

## 4. Ethosuximide 治療に伴う lupus-like syndrome の 2 症例と抗痙攣剤服用小児の抗核抗体出現率

研究協力者 宮崎 澄雄 \*1  
共同研究者 柴田 瑠美子 \*2

抗けいれん剤による薬剤誘発 lupus-like syndrome は比較的稀な疾患であるが、小児期では主に Ethosuximide (ESM) が関与している例が多い。

ESM 投与中に発症した lupus-like syndrome 2 症例を報告し、臨床所見、治療経過について既報告例と比較検討を行った。さらに、抗けいれん剤服用中の小児 epilepsy 258 名について、抗核抗体出現率を検討した。

### I. 症例報告

(症例 1) 9 歳の女兒。主訴は筋力低下と手指の発疹、疼痛。現病歴：昭和 44 年 12 月 (5 歳)、小発作のため ESM 250 mg/日 服用開始し、その 3 週間後に両顔面の蝶形紅斑、四肢の発疹を生じたが、ESM 中止、phenobarbital PB に変更後 1 週間で消失した。脳波異常が続くため Trimetadione (TMO) を併用し、その 10 カ月後より Raynaud 現象が冬に出現、昭和 47 年抗核抗体陽性に気づかれ、TMO を ESM に再度変更後、筋力低下、手指の疼痛のため九大小児科に入院した。入院時現症：手指先端部の発疹、顔面の毛細血管拡張を認めたが、蝶形紅斑はなかった。リンパ節腫脹なく、肝・脾は触れず、神経学的に腱反射の減弱、近位筋(肩甲・骨盤・下腿筋)の筋力低下 (-1~-2) を認めた。入院時検査：血沈は正常、末梢血は白血球 5200/mm<sup>3</sup> (リンパ球 33%) で、貧血なく血小板数は正常であった。血液生化学では GOT 160 U/L、GPT 27 U/L と GOT の増加がみられたが、他の生化学検査には異常を認めなかった。血清学的検査では、CRP 陰性、LE 細胞陽性、抗核抗体は 4000×

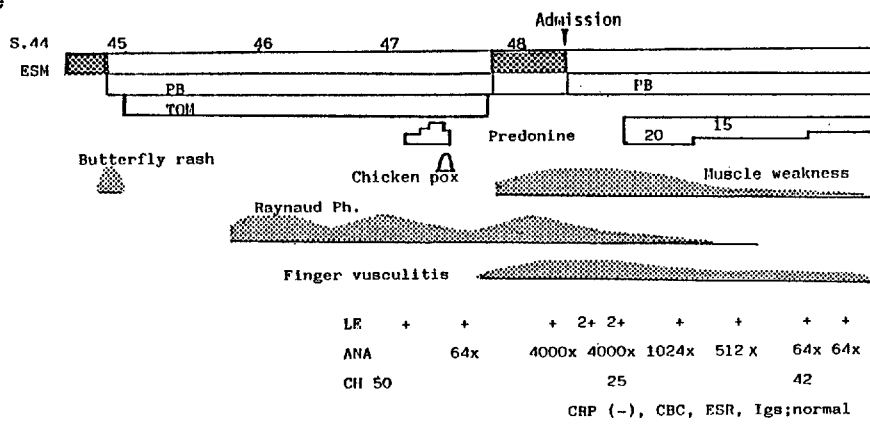
と上昇し、総補体価は 25 U/ml と軽度低下していた。脳波では両側後頭部に slow wave burst がみられ、H. V. にて 3 C/S sharp & wave を認めた。検尿所見、腎機能に異常なく、腎生検は、正常組織所見で蛍光抗体法による IgG、C<sub>3</sub> の沈着は認めなかった。経過：ESM 中止 3 週間で症状、抗核抗体の改善ないため、predonine 1 mg/kg 開始し、症状、検査所見の改善を認めたが、10 カ月後の抗核抗体は 64×、LE 細胞は陽性であった(図 1)。

