

## AADC 欠損症におけるロチゴチンパッチの有用性の検討

研究分担者 加藤 光広 山形大学医学部附属病院 小児科講師

### 研究要旨

AADC 欠損症の兄妹 2 症例に対し、ドパミン受容体作動薬の経皮吸収型製剤ロチゴチンパッチを使用し、有用性を検討した。2 例とも乳児期から異常眼球運動とジストニア発作を週に数回起こし、重度発達遅滞を呈し、髄液 HVA、5HTAA、MHPG の低値、L-DOPA の高値を示した。成人量の 1/4 量を基準に、ロチゴチンパッチ 1.125mg / 日から開始し、2-4 週間毎に症状と副作用を確認しながら漸増し、9mg を越えないように調整した。症例 1 で傾眠、症例 2 で軟便がみられたが、一過性に消失した。症例 1 では発作間隔の拡大と発作時間の短縮効果を認めた。しかし、増量により発作回数は悪化し、減量で改善した。症例 2 では発作平均回数に変化はなかったが、発作間隔が不規則になった。AADC 欠損症の小児例に対してロチゴチンパッチは安全に使用できた。1 例では発作抑制効果がみられ有効であったが、適量の調節が必要である。

### A . 研究目的

AADC 欠損症は、芳香族アミノ酸脱炭酸酵素 Aromatic amino acid decarboxylase (AADC) の機能低下により多様な神経症状をきたす難治性の疾患である。国内での確定診断例はこれまでのところ 3 家系 4 例のみと非常に稀だが、診断のためには髄液のモノアミン代謝物質の測定が必要であり、通常の一般検査では診断されないため未診断例が多いと推定される。AADC の酵素作用によって、5 水酸化トリプトファンがセロトニンに、L-DOPA がドパミンに変換されるため、AADC 欠損症ではセロトニンとドパミンの 2 系統のモノアミン系神経伝達物質の産生が著明に低下する。症状としては、発達遅滞、ジストニアを主体とする錐体外路徴候、発作性異常眼球運動、発汗や皮膚発赤などの自律神経症状、神経過敏、睡眠障害をきたし、多くは重度の発達障害を示し、座位も不可能なことが多い。治療はドパミンが低下するパーキンソン病に準じるが、パーキンソン病治療の中核となる L-DOPA は、AADC 欠損症ではドパミンに変換されないため無効であり、ドパミン受容体作動薬や MAO 阻害剤、AADC の補酵素であるビタミン

B6 が使用される。しかし、効果は限定的であり、より効果的な治療法の開発が求められる。

AADC 欠損症の症状の特徴として日内変動が認められる。これは、睡眠によってジストニアや異常眼球運動などの発作症状が改善し、覚醒時間が長くなると発作が起きてくる。パーキンソン病ではドパミン受容体の間欠的刺激により不随意運動が発現することが知られており、同様の機序で起きている可能性がある。最近、本邦において経皮吸収型製剤のドパミン受容体作動薬（ロチゴチンパッチ）が販売開始された。ロチゴチンパッチは、ドパミン受容体刺激の日内変動を少なくし、パーキンソン病において運動能力および日常生活動作を改善し、進行期のオフ時間を短縮する特性があり、AADC 欠損症の発作症状に対しても有効な可能性がある。AADC 欠損症の兄妹 2 症例に対してロチゴチンパッチを投与し、治療効果を検討した。

### B . 研究方法

対象：AADC 欠損症の兄妹 2 例。

症例 1（兄）：14 歳男児。軽度の仮死出生があ

り、生後から体動が少なく啼泣は微弱で、1週間経管栄養を必要とした。生後3か月から異常な眼球運動が週に数回認められるようになり、ジストニアも発作性に認められるようになった。当初てんかん発作が疑われたが、脳波には異常なく、頭部MRIも正常であった。3歳時の髄液検査で5-HIAA <1.0 ng/ml (17-116), HVA 5.7 ng/ml (28-200), MHPG <1.0 ng/ml (6.5-51), L-DOPA 13.6 ng/ml (<2.0)と特徴的变化を示し、AADC欠損症と診断された。

症例2(妹): 12歳女児。生後1か月から異常な眼球運動を示し、生後3か月から2-3時間続く発作性の全身筋緊張低下を来し、兄と同病が疑われ、兄と同時期に生後6か月で髄液検査が行われ、5-HIAA <1.0 ng/ml (17-116), HVA 12.2 ng/ml (28-200), MHPG <1.0 ng/ml (6.5-51), L-DOPA 27.4 ng/ml (<2.0)と特徴的变化を示し、AADC欠損症と診断された。

