

症例から学ぶ

心臓腫瘍，点頭てんかんを合併した結節性硬化症の1例

藤野 修¹ 羽鳥 誉之¹ 藤松真理子²¹日本医科大学付属千葉北総病院小児科²日本医科大学付属第二病院小児科

A Case of Tuberous Sclerosis with Cardiac Tumor and West Syndrome

Osamu Fujino¹, Takayuki Hatori¹ and Mariko Fujimatsu²¹Department of Pediatrics, Nippon Medical School Chiba Hokusoh Hospital²Department of Pediatrics, Nippon Medical School Second Hospital

症例供覧：症例は5歳9か月の女兒．家族歴に特記すべきことはない．10歳の兄は健康．患児は在胎36週5日，胎児徐脈(80～90/分)のため帝王切開にて出生した．出生体重2110g．出生後も徐脈と，上室性期外収縮があり，心臓超音波エコー検査にて両心室内に腫瘍を認めた(図1A, B)．筋緊張は良好で，外表奇形はみられなかった．皮膚の色素異常は気づかれなかった．血液検査ではIgMの上昇なく，風疹・サイトメガロウイルスの胎内感染は否定的であった．心不全徴候がみられなかったため，外科的治療は行わず経過を観察した．その後の発達は，顎点・あやして笑う2.5か月と順調であった．生後3か月時，皮膚の白斑に気づかれ，頭部エックス線CTスキャンにて側脳室体部周囲に石灰化を認めた(図2A, B)．心臓腫瘍，皮膚白斑，頭部CTでの脳内石灰化所見より結節性硬化症(tuberous sclerosis, 以下TSとする)と診断した．生後6か月12日，両上肢を拳上硬直するけいれん(持続は約1分)があったと訴え，本学付属病院小児科を救急受診した．受診時意識清明で，発熱なく，身体所見に異常なかったのでジアゼパム坐剤を使用後帰宅した．その5時間後，12時間後にもけいれんがあり入院した．入院後みられたけいれんは，覚醒時に，ことに睡眠から覚めた時や，眠くなる頃に，急に四肢を伸展し首をすくめるような動作が数秒間続き，その後脱力すると同時に泣いて，十数秒後に再び同様の動作を繰り返すというもので，そのくり返しが約十分間にわたり合計十数回みられる，いわゆるシリーズを形成していた．発作のシリーズは連日数回以上みられ，児の上体を起こして抱いているときには，四肢の伸展と同時に頭部をうなずくように前に曲げる，いわゆる点頭がみ

られた．入院後の血液検査では，血算に異常なく，血沈やCRPの亢進はなく，血糖，電解質に異常なかった．尿検査異常なし．髄液検査では細胞増多なく，蛋白・糖も異常なかった．尿代謝スクリーニング異常なし．頭部エックス線CTスキャンでは新たな異常所見はなかった．発作の形は，いわゆる点頭てんかん(ウエスト症候群：West syndrome, 以下WSとする)に酷似していたので脳波検査を施行した．脳波にて覚醒時により明らかな高度の異常，いわゆるヒプサリスミア(hypsarrhythmia, 図3A)を認めた．以上よりTSに合併したWSと診断した．治療は第一選択薬としてビタミンB₆大量内服を開始した．しかし，十分な効果が得られず，その後バルプロ酸を併用したがけいれんは抑制されなかった．そこでACTHの連日筋注療法を開始し，連日投与2週間で脳波所見も改善，発作は抑制された．治療中，いわゆる満月様顔貌と脳の退縮がみられ心筋の肥大があったが，腫瘍の増大は見られず心不全徴候はみられなかった(これらの所見はいずれもACTH中止後改善した)．以後ACTHは漸減中止し，バルプロ酸とビタミンB₆の内服を続けた．その後の発達は，1歳10か月より歩行開始したが，有意語はみられず発達遅滞が徐々に明らかとなった．発作抑制1年後(2歳1か月)より時々意識がボーとしたり，四肢を1～2秒瞬時に強直させる発作や，立っていて急に転倒する症状が出現した．これらの発作は，バルプロ酸の増量，クロナゼパム，カルバマゼピン，フェニトイン併用などによっても抑制されず，転倒による外傷もみられた．3歳時の脳波では，発作間欠時に，いわゆるLennox-Gastaut症候群(以下LGSとする)でみられる，広範な遅い棘徐波結合(slow spike and wave complex, 図3B)の群発がみられた．以後運動麻痺などはみられないが，知的発達は停止した状態で，発作も難治となっている．4歳時に施行した頭部MRI-CTでは，

