

内 容 要 旨 目 次

主 論 文

Correlation between the Efficacy of Lamotrigine and the Serum Lamotrigine Level during the Remission Phase of Acute Bipolar II Depression: A Naturalistic and Unblinded Prospective Pilot Study

(双極性障害Ⅱ型急性期うつ状態から寛解時の血中ラモトリギン濃度と効果の関係：実臨床上での非盲検、前向き予備研究)

吉川明良, 北村佳久, 合葉哲也, 開 浩一, 千堂年昭

Biological & pharmaceutical bulletin. 40(4): 413-418, 2017

平成 26 年 12 月日本臨床薬理学会学術大会に発表

副 論 文

1. 双極性障害患者に対するラモトリギンの使用実態調査と考察

吉川明良, 北村佳久, 和田 健, 森田幸孝, 岩本崇志, 合葉哲也, 開 浩一,
千堂年昭

日本病院薬剤師会雑誌 50(4): 491-494, 2014

主 論 文

Correlation between the Efficacy of Lamotrigine and the Serum Lamotrigine Level during the Remission Phase of Acute Bipolar II Depression: A Naturalistic and Unblinded Prospective Pilot Study

(双極性障害Ⅱ型急性期うつ状態から寛解時の血中ラモトリギン濃度と効果の関係：実臨床での非盲検、前向き予備研究)

【緒言】

双極性障害は再発を繰り返す精神疾患であり、その症状は躁、うつおよび両者の混合状態などである。双極性障害Ⅱ型は DSM-IV-TR において生涯有病率は 0.5%とされているが、昨今の調査では 1.5%～2%とも言われている。さらに、この疾患の特徴は軽度の躁状態とうつ症状が交互に繰り返すことである。多くの患者は経過の中で 50%以上はうつ状態であるのが共通の症状である。

ラモトリギン（以下 LTG）は双極性障害の急性期うつ状態に対して効果を示すこと、および単独または他の向精神薬との併用で治療抵抗性の双極性障害Ⅱ型うつ状態に対しても良好な忍容性と効果が報告されている。さらに、単極性のうつ病に対して他の抗うつ薬との併用での強化療法としての効果も認められる。また、双極性障害うつ状態に対してリチウム（以下 Li）服用患者にさらに追加する治療でも安全性に問題はなく、効果があるとの報告もある。本邦では LTG は 2011 年に双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制に適応が追加された。また、LTG の主な副作用には薬剤誘発性の皮疹（以下薬疹）、平衡感覚の異常、傾眠、めまいなどがある。薬疹は Steven-Johnson syndrome や Toxic Epidermal Necrolysis などのような重篤なものにつながることもある。

これまで LTG の代謝は併用する可能性のあるバルプロ酸（以下 VPA）やカルバマゼピン（以下 CBZ）併用によって大きな影響を受けることが報告されている。特に VPA は LTG のグルクロン酸抱合を阻害することにより代謝が遅延し、半減期を 3 倍延長することが知られている。そのため LTG と VPA を併用することで LTG の血中濃度は大幅に増加し、重篤な副作用に関与するという報告もある。しかしながら、主作用である双極性障害、特に双極性障害Ⅱ型のうつ状態寛解の至適な血中濃度や寛解までに至る日数に関しては不明である。

そこで今回、双極性障害Ⅱ型患者のうつ状態を対象とし、LTG 投与によるうつ状態寛解時の血中濃度と寛解までに要する日数を明らかにすることを目的とした。

【方法】

対象は広島市立広島市民病院に 2013 年 4 月から 2014 年 8 月に入院し、双極性障害Ⅱ型と診断され、LTG の投与を受けていない患者とした。対象患者のうつ状態は Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (以下 MADRS) にて評価を行った。寛解の定義として MADRS の点数が 12 点以下に達し、さらに精神科医が LTG の増量を止めた時点とした。血液のサンプルはすべて寛解時の LTG 服用 12 時間後に採取した。LTG の用量は添付文書に従って投与した。副作用の発現は適宜、精神科医および薬剤師が確認を行った。患者の MADRS 改善速度と血中濃度との関係はマハラノビス距離を用いて検定した。MADRS 改善速度は「(入院時 MADRS - 寛解時 MADRS) / 寛解までに要した日数」と定義した。この数値が大きければ早期の改善を意味し、小さければ改善まで日数がかかったことを意味する。マハラノビス距離で $P < 0.001$ であった患者を他の患者と比較し、治療効果に関して異質なものとして除外した。残った患者の MADRS 改善速度と血中濃度との関係をスピアマンの順位相関係数にて評価した。さらに、除外患者以外の寛解時血中濃度と寛解までに要した日数を箱ひげ図で表した。

