

## —症例報告—

カルバマゼピン投与によるミオクロニー発作増悪時に  
Doose 症候群と診断しエトスクシミドが著効した3歳男児大高 永字<sup>1</sup> 宮本 雄策<sup>3</sup> 橋本 康司<sup>1</sup> 原田こと葉<sup>1</sup> 田嶋 華子<sup>1</sup>  
小川 樹里<sup>1</sup> 早川 潤<sup>1</sup> 川上 康彦<sup>2</sup> 右田 真<sup>1</sup><sup>1</sup>日本医科大学武蔵小杉病院小児科<sup>2</sup>日本医科大学多摩永山病院小児科<sup>3</sup>聖マリアンナ医科大学小児科A Case of Doose Syndrome Successfully Treated with Ethosuximide in a 3-Year-Old Boy Diagnosed  
after Carbamazepine Administration Induced Myoclonic SeizuresEiji Otaka<sup>1</sup>, Yusaku Miyamoto<sup>3</sup>, Koji Hashimoto<sup>1</sup>,  
Kotoha Harada<sup>1</sup>, Hanako Tajima<sup>1</sup>, Juri Ogawa<sup>1</sup>,Jun Hayakawa<sup>1</sup>, Yasuhiko Kawakami<sup>2</sup> and Makoto Migita<sup>1</sup><sup>1</sup>Department of Pediatrics, Nippon Medical School, Musashi Kosugi Hospital<sup>2</sup>Department of Pediatrics, Nippon Medical School, Tama Nagayama Hospital<sup>3</sup>Department of Pediatrics, St. Marianna University School of Medicine**Abstract**

A 3-year-old boy with a history of four febrile convulsions since the age of 1 year was admitted to the hospital after experiencing a cluster of tonic seizures. Treatment was started with valproic acid (VPA), which proved to be ineffective, so carbamazepine (CBZ) was administered instead. This was judged to be effective because the tonic seizures disappeared temporarily. The patient was discharged, but he then had a similar cluster of tonic seizures and was consequently readmitted. Zonisamide (ZNS) was administered, which resolved the tonic seizures. CBZ was discontinued because we thought it would exacerbate the myoclonic seizures he was experiencing. The myoclonic seizures disappeared, and the addition of ethosuximide (ESM) completely resolved his tonic seizures. In this patient, the onset of tonic seizures was characterized by clusters, but because myoclonic seizures were not prominent initially, we were unable to diagnose Doose syndrome early. However, ESM proved remarkably effective, and the patient has remained seizure free.

(日本医科大学医学会雑誌 2023; 19: 171–176)

**Key words:** Doose syndrome, myoclonic atonic epilepsy, myoclonic seizure, carbamazepine, ethosuximide

症 例

症例：3歳，男児。

主訴：強直発作の群発。

現病歴：熱性けいれんの既往のある3歳男児。X日に無熱性の3分間の強直発作があり当院に救急搬送された。来院後にも強直発作を群発し，精査加療目的で当院小児科に入院となった。

既往歴：不全型川崎病（1歳），川崎病再発（2歳）。

両側移動性精巣（1歳時に手術），埋没陰茎。

1歳3カ月，1歳6カ月，3歳7カ月，3歳9カ月にそれぞれ1回ずつ単純型熱性けいれんあり。

家族歴：特記すべきことなし。

成長発達歴：胎生周生期に異常を指摘なし，運動発達は正常範囲，言語発達の遅れを指摘されたことがある（3歳時点でのDevelopmental Quotientは82であった）が，現在は年齢相当の会話が可能。

