

症例報告

レベチラセタムが奏効した Dravet 症候群の成人例

井上 周子¹⁾⁴⁾ 矢澤 省吾^{2)*} 村原 貴史¹⁾
山内 理香³⁾ 下濱 俊¹⁾

要旨：症例は 30 歳，男性．乳児期に小児科で Dravet 症候群と診断され，バルプロ酸を主体に加療されたが月に 1 回以上の全身けいれん発作があり難治に経過した．28 歳まで小児科で投薬を受けていたが，てんかん重積状態になったのを契機に神経内科へ紹介されて投薬を引き継いだ．29 歳までの 1 年間にさらに 3 度の重積となった．患者の母親は処方の変更に消極的であったが，難治であることからくりかえし説明しレベチラセタムを追加投与したところ，全身けいれん発作は 1 年以上抑止され，本症の成人例にもレベチラセタムの効果を確認できた．また小児科のてんかん患者を引き継ぐ際の問題点も考察した．

(臨床神経 2015;55:151-154)

Key words：Dravet 症候群，乳児重症ミオクロニーてんかん，レベチラセタム

はじめに

Dravet 症候群は乳児重症ミオクロニーてんかん (severe myoclonic epilepsy in infancy) と呼ばれ，1978 年に Dravet らにより報告された難治に経過して知的予後不良な稀少てんかん症候群である¹⁾．多彩な発作が出現する事から，国際抗てんかん連盟による 1989 年の分類では全般発作と部分発作を併せ持つ未決定てんかんの中に位置づけられている．その病因として，SCN1A, PCDH19, GABRA1, STXBP1 などの遺伝子異常などがみつき，チャネロパチーと推定されている²⁾．

本症候群は長年にわたって頻回に発作をくりかえすため精神遅滞が必発で，本邦における報告では死亡率は約 3% とされている³⁾．小児期の死因として突然死 61.3%，てんかん重積（以下，重積）32%，他にけいれん関連の事故などが知られている⁴⁾．近年は成人到達例も認識されているが^{5)~7)}，成人期以降に長期追跡された報告例は少ない．昨今，小児期発症のてんかん患者の成人期の診療を神経内科で受け継いでいく社会的要請が高まっているが，本症候群は一般神経内科医に広く知られているとはいいがたい．今回，私たちは小児科より紹介された本症の成人到達例を経験したので報告する．

症 例

患者：30 歳 男性，右手利き
主訴：全身けいれん発作

既往歴：肺炎（4，6，8，10，15 歳時），てんかん重積，4，8，15 歳時）．

家族歴：兄に熱性けいれん．

現病歴：周産期に異常なく，それまで発達は正常であったが生後 7 ヶ月の発熱時に全身けいれん発作が出現し，抗てんかん薬 (antiepileptic drug; AED) による加療を開始された．多種類の AED に不応であり Dravet 症候群と診断された．4 歳時の発達は正常下限と判定され，小学生の頃は発作が生じていても通学はしていた．中学校 2 年頃より不登校となり，中学校卒業以後は自宅に引きこもっていた．全経過を通じて月に 1~2 回の全身けいれん発作が出現し，多くは上気道炎による発熱を契機としていた．家族は 1 日に 3 回以上の複数回の全身けいれん発作が出現するばあいのみ病院へ自家用車で搬送し，それより少ない発作は家庭内で対応していた．この間に試された薬剤は，バルプロ酸 (sodium valproate; VPA)，クロナゼパム，ジアゼパム，カルバマゼピン，フェノバルビタール，フェニトイン，ゾニサミド (zonisamide; ZNS) であった．

発作頻度は減少していないにもかかわらず，15 歳時から本人の小児科外来受診は途切れ，家族（母）のみが受診するようになった．小児科医の本人受診の指導にも応じず，10 年以上同量の VPA を継続投薬されていた．

28 歳の年の 10 月初旬，気管支炎による発熱後に重積状態となり前医（某小児科）へ搬送後，入院加療をうけ軽快した．すでに成人であることから，退院後は前医の勧めで当科を受診した．外来初診時の神経学的所見としては，知的レベルは

*Corresponding author: 札幌医科大学医学部神経科学講座 [〒 060-8556 北海道札幌市中央区南 1 条西 17 丁目]

¹⁾ 札幌医科大学医学部神経内科学講座

²⁾ 札幌医科大学医学部神経科学講座

³⁾ 札幌しらかば台病院

⁴⁾ 札幌宮の沢脳神経外科病院神経内科

(受付日：2014 年 3 月 25 日)

