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

Kentaro OKAMOTO, Yasushi ITO, Aiko NISHIKAWA, Minobu SHICHIIJI, Keiko ISHIKAGI, Makoto FUNATSUKA, Takashi KANBAYASHI and Makiko OSAWA

1Department of Pediatrics, Tokyo Women’s Medical University School of Medicine
2Department of Pediatrics, Ehime Prefectural Central Hospital
3Department 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)
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いた。また夜間の睡眠障害の度に夜食を摂るようになり、肥満傾向がみられた。また、同時期より肥満に連関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検査入院した。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 時～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。午後後はさらに眠くなる。睡眠状態は中下の下である。会話中で笑った時などに、急に脱力して眠り込みてしまうことがある。

時に悪夢を見ることもある。最近、夜間にいびきをかくようになった。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、体重指数（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、口角は厚めであり、頬部は短く、扁桃肥大あり、顔部リノバ節腫大なし、胸胸部所見に異常なし。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、小脳症候群なし、顔面神経異常なし。

検査所見：血液・尿・検血検査に異常なし。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*1501DQ1 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。検血オレキシン濃度は 40pg/ml 以下と測定感度以下であった（正常値：250～300 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。聴覚聴力検査は異常なし。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。

胃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2, 3, 4段階（NREM-3, NREM-4）の減少を認めた。また、30分毎の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。

反復睡眠時測定検査（multiple sleep latency test：MSLT）は、日に2時間に1回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時測定が平均で1分 22 秒あり（Fig. 2a）、5 回行ったいずれも 15 分以内に REM の出現を見た（Fig. 2b）。

MDL 使用前後の睡眠時測定の比較を行った。Fig. 2a, 2b に示すように、内服後で平均 3.3 分と睡眠時間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.

少なくとも3ヶ月間ほぼ毎日、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睡眠オレキシンが110pg/mL以下、D) 他の疾患・病態が否定される、となっている。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な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，過去に20〜30歳代に発症したが，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により，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もあったが，体験者では通常まず睡眠時無呼吸を治療して再度MSLTを行うこともされている。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，すなわち夜食を抑え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年まで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，摂食制御のみではなく，様々な神経制御の役割を担っている可能性が示唆されている。特発性ナルコレプシーの患者では睡眠オレキシン濃度が有意に低下することが示されており，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関与する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，自覚症状については改善を認めており，午前の授業中の睡眠は減ってきている。またMDLの副作用に関して，報告されている口渦，頭痛，不眠，胃腸症状など認められておらず，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，閉塞性睡眠時無呼吸にしても，今後体重減少に伴い若干の改善が期待される。
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、再摂取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、MPH同様に使用には注意が必要である。

本症例は4歳6ヶ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、誤診されることが多いといわれている10。本症例も初期は倦怠性脳炎と診断されていた。また、肥満が25%以上で合併するといわれており111213、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14。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機能脱力発作で発症した1例を経験した。発症時に前医にて倦怠性脳炎と診断されており、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、日中の過眠の気分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

4) 横山淳史, 近藤章子, 前垣義弘ほか: 発達障害と識別を要したナルコレプシーの一例. 脳と発達 41: S304, 2009
5) 大槻玲路, 渡邉幸秀, 皆川公夫ほか: 脳虚弱を合併したナルコレプシーの1例. 脳と発達 43: 403, 2011