方法: 成人量の1/4量(開始時の体重は症例1が27.9kg、症例2が26kg)を基準に、ロチゴチンパッチ1.125mg/日から開始し、2-4週間毎に症状と副作用を確認しながら漸増し、9mgを越えないように調整した。他の投与薬(症例1は、フルボキサミンマレイン酸塩20mg、リン酸ピリドキサル Ca 234mg、葉酸8mg、ダントローレン Na 50mg、カルボシステイン 600mg、塩酸ロペラマイド 0.6mg、水溶性アズレン 3mg 乳酸菌製剤 2g。症例2は、リン酸ピリドキサル Ca 179mg、葉酸7.5mg、カルボシステイン 600mg、乳酸菌製剤 2g、およびプロチゾラム 0.25mg 不眠時屯用)は原則として変更しないようにした。

(倫理面への配慮)

山形大学医学部倫理委員会の承認を受け(平成22年1月18日 第137号)保護者から治療に対する同意を得た。

### C. 研究結果

症例1。当初2週間は眠気が強かったが、その後は消失し、経過中嘔吐や吐き気はなかった。発作開始前は3日に1回発作が起きていたが、ロチゴチンパッチ貼付開始2か月後に4.5mgに増量したところ、1週間に1回に発作が減少した。また、

発作が起きても眠れるようになり、発作自体も軽くなった。4か月後に9mgに増量したところ、発作が3日間連続して出現し増悪したため、6.75mgに減量し、再び発作間隔は1週間に1回に減少した。6か月经過時点で、体重は29.2kgに増加し、発作以外の神経症状に変化はみられなかった。貼付部位の発赤はなかった。

症例2。投与開始前の異常な眼球運動とジストニア発作は2-3日に1回規則的に起きていた。投与3か月後、ロチゴチンパッチ4.5mgで発作には変化がなく一過性に軟便が出現したが改善したため5か月後から6.75mgに増量した。施設に短期入所時のみ不眠が強いため、ラメルテオン4mgを屯用で追加処方。6.75mgに増量後、発作の平均回数に変化はなかったが、4日おきだったり、3日間連続して、発作間隔が不規則になった。症例1が9mgで悪化したため、6.75mgで継続していたが、投与6か月後から9mgに増量し、現在経過観察中である。6か月经過時点で、体重は26.1kgとほぼ変化なく、発作以外の神経症状に変化はみられなかった。貼付部位の発赤はなかった。

### D. 考察

症例1で傾眠、症例2で軟便がみられたが、いずれも一過性で消失し、2症例ともロチゴチンパッチは安全に使用可能であった。

症例1では発作間隔の拡大と発作時間の短縮効果を認め有効であった。しかし、増量により発作回数は悪化し、適量の調節が必要であった。増量により悪化した理由は不明だが、パーキンソン病ではロチゴチンパッチの過量投与により不随意運動等のドパミン受容体刺激作用に関連する症状の発現が予想されている。本例では嘔吐などの他の刺激作用はみられなかったが、AADC欠損症においても過剰なドパミン受容体刺激により発作が誘発された可能性がある。

症例2ではロチゴチンパッチの投与前後で発作平均回数に変化はなかったが、発作間隔が不規則になった。ロチゴチンパッチの影響も否定はできないが、施設への短期入所による不眠を繰り返しており、生活環境の変化による睡眠覚醒の日内リズムの変動に伴う影響が考えられる。経過中認

められた軟便や不眠はドパミン受容体刺激作用との因果関係は考えづらく、明らかな副作用はみられなかった。その一方、投与量の不足も考えられ、9mg への増量効果をみて有効性を判定する必要がある。

## E. 結論

AADC 欠損症の小児例に対してロチゴチンパッチは安全に使用できた。1 例では発作抑制効果がみられ有効であったが、適量の調節が必要である。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Saitsu H, Nishimura T, Muramatsu K, Kodera H, Kumada S, Sugai K, Kasai-Yoshida E, Sawaura N, Nishida H, Hoshino A, Ryujin F, Yoshioka S, Nishiyama K, Kondo Y, Tsurusaki Y, Nakashima M, Miyake N, Arakawa H, Kato M, Mizushima N, Matsumoto N: De novo mutations in the

autophagy gene *WDR45* cause static encephalopathy of childhood with neurodegeneration in adulthood. *Nat Genet* 2013;45(4):445-449, 449e441

### 2. 学会発表

- 1) 加藤光広：難治性てんかんの分子遺伝学．第 55 回日本小児神経学会学術集会シンポジウム．難治性てんかんの病態を探る－分子遺伝学、病理、免疫、代謝異常、画像、電気生理：大分 2013 年 5 月 30 日

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし