症例報告

Carbamazepine 単剤服用中に再生不良性貧血を発症した1例

Aplastic Anemia in a Patient Treated with Carbamazepine Monotherapy

田 川 哲 三* 隅 清 臣 板 垣 裕 輔
田 邊 裕 司 藤 井 史 敏

要旨: Carbamazepine (CBZ) 単剤治療中に再生不良性貧血を発症した1例を報告した。症例は31歳の女性である。複雑部分発作のため平成5年3月よりCBZの服用を開始し、10月に著明な汎血球減少を認めた。骨髓は高度の低形成で再生不良性貧血と診断した。CBZを用いたリンパ球刺激試験は陰性であった。本例ではCBZと再生不良性貧血発症との直接的な因果関係は不明であったが、CBZ服用中に再生不良性貧血を発症した同様の報告例もみられ、治療に際しては常に念頭におかねばならない。本例のように再生不良性貧血という重篤な疾患を発症しても症状の乏しい例も存在するので、抗てんかん薬服用中には注意深い経過観察と共に定期的な臨床検査が必要である。

てんかん研究 1995;13:233-236

Key Words: carbamazepine, side effect, aplastic anemia

(受付:1995年8月7日, 訂正:1995年9月11日, 受理:1995年9月18日)

carbamazepine (CBZ) はてんかん、三叉神経痛などに対して広く使用されている薬剤である。副作用として眠気、協調障害、眩暈などが最も多くみられ、その大多数は一過性で用量依存性である。重篤な副作用として、骨髓抑制が報告されており、その中でも再生不良性貧血 (aplastic anemia, AA) は最も重篤な疾患の一つである。抗てんかん薬服用中の副作用モニターとしての血液、尿検査の有用性に関して様々な意見がみられる¹⁹⁾。重篤な副作用は非常に頻度が低く、発症も急激であるため routine screening での発見は困難で、臨床症状の観察のみで良いという意見もある^{1,13)}。今回われわれは、因果関係は明らかではないが、てんかんの治療として CBZ 単剤を服用中に AA を発症した1例を経験したので、抗てんか

ん薬服用中の副作用モニターの有用性に関する考察を加えて報告する。

症 例 報 告

症例: 31歳、女性。

妊娠・分娩歴: 特記事項なし

既往歴: 生後6か月突発疹罹患時に発熱時けいれんが出現し、同様のけいれん発作を3歳までに7~8回繰り返し、phenobarbital を服用していた。13歳時に無熱時けいれんが出現し、sodium valproate に変薬した。その後経過は良好で平成3年(29歳時)に服薬を中止した。

家族歴: 父方祖母が大腸癌、母方祖父が胃癌、祖母が糖尿病。

現病歴: 平成4年11月に自動車を運転中数秒

* 大阪厚生年金病院小児科

[〒553 大阪市福島区福島4-2-78]

Tetsuzo Tagawa, Kiyoomi Sumi, Yusuke Itagaki, Yuhji Tanabe, Fumitoshi Fujii

Department of Pediatrics, Osaka Kouseinenkin Hospital

Fig. 1 Changes of WBC, RBC, and platelet during carbamazepine therapy

間の意識消失発作が出現した。平成5年2月にも同様の発作が運転中に出現し、事故のため骨折した。抗てんかん薬を投与せずに経過観察していたが、3月に入り再び一点凝視、意識消失をきたす発作を2回認め、また、脳波にててんかん性異常波を認めたので、3月15日よりCBZ 1日400mgの服用を開始した。開始前の血液、尿検査は正常範囲であった。3月末より検尿で微小血尿が出現し、その後持続した。5月の血液検査で白血球数が3,000とやや減少傾向を示したが、7月の検査では白血球数は不変で、赤血球数、血小板数も大きな変動を認めなかった。外来治療中の血液検査の変動をFig.1に示す。CBZの血中濃度は3月26日に9.2 µg/ml、7月21日に8.2 µg/mlであった。ところが、10月の検査で白血球数2,000、赤血球数266万、血小板14,000と著明な汎血球減少を認め、入院となった。入院前日まで会社の事務所で働いており、自覚症状は何も訴えていない。

入院時現症：身長161.3 cm、体重48.4 kgで、血圧92/56 mmHg、脈拍84/分であった。眼瞼結膜は貧血様であった。皮膚には発疹や出血斑などは認めなかった。リンパ節の腫張はみられず、肝脾腫も認めなかった。発熱もみられなかった。

入院時検査所見 (Table 1)：白血球数 2,000/mm³、赤血球数268万、ヘモグロビン8.7 g/dl、血小板数13,000と著明な汎血球減少を示した。白血球分画では好中球5%、リンパ球94%、非定型

Table 1 Laboratory findings at admission

WBC	20 × 10 ² /µl	albumin	3.8 g/dl
RBC	268 × 10 ⁴ /µl	BUN	18 mg/dl
Ht	24.9%	Creat	0.6 mg/dl
Hb	8.7 g/dl	ANF	×20
platelet	13,000/µl		speckled
reticulo	6‰	LE test	(-)
APTT	38.7 sec	LE phen	(-)
PT	11.5 sec	DLST	(-)
GOT	12 IU/L	Fe	205 µg/dl
GPT	13 IU/L	UIBC	10 µg/dl
LDH	112 IU/L	Vit. B ₁₂	614 pg/ml
TP	5.9 g/dl		

