症例報告

新規抗てんかん薬での paradoxical effect：レベチラセタムによる発作抑制効果が U カーブを示した 3 例の検討

井上　岳司[1)]　小林　勝哉[1)]　宇佐美清英[2)]　下竹　昭寛[1)]
井内　盛遠[2)3)]　酒井　達也[4)]　池田　昭夫[2)]*　髙橋　良輔[1)]

要旨：成人期難治焦点てんかんの併用療法としてレベチラセタム（LEV）を追加，paradoxical effect（PE，逆説的効果）を示した 3 例を経験した．62.5，250 mg/日と少量で追加，250 mg/日以下で漸増した．追加 6 か月以内 750，1,000 mg/日時点で発作は一旦減少（血中濃度：14.0，13.3 μg/ml），その後 1,000～2,500 mg/日（19.3～35.0 μg/ml）と増量，至適濃度内も追加 1 年以内に発作が増加した．LEV を最大効果発現時まで減量，発作は開始前以下に減少した．以上より，LEV を少量より開始漸増することで PE を示す一部の症例では抑制効果が U カーブを示す可能性を示唆した．

（臨床神経 2021;61:247-252）
Key words：抗てんかん薬，逆説的効果，血中濃度，焦点てんかん

はじめに

Paradoxical effect（PE，逆説的効果）は，抗てんかん薬開始により発作頻度が増加，もしくは新しい発作型が出現する現象を指し，既存の抗てんかん薬でも報告され[1)～4)]，ラモトリギン（LTG）などの新規抗てんかん薬においても PE の報告が散見される[5)～12)]．開始数か月以内の急速な増量で生じることが多いとされるが[5)6)]，本邦成人例での PE 出現の特徴についての報告は少ない．レベチラセタム（LEV）は，焦点発作に対する単剤療法も承認され，2018 年発行の日本神経学会の「てんかん治療ガイドライン」[13)]においても，少ない副作用，高い忍容性から第 1，2 選択薬として近年使用頻度が増えている新規抗てんかん薬の一つである．

今回，成人における難治焦点てんかんにおいて他の抗てんかん薬に加え LEV を追加し一旦発作は減少したが，LEV 漸増により既存発作型が増加し，減量により再度改善を認めた 3 例を経験した．

症例提示

PE の定義は，既報告の LEV，他の抗てんかん薬における PE の基準[1)2)5)～7)]を参考とし，（1）LEV 開始前のベースラインの発作頻度と比較し，LEV 追加により従来の発作型が増加もしくは新規の発作型が出現，（2）その際の LEV 用量は添付文書に記載の上限（3,000 mg/日）以下で，かつ血中濃度も至適濃度内（12～46 μg/ml[14)]）であり，抗てんかん薬の過量投与による逆説的中毒（paradoxical intoxication）[2)15)～17)]は除外した．

症　例

症例 1：44 歳女性，右利き
既往歴：精神遅滞なし．
現病歴：34 歳時非ヘルペス性辺縁系脳炎に罹患，罹患後 1 年間抗てんかん薬を内服，てんかん発作なく自己中断も 40 歳時より発作が出現した．発作型は，1）焦点非運動発作（focal aware non-motor seizure，以下 FNMS と略記）で，右肩や頸部から頭部へ血が上がるように感じる症状からなり持続は数分間，日単位で出現，および 2）焦点意識減損発作（focal impaired awareness seizures，以下 FIAS と略記）で，前兆なく意識減損と動作停止する症状で持続は数分間，週単位で出現，難治に経過した．

*Corresponding author: 京都大学大学院医学研究科てんかん・運動異常生理学講座〔〒 606-8507　京都市左京区聖護院川原町 54〕
1) 京都大学大学院医学研究科臨床神経学講座
2) 京都大学大学院医学研究科てんかん・運動異常生理学講座
3) 京都市立病院神経内科
4) 社会医療法人西陣健康会堀川病院内科
（Received October 2, 2020; Accepted November 12, 2020; Published online in J-STAGE on March 25, 2021）
doi: 10.5692/clinicalneurol.cn-001553

