

## Modafinil が有効であった小児期特発性ナルコレプシーの1例

<sup>1</sup>東京女子医科大学医学部小児科学 (指導:大澤真木子教授)<sup>2</sup>愛媛県立中央病院小児科<sup>3</sup>秋田大学医学部精神科学

オカモトケンタロウ	イトウ	ヤスシ	ニシカワ	アイコ	シチジ	ミノブ
岡本健太郎 <sup>1,2</sup>	伊藤	康 <sup>1</sup>	西川	愛子 <sup>1</sup>	七字	美延 <sup>1</sup>
イシガキ	ケイコ	フナツカ	マコト	カンバヤシ	タカシ	オオサワマキコ
石垣	景子 <sup>1</sup>	舟塚	真 <sup>1</sup>	神林	崇 <sup>3</sup>	大澤真木子 <sup>1</sup>

(受理 平成24年11月15日)

## Modafinil is Effective in the Treatment of Pediatric Idiopathic Narcolepsy: A Case Report

Kentaro OKAMOTO<sup>1,2</sup>, Yasushi ITO<sup>1</sup>, Aiko NISHIKAWA<sup>1</sup>, Minobu SHICHIJI<sup>1</sup>, Keiko ISHIGAKI<sup>1</sup>,  
Makoto FUNATSUKA<sup>1</sup>, Takashi KANBAYASHI<sup>3</sup> and Makiko OSAWA<sup>1</sup><sup>1</sup>Department of Pediatrics, Tokyo Women's Medical University School of Medicine<sup>2</sup>Department of Pediatrics, Ehime Prefectural Central Hospital<sup>3</sup>Department of Neuropsychiatry, Akita University School of Medicine

Modafinil (MDL) is used for treating narcolepsy, but very few studies have reported the use of this drug in children. We report a case of idiopathic narcolepsy in a 12-year-old boy that had developed at the age of 4.5 years. His symptoms were extreme daytime sleepiness and cataplexy. He was first diagnosed with subacute encephalitis after undergoing various examinations at another hospital. He visited our clinic at the age of 4 years and 9 months. He was diagnosed with narcolepsy at our hospital according to the criteria described by the International Classification of Sleep Disorders-2 on the basis of his electroencephalography results that showed shortening of his sleep latency. Therefore, methylphenidate and imipramine were prescribed and were effective; however, they were discontinued because of side effects. Subsequently, MDL was prescribed since 11 years of age. We evaluated therapeutic and side effects of MDL when its administration was transiently discontinued. Multiple sleep latency test results and his symptoms before and after MDL re-initiation showed improvement. Therefore, MDL was effective in this patient. In addition, no obvious side effects were observed. In conclusion, MDL may be useful for treating idiopathic narcolepsy in children.

**Key Words:** modafinil, narcolepsy, childhood, multiple sleep latency test (MSLT)

## 緒 言

ナルコレプシーは昼間の過眠と情動脱力発作を主症状とする睡眠覚醒障害である<sup>1)</sup>。罹病率はヨーロッパでは0.02～0.05%であるが<sup>2)</sup>、日本では罹病率が高く0.16%と報告されている<sup>3)</sup>。Modafinil(MDL)は、日中の過度の眠気の治療薬として有効性と安全性が高く、1994年にフランスで発売され、本邦では2007年に承認・販売となった。成人では1日1回200mg(1日最大投与量300mg)を朝に経口投与するが、本邦での小児での使用経験は抄録2例(2009年<sup>4)</sup>、2011

年<sup>5)</sup>)のみである。今回我々はMDLが有効であった特発性ナルコレプシーの小児の1例を経験したので報告する。

## 症 例

患者:12歳の男児。

主訴:日中過眠と情動脱力発作。

家族歴:特記すべき事なし。

既往歴:満期正常分娩で出生。発達歴に異常なし。

現病歴:4歳6ヵ月時、日中過眠、情動脱力発作(カタプレキシー;喜怒哀楽の感情の激しい時に急

に顔や首や手足の力が抜けおちる発作)が出現し、前医にて諸検査が行われ、亜急性脳炎と診断され、治療を受けていた。4歳9ヵ月時に東京女子医科大学病院小児科を紹介され、脳波にて入眠時レム睡眠期 (sleep onset rapid eye movement period : SOREMP) が認められ、ナルコレプシーと診断された。日中過眠に対し、methylphenidate (MPH), imipramin (IMP) は有効であったが、胃腸症状、食欲不振が生じたため、中止となった。