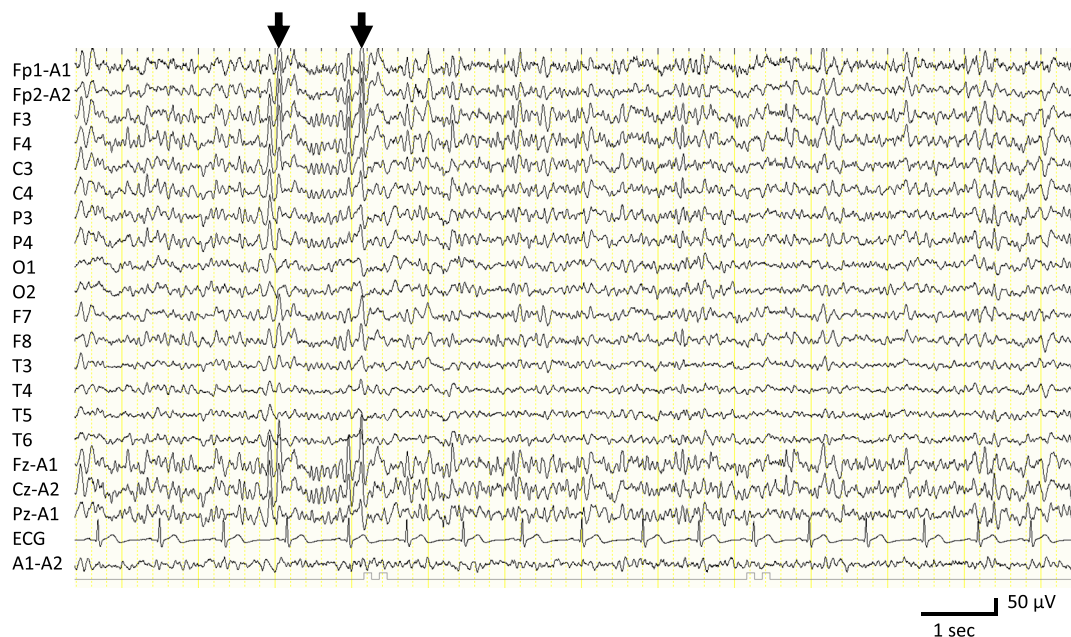


Fig. 1 Interictal electroencephalogram in the patient.
Generalized spikes are found (arrows).

簡単な意思表示のみ可能、両上肢に動作時ミオクローススをみとめた。明らかな小脳失調はなかった。胸部レントゲン写真では軽度の脊柱側彎症と気管支拡張症をみとめた。この際、家族より「前医のように家族が投薬のみ取りに来るようにしたい」との希望があったが、これを受け入れずに毎月の本人の受診を義務付けた。この時点では処方を変更せず前医の処方をそのまま継続して投薬を開始した (VPA 1,800 mg/日, ZNS 350 mg/日, クロラゼパム 45 mg/日)。自宅での全身けいれん発作は毎月生じていた。その後1年間に3回、肺炎による発熱後に重積となり当科へ入院、ミダゾラムの点滴と抗生剤をもちいて加療をおこなった。いずれも発熱の原因は右上肺野の気管支拡張にともなう気管支肺炎の反復であった。頭部CTでは前頭葉に軽度の萎縮をみとめた。全身けいれん発作は一両日中におさまリ、しばらく安静時と動作時にミオクローススがめだだったが、解熱にともないミオクローススも軽快した。発作間欠期の脳波では、背景活動は速波が主体でα帯域の活動もみとめたが後頭部優位性は崩れていた。全般性棘波を20~40秒おきにみとめた (Fig. 1, arrows)。家族によれば、小児期はテレビをみていて全身けいれん発作を生じることがまれにあったようで、刺激には過敏であったことを示唆するが、当科への入院中には光過敏や音過敏は観察されなかった。また、これらの経過中に遺伝子検索の提案をおこなったが家族より承諾をえられなかった。

当科への最初の入院から薬剤変更を勧めたが、家族はこれに同意せず、とくにVPAに頑なこだわりをみせていた。その後入院のたびにくりかえし処方変更を勧めて、3回目ようやく薬剤の変更に同意をえた。新規AEDを検討し、ラモトリギン (lamotrigine; LTG) がDravet症候群の発作を悪化さ

せたとの報告があったため⁸⁾、レベチラセタム (levetiracetam; LEV) を選択し、追加投与した。LEVを500 mg/日より開始し、3ヵ月で2,000 mg/日まで増量をしたが、明らかな副症状はみられなかった。それまで毎月生じていた全身けいれん発作は、その後1年間にわたり完全に抑制された。この1年間は37.5℃以上の発熱はなかった。

