

難治性てんかんに対するラモトリギンの有効性の検討 —小児例と成人例との比較—

東京女子医科大学医学部小児科学

イマイ カオル オオサワ マキコ
今井 薫・大澤真木子

(受理 平成25年6月24日)

The Efficacy of Adjunctive Lamotrigine Therapy for Refractory Epilepsy: A Comparison between Children and Adults

Kaoru IMAI and Makiko OSAWA

Department of Pediatrics, Tokyo Women's Medical University School of Medicine

We retrospectively evaluated the effects of adjunctive lamotrigine (LTG) therapy for refractory epilepsy in children (≤ 15 years of age) and adults (≥ 16 years of age) experiencing uncontrolled seizures, despite treatment with more than three antiepileptic drugs.

We studied 58 pediatric (M:F = 32:26) and 33 adult (M:F = 14:19) cases receiving LTG therapy in our hospital, from December 2008 through September 2009. The responder rate (RR: $\geq 50.0\%$ seizure reduction) was 50.0% in children and 27.3% in adults ($p = 0.035$).

As for generalized and focal epilepsy, RR was 50.0% for both epilepsy types in pediatric cases, but was only 35.7% in adult generalized epilepsy cases and 23.5% in adult focal epilepsy cases. Thirteen (22.4%) children, but no adults became seizure free.

Adverse events occurred in 17.2% (10/58) of pediatric cases and 9.1% (3/33) of adult cases.

These results indicate that adjunctive LTG therapy for refractory epilepsy is more effective in children than in adults.

Key Words: lamotrigine, efficacy, refractory epilepsy, children, adults

はじめに

ラモトリギン (LTG) は、1990年にアイルランドで初めて成人焦点性てんかんに対する add-on 療法薬として承認された抗てんかん薬 (AED) である。現在は、成人では 100 ヶ国以上、小児では 90 ヶ国以上で承認されており、併用療法薬または単剤療法薬として広く使用されている。幅広い有効スペクトラムを示すため、世界で最も使用されている新規 AED でもある。

最近では多数の新規 AED が承認され LTG はその一つである。これら新薬の中では LTG が日本での小児治験がいち早く行われた薬剤であり、2008 年 10 月に難治性てんかんに対する併用療法薬として成人および小児で承認、12 月に販売された。

日本国内では、小児例での LTG の有効性に関する報告はまだ少ない。今回、LTG の小児難治性焦点性てんかん (focal epilepsy : FE) と全般性てんかん (generalized epilepsy : GE) 症例に対してその有効性の評価を、成人症例と比較して後ろ向き調査を施行したので報告する。

対 象

2008 年 12 月～2009 年 9 月に東京女子医科大学病院小児科外来通院中で、3 剤以上の AED での治療でも発作が抑制されなかった小児難治性てんかん症例 (15 歳以下) のうち LTG 併用療法を行った 58 症例 (男 : 女 = 32 例 : 26 例 ; FE 16 例, GE 42 例) である。LTG 開始年齢は 1～15 歳、平均 8.9 歳 (SD : 4.1 歳、中央値 : 8 歳) である。

成人症例は、3剤以上のAEDでも発作が抑制されず、同期間中に同剤の併用療法を行った16歳以上の33症例（男：女=14例：19例）で、FE 17例、GE 14例、未決定てんかん2例である（Table 1）。LTG開始年齢は16～45歳、平均26.7歳（SD：7.6歳、中央値：25歳）である。なお、発作型分類は1981年の¹⁾、てんかんとてんかん症候群の分類は1989年の²⁾国際分類をそれぞれ用いた。

方 法

現在使用中のAEDにLTGを併用して、併用前2ヵ月間と、併用後で投与量が有効域に達して2ヵ月後の発作頻度や強さを比較して有効性を後ろ向き調査で検討した。

発作消失を含めて80%以上発作が減少した症例を著効(Excellent)、50%以上80%未満の発作減少した症例を有効(Good)、50%未満の発作減少症例を無効(Poor)、発作が増加した症例を悪化(Aggravated)、副作用で中止した症例を副作用(Adverse event)とした。

有効率(Responder Rate: RR)は、著効例と有効

例の合計とした。

なお、統計的な有意差検定にはカイ二乗検定を用いた($p < 0.05$)。

結 果

1. 症例

小児例は、FE 16例、GE 42例、成人例は、FE 17例、GE 14例、未決定てんかん2例で、成人例ではGEとFEがほぼ同比率であったが、小児例ではGEが有意に多かった($p = 0.041$)。