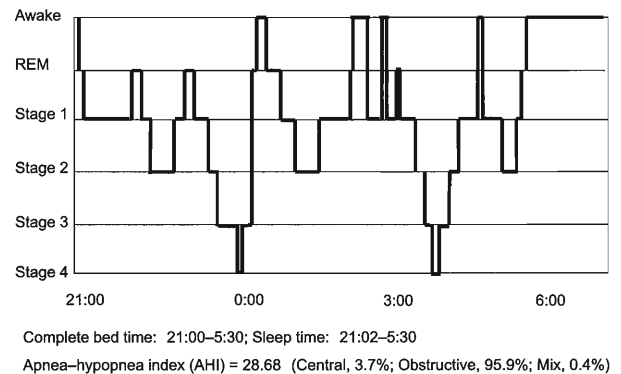
学童期以降、日中の過眠傾向は増悪傾向となり、授業中の居眠りや突然の脱力などのエピソードが目立つようになってきた。また夜間の中途覚醒の度に夜食を摂るようになり、肥満傾向がみられた。また、同時期より肥満に関連した夜間のいびきが目立つようになった。11歳時に、家族の希望があったため、十分な説明と同意のもと、MDL 100mg, 1日1回(朝)にて開始した。以降、日中の過眠は明らかに軽減し、夜間覚醒の減少と若干の肥満改善傾向も認められている。

12歳時に、今回は現状の病状評価と MDL 薬効評価の目的にて精査入院した。入院前から MDL 内服を一時的に中止した。

入院前の状況は、普段の睡眠は、おおよそ0時から6~7時間である。学校生活は、午前中から眠気が強く、1時間目は毎日眠っている。午後はさらに眠くなる。学業成績は中の下である。会話中で笑った時などに、急に脱力して眠り込んでしまうことがある。時に悪夢を見ることもある。最近、夜間にいびきをかきようになった。Epworth 眠気尺度 (Epworth sleeping scale : ESS) は 10 点であった。

**入院時現症:** 身長 156cm, 体重 59.6kg. 体格指数 (BMI) は 24.5 と過体重であった。血圧 127/65 mmHg, 心拍 60 回/分で整, 呼吸数 16 回/分, 酸素飽和度 99%。顔貌は眼瞼下垂がみられ, 口唇は厚めであり, 頸部は短く太い。扁桃肥大あり。頸部リンパ節腫大なし。胸腹部所見に異常なし。四肢に浮腫なし, 末梢冷感なし。神経学的所見は筋力, 筋緊張は正常。小脳症状なし。錐体路・錐体外路徴候, 脳神経系に異常なし。

**検査所見:** 血液・尿・髄液検査に異常なし。ヒト組織適合性白血球抗原 (HLA)-DNA タイピングでは, DR2 のサブタイプの DRB1\*150101, DQ1 のサブタイプの DQA1\*00102 と DQB1\*0602 のハプロタイプが陽性であった。髄液オレキシン濃度は 40pg/ml 以下と測定感度以下であった (正常値 : 250~300



**Fig. 1** All-night polysomnography (PSG)

All-night PSG results show an increase in rapid eye movement and non-rapid eye movement (NREM) sleep stage 1 (NREM-1) and a decrease in NREM-3 and NREM-4. In addition, obstructive apneas were observed frequently.

pg/ml). 頭部 MRI 検査は異常なし。脳血流 SPECT (single-photon emission computed tomography) 検査では両側大脳皮質, 小脳, 基底核に軽度血流低下所見を認めた。聴性脳幹反応は異常なし。知能検査 (Wisconsin card sorting test-III : WISC-III) は, 全検査 IQ は 79, 言語性 IQ は 87, 動作性 IQ は 75 であった。

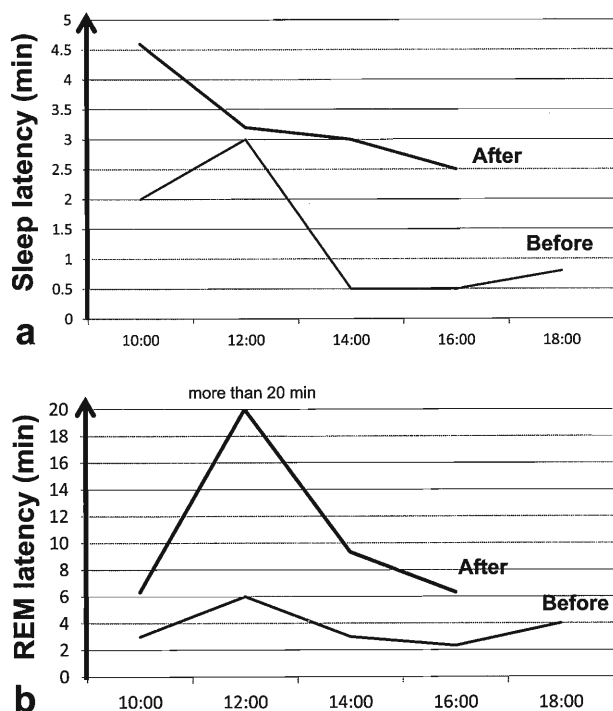
終夜睡眠ポリグラフ検査 (polysomnography : PSG) (Fig. 1) ではノンレム (non-rapid eye movement : NREM) 睡眠第 1 段階 (NREM-1)・レム (rapid eye movement : REM) 睡眠の増加と NREM 睡眠第 3, 4 段階 (NREM-3, NREM-4) の減少を認めた。また, 30 分毎に詳細に判定すると頻回の中途覚醒も認めた。また, いびきを伴う無呼吸を合併していた。無呼吸低呼吸指数 (apnea-hypopnea index : AHI) は 28.68 であり, 閉塞型が全体の 95.9% であり, 閉塞性睡眠時無呼吸と診断した。