(症例 2) 7 歳の女兒。主訴は不明熱。現病歴：昭和 56 年 11 月より小発作と脳波異常のため ESM 300 mg/日 服用していた。1 年後に発熱と全身リンパ節腫脹、下肢の浮腫が出現し、2 週間の経過で消褪した。昭和 58 年、一過性の膝関節、手・足関節の腫脹がみられた。昭和 59 年 3 月 6 日より 38~39℃ の発熱が 1 カ月持続、抗生剤の効果なく、抗核抗体陽性に気づかれ、精査目的で九大小児科に入院した。家族歴で、いとこにリウマチ熱の既往あり。入院時現症：発熱 38℃。顔面頬部に毛細血管拡張を認めたが蝶形紅斑はなく、他の部位の発疹も認めなかった。肝・脾は触知せず、頸部・ソケイ部に 8~10 mm 大のリンパ節を数個触知した。神経学的検査では異常を認めなかった。入院時検査所見：血沈は 114 mm/hr と著明に亢進。末梢血白血球は 4800/mm<sup>3</sup> (リンパ球 35%) と低値傾向を示した。貧血はなく、血小板数は正常であった。検尿は正常であった。血液生化学では、総蛋白 8.8 g/dl で  $\gamma$ -グロブリンの著増 (33%) がみられたが、血清鉄の低下を除き他の検査所見

\* 1 佐賀医科大学小児科学教室

\* 2 九州大学医学部小児科学教室

図1 Clinical course (S.K. 9y.o.)



ESM Ethosuximide, PB Phenobarbital, TOM Trimethadione

表1 Case 2 Immunological examinations

|                        |                                  |          |           |
|------------------------|----------------------------------|----------|-----------|
| Coombs test            | positive                         | IgG      | 3654      |
| STS (garasu-QL)        | 2+                               | IgA      | 375       |
| C3                     | 106                              | IgM      | 453 mg/dl |
| C4                     | 45 mg/dl                         | CH50     | 44        |
| LE test                | 1+                               | ANA      | >64,000x  |
| Anti-DNA               | >150x                            | Anti-RNP | <40x      |
| Anti-Sm                | negative                         |          |           |
| CIC (C1 RIA)           | negative                         |          |           |
| Skin test              | PPD 3x3, PHA 3x5, Candida 22x20  |          |           |
| Blastogenesis(SI)      | PHA 129 (>296), Con A 112 (>221) |          |           |
| T:B subset (OK series) | T3 68.1, T4 49.7, T8 26.8        |          |           |
|                        | Ia1 28.8                         |          |           |

は正常であった。血清免疫学的検査(表1):CRPは2+, Coombsテスト陽性, 血清梅毒反応はガラス板法のみ陽性で, IgG, A, M, はすべて増加していた。LE細胞陽性, 抗核抗体および抗DNA抗体は著増していたが, 抗Sm抗体, 抗RNP抗体は検出されず, 増加したDNA抗体はほとんどがde-naturedの抗ss-DNA抗体であった。リンパ球幼若化反応の低下がみられたが, カンジダによる遅延型皮膚反応は陽性であった。リンパ球サブセットはOKT<sub>4</sub>の増加とOKIa<sub>1</sub>の増加を認めた。

骨髄は正常, 腎生検では, 光顕の組織所見正常, 蛍光抗体法でのIgGの弱陽性の沈着があり, 電顕でメザンジウム基質の増生と内皮下のdense depositが認められた。入院後の治療経過(図2):入院後も発熱が持続し, 血液培養, Gaシンチ等すべて陰性で, 白血球数は4000/mm<sup>3</sup>まで低下した。ESM中止後4週間に症状・検査所見の改善なく, predonine 1mg/kg朝1回投与を開始した。発熱

は投与直後より下熱し, 血沈の改善, 白血球数の正常化がみられ, IgG値, 抗DNA抗体も徐々に正常化した。しかし抗核抗体はpredonine投与後7カ月で64,000倍から徐々に640倍まで改善傾向を示し, LE細胞は陽性が続いている。補体はCH<sub>50</sub>が軽度低下傾向を示したが, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>は正常値を保っている。現在, 理学的所見には異常を認めない。