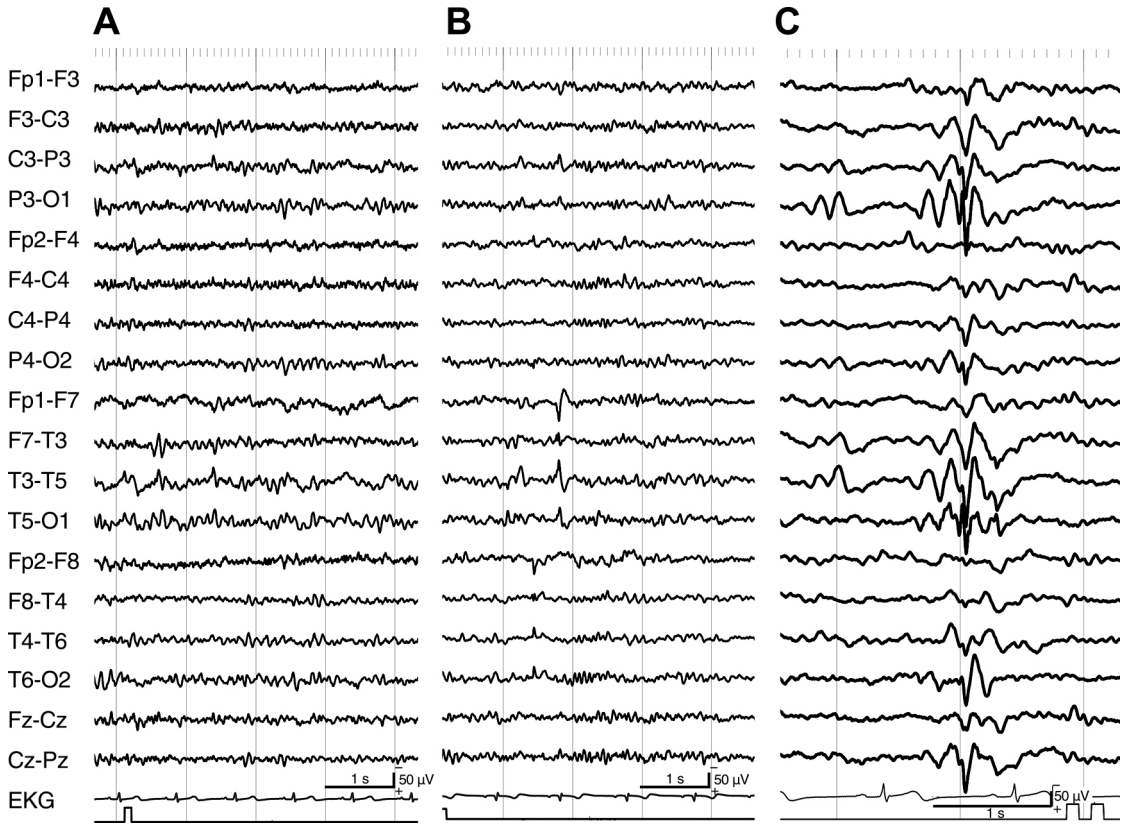

Fig. 1　Interictal electroencephalogram (EEG) findings of case 1 and 2.
A: Case 1: Left temporal intermittent rhythmic delta activity (TIRDA). B: Case 1: Spike-and-wave at left fronto-temporal. C: Case 2: Spike-and-wave at left occipital. (Recording settings: high frequency filter, 60 Hz; time constant, 0.1 s)

神経学的所見：異常なし.

検査結果：頭部 MRI で左海馬硬化と萎縮あり．脳波では左 fronto-temporal に temporal intermittent rhythmic delta activity（TIRDA）（Fig. 1A），同部位に棘波を認めた（Fig. 1B）.

