

副腎皮質刺激ホルモン療法中における 眼圧の経時変化を観察し得た West 症候群の 2 例

鎌尾 知行, 溝上 志朗, 川崎 史朗, 大橋 裕一

愛媛大学大学院医学系研究科医学専攻高次機能統御部門感覚機能医学講座視機能外科学

要 約

目 的：West 症候群に対し副腎皮質刺激ホルモン (adrenocorticotrophic hormone : ACTH) 療法を施行した 2 例の眼圧経過を観察したので報告する。

症 例：生後 9 か月 (症例 1) と 6 か月の女児 (症例 2)。症例 1 は投与前の眼圧が右 14 mmHg, 左 16 mmHg で, ACTH 療法開始当初, 眼圧は変動しなかったが, 投与量の増量により右 36 mmHg, 左 25 mmHg まで上昇した。症例 2 は投与前の眼圧が右 10 mmHg, 左 9 mmHg で, ACTH 療法開始後に両眼ともに 18 mmHg

まで上昇する傾向を認めた。2 症例ともに投与終了後, ベースラインに復した。

結 論：West 症候群に対して ACTH 療法を施行する際における眼圧モニターの必要性が示唆された。(日眼会誌 113 : 601—605, 2009)

キーワード：West 症候群, ACTH 療法, 副腎皮質ステロイド, 緑内障, 乳児

Temporal Changes in Intraocular Pressure during Adrenocorticotrophic Hormone Therapy of Two Cases of West Syndrome

Tomoyuki Kamao, Shiro Mizoue, Shiro Kawasaki and Yuichi Ohashi

Department of Ophthalmology, Medicine of Sensory Function, Ehime University Graduate School of Medicine

Abstract

Background : Two cases of West syndrome demonstrated changes in intraocular pressure (IOP) associated with adrenocorticotrophic hormone (ACTH) therapy.

Cases : A nine-month-old (Case 1) and a six-month-old (Case 2) female infant were treated for West syndrome. In Case 1, the IOP was 14 mmHg in the right eye and 16 mmHg in the left eye before ACTH therapy was started. Although the IOP did not change at the beginning of the treatment, it rose to 36 mmHg in the right eye and 25 mmHg in the left eye after an increase in ACTH dosage. In Case 2, the IOP was 10 mmHg in the right eye and 9 mmHg in the left eye

before ACTH therapy, it increased to 18 mmHg in both eyes after treatment was started. The IOP returned to baseline levels in both cases after ACTH therapy concluded.

Conclusion : These findings suggest that it is necessary to monitor IOP when ACTH therapy is given to patients with West syndrome.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 113 : 601—605, 2009)

Key words : West syndrome, Adrenocorticotrophic hormone (ACTH) therapy, Steroid, Glaucoma, Infant

I 緒 言

West 症候群は乳児期に発症する原因不明のてんかん症候群で, 1841 年英国の医師 William J West が, 彼自身の子供の 4 か月男児に発症した特異な発作を詳細に記載した報告が最初である¹⁾。West 症候群は原因不明の

難治性てんかん症候群で, 異常な脳波の発現による難治性てんかと精神運動発達の退行を来す予後不良な疾患群である。発生率は出生 1,000 に対し 0.11~0.45 で²⁾³⁾, 治療は日本てんかん学会により 2006 年に作成された治療ガイドラインによると, 現時点では副腎皮質刺激ホルモン (adrenocorticotrophic hormone : ACTH) 療法が最も

別刷請求先 : 791-0295 東温市志津川 454 愛媛大学医学部眼科学教室 鎌尾 知行

(平成 20 年 4 月 28 日受付, 平成 20 年 12 月 16 日改訂受理) E-mail : t-kamao@m.ehime-u.ac.jp

Reprint requests to : Tomoyuki Kamao, M. D. Department of Ophthalmology, Ehime University School of Medicine, 454 Shitsukawa, Toon-shi, Ehime-ken 791-0295, Japan

(Received April 28, 2008 and accepted in revised form December 16, 2008)

