

## 筋強直性ジストロフィー患者の日中過眠に対する modafinil 投与 経験～その効果と副作用～

鈴木 幹也<sup>1)2)</sup> 大矢 寧<sup>1)\*</sup> 川井 充<sup>1)2)</sup>

**要旨**：62歳の筋強直性ジストロフィー1型患者の日中の過眠に対して modafinil を投与し、その効果と副作用を報告した。Modafinil は日中の過眠には有効だったが、100mg/日を投与した翌日から、口唇を中心にジスキネジアが出現し、歯科診療をふくめた日常生活の妨げになった。Modafinil の投与を中止し、ジスキネジアは改善した。しかしながら、日中の過眠はしだいに悪化した。より少量の50mg隔日の再投与で、日中の過眠は軽減したが、ジスキネジアと糖尿病は悪化した。患者の年齢が高ければいや、耐糖能異常のような合併症があるばあいは、modafinil は慎重に投与すべきである。

(臨床神経 2010;50:578-580)

**Key words**：筋強直性ジストロフィー、過眠、モダフィニル、ジスキネジア、糖尿病

### はじめに

筋強直性ジストロフィー1型(DM1)患者は日中の過眠がしばしば生活の妨げになることがある。過眠は必ずしも呼吸筋筋力低下による低酸素血症や、睡眠時無呼吸によらないことが示されている<sup>1)</sup>。これまでいくつかの薬剤が試されてきたが、いずれも効果が十分ではなく、また副作用のために投与継続ができない。近年、ナルコレプシーの治療薬としても知られている modafinil (200mg/日)<sup>2)</sup>が、DM1患者の日中の過眠に有効で、重い副作用もなく安全にもちいることができるとされている<sup>3)~6)</sup>。一方で最近、modafinil 投与群(300mg/日)とプラセボ投与群で、日中の過眠に対する効果に有意差はなかったという報告<sup>7)</sup>もある。そこで、DM1患者の過眠に対して modafinil を投与し、その効果と安全性を検討した。

### 症 例

症例：62歳、女性。

主訴：日中の過眠

既往歴：特記すべき事項なし。

家族歴：弟が同症であり、54歳、呼吸不全で死亡。

現病歴：17歳、階段を昇るのに手すりを使うようになった。30歳、重い物が持てず、缶の蓋が開けづらくなった。46歳で子宮筋腫の手術、50歳で両白内障の手術をした。57歳、遺伝子検査で末梢血 DMPK 遺伝子の CTG 反復回数は約

1,500回に延長しており、DM1と診断。58歳、日常生活に介助が必要になり、当院に入院した。59歳、感音性難聴をみとめていたが、急に両耳が聞こえなくなり、言葉での意思伝達が難しくなった。60歳で車椅子を使うようになった。糖尿病に対して pioglitazone hydrochloride 15mg を朝1回投与開始した。少なくとも58歳から日中の過眠が著明だったが、しだいに強まり日常生活がいちじるしく制限されるようになった。リハビリテーションもおこなえなくなったり、外出の機会が減ったりした。肺活量の測定は困難だったが、動脈血液ガス分析では室内気で pH 7.337, PaCO<sub>2</sub> 68.3Torr, PaO<sub>2</sub> 70.5Torr, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 35.7mmol/L と換気障害をみとめた。

国立精神・神経センター武蔵地区倫理委員会の承認ののち、本人と身元保証人に同意をえて modafinil 100mg を朝一回投与した。有効性は臨床症状観察と脳波で検討した。

### 結 果

脳波は基礎波は6~8Hzで、開眼による抑制をみとめた。脳波をおこなうためにベッドに横たわると、最初から眠っていることもあり、正確な入眠潜時の測定は困難だった。投与後の脳波は変化がなかったが、過眠は明らかに改善し、日中覚醒している時間が多くなった。リハビリテーションもおこなうことができる時間が増えた。しかし、投与翌日から口・舌を中心にジスキネジアが出現し、しだいに増強し四肢にもみられるようになった。そのため食事に時間がかかり、歯科診療にも支障をきたすようになった。Modafinil 100mg を隔日投与に減

\*Corresponding author: 国立精神・神経医療研究センター病院神経内科〔〒187-8551 東京都小平市小川東町4-1-1〕

<sup>1)</sup>国立精神・神経医療研究センター病院神経内科

<sup>2)</sup>現 国立病院機構東埼玉病院神経内科

(受付日：2009年12月7日)

