

## ガバペンチンによるミオクローヌスの発現/増悪。 自験 162 例の後方視的研究

小出 泰道\* 池田 仁 井上 有史

要旨：当院でのガバペンチン (GBP) 使用例の中で、ミオクローヌスの発現/増悪をみとめた症例について、その臨床的特徴の検討をおこなった。全 162 例の使用例の中で対象となった症例は 3 例であり、既存発作にミオクローヌスを有するものが 2 例ふくまれた。軽症でありいずれも後遺症を残すような重篤なものはなかった。しかしこれまでの報告で腎不全例、オピオイドを使用する担癌例、ミオクローヌスを有する症例に対して GBP が使用された際に重篤なミオクローヌスが出現したとの報告もあり、とくに既存のミオクローヌスを有する症例では、海外のてんかん治療ガイドラインも考慮すると、GBP は推奨されないものと考えられた。

(臨床神経, 49 : 342—347, 2009)

Key words : ガバペンチン, ミオクローヌス, 増悪, ガイドライン

### I : はじめに

2006 年 9 月に難治性部分てんかんへの併用薬としてガバペンチン (Gabapentin, GBP) が発売開始され、2 年以上が経過した。海外ではすでに 15 年近い使用経験があり、本邦でも現在使用症例数が徐々に蓄積されているところであり、小児を対象とする治験や製薬会社主導の市販後臨床調査も現在進行中である。またてんかんだけではなく、疼痛や気分障害の治療への応用も注目されている。

GBP は、従来の抗てんかん薬の主たる作用機序である膜電位依存性 Na<sup>+</sup>チャネルや T 型 Ca<sup>2+</sup>チャネル抑制作用を呈さない。主に L 型カルシウムチャネルを介したカルシウム流入を阻害することで、グルタミン酸などを介した興奮性神経系を抑制する<sup>1)</sup>、あるいは、機序は明らかでないものの、脳内の GABA 濃度を高めることで抗てんかん作用を発現すると考えられている<sup>2)</sup>。海外の多施設共同研究<sup>3)4)</sup>、あるいは本邦における第 III 相試験<sup>5)</sup>や長期投与試験<sup>6)</sup>でその有効性が示され、また投与中止にいたるような重篤な副作用は少ないとされている。

しかし比較的忍容性が高いとされる GBP においても、日常診療において注意すべき副作用の一つとして、ミオクローヌスの発現や増悪が挙げられる。GBP 発売以降の当院での使用例のなかにも報告がみられることから、症例を紹介するとともに、GBP に関連するミオクローヌスについて、海外からの報告、診療ガイドラインとの関連なども交えて考察する。

### II : 方 法

2006 年 9 月から 2008 年 2 月までの期間に、静岡てんかん・神経医療センターにおいて GBP を使用した患者について、診療録に基づいた後方視的調査をおこない、ミオクローヌスの発現/増悪が報告された症例の臨床的特徴(年齢、性、てんかん類型、既存の発作、ミオクローヌス発症の時期、GBP の使用量、ミオクローヌスの予後)について検討した。

### III : 結 果

GBP 投与全症例のうち、経過を追跡しえたのは 162 例であった。その中でミオクローヌスの悪化、あるいは発現が報告された症例が 3 例(1.9%)あった。症例の特徴は Table 1 に示す。いずれの症例も、腎機能など血液一般検査には問題をみとめなかった。てんかん類型としては前頭葉てんかんが 2 例、局在不明の症候性部分てんかんが 1 例であった。発作型としては GBP 使用前からミオクローヌスが確認されていた症例が 2 例あり、全例に全身強直間代発作があった。合併症としては精神発達遅滞 2 例、結節性硬化症 1 例、片麻痺(脳出血による)を 1 例にみとめた。発現/増悪したミオクローヌスは性状の記載がない 1 例を除くと、残りの 2 例はいずれも四肢や体幹など様々な部位に出現するものであった。ミオクローヌスの発現/増悪をみとめた時期は 3 例とも開始後 2 週間前後であった。ミオクローヌスの発現/増悪時の使用量は 600~1,800mg であり、GBP の最高使用量は 600mg~2,400mg であった。い

\*Corresponding author: 独立行政法人国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター [〒420-8688 静岡市葵区漆山 886]

独立行政法人国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター

(受付日: 2009 年 2 月 25 日)

Table 1 Clinical characteristics of patients with GBP-associated myoclonus.