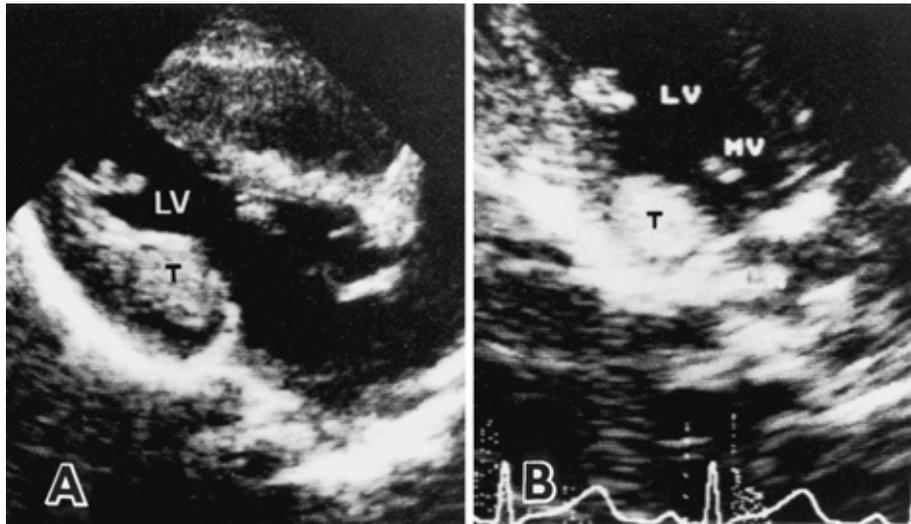


図1 A, B 心超音波エコーにて左室腔内に突出する球形の腫瘍がみられる (T).

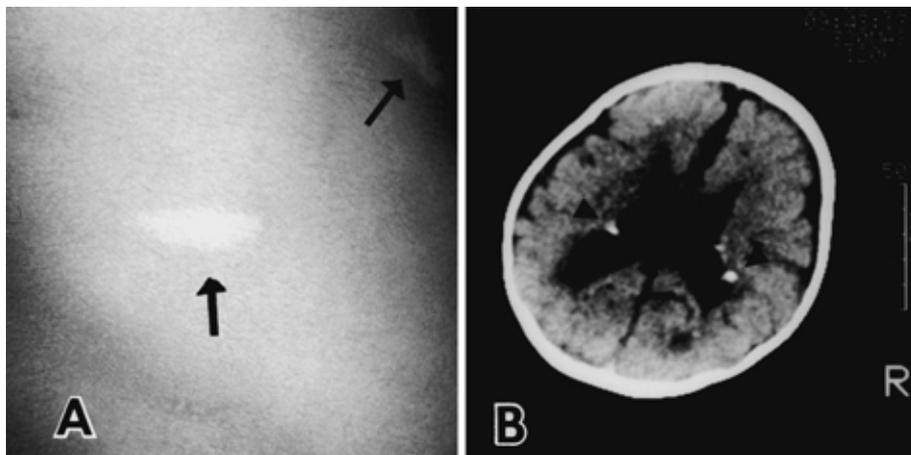


図2 A: 皮膚にみられた木の葉状の白斑(矢印), B: 頭部単純 CT で脳室上衣下に小結節と石灰化がみられる(矢頭).

結節性硬化症の特徴である tuber (結節) がみられる (図 4 A, B). 現在は, 発達支援に対して, 地域の福祉センターに通っており, 今後けいれんのコントロールとともに教育面での配慮が問題になると考えている.