入院時現症：体重15.5kg，体温36.8℃，脈拍90/分，血圧90/60mmHg，SpO<sub>2</sub>99%（room air）。

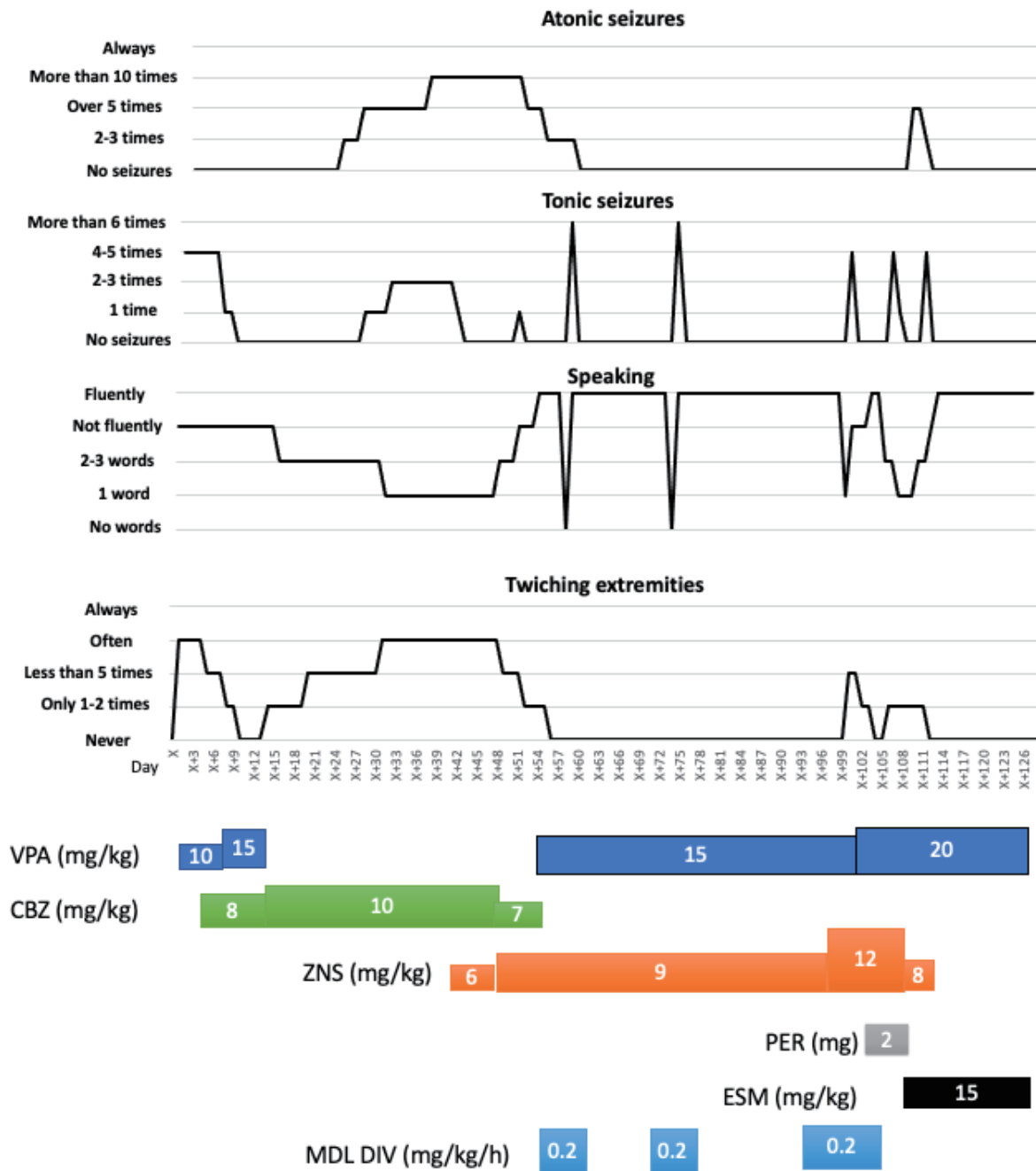


Fig. 1 Clinical course of the patient in the present case.

