

# 保存的療法で軽快したラモトリギンによる薬剤性過敏症症候群の1例

川北 梨乃<sup>†</sup> 吉田 哲也 齊藤 優子 佐々木 優 大井裕美子 福田 知雄

IRYO Vol. 70 No. 10 (421-425) 2016

## 要 旨

45歳女性。精神科に双極性障害の診断で通院，ラモトリギン（ラミクタール<sup>®</sup>）が開された。治療効果ありと投薬プロトコルより早く増量を進めたところ，投薬開始2週間後より感冒症状，頸部の紅斑が出現したため内服を中止した。薬剤中止6日後より発熱を認め，さらに皮疹の増悪を認めたため，薬剤中止12日後，東京医療センター（当院）救急外来を受診，皮膚科（当科）依頼となった。初診時，ほぼ全身に中毒性紅斑，顔面では眼囲を避けて紅斑が認められた。咽頭発赤，扁桃腫大，頸部リンパ節腫脹，38.9度の発熱をともない，血液検査では異型リンパ球，肝機能障害，軽度のCRP上昇が認められた。投与薬剤および投薬期間，臨床症状，臨床経過より薬剤性過敏症症候群（drug-induced hypersensitivity syndrome：DIHS）と診断した。ステロイド全身投与の適否を検討したが，全身状態がよかったこと，原因薬剤中止からすでに12日経過していたこと，本人の早期退院希望を考慮し，補液中心の保存的治療を選択した。発熱と皮疹は速やかに軽快し8日で退院させることができたが，肝機能の正常化までには2カ月を要した。ラモトリギンによるDIHSは他剤によるDIHSと比較し，異なる点が多い。初期に白血球数の減少がみられる例が多いこと，薬剤添加リンパ球刺激試験（drug lymphocyte stimulation test：DLST）が陽性となる時期やHHV-6抗体の上昇時期が一定でないこと，IgGの変動が少ないこと，重症度が比較的軽く治療に難渋しない症例が多い点などがこれまで注目されている。自験例においてもそれらの項目が合致するかどうかに着目し，考察した。医薬品医療機器総合機構によると，双極性障害の治療にラモトリギンの使用が認可された平成23年以降，ラモトリギンによるDIHSが急増している。ラモトリギンは非遵守投与された症例で薬疹が生じやすい。非遵守投与症例では医薬品被害救済制度の給付対象とならない。そのため，非遵守投与例でのトラブルは処方医の責任が問われることを，皆が知らなくてははいけない。

キーワード 薬剤性過敏症症候群，ラモトリギン，保存的治療，非遵守投与

国立病院機構東京医療センター 皮膚科 <sup>†</sup>医師

著者連絡先：川北梨乃 国立病院機構東京医療センター 皮膚科 〒152-8902 東京都目黒区東が丘2-5-1

e-mail：rinokawakita@ntmc-hosp.go.jp

（平成28年2月25日受付，平成28年5月13日受理）

A Case of Drug-induced Hypersensitivity Syndrome Caused by Lamotrigine Recovered by Conservative Treatment  
Rino Kawakita, Tetsuya Yoshida, Yuko Saito, Yu Sasaki, Yumiko Oi and Tomoo Fukuda, NHO Tokyo Medical Center.

（Received Feb. 25, 2016, Accepted May. 13, 2016）

Key Words：drug-induced hypersensitivity syndrome, lamotrigine, conservative treatment, not-protocolled prescription

