

バルプロ酸ナトリウムにより軽微な点状出血を伴う フィブリノゲン低下を呈したミオクロニー脱力発作 を伴うてんかんの1例

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2021-02-02 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 小川, 優里子, 伊藤, 進, 宮本, 卓哉, 西川, 愛子, 小國, 弘量, 永田, 智 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10470/00032738

バルプロ酸ナトリウムにより軽微な点状出血を伴うフィブリノゲン低下を呈した ミオクロニー脱力発作を伴うてんかんの1例

¹東京女子医科大学医学部小児科学

²TMG あさか医療センター小児科・てんかんセンター

オガワ ユリコ¹・イトウ ススム^{1,2}・ミヤモト タクヤ¹
小川優里子¹・伊藤 進^{1,2}・宮本 卓哉¹
ニシカワ アイコ^{1,2}・オグニ ヒロカズ¹・ナガタ サトル¹
西川 愛子^{1,2}・小國 弘量¹・永田 智¹

(受理 2020年11月4日)

Valproate-Induced Mild Hypofibrinogenemia with Petechiae in a Case of Epilepsy with Myoclonic-Atonic Seizures

Yuriko Ogawa,¹ Susumu Ito,^{1,2} Takuya Miyamoto,¹

Aiko Nishikawa,^{1,2} Hirokazu Oguni,¹ and Satoru Nagata¹

¹Department of Pediatrics, Tokyo Women's Medical University School of Medicine, Tokyo, Japan

²Department of Pediatrics, Epilepsy Center, TMG Asaka Medical Center, Saitama, Japan

Valproate sodium (VPA)-induced hypofibrinogenemia is an underrecognized condition in comparison to thrombocytopenia, which is easily identified by regular blood tests including complete blood count. Here, we report a case of epilepsy with myoclonic-atic seizures (EMAS) which exhibited valproate-induced mild hypofibrinogenemia with petechiae. A 3-year-old boy with EMAS was referred to our hospital for seizure control. VPA was increased to 40 mg/kg/day with a blood concentration of 128.5 µg/mL (peak value), and epileptic seizures during wakefulness, including myoclonic-atic seizures, were completely controlled. However, subtle petechiae were repeatedly noted and the blood test showed mild hypofibrinogenemia (112 mg/dL) with normal platelet count, even after decreasing VPA to 30 mg/kg/day (104.3 µg/mL). Therefore, VPA had to be lowered to 25 mg/kg/day (76.3 µg/mL), and hypofibrinogenemia as well as the subtle petechiae eventually resolved. For patients who are taking VPA and are exhibiting bleeding tendencies, it is imperative that a coagulation test be conducted even if VPA is not taken in high doses.

Key Words: valproic acid, coagulopathy, fibrinogen, drug-resistant epilepsy

緒 言

ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん (epilepsy with myoclonic-atic seizures : EMAS) は、主に2~5歳 (生後7か月~6歳) の、多くは発達が正常

の幼児に発症 (男児が女児の2倍) する、年齢依存性の全般性てんかん症候群の一型である。その発作型は、ミオクロニー発作、脱力 (失立) 発作、ミオクロニー脱力 (失立) 発作、間代および強直成分を

Corresponding Author: 伊藤 進 〒162-8666 東京都新宿区河田町 8-1 東京女子医科大学医学部小児科学

E-mail: ito.susumu@twmu.ac.jp

doi: 10.24488/jtwmu.90.6_132

Copyright © 2020 Society of Tokyo Women's Medical University. This is an open access article distributed under the terms of Creative Commons Attribution License (CC BY), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original source is properly credited.