経過：脳炎後遺症の症候性左内側側頭葉てんかんと診断，クロバザム 2.5 mg/日，ガバペンチン 100 mg/日に加え LEV を少量（62.5 mg/日）より開始，増量は 4 週間以上あけて 62.5～250 mg/日ずつ漸増した．LEV 追加 6 か月後の 1,000 mg/日の時に FNMS，FIAS ともに月単位へ減少，持続時間も短く発作の程度も軽くなった（以下 LEV 血中濃度：14.0 μg/m*l*）．その後 1,500 mg/日まで増量，LEV 追加 1 年後にかけ FNMS のみ日単位と LEV 開始前より増加（35.0 μg/m*l*），発作型は変わらず持続時間が短く群発傾向を呈した．LEV による PE と判断，875 mg/日まで漸減，FNMS の頻度は再び月単位まで減少した（15.5 μg/m*l*）（Fig. 2）.

症例 2：25 歳男性，右利き

既往歴：熱性けいれん 3 回，精神遅滞なし.

現病歴：16 歳時からしばしば焦点起始両側強直間代発作（focal to bilateral tonic-clonic seizure，以下 FBTCS と略記）を伴う FIAS が週単位で出現，難治に経過した.

神経学的所見：異常なし.

検査結果：頭部 MRI 正常，脳波では左後頭部に棘波を認めた（Fig. 1C）.

経過：左後頭葉てんかんと診断，バルプロ酸 1,200 mg/日，カルバマゼピン 800 mg/日に加え LEV を 250 mg/日で追加，2 週間以上あけて 250 mg/日ずつ漸増し 2 か月後の 1,000 mg/日の時点で発作頻度は月単位（0～2 回/月）以下まで減少，持続時間も短く，軽くなった（13.3 μg/m*l*）．その後 2,500 mg/日へ増量，LEV 追加 8 か月後にかけて発作が日単位に増加した（23.8 μg/m*l*）．発作型は LEV 開始前と同様も持続時間が短く群発傾向にあった．750 mg/日まで漸減し発作は月単位（1～3 回/月）となり 2.5 年悪化なく経過している（10.5 μg/m*l*）（Fig. 2）.

症例 3：34 歳女性，右利き

既往歴：精神遅滞なし.

現病歴：12 歳時から FIAS が週単位で出現，難治に経過した.

神経学的所見：異常なし.

検査結果：頭部 MRI 正常，脳波では左後頭部に棘波を認めた.