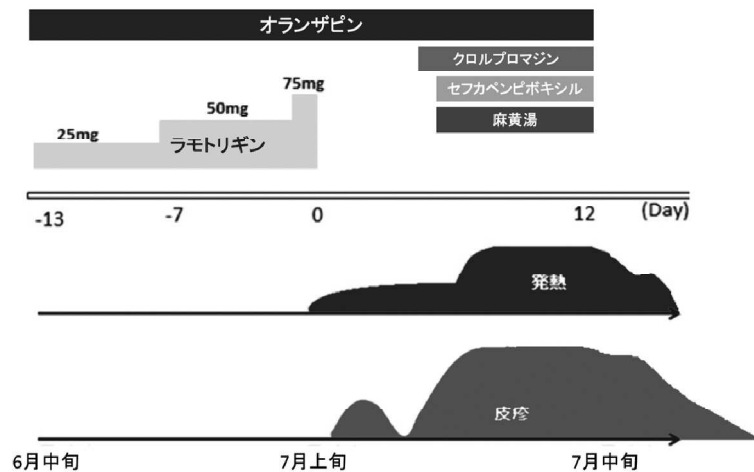


図1 内服歴と臨床経過

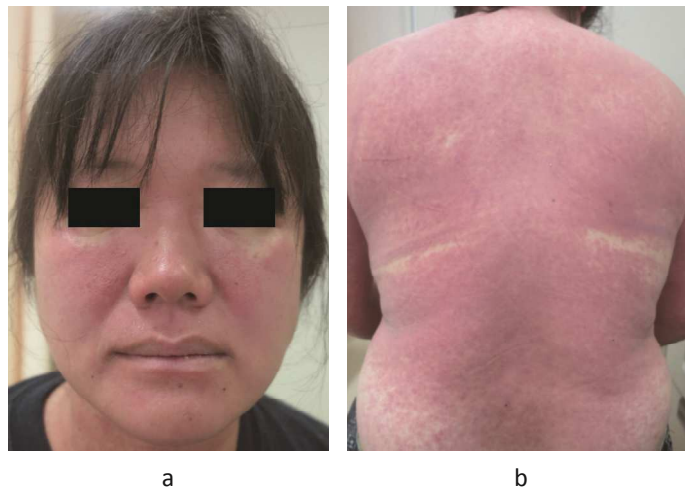


図2 臨床像

- a: 初診時，顔面には眼囲を避けた紅斑が認められた。  
 b: 融合傾向が強く，ほぼ全身で，び慢性の紅斑局面を形成していた。

【症 例】45歳，女性。

【主 訴】全身の紅斑，発熱。

【家族歴】特記すべき事項なし。

【既往歴】双極性障害で近医精神科へ通院歴あり。

【現病歴】平成27年6月中旬に意欲低下，焦燥感を主訴に近医精神科を受診。双極性障害の診断でラモトリギン25mg/日の内服が開始された。症状の改善が良好であったため，本人より増量の希望があり，通常2週間ごとに増量すべきプロトコルを遵守せず1週間ごとに増量した。投薬開始2週間後より感冒症状，頸部の紅斑，関節痛が出現したためラモトリギンの内服を中止した。薬剤中止5日後の精神科受診時に紅斑は一時消退傾向にあったが，翌日発熱を認め，近医内科受診しセフカペンピボキシル，麻黄湯が処方された。しかし，皮疹の増悪を認めたた

め，薬剤中止12日後，東京医療センター（当院）救急外来を受診，皮膚科（当科）依頼となった（図1）。

### 身体所見

ほぼ全身に中毒性紅斑，顔面では眼囲を避けて紅斑が認められた（図2）。咽頭発赤，扁桃腫大，頸部リンパ節腫脹，38.9度の発熱をともなっていた。

#### 【血液生化学検査所見】

末梢血；WBC 4,100 /  $\mu$ l (Seg 56.5%, Band 8.0%, Lympho 18.5%, Mono 3.5%, Eosino 7.5%  $\uparrow$ , AtyLym 5.5%  $\uparrow$ , Myelo 0.5%) Hb 14.3 g / dl, Plt 17万 /  $\mu$ l, 生化学；AST 390 U / l  $\uparrow$ , ALT 504 U / l  $\uparrow$ , LDH 965 U / l  $\uparrow$ ,  $\gamma$  GTP 209 U / l  $\uparrow$ , T-Bil 1.11 mg / dl, BUN 13.2

