〔東女医大誌　第86巻　臨時増刊1号
頁　E120～E122　平成28年1月〕

報　告

Lamotrigineに関連すると思われる脱毛が生じ，投薬中止に至った双極性障害の1例

東京女子医科大学医学部精神医学講座

高橋　一志（タカハシ ヒトシ）・末木　亮嗣（スエキ アキツグ）・森永　頼鷹（モリナガ ヨリタカ）・神庭瑠美子（カンバ ルミコ）・石郷岡　純（イシゴウオカ ジュン）

（受理　平成27年10月13日）

Lamotrigine-induced Hair Loss, Resulting in Cessation of the Medication in a Patient with Bipolar Disorder: A Case Report

Hitoshi TAKAHASHI, Akitsugu SUEKI, Yoritaka MORINAGA, Rumiko KANBA and **Jun ISHIGOOKA**

Department of Psychiatry, School of Medicine, Tokyo Women's Medical University

We report a patient with bipolar disorder who suffered from lamotrigine-induced hair loss, resulting in cessation of the drug. A 50-year old woman with treatment-refractory bipolar disorder, depressed phase, was admitted to our hospital. Lamotrigine 25 mg/day was added to her medication regimen, which included perospirone 8 mg/day and lorazepam 2 mg/day. Two weeks later, the dose of lamotrigine was increased to 50 mg/day, and continued for 1 week. At that time, her depressive symptoms had begun to improve and she was able to increase her daily activity. Four weeks after the dose escalation to 50 mg/day, however, her hair began falling out and came off in clumps every day, leading to the cessation of lamotrigine. Her hair loss continued for 2 months after the withdrawal of lamotrigine, and then stopped. Four months after discontinuation of lamotrigine, her hair loss recovered.

Although drug-induced hair loss itself is not life-threatening, it reduces adherence to prescribed medicine regimens, leading to a poor prognosis. Clinicians should be aware of this potential adverse reaction when prescribing lamotrigine.

Key Words: lamotrigine, hair loss, side effect

緒　言

Lamotrigineはてんかんおよび双極性障害の第一選択薬として，世界中で使用されている治療薬であるが，Stevens-Johnson症候群などの重篤な皮膚障害が惹起されることがあるため，その使用には十分な注意が必要であることが知られている．今回我々はlamotrigineが原因と思われる激しい脱毛が生じ，投薬を中止せざるを得なかった双極性障害の症例を経験したので報告したい．脱毛は，Stevens-Johnson症候群や中毒性表皮壊死症など，皮膚粘膜が剝離するような皮膚障害に随伴して生じることもあるが，それとは別に単独で生じることもある．今回の症例は後者である．Lamotrigine使用と関連した脱毛については，WHOのグローバルデータベースを利用した報告が1件存在するが[1]，実際の症例報告はわずかしかない[2)~4)]．我々の知る限り，今回の症例報告は日本国内からは初めてのものである．なお，個人情報保護の観点から，発病時期，入院日時，年齢等に若干の修正を加えている．

✉：高橋一志　〒162-8666　東京都新宿区河田町8-1　東京女子医科大学医学部精神医学講座
E-mail: takahashi.hitoshi@twmu.ac.jp

症　例

患者：50歳，女性.

主訴：母を殺したくなる，不安で声をあげてしまう.

既往歴：特記すべきことなし.

生活歴：同胞2人第1子．小学校，中学校，高校は公立．成績は中．高校卒業後は4年制大学に進学．4年間で卒業し，その後，会社に就職し事務作業に従事していた．25歳で結婚し，退職．31歳から43歳にかけては派遣社員として従事していた．なお，この間，40歳で離婚している．挙児はなかった．現在は無職で，母との2人暮らしである.

現病歴：39歳頃に全身の疼痛，抑うつ気分，倦怠感を自覚し，近医精神科を受診したところ，うつ病と診断され，paroxetineが処方された．paroxetineの服薬を開始したところ，症状が改善したため，通院も中止となった.

44歳時，妄想を伴う躁状態となりI病院に措置入院し，sodium valproate, olanzapineなどで治療された．入院期間は全体で2ヵ月程度であり，外来治療に移行した．しかし，外来では抑うつ傾向が目立ち，自宅で引きこもった生活が継続した.

46歳時，うつ状態に対し，外来でduloxetineが使用されたところ，顔面けいれんと焦燥感が出現したためK病院に入院した．Duloxetineは中止され，risperidoneやolanzapineなどの抗精神病薬が投与され，経過観察がなされた．その後は軽うつ状態が遷延し，入院期間は14ヵ月と長期化した．なお，退院時の処方はsulpride 150 mg/日であった.

その後，外来において経過観察されていたが軽うつ状態は継続．その改善を目的にfluvoxamineが追加投与された．そうしたところ倦怠感が徐々に改善し，外出などもみられるようになっていった．しかし，再び「大声を出したくなる」「暴れたくなる」などの衝動性の高まりを自覚するようになり，T病院に3ヵ月程入院した．その後の外来では三環形抗うつ薬であるamoxapine，抗精神病薬であるperospironeなどで治療されていたが，遷延するうつ状態，時折出現するイライラ感，衝動性の高まりなどが存在し，活動範囲は全く広がらなかった.

治療効果が上がらないため転医することを決意．49歳時3月に当院を初診し，薬物調整のため4月より入院加療を行うことになった．なお，入院時の処方薬は，perospirone 8 mg/日，lorazepam 2 mg/日であった．抗うつ薬であるmirtazapineを上記薬剤に追加し，用量を緩徐に上げ30 mg/日とした．この用量で約1ヵ月程度経過観察したが症状に変化がみられなかったため，やむなく漸減中止とした.

これまで，気分安定薬としてlithiumが使用されたことがあるが，副作用のため数日で中止となった経緯があったため，入院第52病日よりlamotrigine 25 mg/日を開始した．この用量で2週間経過観察し，入院第66病日より50 mg/日に増量した．増量して1週間したころより，堅かった表情が柔らかくなり，自室からデイルームに出てくる頻度も増加していった．第80病日を過ぎるころになると外出が可能になり，美容院に出かけるなどの行動もみられるようになってきた．この頃には不安感も払拭され，退院の日取りについての話も出るようになった．入院第86病日に「髪の毛が抜けてきます」という訴えがあり，それ以来，朝になると，枕元にバッサリと髪の毛の束が落ちているという現象が継続した．皮膚科での診断は脱毛で，lamotrigineによる薬剤性脱毛の可能性があるとのことであった．入院第94病日に退院が決まっていたので，その当日にlamotrigineを中止し，外来で経過観察することになった．Lamotrigine中止後，脱毛は2ヵ月程継続した．患者は脱毛がずっと継続するのではないかと心配し，外来診察時にうろたえる場面も多かったが，その後は収束に向かい，中止後4ヵ月目では元の状態に回復した.

考　察

Lamotrigineを開始してから脱毛が生じ，投薬を中止して経過観察していったところ，脱毛の進行が止まり最終的には元通りに回復した症例である．Perospironeやlorazepamなどの先行薬にlamotrigineを上乗せする形での投薬になったため，lamotrigineとこれら先行薬との薬物相互作用の結果として生じた脱毛であるのか，あるいはlamotrigineの単剤投与が原因なのかどうかについての判断は困難であった.

Tengstrandらは，lamotrigineに関連すると推察された337症例の脱毛について検討を加えている．なお，これらの症例情報は1994年から2009年の間にWHOのグローバルデータベースに登録された，19ヵ国からのレポートに基づくものであった[1]．

この報告によると，337症例のうち，80.7%（272/337）が女性であり，14.8%（50/337）が男性，4.5%（15/337）は性別に関する情報が欠如していた．また，平均年齢は36歳（5ヵ月～84歳）であった．本症例

も女性であり，この副作用に関しては性差が存在する可能性が示唆されよう．

また，337症例のうち，lamotorigine単独使用例は112例，併用薬が存在するもののlamotorigineが被偽薬とされる症例が179例，併用薬があり必ずしもlamotorigineのみが被偽薬であると断定出来ない症例が46症例であった．なお，併用薬として頻度が高かった薬剤は上から順に，valproic acid，clonazepam，bupropion，lithium，quetiapineなどであった．Lamotorigineの適応症がてんかんや双極性障害であることを考慮すると，これらは，単純に併用頻度が高かった薬剤である可能性が高く，lamotrigineと特別な薬物相互作用があるかどうかについては今後検討してゆく必要があるであろう．