反復睡眠潜時測定検査 (multiple sleep latency test : MSLT) は, 日中に 2 時間毎に脳波検査を行い入眠の様子を観察する検査である。検査開始から入眠までの時間である睡眠潜時が平均して 1 分 22 秒であり (Fig. 2a), 5 回行ったいずれも 15 分以内に REM の出現をみた (Fig. 2b)。

MDL 使用前後での睡眠潜時の比較を行った。Fig. 2a, 2b に示すように, 内服後で平均 3.3 分と睡眠潜時の有意な延長を認め, MDL の過眠に対する効果が認められた。

## 考 察

睡眠障害国際分類第 2 版 (ICSD-2) での「情動脱力発作を伴うナルコレプシー」の診断基準は, A) 少



**Fig. 2** A comparison of sleep latency (SL) (a) and sleep onset rapid eye movement period (SOREMP) (b) using the multiple sleep latency test (MSLT) before and after the administration of modafinil. MSLT measures the time taken by patients to fall asleep during the day. Both SL and the SOREMP were prolonged after the administration of MDL.

なくとも3ヵ月間ほぼ毎日、日中過度の眠気を自覚する、B)情動により引き起こされる情動脱力発作の既往がある、C)反復睡眠において平均睡眠潜時8分以内および15分以内のSOREMPが2回以上確認されるあるいは髄液オレキシンが110pg/mL以下、D)他の疾患・病態が否定される、となっている<sup>6)</sup>。本症例は情動脱力発作を認め、A)、B)に該当するナルコレプシーの典型的症状が幼少期からみられた。MLSTは正常成人では平均睡眠潜時が10~20分である。また、15分以内のREM出現は異常であり、SOREMPと呼ばれる。本症例では平均睡眠潜時は1分22秒と8分以内であり(Fig. 2a)、また5回いずれもSOREMを認め(Fig. 2b)、C)にも該当した。PSGでは中途覚醒と、その後の入眠直後にREMの出現が認められ、ナルコレプシーに合致する所見であった。しかし、中途覚醒やNREM-3、NREM-4の減少は、ナルコレプシーに加えて閉塞性睡眠時無呼吸の影響も考えられた(Fig. 1)。厳密には睡眠時無呼吸症候群があると、診断基準D)に該当しない。しかし、睡眠時無呼吸症候群は、ナルコレプシー発症後

に出現した肥満に関連していると思われるため、診断基準D)にも合致すると考えた。また、諸検査にて器質的な異常はないこと、髄液オレキシンの感度以下の減少、HLAクラスII抗原であるDR2とDQ1が陽性であったことから特発性のナルコレプシーと考えた。

本症例では特発性ナルコレプシーが基礎に存在したことで、睡眠の分断化が生じ、夜間覚醒と夜食の機会が増加したことで肥満傾向となり、二次性に睡眠時無呼吸が顕在化したと思われた。睡眠時無呼吸による深睡眠の減少も病態を修飾している可能性が考えられた。ナルコレプシーを発症後、10~15%に睡眠時無呼吸を合併するという報告<sup>4)</sup>もあり、合併例では通常まず睡眠時無呼吸を治療して再度MSLTを行うとも言われている。本症例のMSLTではナルコレプシーの所見を認めたが、睡眠時無呼吸の治療前の施行であった。ナルコレプシーの治療で睡眠の分断化がなくなれば、すなわち夜食を摂らずにすむようになって肥満が改善すれば、睡眠時無呼吸は改善できると期待した。

オレキシンは1998年に同定された神経ペプチドであり、オレキシンは当初食欲に関与するホルモンと考えられていたが、その後、摂食制御のみでなく、様々な神経制御の役割を担っている可能性を示唆されている<sup>7)</sup>。特発性ナルコレプシーの患者では髄液オレキシン濃度が有意に低下することが示されている<sup>8)</sup>。ナルコレプシー患者では85%以上で有意なオレキシン濃度の低下を認め、かつ、ナルコレプシー以外ではオレキシン濃度の低下はまれであると報告されており、感度と特異度の高い検査と考えられる。オレキシンの摂食制御の機能不全が肥満に結びつく可能性も考えなければならない。

