

## 症例報告

# ペランパネルが焦点性発作とてんかん性スパズムに著効した脳症後てんかんの8歳女児例

大阪市立総合医療センター 小児脳神経内科

岡崎 伸・山田 直紀  
永瀬 静香・沖 啓祐  
温井 めぐみ・井上 岳司  
九鬼 一郎・川脇 壽

### 要 旨

症例は8歳女児。1歳時にけいれん重積型（二相性）脳症に罹患し、以後重度の知的障害、痙性四肢麻痺、てんかんが後遺症となった。てんかん発作は、焦点性発作とてんかん性スパズムであったが、多剤耐性で日に数十回と難治に経過し、認知面の低下、活気の低下が顕著であった。ペランパネルを1日量1mgから開始し2週間ごとに1日1mgずつ増加したところ、1日量4mgから焦点性発作とてんかん性スパズムの回数がともに減少し、1日量9mgにしたところ発作は消失した。さらに、認知面と活気の低下の改善もみられた。明らかな有害事象なく3年以上改善が継続している。

ペランパネルは新規抗てんかん薬で、AMPA型グルタミン酸受容体の選択的拮抗作用といった既存薬にない作用機序を有しており、既存薬にない効果も期待され、様々なてんかん発作やてんかん症候群での効果の報告もみられはじめている。本症例は、難治に経過するてんかんの1つである脳症後てんかんで著効したこと、焦点性発作のみならずてんかん性スパズムでも効果がみられことから報告した。

今後症例の蓄積により、ペランパネルの効果についてのさらなる検討がすすむことが期待される。

責任著者連絡先：大阪市立総合医療センター 小児脳神経内科 岡崎 伸  
〒534-0021 大阪市都島区都島本通2丁目13-22  
E-mail : sokazaki2009@gmail.com

<Case report>

## A 8 Years Old Girl with Post-encephalopathy Epilepsy in which Perampanel Had Significant Effect on Focal Seizure and Epileptic Spasms

Shin Okazaki, Naoki Yamada, Shizuka Nagase, Keisuke Oki, Megumi Nukui,  
Takeshi Inoue, Ichiro Kuki and Hisashi Kawawaki

*Department of Pediatric Neurology, Osaka City General Hospital*

Corresponding author : Shin Okazaki  
Department of Pediatric Neurology, Osaka City General Hospital  
2-13-22 Miyakojimahondori, Miyakojima-ku, Osaka-shi, Osaka 534-0021

### はじめに

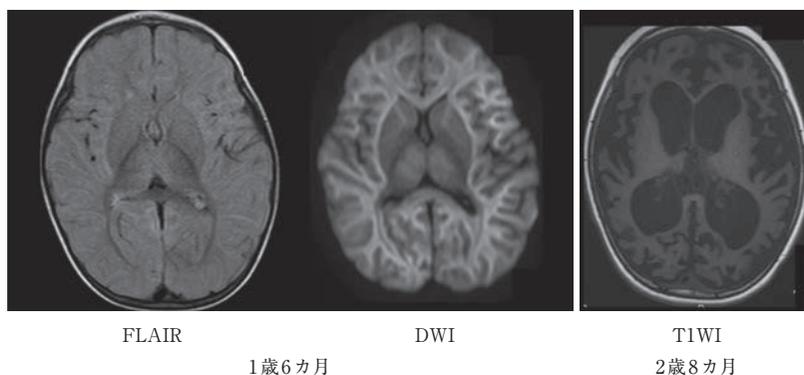
ペランパネル（以下PER；perampanel）は、わが国では2016年5月に市販開始になった新規抗てんかん薬で、AMPA（ $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid）型グルタミン酸受容体の選択的拮抗作用、シナプス後膜への作用といった既存薬にない作用機序を有しており、既存薬投与では効果不十分なてんかん患者でも効果が期待される。PERは、2021年9月現在、部分発作（焦点性発作、二次性全般化を含む）に対する単剤および併用療法と、強直間代発作（焦点起始両側強直間代発作）に対する併用療法としての適応がある。発売当初は12歳以上の症例が適応となっていたが、2020年1月からは4歳以上の症例が適応となり年少例でも投与効果が期待されている。