経過：左後頭葉てんかんと診断，フェニトイン 200 mg/日，LTG 75 mg/日に加え LEV を 250 mg/日より開始，2 週以上あ

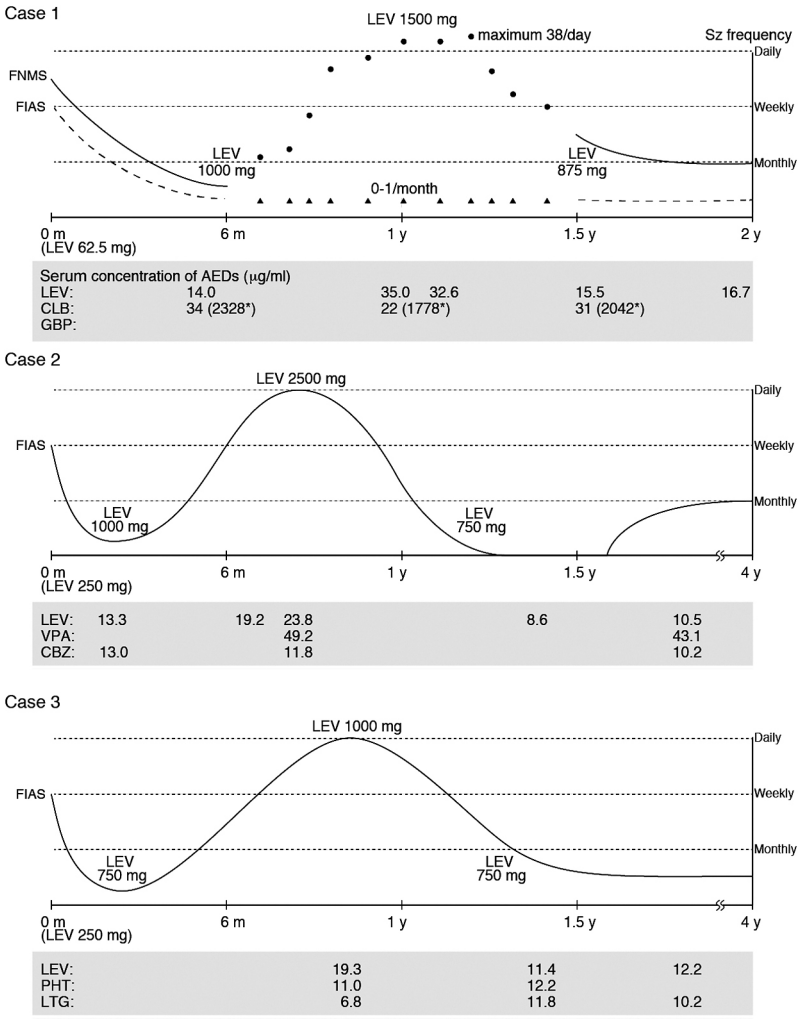

Fig. 2　Clinical course of case 1–3.

Case 1: Starting dose of LEV is 62.5 mg/day. CLB is 2.5 mg/day and GBP is 100 mg/day; while GBP is withdrawn after starting LEV. Once frequency of seizures decreases to monthly within six months. Accompanied with increasing dose of LEV up to 1,500 mg/day, frequency of seizures increases up to daily within a year. Black dots indicate the frequency of FNMS and black triangles indicate those of FIAS. Dose of LEV decreased to 875 mg/day leads to decreasing frequency of seizures monthly again. Lower panel shows concentrations of AEDs.

Case 2: Starting dose of LEV is 250 mg/day. VPA is 1,200 mg/day and CBZ is 800 mg/day. Once frequency of seizures decreases to less than monthly within two months. Accompanied with increasing dose of LEV up to 2,500 mg/day, frequency of seizures increases up to daily within eight months. Dose of LEV decreased to 750 mg/day leads to decreasing frequency of seizures less than monthly again.

Case 3: Starting dose of LEV is 250 mg/day. PHT is 200 mg/day and LTG is 75 mg/day. Once frequency of seizures decreases to less than monthly within two months. Accompanied with increasing dose of LEV up to 2,500 mg/day, frequency of seizures increases up to daily within 10 months. Dose of LEV decreased to 750 mg/day leads to decreasing frequency of seizures less than monthly again.

m, month; y, year; Sz, seizure; AED, antiepileptic drug; CLB, clobazam; FIAS, focal awareness impaired seizures; FNMS, focal aware non-motor seizure; GBP, gabapentin; LEV, levetiracetam; *, N-desmethylclobazam; CBZ, carbamazepine; VPA, valproic acid; LTG, lamotrigine; PHT, phenytoin.

けて 250 mg/日ずつ漸増した．2 か月後の 750 mg/日時に発作は月単位（0〜2 回/月）まで減少，持続時間も短く，軽くなった．その後 1,000 mg/日へ増量，LEV 追加 10 か月後にかけて LEV 開始前と同様の発作が日単位に群発した（19.3 μg/m*l*）．750 mg/日まで漸減，頻度は月単位（1〜3 回/月）と減少，2.5 年悪化なく経過している（12.2 μg/m*l*）（Fig. 2）．

考　察

1）本 3 症例と既報告との比較

Nakken らは，成人 78 例（焦点てんかん 66 例，全般てんかん 12 例），小児 44 例（焦点 21 例，全般 23 例）の難治てんかんに対して LEV を追加し PE が出現した症例を報告した[5]．