2. 症候群分類

小児例(58例)は、症候性全般てんかん Symptomatic generalized epilepsy (SGE)が50%と多く、次に症候性焦点性てんかん Symptomatic focal epilepsy (SFE)が21%、その他はLennox-Gastaut症候群(L-G syn)、潜因性全般てんかん Cryptogenic generalized epilepsy (CGE)、潜因性焦点性てんかん Cryptogenic focal epilepsy (CFE)、West症候群(West syn)、Dravet症候群(Dravet syn)、Doose症候群(Doose syn)、乳児ミオクロニーてんかん Myoclonic epilepsy in infancy (MEI)、非典型良性部分てんかん Atypical benign partial epilepsy in childhood (ABPE)であった。成人例(33例)は、SFEが52%と多く、次にSGEが24%、その他はL-G syn、Dravet synであった(Fig. 1)。

3. 効果

1) 小児例と成人例における有効率

(1) FEとGEでの比較

小児例において、全体(GEとFEの合計)では、

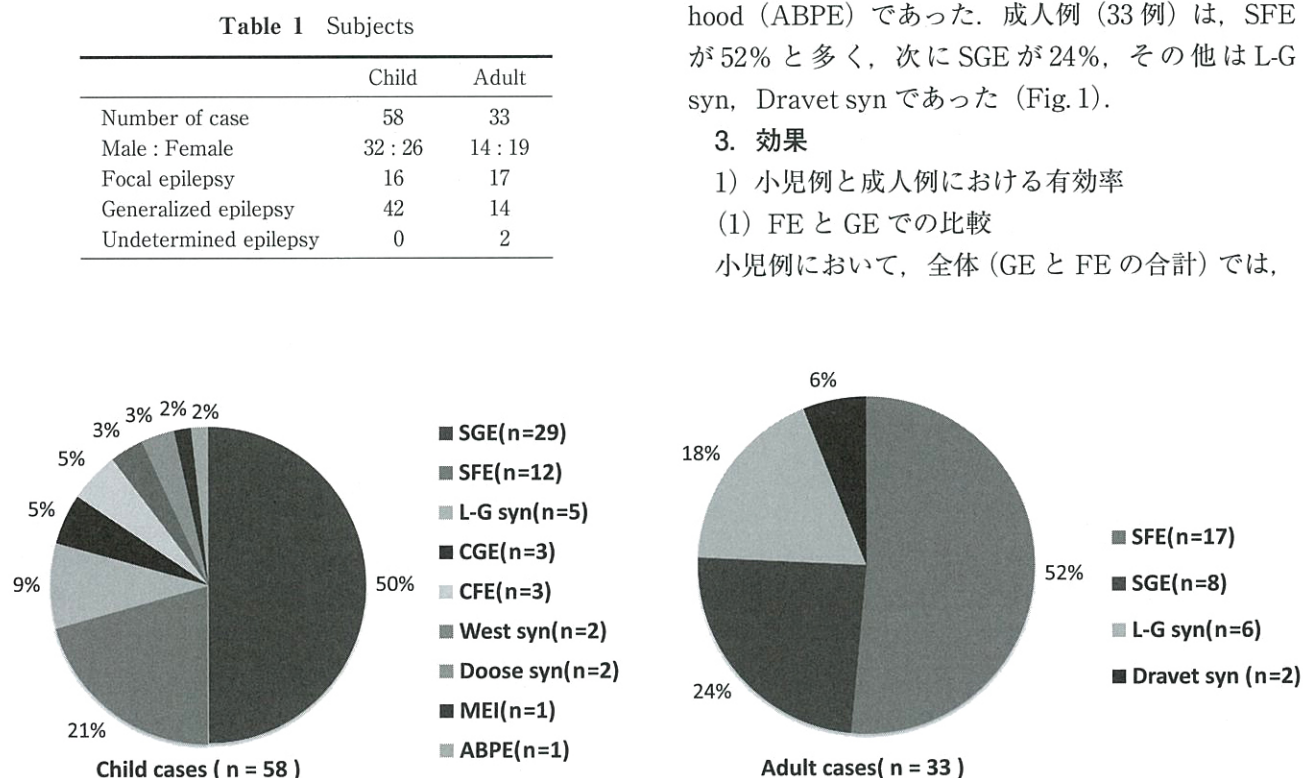


Fig. 1 Classification of epileptic syndrome in child and adult cases

SGE: Symptomatic generalized epilepsy, CGE: Cryptogenic generalized epilepsy, SFE: Symptomatic focal epilepsy, CFE: Cryptogenic focal epilepsy, L-G syn: Lennox-Gastaut syndrome, West syn: West syndrome, Doose syn: Doose syndrome, Dravet syn: Dravet syndrome, MEI: Myoclonic epilepsy in infancy, ABPE: Atypical benign partial epilepsy in childhood