Case	#1	#2	#3
Age (yrs)/Sex	23/Male	19/Female	24/Male
Diagnosis	Frontal lobe epilepsy	Partial epilepsy	Frontal lobe epilepsy
Preexistent seizure type	Myoclonus, GTC	Myoclonus, GTC	GTC
Comorbid conditions	Mental retardation	Hemiparesis	Mental retardation
Dose at the development/ worsening of myoclonus (mg)	1,800	600	1,200
Maximum dose (mg)	1,800	600	2,400
Outcome	GBP continued. Improved by clonazepam addition.	GBP discontinued. Improved.	GBP discontinued. Improved.

GTC: generalized tonic clonic seizure

ずれも GBP を中止するか他の薬剤を加えることで、ミオクローヌスは改善した。症例を提示する。

## (症例 1)

23 歳 男性 前頭葉てんかん。

家族歴：特記事項なし。

出生歴：出生時体重 2,740g 周産期障害なし 分娩様式正常。

既往歴：生後 2 カ月時に化膿性髄膜炎に罹患 以後精神発達遅滞あり。

学歴：養護学校高等部卒業 以後作業所に通所。

現病歴：生後 2 カ月時に化膿性髄膜炎に罹患し、発熱、全身痙攣、意識障害あり。左大脳半球側に硬膜外膿瘍をみとめ、脳外科で手術を受けたが、術後も全身痙攣が持続。抗てんかん薬（詳細不明）による治療で徐々に発作頻度は減少し、数カ月後には発熱時に時に痙攣をみとめる程度となった。10 歳頃から体が勝手にびくびく動くと言えようになり、右上肢から右半身→全身痙攣にいたる発作がみられるようになった。17 歳頃からは左半身にも痙攣が出現した。フェニトイン (PHT) やフェノバルビタール (PB) はある程度有効であったが、副作用が問題となり中止した。200\* 年当院をはじめて受診した。初診時バルプロ酸 (VPA) 2,400mg+カルバマゼピン (CBZ) 1,100mg+スルチアム 300mg+アセタゾラミド 500mg で加療されていたが、月数回の全身痙攣と両手、肩、口元、あるいは全身のびくっとするミオクローヌスがみられた。薬剤を整理し VPA+CBZ となったが、発作で転倒し外傷を負うなどしたため、GBP の導入目的で 200\*+3 年入院した。

身体所見：特記所見なし。

神経学的所見：軽度精神発達遅滞あり。その他ミオクローヌス以外には特記すべき所見なし。

長時間ビデオ脳波同時記録 (Fig. 1)

発作間欠時：安静閉眼時の背景活動は両側後頭優位の不規則な 7~8Hz の  $\theta$ ~ $\alpha$  律動。発作間欠時には単極誘導では前頭部優位の全般性棘徐波や徐波、平均基準電極法では左中心~前頭部を中心とした棘徐波や徐波が高頻度で出現した。光刺激にて前頭部優位の全般性棘波、棘徐波、徐波が出現し、時に刺激後も数秒徐波が続くことがある。

発作時：左優位の単発、あるいは連発する徐波、棘徐波にひき続いて左前頭部優位の棘波が単発、あるいは連発してみられる。発作症状は棘波に対応して口周囲や首、肩、四肢に攣縮が生じ、上肢は肘で屈曲、肩で挙上、膝は屈曲挙上する。発作時に手先を使っている際には左右の上肢は外転するように動き、あぐらをかいている時に生じると飛び跳ねるように全身が動く。動きの左右差は明らかではない。覚醒後の午前中にもっとも多い。

