

報 告

Lamotrigine が有効であった重症心身障害を併存する Lennox-Gastaut 症候群の2例

¹聖テレジア会小さき花の園²鎌倉女子大学児童学部オオツ マユ クマガイ コウメイ ナガタ エイコ
大津 真優^{1,2}・熊谷 公明¹・永田 映子¹

(受理 平成24年11月13日)

Lamotrigine Therapy for Patients with Severe Motor and Intellectual Disabilities: Report of Two Cases

Mayu OHTSU^{1,2}, Komei KUMAGAI¹ and Eiko NAGATA¹¹Chiisaki Hanano Sono, A Society of St. Telegia²The Faculty of Children, Kamakura Womens University

We report the efficacy of lamotrigine (LTG) in 2 severely handicapped patients with Lennox-Gastaut syndrome (LGS).

Case 1 was a 35-year-old woman who had developed West syndrome at 7 months of age, and received a diagnosis of LGS at 1 year of age. Generalized tonic seizures (GTS) and generalized tonic clonic seizures (GTCS) occurred 15~20 times, or more, per day. Case 2 was a 36-year-old man who had received a diagnosis of LGS at approximately 6 years of age. GTS and GTCS occurred several times per week, occasionally progressing to status epilepticus. In both cases, seizures were refractory to multiple antiepileptic drugs.

In case 1, adjunctive LTG therapy, resulted in seizure amelioration and the disappearance of somnolence. When we stimulated or spoke with her, she began to show obvious responses.

In case 2, adjunctive LTG therapy, diminished the seizures and the patient was able to ingest meals orally, allowing tube feeding, (which was initiated to prevent recurrent aspiration pneumonia), to be discontinued.

We conclude that LTG can not only reduce seizure severity and frequency but also improve the quality of life of severely handicapped patients.

Key Words: lamotrigine, severely handicapped, quality of life (QOL), Lennox-Gastaut syndrome, intractable epilepsy

はじめに

Lamotrigine (LTG) は従来の抗てんかん薬に比べて相互作用や副作用が少なく、呼吸機能や嚥下機能の低下している重症心身障害児・者(重心児・者)のてんかん治療に適していると考えられる。今回我々は、難治性てんかんを呈する重症心身障害者の2例にLTGを使用し、発作の減少と quality of life (QOL) の改善を認めたので報告する。

症 例

1. 症例1

患者：35歳，女性

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：在胎38週，2,600g，骨盤位出生。生後数日後から高ビリルビン血症が出現し交換輸血施行された。クベースに3週間収容され，生後28日に退院した。

現病歴：生後7ヵ月から痙攣が出現し，某こども医療センターを受診しWest症候群と診断された。1歳時に某国立病院にてLennox-Gastaut症候群(LGS)と診断された。以降某大学病院小児科で経過観察され，養護性の問題で2007年10月32歳時に当施設に入所した。入所時の発作症状は①「キヤー」と声を出した後，目をパチパチさせて呼吸が荒くなり意識消失する複雑部分発作が，1日10回前後②同じ