成人例は14例（17.9%），小児例は19例（43.2%）でPEを認め，成人14例では4例（5.1%）でFBTCS，3例（3.8%）で重積となった．LEVは250 mg/日で開始，その後1週ごとに500，1,000 mg/日と本症例と比較し急速に増量，最大3,500 mg/日まで増量していた．成人例でのPEは全例LEV開始4週間以内で生じた．

Thackerら30例の成人難治てんかん（焦点23例，全般7例）の報告[6]では，7例（30.4%）にPEが出現した．彼らは500 mg/日で開始，1か月毎に500 mg/日ずつ増量しPE出現時の用量は4例が1,000 mg/日未満，2例が2,000 mg/日未満，1例が2,000 mg/日を超えていた．PEはLEV開始後2か月から1年以内，4例は6か月未満に出現，1例のFBTCSをのぞき既存の発作型（焦点発作）が増加した．LEVを減量し15日以内に全例で発作頻度は減少，4例で開始前より減少，2例で開始前と同等，1例では開始前よりは増加したままであった．

上記の2報告，本3症例ともに難治焦点てんかん，比較的若年者，多剤併用時にLEVのPEが多く出現している傾向にあった．

既報告例では，比較的速やかな増量で開始1年以内，多くは6か月以内にPEは生じており，本3症例の様にLEV開始後の発作の一旦減少を認めていない．一方我々の症例では，LEVをより少量で開始，より少量かつ緩徐に増量した．それにより一旦発作頻度が減少したことを確認でき，さらなる発作減少を図るためLEV漸増後にPEが出現しており，抑制効果がUカーブを示したことが明らかになったと考えられた．既報告でLEVによるPEを回避するため提案されたように少量から緩徐に漸増したにも拘らずPEが生じており，LEVを少量から開始，漸増した場合でも1年以内，用量上限，至適濃度内であってもPEの出現には注意を払う必要があると考えられた．本3症例では少量で開始し，最大効果発現時のLEVの用量を把握できた可能性がある．もし仮に初期投与量が1,000 mg/日で比較的速やかに増量した場合は，抑制効果のUカーブの範囲を超えての投与量となり，投与量に対する発作抑制効果がUカーブを示すことが確認できないまま発作減少がなく中止する症例となる懸念も想定される．LEVの投与で初期に悪化した場合には，投与スケジュールを再検証してPEの可能性を考えることが重要と考えた．本3症例では，再度発作減少を認めた際の用量がいずれも875 mg，750 mg，750 mgと添付文書の通常成人の開始量である1,000 mgを下回る用量であり，より少量での内服継続を再検討することでLEVによる発作減少の機会損失を避けることが考慮された．

2）PE出現時の血中濃度について

本3症例とも至適濃度とされる12～46 μg/ml[14]であってもPEが生じていた．いずれも最大効果発現時は10 μg/ml台前半，PE出現時には19.3～35.0 μg/mlと至適濃度内でも比較的高値で推移していた（Table 1）．Nakken, Thackerらの報告[5][6]では一部で用量上限を越え（血中濃度の記載なし），Nakkenらの報告では78例中28例（36%）で傾眠，易刺激性などの副作用を，Thackerらの報告では30例中6例（20%）で傾眠，めまいなどの副作用を高率に生じていた．また本症例では認めなかったFBTCSや重積例を認めており，一部の症例でLEV過量投与による増悪（逆説的中毒，paradoxical intoxication）[2][15]～[17]が含まれていた可能性が否定できないと考えた．PE出現時の血中濃度について記載のある限局性皮質異形成の1例[8]では，LEVを単剤療法で250 mg/日から開始，直後から発作増加を認め，開始1週間以内500 mg/日内服時で至適濃度内（14.1 μg/ml）であった．本3症例ではLEVによる他の副作用は認められず，LEVは至適濃度内であって

Table 1　Clinical characteristics of case 1–3.