頭部 MRI：両側前頭部を中心とした大脳皮質萎縮あり。

<sup>123</sup>I-MP-SPECT：両側前頭側頭部での核種取り込み低下あり。

臨床経過：入院後 VPA 1,400mg+CBZ 1,200mg/日に加え、GBP を 600mg より開始した。開始後 2 週間で 1,800mg まで漸増したところ、患者本人から体のびくつきが悪化したとの訴えあり。長時間ビデオ脳波同時記録で確認したところ、左前頭部優位の棘波律動をともなうミオクローヌスの増悪がみとめられた。GBP による発作の増悪と判断されたが、臨床的にもっとも問題となっていた転倒、外傷をともなうような全身痙攣が GBP 投与後消失していたため、クロナゼパム (CZP) 0.5mg を加えたところ、ミオクローヌスが GBP 投与前と同程度に軽減されたため退院し経過観察することとなった。退院後 5 カ月間外来フォローされたが、ミオクローヌスは続いた。家庭の事情で転院したため、その後の経過は不明である。

## (症例 2)

19 歳 女性 症候性部分てんかん (局在不明)。

既往歴：高校在学中であった 200\* 年 4 月に自転車で走行中に車との衝突事故をおこした。救急搬送され脳挫傷、外傷性くも膜下出血、急性硬膜外血腫と診断され緊急開頭血腫除去術を施行されたが、構音障害と軽度の右片麻痺を残した。

現病歴：200\* 年 5 月にはじめての全身強直間代発作が出現した。また 6 月頃からは週単位の全身強直間代発作に加え、顔面と上肢を中心としたミオクローヌスが出現するようになった。ミオクローヌスは単独で生じることが多かったが、群発した後に全身痙攣に移行することもあった。抗てんかん薬による治療がおこなわれたが、難治に経過した。200\*+1