【結果】

対象患者は 12 例であり、男性 4 例、女性 8 例であった。平均年齢 (歳) は 55.0 ± 15.3 であった。対象患者の双極性障害Ⅱ型における平均罹病期間は 12.3 ± 9.8 年であった。入院時の MADRS 平均は 30.2 ± 9.5 であり、寛解時の MADRS 平均は 4.7 ± 4.2 であった。寛解時の LTG の平均用量 (mg)、平均血中濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$) および寛解までの日数 (週) の平均はそれぞれ、 91.7 ± 28.9 、 2.8 ± 1.7 、 6.0 ± 1.7 であった。併用していた気分安定薬は VPA 1 例、CBZ 2 例、Li 3 例であった (重複なし)。併用薬剤ごとの血中濃度用量比 (C/D 比) ($\mu\text{g}/\text{mL}/\text{mg}$) は 0.072 (VPA)、0.030 (その他)、0.016 (CBZ) であった。12 例中 8 例が非定型抗精神病薬であるクエチアピンを服用しており、選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (パロキセチン) を服用していた患者 1 例、四環形抗うつ薬 (ミアンセリン) を服用していた患者 1 例、ミルタザピンを服用していた患者 2 例であった。すべての患者が入院時から調査終了までベンゾジアゼピン系受容体作動薬である睡眠薬以外の向精神薬の追加および中止はなかった。さらに、調査期間中に LTG の代謝に影響を与える VPA および CBZ の用量も変更はなかった。また、調査期間中に特記する副作用を発現した患者はいなかった。MADRS 改善速度と血中濃度との関係はマハラノビス距離を用いた検定でバルプロ酸を併用した 1 例が有意に異質な存在であった ($P < 0.001$)。次に VPA 併用を除いた 11 例で MADRS 改善速度と血中濃度との関係をスピアマンの順位相関係数にて評価した結果、有意な相関はみられなかった ($r = -0.2528$, $y = -0.0557x + 0.7674$, $R^2 = 0.06392$)。LTG

の寛解時血中濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$) の最大値、最小値、中央値はそれぞれ、4.22、0.76、2.35であった。寛解までに要した日数 (週) の最大値、最小値、中央値はそれぞれ、7.5、4、6であった。

【考察】

今回の研究結果から双極性障害 II 型患者のうつ状態における MADRS 改善速度と LTG の血中濃度には相関がないことが示唆された。さらに、本研究より寛解には LTG による治療開始 6 週間、血中濃度は最大で $4.2 \mu\text{g}/\text{mL}$ で達成すると考えられた。

これまで LTG の気分障害 (双極性障害 I 型、II 型そして大うつ病含む) に対する至適血中濃度は $5\text{-}11 \mu\text{g}/\text{mL}$ とする報告や、治療抵抗性うつ病に対しては $12.7 \mu\text{mol}/\text{L}$ (約 $3.2 \mu\text{g}/\text{mL}$) 以上が良好な臨床効果を示すとの報告がある。一方で、双極性障害 II 型のうつ状態に対する至適血中濃度および寛解までに要する日数に関しては明らかになっていなかった。そこで本研究を実施した結果、双極性障害 II 型の急性期うつ状態は LTG 開始後 6 週間以内に反応がみられること、および寛解時には他の報告と比較して VPA 併用を除けば低めの濃度 (中央値 $2.35 \mu\text{g}/\text{mL}$; 範囲, $0.76\text{-}4.22 \mu\text{g}/\text{mL}$) であることが明らかとなった。これまで LTG は特に維持治療で有用であることが報告されている。そのためこれまでの他の報告では LTG の血中濃度評価は寛解期の維持用量での血中濃度を評価している。つまり、本研究では双極性障害 II 型の急性期のうつ状態が寛解した時点での血中濃度を評価しており、他で報告された血中濃度よりも低値なのは投与量が少ないことに起因すると考えられた。今後、双極性障害 II 型における寛解期を維持する至適な血中濃度に関する研究が必要である。一方、双極性障害 II 型うつ状態に対する寛解までの日数に関しては、LTG の単剤による治療で服用 8 週後に期待する抗うつ効果が認められたとする報告があり、本研究の結果 (中央値 6 週; 範囲, $4\text{-}7.5$ 週) と同様であった。