リンパ球1%と相対的リンパ球の増加を認めた。網赤血球数は16,080/mm³であった。骨髓穿刺では有核細胞数32,000/mm³で、巨核球は全視野で4個のみと著しい低形成を呈していた。骨髓細胞の異形成は認めなかった。PTやPTTなどは正常で、肝機能も正常であった。LEテスト・現象は陰性で、抗核抗体はspeckled typeが20倍であった。血清C₃は51 mg/dl、C₄は14 mg/dlとともに正常下限であった。血清鉄は205 µg/dlと高値を示し、UIBCは10 µg/dlと著しい低値を呈した。Vitamin B₁₂は614 pg/mlであった。CBZを用いたリンパ球刺激試験は陰性であった。

入院経過：検査所見より厚生省特定疾患特発性造血障害調査研究班による診断基準、重症度分類¹⁸⁾に基づき重症再生不良性貧血と診断した。入院後直ちにCBZを中止し、1週間filgrastimを投与したが効果を認めなかった。その後prednisoloneと蛋白同化ホルモンの併用療法を行い、4カ月後に白血球数3,000、Hb 7.0 g/dl、血小板数30,000とやや改善傾向を示している。

考 察

CBZは部分てんかんを始めとする各種てんかん、三叉神経痛、精神疾患などに広く使用されている薬剤である。その副作用の多くは用量依存性で一過性であるが、稀に重篤な血液学的は副作用を認める。最も頻度の高い副作用は眩暈、頭痛、複視など神経系のものであり、その頻度は18~56%と報告されている⁶⁾。CBZによる造血系への副作用としては白血球減少、顆粒球減少が比

較的頻度が高い^{7,16)}。その大部分は一過性、良性であるが、なかに持続する例も存在する。白血球数が1,500~3,000以下または顆粒球が1,000以下になればCBZの減少もしくは中止が勧められている¹⁴⁾。血小板減少症、無顆粒球症などの報告もみられるが、汎血球減少を呈すAAが最も重篤なものであり、死亡率も高い。CBZ服用中のAAの頻度は年間1/200,000と算定されているが⁷⁾、その死亡率は33%から50%にも達する¹⁵⁾。CBZ服用患者ではAAや無顆粒球症を発症する危険性は一般人口におけるものの5~8倍とされている。CBZ服用中にAAを発症した例は1989年までに約30例が報告されている⁶⁾。発症年齢は高齢者に頻度がやや高いようだが、小児例も報告されている。服薬開始からAA発症までの期間は数日から1年以上の例もあり、95%は服薬開始より11か月以内に発症している¹⁷⁾。1日投与量や総投与量とは関係がない。CBZとAA発症との直接的な因果関係は証明が非常に困難であり、Pisciottaのreviewでは22例中probable caseは3例のみであり、他の例はpossible caseである¹²⁾。CBZ単剤例での報告⁴⁾は少なく、多剤併用例や、肝炎その他の疾患を合併している例が多い^{3,5,8,9,11)}。こういった例ではCBZとの因果関係は疑問視されている¹⁰⁾。今回の症例はCBZによるリンパ球刺激試験は陰性であったが、投与前の検査は正常で単剤投与であり、AAの診断が確実であり、他の疾患を合併していないことより、CBZとAA発症との関連性は極めて高いと考えられる。

抗てんかん薬服用中の副作用モニターの面ではAAなどの発症に関して、その頻度、発症の速度、検査費用などを考えると否定的な意見が見られる。抗てんかん薬服用中の無症状の小児においてCamfieldらはroutine screeningの必要性に否定的な結果を報告し¹⁾、カナダ小児神経学会のrecommendationとして発表している²⁾。CBZ服用前に患者に対し重篤な副作用を十分説明し、発熱、咽頭痛、口腔内潰瘍、出血斑などの症状を認めた場合には直ちに医師の診察を受け、適切な検査、処置を受けるようにするのが実際的な方法と考えている。しかし、本例のように自・他覚症状の乏しい例も存在し、症状を認める場合はもちろん、

無症状(症状に気づかない)の場合にも、定期的な検査は必要であると考えられる。現在のところ、こういった重篤な副作用を予測する指標が存在しないので、てんかん治療にあたり、こういった副作用を熟知し、常に念頭におくことが肝要である。

貴重な御助言をいただいた大阪府立母子保健総合医療センター小児内科部長河敬世先生、および大阪大学医学部血液・腫瘍内科待井隆志、大野悦子、上田周二先生に深謝いたします。