伴う欠神発作、強直間代発作と多彩であり、てんかん重積を呈し、予後不良例では経過に伴い強直発作を呈する。また、その脳波所見は、初めはしばしば4~7 Hzの律動性徐波を除いては正常であり、不規則な全般性棘徐波や全般性多棘徐波を示す¹⁾²⁾。

EMASの治療はいまだに確立していないが、バルプロ酸ナトリウム(valproate sodium: VPA)が推奨されており、一般的に高用量(添付文書上有効血中濃度40~120 µg/mL)が試みられている。また、他の抗てんかん薬としては、ベンゾジアゼピン系、レベチラセタム(levetiracetam: LEV)、ゾニサミド(zonisamide: ZNS)、トピラマートが有益と考えられ、ラモトリギン、ルフィナミド、エトスクシミド(ethosuximide: ESM)、アセタゾラミドも試みられている(一部本邦適用外)。また、抗てんかん薬以外の治療として、ケトン食療法も有益と考えられており、迷走神経刺激療法(vagus nerve stimulation: VNS)も不確かではあるが試みられている²⁾³⁾。

我々は、VPAにより軽微な点状出血を伴うフィブリノゲン低下を呈したEMASの1例を経験した。VPAの副作用として、血小板減少症は定期的な血算を含む血液検査により認識されやすいが、低フィブリノゲン血症は認識されないこともあり、その報告は少ないため、文献的考察を加えて報告する。

なお、本報告については、患児の保護者より同意を得た上で報告する。

症 例

患児: 3歳2か月、男児。

主訴: けいれん発作。

家族歴: [同胞]なし。[父]1歳10か月時に無熱性けいれん同日2回、脳波異常あり、抗てんかん薬を3年間で内服した。

周産歴: 妊娠中切迫早産のため管理入院となった。在胎36週1日、頭位経陰分娩、仮死なし、出生体重2,406 g。出生後黄疸があり光線療法を施行された。

発達歴: [運動面] 頸定4か月、独歩11か月。[精神・言語面] 有意語1歳0か月、二語文2歳0か月。現在まで精神運動発達遅滞の指摘なし。

既往歴: 熱性けいれん(1歳11か月時[単純型]、2歳6か月時[複雑型、同日2回])、気管支喘息、筋性斜頸。

アレルギー歴: なし。

現病歴: 2歳8か月時、覚醒時に1分間の顔面優位の全般強直間代発作が出現し、近医へ救急搬送さ

れ、血液検査、脳波検査に異常を指摘されず、経過観察となった。しかし、その翌週に睡眠時に全般強直間代発作、その翌日にも覚醒時に全般強直間代発作が再度出現し、近医を再診し、脳MRI検査に異常を指摘されず、LEVを開始(10 mg/kg/日)された。しかし、以後も全般性強を直間代発作を週単位で反復し、さらに、同時期より顔面、上肢優位のミオクロニー発作が連日出現するようになり、2歳9か月時に前医紹介受診した。

前医において、脳波検査にて睡眠時の一瞬の頭部後屈、両上肢挙上するミオクロニー発作に一致して全般性棘徐波複合を認めた。乳児ミオクロニーてんかんの診断で、VPAを開始し、漸増(20 mg/kg/日、血中濃度[随時]90 µg/mL)された。しかし、以後も全般強直間代発作を週単位で反復し、さらに、2歳10か月時より1日数回、1回10秒程度の動作停止、一点凝視、眼瞼間代する発作、さらに、1日数回の覚醒時に突然転倒する失立発作が出現するようになった。したがって、前者は非定型欠神発作、後者はミオクロニー脱力発作と推定され、ミオクロニー脱力発作を伴うてんかんと再診断した。VPAを25 mg/kg/日へ増量、さらに、クロバザム(clobazam: CLB)を開始、漸増(0.8 mg/kg/日)されたが、発作を抑制することはできなかった。

3歳0か月時、当科紹介受診し、発作改善目的に入院とした。

入院時現症: 一般身体所見は、バイタルサイン、体格は年齢相当、外表、皮膚に異常は認めず、心音、呼吸音、腹部にも異常は認めなかった。また、神経学的所見は、脳神経、筋力、筋緊張、深部腱反射に異常は認めず、病的反射も認めなかった。

血液・尿検査所見: 血算、血液生化学、血液・尿代謝スクリーニング、抗てんかん薬血中濃度に異常は認めなかった(**Table 1**)。また、前医にて1歳11か月熱性けいれん時に施行された髄液検査でも、蛋白14 mg/dL、糖65 mg/dLと異常は認めなかった。