LTG と VPA の併用により LTG の血中濃度が上昇することが知られている。これは VPA が LTG のグルクロン酸抱合を阻害することにより代謝が遅延するためである。本研究においても LTG と VPA を併用した症例では寛解時の LTG の濃度は $7.23 \mu\text{g}/\text{mL}$ となり、他の症例より高値であった。しかし、血中濃度は高値であるものの MADRS 改善速度に対しては影響をしていなかった。これまで VPA と LTG の併用は副作用である薬疹発現のリスクを高め、LTG の服用継続を妨げる要因となるとの報告がある。通常、LTG と VPA を併用して薬疹が発現した場合は LTG を中止する。つまり、LTG と VPA を併用することで薬疹発現のリスクが高まること、効果に差がないことを考慮すると両剤の併用は推奨されない。しかし、双極性障害は長期にわたり薬物治療が必要な疾患である。そのため、併用が必要な場合は薬疹を発現させないためにも LTG の増量をより緩徐に行うべきである。

本研究の限界として少ない症例数であること、プラセボとの比較でないこと、LTG 治療に対する反応者と非反応者の比較をしていないことがあげられる。今後、前向きにさらに多くの症例数で LTG 治療に対する反応者と非反応者の LTG 血中濃度を比較する必要がある。

【結論】

本調査から LTG の血中濃度は双極性障害 II 型うつ状態に対する臨床効果や至適な用量を決定するバイオマーカーとはならないことが示唆された。LTG の用量を増やす際は薬疹を予防するためには注意深く行うことが重要であり、MADRS 改善速度と LTG の血中濃度に相関がなかったことから、単純に増量していくことも適切でないと考えられた。さらに、LTG の治療を開始して 6 週間が経過し、血中濃度が 4.2 $\mu\text{g/mL}$ 以上になっても改善がみられない時は LTG 治療に対する非反応者として他の治療選択を考慮する必要があると考えられた。

副 論 文

双極性障害患者に対するラモトリギンの使用実態調査と考察

ラモトリギン（以下 LTG）は本邦において 2011 年 7 月から双極性障害における気分エピソードの再発予防に適応が追加された。LTG は重篤な皮膚障害を起こすことがあるため、併用薬による相互作用を考慮し、用量設定が行なわれている。本邦において双極性障害患者に対する使用実態に関する報告は少ない。そこで、広島市立広島市民病院における 2011 年 7 月～2013 年 3 月の LTG の使用状況、副作用の発現状況、血中濃度を調査した。対象患者は 26 名で発現した副作用でもっとも多かったのは薬疹であり 4 名に発現していた。さらに、発現した患者の平均服用日数は 23.8 日と早期に発現していた。薬疹発現患者と非発現患者の間で薬疹発現のハイリスク薬とされるバルプロ酸（以下 VPA）の併用、増量プロトコルの非遵守、過去に他の抗てんかん薬での薬疹歴、いずれにおいても有意な差はなかった。しかしながら、薬疹を発現した患者はいずれかの因子を有していた。血中濃度用量比は VPA 併用でもっとも高く、維持用量の平均は併用薬剤ごとに VPA で 64.3 mg、カルバマゼピン（以下 CBZ）で 233.3 mg、その他で 95.5 mg であり、VPA は LTG の血中濃度を上昇させ、CBZ は低下させるという相互作用から考えて妥当な結果であった。本調査により LTG を双極性障害患者に対して使用する際も薬疹に注意することで忍容性は高いことが確認できた。薬疹に関しては VPA 併用、過去の薬疹歴、増量プロトコルに注意して特に投与初期に慎重にモニタリングする必要があると考えられた。

【主論文との関連性】

◎主論文の内容と副論文の内容との直接的関連性について

主論文の調査を開始する前のラモトリギンの実態調査としての位置付けとして調査、発表を行った。

◎論文相互間の引用の有無について

論文相互間の引用はなし