

## ACTH療法中に新たな発作を認め、benzodiazepine-induced seizure と考えられた West 症候群の1例

山本 達彦, 渡辺 圭介, 矢野 珠巨, 高橋 勉

秋田大学 小児科学講座

(received 26 January 2022, accepted 28 April 2022)

### A case of West syndrome that appears new seizures that is probably induced by benzodiazepine during ACTH therapy

Tatsuhiko Yamamoto, Keisuke Watanabe, Tamami Yano and Tsutomu Takahashi

*Department of Pediatrics, Akita University Graduate School of Medicine*

#### Abstract

West syndrome is an age-dependent epileptic encephalopathy that occurs in infants and toddlers. We present a case of a 7-month-old girl noted to have a specific facial appearance after birth and who was diagnosed with a 21-trisomy on chromosome testing. She had epileptic spasm at around 7 months of age and EEG test revealed hypsarrhythmia. The patient was diagnosed with West syndrome and was referred to our hospital for further investigation, where she was admitted and clonazepam (CZP) was prescribed. ACTH therapy commenced and the patient showed improvement based on EEG findings and decreased epileptic spasm. However, tonic seizures appeared with fast-wave rhythms on EEG. Believing that this seizure was not epileptic spasm, we suspected benzodiazepine-induced seizure (BIS) as previously reported and reduced the CZP. The fast-wave rhythms disappeared and the seizures were decreased. If new seizures are observed during treatment of West syndrome, we need to differentiate the BIS.

**Key words :** West syndrome, drug-induced seizure, benzodiazepine

#### 要 約

West 症候群は乳幼児に発症する年齢依存性てんかん性脳症である。症例は生後7か月女児。出生後特異顔貌を指摘され、染色体検査で21 trisomy と診断された。生後7か月頃より epileptic spasm を生じ、前医の脳波検査で hypsarrhythmia を認め West 症候群と診断、精査目的に当院へ紹介された。入院後に clonazepam (以

下 CZP) を追加し発作はやや抑制されたが持続した。ACTH 療法を開始し脳波所見の改善と epileptic spasm の減少を認めたが、強直発作が新たに出現し、脳波では速波律動が出現していた。この発作は epileptic spasm ではないと考え、既報にあった benzodiazepine-induced seizure (以下 BIS) を疑い CZP を減量したところ、速波律動は消失し発作は減少した。West 症候群の治療中に新たな発作を認めた場合は、BIS を鑑別する必要がある。

Corresponding Author : Tamami Yano, M.D., PhD.  
Department of Pediatrics, Akita University Graduate School of Medicine, 1-1-1 Hondo, Akita 010-8543, Japan  
TEL : +81-18-884-6159  
FAX : +81-18-836-2620  
E-mail : yanotama@doc-med.akita-u.ac.jp

#### 緒 言

てんかん性脳症は新生児期から幼児期にかけて年齢依存性に特徴的なてんかん発作で発症し、特異的な脳

波所見を呈し、知的・運動・情緒に関する発達障害を併発する疾患群である。代表的な疾患として、大田原症候群、早期ミオクロニー脳症、West 症候群、Lennox-Gastaut 症候群が挙げられる。そのうち West 症候群は、眼球上転し頭部を前屈させ体軸および近位上位筋が瞬間的に収縮するという特徴的な epileptic spasm を呈し、脳波では発作間欠期に hypersarrhythmia を呈する。治療としては ACTH 療法や vigabatrin が有効といわれている。抗てんかん薬、vitamin B6、ケトン食などの有効性も報告されているが、エビデンスは不十分である。発作予後は不良といわれ、難治例では抗てんかん薬を多剤併用している例も多い。今回、ACTH 療法および抗てんかん薬の調整加療中に両上肢を 10~20 秒程度収縮させる強直発作を新たに認め、benzodiazepine により誘発されている可能性を考え減量したところ、発作頻度の減少を得た。West 症候群や Lennox-Gastaut 症候群で benzodiazepine-induced seizure (以下 BIS) の報告が散見されるため、文献を交えて考察する。

