

(19)

氏名 (生年月日)	深 沢 純 子 フカ ザワ スミ コ
本 籍	
学位の種類	医学博士
学位授与番号	乙第 130号
学位授与の日付	昭和47年 4月21日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当 (博士の学位論文提出者)
学位論文題目	点頭てんかんの臨床的治療的研究 第I編 対象例の神経学的脳波学的研究 第II編 点頭てんかんの合成 β^{1-24} ACTH-Z 筋注および cortisol 大量経口投与による治療的研究
論文審査委員	(主任) 教授 福山 幸夫 (副査) 教授 喜多村孝一, 教授 竹本 忠良

論 文 内 容 の 要 旨

研究目的

点頭てんかんは悪性のてんかん性疾患で、1) 主として屈筋群に生ずる短時間の発作性収縮を特徴とし、更にそれらを短時間内に繰り返して series を形成するという特異的な発作症状、2) 時間的空間的に無秩序な棘波、棘徐波又は高振幅徐波の混在する hypsarhythmia とよばれる特異的な脳波異常、3) 重篤な精神発達障害を高頻度に合併するという3点で、極めて特徴的な臨床症候群を成している。更に4) 通常の抗てんかん剤がほとんど無効であり、ACTHがかなり顕著な効果を発揮する事実も、本症候群の特異性を裏づけている。しかし従来の研究によれば、本症に対する副腎皮質ホルモンの効果はACTHのそれに比して劣るとして、実際の治療面ではACTHが専ら使用されており、またその作用機序としてACTHの副腎外作用の存在が推測されていた。

著者は点頭てんかんの最もすぐれたホルモン療法を開発すべく研究を行ない、新しく合成された β^{1-24} ACTH-Z筋注および cortisol 経口投与の効果が、従来の NH-ACTH-Z のそれにまさるとも劣らぬことを確認し、ACTHの効果は副腎作用として説明しうることを見出した。

研究対象および方法

対象は昭和42年9月から昭和45年8月までの3年間に本学小児科を受診した点頭てんかん患児のうち、合成ACTH-Zあるいはcortisol大量療法を受けた57例(合成ACTH-Z療法43例、cortisol療法23例、両者同時併用

療法2例)である。対象例の性別は1:0.78で男児に多く、発症月令は6カ月未満が半数以上を占めた。合成 β^{1-24} ACTH-Zの投与方法は、1才未満には0.25mg、1才以上には0.5mgを1回量とし、2週間連日筋注し、以後隔日筋注を2週間、週2回筋注を2週間、週1回筋注を2週間と漸減、1クールとした。cortisolは種々の量を経口投与したが、検討の結果、10mg/kg/dayを標準量と定め、必要に応じて2週間毎に増量、最高25mg/kg/dayまで達するようにした。この間発作回数および性状、知的活動、全身状態を克明に観察記録するとともに、1~2週間毎に脳波検査、血算、肝機能検査、検尿、1カ月毎に精神運動発達検査(愛研式または津守式)を行ない、治療効果判定の資料とした。また4例において β^{1-24} ACTHおよびcortisolの4時間持続点静注を行ない、その間脳波を連続記録し、かつ標準的脳波自動分析を行なうとともに、投与前後で血漿中および髄液 11-oxycorticosteroid 濃度を測定した。

研究結果

(A) 対象側の臨床神経学的脳波学的研究

1) 推定原因および神経症状の有無により、症候性と特発性に分けると、前者は46例(80.7%)、後者は11例(19.3%)であった。

2) 発作型は、瞬間緊張前屈型が全例にみられた。シリーズ形成傾向についてみると、ほとんどすべての発作がシリーズを形成する例と、常に単発の例とほぼ同数

(前者23例, 後者22例)であり, シリーズと単発との混合型は9例(16%)であった。

3) 初診時脳波所見を福山, 水谷の分類法により分類すると, hypsarhythmia I型19.3%, 同II型50.9%, 同III型5.3%, hypsarhythmia 以外の異常所見24.6%であった。

4) 気脳写所見では, 側脳室 Evans' ratio 0.24以下(正常)は44例中4例(9.1%)にすぎず questionable abnormal (0.25—0.29) 21例, definite abnormal (0.3 ≤) 19例であった。

5) 精神運動発達検査では, DQ86以上の例は40例中4例にすぎなかった。

(B) ホルモン療法の開発と検討

(I) 合成 β^{1-24} ACTH-Z 筋注療法

1) 治療成績総括

43例に49クール施行し, 発作に対し著効24クール(49%), 有効7クール, やや有効2クール, 無効13クール, 判定不能3クールであった。また脳波所見では著効28クール(57%), 改善8クール, 不変13例であった。

2) 著効24例中7例(29.2%)においては, 平均3.8カ月の発作消失期間において再発がみられた。他の17例は治療終了後平均11.5カ月に亘って発作をみない。