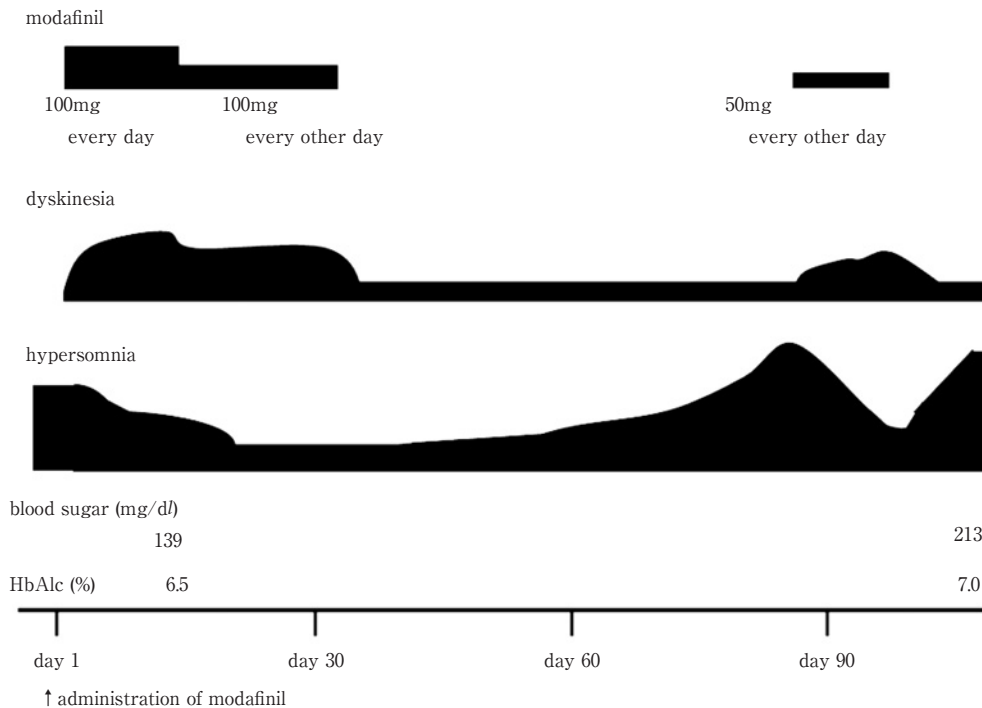


Fig. 1 Clinical course.

量し、ジスキネジアはやや改善したものの持続した。投与 32 日目に modafinil を中止した。ジスキネジアは翌日から著減したが、中止 30 日目でも残存した。中止 20 日後から過眠は増強し、食事がとれなくなったり、車椅子で 1~2m こいでは眠ってしまったりするようになった。50mg の再投与でも口・舌ジスキネジアが強まり、投与中止した。また投与後、昼食前の血糖が 139mg/dl から 213mg/dl に悪化し modafinil 投与を中止しても改善なく、HbA1c は 6.5% から 7.0% に増悪し、インスリンの投与が必要になった (Fig. 1)。

## 考 察

比較的少量の投与でも過眠には効果があったが、口・舌を中心にジスキネジアが出現し日常生活の妨げになった。ジスキネジアは、modafinil の投与により出現し、投与を中止したところ、完全には消失しなかったがすみやかに軽減し、再投与によって悪化した。ナルコレプシー患者に対して、modafinil をもちいた多数例の検討でもジスキネジアの記載はなかった<sup>2)</sup>。しかし 2003 年に Thobois ら<sup>8)</sup>が modafinil と同じ系統の adrafinil による、口および舌の異常運動を報告し、その後 modafinil 投与に関係する不随意運動が 2 例報告された。Luborzewski ら<sup>9)</sup>は、76 歳のうつ病患者に modafinil 200mg/日 を投与したところ口・顔面と四肢にジスキネジアを生じ、中止したら改善したと報告した。彼らは、患者が高齢だったことが関係しているかもしれないと考察している。しかし、Vytopil ら<sup>10)</sup>は、34 歳のうつ病患者に modafinil 200mg/日 を投与し、舞踏運動を生じたと報告した。いずれも、抗うつ薬を併用され

