

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 鈴木 健史

論 文 題 目

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)

論文審査担当者 名古屋大学教授

主 査 委員 中山 敦雄

名古屋大学教授

委員 勝野 雅央

名古屋大学教授

委員 木村 宏

名古屋大学教授

指導教授 高橋 義行

論文審査の結果の要旨

別紙 1-2

今回、小児および若年成人におけるラコサミド(LCM)の有効性や忍容性に関する検討を行った。他のナトリウムチャンネル阻害剤(SCB)での治療歴があり、投与された他の全ての SCB が無効であった症例の中で、短期有効性評価で 30%、長期有効性評価で 18%の症例が LCM 投与により 50%以上の発作減少を呈した。適切な抗てんかん薬 2 剤を使用されても発作が残存する「薬剤抵抗性てんかん」の症例の中でも、LCM 投与により 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。SCB 併用例では非併用例に比較し、有効性は低下し有害事象が増加した。特に 2 種類の SCB と併用された症例では、50%以上の発作減少を示した症例はなかった。LCM はこれまでの抗てんかん薬と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患者においても投与を試みる価値があると考えられた。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 一般に同一作用機序の抗てんかん薬を併用すると、発作抑制効果の増加に比し有害事象の増加が勝るため、抗てんかん薬の併用時は異なる作用機序の薬剤を選択することが多い。LCM はナトリウムチャンネルの遅い不活化を選択的に促進するという新規の作用機序を有するが、他の SCB は速い不活化、遅い不活化の両者を促進するため作用機序は部分的にオーバーラップしている。結果として他の SCB を併用している症例で LCM の有効例が少なかったものと考えられる。
2. 本研究は後ろ向きの観察研究であるため、基本的に薬剤選択は全て主治医の判断で行われている。前述の通り、一般的に抗てんかん薬治療の効果が不十分で併用療法を検討する場合、異なる作用機序を有する薬剤を選択することが多いが、本研究の中では LCM は 26%の症例で他の SCB との併用で投与開始されていた。LCM を含む SCB は焦点発作への有効性が高いことが知られており、焦点発作のみを有し 1 剤目の SCB が無効であった症例などで LCM が選択されたのではないかと予想される。
3. てんかん発作の出現する背景には、神経細胞における興奮>抑制というアンバランスが存在すると考えられる。抗てんかん薬の作用機序は相対的に過剰となった興奮を弱めるもの(SCB など)と相対的に不足している抑制を強める(ベンゾジアゼピン系など)に大別されるが、いずれの場合も結果として神経細胞に対して抑制的に働くこととなる。このため眠気は抗てんかん薬に広く共通して認められる有害事象であり、LCM 投与により眠気が生じるのもこのような機序によると考えられる。

本研究は実臨床の現場における、より有効で安全な抗てんかん薬治療を確立する上で、重要な知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士(医学)の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第	号	氏 名	鈴木 健史
試験担当者	主査 中山 敦雄		副査 ₁ 勝野 雅央	
	副査 ₂ 木村 宏		指導教授 高橋 義行	
(試験の結果の要旨)				
<p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none">1. 他のナトリウムチャンネル阻害剤併用例で有効症例が少ない機序について2. 他のナトリウムチャンネル阻害剤が不応だった場合の薬剤選択について3. ラコサミドも含めたナトリウムチャンネル阻害剤投与時の眠気について <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、小児科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				