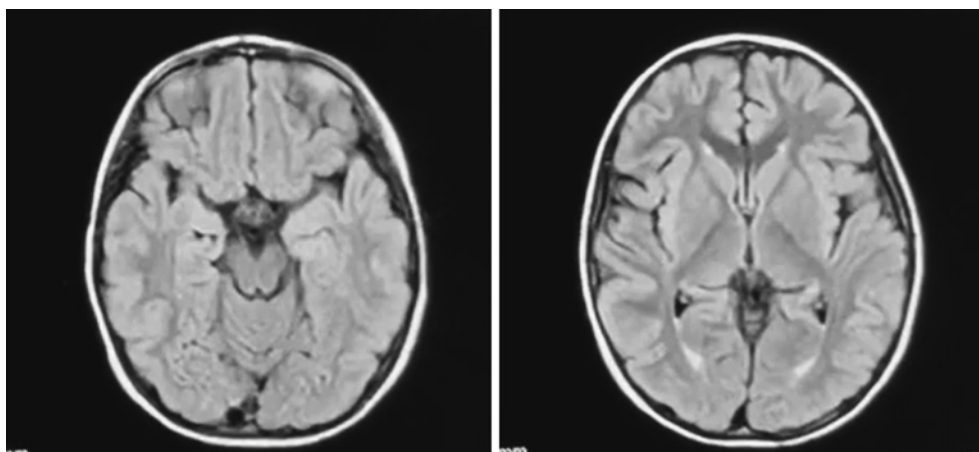


Fig. 2 MRI FLAIR images show no abnormal findings.

瞳孔 4 mm/4 mm, 対光反射は両側ともに迅速, 脳神経に異常なし, 項部硬直なし, 発作間欠期は意識清明だが発作時は意識減損を伴う, 両側四肢のピクつきがある (律動的, 左右対称性), 強直発作の発作形式 (眼球上転し一点固視する, 両側四肢を強く突っ張り硬直する, 頻度としては1分から3分間程度継続, 1日に1~5回程度群発する), 四肢のピクつきにより立位保持が困難, 四肢に力が入らず物を持つことができない, 口をもごもごする動作が目立つ, てんかん発症前と比べ発語の減少あり, 突然四肢が脱力し膝から崩れるように転倒する失立発作がある (Fig. 1).

入院時検査結果: WBC 7,520 / $\mu$ L, RBC 517 万/ $\mu$ L, Hb 13.6 g/dL, PLT 36.9 万/ $\mu$ L, AST 32 IU/L, ALT 16 IU/L, LDH 310 IU/L, CK 87 IU/L, Na 142 mEq/L, K 4.3 mEq/L, T-Bil 0.33 mg/dL, TP 6.9 g/dL, ALB 4.0 g/dL, BUN 12.6 mg/dL, Cre 0.26 mg/dL, CRP < 0.1 mg/dL, CBZ 8.6  $\mu$ g/L, 髄液: 細胞数 WBC 2 / $\mu$ L (多核球 50%, 単核球 50%), RBC 0 / $\mu$ L, pH 7.8, 比重 1.006, 蛋白 36 mg/dL, 糖 68 mg/dL, Cl 125 mEq/L.

画像検査: 頭部 MRI 明らかな異常高信号・低信号なし (Fig. 2).

脳波検査: 1回目入院時発作間欠期脳波: てんかん発射なし, 背景脳波にて徐波の混入が多くみられる (Fig. 3 (A)).

2回目入院時発作間欠期脳波: てんかん発射なし, 背景脳波にて徐波の混入が多く見られる (Fig. 3 (B)).

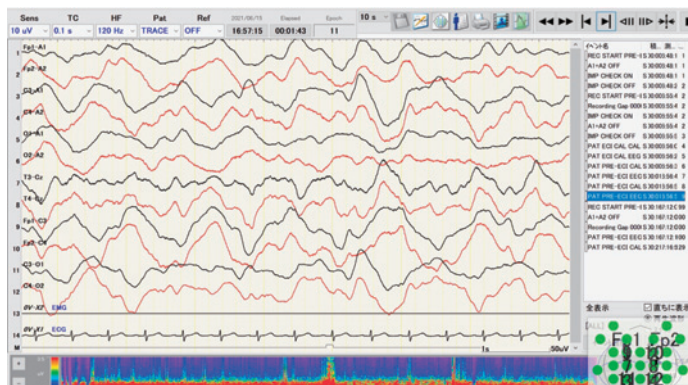
長時間脳波:

<覚醒時> 広汎に徐波の混入を認める (Fig. 3 (C)).

