

主論文の要旨

**Effectiveness of lacosamide in children and
young adults previously treated with
other sodium channel blockers**

〔他のナトリウムチャンネル阻害剤による治療歴のある
小児および若年成人でのラコサミドの有効性〕

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻
発育・加齢医学講座 小児科学分野

(指導：高橋 義行 教授)

鈴木 健史

【緒言】

新規抗てんかん薬(AED)であるラコサミド(LCM)は、他のナトリウムチャンネル阻害剤(SCB)と同様、焦点起始発作に有効である。LCMは他のSCBと異なり、ナトリウムチャンネルの緩徐な不活化を選択的に促進するという特徴的な作用機序を有する。カルバマゼピン(CBZ)、ラモトリギン(LTG)、フェニトイン(PHT)といった従来のSCBと比較して、LCMでは重症薬疹のような重篤な有害事象が少ないことや他剤との薬物相互作用が少ないことはよく知られている。一方でLCMと他のSCBの有効性の差異に関する報告は限られている。また、LCMを他のSCBと併用した時の有効性や忍容性の変化に関しては小児を対象とした報告に限っても結果が一貫していない。

本研究の目的は小児および若年成人のてんかん患者におけるLCMの有効性や忍容性に関して、1)以前に他のSCBが無効であった患者での有効性、2)他のSCBと併用して用いた場合の有効性や忍容性の変化、の2点に着目し明らかにすることである。

【方法】

対象

2016年8月から2019年10月に名古屋大学医学部附属病院を含む8病院の小児科でLCMによる治療を受けた30歳未満の症例を対象とした。下記項目に関して、後方視的に診療録を調査した。本研究は名古屋大学の生命倫理審査委員会による承認を受け実施された。

有効性評価

各症例で1)LCM開始前3か月、2)LCM内服開始後3か月、3)LCM内服開始後9-12か月の3つの期間での発作頻度を調査した。LCMの有効性については、1の期間と比較した2の期間での発作頻度の変化で短期有効性を、1の期間と比較した3の期間での発作頻度の変化で長期有効性を、それぞれ評価した。発作が50%以上減少した場合を有効、2や3の期間で発作が見られなかった場合を発作消失とし、長期有効性評価での有効例の割合を主要評価項目とした。

有害事象とその他の臨床情報

LCMの有害事象(眠気、ふらつき、皮疹など)の有無も調査を行った。その他に年齢、性別、頭部MRIの異常所見の有無、LCM以前に投与されたAEDの数、LCMと併用されたAEDの数と種類についての情報を収集し、これらがLCMの有効性や忍容性と関連するか検討した。過去に他のSCBでの治療歴がある症例では、LCMと同様に他のSCBに関する有効性、有害事象を調査した。適切に選択、使用された2種類以上のAEDで発作が消失しなかった症例を薬剤抵抗性てんかん症例と定義した。

統計解析

カテゴリ変数の比較にはFisherの正確検定を、量的変数の比較にはMann-Whitney

の U 検定を用いた。p 値 0.05 未満を統計学的に有意な差と考えた。

【結果】

対象となった症例

研究対象となった症例は 112 例(男性 61 例、女性 51 例)で年齢の中央値は 11 歳であった。薬剤抵抗性てんかんの定義を満たす症例は 72 例(64%)であった。LCM 以前に CBZ、LTG、PHT を使用されていた症例はそれぞれ 40 例、29 例、17 例であった。LCM は 23 例(21%)で 1 剤の SCB と、6 例(5%)で 2 剤の SCB と、それぞれ併用されていた。

ラコサミドの有効性

短期有効性評価では、58 例(52%)で 50%以上の発作減少がみられ、35 例(31%)で発作消失がみられた。長期有効性評価でも、LCM は 56 例(50%)で有効であり、32 例(29%)で発作は消失していた。薬剤抵抗性てんかんの症例では、短期有効性、長期有効性いずれの評価でも、有効例、発作消失例の割合は他の患者群に比較し有意に低かったものの($p<0.001$)、短期有効性評価で 9 例(13%)、長期有効性評価で 11 例(15%)では発作の消失がみられた。(表 1)