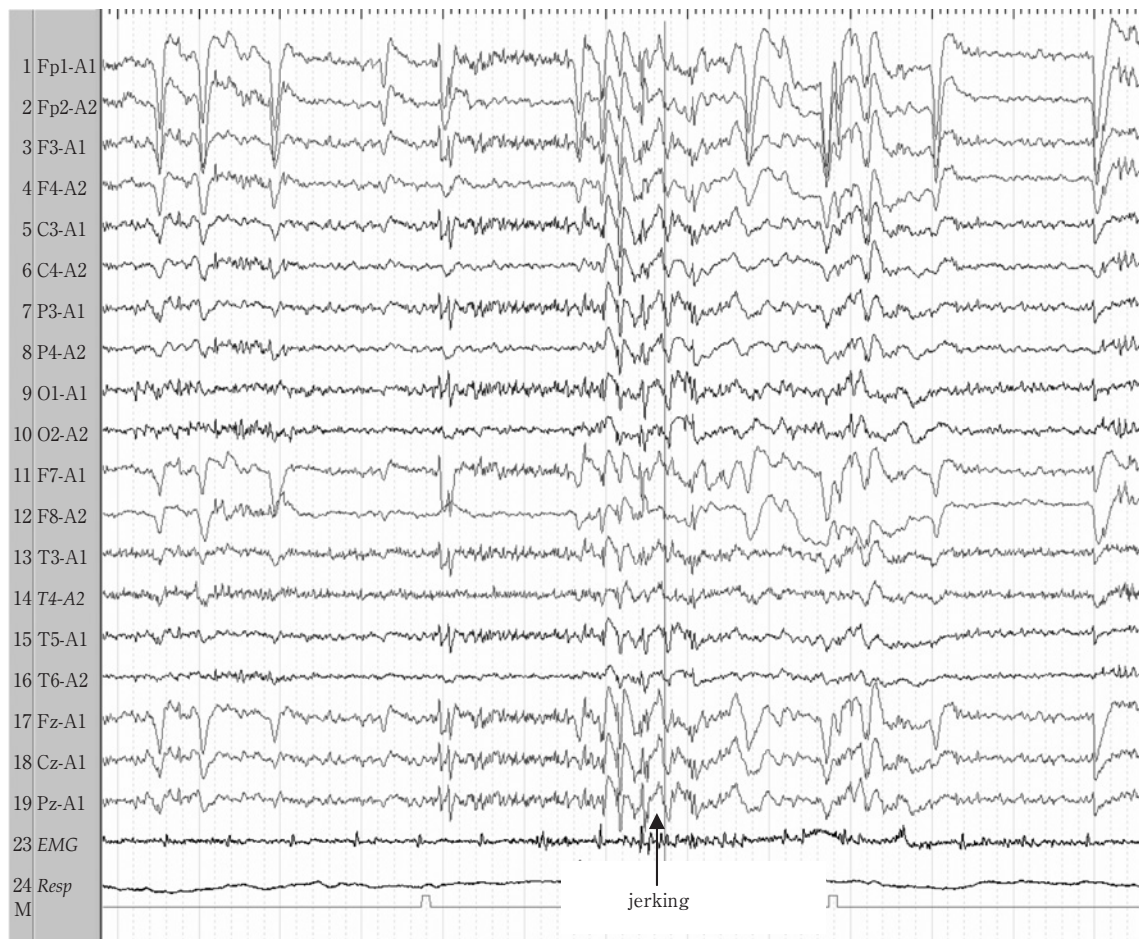


Fig. 1 EEG of patient #1 with GBP-associated epileptic myoclonus. Irregular spike and waves were accompanied by jerking of both arms.

年5月当院に紹介された。

身体所見：特記事項なし。

神経学的所見：構音障害あり 軽度の右片麻痺あり，深部腱反射は両上肢で亢進。

脳波検査：発作間欠時にはC3, P3, T5を中心とした棘徐波をみとめる。顔面～上肢を中心に出現するミオクロヌスに一致した脳波対応はみとめられないが，後に全般性の高振幅徐波をとまうことがある。

頭部MRI：左側頭～頭頂部に血腫除去術の開頭創と脳挫傷をみとめる。右前頭部にも脳挫傷あり。両側側頭葉内側を中心に著明な脳萎縮あり。

臨床経過：紹介時VPA, CZP, ゴニサミド(ZNS), ピラセタムで加療されていた。その後CBZ, PB, クロバザム, エトトイン, クロラゼパ酸などが試みられたが, CBZ使用時にはミオクロヌスが悪化した。200\*+4年, 外来にて月2回程度残る全身痙攣を抑制するためVPA, PB, CZPに加えGBPを600mgから開始した。しかし服用開始後すぐにミオクロヌスの悪化をみとめ, 全身痙攣も1回あったことから服用開始後2週間で中止となった。中止後まもなくミオクロヌスはGBP開始前と同程度に改善した。

(症例3)

24歳 男性 前頭葉てんかん。

既往歴：生後3カ月から點頭てんかんと発症。治療で発作は一旦停止し治療は終了した。4～5歳頃から発達の遅れを指摘されるようになり, 近医で精査を受け結節性硬化症と診断された。

現病歴：13歳から, 多くは右側, 時に左側への眼球偏倚をとまう頭部の回旋から全身強直間代発作に移行するてんかん発作が出現した。当初年単位であった発作が月単位と徐々に頻度が増加するため, 200\*年当院に紹介受診した。

身体所見：顔面に散在する結節と背部の白斑をみとめる。

神経学的所見：精神発達遅滞以外には特記すべき事項なし。

脳波検査：Fp1, F3に, 時に棘波もしくは鋭波成分をとまう突発性高振幅徐波が出現する。

頭部MRI：両側側脳室拡大あり。両側前頭葉, 頭頂葉, 後頭葉に大小20ほどの結節がみとめられる。

臨床経過：PHT+VPAで加療されていたが, 発作が続くため200\*+2年入院し, GBPを600mgから開始した。投与開始後約2週間(1,200mg)の時点で四肢のミオクロヌスが

Table 2 Drug options by seizure type (NICE guidelines, 2004)