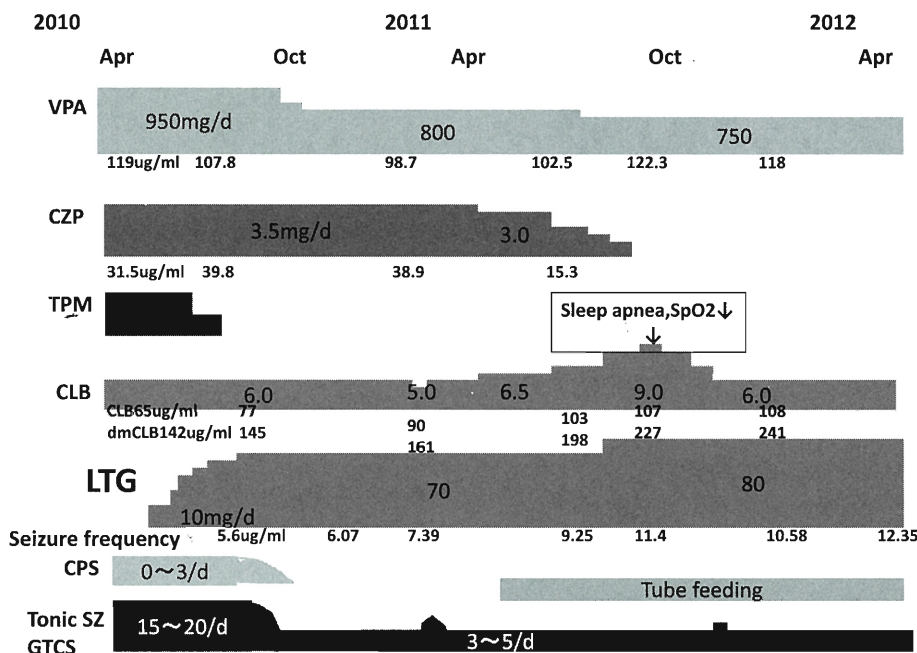


Fig. 1 Clinical course of case 1

く声を出して、両上肢挙上、両眼球上方固定する強直発作が1日10~15回程度③2分程度の強直間代性けいれんが3~5回程度認められた。

身体所見：体重 37.3kg, 身長 147.5cm, 大島分類 1

喜怒哀楽の表情は時折見られるも、有意言語なし。聴覚反応あり。対光反射あるも、常に固く閉眼し、固視追視なし。胸腰椎後弯変形あり、筋緊張は強剛痙直し、四肢関節は屈曲位をとる。深部腱反射は上肢、下肢ともに減弱している。口腔、咽頭、胸腹部に特記すべきことなし。排泄・摂食・整容・移動・入浴すべて全介助である。頭部CT検査：全脳で萎縮性変化を認める。

経過：入所時から valproate sodium (VPA), carbamazepine (CBZ), zonisamide (ZSM), clonazepam (CZP) の内服を行っていた。2008年1月から topiramate (TPM) の内服を開始したが、発作回数は変化なかった。脳波所見は一瞬の発作に伴う全般性高振幅速波が頻繁に認められた。副作用として傾眠傾向と、開始1年で3kgの体重減少が認められた。2009年2月から clobazam (CLB) を追加したところ、発作回数は2割程度減少した。しかし副作用として傾眠傾向が増加し、発熱を伴う呼吸器感染を繰り返すようになった。また6mgから9mgまで増量したところ、睡眠時無呼吸が出現し6mgに戻したところ症状は消失した。2010年6月から LTG を10mg

から開始し、3ヵ月かけて70mgまで増量したところ、複雑部分発作は消失し、強直発作の回数は1/3程度まで減少した(Fig. 1)。脳波所見も発作性の全般性速波は殆ど見られなくなった(Fig. 2)。覚醒時間が長くなり、触られたり話しかけられるなどの刺激に対し不快な表情や首を振るなどの反応を示すようになった。それまで経口摂取していた食事首を振って嫌がるようになり、食事の量が減り経管栄養となった。しかし、それまで繰り返していた発熱は出現しなくなり、体重も増えて全身状態は安定した。

2. 症例2

患者：36歳、男性

家族歴：従兄弟に2人 筋ジストロフィー症(本人も1歳9ヵ月時に精査受けるも陰性)

既往歴：在胎40週、2,170g、骨盤位で出生。生後2日目にチアノーゼが出現し、哺乳力低下が認められた。

現病歴：1歳1ヵ月時に無熱性けいれんを繰り返し脳波異常を指摘された。2歳時に伝え歩き、3歳時には「マンマ」など有意語が認められていたが、6歳時には歩行不能となり、発語消失している(詳細は不明)。けいれんは難治で、某大学病院で Lennox-Gastaut 症候群と診断され、フォローされていた。養護性の問題で1991年11月16歳時に当施設へ入所された。