ラコサミドの忍容性

有害事象は 19 例(17%)でみられ、最も多くみられたのは眠気(11 例)であり、以下ふらつき、攻撃性増加が続いた。有害事象による内服の中止は 3 例であった。皮疹や血球減少、低 Na 血症などの有害事象はみられなかった。併用抗てんかん薬がある症例ではない症例に比較して有害事象の出現が多くみられた。(p=0.021)

他のナトリウムチャネル阻害剤との併用

LCM が SCB と併用されている症例では、短期有効性評価、長期有効性評価いずれも SCB 非併用症例と比較して有効例の割合が有意に低かった($p=0.002$ 、 $p=0.004$)。SCB1 剤との併用では 23 例中 8 例(35%)で 50%以上の発作減少がみられ、有害事象は 3 例(13%)と非併用群と同等であった。一方で、SCB2 剤と併用した 6 例では有効例はなく、有害事象が 2 例(33%)でみられた。(図 1)

他のナトリウムチャネル阻害剤が無効だった症例でのラコサミドの有効性

SCB で治療歴があり、LCM 以外のすべての SCB が無効であった症例は 33 例であった。このうち LCM が短期有効性評価または長期有効性評価で有効であったのはそれぞれ 10 例(30%)、6 例(18%)であった。これらの症例に年齢、性別、発作型などの共通した特徴は見られなかったが、11 例中 9 例が頭部 MRI で異常所見を認め、構造的病因によるてんかんであった。(表 2)

【考察】

本研究では、過去に他の SCB による治療が無効であった症例の一部(短期有効性評価で 30%、長期有効性評価で 18%)で LCM 投与により 50%以上の発作減少がみられた。他の SCB が無効で LCM が短期または長期いずれかの有効性評価で有効となった 11 例のうち 9 例では頭部 MRI で構造的病因(形成異常や虚血性病変など)を認めた。このような病変部でアストロサイトの過剰な活性化がてんかん原性と関連していることや、LCM がアストロサイトからの伝達物質の放出を抑制するのに対し CBZ ではこの効果がみられないことが過去に報告されている。以上から、LCM と他の SCB の有効性の違いにはナトリウムチャンネルの阻害様式だけでなく、アストロサイトの不活性化など他の因子が関連している可能性も考えられた。

LCM が他の SCB と併用された場合の有効性、忍容性の変化に関するこれまでの報告は結果が一致しておらず、有効性が同等で有害事象が増えるという報告や、有害事象が同等で有効性が低下するとする報告がある。本研究では SCB 併用群では非併用群に比較し LCM の有効例の割合が有意に低く、有害事象は両群間で有意差を認めないという後者と類似した結果となった。本研究は後方視的研究であり、LCM 処方の適応や開始量、増量の時期や 1 回の増量幅などは全て主治医の判断で行われているため、これらを事前に決定する前方視的研究との結果の乖離につながった可能性がある。

本研究では LCM 以前に 2 種類以上の抗てんかん薬で加療され発作が残存する症例の中で、LCM により 13%の症例で発作が消失し、38%の症例で 50%以上の発作減少がみられた。過抗てんかん薬の治療では第一選択薬で 50%、第二選択薬で 13%の発作消失がみられるが、第三選択薬以降で発作消失がみられるのは 5%に過ぎないと報告されている。LCM は他の AED と異なる作用機序を有しており、複数の AED で発作コントロール不良のてんかん患者においても一度投与を試みる価値があると考えた。

【結論】

LCM は過去に他の SCB が無効であった症例の中でも、一部で有効性を示した。LCM はこれまでの抗てんかん薬を異なる新規の作用機序を持つことから、薬剤抵抗性てんかんでも一度投与を試みる価値があると考えた。