てんかんの中でも、脳炎・脳症後てんかんは、焦点性発作を中心に多彩なてんかん発作を発病する。薬剤抵抗性で難治に経過することも多く、小児の難治てんかんのうち10%強が脳炎・脳症後てんかんであるという報告<sup>1)</sup>もみられる。またその中でも、けいれん重積型（二相性）急性脳症（以下AESD；acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion）は、けいれん（重積）

に引き続き約4～5日の一過性の意識回復期間を経て、けいれんの群発発作をきたすという二相性の経過をたどる疾患で、2010年の厚生労働省の研究報告<sup>2)</sup>においては、脳炎・脳症の約3割を占め最多としている。AESDは、けいれんに伴い放出されるグルタミン酸による神経細胞の興奮毒性が関与するという説が有力である<sup>3)</sup>。

てんかん発作は直接的な身体的苦痛を及ぼすことはもとより、特に小児においては、認知面や発達に悪影響を及ぼし、発作の不安や入院による精神的苦痛、日常生活や学校生活に制限が出ることによる社会的苦痛など多面的な苦痛がある。また、難治に経過する例では、治療の経過中に抗けいれん薬（以下ASM；anti-seizure medication）が多剤併用かつ高用量となっていることもしばしばみられ、薬剤による眠気などの有害事象による生活の質（以下QOL；quality of life）の低下も認識すべき重要な点である<sup>4)~6)</sup>。てんかんに対する周囲の理解と適切な対応が必要であるとともに、てんかん発作をできるだけ抑制するために治療をすすめることは重要であり、その意味では新薬投与の検討は不可欠である。

われわれは、既存薬による7年間のてんかん治療で十分な効果がみられず、日に数十回の発作が続き、活気や認知面への悪影響がみ



1歳6カ月時、DWI画像で広範囲の白質病変 (bright tree appearance) を認める。2歳8カ月時、T1WIで全脳の萎縮を認める。

写真1 頭部MRI

られていた脳症後てんかんの8歳女児例に対して、新薬であるPERを投与したところ、1年間以上の長期間にわたり発作消失が得られ、QOLが向上した症例を経験したので報告する。

## I 症例提示

周産期に問題なく、1歳までの発達は正常範囲内であった。

1歳時、AESDに罹患、以後、重度の知的障害と四肢体幹に重度の痙性麻痺を生じ、寝たきりの状態となった(写真1、頭部MRI画像)。

AESD発症2カ月後から焦点性発作(以下FS: focal seizure)がみられ、日単位で経過した。ASMとしてフェノバルビタールを投与するも改善はみられず、クロナゼパムを追加投与したところ発作はやや軽減していた。リハビリテーションと療育に通い、発達を促し生活していた。経口摂取は可能となり、追視、寝返りは可能となっていた。

AESD発症17カ月後からシリーズ形成性の発作が生じ、脳波では多焦点性の棘波を認めており、てんかん性スパズム(以下ES: epileptic spasms)と診断した。

FSは1日に10回程度、ESも1日10シリーズ程度生じており、バルプロ酸ナトリウム(以

下VPA)、ゾニサミド、トピラマート、ラモトリギン、レベチラセタム、ルフィナミド(以下RUF)を順次追加や変更で投与したが、てんかん発作は改善せず難治に経過した。同時に、FSも1日10回程度生じていた。発作が頻回のためリハビリが十分できず、QOLは低く、活気の低下もみられ視線をあわせることも少ない状態であった。

脳症後てんかんとして発作頻度が重篤で生活面への影響が大きいことを懸念し、家族と相談しメチルプレドニゾロン大量療法を行うもてんかん発作の改善はみられなかった。また、ASM追加投与による活気の低下も懸念されたため、6歳時にはケトン食療法の併用を試したが、十分な効果は得られていなかった。脳波では、発作間欠期(睡眠時)ではP3、P4、F8、T5等に多焦点の棘波がみられ、時に広範化した(図1)。また、FS(右を向き力が入る1秒程度の発作: 図2)、ES(図3)が捉えられた。

