

## (30)

氏名(生年月日)	イヅミ 泉	タツ 達	ロウ 郎
本 籍			
学位の種類	医学博士		
学位授与の番号	乙第675号		
学位授与の日付	昭和59年9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	West 症候群における ACTH 療法による血清内分泌学的変化と、その抗痙攣作用に関する研究		
論文審査委員	(主査) 教授 福山 幸夫 (副査) 教授 降矢 熒, 教授 丸山 勝一		

## 論文内容の要旨

## 研究目的

West 症候群は乳児特有の成因不明な難治性てんかん性脳症であるが、adrenocorticotropin (ACTH) は1958年以来本症に対する第一選択薬として広く使用されている。しかし、乳児に対する ACTH 療法の脳下垂体—甲状腺系への影響に関する検討はなされていない。一方、1979年 Seyfried らは、甲状腺ホルモンが年齢依存性聴原性てんかんねずみで高値を示し、痙攣閾値の低下に影響を及ぼすことを報告した。

そこで著者は West 症候群患児に対する ACTH 療法中の血清甲状腺ホルモンおよびコルチゾールの変化を検索し、ACTH の抗痙攣作用の機序に関して考察した。

## 対象および方法

対象は、1982年6月から1983年1月までに東京女子医大病院小児科に入院し West 症候群の診断の下に ACTH 療法を受けた10例である。発症年齢および治療開始年齢はそれぞれ2~18カ月、4~22カ月であった。ACTH 療法は8週間の漸減法で、Cortrosyn-Z®(第一製薬, Organon N.V., オランダ)を12.5又は25.0 $\mu$ g/kg ずつ、1日1回筋注投与した。内分泌学的検索の採血は早朝空腹時に行ない、それぞれ radioimmunoassay 法にて測定した。

## 結果

ACTH 療法の臨床効果を発作抑制の程度やその速やかさ、脳波の改善度の各方面から多角的に評価したところ、総合判断では著効5例、有効2例、やや有効

1例、不良2例であった。

血清コルチゾール値は ACTH 投与とともに急速に上昇し、治療開始11日目で最高値: 117.2 $\pm$ 60.3 $\mu$ g/dl (平均値 $\pm$ 標準偏差値)に達し、治療開始前値: 9.8 $\pm$ 6.6 $\mu$ g/dl の約12倍であった。この高コルチゾール血症は第6週末、週2回投与まで持続した。

一方、血清甲状腺ホルモン値は T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>, TSH ともにほぼ平行に変化し、血清コルチゾール値とは逆の動きを示した。すなわち、T<sub>4</sub> は治療開始とともに前値8.7 $\pm$ 1.5 $\mu$ g/dl より急速に低下し、8~15日の間に最低値: 5.8 $\pm$ 1.6 $\mu$ g/dl を示した。

又、10例中5例で本治療中、甲状腺機能低下症値: T<sub>4</sub> 5 $\mu$ g/dl 以下の値を示した。各患児において臨床効果と T<sub>4</sub> “抑制比” の関係を検討した。第15治療日と治療開始前の T<sub>4</sub> 値の比を“抑制比”として検討すると、著効群 (n=5) では、T<sub>4</sub> 値は治療開始前9.6 $\pm$ 2.0 $\mu$ g/dl、第15治療日5.0 $\pm$ 1.8 $\mu$ g/dl と著明に低下し、その抑制比は44.5 $\pm$ 20.3%であった。その他の3群 (n=5) では、T<sub>4</sub> 値は治療開始前8.2 $\pm$ 0.9 $\mu$ g/dl、第15治療日6.7 $\pm$ 0.4 $\mu$ g/dl、その抑制比は86.3 $\pm$ 11.0%で著効群との間に統計学的有意差を認めた (t-test, p<0.01)。同様に、第15治療日の血清コルチゾール値と臨床効果との関係を検討すると、著効群に血清コルチゾール値が高い傾向が認められたが、統計学的有意差は明らかではなかった (t-test, p<0.1)。

## 考察と結論

本研究は、West 症候群を持つ10例の患児に施行さ

れた ACTH 療法に際して血清コルチゾールの上昇、および脳下垂体 TSH 分泌抑制を介して甲状腺ホルモン ( $T_3$ ,  $T_4$ ) の抑制を来すことを示した。血清  $T_4$  値の低下は、臨床的に効果が顕著であった症例において最も著しく、臨床的效果が少ないか、または無効であった症例における  $T_4$  低下度との間に、統計的有意差が認められた ( $t$ -test,  $p < 0.01$ )。一方、高コルチゾール血症は ACTH 療法による臨床効果の発現や甲状腺ホル

モンの抑制に重要かつ本質的現象と思われるが、血清コルチゾールの上昇程度と West 症候群の発作に対する臨床効果との相関は、甲状腺ホルモン抑制と臨床効果との相関に比して弱いように思われた。これらの研究結果に基づき、著者は、West 症候群における ACTH 療法の有効性機序の一部に甲状腺ホルモン抑制が関与している可能性を指摘した。