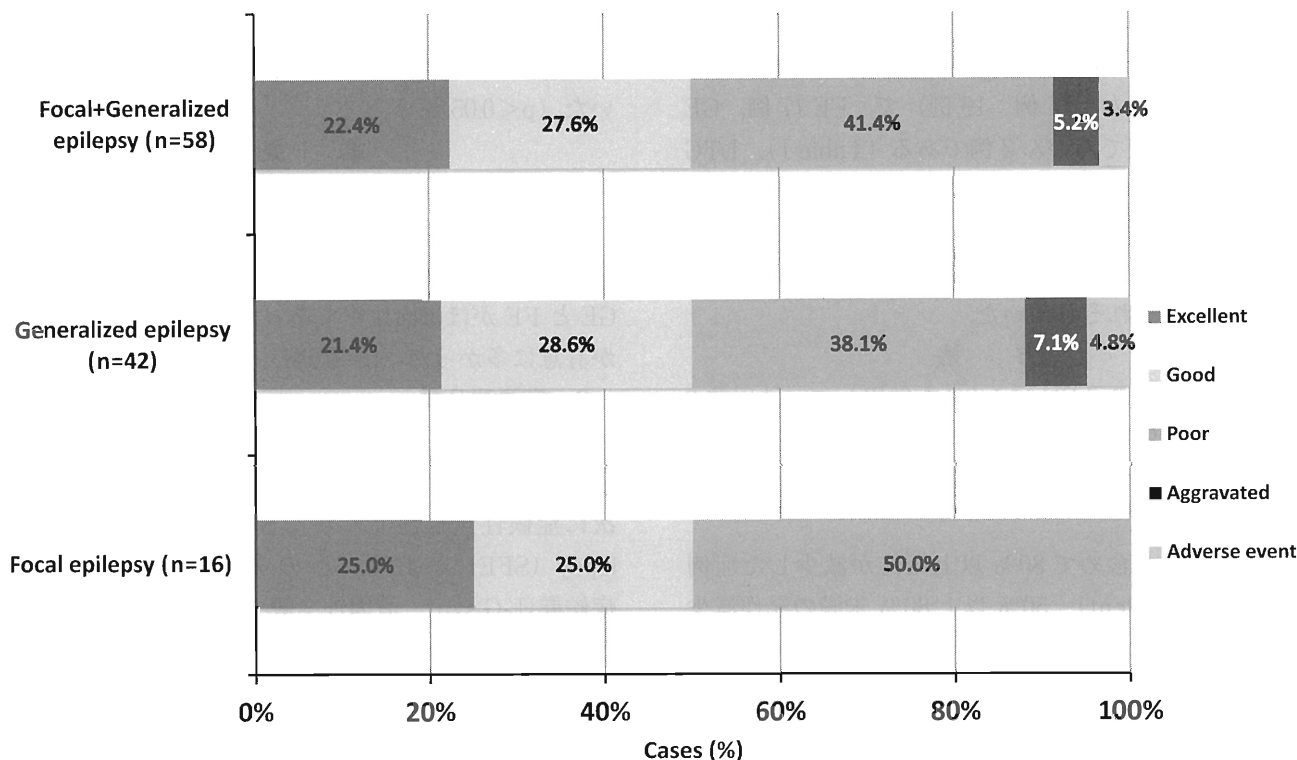


Fig. 2 Efficacy of LTG in child cases

著効 22.4%，有効 27.6%，無効 41.4%，悪化 5.2%，副作用 3.4% であった。次に GE のみでみると，著効 21.4%，有効 28.6%，無効 38.1%，悪化 7.1%，副作用 4.8% であり，FE のみでは，著効 25.0%，有効 25.0%，無効 50.0%，副作用は 0% であった。有効率は，GE と FE で各々 50.0%，両者に有効性が認められた (Fig. 2)。

成人例においては，全体では，著効 0%，有効 27.3%，無効 57.6%，悪化 12.1%，副作用 3.0% であった。次に GE のみでみると，著効 0%，有効 35.7%，無効 50.0%，悪化 14.3%，副作用 0% であり，FE のみでは，著効 0%，有効 23.5%，無効 64.7%，悪化 5.9%，副作用 5.9% であった。未決定てんかんは 2 例のみであったが，無効と悪化が各 1 例 (50.0%) であった。すなわち，成人では著効例はなく，有効率は，GE 35.7%，FE 23.5%，未決定てんかん 0%，全体で 27.3% であった (Fig. 3)。GE と FE には統計学的に有意差はなかった ($p=0.729$)。