## II. 抗けいれん剤服用患者の抗核抗体

epilepsyのため外来にて抗けいれん剤を服用中の小児258名の抗核抗体を, ESMを含む治療群と, ESM以外の抗けいれん剤による治療群にわけて検討した。抗核抗体はマウス肝細胞核を用いた間接蛍光抗体法による。

結果: ESM服用群で21例中3例に陽性者を認

表2 抗けいれん剤服用患者の抗核抗体陽性率

|              | No. | 年齢    | 抗核抗体陽性数(%) |
|--------------|-----|-------|------------|
| ESMを含む抗けいれん剤 | 21  | 7-20  | 3 (15)     |
| ESM + PB     | 3   |       | 2          |
| ESM + PHT 他  | 8   |       | 0          |
| ESM + 他剤     | 10  |       | 1          |
| ESMを除く抗けいれん剤 | 237 |       | 3 (1.0)    |
| PB           | 65  | 4-21  | 0          |
| VPA          | 20  | 5-15  | 0          |
| PHT          | 17  | 11-22 | 0          |
| PHT + 他剤     | 110 | 5-22  | 2* (1.8)   |
| 他剤           | 25  | 5-16  | 1* (4)     |

ESM Ethosuximide, PB Phenobarbital, PHT Phenytoin

\* 2例は5-9年前にESM服用(3-4年間)既往あり。

图2 Clinical course (H.K. 7y.o.)