6歳時、家族と話し合い、新規抗てんかん薬であるPERの投与を開始した。開始時の投薬は、1日VPA 500mg、RUF 600mgであった。またケトン食療法(ケトン比3:1)を継続中であった。体重は27.5kgであった。

PERの添付文書では1日量2mg(分1眠前、



P3, P4, F8, T5等に多焦点の棘波を認め、時に広範化もみられた。

図1 睡眠時脳波 発作間欠期 (6歳時)



1秒程度の発作動作に合致し、FP1中心の棘波を認めた。

図2 発作時 焦点発作 (6歳時)

以下同)で開始し、2週間以上の間隔をあけて増量ということであったが、ASMを多剤投与しておりすでに活気低下がみられていたことから、さらなる活気低下や眠気など精神系の有害事象の出現を懸念し、投与は1日量

1mgから開始し、2週間ごとに1日量1mgずつ増加した。投与量が1日量4mg未満では効果がみられなかったが、維持用量に到達する1日量4mgからES、FSともに回数が軽減、1日量9mgに増加した時点で発作は完全に消失



図3 発作時 てんかん性スバズム (6歳時)

した (図4)。PERの薬物血中濃度は1日量6mgのとき523ng/mL, 1日量8mgのとき678ng/mLであった。

てんかん発作の消失とともに、次第に認知度が改善し、母はよく人をみていることや、笑顔など人への反応が明らかに増えていることをとても喜ばれ、子ども・家族ともにQOLの向上が顕著であった。眠気やイライラなどの精神面を含む有害事象はみられなかった。てんかん発作が長期に続いたことによるQOLの低下が、新薬が著効したことで改善した様子を家族が語られているところが、新聞に掲載された。

PER投与開始1年5カ月後に、FSが日に2~3回生じるようになったが、ESの再発はなかった。PERを1日量1mgずつ4週間ごとに増量し1日量12mgまで増量を行い維持している (図4)。経過をもとにPER投与後37カ月時 (10歳時) に長時間脳波測定を行ったが、発作波は捉えられず、背景脳波もてんかん原生の頻度減少が明らかであった。臨床的にもFSやESは頻度、強度ともに変化なく、遅発性にも、明らかな有害事象はみられていない。PER投

与後9カ月時に軽微な上気道感染を生じ、血中濃度が2960ng/mLに上昇したが、1カ月後の再検査で922ng/mLと低下しており、その間も眠気やイライラなどの精神面を含む有害事象はみられなかった。また、脳波では非発作時に棘波の頻度の減少がみられた (図5)。

## II 考 察

PERは2012年に国際登場した新しい抗てんかん薬であり、日本神経学会の「てんかん診療ガイドライン2018」<sup>7)</sup>では、焦点性発作、全般性強直間代発作で、第二選択薬として明記されている。わが国が参加した臨床試験<sup>8)9)</sup>では既存薬で効果が十分ではないてんかん症例への追加投与で有意な改善が確認されている。さらに、単剤治験においても有効性が確認されている<sup>10)</sup>。

PERが薬剤耐性てんかん症例に有効であることは、臨床下における報告でも散見され、わが国の報告で12歳以上と12歳未満の2群で比較しても同等の効果を有することが示唆されている。また、ESを含む多様なてんかん発作で