入所時の発作症状は、両上肢を屈曲挙上し眼球上

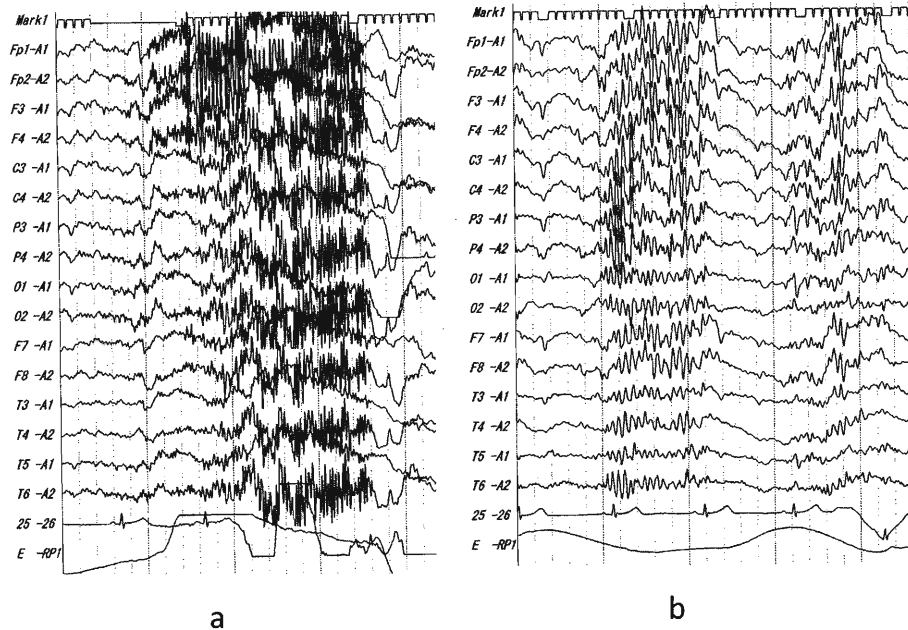


Fig. 2 EEG findings of case 1

a: Ictal EEG before the adjunctive therapy of LTG.

A short electroclinical seizure was seen sporadically.

b: Inter-ictal EEG after adjunctive therapy of LTG.

13-14 Hz diffuse fast wave, electrical seizure, was observed.

転した後、間代性けいれんに移行する数10秒間の発作が週に5~6回出現した。一度始まると群発傾向にあり重積に移行することも月に3~4回あった。

身体所見：体重 42.5kg, 身長 161.5cm, 大島分類1

喜怒哀楽の表情は時折見られる, 有意語なし, 固視, 追視あるが, 興味のあるものでも手を伸ばして触ることはない, 不快発声をしていることが多く, 常に両手指を口の中に入れて指しゃぶりをしている, 上下肢の関節拘縮あり, 口腔, 咽頭, 胸腹部に特記すべきことなし, 座位保持不可, 排泄・摂食・整容・移動・入浴全介助。

頭部CT検査：前頭部を中心に萎縮性変化を認める。

経過：入所時よりVPA, CBZ, ZSM, CZP, Phenytoin (PHT)の内服を行っていた。その後, CLB, gabapentin (GBP)の追加を行ったが発作は変化なかった。2008年1月よりTPMを開始したところ, 発作頻度は週3~4回に減少, 重積回数も月2回程度に減った。脳波所見はTPM内服前と比較して特に変化は認めず, 全般性多棘徐波結合が頻発していた。副作用として傾眠傾向が見られた。TPM開始から2年6ヵ月くらいで再び発作回数が週5~6回に増加した。その頃から発熱を伴う呼吸器感染を繰り返すようになり, 食事を経口摂取から経管栄養へと変更

した。2008年10月よりLTGを10mg/dから開始して3ヵ月かけて110mgまで増量したところ, 発作頻度, 重積頻度ともに半分程度まで減少した(Fig. 3)。副作用は特に認められず, 覚醒時間は長くなった。大きな声を出していることが多くなり, 咀嚼や嚥下機能も回復し, 食事も徐々に経口摂取出来るようになった。脳波所見は全般性棘波が散発する程度に改善した(Fig. 4)。CBZ, CZPは中止することができた。体重も増加し, 発熱も出現しなくなり状態は安定している。

