

## 症例報告

# 皮質ミオクローヌスと歩行恐怖症に低容量ペランパネルが著効した Unverricht-Lundborg 病の 1 例

大井 由貴<sup>1)2)</sup> 小林 勝哉<sup>1)</sup> 人見 健文<sup>1)3)</sup>  
松本 理器<sup>1)</sup> 池田 昭夫<sup>4)\*</sup> 高橋 良輔<sup>1)</sup>

**要旨：**32 歳女性。9 歳時にミオクローヌスと全般強直間代発作が出現し、遺伝子検査で Unverricht-Lundborg 病と診断された。内服により全般強直間代発作は抑制されたが、ミオクローヌスは治療抵抗性であり認知機能障害、構音障害、ミオクローヌス、協調運動障害、高度の起立歩行障害と強い歩行恐怖症がみられた。ペランパネルを 1 mg/日から漸増後、2 mg/日でミオクローヌスは著明に改善し、歩行恐怖症も軽減した。また体性感覚誘発電位の振幅も低下し、一次運動感覚野の過剰興奮の減弱が示唆された。ペランパネルは皮質ミオクローヌス、起立歩行障害と歩行恐怖症に有効な治療と考えられた。

(臨床神経 2018;58:622-625)

Key words : Unverricht-Lundborg 病, 皮質ミオクローヌス, 歩行恐怖症, ペランパネル, AMPA 受容体

## はじめに

Unverricht-Lundborg 病 (Unverricht-Lundborg disease; ULD) 進行性ミオクローヌスてんかん症候群 (progressive myoclonus epilepsy syndrome; PME) の一疾患で、通常は小児期から青年期にかけて全般強直間代発作 (generalized tonic-clonic seizure; GTCS) と皮質 (反射性) ミオクローヌスが出現し、その他小脳失調、認知機能障害も出現する。本邦では PME のうち歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症 (dentatorubral-pallidoluyasian atrophy; DRPLA) に次いで多い原疾患の一つとされ<sup>1)</sup>、欧州では ULD が最も多い。ULD は常染色体劣性遺伝形式を呈し、原因遺伝子は Cystatin B 遺伝子のプロモーター部位のドデカマー繰り返し配列の延長である<sup>2)</sup>。GTCS は抗てんかん薬が有効であるが、皮質ミオクローヌスは治療抵抗性のことが多い。ULD の皮質ミオクローヌスは刺激過敏性のことが多く即ち皮質反射性ミオクローヌスを示し、歩行恐怖症を獲得すると患者の ADL や QOL がさらに著しく障害される。

ペランパネル (perampanel; PER) は本邦では 2016 年に承認上市された。α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA) 受容体への競合的拮抗を作用機序とする新規抗

てんかん薬である<sup>3)</sup>。近年 Lafora 病、ULD などの PME や Lance-Adams 症候群の皮質ミオクローヌスに有効との報告が散見される<sup>4)~7)</sup>。今回我々は、少量の PER をてんかん発作 (GTCS) に対して使用し、皮質ミオクローヌスに加えて歩行恐怖症が著明に改善した ULD 患者を経験し、治療前後で臨床症状と電気生理学的検査を詳細に評価したので報告する。

## 症 例

症例：32 歳女性、右利き

主訴：手足のふるえとふらつき、起立歩行が難しい  
家族歴：特記事項なし、類症なし、近親婚なし。

既往歴：特記事項なし。

現病歴：周産期、発達・発育にいずれも問題なし。9 歳時から時々手から物を落とすなどのミオクローヌスが出現し、GTCS も出現した。近医受診し、脳波で棘波を認め、バルプロ酸の内服を開始しててんかん発作が軽減した。11 歳時より転倒や早朝のミオクローヌスがみられるようになり、失調性歩行や、階段を降りにくいことも徐々に出現した。症状・経過・各種検査所見から ULD が疑われ、Cystatin B 遺伝子の異

\*Corresponding author: 京都大学大学院医学研究科てんかん・運動異常生理学講座 [〒 606-8507 京都府京都市左京区聖護院川原町 54]

