

気分安定薬(抗てんかん薬)の皮膚障害

医療法人社団 五稜会病院 薬局
河村 論、曾山桃子、中島里美

重篤な皮膚障害の発現状況

厚労省に報告された副作用報告(平成21年8月~平成24年1月まで) ※各上位5つ

| <薬効別> | | <医薬品別> | |
|---------|--------|------------------|--------|
| 薬効分類名 | 報告数(例) | 医薬品名 | 報告数(例) |
| 抗てんかん剤 | 257 | アロプリノール | 107 |
| 解熱鎮痛消炎剤 | 235 | ラモトリギン | 101 |
| 抗生物質 | 229 | カルバマゼピン | 86 |
| 痛風治療剤 | 108 | アセトアミノフェン | 54 |
| 腫瘍用薬 | 105 | ロキソプロフェンナトリウム水和物 | 49 |

ラモトリギンは2011年7月に双極性障害への適応が追加になった薬剤。近年、当院の副作用報告においても気分安定薬(抗てんかん薬)による皮膚障害が複数報告されるようになった。

方法

【期間】

2011年7月~2012年12月

【対象薬】

気分安定薬として使用される抗てんかん薬3種類
ラモトリギン(LTG)、カルバマゼピン(CBZ)、バルプロ酸ナトリウム(VPA)

【対象患者】

対象薬を新規服用した患者

| | 合計 | 男性 | 女性 |
|-----|------------------|------------------|------------------|
| LTG | 54例(36.3±13.1歳) | 24例(40.4±13.4歳) | 30例(33.0±12.0歳) |
| CBZ | 32例(35.3±11.5歳) | 15例(34.9±12.4歳) | 17例(35.6±11.0歳) |
| VPA | 400例(34.7±14.1歳) | 149例(38.5±15.1歳) | 251例(32.4±13.0歳) |

※()は平均年齢±SD

【皮膚障害の判定】

皮膚障害を疑って対象薬を中止した場合 ※確定診断は行っていません

発現件数

| 対象薬 | 新規服用患者数 | 皮膚障害発現数 | 発現率(%) |
|-----------|---------|---------|--|
| LTG | 54 | 15 | 27.8 |
| (LTG単剤) | 47 | 12 | 25.5 |
| (LTG+VPA) | 7 | 3 | 42.9 危険因子 |
| CBZ | 32 | 4 | 12.5 |
| VPA | 400 | 2 | 0.5 |

<皮膚障害の報告>

| 対象薬 | 国内試験 | 海外報告 |
|-----------|-------------------------|--|
| LTG | 7.4% | 10.9% (Bowden, C.L. 52003) |
| (LTG+VPA) | 2.9% | 13.0% (Faught, E. 51999), 30.0% (Li, L.M. 51996) |
| CBZ | 2.9% | 9.0% (Richens, A. 51994) |
| VPA | 徐放錠 0.2% 通常錠・細粒 0.3% | 1.0% (Sherard, E. S. Jr. 51980) |

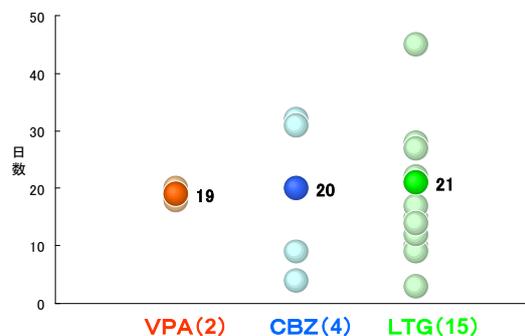
LTGの適正使用



| | | 患者数 | 皮膚障害発現数 |
|---|--------|-----|-----------|
| 非遵守群 | 高用量開始 | 5 | 2(40.0%) |
| 危険因子 | 漸増が高用量 | 0 | - |
| 遵守群 | | 49 | 13(26.5%) |

※遵守群は低用量開始(N=5)、漸増間隔の逸脱又は増量なし(N=26)を含む

発現までの日数



VPA(2) CBZ(4) LTG(15)

※()は例数
※ ●●●●● 中央値

発現部位と症状

| | 皮膚障害 発現数 | 部位 | | その他自覚症状 |
|-----|-------------|----|----------|----------|
| | | 局所 | 全身 | 発熱や咽頭痛 |
| LTG | 15 | 10 | 5(33.3%) | 4(26.7%) |
| CBZ | 4 | 1 | 3(75.0%) | 0(0.0%) |
| VPA | 2 | 1 | 1(50.0%) | 0(0.0%) |
| 合計 | 21 | 12 | 9(42.8%) | |

発熱、リンパ腺肥大、顔面浮腫、嘔吐、肝酵素の上昇が発疹の発現前から見られる可能性があり、これらの症状は**薬剤過敏反応の徴候**である可能性がある。

Guberman,A.H.,Besag,F.M.C.,Brodie,M.J.et al.:Lamotrigine-associated rash:risk/benefit considerations in adults and children. Epilepsia,40:985-991,1999.

症例

| 性別 年齢 | 投与量 | 経過および処置 |
|--|--------------|---|
| 女性 30歳代 | 50mg 21日間 | 投与開始 12日目 発熱38.9℃ 感冒様症状(-) 16日目 A院[内科] リンパ節炎 |
| 病名: 統合失調感情障害 | 中止 | 22日目 発熱39℃台継続。LTG中止 26日目 A院[内科] ステロイド開始(プレドニン15mg) 可能性が高いと言われた。 |
| | 50mg 7日間 | 29日目 精神症状悪化のためLTG再投与 33日目 A院[内科] 菊池病(組織球性壊死性リンパ節炎)の可能性が高いと言われた。 |
| | 中止 | 36日目 発熱37.2℃。四肢の発赤が大きくなった。LTG中止。 39日目 B院[総合病院] 入院 【LTGによる薬疹】と診断 |
| 併用薬(被疑薬):ラモトリギン、炭酸リチウム、エチゾラム、レボメプロマジン、エスタゾラムなど | | |

考察

- 今回の結果で皮膚障害の発現率が高くなった要因は、重篤化のリスクを考慮して初期の局所的な皮膚症状で薬剤を中止する事で薬疹以外の皮膚障害も多く含まれた可能性が考えられた。
- LTGは皮膚障害を未然に回避するためにも適正使用を遵守する必要があり、医薬品安全管理という観点からも重要と考えられる。
- 稀に発熱や咽頭痛などの薬剤過敏反応を前駆症状とする皮膚障害の場合があり、診断に至るまで時間を要するため注意が必要と考えられた。

まとめ

近年、気分障害(うつ病、双極性障害など)の患者数は増加している。気分安定薬(抗てんかん薬)は抗うつ薬の増強療法や双極性障害の治療薬として処方される事が増えているため、抗てんかん薬の皮膚障害に対して再度意識を高める必要があると考えられた。

<参考文献> 八木和一:Lamotrigineの安全性と適正使用. 臨床精神薬理12:913-918,2009.
光安博志:Lamotrigineの安全性. 臨床精神薬理15:715-725,2012.
山内俊雄:バルプロ酸ナトリウムの副作用について(改訂第3版)