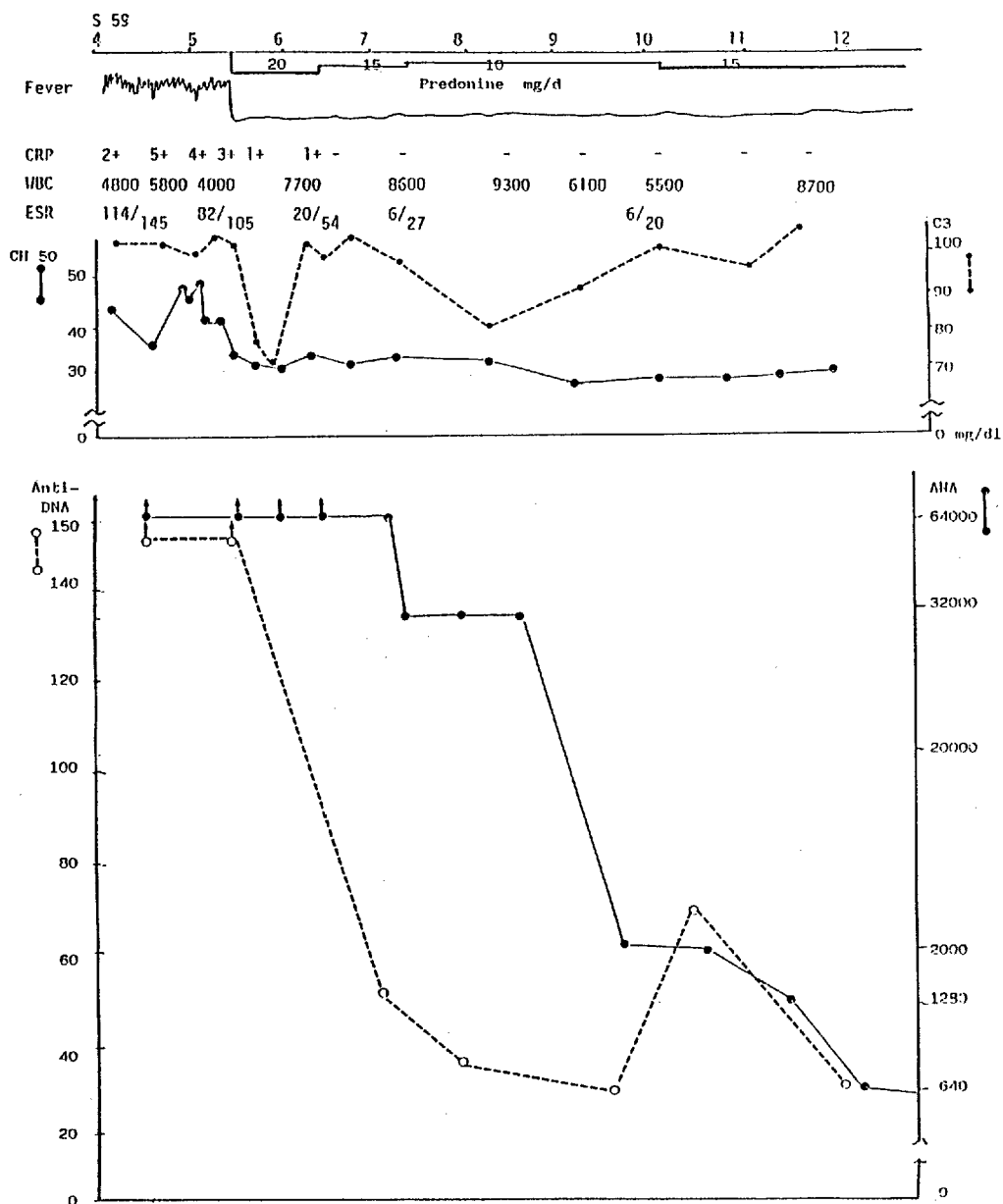


表3 Anticonvulsant-induced antinuclear antibodies (ANA) : asymptomatic cases

| No. | Sex | Age | Diagnosis          | Drug                 | ANA | C 3 | C 4 | IgG (mg/dl) | Outcome(ANA)* |
|-----|-----|-----|--------------------|----------------------|-----|-----|-----|-------------|---------------|
| 1   | F   | 13  | petit mal          | ESH CZP              | ±   | 75  | 23  | 997         | -             |
| 2   | F   | 17  | petit mal          | ESH PB               | ±   | 81  | 38  | 1213        | -             |
| 3   | F   | 13  | grand mal          | ESH PB CBZ           | +   | 87  | 27  | 1812        | +             |
| 4   | M   | 17  | petit mal          | CBZ (ESH)            | ±   | 69  | 23  | 956         | -             |
| 5   | F   | 19  | tuberous sclerosis | PHT PB VPA CZP (ESH) | +   | 76  | 27  | 2927        | +             |
| 6   | M   | 10  | forcal seizure     | PHT PB CBZ           | ±   | 67  | 27  | 1150        | -             |

\* 1-2years follow up

め (15%), 非ESM服用群では3/237 (1%)であった。PB, Valproic acid, PHT単独例での陽性者はなく, PHTを含む多剤服用者で2/110 (1.8%)であった (表2)。これらの無症状・抗核抗体陽性者は過去のESM服用既往を含めると, 6例中5例でESMの関与が認められた。陽性者のうち2年後に陰性化し, その後抗核抗体が検出されない例が4例みられ, 残り2例で20倍陽性が続いている (表3)。

## 考 按

抗けいれん剤によるlupus-like syndromeは, PHT, TMO, ESMに起因する例が多いが, 最近本邦でのESM服用に伴う症例の報告が相ついでいる。

詳細な記載のある症例のうち, 欧米8例, 本邦8例と自験例2例の臨床所見を比較した (表4)。ESM単独例は自験例を含め2例にすぎず, PBとの併用またはPB+PHTとの併用例が多い。PB併用によりESM血中濃度の上昇をきたしやすいことが報告されており (PBによるlupus-like syndromeの症例はみられていないが), 注意を要すると考えられる。

臨床像はARAの診断基準項目でみると, 蝶形

紅斑, 関節炎が60%と最も多く, 他は胸膜炎2例, 腎合併1例にすぎない。けいれんは本邦10例中7例が小発作であり, ループス症状の活動性とけいれん発作は平行していない。SLEでのspike & wave complexは報告されておらず, 臨床経過からも発作をSLEの一症状としてはとらえがたい。その他, 発熱リンパ節腫脹が約半数にみられる。Raynaud現象を主体とする例が4例 (22%)あり, 発熱や血沈亢進を欠いている。補体の低下はSLEに比して少ないとされるが, 8/18 (44%)に低下が認められている。一般にSLEで上昇しないCRPが, 本邦の10例中3例で3(+)以上に亢進しており2(+)を加えると5例と半数を占め, 全例に発熱, リンパ節腫脹を伴っている。