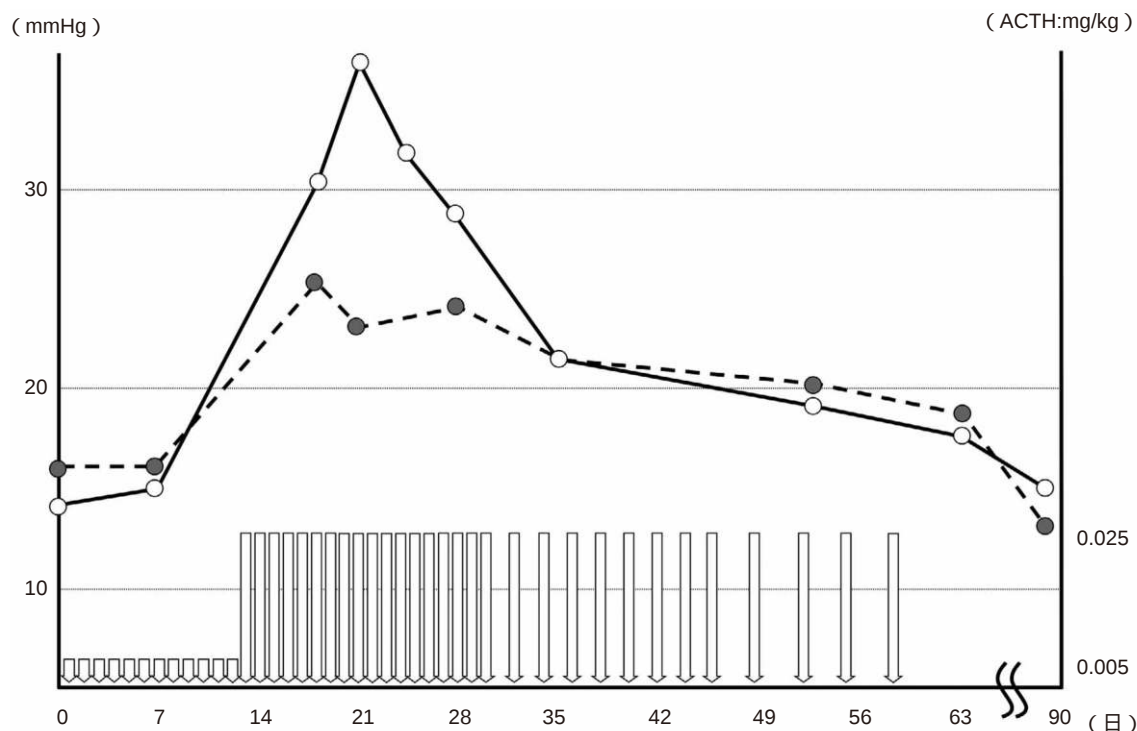


図 1 症例 1 の副腎皮質刺激ホルモン(adrenocorticotrophic hormone: ACTH)投与量と眼圧の経過。
0.005 mg/kg/日の投与期間中、眼圧に変化はないが、0.025 mg/kg/日へ増量後に上昇した。その後、両眼の眼圧は下降し、50 週目以降にはほぼ正常化した。
右眼：—○—、左眼：---●---

有効とされ⁴⁾、本邦においても多くの施設で施行されている。実際の治療方針は、まず安全性の高いビタミン B 6 やバルプロ酸ナトリウムが投与され、効果がない症例に対して ACTH 療法を選択するという方法が広く行われているが⁵⁾、投与方法の改良によってその副作用も軽減してきているため、ACTH 療法が行われる頻度は増加傾向にある⁶⁾。

ACTH は脳下垂体で産生される副腎皮質刺激ホルモンで、血中コルチゾール濃度を上昇させる作用をもつ。ACTH に関する眼圧変動は Cushing's syndrome による報告が多く^{7)~9)}、それによると血中 ACTH 濃度の上昇により眼圧上昇を来したと報告している。West 症候群に対して行われた ACTH 療法中の眼圧上昇は、我々が知る限りでは 2003 年の Friling らの報告のみである¹⁰⁾。しかしこの報告では、眼圧のピーク値のみしか示されておらず、経時的な眼圧の推移は示されていない。今回我々は West 症候群の 2 症例において、ACTH 療法中の眼圧をモニターし、興味深い知見を得たので報告する。

