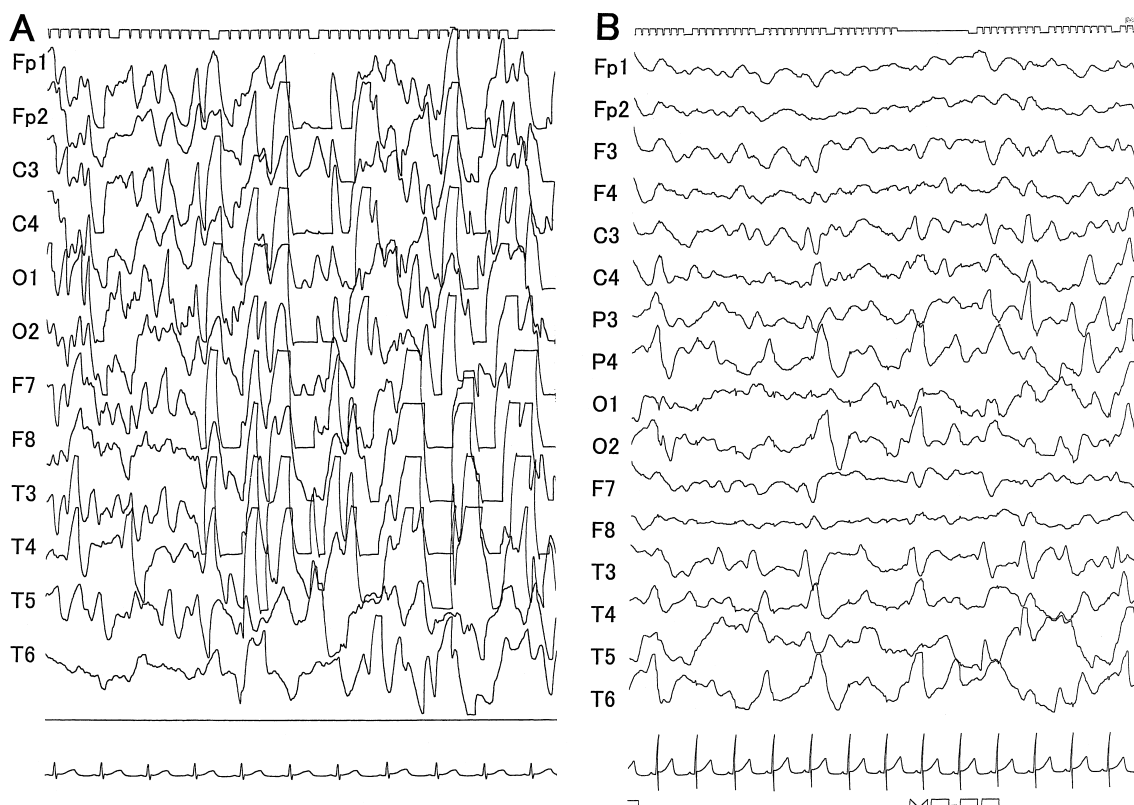


図2 脳波所見（トリクロロール内服による睡眠時記録）

A：ACTH 治療開始前の脳波では hypsarrhythmia を認める。

B：ACTH 治療開始後第 24 日の脳波では明らかな hypsarrhythmia はみられなくなり，不規則な鋭波のみ残存している。

り，生後 17 カ月の時点では発作は 1 日に 2～5 回ほど，脳波では後頭部にほぼ局限する棘波が残存，発達は定頻まで遅滞しており，VPA と CZP の内服を続けている。

### 考 察

滑脳症は脳回形成異常症で胎生期の神経芽細胞遊走障害による先天性疾患である。大脳皮質の形成過程で，側脳室壁の神経上皮で産生された神経細胞が大脳表層に移動する在胎 6～20 週の頃に障害が生じ，大脳皮質の 6 層構造が正常に形成されないことが大脳に広汎におこる場合を滑脳症 (lissencephaly) という。LIS1, LISX など遺伝子の異常が関連するとする報告がある<sup>2</sup>。MRI などの画像で厚い皮質を特徴とし，厚脳回や無脳回，弁蓋の形成不良，浅く開いた Sylvius 裂をみる。脳梁は無～低形成となる<sup>3</sup>。滑脳症は臨床所見や病理所見から，古典的滑脳症 (lissencephaly I；I 型滑脳症) と丸石様滑脳症 (lissencephaly II；II 型滑脳症) に分類される。I 型滑脳症には，Miller-Dieker