治療に関して, Beerninkらは薬剤中止後すみやかに症状の改善を認めているが, 自験例を含め症状, 検査所見よりpredonine治療を要した例は13/18 (72%)におよんでいる。腎合併の一例では症状のコントロールが困難であり, 長期間の維持療法を要した例も報告されている。しかし, 本邦例での予後は良好であり, 治療後の再発例はみられていない。

抗けいれん剤服用中のepilepsy児の抗核抗体陽性率は, Singesenで20%, 大杉らでは13~15%

表4 Clinical and laboratory findings in patients with lupus-like syndrome

|                           | Reported cases |               |              | case 1 | Case 2 |
|---------------------------|----------------|---------------|--------------|--------|--------|
|                           | Japanese ( 8 ) | Singsen ( 5 ) | Others ( 3 ) |        |        |
| Anticonvulsants           |                |               |              |        |        |
| ESM                       | 1              | 2             |              | (+)    | +      |
| ESM+PB                    | 6              |               | 1            |        |        |
| ESM+PB+PHT                |                | 3             | 2            |        |        |
| ESM+PB+TMO                | 1              |               |              | +      |        |
| ARA criteria              |                |               |              |        |        |
| 1. Malar rash             | 4              | 5             | 2            | +      | -      |
| 2. Discoid lupus          |                |               |              | -      | -      |
| 3. Photosensitivity       |                |               |              | -      | -      |
| 4. Oral/nasal ulcers      |                |               |              | -      | -      |
| 5. Arthritis              | 4              | 3             | 3            | +      | +      |
| 6. Pleurisy/pericarditis  |                | 2             |              | -      | -      |
| 7. Renal disease          |                | 1             |              | -      | -      |
| 8. Psychosis/seizure      | (8)            | (5)           | (3)          | (+)    | (+)    |
| 9. Hematological abnorm.  | 4              |               | 3            | -      | -      |
| 10. Immunological abnorm. | 8              | 5             | 3            | +      | +      |
| 11. ANA                   | (6)            | (5)           | (3)          | (+)    | (+)    |
| Other findings            |                |               |              |        |        |
| Fever                     | 3              | 5             | 1            | -      | +      |
| Lymphadenopathy           | 3              | 3             | 1            | -      | +      |
| Hepatosplenomegaly        | 2              |               | 2            | -      | -      |
| Raynaud phenomenon        | 3              |               |              | +      | -      |
| Hypocomplement            | 4              | 3             |              | +      | -      |
| CRP positive ( 3 mm)      | 2              |               |              | -      | +      |
| Therapy                   |                |               |              |        |        |
| Predonine                 | 5              | 3             | 3            | +      | +      |

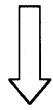
と報告されている。PHTでは従来50~60%の報告があるが、小児期のPHTによる陽性率は、大杉らによると、有意の増加を認めておらず、自験例でも同様であった。これらの無症状、抗核抗体陽性者の follow-up では、Singsen らは10カ月後に4/14(約30%)で抗核抗体が消失し、持続陽性例も全く無症状であったと報告している。自験例の2年以上の follow-up でも4/6(66%)は抗核抗体が検出されなくなり、持続陽性例での発症を認めておらず、抗核抗体陽性と lupus-like syndrome

発症との間には、さらに別の要因の関与が必要と考えられる。

## 結 語

1. 全く症状を異にしたESMによる lupus-like syndrome の2症例の臨床・検査所見について報告した。

2. 抗けいれん剤服用中の小児 epilepsy 258例中、ESM服用群は15%に抗核抗体陽性であったが、非ESM服用群は1%にすぎなかった。



## 検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



抗けいれん剤による薬剤誘発 1upus - like synd-rome は比較的稀な疾患であるが,小児期では主に Ethosuximide(ESM)が関与している例が多い。

ESM 投与中に発症した 1upus-like syndrome<sup>2</sup> 症例を報告し,臨床所見,治療経過について既報告例と比較検討を行った。さらに,抗けいれん剤服用中の小児 epilepsy<sup>258</sup> 名について,抗核抗体出現率を検討した。