Lamotorigineが開始されてから脱毛が生じるまでの期間については，全337症例中110症例にその情報が存在し，20%（22/110）は1ヵ月以内，45.5%（50/110）は1ヵ月を超えて6ヵ月未満，34.5%（38/110）は6ヵ月以上であったと報告されている．我々の症例も1ヵ月を超えてすぐの発症であったので，好発期間とされる時期に一致していた．

今回の症例では，lamotorigine中止後，2ヵ月間は脱毛が継続し，それ以後はみられなくなり，4ヵ月目には元通りに戻っている．Lamotrigineを中止した場合，脱毛がどの位の期間で改善するのかについての明確な情報はない．しかし，一般的には，薬剤誘発性の脱毛は可逆的であり，被偽薬を中止すると回復することが多いとの報告がある[5)~7)]．

Tengstrandらの報告では，lamotorigineと関連する脱毛はその用量が200 mg/日を越えると出現しやすいということであったが[1)]，我々の症例では50 mg/日で副作用が発現した．この理由については不明であるが，報告に用いられたWHOのデーターベースは主として欧米人（337症例中205症例はアメリカ，109症例はヨーロッパ，23症例はその他）で構成されており，アジア人は少ない．薬物動態には人種差が存在することが知られているため[8)]，副作用発現と薬物投与量の関係性にも人種差が反映する可能性があると考えられる．また，この症例ではlamotrigine 25 mg/日を連日投与して開始しているが，薬剤の添付文書に従うと，同用量を隔日投与して開始する必要があった．Lamotorigineの開始投与量が添付文書に記載された量よりも多い状況であったことも，脱毛の副作用が発現した理由の一つになるかもしれない．

結　語

Lamotorigineが原因と思われる脱毛が出現し，投薬中止に至った症例を報告した．日本国内の使用成績調査（15歳以上のてんかん患者で，安全性解析対象となった1,597例）によると，lamotrigine使用と関連する副作用として脱毛が生じる割合は0.1%であり，まれなものとなっている[9)]．しかし，特に脱毛は患者の容姿に悪影響を与え，心理面へも大きなダメージを加えるものである．結果的に，服薬アドヒアレンスの低下を招き，疾病コントロール不良にもつながる．重篤な副作用ではないと軽視せず，臨床医はlamotrigineを使用する際にこの副作用の出現に十分注意する必要があると考えられる．

開示すべき利益相反状態はない．

文　献

1) **Tengstrand M, Star K, van Puijenbroek EP et al**: Alopecia in association with lamotrigine use: an analysis of individual case safety reports in a global database. Drug Saf **33** (8): 653–658, 2010
2) **Hillemacher T, Bleich S, Kornhuber J et al**: Hair loss as a side effect of lamotrigine treatment [letter]. Am J Psychiatry **163** (8): 1451, 2006
3) **Patrizi A, Savoia F, Negosanti F et al**: Telogen effluvium caused by magnesium valproate and lamotrigine. Acta Derm Venereol **85** (1): 77–78, 2005
4) **Sullivan JR, Watson A**: Lamotrigine-induced toxic epidermal necrolysis treated with intravenous cyclosporin: a discussion of pathogenesis and immunosuppressive management. Australas J Dermatol **37** (4): 208–212, 1996
5) **Pillans PI, Woods DJ**: Drug-associated alopecia. Int J Dermatol **34** (3): 149–158, 1995
6) **Mercke Y, Sheng H, Khan T et al**: Hair loss in psycho- pharmacology. Ann Clin Psychiatry **12** (1): 35–42, 2000
7) **Tosti A, Misciali C, Piraccini BM et al**: Drug-induced hair loss and hair growth: incidence, management and avoidance. Drug Saf **10** (4): 310–317, 1994
8) **Johnson JA**: Influence of race or ethnicity on pharmacokinetics of drugs. J Pharm Sci **86** (12): 1328–1333, 1997
9) ラミクタールインフォメーション　第2回中間解析（http://lamictal.jp/info_adult/info_adult.pdf）