<sup>1)</sup> 京都大学大学院医学研究科臨床神経学

<sup>2)</sup> 音羽病院神経内科

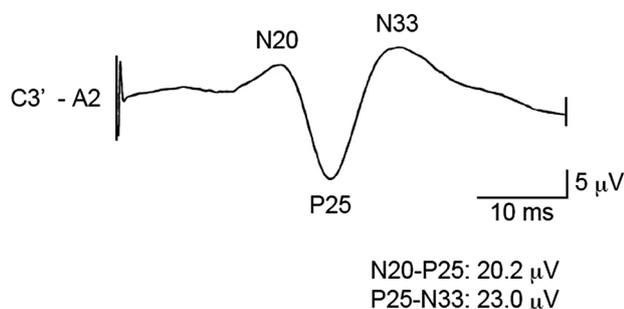
<sup>3)</sup> 京都大学大学院医学研究科臨床病態検査学

<sup>4)</sup> 京都大学大学院医学研究科てんかん・運動異常生理学講座

(Received April 25, 2018; Accepted August 17, 2018; Published online in J-STAGE on September 29, 2018)

doi: 10.5692/clinicalneuroil.cn-001179

## A. Before administration of perampanel



## B. After administration of perampanel (2 mg/day)

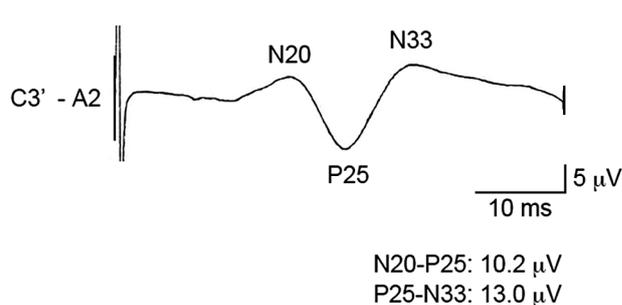


Fig. 1 Giant somatosensory evoked potentials (SEPs) before and after administration of perampanel (PER).

A: Giant SEP before administration of PER. Reference electrode is A2 and recording one is C3', Bandpass: 1–1,500 Hz, Stimulation: 0.2 msec., 1 Hz, motor threshold + 10%, stimulating nerve: right median. Average number: 200 times for each wave form. B: Giant SEP after administration of PER 2 mg, with the same recording condition. After administration of 2 mg of PER, giant SEP was decreased in amplitude by 49.5% for N20–P25 (from 20.2 to 10.2  $\mu$ V) and by 43.5% for P25–N33 (from 23.0 to 13.0  $\mu$ V).

常から ULD と診断された。その後種々の抗てんかん薬 (8 種)・抗ミオクロウニス薬 (2 種) は GTCS には効果を認めたが、ミオクロウニスと運動失調は徐々に増悪し ADL は低下した。29 歳時に当科を紹介受診し、32 歳時に薬剤調整目的で入院した。

当科入院時現症：一般身体所見に特記事項なし。意識は清明で、軽度の認知機能低下 (長谷川式簡易知能評価スケール 25 点、Mini-Mental State Examination 21 点) を認めた。脳神経系では、断続性・爆発性構音障害がみられた。運動系は筋力低下なし、筋緊張正常、四肢・体幹に高度の姿勢時・動作時ミオクロウニスを認めた。協調運動は鼻指鼻試験と膝踵試験が両側高度拙劣であった。ミオクロウニス・運動失調に加えて強い歩行恐怖症のため起立・歩行は困難で、屋内外とも車椅子移動であった。

検査所見：一般血液検査所見では、血算・生化学および乳酸・ピルビン酸は正常であった。脳波では後頭部優位律動は 8~9 Hz で organization 不良、全般性および独立多焦点性のてんかん性放電がみられた。光刺激による光突発反応やミオクロウニスはなかった。右正中神経刺激の体性感覚誘発電位 (somatosensory evoked potential: SEP) は、N20~P25 振幅は 20.2  $\mu$ V、P25~N33 振幅は 23.0  $\mu$ V (Fig. 1A)、左正中神経刺激でも N20~P25 振幅は 19.8  $\mu$ V、P25~N33 振幅は 25.0  $\mu$ V と巨大 SEP を認めた (当施設での記録条件での正常データから判断<sup>8)</sup>。

頭部 MRI では大脳・脳幹に特記所見を認めず、18F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) では両側中心前・後回、脳幹、中小脳脚に集積低下を認めた。WAIS-III では、言語性 IQ62・動作性 IQ54・総 IQ50 と低下がみられた。

治療経過：入院時投薬はバルプロ酸 900 mg/日、クロナゼパム 2.5 mg/日、トピラマート 100 mg/日、ピラセタム 21 g/日であった。てんかん発作 (GTCS) に対し PER を 1 mg/日から開始したところ 16 日後には皮質ミオクロウニスの改善