Ⅱ 症 例

1. 症例 1：生後 9 か月、女児。

主訴：ACTH 療法時の眼科的精査。

現病歴：生後 8 か月時、突然頭部を前屈させるてんかん発作が出現した。以後同様の発作が群発するように

なったため、当院小児科を紹介され受診した。身長 70.0 cm、体重 5.6 kg、脳波検査にてヒプスアリスミアを認め、West 症候群と診断された。ACTH 療法の適応と判断されたため、眼科的精査目的にて当科受診となった。

既往歴：周産期異常なし、在胎 39 週 3 日、2,920 g、生後 7 か月まで発達正常。

家族歴：特記すべきことなし。

初診時所見：両眼ともに前眼部に異常を認めず、対光反射は両眼迅速かつ完全、角膜径は両眼とも 10.5 mm、眼圧は右 14 mmHg、左 16 mmHg であった。眼圧の測定方法は Lasseck らの報告¹¹⁾に準じ、トリクロホスナトリウム(トリクロリール[®])0.9 ml/kg 催眠誘導下に、仰臥位にて Tono-Pen XL (Mentor, Norwell, MA, USA)を用い、誤差率 5% 未満の測定値が 3 回得られるまで眼圧を複数回測定し、その中央値を眼圧値とした。中間透光体および眼底、視神経乳頭には異常を認めず、陥凹/乳頭比(C/D 比)は右眼 0.5、左眼 0.4 であった。

臨床経過：ACTH 投与前および投与開始後は 1 週間ごとに眼科的精査を施行した。両眼の ACTH 投与量と眼圧経過を図 1 に示す。ACTH 投与は、まず合成 ACTH 製剤、酢酸テトラコサクシド亜鉛(コートロシン Z[®])0.005 mg/kg/日で開始されたが、2 週間経過しても発作・脳波所見が改善しないため 0.025 mg/kg/日へと増量された。その結果、投与開始 3 週後から改善が認め

