様式第１９号

学位論文審査の結果の要旨

審査区分 ㊟・論	第５６６号	氏名	片山陽介
審査委員会委員		主査氏名	上村尚人
		副査氏名	藤木稔
		副査氏名	前田知己

論文題目

Therapeutic Window of Lamotrigine for Mood Disorders: A Naturalistic Retrospective Study
（気分障害におけるラモトリギンの有効血中濃度域：後方視的研究）

論文掲載雑誌名

Pharmacopsychiatry

論文要旨

【諸言】ラモトリギンは、双極性障害やうつ病など気分障害に広く使用されているが、その有効濃度域は同定されていない。今回の研究は、気分障害におけるラモトリギンの有効濃度域を検討するために行った。【研究対象および方法】気分障害に罹患し、ラモトリギンを１年以上服用し、少なくとも１回はラモトリギンの血中濃度を測定した 25 名の患者を対象とした。これらの患者の精神状態を評価するために、カルテ記載を元に後方視的に Clinical Global Impression-Severity (CGI-S) scale を使用して評価した。有効濃度域の存在を検討するために、ここの患者における調査最終時点の血中ラモトリギン濃度と CGI-S 評価点の関係を図示した。治療濃度域の存在が想定されるときには、さらに統計学的に検討した。【結果】25 人の患者の最終観察時におけるラモトリギン濃度と CGI-S スコア間の関係より、ラモトリギンの有効血中濃度域は 5-11 μg/mL と推測した。ラモトリギン投与直前と最終評価時点の CGI-S 評価点を用いた反復測定分散分析では、CGI-S スコアは、推測された有効血中濃度域にある患者はそうでない患者より、低い傾向にあった。t 検定では、推測された有効血中濃度域にある 15 人の患者群の最終観察時の CGI-S スコアは、 そうでない 10 人の患者群の CGI-S スコアより有意に低かった。 なお、性別、年齢、診断、ラモトリギン投与期間においては両群間に有意な差はなかった。【考察】これらの所見は気分障害でのラモトリギン有効血中濃度が 5-11 μg/mL であることを示唆する。研究の限界としては、今回の研究は後方視的研究であるので、今後は前方視的な無作為割付プラセボ対照比較試験で評価する必要がある。【結語】ラモトリギンの気分安定薬としての有効血中濃度域が存在し、それは 5-11 μg/mL であることが示唆される。

学位論文審査の結果

審査委員の合議の結果、当該論文は、学位論文に値すると判定した。

様式第２０号

最終試験 の結果の要旨

~~学力の確認~~

審査区分 ㊟・論	第５６６号	氏名	片山陽介
審査委員会委員		主査氏名	上村尚人
		副査氏名	藤木稔
		副査氏名	前田知己

片山　陽介氏（以下、申請者）の学位審査（最終試験）の要旨は次のとおり。提出された論文に審査委員会委員より以下の事項が問われた。

- ラモトギンの薬効メカニズムについて答えよ。
- クエチアピン、リチウム、オランザピンと比較して、ラモトリギンはどの程度実臨床で使用されているのかについて答えよ。
- Goodwinらの論文では、ラモトリギンとリチウムの薬効と大きな差をみとめなかった理由を考察せよ。
- 診療記録を読み上げて、症状の重症度を再評価する手法の妥当性について述べよ。
- ラモトリギンの双極性障害・気分障害への薬理作用を抗てんかん作用との差違の視点で述べよ。
- 採血時間（服薬後１２時間）の妥当性について述べよ。
- 併用薬の及ぼしうる影響を双方の血中濃度および臨床効果から考察せよ。
- CGI-Sが示すU字型の高濃度側の解釈について考察せよ。
- 評価指標にCGI scoreを用いた理由。抑うつに対するLTGの効果を評価するなら抑うつのスケールのほうがいいのではないか。
- LTG、併用薬の用量調節の方針は統一していたのか
- LTGの血中濃度を測定し、投与量調整を行っている例はあるか。
- LTGの抗うつ作用は、用量依存性に出現し、また高血中濃度で逆説的な反応をするのか。
- Therapeutic windowの上限は、毒性、副反応によって決まるのではないか。CGIスコアをもって上限を決めることの妥当性は。

これらの質疑に対して申請者から適切な回答が得られた。特に、CGI-Sが示すU字型の濃度-効果反応における高濃度側の解釈については、今回の論文中には示されていないが、有効血中濃度域で精神状態改善し、血中濃度上がると悪くなる例が存在する可能性があり、そのような臨床経過を示すことも、本論文の仮説を支持する知見となると回答した。以上の議論を踏まえ、審査委員の合議の結果、　申請者は学位取得有資格と認定した。

（注）不要の文字は２本線で抹消すること。