

症例報告

炭酸リチウムが奏効した反復性過眠症の1例

小川 朋子* 田川 朝子 橋本 律夫 加藤 宏之

要旨：反復性過眠症の38歳女性例を経験した。発症は26歳で、食欲不振と失禁をともなう高度の過眠のエピソードをくりかえした。過眠期に脳波の徐波化をみとめたが、間欠期脳波は正常で、過眠期の髄液オレキシン濃度も正常であった。炭酸リチウムを中止すると過眠期が頻発し、再開にて過眠発作は軽減した。反復性過眠症の治療は確立していないが、本例では炭酸リチウム療法が有効であったため報告する。

(臨床神経 2010;50:700-703)

Key words：反復性過眠症、クライネ・レビン症候群、炭酸リチウム

はじめに

反復性過眠症は、1日中眠り続ける状態が、数日から数週間にわたって続く過眠発作を年に数回くりかえす、きわめてまれな疾患である¹⁾。その中核群は、思春期に発症し、いちじるしい食欲亢進や性欲亢進をともなうクライネ・レビン症候群であるが^{2,3)}、過眠症状のみを呈する例や、月経に関連して過眠を生じた例⁴⁾などの報告もある。治療については様々な試みが報告されているが^{2,5,6)}、症例数の少なさもあり、確立したものはない。

今回われわれは、20代で発症した反復性過眠症の1例において、炭酸リチウム療法の有用性を経験したので報告する。

症 例

患者：38歳、女性

主訴：耐えがたい眠気

既往歴：子宮筋腫、鉄欠乏性貧血。

病歴：26歳頃より、年に2・3回、身体がだるく、数日間寝込んでしまうエピソードが出現するようになった。月経周期に関係なく、過労後に生じやすい傾向があった。28歳時に某精神科を受診。非定型うつ病と診断され、三環系抗うつ薬(アミトリプチリン)を処方されたが、エピソードは不変であった。31歳時、子宮筋腫による不正出血・高度貧血(Hb 5.8g/dl)のため、当院産婦人科よりホルモン療法を開始された。その後1カ月の間に2回、過眠のエピソードを生じ、2回目では飲食ができない状態のため、当院に入院した。

入院時現症：一般身体所見は165cm, 51kg, 血圧118/70 mmHg, 脈拍88/分, 体温36.6℃。結膜に軽度貧血をみとめたが、頸部・胸部・腹部・四肢に異常所見は無かった。意識は傾

眠状態で、覚醒刺激に対しては泣いて嫌がるような幼稚な態度がめだつたが、興奮や暴力傾向はみられなかった。筋トーンスは低下していたが、明らかな麻痺はなく、腱反射は正常で、病的反射をみとめなかった。感覚系には異常なく、尿失禁をみとめた。

検査所見：末梢血ではHb 9.6g/dl, MCV 77flの小球性低色素性貧血があったが、生化学検査、尿検査では異常をみとめなかった。甲状腺機能では、TSHは4.5mU/lとわずかに上昇していたが、T4 7.4μg/dl, T3 105ng/dlと正常範囲であった。髄液検査一般は異常なく、髄液オレキシン濃度は291pg/ml(正常：250~300)と低下をみとめなかった。HLA(ヒト組織適応抗原)検査をおこなったが、ナルコレプシーでみとめられるDR2, DQ1は陰性だった。過眠期の脳波検査において、基礎波のびまん性徐波化(6~7Hz)をみとめたが、間欠期の脳波は正常であった。頭部MRI検査(Fig. 1)では異常をみとめなかった。

経過：入院後は輸液のみにて、保存的に経過を観察した。1週間ほどで徐々に覚醒度が上がり、退院した。精神科医による診察では、異常をみとめなかった。くりかえす過眠のエピソードと、原因となる器質的疾患をみとめないことより、反復性過眠症と診断した。

患者はその後も過眠による入院をくりかえした。過眠発作のパターンはほぼ一定で、だるさを訴える1~3日ほどの前駆期の後、数日から10日間の過眠期に入る。この間は1日中眠っており、食事もとらず、排泄のためにおきこむことはなく失禁し、刺激を加えると不機嫌になって泣くが、刺激がなくなるとすみやかに入眠する。その後、昼間は覚醒し、食事や排泄は自力で可能だが、終日横臥している離脱期(2~3日)に入り、エピソードは終息する。反動的な睡眠時間の短縮期はみられず、ナルコレプシーにみられるような覚醒後の爽快感もみとめられなかった。食事の嗜好に変化はなく、性的逸脱行動がみ