有効率は，統計学的に小児例が成人例より有意に高かった ($p=0.035$)。

GE と FE における小児例と成人例の有効率の比較では，有意差が認められなかった ($p=0.233$, $p=0.536$)。

(2) てんかん症候群での比較

小児例では，SGE, CGE, SFE, CFE, L-G syn は各々，著効 13.8%，66.7%，16.7%，66.7%，40.0%，有効 31.0%，33.3%，25.0%，33.3%，40.0%，無効 44.8%，0%，58.3%，0%，20.0%，悪化 6.9%，0%，0%，0%，副作用 3.4%，0%，0%，0%，0% であった。

成人例では，SGE, L-G syn, SFE は各々，著効 0%，0%，0%，有効 25.0%，50.0%，23.5%，無効 62.5%，33.3%，64.7%，悪化 12.5%，16.7%，5.6%，副作用 0%，0%，5.9% であった。Dravet syn は無効と悪化が各々 1 例であった (Fig. 4)。

2) 著効例

13 例 (男：女=7 例：6 例) で，発作が完全に抑制された。全例小児例であり，小児例の 22.4%，全例の 14.3% に該当した。GE 9 例，FE 4 例と GE が多かった。症候群別では，SGE 4 例，CGE 2 例，L-G syn 2 例，SFE 2 例，CFE 2 例，MEI 1 例であった。発作型別では，主たる発作型は，強直発作 tonic seizure (tonic S)，てんかん性スパスム epileptic spasms (ES)，全般性強直間代発作 generalized tonic clonic seizure (GTCS)/全般性強直発作 (GTS)，非定型欠神発作 atypical absence (Aty absence)，姿勢強直発作 postural tonic seizure (Postural tonic S) が各々 2

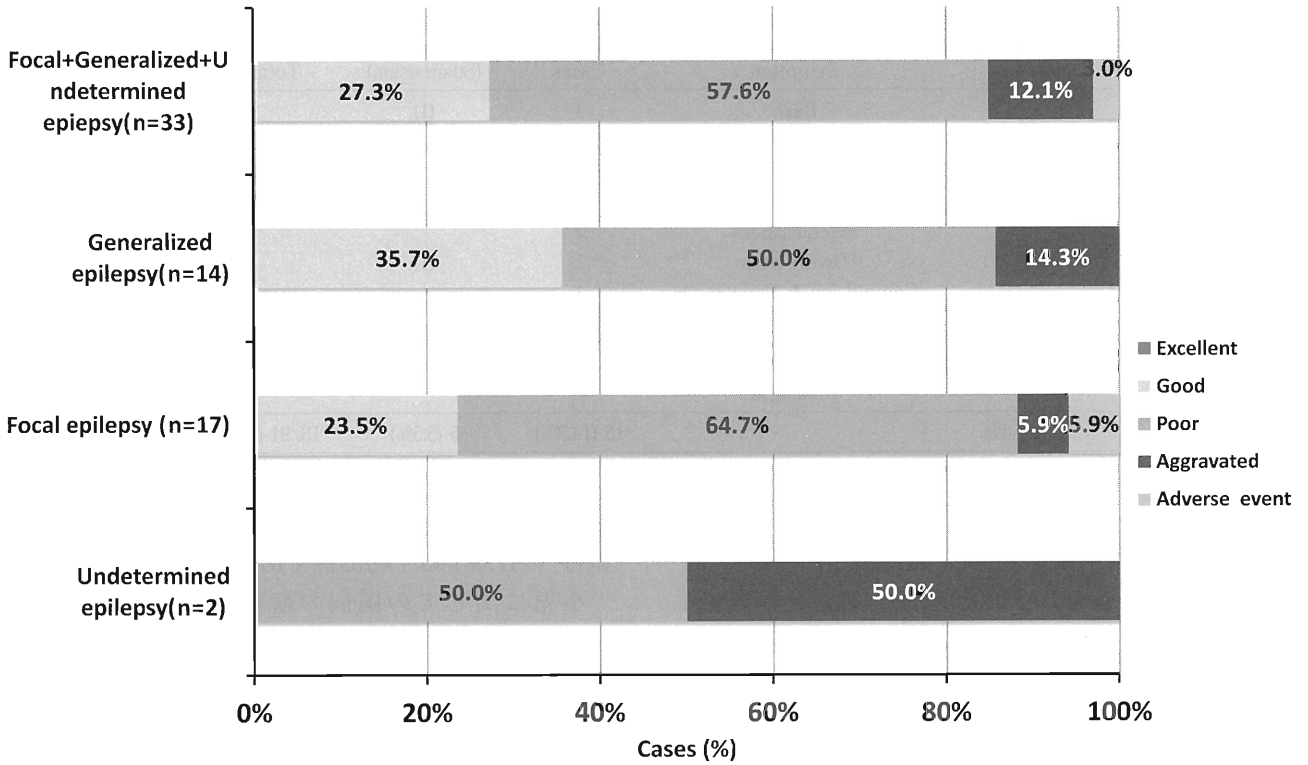
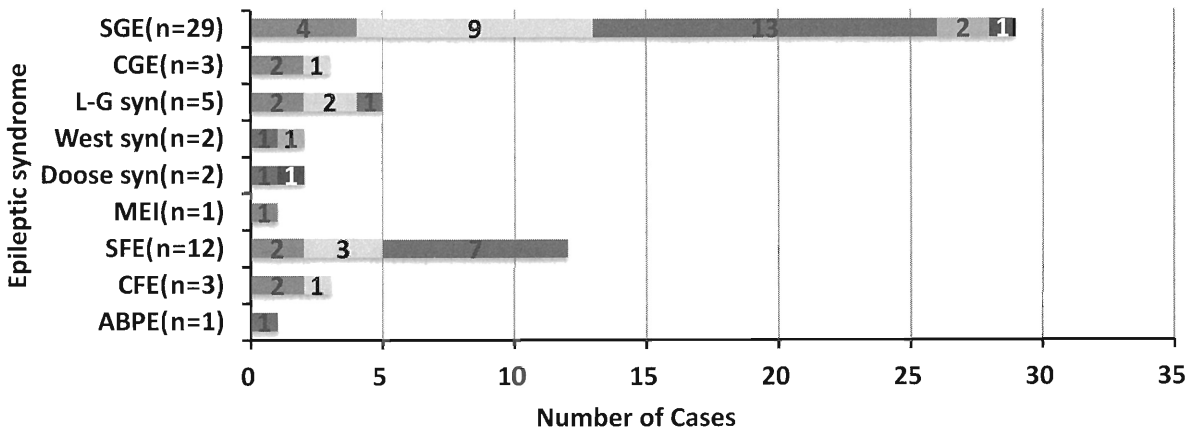