発達検査: 津守稲毛式乳幼児精神発達検査では発達指数100であった。

長時間ビデオ脳波検査所見: [発作間欠期] 覚醒期: 基礎律動は後頭部優位8 Hz α 波、時に全般性律動性徐波あり。まれに不規則な全般性棘徐波あり。睡眠期: 紡錘波あり。頻回に不規則な全般性棘徐波、全般性多棘徐波あり。[発作時] ①ミオクロニー脱力発作; 座位になり右上肢で体幹を保持した姿勢において突然に右方向に転倒しかかり、一致して脳波上

Table 1 Results of blood and urine tests on admission.

Complete blood count		Blood chemistry			
WBC	6,130 / μ L	TP	6.9 g/dL	NH ₃	33 μ g/dL
Neut	35 %	Alb	4.5 g/dL	Lactate	16.4 mg/dL
Lymph	57 %	AST	29 U/L	T-Carnitine	67.7 μ mol/L
Eos	1.6 %	ALT	15 U/L	F-Carnitine	46.1 μ mol/L
Hb	12.7 g/dL	LD	258 U/L	Acylcarnitine	21.6 μ mol/L
Plt	25.6×10^4 / μ L	ALP	820 U/L	Amino acid	normal
		γ -GTP	16 U/L		
Urinalysis		T-Bil	0.4 mg/dL	Blood concentration	
Pro	negative	BUN	13.6 mg/dL	VPA (25 mg/kg/day)	67.4 μ g/mL
OB	negative	Cre	0.24 mg/dL	CLB (0.8 mg/kg/day)	354 ng/mL
RBC	5.9 /HF	Na	140 mEq/L	dmCLB	1,057 ng/mL
Amino acid	normal	K	3.9 mEq/L		
Organic acid	normal	Cl	105 mEq/L		
		Ca	9.5 mg/dL		
		P	5.2 mg/dL		
		BS	83 mg/dL		

CLB, clobazam; dmCLB, N-desmethyl clobazam; VPA, valproate sodium.