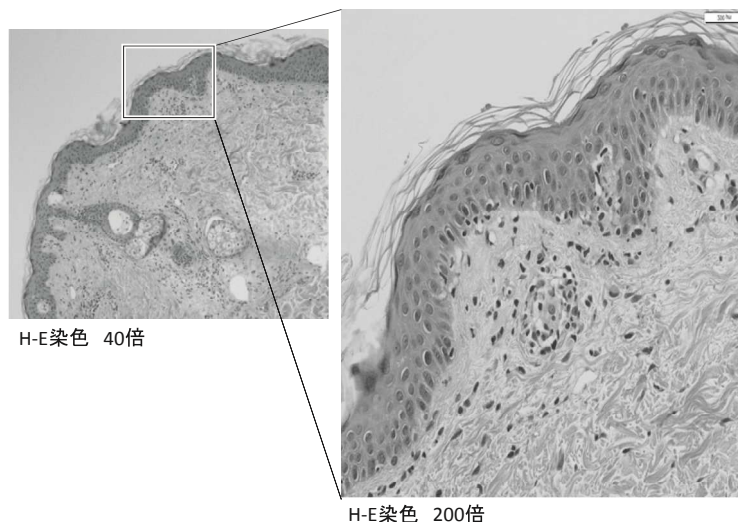


図3 病理組織学的所見

表皮内にごく軽度のリンパ球浸潤を認め、一部で軽度の液状変性を認めた。

表1 DIHS 診断基準 (文献1)より引用)

**薬剤性過敏症症候群**

(Drug-induced-hypersensitivity-syndrome:DIHS)

発熱、臓器障害をともなう重症薬疹の1つで、薬剤アレルギーとウイルス感染症(HHV-6)の複合した病態をとる

- ①原因薬剤内服後遅発性に生じ、急速に拡大する紅斑
- ②原因薬剤中止後も2週間以上遷延する
- ③38℃以上の発熱
- ④肝機能異常
- ⑤血液学的異常
  - a.白血球増多 $\geq 11000/cm^3$
  - b.異型リンパ球の出現 $\geq 5\%$
  - c.好酸球増多 $\geq 1500/mm^3$
- ⑥リンパ節腫脹
- ⑦HHV-6の再活性化

mg / dl, Cre 1.02 mg / dl ↑,

UA 3.4 mg / dl, CRP 1.8 mg / dl ↑, IgG 974 mg / dl

**【病理組織学的所見】**

左上腕の紅斑から皮膚生検を施行した。表皮内にごく軽度のリンパ球浸潤を、真皮上層の主に血管周囲性にわずかに好酸球を含む小円形細胞の浸潤を認めた。一部で軽度の液状変性を生じていた (図3)。

**治療および経過**

薬剤性過敏症症候群 (drug-induced hypersensitivity syndrome: DIHS) の診断基準 (表1) のうち#1-6の項目を満たしたが、HHV-6の再活性化は

薬剤中止15日後および51日後の採血でいずれも認めなかったことより、非典型DIHSと診断した。なお、薬剤中止20日後に施行したラモトリギンの薬剤添加リンパ球刺激試験 (drug lymphocyte stimulation test: DLST) は陽性であった。

ステロイド全身投与の適否を検討したが、食欲があり全身状態がよかったこと、原因薬剤中止からすでに12日が経過していたこと、本人の早期退院希望を考慮し、補液中心の保存的治療を選択した。治療開始後、発熱と皮疹は速やかに軽快し8日で退院させることができたが、肝機能の軽快には2カ月を要した。白血球数は初診時正常下限であったが、薬剤中止19日後には $6,000/\mu l$ まで増加した。IgGは経過中に有意な変動を認めなかった。