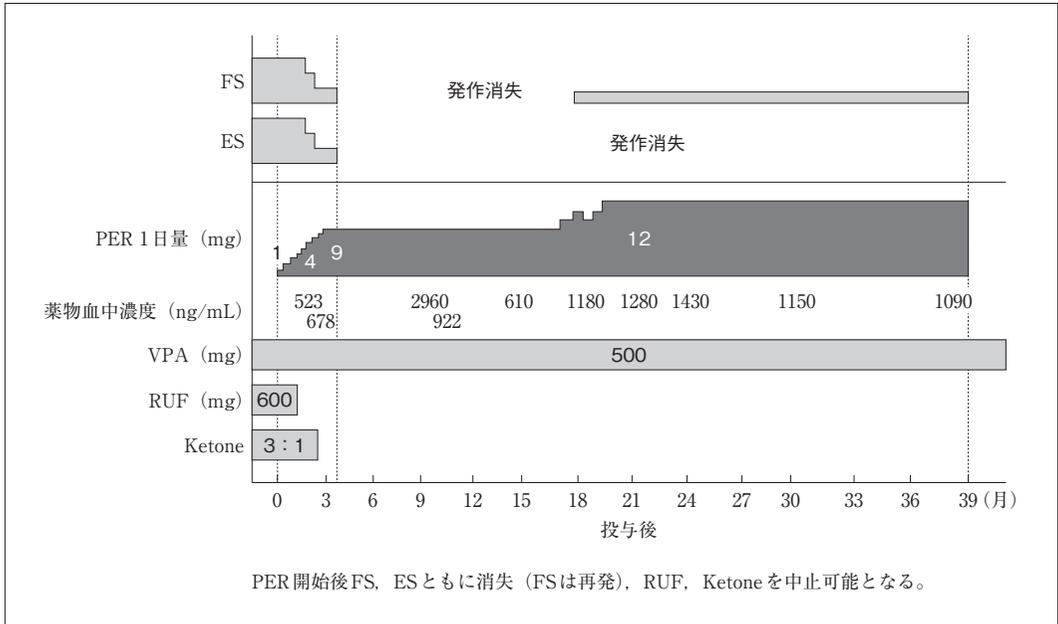


図4 症例経過図

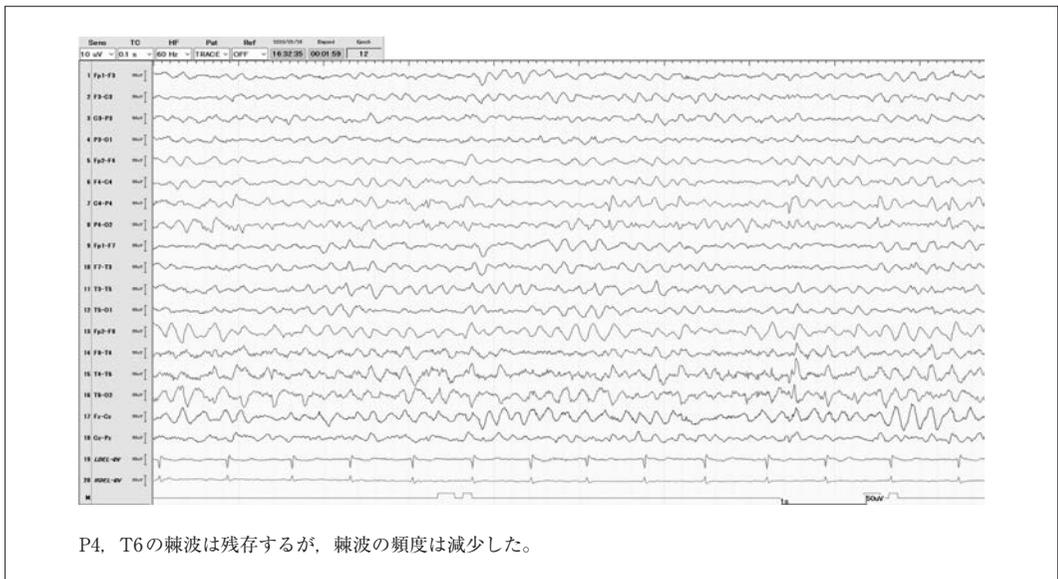


図5 睡眠時脳波 非発作時 (10歳時)

有効であるとの報告<sup>11)~13)</sup>もある。海外でも、成人期のみならず小児期でんかんでの有効性を示す報告<sup>14)</sup>や、忍容性が高いことを示唆する報告<sup>15)</sup>もみられている。また基礎疾患としてみ