TS は 1/6000 ~ 1/50000 の頻度でみられる疾患で, 神経皮膚症候群の一つであり, 皮膚, 中枢神経系, 心臓, 腎臓, 肺の病変など多彩な臨床症状をもつ¹⁵. 皮膚所見では散在する白斑 90% 以上にみられ, 木の葉の形をしていることが多いが形は様々と顔面鼻根部の血管線維腫 (angiofibroma, 以前は皮脂腺腫とされていた) が代表的である¹⁵. また, 1/3 ~ 1/2 で精神遅滞があり, けいれん発作も高率にみられる¹⁵. 脳にみられる tuber は病理学的には異常な形態をもつ神経細胞, グリア細胞の集塊があり, 神経細胞の分化・成長・遊走の異常が主体をなす. また, 約半数に心臓横紋筋腫が

みられる^{12,5}. 心臓腫瘍をみた場合まず TS が鑑別診断にあげられるが, 殆どは良性で, 身体発育にともない相対的に縮小するという^{12,5}. 原因として癌抑制機能に関連する, TS 1(9 番染色体長腕上にある), TS 2(16 番短腕上) の 2 種の遺伝子が同定されておりその異常による¹⁵.

TS では様々なけいれんがみられるが, WS が最も代表的で WS の 1/4 ~ 1/2 が TS であるという¹³. 小児期にみられるてんかんは, かなりが良性で, 治療を中止できる例も多いが, 本症のように基礎疾患がある場合には, けいれん発作の抑制は困難なことが多い. WS は 1 歳未満に発症する難治性てんかん症候群であり, 90% に精神遅滞がみられ, 多動や自閉傾向も多くみられる³. 治療は ACTH 注射や, 副腎皮質ホルモンの有効性が知られるが, 連日長期の使用になるため副作用

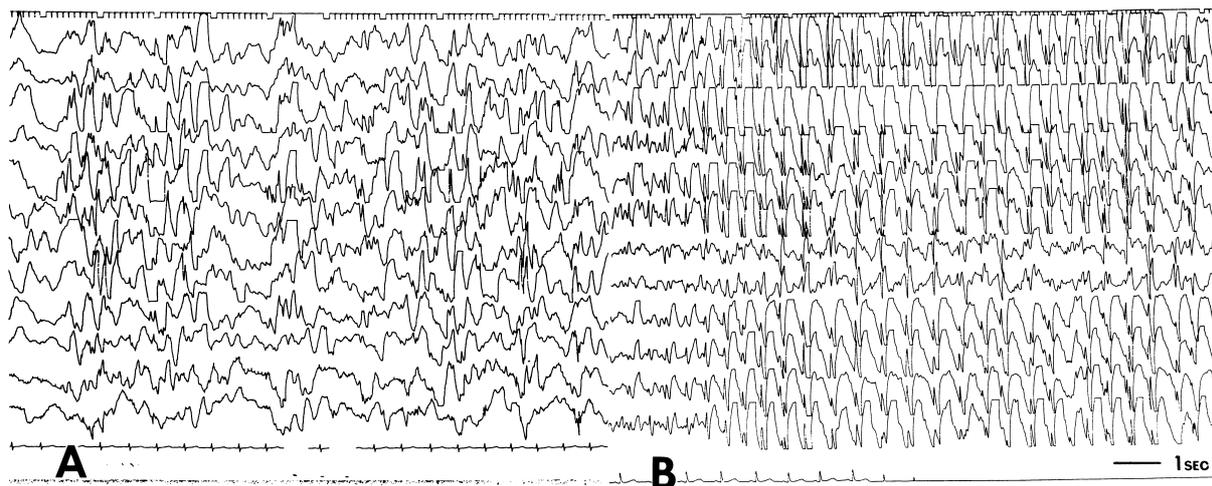


図3 脳波所見 A:各誘導で同期しない不規則な鋭波,徐波が広汎に出現するいわゆるヒブサリスミアを認める.B:全般性の1.5~2c/s棘徐波結合が群発している(時間スケール参照).Aに比べより同期性が明らかである.