考 察

重心児・者におけるてんかんの合併率は50~70%にのぼり, しかも治療抵抗性の難治性てんかんが多い¹⁾²⁾。特に知的, 運動機能的に重症例ほどてんかんの合併率は高く, 大島分類1では85%にのぼるとの報告がある³⁾。

てんかんの大部分は重症心身障害の原因である重篤な器質性脳障害に起因し, またてんかん自体が重症心身障害の原因にもなりうる。特に年齢依存性てんかん性脳症である, 大田原症候群, West症候群, LGSは, 治療抵抗性の発作持続期間が長ければ長いほど発達の停滞や退行を示し, 最終的には重度の精神遅滞, 広範な皮質障害を呈する。重症児・者のてんかんの57%をWest症候群, LGSが占めるとの報

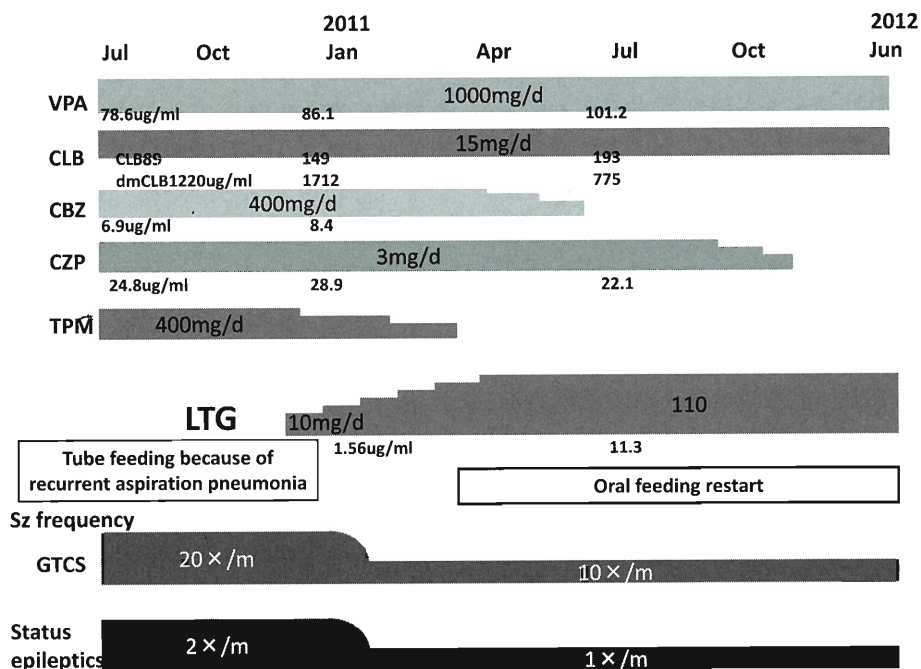


Fig. 3 Clinical course of case 2

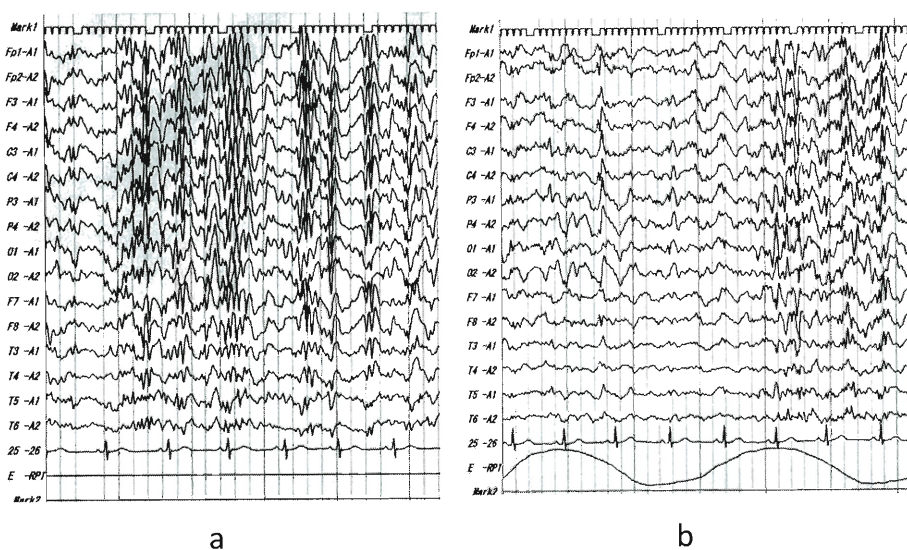


Fig. 4 EEG findings of case 2

- a: Inter ictal EEG before the adjunctive therapy of LTG.
High voltage poly spikes wave appeared frequently.
- b: Inter ictal EEG after the adjunctive therapy of LTG.
The EEG finding improved.

告もあり⁴⁾、特に難治例では West 症候群から LGS への移行例が高率であるという報告もある³⁾。

治療は単剤療法では十分な効果が得られず、多剤併用療法を模索せざるを得ないが、呼吸障害、嚥下障害、胃食道逆流、睡眠障害などの合併症をともなう重心児・者では、最小限の副作用で最大限の効果を上げることが求められる。

1990 年以降に欧米で発売された新規抗てんかん薬は、相互作用や副作用が少ないとされており、本症例でも、CLB、TPM の使用により軽度発作の減少や、脳波所見の改善を認めた。しかし、CLB の副作用である呼吸抑制や分泌物の増加は、呼吸障害を伴う重心児・者においては極めて慎重にならざるをえない。重症児・者の呼吸障害は、脳幹の呼吸中枢の