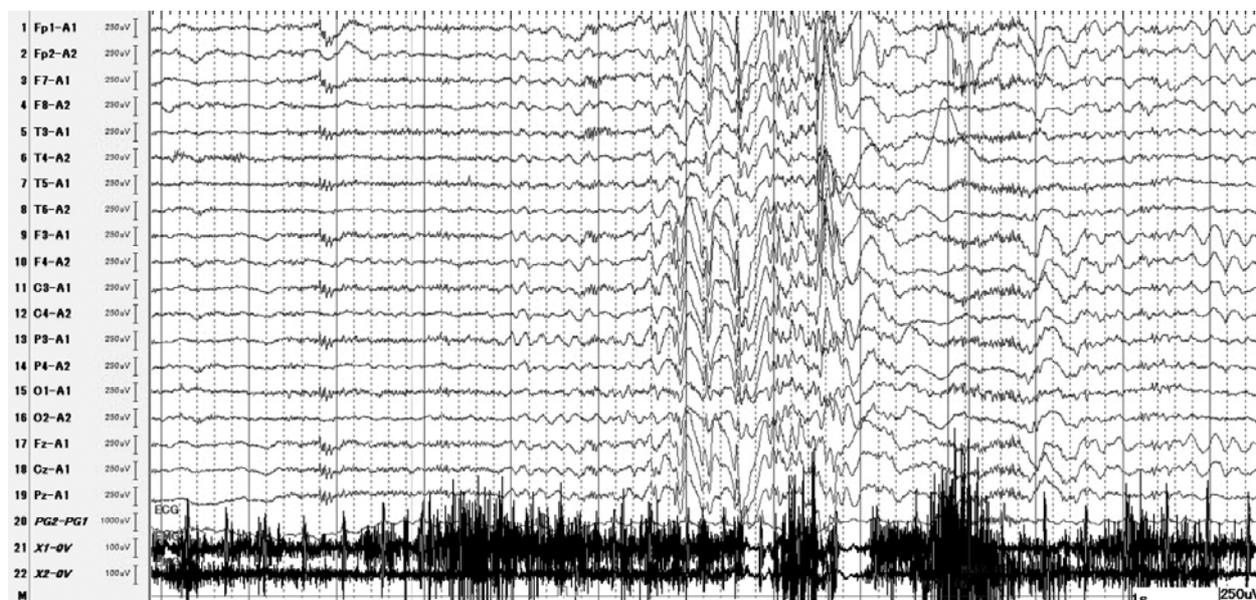


Figure 1 Ictal video-electroencephalography of myoclonic-atonic seizures.

The ictal video-electroencephalography shows irregular generalized spike and wave complexes, which corresponds to myoclonic followed by atonic discharges on the electromyography (left and right deltoid muscles, respectively), and sudden falling to the right side on the video.

で不規則な全般性棘徐波，筋電図上で一瞬の筋収縮に引き続く途絶あり (**Figure 1**)。②ミオクロニー発作：覚醒時に突然に体幹を屈曲ないし伸展，両上肢を挙上し，一致して不規則な全般性棘徐波あり。③非定型欠神発作：食事中に口を動かす動きが止まり，一致して 3 Hz で起出し 2 Hz で 8 秒間持続する不規則な全般性遅棘徐波複合あり。④強直発作：睡眠時に数秒のみ不規則に上下肢を動かし，一致して

広汎性半律動性徐波に引き続く全般性多棘波あり。

入院後経過：入院当日より VPA を 30 mg/kg/日に増量，入院 7 日目より VPA 血中濃度低値(トラフ値 66.2 μ g/mL)のため 40 mg/kg/日に再増量したところ，入院 10 日目には覚醒時のミオクロニー脱力発作および非定型欠神発作は完全に抑制され，覚醒時の発作間欠期脳波は正常化し，VPA 血中濃度は上昇(トラフ値 93.2 μ g/mL)したが，睡眠時のミオクロ