**考 察**

ラモトリギンは $Na^+$ チャネルを頻度依存的かつ電位依存的に抑制することで神経膜を安定化させ、グルタミン酸等の興奮性神経伝達物質の遊離を抑制させることで抗痙攣作用を示す。また、ドパミンの上昇、セロトニン代謝を促進し、既存の抗てんかん薬とは異なるまったく新しい作用機序を有し、他の薬剤で効果が認められないてんかん発作に対する併用療法に用いられる<sup>2)</sup>。平成23年、双極性障害の治療にラモトリギンの使用が認可された。

DIHSは重症薬疹のひとつで、①発症は原因薬剤の投与開始後2-6週間に多い、②発熱と全身症状 (末梢血の白血球増多, 異型リンパ球の出現, 好酸

球増多，肝機能障害，全身のリンパ節腫脹）をとともなう，③症状が原因薬剤の投与中止後も進行あるいは再発する，ことを特徴とする．その病態には，薬剤とヘルペス属ウイルスの再活性化が複合的に関与していると考えられている．また，経過中に多くの臓器障害（腎障害，脳炎，肺炎，甲状腺炎，心筋炎等）を合併することも他の薬疹とは異なる<sup>3)</sup>．

倉田ら<sup>4)</sup>は，ラモトリギンによる DIHS は他剤による DIHS と比較し，異なる点が多いと報告している．まず，増多するはずの白血球数が，半数の症例で発症時低値を示し，遅れて増加する傾向にある．自験例でも初診時に白血球数は正常下限であり薬剤中止19日後に増加していた．また，DLST は陽性時期が一定とならない<sup>5)</sup>．DLST の陽性率も文献により高いとするもの低いとするものさまざまである．Sachs らは，DLST がラモトリギンにともなう薬疹に有用であり，症状出現3週間以内の早期でも1カ月以降でも DLST は高率に陽性を示すとしている<sup>6)</sup>．一方，Tang らは，ラモトリギンにともなう薬疹患者は急性期，回復後にかかわらず DLST の陽性率が低かったと報告している<sup>7)</sup>．自験例では薬剤中止20日後で DLST 陽性が確認された．さらに，DIHS でよくみられる初期に低値で徐々に回復する IgG の変動が，ラモトリギンの DIHS では認められない症例が多い<sup>4)</sup>．自験例でも IgG は経過中に有意な変動を認めなかった．重症度が比較的軽く治療に難渋しない症例が多いとの指摘もあり，自験例ではステロイド全身投与の適否を迷ったものの，結果としては保存的療法で軽快が得られた．以上のように，ラモトリギンによる DIHS は他剤の DIHS と異なる特徴を認める症例があるため，診断には注意が必要である．

グラクソ・スミスクライン社は厚生労働省の指示により，抗痙攣剤・双極性障害用剤であるラモトリギンに関して，2015年2月，ブルーレターを出し，中毒性表皮壊死症（toxic epidermal necrolysis：TEN），スティーブンス・ジョンソン症候群（Stevens Johnson syndrome：SJS）や DIHS など重篤な薬疹が生じ得ること，用法・用量を守り，重症薬疹の初期症状に注意し早期発見に努めるよう警告した．また，同様の内容を含むラモトリギンに関する連名ステートメントが，2015年4月，日本うつ病学会理事長 尾崎紀夫，一般社団法人日本神経精神薬理学会理事長 石郷岡順，一般社団法人日本臨床精神神経薬理学会理事長 大谷浩一により発表された（www.secretariat.