症候群や Norman-Roberts 症候群などが含まれ，II 型滑脳症には福山型先天性筋ジストロフィーや Walker-Warburg 症候群などが含まれる。本症例の MRI 所見は大脳皮質全般に厚脳回と無脳回を認めたため I 型滑脳症と診断した。本例では染色体検査や遺伝子検査はおこなっていないため完全に否定はできていないが，上記の症候群を疑わせる合併所見はみられていない。I 型滑脳症ではてんかんの合併が 90% 以上と高率で，発症年齢は 6 カ月未満が 75% を占める。合併するてんかんのタイプとしては 80% が West 症候群であり<sup>4</sup>，ほかに強直発作やミオクロニー発作など全般発作が大半であるとされる<sup>1</sup>。本症例では，発症時の発作症状は左顔面と上肢の間代発作で，発作間欠期脳波は明らかな左右差や突発性異常波は認めなかったが，焦点性発作と考えられ比較的非典型的な症例と考えられた。滑脳症では脳波は高振幅徐波が主体であり，West 症候群を合併した場合でも典型的な Hypsarrhythmia は示さないといわれ，その点も非典型的と考えられた。一方 Mori らは滑脳症の脳波ポリグラフの検討において，West 症候群を合併した症例

ではやがて局在棘波に変化したと述べており<sup>5</sup>, 本例でもその後, 後頭部棘波に限局する傾向にある.

本症例では VPA と CZP 併用中であったが, West 症候群の発症を抑制することはできなかった. West 症候群では一般的に発作の抑制と知的予後は相関するので早期に発作抑制が望まれるが<sup>6</sup>, 難治性であることが予想される症候性 West 症候群においては, ACTH 療法の場合は連日投与期間を 2 週間ではなく 4 週間に延長したり, 1 回投与量を増量したり<sup>7</sup>, バルプロ酸 (VPA) 高濃度療法 (通常有効濃度 50~100 µg/mL とされる VPA 血中濃度を 100 µg/mL 以上に保つ) などが試みられている. 本例でも ACTH 療法で連日投与を 4 週間まで続けたほうがより効果があがったのかもしれないが, 不機嫌が強く中止せざるを得なかった. Kamida らは本例のような滑脳症に West 症候群を合併した症例に脳梁離断術を行い有効であったと報告している<sup>8</sup>. 本例においても, 今後バルプロ酸高濃度療法や外科的療法の適応など検討していきたい. これまでのところ, 症候性 West 症候群の場合, 潜因性の場合と同様の治療法でよいのかどうかの明確な知見はない. 将来的には, 症候性 West 症候群では原因による治療方針の検討が望まれる.

## 結 語

焦点性発作で発症し West 症候群を併発した I 型滑脳症の乳児例を報告した. 症候性 West 症候群に対する ACTH 療法の効果は一時的であり, 今後の治療法の確立が望まれる.

## 文 献

1. 炭田澤子, 丸山 博, 大沢真木子: てんかん症候群全般てんかんおよび症候群 滑脳症. 別冊 神経症候群 6, 2002; pp 122-125.
2. 二階堂弘輝, 若井周治: 滑脳症の臨床. 臨床小児科学 2003; 51: 3-10.
3. 橋本俊顕, 高野知行, 島田司巳: 脳皮質形成異常の臨床. 小児科 2001; 42: 832-840.
4. Guerrini R: Genetic Malformations of the Cerebral Cortex and Epilepsy. *Epilepsia* 2005; 46: 32-37.
5. Mori K, Hashimoto T, Tayama M, Miyazaki M, Fukuda K, Endo S, Kuroda Y: Serial EEG and sleep polygraphic studies on lissencephaly (agyria-pachygyria). *Brain Dev* 1994; 16: 365-373.
6. 伊藤正利: 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* 2006; 24: 68-73.
7. 浜野晋一郎: West 症候群. *小児内科* 2002; 34: 951-956.
8. Kamida T, Maruyama T, Fujiki M, Kobayashi H, Izumi T, Baba H: Total callosotomy for a case of lissencephaly presenting with West syndrome and generalized seizures. *Child Nerv Syst* 2005; 21: 1056-1060.

(受付: 2007 年 7 月 9 日)

(受理: 2008 年 1 月 31 日)