Seizure type	First-line drugs	Second-line drugs	Other drugs that may be considered	Drugs to be avoided (may worsen seizure)
Generalized tonic-clonic	CBZ, LTG, VPA, TPM	CLB, LVT, OXC	AZA, CZP, PB, PHT, PRM	TGB, VGB
Absence	ESM, LTG, VPA	CLB, CZP, TPM		CBZ, GBP, OXC, TGB, VGB
Myoclonic	VPA	CLB, CZP, LTG, LVT, PCT, TPM		CBZ, GBP, OXC, TGB, VGB
Tonic	LTG, VPA	CLB, CZP, LVT	AZA, PB, PHT, PRM	CBZ, OXC
Atonic	LTG, VPA	CLB, CZP, LVT, TPM	AZA, PB, PRM	CBZ, OXC, PHT
Focal with/without secondary generalization	CBZ, LTG, OXC, VPA, TPM	CLB, GBP, LVT, PHT, TGB	AZA, CZP, PB, PRM	

CBZ: Carbamazepine, LTG: Lamotrigine, VPA: Sodium valproate, TPM: Topiramate, CLB: Clobazam, LVT: Levetiracetam, OXC: Oxcarbazepine, AZA: Acetazolamide, CZP: Clonazepam, PB: Phenobarbital, PHT: Phenytoin, PRM: Primidone, TGB: Tiagabine, VGB: Vigabatrin, ESM: Ethosuximide, PCT: Piracetam

出現し、時に物を落としそうになるとの訴えがあった。その後も GBP を増量し、投与開始後 1 カ月で 2,400mg まで増量し経過を見たが、月単位の全身痙攣が抑制されないことから投与開始後 2 カ月で中止となった。GBP の中止によってミオクローヌスは消失した。

#### IV : 考 察

GBP は海外では 15 年以上の使用経験がある抗てんかん薬であり、関連するミオクローヌスについてはすでにいくつかの報告がある。今回の研究を通じて、ミオクローヌスの悪化が GBP の治療対象となる症例のどの程度に、またどのような症例におこりうるのかといったことについて検討しておく必要がある。

2000 年に Asconapé は、GBP を投与した外来患者 104 人に対してミオクローヌスの発現や増悪の有無を質問したところ、13 人 (12.5%) にミオクローヌスの発症、あるいは増悪をみとめたと報告している<sup>7)</sup>。報告のなかでは GBP 投与前のてんかん診断や発作の詳細は明らかでないが、GBP 投与前のミオクローヌスの有無、GBP 投与後のミオクローヌスの症状 (局在の有無、頻度の高低)、合併症、GBP 投与量、併用抗てんかん薬、予後などが記載されている。それによると、ミオクローヌスを GBP 投与前から有していた症例は 13 例中 2 例のみで、大半は新規に発症したものであった。また投与後は多焦点性のミオクローヌスを呈する例が 10 例と多くみられた。局在性のミオクローヌスを呈した 3 例ではミオクローヌスは脳波上でのてんかん焦点 (側頭葉 1 例、頭頂後頭葉 1 例、前頭中部 1 例) の対側に出現したが、脳波対応はなかった。投与量の平均は 800~3,200mg (平均 2,000mg) であった。合併症としては精神発達遅滞、びまん性脳障害がミオクローヌス発現/増悪のリスクとして挙げられている。予後では GBP を中止/減量/増量したものの多くで改善がみとめられるか、持続したばあいも軽度で日常生活に影響しなかったとされている。12.5% という割合は同国での市販前臨床試験でのミオクロー

ヌス発症率が 0.1% であったのにくらべると非常に高い。これはミオクローヌスの有無に特化した質問をおこなったためではないかと Asconapé は考察しており、一般に考えられているよりも実際の発症率は高い可能性があることを指摘している。

われわれの調査では発症率は 162 例中 3 例 (1.9%) であったが、体系的にミオクローヌスの有無を質問すれば発症率は増加した可能性がある。ミオクローヌスが悪化しているにもかかわらず、治療者、あるいは患者自身がそれに気付かないことも十分ありうることであり、ミオクローヌスに特化した質問をおこなうことで早期に発見していくことは重要であろう。発症の時期が今回の研究ではいずれも 2 週間前後であったこと、通常は漸増してもちいられることが多いことから考えると、比較的少量からミオクローヌスの発現/増悪が生じている可能性がある。