Fig. 3 Efficacy of LTG in adult cases

Child cases



Adult cases

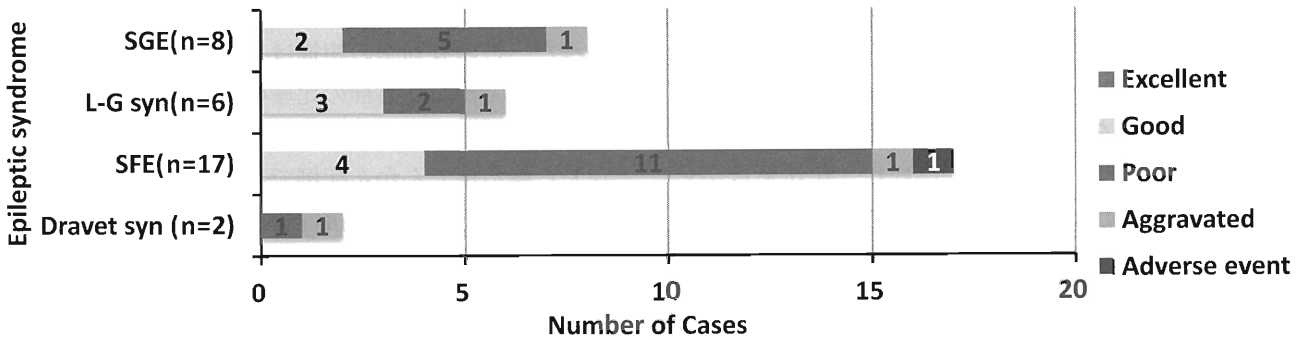


Fig. 4 Efficacy of LTG in epileptic syndrome in child and adult cases

Table 2 Adverse events in child and adult cases

	Symptom	Cases	(Suspension)	Total (%)
Child (n = 58)	Rash	1	(1)	10/58 (17.2%)
	Hypohidrosis	1		
	Appetite loss	1		
	Irritability	3	(1)	
	Sleeplessness	2		
	Drowsiness	1	(1)	
	Compulsion & Persistence	1		
Adult (n = 33)	Rash	1	(1)	3/33 (9.1%)
	Drowsiness	1	(1)	
	Dizziness	1		
Total (%)		13 (14.3%)	5 (5.5%)	13/91 (14.3%)

例, ミオクロニー発作 myoclonic seizure (MS), 向反発作 versive seizure (Versive S), 視覚発作 visual seizure (Visual S) が各々, 1例であった。5例は, 維持量以下で効果を示した。

4. 副作用 (Table 2)