## 症 例

患者は 7 か月、女児。主訴は四肢のびくつき。周産期歴：在胎 39 週 1 日、出生体重 2,984 g、自然分娩で出生。Apgar score 8/9 点。出生後特異顔貌を指摘され、染色体検査で 21 トリソミーと診断された。既往歴、家族歴に特記事項なし。現病歴：生後 7 か月頃より

epileptic spasm を生じ、前医の脳波検査で hypersarrhythmia を認め West 症候群と診断された。pyridoxine 20.1 mg/kg/日、Levetiracetam (以下 LEV) 21.5 mg/kg/日を投与されるも発作は抑制されず、精査加療目的に当院へ紹介された。

入院時所見：

理学的所見：身長 68.7 cm (+1.1 SD)、体重 7.445 kg (-0.1 SD)。眼裂斜上、内眼角贅皮、鞍鼻を認めた。単一手掌線、皮疹、大泉門異常、胸腹部異常、関節拘縮はなかった。

神経学的所見：発達遅滞あり (DQ 57)、意識清明、不随意運動なし、追視可能、筋緊張軽度低下あり、腱反射異常なし、Babinski 徴候++、足底把握反射++、立ち直り反射±。

発作：シリーズを形成する、眼球上転し頭部を前屈させ体軸および近位上位筋が瞬間的に収縮する epileptic spasm を認めた。

検査所見：血液・尿検査、血液ガス、乳酸・ピルビン酸、尿有機酸分析、血液・尿アミノ酸分析は特記事項なし。心エコーで心奇形なし。胸腹部 X 線単純写真で異常所見なし。頭部 MRI で脳奇形なし。脳血流 SPECT で異常なし。脳波では発作間欠期に hypersarrhythmia を認める (図 1)。

経過：LEV に clonazepam (以下 CZP) 0.027 mg/kg/日を追加し、その後 ACTH 0.0075 mg/kg/日で連日筋注開始。epileptic spasm は減少傾向であったが、CZP

