

A high plasma lamotrigine concentration at week 2 as a risk factor for lamotrigine-related rash

鈴木毅¹、三原一雄²、永井五洋²、香川祥子²、中村明文²、根本健二²、近藤毅²

1 琉球大学病院薬剤部

2 琉球大学大学院医学研究科精神病態医学講座

[Therapeutic Drug Monitoring in press]

【背景】 Lamotrigine (LTG) は双極性障害のうつ病相予防に唯一効果がある気分安定薬である。我々は LTG 強化療法が難治性うつ病性障害に有効であり、その早期治療反応性は LTG 血漿濃度に依存し、12.7 $\mu\text{mol/L}$ 以上が治療濃度閾値であることを明らかにした。また、2 週目の LTG 血漿濃度で至適投与量を予測でき、治療 4 週目の部分反応性でその後の治療反応性が予測可能であることを報告した。一方、LTG の高頻度の副作用として皮疹があり、治療中断せざるを得ないことがある。急速な増量、高い治療開始投与量、バルプロ酸の併用が皮疹のリスクであり、LTG 血漿濃度高値が皮疹の発現に関与する可能性が示唆されている。そこで、LTG 強化療法を 8 週間行った難治性うつ病性障害を対象に治療開始 2 週目の LTG 血漿濃度と皮疹との関連について前向きに検討した。

【対象と方法】 抗うつ薬、気分安定薬、非定型抗精神病薬など少なくとも 3 つの向精神薬に十分な治療反応性が得られなかった難治性うつ病性障害 84 例を対象とした。診断は大うつ病性障害 (n = 39)、双極性 I 型障害 (n = 10)、および双極性 II 型障害 (n = 35) であった。全例に LTG 強化療法を 8 週間行った。LTG の最終投与量はバルプロ酸非併用群は 100 mg/日 (n = 57)、併用群は 75 mg/日 (n = 27) であった。採血は 2 週目に行い LTG 血漿濃度を高速液体クロマトグラフィーで測定した。皮疹の評価は治療中 8 週間に行った。本研究は琉球大学倫理委員会の承認を得ており、目的と個人情報の管理、匿名性については十分に説明し、同意を得た症例に限り対象とした。

【結果】 女性 6 名に LTG 関連の皮疹が出現した。2 週目の平均 LTG 血漿濃度 (mean \pm SD) は皮疹群が $4.81 \pm 1.23 \mu\text{mol/L}$ で、非皮疹群 $3.35 \pm 1.39 \mu\text{mol/L}$ より有意に高値だった (P = 0.009)。ROC 解析による皮疹発現の LTG 血漿濃度閾値は $4.38 \mu\text{mol/L}$ (P < 0.0001) であり、感度および特異度ともに 0.83、AUC は 0.82 であった。陽性的中率および陰性的中率はそれぞれ 0.28、0.99 であった LTG 血漿濃度 $4.38 \mu\text{mol/L}$ 以上で皮疹群と非皮疹群の割合は有意に分割された (5/1 vs 13/65, P = 0.001)。

【結論】 以上の結果より、治療 2 週目の LTG 血漿濃度高値が LTG 関連皮疹の危険因子であり、LTG 血漿濃度 $4.38 \mu\text{mol/L}$ が難治性うつ病性障害における皮疹の閾値であることが示唆された。