機能不全や、上気道狭窄、過緊張、胸郭変形による胸郭運動制限、呼吸筋力低下によるとされるが、CLBによって呼吸中枢の抑制がさらに増悪すると考えられる。症例1ではCLBを6mgから9mgまで増量したところ、睡眠時の無呼吸が出現し、再び6mgに戻して症状は消失している。またTPMに見られる食欲減少や体重減少は、必要カロリーを摂取するのに精一杯な重心児・者では大きな問題であり、症例1ではTPM開始後、1年で3kgの体重減少を認めた。また寝たきりの重心児・者ではTPMによる尿路結石、腎結石の発症頻度が高いという報告もあり十分な注意が必要である⁹⁾。また、症例1,2とも年に数回、発熱を伴う呼吸器感染を繰り返していた。2例とも嚥下造影検査は施行されていないが、感染症の流行などとは無関係であったことから誤嚥性肺炎と考えられた。これは頻発するてんかん発作の影響も加わって、嚥下機能が徐々に低下していったものと考えられるが、抗てんかん薬の副作用である傾眠傾向や反応性の低下による影響も、少なからずあるのではないかと考えられる。

我が国では2008年に発売されたLTGは、その安全性と有効性が各国で高く評価されている。部分発作、全般発作共に有効であり、他の薬剤に抵抗性の二次性全般化を含む部分発作、強直間代発作、LGSの全般発作に対し適応がある。LGSに対する無作為化比較対照試験では、プラセボと比較して50%以上の発作抑制で判定したところ、有意に発作抑制効果を認めている⁶⁾。我々の例でも症例1では発作は1/3程度、症例2では1/2程度まで減少し、それに伴い併用薬剤も一部減量中止できた。一方LTGは発作抑制のみならず、眠気や認知機能障害などの副作用が少ないことから、てんかん患者の精神症状や行動、QOLの改善効果も報告されている⁷⁾。重度の精神遅滞、脳性麻痺、自閉症を合併したてんかん例で、接触態度の改善、注意持続期間の延長、易刺激性の軽減、情緒の安定化などの報告がある⁸⁾。また村上らは、難治てんかん21例に対するLTG使用報告のなかで、最重度の重症心身障害者で、発作の消失とともに普段は見られなかった視線が合う、話しかけるとそちらを向いて笑顔を見せるなどの行動が見られたことを報告している⁹⁾。我々の例でも、症例1ではLTG開始後、昼間の覚醒時間が長くなり、話しかけたり触ったりすると首を振ったり手で払いのけるような動作が見られるようになった。食事は嫌がるようになり経管栄養となってしまったが、LTGの副作