がみられ、同日 2 mg/日に増量後は開始 1 ヶ月 (血中濃度 366 ng/ml) で明瞭に歩行恐怖症も改善し、立位・車椅子自走が可能となった (Table 1)。PER 2 mg/日での前回と同条件における SEP 振幅は、右正中神経刺激で N20~P25 は 10.2  $\mu$ V (低下率 49.5%)、P25~N33 は 13.0  $\mu$ V (低下率 43.5%) (Fig. 1B)、左正中神経刺激でも N20~P25 は 9.6  $\mu$ V、P25~N33 は 10.0  $\mu$ V と約半減し、一次運動感覚野の皮質過剰興奮が減弱していた。

## 考 察

ULD は GTCS が抑制されていても、随意運動に伴うミオクロウニスは薬剤抵抗性であるため車椅子生活やベッド上での生活を強いられることが多い。加えて歩行恐怖症をきたすこともあり、さらなる ADL や QOL の低下につながる。ULD の薬剤抵抗性のミオクロウニスに対しては、ゾニサミド<sup>9)</sup>やレベチラセタム<sup>10)</sup>が奏功した報告もあるが、本症例では両者とも無効で中止されていた。近年、Lafora 病<sup>4)</sup>、DRPLA<sup>7)</sup>、Lance-Adams 症候群<sup>6)</sup>における薬剤抵抗性のミオクロウニスに対する PER の有効性が報告され、ULD 症例では GTCS とミオクロウニスに対する効果が欧州から報告されている<sup>5)</sup>。本症例は検索しえた範囲では、本邦 ULD に対して PER が奏功した 1 例目の報告であり、臨床症状の改善と SEP 振幅の低下の関連もはじめて示唆された。

今回我々は GTCS に対して使用した低用量である PER 1 mg/日でもミオクロウニスと歩行恐怖症に有効であった。その理由として、随意運動に伴う皮質ミオクロウニスは病態生理学的にはミオクローニー発作の断片化したものと捉えることができ、てんかん発作抑制に必要な PER 量 (8~12 mg/日) より少量でもミオクロウニスが抑制できた可能性がある。また PER は AMPA 受容体拮抗薬であり、高い中枢抑制作用を持ち<sup>3)</sup>、抗てんかん作用とは異なる中枢抑制作用によりミオクロウニスが抑制できた可能性もある。さらに、ミオクロウニスの改善と SEP 振幅の低下からは、PER が大脳皮質の中で

Table 1 Comparison of each symptoms before and after administration of perampanel.

	before administration of PER	After administration of PER (2 mg/day)
myoclonus	severe	mild
exacerbation of myoclonus during menstrual periods	+	-
writing	impossible	possible
astasia without abasia	+	-
body weight measurement	impossible	possible
moving by herself	impossible	crawling on hands and knees
facial expressions	depressed	bright
subjective score	10	6

Subjective score: degree of subjective severity of myoclonus before administration of PER (perampanel) rating as 10.

も特に一次感覚運動野の興奮性の減弱効果を有する可能性があり、これが低容量で有効であった理由かもしれない。本症例のように、皮質ミオクロヌスに対して、てんかん発作抑制目的で使用した少量の PER で効果がみられる可能性は十分あり、眠気等の副作用に注意しながら患者ごとに最適まで少量ずつ、徐々に漸増していくのが実際的である。

本症例の FDG-PET で代謝低下がみられた両側中心前・後回、脳幹、中小脳脚は、ミオクロヌスの発生機構とも関連しうる一次感覚・運動野、小脳遠心路系に相当し、臨床症状を反映した所見と考えられた。ULD における FDG-PET 所見と臨床症状との相関に関する報告はこれまでなく、今後 ULD 多数例での PER 治療前後を含む検討が望まれる。

本例では PER 開始後に歩行恐怖症が改善した。その理由は、ミオクロヌスの改善やそれによる抑鬱気分の改善だけではなく、PER による直接的な AMPA 受容体阻害の可能性もある。その根拠として AMPA 受容体と恐怖記憶の関連を示す報告がある<sup>11)</sup>。

今回 1 例でのみであるが PER の効果に関して臨床症状の改善と一次運動感覚野の過剰興奮の低下との関連が示唆されたが、PER の皮質ミオクロヌスに対する効果の機序解明には今後は多数例でのさらなる検討が必要である。

謝辞：本症例をご紹介いただいた大阪大学医学部附属病院小児科の下野九理子先生に深謝致します。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業・組織・団体として、

講演料：池田昭夫：グラクソ・スミスクライン株式会社、大塚製薬株式会社、ユーシービージャパン株式会社

企業などが提供する寄付講座：高橋良輔、池田昭夫：大塚製薬株式会社、グラクソ・スミスクライン株式会社、日本光電工業株式会社、ユーシービージャパン株式会社（京都大学大学院医学研究科てんかん・運動異常生理学は寄附講座であり、大塚製薬株式会社、グラクソ・スミスクライン株式会社、日本光電工業株式会社、ユーシービージャパン株式会社の寄附金にて支援されている。）