ているが、高齢ではなくとも不随意運動は生じる可能性はある。

Modafinil は GABA 遊離抑制作用やヒスタミン遊離作用があり、またオレキシン含有ニューロンを活性化し睡眠-覚醒回路に作用するが、詳細な作用機序は十分にはわかっていない。ジスキネジアの発生機序は不明であるが、われわれの症例では、これまで DM1 患者で modafinil を使用された報告での 30~40 歳台の患者と比較し、62 歳と高齢だったことがジスキネジアの出現に関係した可能性もある。主な副作用は頭痛、嘔気、不安感、頻脈、高血圧などであるが<sup>4)</sup>、高血糖もごくまれだが記載されている。糖尿病の増悪は疾患の進行にともなう可能性があるものの、modafinil を投与したことにより促進した可能性は否定できず、注意したい。投与中止後の過眠の増強は、基本的には症状の進行によるものと考えるが、中止によるリバウンドの可能性も否定できない。

本例では、正確な入眠潜時が評価できず、患者の十分な協力もえられなかったため、Multiple Sleep Latency Test や Epworth Sleepiness Scale をもちいた定量的な過眠の評価はできなかった。

Modafinil は、本症例での日中の過眠に対しては有効であったが、ジスキネジアが出現し、日常生活の妨げになった。また耐糖能が悪化した可能性があった。DM1 だと、とくにジスキネジアが出やすいかどうかは不明だが、使用にあたっては注意が必要である。

本研究は厚生労働省精神・神経疾患研究委託費 (14 指—5) によっておこなわれた。

## 文 献

- 1) Harper PS. Myotonic dystrophy. 3rd ed. London: WB Saunders; 2001. p. 142-143.
- 2) US Modafinil Multicenter Study Group. Randomized trial of modafinil as a treatment for the excessive daytime somnolence of narcolepsy. *Neurology* 2000;54:1166-1175.
- 3) Damian MS, Gerlach A, Schmidt F, et al. Modafinil for excessive daytime sleepiness in myotonic dystrophy. *Neurology* 2001;56:794-796.
- 4) MacDonald JR, Hill JD, Tarnopolsky MA. Modafinil reduces excessive somnolence and enhances mood in patients with myotonic dystrophy. *Neurology* 2002;59:1876-1880.
- 5) Talbot K, Stradling J, Crosby J, et al. Reduction in excess daytime sleepiness by modafinil in patients with myotonic dystrophy. *Neuromuscul Disord* 2003;13:357-364.
- 6) Wintzen AR, Lammers GJ, van Dijk JG. Does modafinil enhance activity of patients with myotonic dystrophy?: a double-blind placebo-controlled crossover study. *J Neurol* 2007;254:26-28.
- 7) Orlikowski D, Chevret S, Quera-Salva MA, et al. Modafinil for the treatment of hypersomnia associated with myotonic muscular dystrophy in adults: a multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, 4-week trial. *Clin Ther* 2009;31:1765-1773.
- 8) Thobois S, Xie J, Mollion H, et al. Adrafinil-induced orofacial dyskinesia. *Movement Disord* 2003;19:965-966.
- 9) Luborzewski A, Regen F, Schindler F, et al. Modafinil-induced reversible hyperkinetic nondystonic movement disorder in a patient with major depressive disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2006;18:248-249.
- 10) Vytopil M, Mani R, Adlakha A, et al. Acute chorea and hyperthermia after concurrent use of modafinil and tranylcypromine. *Am J Psychiatry* 2007;164:684.

## Abstract

**An experience of administration of modafinil for excessive daytime sleepiness in a patient with myotonic dystrophy**

Mikiya Suzuki, M.D.<sup>1)2)</sup>, Yasushi Oya, M.D.<sup>1)</sup> and Mitsuru Kawai, M.D.<sup>1)2)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Neurology, National Center Hospital of Neurology and Psychiatry

<sup>2)</sup>Department of Neurology, National Higashisaitama Hospital

We report the beneficial and adverse effects of modafinil for daytime sleepiness in a 62-year-old female patient with myotonic dystrophy. Although it was effective for excessive daytime sleepiness, orolingual dyskinesia appeared the day following administration of modafinil (100 mg/day), and dyskinesia disturbed her daily life including dental treatment. When modafinil was stopped, dyskinesia was improved. However, excessive daytime sleepiness deteriorated gradually; re-treatment with smaller dosage (50 mg every other day) resulted in partial improvement but aggravation of both dyskinesia and diabetes mellitus. Modafinil should be administered carefully when the patient is older or has complications such as glucose intolerance.

(Clin Neurol 2010;50:578-580)

**Key words:** myotonic dystrophy, excessive daytime sleepiness, modafinil, dyskinesia, diabetes