られるラフォラ病<sup>16)</sup>、歯状核赤核淡蒼球ライ体萎縮症<sup>17)</sup>への効果の報告があることなどから、そのような症例や、他の進行性ミオクローヌステんかん<sup>18)</sup>における効果が期待される。

また、てんかん症候群として、ドラベ症候群<sup>19)</sup>、レノックス・ガストー症候群<sup>20)</sup>での効果についても報告があり、多様なてんかんでの効果も期待される。脳症後てんかんにおいて、長期間発作消失を維持した報告は調べられる範囲では本症例以外でみられていない。

急性脳炎・脳症においては、NMDA (N-methyl-D-aspartate) 受容体を介したグルタミン酸の放出による細胞死が原因である可能性が指摘されており、AESDにおいても同部位がてんかん発作に関与している可能性がある<sup>3)21)</sup>。本症例は慢性期にPERが著効したことが特徴であるが、数年の経過を経ているPERの作用機序であるAMPA受容体の拮抗作用により、その下流にあるNMDA受容体を介したグルタミン酸受容体の興奮の抑制が抗てんかん効果として重要な関与をしている可能性もあり、今後同様の症例の蓄積とともにさらなる検討が望まれる<sup>22)~24)</sup>。

経過中に、上気道感染時に一時的にPERの血中濃度が増加したが、これには既報告<sup>25)</sup>がみられている。臨床症状を伴っていたわけではないが、今後一応の注意は必要な可能性がある。

また、本症例においては、適応症にあるFSに対してPERを投薬したが、結果的にESにも著効している。既報告<sup>26)</sup>においてもESなどの全般発作への効果も記載されていることから、FSをターゲットにしたてんかん症例において、併存するESにもPERが著効する可能性もあり、こちらも今後のさらなる検討が望まれる。

PERは新規機序を持つASMであり、既存薬にない効果が得られる可能性もある。本症例が示唆する、脳症後てんかん、ESに対しての効果を含め、今後さらなる検討がすすむことが望まれる。

#### 利益相反

開示すべき利益相反はない。

#### 参 考 文 献

- 1) Fujiwara T, Shigematsu H. Etiologic factors and clinical features of symptomatic epilepsy : Focus on pediatric cases. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2004 ; **58** : S9-12.
- 2) 水口 雅. 急性脳症の全国実態調査. 厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業) 平成22年度研究報告.
- 3) 松尾宗明, 前田寿幸, 一ノ瀬文男ほか. 特集・第61回日本小児神経学会学術集会 企画シンポジウム1 : 急性脳炎・脳症—これからの診断と治療—病態仮説に基づいたけいれん重積型急性脳症の新規治療の試み. *脳と発達* 2020 ; **52** : 249-251.
- 4) 最上友紀子, 高橋幸利, 福山哲広ほか. 脳炎・脳症後てんかん症例における抗てんかん薬の副作用の検討—眠気について—. *脳と発達* 2012 ; **44** : 472-476.
- 5) Berto P. Quality of life in patients with epilepsy and impact of treatments. *Pharmacoeconomics.* 2002 ; **20** : 1039-1059.
- 6) 栗屋 豊, 久保田英幹. 小児てんかん患児のQOL—患児家族と医師とのギャップ分析—. *脳と発達* 2011 ; **43** : 30-35.
- 7) 日本神経学会 (監修), 「てんかん診療ガイドライン」作成委員会編. てんかん診療ガイドライン2018. 医学書院 : 2018.
- 8) Nishida T, Lee SK, Inoue Y, et al. Adjunctive perampanel in partial-onset seizures : Asia-Pacific, randomized phase III study. *Acta Neurol Scand.* 2018 ; **137** : 392-399.
- 9) Fogarasi A, Flamini R, Milh M, et al. Open-label study to investigate the safety and efficacy of adjunctive perampanel in pediatric patients (4 to <12 years) with inadequately controlled focal seizures or generalized tonic-clonic seizures. *Epilepsia.* 2020 ; **61** : 125-137.
- 10) Yamamoto T, Lim SC, Ninomiya H, et al. Efficacy and safety of perampanel monotherapy in