用による食欲低下というより、覚醒レベルが上がったことにより口腔内に食物が入ってくるという刺激自体に対して反応するようになったものと考えられる。それまで介助者が口に入れたものを丸呑みするような状態であったため、結果的には誤嚥の危険がなくなり全身状態は安定した。症例2はLTG開始後、反応性が高まり、咀嚼や嚥下機能も回復し、食事を経管栄養から経口摂取へ戻すことができた。そして、2例ともLTG開始後、発熱回数が減って全身状態が安定したことは、看護師や介助者の負担を大きく減らし、全体としてQOLは向上した。

大田原らも、LTGの長期投与試験において、認知機能、行動面での改善と、さらに家族の介助負担の軽減などQOLの向上をみる事が多かったと報告している¹⁰⁾。これらのLTGの特性は、発作の抑制による二次的なものや、併用薬剤を中止できたことにもよるであろうが、LTG自体の効果とも考えられ、患者の包括的QOL向上という新たな治療戦略の中では非常に重要である。特に重症心身障害児・者は、難治性てんかんのみならず様々な合併症を抱えており、発作の抑制効果が高く副作用の少ないLTGは今後主力薬剤となりうると考えられる。

ご指導を賜りました大澤眞木子主任教授に心より深謝申し上げ、本論文を大澤眞木子主任教授退任記念論文として捧げます。

文 献

- 1) 小西 徹, 早川さゆり, 松沢純子: 重症心身障害児(者)におけるてんかんの合併—特にLennox-Gastaut症候群について—. 日重症心身障害会誌 27: 91-94, 2002
- 2) 上田 均, 酒井明夫, 三田俊夫ほか: てんかん発作を有する重症心身障害児の長期経過について. 臨精医 24: 435-442, 1995
- 3) 林 優子, 花田華名子, 堀内伊作ほか: 重症心身障害児・者に合併するてんかんの長期予後. 脳と発達 33: 416-420, 2001
- 4) 松本昭子: 重症心身障害児に伴うてんかん. 脳と発達 22: 149-153, 1990
- 5) 大柳玲嬢, 渡辺年秀, 皆川公夫: ゴニサミドまたはトピラマート投与中の重症心身障害児8例に認められた尿路結石の検討. 日小児会誌 114: 1201-1205, 2010
- 6) Motte J, Trevathan E, Arvidsson JF et al: Lamotrigine for generalized seizures associated with the Lennox-Gastaut syndrome. Lamictal Lennox-Gastaut Study Group. N Engl J Med 337: 1807-1812, 1997
- 7) 渡邊聖子, 小林勝弘, 遠藤文香ほか: 小児期発症の難治てんかんに対するlamotrigineの効果—開始3ヵ月時と6ヵ月時の比較を含めて—. 脳と発達

- 43 : 453-458, 2011
- 8) **McKee JR, Sunder TR, FineSmith R et al:** Lamotrigine as adjunctive therapy in patients with refractory epilepsy and mental retardation. *Epilepsy Behav* **4**: 386-394, 2003
- 9) 村上智彦, 川田和弘, 星田 徹 : 難治てんかん 21 例に対する新規抗てんかん薬ラモトリギンの使用経験. *診療と新薬* **47** : 229-236, 2010
- 10) 大田原俊輔, 飯沼一宇, 藤原建樹ほか : 小児難治てんかんに対する lamotrigine の長期投与試験. *小児臨* **63** : 169-181, 2010
-