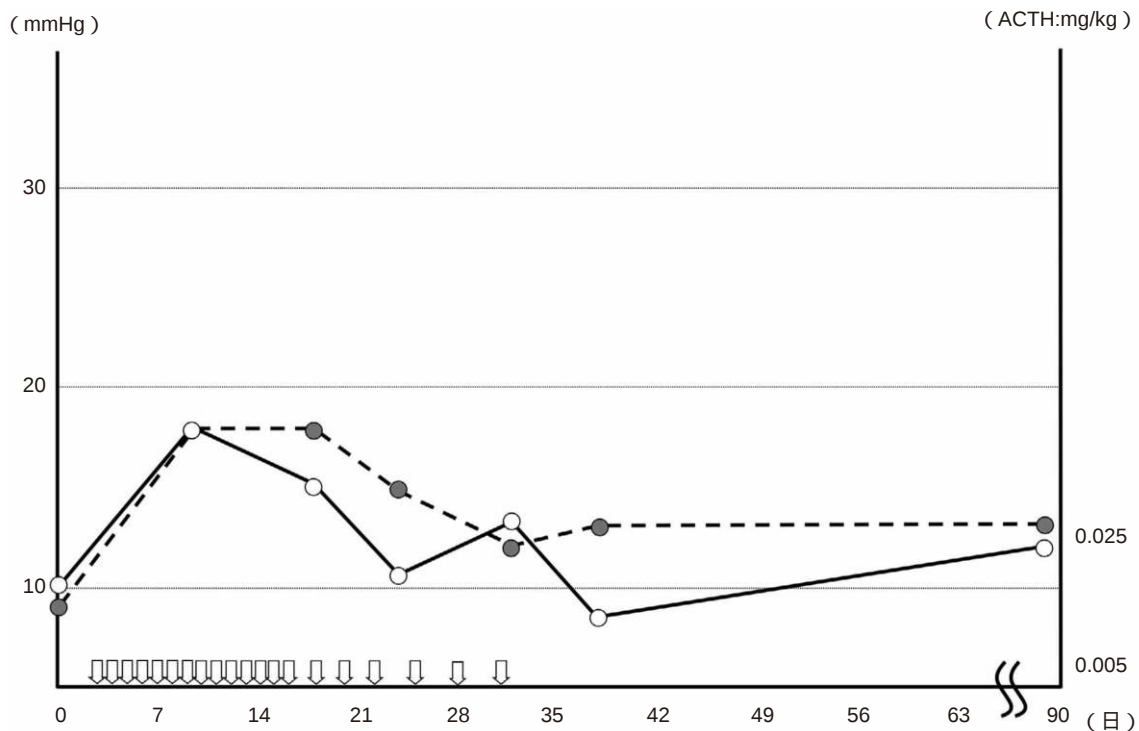


図 2 症例 2 の ACTH 投与量と眼圧の経過。

投与開始 1 週後に両眼ともに眼圧の上昇傾向を認めたが、そのピーク値は両眼ともに 18 mmHg であった。
右眼：—○—，左眼：—●—。

られたため、翌 2 週間は同量を隔日投与、そして次の 2 週間には同量を 3 日ごとに漸減、その後、投与開始から 58 日目に中止された。一方眼圧は、0.005 mg/kg/日の投与期間中には変化はなく、0.025 mg/kg/日への増量後に上昇し、ピーク値は右 36 mmHg、左 25 mmHg に達した。その後、両眼の眼圧は下降し、50 週目以降にはほぼ正常化した。経過中、角膜径、C/D 比に明らかな変化を認めなかった。1 年後に再診したが眼圧は正常レベルであった。

2. 症例 2：生後 6 か月、女児。

主訴：ACTH 療法時の眼科的精査。

現病歴：生後 5 か月時より、瞬時の全身強直発作を 10 回ほど繰り返すてんかん発作が出現し、その発作が 1 日 4～5 回みられるようになったため、当院小児科を紹介された。脳波検査にてヒプスアリスミアを認めたことより West 症候群と診断され、ACTH 療法の適応と判断された。眼科的精査目的にて当科受診となった。

既往歴：周産期異常なし、生後 4 か月まで発達正常。

家族歴：特記すべきことなし。

初診時所見：身長 75.0 cm、体重 8.4 kg。角膜径は両眼ともに 11 mm、両眼の前眼部・中間透光体・眼底に異常認めず、C/D 比は両眼ともに 0.5。対光反射は両眼迅速かつ完全。眼圧は右 10 mmHg、左 9 mmHg であった。

臨床経過：症例 1 と同様の眼科的精査を施行した。両眼の眼圧と ACTH 投与量の経過を図 2 に示す。ACTH

投与量は症例 1 と同様に 0.005 mg/kg/日で開始され、投与 2 週後に発作・脳波所見に改善が認められたため、翌 1 週間は同量隔日投与、そして次の 1 週間には同量 3 日ごと投与に漸減、その後投与開始より 28 日目に中止された。一方眼圧は、投与開始 1 週後に両眼とも上昇する傾向を認め、そのピーク値は両眼とも 18 mmHg であった。経過中は角膜径、C/D 比に明らかな変化を認めなかった。半年後の再診時の眼圧は正常レベルであった。

Ⅲ 考 按

今回我々は、West 症候群の 2 症例において、ACTH 療法中の眼圧の経時変化を測定し、眼圧上昇を来す可能性があることを示した。

ACTH 療法は 1958 年に考案された古くから存在する治療法であるが¹²⁾、その初期投与量としては、かつて 0.25 mg/日が主流であった。しかし、今回の 2 症例では 0.005 mg/kg/日と非常に少量から開始されている。その理由は、0.25 mg/日投与では易感染性、副腎皮質機能不全、肥大型心筋症、消化管潰瘍、大脳退縮、硬膜下血腫など重篤な副作用が多く^{13)~15)}、死亡例もみられる点¹⁶⁾、副作用の重篤度と発生頻度は総投与量に相関することが明らかにされた点にあるが¹⁷⁾、その中で、副作用軽減を目指して可能な限りの少量かつ短期間投与への改良が試みられている⁴⁾。最善の投与方法に関して未だ一定の見解はないが、今回我々の施設で行われた方法