合計13例(14.3%)に認められた。小児例では10例(17.2%)に認められ, 興奮, 不眠各2例, 発疹, 発汗減少, 食欲低下, 眠気, 脅迫・固執各1例であった。中止例は3例であった。いずれも中止後, 約1週間以内に消失した。成人例では3例(9.1%)に認められ, 発疹, 眠気, 眩暈各1例であった。中止例は2例であった。発疹は小児例, 成人例各1例であり, 中止後, 約1週間で改善した。

考 察

本研究では, 同一期間にLTG併用療法を行った難治性てんかん症例で同療法の有効性に関する後ろ向き調査を施行した。

1. 小児例と成人例との比較

成人に関する国内の研究では, 成人難治性てんかん176例を対象とした二重盲検プラセボ対照比較試験において, LTG群では, 最終全般改善度は有意に優れ, 部分発作, 特に二次性全般化発作に有意に効果があると報告されている⁹⁾。

海外の研究で, 成人難治性てんかんに対するLTG併用療法を検討した無作為二重盲検プラセボ対照比較試験10試験をまとめると, 発作頻度はプラセボ群に比較して17~59%減少しており, 有効率は7~67%であったと報告されている⁹⁾。また, 精神遅滞を伴う難治性てんかん67例についてのLTG追加療法において, 有効率は44.0%, 発作消失率は15.0%であったという⁹⁾。本研究では, 成人例では著効例はなく有効例のみの有効率は27.3%で, Fitton Aらの

報告⁹⁾の有効率の平均的値であった。

小児に関しての国内の研究では, ゴニサシド(ZNS)を対照とした難治性てんかんに対する単盲検比較試験で, FEに対してはZNSと同等であるが, GEに対してはLTGが有意に有効であり, L-G synに対しても有意に優れていると報告されている⁶⁾。また, 難治性てんかん15例において有効率が40.0%であり, 成人で30.7%(4/13例)小児で100%(2/2例)との報告もある⁷⁾。

海外の研究では, 小児難治性GEにおける無作為二重盲検プラセボ対照比較試験にてLTG群が有意に優れていた⁸⁾⁹⁾。LTG追加療法の長期効果の研究では, 48~144週の期間で73.0~23.8%で有効性が持続したと報告されている¹⁰⁾。

小児難治性てんかん285例に対してLTG追加療法の有効率は34.0%で, 特に欠神発作に有効であったとされる¹¹⁾。13歳未満の小児難治性てんかんに対するLTG併用療法の6試験をまとめた報告では, 有効率は34.0%, 全発作型に有効であるが, やはり定型および非定型欠神発作に有効であったとされる¹²⁾。

本研究では小児例における有効率は50.0%と過去の報告よりやや高めであり, 有効率は小児例が成人例より有意に高く(p=0.035), 悪化は成人例に多かった。この有効率の相違は, 小児例と成人例の対象に各てんかん症候群の比率の違いがあること, また, 本研究での成人例はすべて小児期発症で成人に達した難治性てんかん症例であり, 小児例よりも罹病期間が長く, 治療抵抗性の症例が多かったためとも考えられる。すなわち, 本研究における成人難治性てんかん症例が, 小児期の時点でLTG併用療法を開始できれば, 発作が抑制される症例がより多くみられる可能性が示唆される。

2. FE と GE の比較

FE と GE の有効性についての報告は多くみられる^{11)13)~18)}。15~50歳の難治性 GE に対する二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験では、GTCS と欠神発作に対しての有効率は各々、50.0%、33.0% と有意に高く¹³⁾、また、GTCS (117例) に対する無作為二重盲検プラセボ比較試験では、LTG 群の有効率は 72.0% でプラセボ群の 49.0% より有意に高いという報告もある¹⁴⁾。

難治性 FE に対する二重盲検プラセボ比較試験では、複雑部分発作と二次性全般化発作に有意に優れており、単純部分発作と全般発作には有意差はなかったと報告されている¹⁵⁾。

小児に関しては、小児 FE 201例においてプラセボ対照比較試験での有効率は、LTG 群は 42.0% でプラセボ群の 16.0% に比較して有意に高く、二次性全般化発作でも同様であるという報告がある¹⁶⁾。1~24ヵ月の乳児 FE における無作為二重盲検プラセボ対照試験では、有効率は 53.0% で発作消失は 23.0% で認められたとされる¹⁷⁾。小児難治性てんかん 50例の LTG 追加療法にて、5例は発作消失、16例は有効で、欠神発作と複雑部分発作に有効、GTCS、MS には無効、L-G syn は 8例中 3例に有効であったとの報告がある¹⁸⁾。小児難治性てんかん 285例の LTG 追加療法において、有効率が部分発作 31.0%、全般発作 30.0%、特に、欠神発作に有効であるとの報告もある¹¹⁾。