考 察

Dravet症候群の診断基準は、1)発症までの発達が正常、2)生後1年以内に全般性または片側の発作、あるいは部分発作が出現、3)発熱により発作が頻回に誘発される、4)発作時に脳波で全般性棘徐波をとまうてんかん性ミオクロニー発作、または非てんかん性分節性ミオクローススの存在、5)経過中に脳波で全般性棘徐波もしくは局在性棘波が存在する、6)難治である、7)2歳以降に精神運動発達遅滞が出現する、とされている⁹⁾。病歴、脳波所見からは、本例の臨床像はこの診断基準に矛盾しない。

本症候群の成人期臨床像を詳述した記録は少ない。成人まで存命した22例 (20~66歳)の検討¹⁰⁾では、死亡した4例の死因は小児期とはことなり、肺炎3例、てんかんの突然死1例とされ、高齢になると嚥下障害をきたすことが多く肺炎をおこしやすくなるためと考察されている。成人期でも複数のてんかん発作型を持つが、回数は低頻度となり、夜間に多く出現し強直あるいは強直間代発作が主となる^{5)~7)}。重積をおこすことはまれになるが⁷⁾、Gentonらは本症24例中発熱に関連して重積となった3例を報告しており⁵⁾、本例のように成人になっても熱感受性の高い症例が存在することを示唆

する。成人期に1年以上のけいれん発作抑制をえられる症例の特徴として、小児期の重積の既往が3回未満、発作間欠期脳波上でのんかん性放電の消失例、が知られている⁷⁾。また、必発とされている知的障害は、就労可能で自立した生活を営むものから有意語のみられないものまで幅広く存在した⁷⁾。Akiyama ら⁷⁾は患者の知的レベルを、文章をもちいた会話が可能かどうかで軽症群と重症群に分類し、重症群の脳波では後頭部 α 律動はみられないものが多かったと報告した。本症例は、Akiyama らの分類⁷⁾では軽度知的障害群に相当し、その背景脳波には α 帯域が残存していた。しかしながら発作間欠期の棘波の存在と、小児期の3回の重積の既往は、強いてんかん原性を示す少数例に相当し、適切な投薬により重積を防ぐ必要がある。

本症例ではLEV追加投薬後から全身けいれん発作の頻度が減り、その効果をみとめた。本症における新規AEDの意義は2010年に日本てんかん学会のガイドラインとしてまとめられたが、この中ではLEVの効果に関する判断は保留されている⁸⁾。一方、若年例(3~23歳)へのLEV追加により半数以上の患者で強直間代発作、ミオクロニー発作、部分発作の寛解あるいは約5割の発作減少が報告されている¹¹⁾。本邦でも小児科領域でLEVの有効性を示す報告が増えており、本症例の経過からは成人例もLEVは治療の選択肢となりうる。成人例の報告が少ないのは、本疾患の神経内科医の中での認知度が乏しいこともあるかもしれず、以後の成人例の蓄積により効果を検証することが期待される。加えて、新規AEDの中でもLTGはLEVに匹敵してさまざまな難治てんかんに効果を示すが、本症ではLTGによる増悪の危険性をガイドラインで注意喚起されており⁸⁾、今回はこれらを踏まえた薬剤選択をした。近年、スチリペンツールが本症のオーファンドラッグとして承認され、今後発作のコントロールが困難になるばあいに検討をしていく予定である。

一般に、成人になったのを機に小児科より紹介されたてんかん患者のばあいは、長期に小児科で加療されている間に構築された様々な医師-患者(家族)関係が、新たな医師-患者(家族)の関係の構築に強く影響をおよぼす。また、通院が困難などの患者側の事情により、長期に治療内容の検討がおこなわれないまま、処方薬が継続されているばあいもある。さらに、てんかん患者やその家族はAEDの副作用に対する不安が強く、このことがAEDの変更を望まない要因として指摘する報告もある¹²⁾。本症例のように難治化して慢性化している症例では、これまでの加療を変更する事や、新たな検査をおこなう事への抵抗感により増すことも考えられる。そのような背景が、本症例においてLEVを追加投薬するのに時間を要した一因になったと考えられる。しかし、定期的な受診をうながし、AEDの変更により発作が軽減できる可能性をくりかえし説明した結果、患者の家族は薬剤の追加投与を受け入れ、結果的に発作頻度を軽減でき、その後は家族の診察態度がゆるやかに軟化した。仮に薬剤の変更が良い結果に結びつかなかったとしても、受診をうながして、くりかえし対話し、医師-患者関係を構築していく努力が必要となる。近