は、2006 年に Oguni らにより提唱されたものである¹⁸⁾。これは 0.005 mg/kg/日の少量投与で開始、効果があればそのまま漸減し、症状の改善がみられない症例については 0.025 mg/kg/日に増量するもので、重篤な合併症はなく、従来の方法と同程度の治療効果が得られることが報告されている。

血中 ACTH 濃度の上昇による眼圧上昇に関しては、前述のように Cushing's syndrome における内因性の ACTH 産生増加による報告が多く^{7)~9)}、West 症候群に対して行われた ACTH 療法中の眼圧上昇は、我々が知る限りでは Friling らの報告のみである¹⁰⁾。この報告によると、初期投与量は 0.125 mg/kg で行われ、投与 4~6 週後に 9 例中 5 例に眼圧上昇を認めたこと、うちの 1 例は眼圧コントロールが得られず外科的治療が行われたことを示している。しかしこの報告では、眼圧の経時的モニターはなされていない。今回の症例 1 では ACTH 投与の増量とともに、症例 2 では ACTH 投与の開始後眼圧が上昇し、ACTH 投与量の多い症例 1 の方がピークの眼圧値が高く、投与量の漸減とともに徐々に下降する傾向が認められた。よって今回の我々の報告は、ACTH 療法の眼圧上昇が投与開始または増量後 1~2 週間の比較的早期から生じる可能性を示したこと、Oguni らの提唱する投与方法においても眼圧上昇を来しうること、眼圧が ACTH 投与量とともに変動する可能性が示された点で意義深いものと考えらる。

ACTH は脳下垂体で産生される副腎皮質刺激ホルモンで、血中コルチゾール濃度を上昇させる作用をもつ。実際に Izumi ら¹⁹⁾は、West 症候群に対する ACTH 療法中の血中コルチゾール濃度を測定し、0.0125 mg/kg/日投与で、血中コルチゾール濃度は最大で正常の 12 倍まで上昇することを示し、さらに他の報告で、0.0125 mg/kg/日投与群と 0.025 mg/kg/日投与群を比較して、後者の血中コルチゾール濃度が前者の約 3 倍になることも明らかにされている²⁰⁾。また、さらに Izumi ら¹⁹⁾は、同量の ACTH 投与中における血中コルチゾール濃度は、投与開始 10 日目でピークを迎えた後、低下することも報告している。一方、コルチゾールによる眼圧上昇作用は古くから報告されており²¹⁾、眼圧上昇と血中コルチゾール濃度も相関することは既に明らかにされている²²⁾。したがって、今回観察された両症例の眼圧変動は血中コルチゾール濃度を反映していた可能性が示唆される。

副腎皮質ステロイド薬による眼圧上昇は、主に点眼剤によるものが過去に多く報告されている。Armaly は成人に 0.1% デキサメサゾンを経口投与すると、6 mmHg 以上の眼圧上昇が 40% に、15 mmHg 以上では 5% にみられたと報告した²³⁾。さらに Lam らは、小児が成人に比し眼圧上昇の頻度が高いことや、小児において副腎皮質ステロイド薬の投与量に依存して眼圧上昇の

頻度・ピークともに高値を示すことを報告した²⁴⁾。内服例の報告としては、Tripathi らが 7~21 歳の若年患者に 10 mg のプレドニゾロンを毎日投与した場合、6 mmHg 以上の眼圧上昇が 32% にみられ、成人患者よりも容易に眼圧が上昇することを報告している²⁵⁾。つまり、小児のステロイドの感受性は成人に比し高いことが明らかにされており、今回のように投与対象が主として乳幼児である West 症候群に対する ACTH 療法は眼圧上昇リスクが高いことが示唆される。