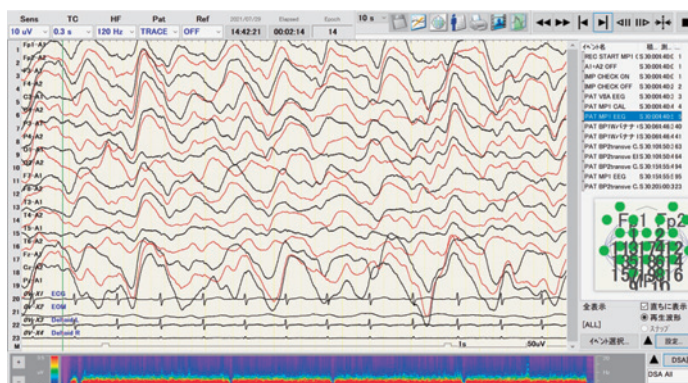
<睡眠時> MDL 使用下の睡眠時脳波であるが, 徐

波の混入を多く認めた (Fig. 3 (D)).

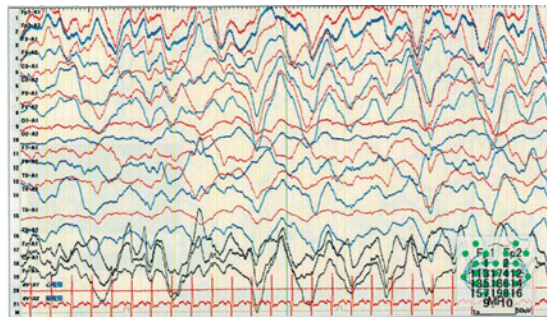
入院後経過: 四肢のピクつき, 意識減損発作および強直発作を反復していた. 入院後実施した発作間欠期脳波では明らかなてんかん発射は認められなかったが, 強直発作の発作形式であることから全般発作を考慮し X+1 日より VPA 10 mg/kg で内服を開始した. しかし強直発作の群発は変化せず X+8 日より CBZ の内服を追加したところ, 強直発作を認めなくなったため X+13 日に退院とした. しかし X+20 日から手足のピクつきおよび強直発作を1日に2~3回程度群発し, 言葉の減少および新たに脱力発作が加わり, 薬剤コントロールのため X+40 日に再入院となった. 手足のピクつきは焦点発作による不随意運動であると考え, CBZ 10 mg/kg の内服を継続とし, 強直発作に対して X+41 日より ZNS 6 mg/kg の内服を開始した. その後強直発作は X+42 日以降に消失したが, 四肢のピクつきは初回入院時と比較して増悪しており, 脱力発作も繰り返し認めた. 口がもごつくような動作が目立ち, てんかん発症前より発語が減少しており退行も疑われた. 脳波では広汎にわたり徐波が目立ち, 脳炎・脳症なども考え頭部 MRI を撮影したが明らかな異常所見は認められなかった. 再入院後より観察を継続していくうちに, 四肢のピクつきの発作形態として四肢に突然の筋収縮が起きる様子であることから, 焦点発作による不随意運動ではなくミオクロニー発作であると判断した. さらに, 前回退院後から観察されている脱力発作の形態として膝から崩れるようにして転倒する動作であったことからミオクロニー脱力発作と考えられ, ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん (Doose 症候群) と診断した. 手足のピクつきおよび脱力発作がミオクロニー発作であると判明したことにより, 投与していた CBZ によりミオクロニー発作



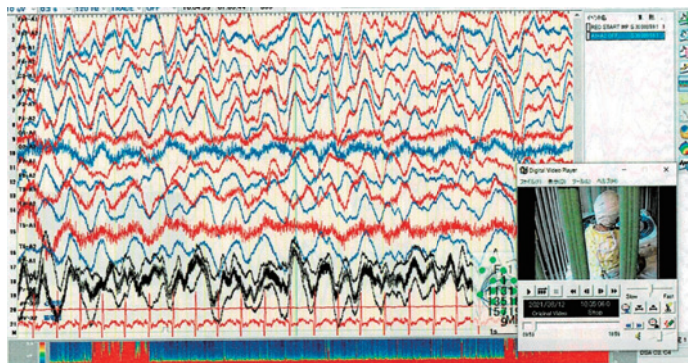
(A)



(B)



(C)



(D)

Fig. 3 EEG monitoring

- (A) EEG during sleep at first admission.
  - (B) EEG during sleep at second admission.
  - (C) EEG during sleep and midazolam administration.
  - (D) EEG during wakefulness, after completion of midazolam administration.
- (A) ~ (D) Slow waves are observed in wide regions of the brain.