## 論文審査の要旨

本研究は、West 症候群における ACTH 療法中に、血清コルチゾール上昇のみならず、脳下垂体 TSH 分泌の抑制、および血清  $T_3$ ,  $T_4$  値低下がもたらされ、この甲状腺機能低下と発作抑制効果との間に有意な相関を見出し、以て West 症候群における ACTH 療法の作用機序の一端を解明した、学術上価値ある研究である。

### 主論文公表誌

Influence of ACTH on serum hormone content and its anticonvulsant action towards infantile spasms

(West 症候群における ACTH 療法による血清内分泌学的変化と、その抗痙攣作用に関する研究)

Life Sciences 34巻 1023~1028頁 (1984年 3月12日発行)

### 副論文公表誌

- 1) Neonatal functional nesidioblastosis: Case report and review of the literature (新生児機能性膵島細胞症: 症例報告と文献展望)  
Acta Paed Jap 18 (2) 36 (1976)
- 2) The hemolytic-uremic syndrome: Report of a case relieved by hemodialysis and anticoagulants (溶血性尿毒症性症候群: 血液透析と抗凝固剤にて治癒した1例)  
Acta Paed Jap 19 (2) 52 (1977)
- 3) Clinical and electroencephalographic study of spontaneous hypoglycemia in infancy and childhood (II) (乳児・小児期における低血糖症の臨床脳波学的研究—第2報)  
Electroencephalo Clin Neurophys 47 11~12 (1979)
- 4) Neutral hydrolases of rat brain: Preliminary characterization and developmental changes of neutral  $\beta$ -N-acetylhexosaminidases (ラット脳の中性ハイドロレー

ス: 中性  $\beta$ -N-アセチルヘキソサミニデースの予報的特性と発達変化)

Biochim Biophys Acta 615 402~413 (1980)

- 5) Neutral  $\beta$ -N-acetylhexosaminidases of rat brain: Purification and enzymatic and immunological characterization (ラット脳中性  $\beta$ -N-アセチルヘキソサミニデース: 精製と酵素学的, 免疫学的特性)  
J Biol Chem 258 (11) 6991~6999 (1983)
- 6) An association of subtotal cerebellar agenesis with organoid nevus—A possible new variety of neurocutaneous syndrome (類臓器母斑と小脳無形成を合併した特異な神経皮膚症候群の1例)  
Brain Develop 5 503~508 (1983)
- 7) てんかん重積状態の診断と治療  
—東京女子医大小児科臨床カンファレンス—  
小児科臨床 28 (10) 1272~1291 (1974)
- 8) 點頭てんかんの早期診断に関する研究(第1報)  
—點頭てんかん発病から当科受診までの経過に関する調査研究—  
脳と発達 7 (1) 45~48 (1975)
- 9) 點頭てんかんに対する合成 ACTH, または Hydrocortisone 大量持続点滴静注療法の試み—第1報—  
小児科臨床 29 (2) 231~237 (1976)

- 10) 新生児機能性膵島細胞症の1例  
日児誌 80 (9) 651~664 (1976)
- 11) 水頭症の症候学  
小児の脳神経 1 (2, 3) 87~94 (1976)
- 12) 小児劇症肝炎  
—とくに交換輸血療法とその後の一過性重症貧血について—  
東女医大誌 46 (10, 11) 919~935 (1976)
- 13) 血液透析療法により救命しえた Hemolytic Uremic Syndrome の1例  
腎と透析 1 (4) 491~496 (1976)
- 14) 小児低血糖症の臨床脳波学的研究  
東女医大誌 47 (1) 35~51 (1977)
- 15) 小児進行性球麻痺 (Fazio-Londe 病) と思われた1症例  
東女医大誌 47 (1) 139~144 (1977)
- 16) 急性肝腎不全をきたして死亡した点頭てんかんの1例  
—東京女子医科大学小児科学教室 C, P, C, —  
小児科診療 40 (5) 607~617 (1977)
- 17) 先天性筋ジストロフィー症 (福山型) に合併した“点頭てんかん”の発作時脳波について  
東女医大誌 46 (6) 638~643 (1977)
- 18) 血液透析と抗凝固剤の併用にて、臨床上ほぼ完全に救命治癒しえた溶血性尿毒症性症候群の1例  
日児誌 81 (9) 767~777 (1977)
- 19) 血液透析療法により救命、治癒した溶血性尿毒症性症候群の1例  
—東京女子医科大学小児科学教室—  
小児科診療 40 (10) 1289~1299 (1977)
- 20) 痙攣重積状態  
内科 40 (4) 641~643 (1977)
- 21) 低血糖症に関するトピックス—新生児低血糖症  
総合臨床 26 (11) 2803~2812 (1977)
- 22) 溶血性尿毒症性症候群  
小児科 10 (7) 991~994 (1978)
- 23) 痙攣重積状態  
(Status epilepticus convulsivus)  
小児外科, 小児内科 昭和53年別冊 151~154 (1978)
- 24) 脳形態異常を有し中枢神経系の関与が考えられるケトーシスを伴った低血糖症の1例  
脳と発達 11 (4) 335~342 (1979)
- 25) 新生児膵島細胞症: 症例報告とインスリン分泌能に対するインスリン抑制試験の意義  
東女医大誌 51 (9) 1070~1085 (1981)
- 26) ライソゾーム蓄積症の酵素学的診断  
東女医大誌 54 (5) 450~452 (1984)