本研究では、小児例での GE と FE の有効率はともに 50.0% であり、悪化は GE で 7.1%、FE では認めなかった。GE と FE の両者に有効性が認められた。成人例では、著効例はなく、GE・FE の有効率は各々 35.7%、23.5% であり、統計学的には有意差はなかった ($p=0.729$)。

また、GE と FE における小児例と成人例における有効性の比較では有意差が認められなかった ($p=0.233$, $p=0.536$)。

3. てんかん症候群の比較

本研究では、SGE での有効率は、小児例 44.8%、成人例 25.0% であり、CGE は、小児例のみで症例数は少ないが、100% (3/3例) であった。SFE の有効率は、小児例 41.7%、成人例 23.5% であった。CFE は、小児のみで症例数は少ないが、100% (3/3例) であり、潜因性てんかんに効果がみられた。

L-G syn においては、大田原らの報告でも ZNS より効果があったと報告されていることは前述したが⁶⁾、二重盲検プラセボ比較試験で有効率は LTG

群、プラセボ群は順に 33.0%、16.0% と LTG 群が有意に高く¹⁹⁾後ろ向き調査では、53.0% (8/15例) の有効率であったとの報告がある²⁰⁾。本研究でも、症例数は少ないが、小児例 80.0% (4/5例)、成人例 50.0% (3/6例) と高い有効率を認め、成人例での有効性も示唆された。

West syn においては、30例の検討で 30.0% の有効率が認められ、5例は発作消失した報告があるが²¹⁾、本研究では 2例のみで、無効と悪化であった。

Dravet syn においては、21例の検討で 17例が悪化、3例が不変、1例のみが有効であったとの報告があるが²²⁾、本研究では、小児例は含まれず、成人例の 2例のみで、無効と悪化であった。また、MEI は 1例のみであったが著効であった。

若年性ミオクロニーてんかん (JME) においては 29例において、MS、GTCS、欠神発作について、各々 58.0%、56.0%、38.0% の有効率であるという報告があるが²³⁾、本研究では JME 例は含まれていなかった。

小児欠神てんかんと診断された新患者 54例で、24週後に 89.0%、32週後に 80.0% で発作が消失したとの報告があるが²⁴⁾、本研究では、難治性症例のみであり、治療反応性であることが多い欠神てんかん例は含まれていなかった。

4. 発作完全抑制症例の検討

14.3% (13/91例) で発作が完全に抑制された。すべて小児例であり、小児例の 22.4% (13/58例) であった。

小児 GE の 21.4% (9/42例)、小児 FE の 25% (4/16例) であり、5例は維持量以下の投与量で完全に発作抑制されたが、最大維持量にて完全抑制される症例もあった。てんかん症候群分類では、SGE 4例、CGE、L-G syn、SFE、CFE が各々 2例、MEI 1例であった。GE 例が多く、特に難治である L-G syn 症例が含まれていることが注目される。

発作型分類では種々の発作型がみられたが、各症例数が少なく評価は難しい。

5. 副作用

LTG の副作用で、特に問題になる重大な皮膚障害 (皮膚過敏症候群、Stevens-Johnson 症候群、中毒性皮膚壊死症) は少なく、軽微な斑状丘疹で経過することが多い。小児例と成人例ともに傾眠、浮動性眩暈、肝機能障害などが挙げられているが、軽微なものが多いといわれている。

今回の報告では、小児例では 17.2% (10/58例)、成人例では、9.1% (3/35例)、全体では 14.3% (13/

91例)にみられた。皮膚障害は小児例，成人例各1例のみであり，内服は中止したが，重大皮膚障害には至らなかった。LTGの併用開始時の初期用量は，規定されている用量での漸増方法に従い維持量まで増量しており，副作用が少なかったと考えられる。