乳幼児の眼圧は仰臥位で測定するため、これまでは Perkins 眼圧計が用いられてきた。今回は Tono-Pen XL を使用したが、最近の報告では、Tono-Pen XL の眼圧測定精度は Perkins 眼圧計と比べ遜色がないこと²⁶⁾、さらには乳幼児の眼圧測定においては Perkins 眼圧計や Schiötz 眼圧計よりも正確であるとする報告もあり¹¹⁾、今後 Tono-Pen XL の使用が一般的になるものと思われる。しかし、Tono-Pen XL は、高眼圧例では実際の眼圧より低めに測定されたとの報告もあり²⁷⁾、その限界についても考慮する必要がある。一方、今回すべての眼圧測定はトリクロホスナトリウムによる入眠下、仰臥位の同一条件下で行った。乳幼児の眼圧測定は、通常催眠下や全身麻酔下にて仰臥位で行われるが、眼圧値が体位²⁸⁾や麻酔^{29)~31)}の影響を受けることが報告されている。体位においては座位より仰臥位の方が高値となり²⁸⁾、麻酔薬については、その種類により反応が異なるが、今回使用したトリクロホスナトリウムは眼圧に影響しないとされている³⁰⁾。

ステロイド緑内障の問題点は、眼圧が著明に上昇しても無症状のことがほとんどで、障害が進行するまで発見されず、失明に至る可能性もある³²⁾。また、発症初期には可逆的で、副腎皮質ステロイド薬の中止により眼圧は下降するが、発見が遅れると不可逆的となることも明らかにされている³³⁾。つまり、副腎皮質ステロイド薬を局所、全身投与する場合はもちろん、ACTH 療法のような間接的に血中コルチゾール濃度を上昇させる治療中においても、他科医との連携の中、綿密に眼圧モニターを行う必要がある。

文 献

- 1) West WJ : On a peculiar form of infantile convulsions. Lancet : 724—725, 1841.
- 2) Matsuo A, Matsuzaka T, Tsuru A, Moriuchi H, Nakashita Y, Tanaka S, et al : Epidemiological and clinical studies of West syndrome in Nagasaki Prefecture, Japan. Brain Dev 23 : 575—579, 2001.
- 3) Oka E, Murakami N, Ohmori I, Ogino T : A population-based neuroepidemiological survey of West syndrome in Okayama Prefecture, Japan. Brain Dev 23 : 580—583, 2001.
- 4) 伊藤正利, 藤原建樹, 池田昭夫, 井上有史, 亀山茂