3) 治療成績は初回クールが最もよく, クールを反復するにつれて成績は低下する。即ち著効率では初回 $\frac{1}{3}$, 第2回 $\frac{1}{3}$, 第3回 $\frac{1}{3}$ と低下し, また効果発現に要する平均日数は, 初回5.4日, 第2回以降15.4日であった。

(II) cortisol 大量経口投与療法

1) 治療成績総括

発作面の効果を検討した19例中著効13例(68.4%), 有効2例, やや有効1例, 無効3例(15.7%)であった。また脳波上の効果を検討した23例では, 著効17例(73.9%), 有効4例, 無効2例(8.7%)であった。即ち著効率は合成ACTHのそれを上回った。

2) ACTH療法の既往ある例は, そのない例に比べ, 著効率がやや劣った。しかし既往のACTH療法が全く無効であり, cortisol 療法で著効を奏した例が3例あった。

3) 再発は, 著効13例中4例(30.8%)にみられた。

(III) 合成 β^{1-24} ACTH, cortisol 4時間点滴静注の影響

4時間点滴により, 脳波の改善が4例中2例にみられた。脳波の自動分析によれば, この改善は振幅の低下, 徐波成分の減少, 速波成分の増加としてとらえられた。また点滴による血漿中および髄液中 11-OHCS 濃度の上昇率と, 脳波上の効果の有無とは無関係のようであった。

結語

点頭てんかんに対して合成 β^{1-24} ACTH-Z 筋注療法または cortisol 大量経口投与療法は最初に試みられるべき優れた治療法である。両療法の治療成績には, 本質的差はほとんどなく, むしろ cortisol 療法がより優れている点すら認められた。したがってACTHの本症に対する作用機序には, 少なくとも副腎外作用を想定する必要は全くないと結論する。

論文審査の要旨

点頭てんかんは高度の心身障害を残す悪質のてんかんである上, 通常の抗てんかん剤がほとんど本質的な効果を發揮しない。本論文は脳下垂体ホルモンACTHがこの難治てんかんにかなり劇的な効果を發揮することを確認したのみならず, 合成 β^{1-24} ACTH および cortisol 経口投与によつても, 同様の優れた効果が得られたことを示した。本疾患の新療法を開発し, かつその作用機序についても有力な示唆を与えた点で価値ある仕事である。

主論文公表誌

点頭てんかんの臨床的治療的研究

第1編 対象例の神経学的脳波学的研究。

東京女子医科大学雑誌 42(4) 293~305頁
(昭47. 4)

第2編 点頭てんかんの合成 β^{1-24} ACTH-Z 筋注および cortisol 大量経口投与による治療的研究。

脳と発達 昭和47. 7掲載予定。

副論文公表誌

1) 脊髄根炎を伴った異型麻疹の1症例。

日本小児科学会誌 75(4) 251~254(昭46. 1)

2) 水痘における肺合併症。

東女医大誌 40(11) 760~765(昭和45. 11)

3) ウイルス性神経疾患の鑑別診断—とくに急性脳炎との関連—

- 日本臨床 28 (3) 481~ 487 (昭45. 3)
- 4) ギラン・バレー症候群の定義と成因. 医学シンポジウム, 第19集, 小児のウイルス性疾患 (全改訂版) 診断と治療社 東京 (昭43. 11) P 321~ 340頁
 - 5) 点頭てんかん療法—その作用機序を中心として— 診療 22 (3—臨) 659~ 671 (昭44)
 - 6) 小児科の時間外緊急診療の実態とその問題点. 東女医大誌 38 (5) 377~ 383 (昭43. 5)
 - 7) 未熟児酸塩基平衡状態の図式分析. 東女医大誌 38 (6) 411~ 416 (昭43. 6)
 - 8) 未熟児の酸塩基平衡について. 東女医大誌 36 (12) 724~ 731 (昭41. 12)
 - 9) Sodium Dipropylacetate(DPA) の小児てんかんに
対する治療効果について.
小児科臨床 23 (12) 1635~1643 (昭45. 12)
 - 10) 合成 ACTH-Z による点頭てんかんの治療.
合成ACTH研究会一点頭てんかん研究会報告集
第一製薬 (株) 大阪 (昭44. 4) 頁23~30
 - 11) 小児急性意識障害および慢性脳障害に対する CD
P-choline の効果について.
脳と発達 1 (3) 236~ 245 (昭44. 10)
 - 12) 点頭てんかんに対する合成ACTHの作用機序に
ついて.
合成ACTH研究会, 第一製薬 (株) 大阪 (昭
43. 7) 頁83~40
 - 13) 急性肝炎に合併したGuillain-Barre症候群の1例.
東女医大誌 36 (12) 774~ 778 (昭41)