年の社会的な要請に応じ、小児期発症のてんかん患者を積極的に神経内科で担当していくべきと考えているが、前述の医師-患者(家族)関係の構築の難しさはてんかんを専門としない神経内科医師が受け入れを躊躇する一因になりうることは明らかにされている¹³⁾。神経内科医が本症例のような小児期発症のてんかん症候群に関する知識をえる努力をすると共に、神経内科医の側からも小児科医へ問題をフィードバックし、神経内科医へ紹介の前に適切な患者・家族教育をするなど双方向的に診療科間あるいは関連学会間の意思疎通を構築して、スムーズな診療の継続ができる協力体制を敷くことが望まれる。

※本論文に関連し、開示すべきCOI状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

文 献

- 1) Dravet C. Dravet syndrome history. *Dev Med Child Neurol* 2011;53(Suppl 2):1-6.
- 2) Carvill GL, Weckhuysen S, McMahon JM, et al. GABRA1 and STXBP1: novel genetic causes of Dravet syndrome. *Neurology* 2014;82:1245-1253.
- 3) Takayama R, Fujiwara T, Shigematsu H, et al. Long-term course of Dravet syndrome: a study from an epilepsy center in Japan. *Epilepsia* 2014;55:528-538.
- 4) Skluzacek JV, Watts KP, Parsy O, et al. Dravet syndrome and parent associations: the IDEA League experience with comorbid conditions, mortality, management, adaptation, and grief. *Epilepsia* 2011;52(Suppl 2):95-101.
- 5) Genton P, Velizarova R, Dravet C. Dravet syndrome: the long-term outcome. *Epilepsia* 2011;52(Suppl 2):44-49.
- 6) Jansen FE, Sadleir LG, Harkin LA, et al. Severe myoclonic epilepsy of infancy (Dravet syndrome): recognition and diagnosis in adults. *Neurology* 2006;67:2224-2226.
- 7) Akiyama M, Kobayashi K, Yoshinaga H, et al. A long-term follow-up study of Dravet syndrome up to adulthood. *Epilepsia* 2010;51:1043-1052.
- 8) 藤原建樹, 池田昭夫, 井上有史ら. 新規抗てんかん薬を用いたてんかんの薬物治療ガイドライン. てんかん研 2010;28:48-65.
- 9) Hattori J, Ouchida M, Ono J, et al. A screening test for the prediction of Dravet syndrome before one year of age. *Epilepsia* 2008;49:626-633.
- 10) Catarino CB, Liu JY, Liagkouras I, et al. Dravet syndrome as epileptic encephalopathy: evidence from long-term course and neuropathology. *Brain* 2011;134:2982-3010.
- 11) Striano P, Coppola A, Pezzella M, et al. An open-label trial of levetiracetam in severe myoclonic epilepsy of infancy. *Neurology* 2007;69:250-254.
- 12) 森山雅弘, 古野勝志, 川崎博己ら. 小児てんかん患者に対する服薬指導の検討. 病院薬学 1996;22:515-520.
- 13) 渡辺雅子, 渡辺裕貴, 村田佳子ら. てんかんのキャリアオーバーについての研究報告—神経内科医師へのアンケート結果—. 臨床神経 2012;52:730-738.

Abstract**Dramatic seizure reduction with levetiracetam in adult Dravet syndrome: a case report**

Shuko Inoue, M.D.^{1,4)}, Shogo Yazawa, M.D.²⁾, Takashi Murahara M.D.¹⁾,
Rika Yamauchi, M.D.³⁾ and Shun Shimohama, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Sapporo Medical University School of Medicine

²⁾Department of Systems Neuroscience, Sapporo Medical University School of Medicine

³⁾Sapporo Shirakaba-dai Hospital

⁴⁾Sapporo Miyanosawa Neurosurgical Hospital

A 28 year-old man who had been diagnosed as having Dravet syndrome (DS) since his childhood by a pediatric hospital was referred to our department from the local pediatric clinic. Until then, his seizures were medically intractable, and generalized tonic-clonic convulsions had occurred monthly even when administered enough valproate, zonisamide and clorazepate. After adding levetiracetam (LEV) to his drug regimen at the age of 29, the seizures disappeared for more than one year. LEV was found to be effective in this adult patient as well as in a series of children affected with DS.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2015;55:151-154)

Key words: Dravet syndrome, severe myoclonic epilepsy in infancy (SMEI), levetiracetam (LEV)