- 樹, 須貝研司: ウエスト症候群の診断・治療ガイドライン(日本てんかん学会ガイドライン作成委員会報告). てんかん研究 24 : 68—73, 2006.
- 6) Ito M, Seki T, Takuma Y : Current therapy for West syndrome in Japan. *J Child Neurol* 15 : 424—428, 2000.
- 6) Tsuji T, Okumura A, Ozawa H, Ito M, Watanabe K : Current treatment of West syndrome in Japan. *J Child Neurol* 22 : 560—564, 2007.
- 7) Neuner HP, Dardenne U : Ocular changes in Cushing's syndrome. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 152 : 570—574, 1968.
- 8) Haas JS, Nootens RH : Glaucoma secondary to benign adrenal adenoma. *Am J Ophthalmol* 78 : 497—500, 1974.
- 9) Jonas JB, Huschle O, Koniszewski G, Buchfelder M, Fahlbuschi R : Intraocular pressure in patients with Cushing's disease. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 228 : 407—409, 1990.
- 10) Friling R, Weinberger D, Zeharia A, Lusky M, Mimouni M, Gaaton D, et al : Elevated intraocular pressure associated with steroid treatment for infantile spasms. *Ophthalmology* 110 : 831—834, 2003.
- 11) Lasseck J, Jehle T, Feltgen N, Lagrèze WA : Comparison of intraocular tonometry using three different non-invasive tonometers in children. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 246 : 1463—1466, 2008.
- 12) Sorel L, Dusaucy-Bauloye A : Findings in 21 cases of Gibbs' hysarrhythmia : spectacular effectiveness of ACTH. *Acta Neurol Psychiatr Belg* 58 : 130—141, 1958.
- 13) Riikonen R, Donner M : ACTH therapy in infantile spasms : side effects. *Arch Dis Child* 55 : 664—672, 1980.
- 14) Hara K, Watanabe K, Miyazaki S, Hakamada S, Yamada H, Nakamura S : Apparent brain atrophy and subdural hematoma following ACTH therapy. *Brain Dev* 3 : 45—49, 1981.
- 15) Shamir R, Garty BZ, Rachmel A, Kivity S, Alpert G : Risk of infection during adrenocorticotrophic hormone treatment in infants with infantile spasms. *Pediatr Infect Dis J* 12 : 913—916, 1993.
- 16) Riikonen R : Long-term outcome of patients with West syndrome. *Brain Dev* 23 : 683—687, 2001.
- 17) Yanagaki S, Oguni H, Hayashi K, Imai K, Funatuka M, Tanaka T, et al : A comparative study of high-dose and low-dose ACTH therapy for West syndrome. *Brain Dev* 21 : 461—467, 1999.
- 18) Oguni H, Yanagaki S, Hayashi K, Imai K, Funatsuka M, Kishi T, et al : Extremely low-dose ACTH step-up protocol for West syndrome : maximum therapeutic effect with minimal side effects. *Brain Dev* 28 : 8—13, 2006.
- 19) Izumi T, Fukuyama Y : Influence of ACTH on serum hormone content and its anticonvulsant action towards infantile spasms. *Life Sci* 34 : 1023—1028, 1984.
- 20) 杉江秀夫 : 小児難治性てんかんに対するホルモン療法, 第 2 編. 点頭てんかんに対する少量 ACTH-Z の投与 : 臨床効果および, 血中コーチゾール濃度動態. *脳と発達* 15 : 252—257, 1983.
- 21) Francois J : Cortisone et tension oculaire. *Ann Ocul* 187 : 805—816, 1954.
- 22) Smith CL : Corticosteroid glaucoma : A summary and review of the literature. *Am J Med Sci* 252 : 239—244, 1966.
- 23) Armaly MF : Statistical attributes of the steroid hypertensive response in the clinically normal eye. I. The demonstration of three levels of response. *Invest Ophthalmol* 4 : 187—197, 1965.
- 24) Lam DS, Fan DS, Ng JS, Yu CB, Wong CY, Cheung AY : Ocular hypertensive and anti-inflammatory responses to different dosages of topical dexamethasone in children : a randomized trial. *Clin Experiment Ophthalmol* 33 : 252—258, 2005.
- 25) Tripathi RC, Kirschner BS, Kipp M, Tripathi BJ, Slotwiner D, Borisuth NS, et al : Corticosteroid treatment for inflammatory bowel disease in pediatric patients increases intraocular pressure. *Gastroenterology* 102 : 1957—1961, 1992.
- 26) Bordon AF, Katsumi O, Hirose T : Tonometry in pediatric patients : a comparative study among Tono-pen, Perkins, and Schiötz tonometers. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 32 : 373—377, 1995.
- 27) Iester M, Mermoud A, Achache F, Roy S. New Tonopen XL : comparison with the Goldmann tonometer. *Eye* 15 : 52—58, 2001.
- 28) Kriegelstein G, Langham ME : Influence of body position on the intraocular pressure of normal and glaucomatous eyes. *Ophthalmologica* 17 : 132—145, 1975.
- 29) Mirakhur RK, Elliott P, Shepherd WF, McGalliard JN : Comparison of the effects of isoflurane and halothane on intraocular pressure. *Acta Anaesthesiol Scand* 34 : 282—285, 1990.
- 30) Jaafar MS, Kazi GA : Effect of oral chloral hydrate sedation on the intraocular pressure measurement. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 30 : 372—376, 1993.
- 31) Nagdeve NG, Yaddanapudi S, Pandav SS : The effect of different doses of ketamine on intraocular pressure in anesthetized children. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 43 : 219—223, 2006.
- 32) Frenkel M : Blindness due to steroid induced glaucoma. *IMJ Ill Med J* 135 : 160—163, 1969.
- 33) Oliver A, Gao H, WuDunn D, Peracha MO, Cantor LB : Intravitreal triamcinolone injection in patients with surgically controlled glaucoma. *Arch Ophthalmol* 124 : 1788—1790, 2006.