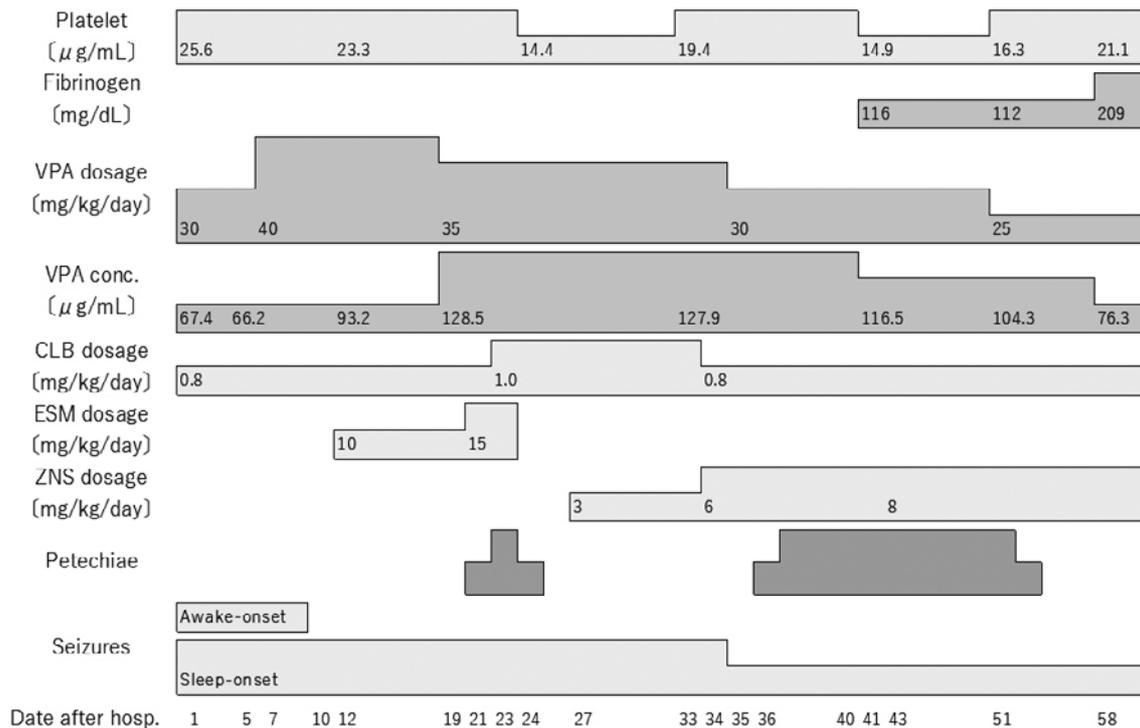


Figure 2 The clinical course of VPA and petechiae after hospitalization.

The figure shows the clinical course and temporal correlation among VPA, fibrinogen, and petechiae.

CLB, clobazam; ESM, ethosuximide; VPA, valproate sodium; ZNS, zonisamide.

ニー発作および強直発作は残存した。よって、入院12日目より ESM を 10 mg/kg/日 で開始し、また、入院19日目に VPA 血中濃度高値（ピーク値 128.5 μg/mL）あり、副作用が出現する可能性を考慮し VPA を 35 mg/kg/日 に減量した。その後、入院21日目に ESM を 15 mg/kg/日 に増量したところ、体幹の下着圧迫部優位に微細な数個の 1 mm 程度の紅斑と紅色丘疹の散在が出現した。皮疹の一部は圧迫しても容易に消退しないため、軽微な点状出血も疑ったが、血小板数は $14.4 \times 10^4/\mu\text{L}$ に維持されていた。よって、ESM による薬疹が完全に否定できないことから、ESM は一旦中止としたところ、皮疹も一旦消退した。

その後、CLB を 1 mg/kg/日 に増量したが無効であり、入院27日目より ZNS を 3 mg/kg/日 で開始し 8 mg/kg/日 に増量したところ、睡眠中の強直発作も 1 日 2 回程度、1 回数秒～数十秒まで改善した。また、入院35日目に VPA 血中濃度高値（ピーク値 127.9 μg/mL）あり、VPA を 30 mg/kg/日 に再減量した。入院36日目に手背および下腿に各 2 個ずつの 1 mm の前回同様の皮疹が再出現し、皮膚科受診において単純性紫斑と診断された。引き続き血小板数

は $19.4 \times 10^4/\mu\text{L}$ に維持されていたが、VPA の副作用を疑い凝固検査を実施したところ、PT-INR 1.10, aPTT 36.2 秒（正常値 25.5 秒～37.5 秒）、フィブリノゲン 116 mg/dL（正常値 150～350 mg/dL）、Dダイマー $<0.5 \mu\text{g/mL}$ （VPA ピーク値 116.5 μg/mL）と、フィブリノゲンの低下を認め、VPA の副作用によるフィブリノゲン低下を強く疑った。

その後も、体幹の下着圧迫部優位に数個の点状出血の出現消退を反復し、10 日後の再検査においてもフィブリノゲン低値（112 mg/dL、VPA ピーク値 104.3 μg/mL）を認めた。よって、これまでの経過からは覚醒時の失立発作等が再燃するリスクがあるものの、一方、さらなる低フィブリノゲン血症の悪化による外傷性出血等のリスクもあることから、VPA を 25 mg/kg/日 に減量した。その結果、減量以後より点状出血は消退し新規出現なく、7 日後の再検査においてフィブリノゲン正常化（209 mg/dL、VPA ピーク値 76.3 μg/mL）を認めた（Figure 2）。また、てんかん発作の再増悪は認めなかった。

考 察

我々は、軽微な点状出血を契機に同定された、VPA が原因と時間的相関から推察される、フィブリ

ノゲン低下の1例を経験した。本邦のガイドラインにおいても、血中濃度はトラフ値を元に決められているため、ピークになる時間を合わせて解釈する旨が記載されている⁴⁾。よって、本症例においては、VPAは高用量であるものの、そのトラフ値は添付文書上の有効血中濃度の上限である120 µg/mLは超過していなかったものと推算されるが、VPAを中用量に減量するまで低フィブリノゲン血症と点状出血は改善が得られなかった。