*Corresponding author: 国際医療福祉大学病院 [〒329-2763 栃木県那須塩原市井口 537-3]

国際医療福祉大学病院神経内科

(受付日：2010年4月28日)

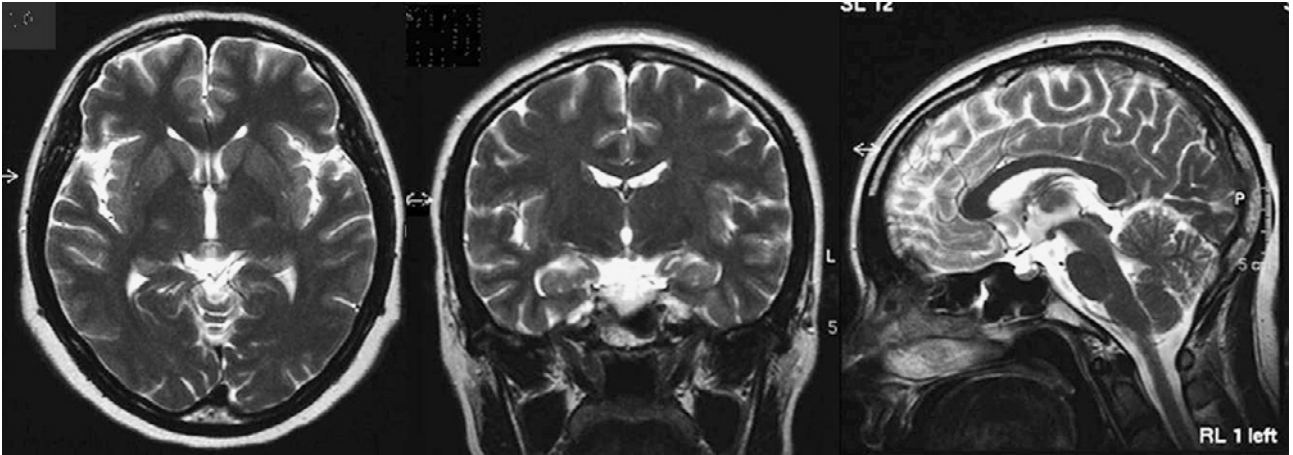


Fig. 1 Brain MRI (T2-weighted (axial & coronal & saggital, 1.5T; TR 4,700ms, TE 100ms) study) revealed no abnormality.

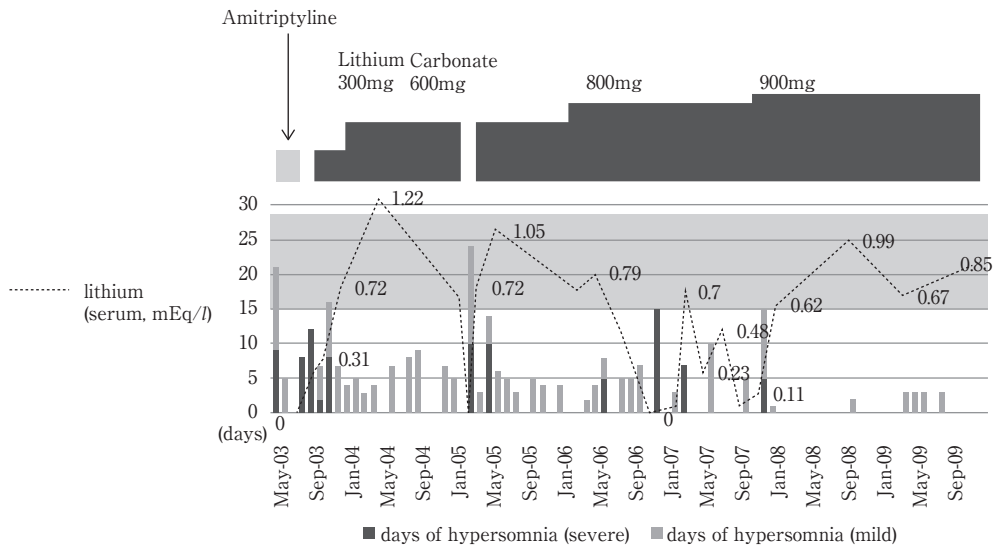


Fig. 2 Clinical course of hypersomnia and serum lithium concentration.