	Case 1	Case 2	Case 3
Age, sex	44 y, Female	25 y, Male	34 y, Female
Epilepsy syndrome	left mesial temporal lobe (post encephalitis)	left occipital lobe	left occipital lobe
Number of AEDs tried	5	4	5
AEDs with LEV	CLB, GBP	VPA, CBZ	PHT, LTG
Initial dose of LEV (mg/day)	62.5	250	250
Effective dose (mg/day)	1,000	1,000	750
Initial-effective (month)	6	2	2
Concentration (μg/ml)	14.0	13.3	NA
Onset of PE (month)	7	3	3
Maximum dose at PE (mg/day)	1,500	2,500	1,000
Concentration at PE (μg/ml)	35.0	23.8	19.3
Decrease of LEV (mg)	875	750	750

AED, antiepileptic drug; CBZ, carbamazepine; CLB, clobazam; GBP, gabapentin; LEV, levetiracetam; LTG, lamotrigine; NA, not available; PE, paradoxical effect; PHT, phenytoin; VPA, valproic acid.

も PE が出現した．症例数が少なく，PE 出現と LEV 血中濃度との関係については今後症例数の蓄積が必要である．本症例では併用していた他の薬剤の変更は最小限とし，LEV 血中濃度の測定時に合わせて評価しており，PE 出現に他の薬剤が関与している可能性は低いと考えた．

今後年齢層，発作型，併用薬剤での比較，限局性皮質異形成，自己免疫てんかんなど病因別の PE 出現の差異，PE 出現時の脳波変化の特徴に今後注意を払う必要があると考えられた．

近年非てんかん専門医でも処方する機会が増加している LEV に伴う PE は，少量からの開始，比較的緩徐な漸増でも開始後 1 年以内に生じる可能性がある．LEV を少量から開始，漸増することで最大効果発現時の用量を把握し，発作状況によってはさらなる増量を検討する．本 3 症例では添付文書に記載される用量上限以下，至適血中濃度内でも投与量を漸増中に発作が増加し，発作抑制効果が U カーブを示した．その際には最大効果発現時の用量まで逆に減量することで LEV 追加前より発作頻度が減少する可能性がある．現時点では，本 3 症例で投与量に対する発作抑制効果が U カーブを示した機序は不明であり，事実の記載に止まるが，最大効果発現時，PE 出現時の LEV，他の薬剤の血中濃度を評価して正確な因果関係を把握することが重要になると考えた．

本論文に関連し，開示すべき COI 状態にある企業・組織や団体は下記の通りである．

講演料：エーザイ株式会社，大塚製薬株式会社，ユーシービージャパン株式会社（池田昭夫）

企業などが提供する寄附講座等：大塚製薬株式会社，グラクソ・スミスクライン株式会社，日本光電工業株式会社，ユーシービージャパン株式会社（寄附講座＝ 2018 年 5 月 31 日まで．京都大学大学院医学研究科てんかん・運動異常生理学）エーザイ株式会社，大塚製薬株式会社，日本光電工業株式会社，ユーシービージャパン株式会社（産学共同講座＝ 2018 年 6 月 1 日から．京都大学大学院医学研究科てんかん・運動異常生理学）