VPAの血液・凝固系への副作用として、血小板減少症は臨床においても時に経験するほど頻度は比較的高い。NasreddineとBeydoun⁵⁾は、165名の成人難治性焦点てんかん患者における無作為化二重盲検試験において、17.7%に血小板数 $10.0 \times 10^4/\mu\text{L}$ 以下の血小板減少症を認め、血中濃度と血小板数には負の相関があり、女性では100 µg/mL、男性では130 µg/mLを超えると実質的に増加することを報告している。また、アラキドン酸カスケードの阻害作用による血小板機能低下も報告されている⁶⁾。

一方、VPAによる血液凝固異常症の頻度および種類について、Gerstnerら⁷⁾は単施設における後方視的検討において、385名中8名に臨床的に関連のある血液凝固異常症、さらに同7名に術前検査時に血液凝固異常症を認め(計4%)、その内訳として、1名に血小板減少症、8名に血小板機能低下症、6名にvon Willebrand病、6名に第XIII因子欠乏症、5名に低フィブリノゲン血症、3名にビタミンK依存性凝固因子欠乏症(重複あり)を認めたことを報告している。よって、本著者らは、VPA内服中の患者においては、出血傾向がある場合、外科手術を予定している場合には、血小板数のみならず、血小板機能、PT、aPTT、トロンボテスト、フィブリノゲン、von Willebrand因子、第XIII因子を測定することを提案している。

フィブリノゲンは、外科的止血不良閾値が150 mg/dL未満、生理的止血可能域が100 mg/dL以上、新鮮凍結血漿投与のトリガー値は100 mg/dL未満と規定されている⁸⁾。本症例においては、フィブリノゲン値の正常範囲からの低下は認めるものの100 mg/dLはわずかに上回っていた。症状としては軽微

な点状出血のみであり、血小板数、PT、aPTTは正常であったことから、フィブリノゲン低下のみによる症状の可能性もある一方、既報告にあるような血小板機能低下が随伴していた可能性も否定はできないと考える。しかしながら、VPA減量により点状出血が完全に消退したことから、さらなる検査は不要と考えた。

結 論

VPA内服中の患者に何らかの出血傾向が出現した場合、手術を予定する場合には、VPAの処方量および血中濃度に関わらず、血小板数のほか、血小板機能、詳細な凝固機能も検査すべきである。

謝 辞

本報告は厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業JPMH20FC1039の助成を受けた。

開示すべき利益相反状態はない。

文 献

- 1) **No authors listed:** Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* **30**: 389-399, 1989
- 2) 伊藤 進: 62 ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん [指定難病143]. 「指定難病ベディア2019」(水澤英洋, 五十嵐隆, 北川泰久ほか編), pp125-126, 診断と治療社, 東京(2019)
- 3) **Nickels K, Thibert R, Rau S et al:** How do we diagnose and treat epilepsy with myoclonic-atonic seizures (Doose syndrome)? Results of the Pediatric Epilepsy Research Consortium survey. *Epilepsy Res* **144**: 14-19, 2018
- 4) 第12章 薬物濃度モニター. 「てんかん診療ガイドライン2018」(「てんかん診療ガイドライン」作成委員会編), pp121-132, 医学書院, 東京(2018)
- 5) **Nasreddine W, Beydoun A:** Valproate-induced thrombocytopenia: a prospective monotherapy study. *Epilepsia* **49**: 438-445, 2008
- 6) **Kis B, Szupera Z, Mezei Z et al:** Valproate treatment and platelet function: the role of arachidonate metabolites. *Epilepsia* **40**: 307-310, 1999
- 7) **Gerstner T, Teich M, Bell N et al:** Valproate-associated coagulopathies are frequent and variable in children. *Epilepsia* **47**: 1136-1143, 2006
- 8) 山本晃士: 新鮮凍結血漿の投与基準を検証する—実効性のあるトリガー値の提唱—. 日本輸血細胞治療学会誌 **57**: 442-448, 2011