結 語

LTGの小児難治性FEとGE症例に対する有効性を，後ろ向き調査で成人例と比較検討した。小児例が成人例より有効率が有意に高く，かつ，著効例は小児例のみであった。

今後，てんかん症候群別の前向き調査による比較研究や，LTGの各発作型，各てんかん症候群に対する有効性の検討が必要である。

本論文の要旨は，第44回日本てんかん学会（岡山，2010年）にて発表した。

利益相反公表に該当なし。

文 献

- 1) Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy: Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* **22**: 489-501, 1981
- 2) Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy: Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* **30**: 389-399, 1989
- 3) 村崎光邦, 八木和一, 稲見允昭: Lamotrigineの難治てんかんに対する二重盲検比較試験—プラセボを対照とした成人第III相比較試験. *臨床精神薬理* **11**: 117-134, 2008
- 4) **Fitton A, Goa KL**: Lamotrigine. An update of its pharmacology and therapeutic use in epilepsy. *Drugs* **50**: 691-713, 1995
- 5) **Mckee JR, Sunder TR, Finesmith R et al**: Lamotrigine as adjunctive therapy in patients with refractory epilepsy and mental retardation. *Epilepsy Behav* **4**: 386-394, 2003
- 6) 大田原俊輔, 飯沼一宇, 藤原建樹ほか: ラモトリギンの難治てんかんに対する単盲検比較試験—ゾニサミドを対照とした小児第III相比較試験. *てんかん研究* **25**: 425-440, 2008
- 7) 中山智博, 中山尚子, 兼松幸子ほか: 難治性てんかん15例に対するラモトリギンの使用経験. *小児科臨床* **63**: 2195-2201, 2010
- 8) **Eriksson AS, Nergårdh A, Hoppu K**: The efficacy of lamotrigine in children and adolescents with refractory generalized epilepsy: a randomized, double-blind, crossover study. *Epilepsia* **39**: 495-501, 1998
- 9) **Trevathan E, Keris SP, Hammer AE et al**: Lamotrigine adjunctive therapy among children and ado-

- lescents with primary generalized tonic-clonic seizures. *Pediatrics* **118**: e371-e378, 2006
- 10) **Duchowny M, Gilman J, Messenheimer J et al**: Long-term tolerability and efficacy of lamotrigine in pediatric patients with epilepsy. *J Child Neurol* **17**: 278-285, 2002
- 11) **Besag FM, Wallace SJ, Dulac O et al**: Lamotrigine for the treatment of epilepsy in childhood. *J pediatr* **127**: 991-997, 1995
- 12) **Besag FM, Dulac O, Alving J et al**: Long-term safety and efficacy of lamotrigine (Lamictal) in pediatric patients with epilepsy. *Seizure* **6**: 51-56, 1997
- 13) **Beran RG, Berkovic SF, Dunagan FM et al**: Double-blind, placebo-controlled, crossover study of lamotrigine in treatment-resistant generalised epilepsy. *Epilepsia* **39**: 1329-1333, 1998
- 14) **Biton V, Sackellares JC, Vuong A et al**: Double-blind, placebo-controlled study of lamotrigine in primary generalized tonic-clonic seizures. *Neurology* **65**: 1737-1743, 2005
- 15) **Boas J, Dam M, Friis ML et al**: Controlled trial of lamotrigine (Lamictal®) for treatment-resistant partial seizures. *Acta Neurol Scand* **94**: 247-252, 1996
- 16) **Duchowny M, Pellock JM, Graf WD et al**: A placebo-controlled trial of lamotrigine add-on therapy for partial seizures in children. Lamictal Pediatric Partial Seizure Study Group. *Neurology* **53**: 1724-1731, 1999
- 17) **Piña-Garza JE, Levisohn P, Gucuyener K et al**: Adjunctive lamotrigine for partial seizures in patients aged 1 to 24 months. *Neurology* **70**: 2099-2108, 2008
- 18) **Uvebrant P, Bauzienne R**: Intractable epilepsy in children. The efficacy of lamotrigine treatment, including non-seizure-related benefits. *Neuropediatrics* **25**: 284-289, 1994
- 19) **Motte J, Trevathan E, Arvidsson JF et al**: Lamotrigine for generalized seizures associated with the Lennox-Gastaut syndrome. Lamictal Lennox-Gastaut Study Group. *N Engl J Med* **337**: 1807-1812, 1997
- 20) **Donaldson JA, Glauser TA, Olberding LS**: Lamotrigine adjunctive therapy in childhood epileptic encephalopathy (the Lennox Gastaut syndrome). *Epilepsia* **38**: 68-73, 1997
- 21) **Veggiotti P, Cieuta C, Rex E**: Lamotrigine in infantile spasms. *Lancet* **344**: 1375-1376, 1994
- 22) **Guerrini R, Dravet C, Genton P et al**: Lamotrigine and seizure aggravation in severe myoclonic epilepsy. *Epilepsia* **39**: 508-512, 1998
- 23) **Schimschock JR, Hammer AE, Kustra RP et al**: Effects of Lamotrigine monotherapy in patients with newly diagnosed Juvenile Myoclonic epilepsy: An open-label study. *Current Therapy Research* **66**: 230-237, 2005
- 24) **Holmes GL, Frank LM, Sheth RD et al**: Lamotrigine monotherapy for newly diagnosed typical absence seizures in children. *Epilepsy Res* **82**: 124-132, 2008