が増悪したと考え、CBZをX+48日より5 mg/kgに減量し、ZNS 9 mg/kgに増量したところ、ミオクロニー発作は減少し、徐々に会話ができるようになり歩行も可能になっていった。X+50日目には強直発作が1回生じたが群発は認めず、四肢の運動も発症前の状態に回復、語彙はてんかん発症前と同様になり、X+52日目にはミオクロニー発作も消失した。Doose症候群であると確定したためX+54日目でCBZは終了し、ミオクロニー発作および強直発作も認められなくなったためX+58日目で退院の予定としていた。しかし当日起床後より強直発作が群発し、発熱も認められたため、発熱により強直発作が誘発されたと考えた。当院では管理困難と判断し転院となった。転院後MDL持続静注しつつVPAの内服を開始、MDL持続投与後発作の群発は停止し、徐々に漸減し、X+60日目に終了とした。脳波では明らかでないかん波はないが、覚醒時にも関わらず広汎性徐波の混入を多く認めていた (Fig. 3 (A) ~ (D))。強直発作の再発なく経過したためX+67日目で退院となった。退院後も強直発作の群発を繰り返し、発作コントロール入院を繰り返したがX+108日にESM 15 mg/kgで開始したところ強直発作が消失、X+116日にZNSの内服を終了し、最終的にVPAとESMの2剤併用でその後は発作の再発なく経過している。

## 考 察

Doose症候群は特徴的なミオクロニー脱力発作を認め、その他各種の発作型を呈するてんかん症候群である。てんかん症候群分類の発生率において0.3%程度とされる<sup>1</sup>。診断基準<sup>2</sup>によると、①症状 (1) てんかん発症前の発達は正常、(2) 2~5歳未満の発症のミオクロニー発作、(3) 全般性強直間代発作、非定型欠神発作の合併、(4) 20~50%で経過中に強直発作を合併、②検査所見 (1) 画像検査所見で異常所見なし、(2) 生理学的所見として、発作間欠期脳波では焦点性脳波発射はまれで、全般性2~3 Hz棘徐波と背景脳波に頭頂部優位単律動6~7 Hz $\theta$ 波の存在が特徴、を満たすものとされており、③鑑別診断として、乳児ミオクロニーてんかん、非定型良性小児部分てんかん、潜因性レノックスガストー症候群などが挙げられる。本症例は、症状として3歳発症のミオクロニー発作、経過中に強直発作を合併、画像所見として異常所見なく、生理学的所見としては長時間脳波を実施したが発作を得られず発作時脳波の情報が得られていないものの、発作間欠期脳波では徐波が見られ、診断基準に多

く合致する。発症時は強直発作を主体としており、ピクつきをミオクロニー発作と認識できず、転倒する発作もまれであったため、初回入院時には診断ができなかった。その後CBZによりミオクロニー発作が増悪し、本症に特徴的なミオクロニー脱力発作が頻発したことで診断に結び付いた。本来Doose症候群ではミオクロニー脱力発作が主要な所見であり、本症のように強直発作群発を頻回に認めた本症は非典型例<sup>3,5</sup>と考えられた。

Kaminskaらによれば、CBZの投与によりミオクロニー発作の頻度が増加する例が多く<sup>6</sup>、機序は明らかではないが、CBZは主に電位依存性ナトリウムチャネルブロッカーとして作用し、膜の安定化を促進し、この特性によりすでに活動が激化している視床皮質回路における神経細胞の過同期を間接的に増加させ、それによりミオクロニー発作が増悪すると考察している<sup>7</sup>。また、ミオクロニーてんかんに対してはカルバマゼピンだけでなくピガバトリンの使用も避けるべきであるとされる<sup>6,8,9</sup>。