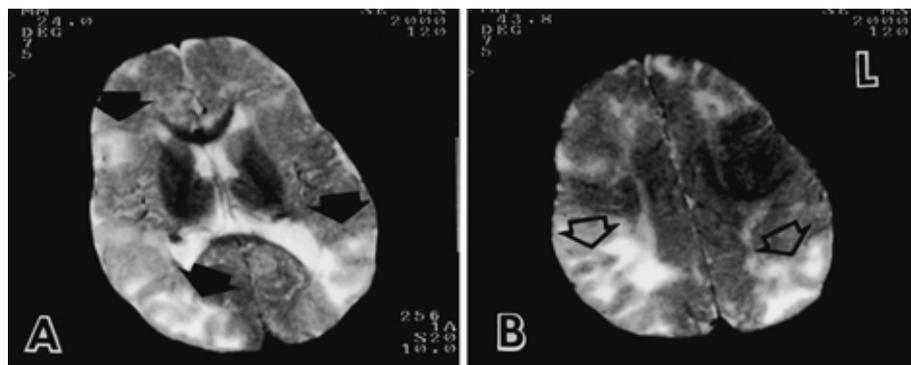


図4 A, B 前頭葉,後頭葉に多数のT₂高信号を示す結節(tuber)がみられる(矢印, MRI T₂強調画像).

は避けられず,低年齢児では感染症により死亡する例もある³.また,心筋の肥大をきたし,心臓腫瘍をもつTS児では心不全をきたすこともある.通常の10倍ないしそれ以上のビタミンB₆は,GABA(γ-aminobutyric acid)系を介して抗けいれん作用を示し,副作用も少なく難治性てんかんに用いられるが,他の抗けいれん剤に比較すると効果をもつ例は限られる.また,バルプロ酸は各種のてんかん発作に優れた有効性をもつが,まれに重篤な肝障害や,血小板減少をきたすことがあり低年齢児では慎重に使用するべきである.したがってWSでの治療法の選択は,施設により異なるのが現状である.WSは約半数はその後,他のてんかんに発症するが,LGSがよく知られLGSの20%はWSが先行するという³⁴.LGSは発作型と脳波所見が特徴的で,遅い棘徐波は,脳波で全般性棘徐波結合が群発する疾患として欠神てんかんでみられる3c/s棘徐波結合が有名だが,それにくらべて周期が遅いという説

と,遅い棘波であるからという説がある⁴.

診療のポイント: 小児のてんかんでは,基礎疾患に注意することが重要で,先天異常も多く,その場合は多臓器にわたる合併症が問題となる.また,治療に当たっては抗けいれん剤による副作用や,発達の遅れなど,様々な問題がみられる.医学的対応だけでなく,家族への配慮,教育との連携なども重要な課題である.

文 献

1. Menkes JH, Maria BL: Tuberous sclerosis. Child neurology (Menkes JH, Sarnet HB, eds), 2000; pp 865-872, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia.
2. Fowler RS, Keith JD: Cardiac Tumors. Heart Disease in Infancy and Childhood (Keith JD, Rowe RD, Vlad P), 1978; pp 1040-1045, Macmillan Publishing, New

- York.
- 3 . Beaumanoir A, Dravet C: West syndrome: Infantile spasms. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence* (Roger J, Bureau M, Dravet C, Dreifuss FE, Perret A, Wolf P, eds), 1992; pp 53 - 66, John Libbey, Ltd. London.
 - 4 . Jeavons PM, Livet MO: The Lennox-Gastaut syndrome. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence* (Roger J, Bureau M, Dravet C, Dreifuss FE, Perret A, Wolf P, eds), 1992; pp 115 - 132, John Libbey, London.
 - 5 . 小野次郎,永井利三郎: 結節性硬化症 小児内科 1996; 28 (増刊号): 647 - 651.
- (受付 : 2000 年 8 月 8 日)
(受理 : 2000 年 9 月 29 日)
-