ne.jp/jsmd/toppdf/lamotrigine\_statement.pdf）．

ラモトリギンの皮膚障害の発現増加・重篤化の危険因子としては，(1)用法・用量の非遵守例，(2)バルプロ酸併用例（本剤はチクトクローム P450 による代謝でなくグルクロン酸抱合されることを特徴とする．そのためバルプロ酸などのグルクロン酸抱合を受ける薬剤との併用は本剤の半減期を延長させる）．(3)他の抗てんかん薬による薬疹の既往歴，(4)13歳以下の小児，(5)投与8週間以内が挙げられている．とくに，用法用量の非遵守例での薬疹発症は多く報告されており，中でも SJS/TEN，DIHS などの重症薬疹例は，承認用量より高用量で投与された例，急速に増量を行った例に多い傾向がある<sup>5)8)9)</sup>．平成20年12月から平成23年11月までに報告されたラモトリギンによる重篤な皮膚障害発現例397例中のうち，用法・用量が確認されたのは251例．その内152例で非遵守投与が行われており，全体の60.6%を占めていた．また，遵守群では発現率が TEN 2.0%（2/99），SJS 20.2%（20/99），DIHS 8.1%（8/99）であったのに対し，非遵守群では TEN 5.9%（9/152），SJS 21.7%（33/152），DIHS 17.8%（27/152）（<http://www.info.pmda.go.jp>）と，非遵守群での TEN，DIHS の発現率が有意に高かった．

厚生労働省の医薬品副作用被害救済制度の申請結果によると，平成20年12月のラモトリギン発売以降，国内での DIHS 発症の報告は平成20年0件，平成21年0件，平成22年2件，平成23年4件で，いずれもプロトコール遵守投与によるものであった．しかし，双極性障害の治療にラモトリギンの使用が認可された平成23年以降，ラモトリギンによる DIHS は急増しており，平成23年4件，平成24年17件，平成25年15件，平成26年22件と推移し，平成27年度は4月から9月で5件の報告がなされていた．注目すべきは，その中に非遵守投与の理由で給付の対象とならなかった症例が多く含まれていたことである（<http://www.pmda.go.jp/relief-services/adr-sufferers/0036.html>）．非遵守投与症例では医薬品被害救済制度の給付対象とならない．そのため，非遵守投与がわかった時点で給付を諦め申請しない症例もあると考えられると，実際に非遵守投与が行われ発症した症例数はさらに多くなるものと推定される．プロトコール非遵守投与例でのトラブルは処方医の責任が問われることを，われわれ皆が知らなくてははいけない<sup>9)</sup>．

〈本論文の要旨は日本皮膚科学会第863回東京地方会に

において報告した。)

**著者の利益相反**：本論文発表内容に関連して申告なし。

---

[文献]

- 1) 清水 宏. あたらしい皮膚科学. 第2版. 東京：中山書店；2014：p148.
- 2) 久田恭子, 相原道子, 蒲原毅ほか. ラモトリギンによる重症薬疹の4例. J Environ Dermatol Cutan Allergol 2014；8：114-23.
- 3) 狩野葉子. 薬剤性過敏症症候群 Mod Physician 2013；33：995-8.
- 4) 倉田麻衣子, 平原和久, 佐藤洋平ほか. ラモトリギンによる薬疹-教室例の解析. J Environ Dermatol Cutan Allergol 2013；7：492.
- 5) 高村さおり, 井上有美子, 寺木祐一ほか. 当院で経験したラモトリギンによる薬疹の9例. J Environ Dermatol Cutan Allergol 2013；7：187-94.
- 6) Sachs E, Ronnau AC, von Schmiedeberg S et al. Lamotrigine-induced Stevens-Johnsons syndrome : demonstration of specific lymphocyte reactivity in vivo, Dermatology 1997；195：60-4.
- 7) Tang YH, Mockenhaupt M, Henry A et al. Poor relevance of toxic epidermal necrosis. Clin Exp Allergy 2011；42：248-54.
- 8) 山田和男. 薬物療法の適正化と副作用救済制度. 臨精医 2013；42：227-34.
- 9) 武智研志, 武市佳己, 荒木博陽ほか. ラモトリギン服用による薬疹発症調査-ナランジオスケールを用いたラモトリギンの副作用に対する客観的評価-. 日病薬誌 2013；49：1163-6.