文　献

1）Lerman P. Seizures induced or aggravated by anticonvulsants. Epilepsia 1986;27:706-710.
2）Elger CE, Bauer J, Scherrmann J, et al. Aggravation of focal epileptic seizures by antiepileptic drugs. Epilepsia 1998;39:S15-S18.
3）Kikumoto K, Yoshinaga H, Oka M, et al. EEG and seizure exacerbation induced by carbamazepine in Panayiotopoulos syndrome. Epileptic Disord 2006;8:53-56.
4）Talwar D, Arora MS, Sher PK. EEG changes and seizure exacerbation in young children treated with carbamazepine. Epilepsia 1994;35:1154-1159.
5）Nakken KO, Eriksson A-S, Lossius R, et al. A paradoxical effect of levetiracetam may be seen in both children and adults with refractory epilepsy. Seizure 2003;12:42-46.
6）Thacker AK, Misra P, Gupta PP. Exacerbations of seizures by levetiracetam. Epilepsia 2008;49:177-177.
7）Szűcs A, Clemens Z, Jakus R, et al. The risk of paradoxical levetiracetam effect is increased in mentally retarded patients. Epilepsia 2008;49:1174-1179.
8）Fois C, Rassu AL, Mandia D, et al. Paradoxical effect of levetiracetam in newly diagnosed type II focal cortical dysplasia. Clin Neuropharmacol 2016;39:265-268.
9）Cvetkovska E, Kuzmanovski I, Babunovska M, et al. Levetiracetam-induced seizure aggravation in patients with focal cortical dysplasia. Clin Neuropharmacol 2018;41:218-221.
10）Catania S, Cross H, Sousa C, et al. Paradoxic reaction to lamotrigine in a child with benign focal epilepsy of childhood with centrotemporal spikes. Epilepsia 1999;40:1657-1660.
11）Cerminara C, Montanaro ML, Curatolo P, et al. Lamotrigine-induced seizure aggravation and negative myoclonus in idiopathic rolandic epilepsy. Neurology 2004;63:373-375.
12）Dinnerstein E, Jobst BC, Williamson PD. Lamotrigine intoxication provoking status epilepticus in an adult with localization-related epilepsy. Arch Neurol 2007;64:1344-1346.
13）「てんかん治療ガイドライン」作成委員会編．てんかん治療ガイドライン 2018．第 1 版．東京：医学書院；2018. p. 27-29.
14）Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BFD, et al. Antiepileptic drugs—best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. Epilepsia 2008;49:1239-1276.
15）Troupin AS, Ojemann LM. Paradoxical intoxication: a complication of anticonvulsant administration. Epilepsia 1975;16:753-758.
16）Sazgar M, Bourgeois BFD. Aggravation of epilepsy by antiepileptic drugs. Pediatr Neurol 2005;33:227-234.
17）Guerrini R, Belmonte A, Parmeggiani L, et al. Myoclonic status epilepticus following high-dosage lamotrigine therapy. Brain Dev 1999;21:420-424.

Abstract

Paradoxical effect of levetiracetam on seizure suppression: three cases showing U curve association between dose and effect

Takeshi Inoue, M.D.[1], Katsuya Kobayashi, M.D., Ph.D.[1], Kiyohide Usami, M.D., Ph.D.[2], Akihiro Shimotake, M.D., Ph.D.[1], Morito Inouchi, M.D., Ph.D.[2,3], Tatsuya Sakai, M.D., Ph.D.[4], Akio Ikeda, M.D., Ph.D.[2] and Ryosuke Takahashi, M.D., Ph.D.[1]

[1] Department of Neurology, Kyoto University Graduate School of Medicine
[2] Department of Epilepsy, Movement Disorders and Physiology, Kyoto University Graduate School of Medicine
[3] Department of Neurology, Kyoto City Hospital
[4] General Internal Medicine, Horikawa Hospital

We experienced 3 adult patients with intractable focal epilepsy treated by levetiracetam (LEV) as polytherapy, who showed paradoxical effect (PE). Starting dose of LEV was small (62.5, 250 mg/day) and we gradually increased by less than 250 mg/day, every more than 2 weeks. Within 6 months after LEV was added, LEV of 750 to 1,000 mg/day brought reduction of seizure frequency. Serum concentration of LEV was 13.3 and 14.0 μg/m*l*. In order to obtain better seizure control, LEV was increased up to 1,000–2,500 mg/day (19.3–35.0 μg/m*l*) within one year, and they developed PE. They all showed increased habitual seizures, occurring in cluster. Once dose of LEV deceased down to what produced the maximum seizure suppression, all of the patients regained the better seizure control. It is most likely that at least in some patients like present 3 cases, PE of LEV may express U curve association between dose and effect and that it was only delineated by slow titration.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2021;61:247-252)

Key words: antiepileptic drug, paradoxical effect, serum concentration, focal epilepsy