本症例ではMPH、IMPにて副作用を生じたことからMDLを使用した。MDL投与により入眠後REM期出現までの時間の有意な延長を認めた(Fig. 2b)。現在はMDL150mg/日内服を継続し、外来にて経過観察中であるが、自覚症状についても改善を認めており、午前の授業中の居眠りは減ってきている。またMDLの副作用に関して、報告されている口渇、頭痛、不眠、胃腸症状など認めておらず、不整脈についても24時間心電図を施行したが、異常所見は認めず、現在までは安全に使用できている。また、MDL開始後、夜間の中途覚醒が減少し、夜食摂取の機会が減り、体重が4kg減少した。閉塞性睡眠時無呼吸についても、今後体重減少に伴い若干の改善が期待で

き, PSGによる評価を検討している. 本症例においてはMDLの有用性が示された. MDLにはMPHと同様にドーパミンを放出する作用はないが, 再取込を阻害する作用がある. 薬剤依存性が少ないことは小児への使用に適していると考えられるが, 最近, VolkowらはMDLにおいても乱用や依存の危険につながりうると報告しており<sup>9)</sup>, MPH同様に使用には注意が必要である.

本症例は4歳6ヵ月と幼少期の発症である. 小児期発症のナルコレプシーは認識されにくく, 誤診されやすいといわれている<sup>10)</sup>. 本症例も初期は亜急性脳炎と診断されていた. また, 肥満は25%以上で合併するといわれており<sup>6)11)</sup>, 夜間の過食や, 学業成績の低下や感情的な問題が起こることも指摘されている<sup>10)</sup>. 本症例でも学童期より肥満や夜間の過食がみられた. 小児期発症のナルコレプシーを正しく理解し, 初期診断を遅らせないことや, 合併症に注意しながらの管理が重要である.

#### 結 語

ナルコレプシーは15歳前後の発症とされるが, 幼児期に日中過眠と情動脱力発作で発症した1例を経験した. 発症時に前医にて亜急性脳症と診断されており, 幼児期においても本症の存在に留意する必要がある. MDLは, 日中の過度の眠気の治療薬として有効性と安全性が高いが, 小児における使用経験は少ない. MDLの有用性を評価するために, 一旦投薬を中止し, 再開前後でMSLTや臨床症状の評価を行った. 結果, 再開後はMSLTと臨床症状の有意な改善を認め, 本症例ではMDLの有用性が示され, また, 明らかな副作用を認めなかった. 結論として, MDLは小児に対しても安全に使用でき, 高い有用

性を確認した.

なお, 本論文の要旨は第36回日本小児臨床薬理学会(平成21年11月20日, 高松市)で報告した.

#### 文 献

- 1) **Guilleminault C, Dement WC**: 235 cases of excessive daytime sleepiness. Diagnosis and tentative classification. *J Neurol Sci* **31**: 13-27, 1977
- 2) **Ohayon MM, Priest RG, Zulley J et al**: Prevalence of narcolepsy symptomatology and diagnosis in the European general population. *Neurology* **58**: 1826-1833, 2002
- 3) **Tashiro T, Kanbayashi T, Iijima S et al**: An epidemiological study of narcolepsy in Japanese. *J Sleep Res* **1**: 228, 1992
- 4) **横山淳史, 近藤章子, 前垣義弘ほか**: 発達障害と鑑別を要したナルコレプシーの一例. *脳と発達* **41**: S304, 2009
- 5) **大柳玲嬢, 渡邊年秀, 皆川公夫ほか**: 脊髄髄膜瘤を合併したナルコレプシーの1例. *脳と発達* **43**: 403, 2011
- 6) **American Academy of Sleep Medicine**: Intrinsic sleep disorders. In *The International classification of sleep disorders: diagnostic and coding manual*, pp27-71, American Academy of Sleep Medicine, Westchester, Illinois (2005)
- 7) **Sakurai T**: Orexins and orexin receptors: implication in feeding behavior. *Regul Pept* **85**: 25-30, 1999
- 8) **藤井幸晴, 福水道郎, 須貝研司ほか**: 6歳発症のナルコレプシーの1例男児. *脳と発達* **35**: 505-510, 2003
- 9) **Volkow ND, Fowler JS, Logan J et al**: Effects of modafinil on dopamine and dopamine transporters in the male human brain: clinical implications. *JAMA* **301**: 1148-1154, 2009
- 10) **Nevsimalova S**: Narcolepsy in childhood. *Sleep Med Rev* **13**: 169-180, 2009
- 11) **Malik S, Boeve BF, Krahn LE et al**: Narcolepsy associated with other central nervous system disorders. *Neurology* **57**: 539-541, 2001