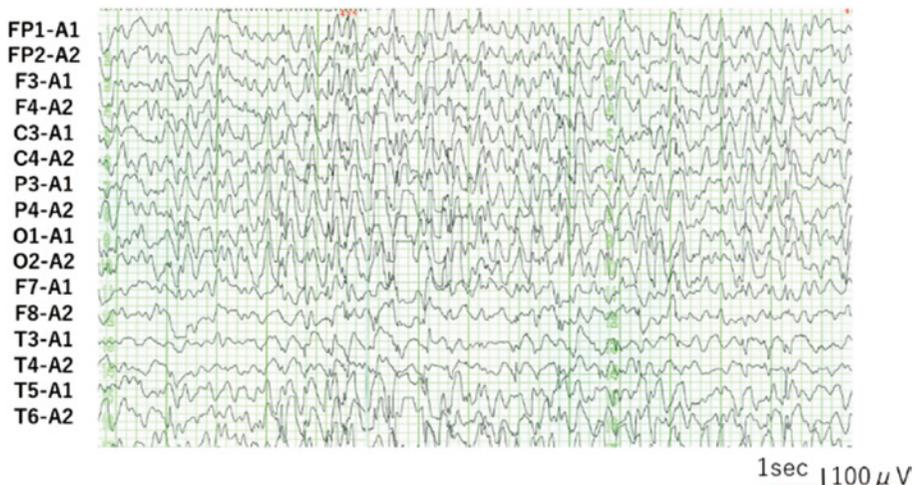


図 1 発作間欠期に hypersarrhythmia を認める。

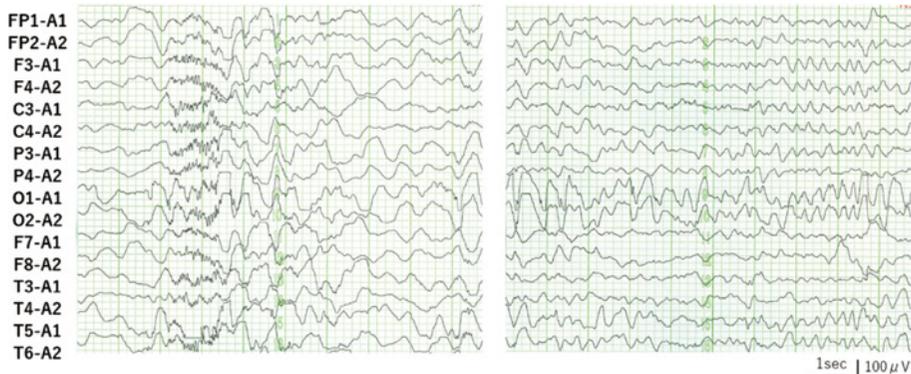


図2 左: 間欠期脳波 (睡眠時): CZP 投与 26 日目. Hypsarrhythmia は目立たなくなっている. 全般性に 18-20 Hz 程度の低振幅な速波律動が出現している.  
右: 間欠期脳波 (睡眠時): CZP 漸減中止後 2 日目. 速波律動および明らかな突発波を認めず.

投与 22 日目 (ACTH 療法 13 日目) より覚醒時に 10~20 秒程度持続する両上肢の強直発作を認めるようになった. 睡眠時および覚醒時いずれも脳波所見上 hypsarrhythmia は認められず, 発作間欠期に速波律動を認めるようになった (図 2 左). 発作時脳波はとらえられず. 脳波所見および発作型からは West 症候群の増悪および Lennox-Gastaut 症候群への移行は考えにくかった. Topiramate (以下 TPM) を追加し 4.7 mg/kg/日まで増量するも変化なく, 薬剤誘発の可能性も考え LEV および ACTH 漸減中止を行うも発作は抑制されなかった. その後, CZP 減量中止に伴い発作回数は減少し, 脳波にて速波律動を認めなくなった (図 2 右). 発作は 1 日あたり 0~1 回で経過し, TPM 単剤内服で退院した. 現在発作なく経過し, 徐々に発達は伸びている.

## 考 察

West 症候群の有病率は一般的に小児 1 万人あたり 1.5~2 人といわれ, また 21 トリソミーは West 症候群を発症しやすく, その頻度は 2.5~3.1% と報告されている<sup>1)</sup>. West 症候群は一般的に発作予後は不良であり, 難治例では抗てんかん薬を多剤併用している例も多い.

痙攣発作を誘発し得る薬剤は多岐にわたり, 抗菌薬, 鎮痛薬, 抗腫瘍薬, 抗ヒスタミン薬などが報告されている. 逆説的ではあるが, 抗てんかん薬が発作を誘発することもある. Ohtahara らは Lennox-Gastaut 症候群において benzodiazepine 系薬剤で発作を誘発した 1

例を報告し<sup>2)</sup>. Genton らは Lennox-Gastaut 症候群において benzodiazepine 系薬剤により発作を誘発する可能性について言及した<sup>3)</sup>. また, Sano らは, West 症候群においても benzodiazepine 系薬剤により発作が増悪した 1 例を報告している<sup>4)</sup>. CZP は中枢神経系のドーパミン・ノルアドレナリン・セロトニンの代謝回転を低下させるという報告があり<sup>5)</sup>, また中枢神経系のモノアミンの代謝障害が痙攣閾値の低下をもたらすとされている<sup>5-7)</sup>. Matsuri らは West 症候群では脳幹被蓋に低形成と破壊的变化を病理学的に指摘しており<sup>8)</sup>, Iwakawa らはこのような病理学的変化を背景に CZP による強直発作が誘発されやすくなり, モノアミンの活性の低下が引き金の一つになる可能性を指摘した<sup>5)</sup>. 本症例では, epileptic spasm が減少した後に強直発作が出現し, 薬剤誘発性発作との鑑別を要した. West 症候群が増悪した可能性については, epileptic spasm の発作頻度が減少したこと, 脳波所見では hypsarrhythmia の改善を認め, 覚醒刺激後の異常所見に乏しい点で考えにくい. Lennox-Gastaut 症候群への移行の可能性について, 発症時期としては早すぎる点, 本症例では Lennox-Gastaut 症候群に特徴的な緩徐棘徐波を睡眠時および覚醒時ともに認めない点で合致しなかった. 脳波所見は発作間欠期に速波を認めており, 既報にある BIS の所見に類似していると考え, CZP を減量したところ発作が減少したことから, その可能性が高いと考えられた. Kanayama らは ACTH 療法により発作を誘発したと考えられる West 症候群の 1 例を報告している<sup>9)</sup> が, 本症例では ACTH を減量しても発作頻度は変わらなかったことから, その可能性は