The dark and light bars indicate the days of severe and mild hypersomnia, respectively. The dashed line shows the course of serum lithium concentration. The shaded area shows the effective concentration of lithium.

られることはなかった。間欠期にはまったく異常はみとめず、通常の日常生活が可能であった。全期間を通して、睡眠時無呼吸症候群などの他の睡眠障害の合併はみとめなかった。

この7年間の経過を Fig. 2 に示した。入院治療を要した日数を高度の過眠、入院は要さないが家で寝込んでいた日数を軽度の過眠とした。まず子宮筋腫に対するホルモン療法を中止し、三環系抗うつ薬の服用は継続したが、毎月のように過眠発作が続いた。治療薬を炭酸リチウムに変更し、有効血中濃度(0.6~1.2mEq/L)を維持したところ重い過眠発作は消失した。しかし、2005年はじめに、リチウム誘発性の甲状腺炎を生じたため、炭酸リチウム投与を中止した。その直後より過眠発作が頻回になり、やむをえず甲状腺ホルモン補充療法を併

用しつつ、炭酸リチウムによる治療を再開した。その後、服薬コンプライアンスが乱れるたびに入院をくりかえしたが、この3年間は有効血中濃度が維持され、症状もコントロールされている。

考 察

反復性過眠症は、2日間から4週間におよぶ過眠の反復性エピソードを特徴とする¹⁾。過眠期には患者はほぼ一日中を眠って過ごし、食事や排泄の時にのみおき出す。意欲の減退や抑うつ気分、非現実感を訴えるが、間欠期には異常をみとめない。過眠期に過食や性欲亢進などの行動異常をとまうもの

はクライネ・レビン症候群 (KLS) と呼ばれ、報告数ももっとも多く、反復性過眠症の中核をなしている。KLS の発症は思春期が多く、男女比は約 2 : 1 と男性に多い³⁾。病因は不明であるが、約 4 割にインフルエンザなどの感染症の先行エピソードがあり、ヨーロッパの症例では HLA DQB1 *0201 との関連が強いことから、自己免疫機序の関与が考えられている⁷⁾。血液検査や髄液検査では異常をみとめず、過眠期の脳波検査では徐波化をみとめるとされている。剖検例は少ないが⁸⁾⁹⁾、視床下部や視床内側部における血管周囲のリンパ球浸潤をみとめた報告がある。通常は後遺症を残すことなく、平均 8 年ほどでエピソードは終息する。原因不明の一次性の KLS のほかに、脳腫瘍や脳血管障害などによる二次性の KLS も報告されており、そのばあいは発症年齢が高く、各エピソードの持続も長い傾向にある³⁾。

本例は、発症が 20 代後半と遅いことや行動異常をとまわらない点から、KLS としては非典型的である。また、初潮後数カ月以内に発症し、月経周期にもなって過眠のエピソードを反復し、ホルモン療法が有効な月経関連性過眠症⁴⁾という、反復性過眠症のまれな一亜型もあるが、本例は発症年齢や月経周期との関連、治療反応性の点で当てはまらない。その他の鑑別疾患として反復性うつ病性障害も挙げられるが¹⁰⁾、このばあいは自己喪失感や自殺企図などのうつ症状をとまない、また脳波の徐波化をみとめない点より否定的である。高橋¹¹⁾は日本人例 63 例を解析し、過食や行動異常をとまわらない過眠の症状のみを示す症例を第 1 群と定義し、過食などの異常行動をとまなう群を、第 2 群 KLS と分類しているが、第 1 群は、周期性傾眠症 (反復性過眠症) の中でもっとも典型的で症例も多い (63 例中 28 例) と報告した。本例もこの第 1 群に相当すると思われる。

さらに、代表的な過眠をきたす疾患であるナルコレプシーとは、過眠の状態の出現や持続、随伴症状においてまったくことなり、本疾患との鑑別は容易である。また、ナルコレプシーで高度に低下する髄液中のオレキシン濃度は、反復性過眠症では正常との報告が多く¹²⁾、本例でも過眠期の髄液オレキシン濃度に異常をみとめなかった。