## 文 献

- 1) Kobayashi K, Hitomi T, Matsumoto R, et al. Nationwide survey of myoclonus epilepsy of adult in Japan. 13th Asian Oceanian Congress of Neurology (abstract) 2012:100.
- 2) Pennacchio LA, Lehesjoki AE, Stone NE, et al. Mutations in the gene encoding cystatin B in progressive myoclonus epilepsy (EPM1). *Science* 1996;271:1731-1734.
- 3) 花田敬久. 中枢神経のトランスポーター・チャネル：新たな創薬標的として 新規 AMPA 型グルタミン酸拮抗薬 ペランパネル. *脳* 21 2013;16:322-328.
- 4) Goldsmith D, Minassian BA. Efficacy and tolerability of perampanel in ten patients with Lafora disease. *Epilepsy Behav* 2016;62:132-135.
- 5) Crespel A, Gelisse P, Tang NP, et al. Perampanel in 12 patients with Unverricht-Lundborg disease. *Epilepsia* 2017;58:543-547.
- 6) Steinhoff BJ, Bacher M, Kurth C, et al. Add-on perampanel in Lance-Adams syndrome. *Epilepsy Behav Case Rep* 2016;6:28-29.
- 7) Shiraishi H, Egawa K, Ito T, et al. Efficacy of perampanel for controlling seizures and improving neurological dysfunction in a patient with dentatorubral-pallidolusian atrophy (DRPLA). *Epilepsy Behav Case Rep* 2017;8:44-46.
- 8) Hitomi T, Ikeda A, Kondo T, et al. Increased cortical hyperexcitability and exaggerated myoclonus with aging in benign adult familial myoclonus epilepsy. *Mov Disord* 2011; 26:1509-1514.
- 9) Italiano D, Pezzella M, Coppola A, et al. A pilot open-label trial of zonisamide in Unverricht-Lundborg disease. *Mov Disord* 2011; 26:341-343.
- 10) Magaudo A, Gelisse P, Genton P. Antimyoclonic effect of levetiracetam in 13 patients with Unverricht-Lundborg disease: clinical observations. *Epilepsia* 2004;45:678-681.
- 11) Zushida K, Sakurai M, Wada K, et al. Facilitation of extinction learning for contextual fear memory by PEPA: a potentiator of AMPA receptors. *J Neurosci* 2007;27:158-66.

**Abstract****Low-dose perampanel improved cortical myoclonus and basophobia  
in a patient with Unverricht-Lundborg disease: a case report**

Yuki Oi, M.D.<sup>1)2)</sup>, Katsuya Kobayashi, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>, Takefumi Hitomi, M.D., Ph.D.<sup>1)3)</sup>,  
Riki Matsumoto, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>, Akio Ikeda, M.D., Ph.D.<sup>4)</sup> and Ryosuke Takahashi, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Neurology, Kyoto University Graduate School of Medicine

<sup>2)</sup>Department of Neurology, Otowa Hospital

<sup>3)</sup>Department of Clinical Laboratory Medicine, Kyoto University Graduate School of Medicine

<sup>4)</sup>Department of Epilepsy, Movement Disorders and Physiology, Kyoto University Graduate School of Medicine

We report a 32-year-old female who presented myoclonus and generalized tonic-clonic seizure since she was 9 year-old. Thereafter, she was diagnosed as Unverricht-Lundborg disease by gene analysis. Although the epileptic seizures were controlled by multiple antiepileptic drugs, her cortical myoclonus remained intractable, which severely interfered her activity of daily living. On admission to our hospital, she presented mild cognitive impairment, dysarthria, severe postural and action myoclonus in all the limbs, severe impairment of coordinative movements, inability of standing and walking by herself, and severe basophobia. After administration of perampanel,  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor antagonist, with initial dose of 1 mg/day, and then 16 days later it was increased up to 2 mg/day, the myoclonus dramatically improved and the basophobia also lessened about in 30 days since it started. Moreover, abnormally enlarged amplitudes of short latency somatosensory evoked potentials by median nerve stimulation decreased, which suggested the reduction of abnormal cortical hyperexcitability mainly in the primary sensori-motor cortices. We presented that perampanel is the effective drug for treating the refractory cortical myoclonus and basophobia even with small dosage.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2018;58:622-625)

**Key words:** Unverricht-Lundborg disease, cortical myoclonus, basophobia, perampanel,  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor

---