以上のように、ミオクローヌスは現在のところどの程度の割合で発現するのかわからないが、重症度からいえば軽症であり日常生活に支障をおよぼさず、患者自らは訴えない程度のものである。また GBP を中止すれば症状は軽快するものと考えられる。Asconapé の報告<sup>7)</sup>でもミオクローヌスによって GBP が投与中止にいたることはほとんどないとされている。しかし、今回のわれわれの症例では重篤とはいえないまでも、患者自らが不調を訴え、薬剤の中止にいたった症例もあった。また文献上は重篤なミオクローヌスを発症した例も報告されており、病態によっては GBP の使用を慎重に検討する必要がある。

Zhang らは、末期腎不全患者の神経因性疼痛や筋攣縮に対して GBP が使用された症例に、日常生活に障害を来すような重篤なミオクローヌスが、昏迷や傾眠などの精神症状をともしない発症したことを報告している<sup>8)</sup>。そして GBP の中止後もミオクローヌスが改善するまでに 4~15 日を要したとしている。これは GBP が体内で代謝を受けずに腎から排泄されるため、腎機能低下例では GBP の血中濃度が上昇し、副作用が著明で、かつ遷延するものと考えられる。

またがん性疼痛などに対する GBP の適用が近年注目され、実際に海外では広く使用されているが、担癌患者の神経因性疼痛に対し GBP を使用したところ、ミオクロヌスが出現したという報告もある<sup>9)</sup>。症状は精神症状をともなう重篤なものであり、当初はオピオイドの副作用と考えられていたが、GBP の中止で軽快した。これはオピオイドの効果を GBP が増強し、また GBP の血中濃度がオピオイドによって高まることで相乗的に互いの効果を高めあった結果ではないかと考えられている。ただ、オピオイドに関連するミオクロヌスに対して GBP を使用して改善をみたという報告<sup>10)</sup>もあり、更なる検討が必要であろう。

ミオクロヌスを悪化させることがある抗てんかん薬としては、カルバマゼピンがよく知られている<sup>11)</sup>。ミオクロヌスを発作として有する症例に対しては推奨されない事が多い。今回の研究では、当初からミオクロヌスを呈する2症例で悪化がみられており、GBP についても同様にミオクロヌスを有する症例では注意を要する。Striano らは2007年に、良性成人型家族性ミオクロヌスでてんかんの患者が本態性振戦と診断され GBP を投与されたところ、重篤な持続する多焦点性のミオクロヌスと進行性の昏迷や攻撃性を前景とした精神症状を呈したことを報告している<sup>12)</sup>。発作は重積し、代謝性アシドーシス、肝機能や腎機能障害をきたし呼吸状態も悪化したため ICU 管理となり、GBP の中止ですみやかに改善したという。

Table 2 に2004年にイギリスから出された NICE ガイドライン<sup>13)</sup>における発作別の抗てんかん薬の選択を示す。ここでは、GBP はミオクロヌスを有する患者ではカルバマゼピンと並んで回避すべき薬剤とされている。2004年の日本てんかん学会のガイドライン<sup>14)</sup>には、GBP をふくめ本邦で発売された新薬(トピラメート、ラモトリギン)についてはまだもちろん記載はないが、今後は新薬の特徴を加味した改訂が期待される。

ちなみに、本邦における臨床試験の結果を踏まえた GBP の添付文書では、副作用には当初ミオクロヌスに関する記載がなかった。これは実際には発現していたにもかかわらず、軽症であることから見逃されていた、振戦として記載されていたなど、様々な可能性が考えられる。しかしその後の臨床知見を踏まえ、最近改定された添付文書にはミオクロヌスが頻度不明の副作用として追記されている<sup>15)</sup>。

## V : ま と め

当院の GBP 使用例の中で、ミオクロヌスの悪化をみとめた症例について検討をおこなった。海外でのガイドラインも考慮すると、GBP はミオクロヌスを有する患者では投与の是非を慎重に検討すべきと考える。また腎機能低下例、担癌例でのオピオイドとの併用も GBP によるミオクロヌスの発現/増悪には注意を要する。