- patients with focal-onset seizures with newly diagnosed epilepsy or recurrence of epilepsy after a period of remission : The open-label Study 342 (FREEDOM Study). *Epilepsia Open*. 2020 ; **5** : 274-284.
- 11) 山本貴道, 山添知宏, 飯島健太郎ほか. 新規抗てんかん薬 perampanel の使用経験—難治性転換における有効性と副作用の検討—. *臨床精神薬理* 2017 ; **20** : 811-820.
  - 12) Ishikawa N, Tateishi Y, Tani H, et al. Clinical profiles associated with serum perampanel concentrations in children with refractory epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2019 ; **94** : 82-86.
  - 13) Ikemoto S, Hamano S, Hirata Y, et al. Efficacy and serum concentrations of perampanel for treatment of drug-resistant epilepsy in children, adolescents, and young adults : comparison of patients younger and older than 12 years. *Seizure*. 2019 ; **73** : 75-78.
  - 14) Swiderska N, Tan HJ, Rajai A, et al. Effectiveness and tolerability of Perampanel in children, adolescents and young adults with refractory epilepsy : A UK national multicentre study. *Seizure*. 2017 ; **52** : 63-70.
  - 15) Singh K, Shah YD, Luciano D, et al. Safety and efficacy of perampanel in children and adults with various epilepsy syndromes : A single-center postmarketing study. *Epilepsy Behav*. 2016 ; **61** : 41-45.
  - 16) Goldsmith D, Minassian BA. Efficacy and tolerability of perampanel in ten patients with Lafora disease. *Epilepsy Behav*. 2016 ; **62** : 132-135.
  - 17) Shiraishi H, Egawa K, Ito T, et al. Efficacy of perampanel for controlling seizures and improving neurological dysfunction in a patient with dentatorubral-pallidoluysian atrophy (DRPLA). *Epilepsy Behav Case Rep*. 2017 ; **8** : 44-46.
  - 18) Assenza G, Nocerino C, Tombini M, et al. Perampanel Improves Cortical Myoclonus and Disability in Progressive Myoclonic Epilepsies : A Case Series and a Systematic Review of the Literature. *Front Neurol*. 2021 ; **12** : 630366.
  - 19) Yoshitomi S, Takahashi Y, Yamaguchi T, et al. Efficacy and tolerability of perampanel in pediatric patients with Dravet syndrome. *Epilepsy Res*. 2019 ; **154** : 34-38.
  - 20) Crespel A, Tang NPL, Macorig G, et al. Open-label, uncontrolled retrospective study of perampanel in adults with Lennox-Gastaut syndrome. *Seizure*. 2020 ; **75** : 66-69.
  - 21) Akiyama H, Sasaki R, Hasegawa Y. Efficacy of perampanel for anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis : A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2019 ; **98** : e14033.
  - 22) 西田舞香, 花田敬久. てんかんにおける AMPA 受容体. *Medical Science Digest*. 2021 ; **47** : 258-261.
  - 23) 兼子 直. 第9章 ペランパネルのてんかん治療における意義. In : てんかんの薬物療法 改訂版 効果的な治療薬選択のために. 東京, 新興医学出版社 ; 2021. p.155-176.
  - 24) Hanada T. Ionotropic Glutamate Receptors in Epilepsy : A Review Focusing on AMPA and NMDA Receptors. *Biomolecules*. 2020 ; **18** : 464.
  - 25) Yamamoto Y, Takahashi Y, Horino A, et al. Influence of Inflammation on the Pharmacokinetics of Perampanel. *Ther Drug Monit*. 2018 ; **40** : 725-729.
  - 26) Trinko E, Lattanzi S, Carpenter K, et al. Exploring the Evidence for Broad-Spectrum Effectiveness of Perampanel : A Systematic Review of Clinical Data in Generalised Seizures. *CNS Drugs*. 2021 ; **35** : 821-837.

(受理日 : 2021年10月15日)