文 献

- 1) Camfield, C., Camfield, P., Smith, E., Tibbles, A. R. (1986) Asymptomatic children with epilepsy: little benefit from screening for anticonvulsant-induced liver, blood or renal damage. *Neurology* **36**, 838-841.
- 2) Camfield, P., Camfield, C., Dooley, J., et al. (1989) Routine screening of blood and urine for severe reactions to anticonvulsant drugs in asymptomatic patients is of doubtful value. *Can Med Assoc J* **140**, 1303-1305.
- 3) Fellows, W. R. (1969) A case of aplastic anemia and pancytopenia with tegretol therapy. *Headache* **9**, 92-95.
- 4) Franceschi, M., Ciboddo, G., Truci, G., Borri, A., Canal, N. (1988) Fatal aplastic anemia in a patient treated with carbamazepine. *Epilepsia* **29**, 582-583.
- 5) Gerson, W. T., Fine, D.G., Spielberg, S.P., Sensenbrenner, L. L. (1983) Anticonvulsant-induced aplastic anemia: increased susceptibility to toxic drug metabolites in vitro. *Blood* **61**, 889-893.
- 6) Gram, L., Jensen, P. K. (1989) Carbamazepine: toxicity. In: *Antiepileptic Drugs* (Levy, R., Dreifuss, F. E., Mattson, R. H., Meldrum, B. S., Penry, J.K. ed.), 555-565, Raven Press, New York.
- 7) Hart, R. G., Easton, J. D. (1982) Carbamazepine and hematological monitoring. *Ann Neurol* **11**, 309-312.
- 8) 木村清次, 三宅捷太 (1981) 抗てんかん剤投与中に発症した再生不良性貧血の2症例. *脳と発達* **13**, 60-66.
- 9) Kwentus, J. A., Qureshi, G. D., Lingon, N., et al (1985) Aplastic anemia: a complication of carbamazepine in a psychotic patient. *J Clin Psychopharmacol* **5**, 182-183.
- 10) Livingston, S., Pauli, L. L., Pruce, I. (1978) No proven relationship of carbamazepine therapy to blood dyscrasias. *Neurology* **28**, 101-102.
- 11) Moore, N. C., Lerer, B., Meyendorff, E., Gershon, S.

- (1985) Three cases of carbamazepine toxicity. *Am J Psychiat* **142**, 974-975.
- 12) Pisciotto, A. V. (1982) Carbamazepine. Hematological toxicity. In: *Antiepileptic Drugs* (Woodbury, D. M., Penry, J. K., Pippenger, C. E. ed.) 533-541, Raven Press, New York.
- 13) Pitts, J., Arstall, S., Bilston, A. (1989) What matters in the follow-up of patients with epilepsy? *Practitioner* **233**, 293-294.
- 14) Schmidt, D., Jacob, R. (1993) Clinical and laboratory monitoring of antiepileptic medication. In: *Treatment of Epilepsy: principles and practices* (Wyllie, E. ed.), 798-809, Lea & Febiger, Philadelphia.
- 15) Sillanpaa, A. A. (1993) Specific antiepileptic medications: principles of clinical use. In: *The Treatment of Epilepsy: principles and practices* (Wyllie, E. ed.), 867-886, Lea & Febiger, Philadelphia.
- 16) Silverstein, F. S., Boxer, L., Johnston, M. V. (1983) Hematological monitoring during therapy with carbamazepine in children. *Ann Neurol* **13**, 685-686.
- 17) Sobotka, J. L., Alexander, B., Cook, B. L. (1990) A review of carbamazepine hematological reactions and monitoring recommendations. *DICP* **24**, 1214-1219.
- 18) 高久史磨, 浦部晶夫 (1984) 再生不良性貧血の治療に関するプロスペクティブ研究(1). 厚生省特定疾患特発性造血障害調査研究班昭和58年度研究報告書 pp 127-133.
- 19) Wyllie, E., Wyllie, R. (1991) Routine laboratory monitoring for serious adverse effects of antiepileptic medications: the controversy. *Epilepsia* **32** (Suppl 5), s74-s79.

Summary

Aplastic Anemia in a Patient Treated with Carbamazepine Monotherapy

Tetsuzo Tagawa, Kiyoomi Sumi, Yusuke Itagaki, Yuhji Tanabe, Fumitoshi Fujii

Aplastic anemia was developed in a woman during carbamazepine (CBZ) monotherapy. She began to be treated with CBZ for complex partial seizures and developed pancytopenia 6 months later. She did not show any of clinical complaint, petechia and signs of infection. Bone marrow examination showed marked hypoplasia, which was diagnosed as aplastic anemia. Lymphocyte stimulating test using CBZ was negative. Discontinuation of CBZ and administration of both prednisolone and anabolic steroid was followed by hematological remission after 4 months. Necessity of routine laboratory monitoring of antiepileptic medication was controversial because of its expensiveness. However, it should be aware of the importance to monitor side effects routinely in patients who are under anticonvulsant therapy, since some of them might have serious illness, such as aplastic anemia, with little of clinical symptoms and signs.

J. Jpn. Epil. Soc. 1995 ; 13 : 233-236

(received : August 7, 1995, revised : September 11, 1995, accepted : September 18, 1995)