低いと考えられる。また近年、Miyake らが TPM により microseizure を誘発したと考えられる West 症候群の 1 例を報告しているが<sup>10)</sup>、TPM 開始以前から発症しており、現在も内服を継続しているが再発なく経過していることから否定的である。

West 症候群の発作予後は不良といわれ、ACTH 療法で抑制されない場合には複数の抗てんかん薬を併用する場合も少なくない。多剤併用により副作用が増え、薬剤誘発性発作を生じることがある。当該薬の減量中止が必要であるが、適切に評価されなかった場合にはさらに抗てんかん薬を追加、増量されてしまう可能性がある。そのため、West 症候群の治療中に新たな発作を認めた場合には、薬剤誘発性発作を鑑別する必要がある。

## 結 語

West 症候群の治療中に新たな発作を認めた場合には発作の鑑別が重要であり、その中でも薬剤誘発性発作である可能性も念頭において診療にあたるべきである。

## 利 益 相 反

著者には開示すべき利益相反はない。

## 説 明 と 同 意

臨床経過、検査データを本論文に用いることに保護者より同意を得ている。

## 文 献

1) Daniels, D., Knupp, K., Benke, T., Wolter-Warmer-

dam, K., Moran, M. and Hickey, F. (2019) Infantile Spasms in Children With Down Syndrome : Identification and Treatment Response. *Global Pediatric Health*, **6**, 1-8.

- 2) 大田原俊輔, 大塚頌子, 岡 鏝次, 山磨康子, 井上英雄, 寺崎智行, 吉田治美, 松田 都, 浦口龍夫 (1983) Induced Microseizures に関する臨床的脳波学的研究. *てんかん研究* **1**, 51-60.
- 3) Genton, P. and McMenamin, J. (1998) Aggravation of Seizures by Antiepileptic Drugs : What to Do in Clinical Practice. *Epilepsia*, **39**, 26-29.
- 4) Sano, N., Nagao, H., Morimoto, T., Takahashi, M., Habara, S. and Matsuda, H. (1984) A case of West syndrome which presented induced microseizures. *臨床脳波* **8**, 541-542.
- 5) 岩川善英, 丹羽利廣, 鈴木秀典 (1986) Clonazepam により誘発された強直発作. *脳と発達* **18**, 347-353.
- 6) Chen, G., Ensor, C.R. and Bohner, B. (1954) A Facilitation Action of Reserpine on the Central Nervous System. *Exp. Biol. Med.*, **86**, 507-510.
- 7) Corcoran, M.E., Fibiger, H.C., McCaughran, J.A. Jr. and Wada, J.A. (1974) Potentiation of amygdaloid kindling and Metrazol-induced seizures by 6-hydroxydopamine in rats. *Exp. Neurol.*, **45**, 118-133.
- 8) 森松義雄, 佐藤純一 (1983) 小児てんかんの病理—とくに West 症候群を中心として—. *神経研究の進歩* **27**, 236-245.
- 9) Kanayama, M., Ishikawa, T., Tauchi, A., Kobayashi, M., Takasaka, Y. and Shibata, H. (1989) ACTH-induced Seizures in an Infant with West Syndrome. *Brain Dev.*, 329-331.
- 10) Miyake, S., Sugita, M., Okazaki, T., Takenaka, M., Kuwabara, K. and Ogawa, K. (2018) Microseizures Induced by Topiramate. *Acta Medica Okayama*, **4**, 419-422.