## 文 献

- 1) Fink K, Dooley DJ, Meder WP, et al: Inhibition of neuronal Ca (2+) influx by gabapentin and pregabalin in the human neocortex. *Neuropharmacology* 2002; 42: 229—236
- 2) Petroff OA, Rothman DL, Behar KL, et al: The effect of gabapentin on brain gamma-aminobutyric acid in patients with epilepsy. *Ann Neurol* 1996; 39: 95—99
- 3) Bruni J: Outcome evaluation of gabapentin as add-on therapy for partial seizures. "NEON" Study Investigators Group. *Neurontin Evaluation of Outcomes in Neurological Practice. Can J Neurol Sci* 1998; 25: 134—140
- 4) Morrell MJ, McLean MJ, Willmore LJ, et al: Efficacy of gabapentin as adjunctive therapy in a large, multicenter study. The Steps Study Group. *Seizure* 2000; 9: 241—248
- 5) Yamauchi T, Kaneko S, Yagi K, et al: Treatment of partial seizures with gabapentin: double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Psychiatry and clinical neurosciences* 2006; 60: 507—515
- 6) 山内俊雄, 兼子 直, 八木和一ら: てんかん部分発作に対する gabapentin の長期投与試験—多施設共同非盲検試験. *臨床精神薬理* 2007; 10: 1893—1908
- 7) Asconapé J, Diedrich A, DellaBadia J: Myoclonus associated with the use of gabapentin. *Epilepsia* 2000; 41: 479—481
- 8) Zhang C, Glenn DG, Bell WL, et al: Gabapentin-induced myoclonus in end-stage renal disease. *Epilepsia* 2005; 46: 156—158
- 9) Scullin P, Sheahan P, Sheila K: Myoclonic jerks associated with gabapentin. *Palliat Med* 2003; 17: 717—718
- 10) Mercadante S, Villari P, Fulfaro F: Gabapentin for opioid-related myoclonus in cancer patients. *Support Care Cancer* 2001; 9: 205—206
- 11) Thomas P, Valton L, Genton P: Absence and myoclonic status epilepticus precipitated by antiepileptic drugs in idiopathic generalized epilepsy. *Brain* 2006; 129 (Pt 5): 1281—1292
- 12) Striano P, Coppola A, Madia F, et al: Life-threatening status epilepticus following gabapentin administration in a patient with benign adult familial myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 2007; 48: 1995—1998
- 13) National Institute for Clinical Excellence. (2004) The diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG020NICEguideline.pdf>
- 14) 日本てんかん学会ガイドライン作成委員会 成人てんかんにおける薬物治療ガイドライン <http://square.umin.ac.jp/jes/>
- 15) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 医薬品医療機器情報提供ホームページ. <http://www.info.pmda.go.jp/>

## Abstract

### Development or worsening of myoclonus associated with gabapentin therapy

Yasumichi Koide, M.D., Hitoshi Ikeda, M.D. and Yushi Inoue, M.D.

National Epilepsy Center, Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders

**Purpose:** To evaluate the development or worsening of myoclonus in patients receiving gabapentin (GBP). **Methods:** Clinical charts of 162 patients treated with GBP were reviewed concerning development or worsening of myoclonus. **Results:** We found 3 cases (1.9%) of myoclonus. Two patients had preexisting myoclonus and generalized tonic-clonic seizures, while the other one had generalized tonic-clonic seizures only. All patients experienced development or worsening of myoclonus within 2 weeks after starting GBP. Dose at the onset of development or worsening of myoclonus varied from 600 mg to 1,800 mg. Two patients developed multifocal myoclonus. Discontinuation of GBP or clonazepam add-on resulted in cessation of myoclonus with no serious sequela. **Conclusion:** GBP may increase the risk of development of de novo myoclonus or worsening of myoclonus in patients with preexistent myoclonus. According to the result of this study and the treatment guidelines, GBP should be avoided when a patient has preexistent myoclonus.

(Clin Neurol, 49: 342—347, 2009)

**Key words:** gabapentin, myoclonus, aggravation, treatment guidelines

---