これまでのところ、反復性過眠症の治療法に確立したものはない。過眠期の治療として中枢刺激薬を投与したばあいでは、メチルフェニデートで 20%、アンフェタミンで 71% の奏効率が報告されているが³⁾、後者は本邦では非合法薬である。過眠発作を防ぐ目的では、各種の抗痙攣薬や抗うつ剤が奏効したとの報告⁵⁾⁶⁾もあるが、リチウム製剤の有効性の報告が

もっとも多く、奏効率は 41% とのデータがある³⁾。本例でも炭酸リチウムを投与し、過眠発作は頻度・程度ともに軽減した。さらに、服薬コンプライアンスが乱れ血中濃度が低下するたびに、過眠発作の再発をみとめた点からも、同剤による治療の有効性が確認できた貴重な症例といえよう。

本論文の要旨は、第 192 回日本神経学会関東・甲信越地方会 (2010 年 3 月 6 日東京) で発表した。

謝辞：髄液オレキシン測定をおこなっていただいた、秋田大学精神科学教室准教授、神林崇先生に深謝いたします。

文 献

- 1) 吉田 祥. 反復性過眠症. 睡眠医療 2008;2:171-174.
- 2) 高橋康郎. クライネーレビン症候群 (反復性過眠症). 日本臨床 2008;66 (suppl 2):290-293.
- 3) Arnulf I, Zeitzer JM, File J, et al. Kleine-Levin syndrome: a systematic review of 186 cases in the literature. *Brain* 2005;128:2763-2776.
- 4) 渋井佳代. 月経関連過眠症. 日本臨床 2008;66 (suppl 2):294-297.
- 5) Itokawa K, Fukui M, Ninomiya M, et al. Gabapentin for Kleine-Levin syndrome. *Intern Med* 2009;48:1183-1185.
- 6) El Hajj T, Nasreddine W, Korri H, et al. A case of Kleine-Levin syndrome with a complete and sustained response to carbamazepine. *Epilepsy Behav* 2009;15:391-392.
- 7) Dauvilliers Y, Mayer G, Lecendreux M, et al. Kleine-Levin syndrome: an autoimmune hypothesis based on clinical and genetic analyses. *Neurology* 2002;59:1739-1745.
- 8) Carpenter S, Yassa R, Ochs R. A pathologic basis for Kleine-Levin syndrome. *Arch Neurol* 1982;39:25-28.
- 9) Fenzi F, Simonati A, Crosato F, et al. Clinical features of Kleine-Levin syndrome with localized encephalitis. *Neuropediatr* 1993;24:292-295.
- 10) 町田なな子, 塩塚慎一, 仙波純一. 10 日から 14 日間程度のうつ病エピソードを 1 カ月に 1 度反復した反復性短期うつ病性障害の 1 例. *精神科治療学* 2005;20:523-527.
- 11) 高橋康郎. 周期性傾眠症の臨床的研究. *精神神経誌* 1965; 67:853-889.
- 12) Dauvilliers Y, Baumann CR, Carlander B, et al. CSF hypocretin-1 levels in narcolepsy, Kleine-Levin syndrome, and other hypersomnias and neurological conditions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:1667-1673.

Abstract

A case of recurrent hypersomnia with excellent response to lithium carbonate

Tomoko Ogawa, M.D., Asako Tagawa, M.D., Ritsuo Hashimoto, M.D. and Hiroyuki Kato, M.D.

Departments of Neurology, International University of Health and Welfare Hospital

We report a 38-year old woman with recurrent hypersomnia, in whom lithium carbonate was effective in preventing hypersomnia attacks. After onset at 26 years, she complained of frequent and severe episodes of hypersomnia accompanied by anorexia and urinary incontinence. Electroencephalogram showed mild slowing during a hypersomnic period, but not during an asymptomatic period. The CSF orexin level was normal during a hypersomnic period. The effectiveness of lithium was confirmed because the symptoms recurred after its withdrawal and disappeared after its reintroduction. The treatment of recurrent hypersomnia has not been established although the effectiveness of lithium has been described in some cases. This report supports the importance of maintaining effective serum lithium levels in the treatment of recurrent hypersomnia.

(Clin Neurol 2010;50:700-703)

Key words: recurrent hypersomnia, Kleine-Levin syndrome, lithium carbonate