強直発作については、本症例ではZNSにて一時的に抑制されているように見えたが、その後強直発作の群発が頻回にあり、薬剤調整によりVPAに加え、OguniらによりDoose症候群で有効であったとされるESMの投与を開始したところ、その後は強直発作を全く認めていない。一般的にDoose症候群は難治な例が多く、治療抵抗性の場合に $\gamma$ グロブリン療法、ステロイドパルス療法、ACTH療法、ケトン食療法が有効とされている。通常はミオクロニー発作やミオクロニー脱力発作が症状の中心であり、強直発作の合併は少数であるが、高橋ら<sup>10</sup>は、本症例と同様にミオクロニー発作だけでなく強直発作が群発し、 $\gamma$ グロブリン投与を繰り返す必要とした難治例を報告している。本症例ではミオクロニー発作はVPAでコントロールされたが、強直発作の群発は改善せず、ESMが著効した点は、今後本症に対する治療の可能性について貴重な知見と思われ、今後更なる症例の蓄積が望まれる。

## 結 語

CBZ投与によりミオクロニー発作増悪を認めたことにより診断に至り、強直発作群発のコントロールに難渋したDoose症候群の一例を経験した。VPAとESMの併用ですべての発作消失を得られている。

Conflict of Interest : 開示すべき利益相反はなし。

## 文 献

1. Wirrell EC, Grossardt BR, Wong-Kissel LC, Nickels KC: Incidence and classification of new-onset epilepsy and epilepsy syndromes in children in Olmsted County, Minnesota from 1980 to 2004: a population-based study. *Epilepsy Research* 2011; 95: 110-118.
2. 小国弘量：Doose 症候群. 稀少難治てんかん診療マニュアル疾患の特徴と診断のポイント. 大槻泰介, 須貝研司, 小国弘量, 井上有史, 永井利三郎編. 2013; pp 15-17, 診断と治療社 東京.
3. Tang S, Addis L, Smith A, et al: Phenotypic and genetic spectrum of epilepsy with myoclonic atonic seizures. *Epilepsia* 2020; 61: 995-1007.
4. Oguni H, Tanaka T, Hayashi K, et al: Treatment and Long-Term Prognosis of Myoclonic-Astatic Epilepsy of Early Childhood. *Neuropediatrics* 2002; 33: 122-132.
5. Oguni H: Epilepsy with myoclonic-atonic seizures also known as Doose syndrome: Modification of the diagnostic criteria. *European Journal of Paediatric Neurology* 2022; 36: 37-50.
6. Kaminska A, Ickowicz A, Plouin P, Bru MF, Dellatolas G, Dulac O: Delineation of cryptogenic Lennox-Gastaut syndrome and myoclonic astatic epilepsy using multiple correspondence analysis. *Epilepsy Research* 1999; 36: 15-29.
7. Thomas P, Valton L, Genton P: Absence and myoclonic status epilepticus precipitated by antiepileptic drugs in idiopathic generalized epilepsy. *Brain* 2006; 129: 1281-1292.
8. Lortie A, Chiron C, Mumford J, Dulac O: The potential for increasing seizure frequency, relapse, and appearance of new seizure types with vigabatrin. *Neurology* 1993; 43: 24-27.
9. Guerrini R, Bonnani P, Rothwell J, Hallett M: Myoclonus and epilepsy. In *Epilepsy and Movement Disorders*. (Guerrini R, Aicardi J, Andermann F, Hallett M, eds), 2002; pp 165-210, Cambridge University Press, Cambridge.
10. 高橋あみず, 瀬島 齊, 吉岡誠一郎, 岸 和子, 高橋幸利, 山口清次：グルタミン酸受容体  $\epsilon 2$  (GluR $\epsilon 2$ ) 抗体陽性を示したミオクロニー失立発作てんかんの男児例. *脳と発達* 2008; 40: 38-41.

(受付：2023年1月30日)

(受理：2023年2月24日)

日本医科大学医学会雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的の場合、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことができる。