カルバマゼピン投与中に著明な血小板減少を認めた1例

篠原 潤^{1,2)}・近藤英司¹⁾・嶋根 哲²⁾
伊藤隆一²⁾・柴田哲伸³⁾・栗田 浩¹⁾

A case of marked thrombocytopenia during carbamazepine administration

SHINOHARA Jun^{1,2)}・KONDO Eiji¹⁾・SHIMANE Tetsu²⁾
ITO Ryuichi²⁾・SHIBATA Akinobu³⁾・KURITA Hiroshi¹⁾

Abstract: Carbamazepine is widely used as an anticonvulsant or antipsychotic agent. As a sodium channel blocker, it provides therapeutic benefit in patients with trigeminal neuralgia and may be used for the differential diagnosis of pain. We report a case of marked thrombocytopenia during carbamazepine administration in a patient with idiopathic trigeminal neuralgia. A 37-year-old woman presented with acute intermittent electric shock-like pain when pressure was applied to the left mental foramen, or when cold air was applied to the left lower lip. We observed no sign of dental infection. No obvious vascular contact in intracranial lesions or the trigeminal nerve root entry area was observed in MR imaging. We initiated carbamazepine (200 mg/day) therapy for a clinical diagnosis of idiopathic left trigeminal neuralgia (tertiary branch). The patient developed petechial hemorrhages on the face, neck, and extremities 16 days after carbamazepine administration, and blood test results revealed significant thrombocytopenia (her platelet count was remarkably low, at $1.5 \times 10^4 / \mu\text{L}$). We suspected carbamazepine-induced thrombocytopenia. The medication was discontinued, resulting in a gradual disappearance of the petechial hemorrhages and recovery of the platelet count to $23.7 \times 10^4 / \mu\text{L}$ six days after carbamazepine cessation. Subsequently the left-sided mental foramen pain was controlled with pregabalin administration (150 mg/day), without any adverse effects.

Key words: carbamazepine (カルバマゼピン), thrombocytopenia (血小板減少症), trigeminal neuralgia (三叉神経痛)

緒 言

カルバマゼピンは抗痙攣薬、抗精神病薬として汎用されている他、三叉神経痛に対しても確立した治療効果を示すナトリウムチャネル遮断薬であり、疼痛の鑑別診断に用いられることもある¹⁾。副作用にはめまい、眠気や肝機能障害などがあるが²⁾、血小板減少の報告は少なく³⁾、本邦において歯科口腔外科領域からの報告はない。本論文では特発性三叉神経痛の患者に対してカルバマゼピンを投与し、著明な血小板減少をきたした症例を報告する。

症 例

患 者: 37歳, 女性。
初 診: 2017年2月。
主 訴: 左側オトガイ部, 左側下唇の疼痛。
既往歴: 内服薬なし, アレルギー歴なし, その他, 特記すべき事項なし。
家族歴: 特記すべき事項なし。
現病歴: 初診の約1年前, 当科で左側下顎智歯周囲炎の診断下(写真1)に左側下顎埋伏智歯の抜歯を受けた。抜

¹⁾ 信州大学医学部歯科口腔外科教室
(主任: 栗田 浩教授)

²⁾ 諏訪中央病院歯科口腔外科
(主任: 嶋根 哲部長)

³⁾ 南長野医療センター篠ノ井総合病院歯科口腔外科
(主任: 柴田哲伸医長)

¹⁾ Department of Dentistry and Oral Surgery, Shinshu University School of Medicine (Chief: Prof. KURITA Hiroshi)

²⁾ Department of Dentistry and Oral Surgery, Suwa Central Hospital (Chief: Dr. SHIMANE Tetsu)

³⁾ Department of Dentistry and Oral Surgery, Minaminagano Medical Center, Shinonoi General Hospital (Chief: Dr. SHIBATA Akinobu)

受付日: 2018年10月8日

採択日: 2020年9月29日

写真1 初診1年前の智歯抜歯前パノラマX線写真
左側下顎埋伏智歯を認め、周囲の骨吸収や骨硬化性変化は認めない。

写真2 初診時パノラマX線写真
左側下顎智歯部は骨再生を認め、異常所見は認められない。

歯後に治癒不全や感染を認めなかったが、2017年2月に左側下唇、オトガイ部に疼痛を自覚したため近在歯科を受診した。同院で疼痛に対してロキソプロフェンナトリウム水和物(180mg/日)を投与されたが改善がみられなかったため、加療依頼で当科を紹介され受診となった。

現 症：

全身所見；体格は中等度、栄養状態は良好であった。

口腔外所見；顔貌は左右対称で顔色良好、開口障害は認めなかった。左側オトガイ孔部を圧迫した時や、左側下唇に冷氣を当てた時に誘発される間欠的な電撃様疼痛を認めた。眼窩上孔、眼窩下孔の圧迫による疼痛誘発を認めなかった。洗顔、咀嚼などによる口角、歯肉、鼻唇溝、頬への刺激では疼痛誘発を認めなかった。左側オトガイ神経領域の知覚鈍麻は認めなかった。

口腔内所見；左側下顎智歯抜歯部は完全に上皮化しており、歯肉部の腫脹や発赤、圧痛は認めなかった。左側下顎臼歯部の打診痛および異常所見は認めなかった。

画像所見：

パノラマX線；左側下顎智歯部は骨再生を認め、異常所

写真3 MR写真(T2強調画像)
矢印は、三叉神経根進入部を示す。明らかな頭蓋内病変、周囲の血管拡張による圧迫は認めない。

見は認めなかった(写真2)。

MRI；頭蓋内病変や三叉神経根進入部における明らかな血管拡張による圧迫を認めなかった(写真3)。その他、頭頸部領域に異常を認めなかった。

血液検査所見；白血球数は $6,020/\mu\text{L}$ 、ヘモグロビン 14.8g/dL 、血小板数は $23.7 \times 10^4/\mu\text{L}$ と正常値であった。生化学的検査もすべて正常値であった。CRPは 0.13mg/dL で上昇はみられなかった(表1)。

臨床診断；左側特発性三叉神経痛(第3枝)。

処置および経過；国際頭痛分類第3版⁴⁾による特発性三叉神経痛の診断基準に準拠して、上記診断の下、カルバマゼピン 200mg/日 の投与を開始した。投与開始から1日目より左側オトガイ孔部、左側下唇の間欠的な電撃様疼痛は緩和され、3日目には消失した。眠気やふらつき等の副作用は認めなかった。16日目に顔面、頸部、四肢に点状出血斑が同時に出現した(写真4)。口腔粘膜には点状出血斑を認めなかった。皮膚科対診での血液検査において、血小板数が $1.5 \times 10^4/\mu\text{L}$ と著しく減少していた。CRPが 1.13mg/dL とわずかに上昇していた以外に、末梢血、生化学検査および凝固機能検査に異常所見を認めなかった。

16日目に血小板減少の原因としてカルバマゼピンの副作用が疑われたため投与を中止し、打撲などに注意するよう安静を促した。翌日から徐々に顔面、頸部、四肢の点状出血斑は消退し、投与中止後6日目の血液検査では血小板数は $27.3 \times 10^4/\mu\text{L}$ まで回復し、点状出血斑も完全に消失

表1 血液検査所見

	初診時	16日目	投与中止 6日目
AST (IU/L)	15	14	13
ALT (IU/L)	11	14	12
γ -GTP (IU/L)	13	27	15
BUN (mg/dL)	11	16.5	10.9
クレアチニン (mg/dL)	0.69	0.75	0.68
e-GFR (mL/min)	77.6	69.7	77.6
溶血	(-)	(-)	(-)
CRP (mg/dL)	0.13	1.13 ↑	0.06
白血球 ($/\mu$ L)	6,020	4,620	7,100
赤血球 (万 $/\mu$ L)	498	507	508
ヘモグロビン (g/dL)	14.8	15.1	15.1
ヘマトクリット (%)	44.7	44.1	44.4
MCV (fL)	89.8	87	87.4
MCH (pg)	29.7	29.8	29.7
MCHC (%)	33.1	34.2	34
血小板 (万 $/\mu$ L)	23.7	1.5 ↓	23.7

した。投与中止後1か月の血液検査でも血小板は $25.6 \times 10^4/\mu$ L と減少していなかった。また、この間 CRP の値に大きな変化は認めなかった。カルバマゼピンの投与を中止した数日後より左側オトガイ孔部、左側下唇の間欠的な電撃様疼痛が再度出現したため、皮膚科医師と相談し、血小板数が回復した後にプレガバリン 150mg/日の投与を開始した。投与開始翌日より左側オトガイ部、左側下唇の間欠的な電撃様疼痛は消失し、現在まで同量で継続され疼痛は良好にコントロールされている。プレガバリン開始後には血小板減少を認めていない。

考 察

カルバマゼピンは、三叉神経痛に対して神経のナトリウムチャンネルに作用し、神経線維の脱分極を可逆的に阻害することで鎮痛効果を生じる⁵⁾。血液学的な副作用として白血球減少症が約6～10%認められる⁶⁾。本症例のような血小板減少症はきわめてまれとされており、Beciewicz ら⁷⁾は、カルバマゼピン服用者140万例のうち17例で発症し、頻度は約10万分の1と報告している。1990年以降、本邦における報告例は、我々が渉猟しうる限りでは15例^{3, 8～20)}で、歯科口腔外科領域の報告はなかった。

掛谷ら²¹⁾は、カルバマゼピンによる副作用として、紫斑

写真4 血小板減少時オトガイ部、頸部写真
顔面、頸部に点状の出血斑(矢印)を認める。

や粘膜出血の報告をしており、そのリスク因子として高齢者、感染症、肝機能障害、血液障害、抗血小板薬投与患者、抗リウマチ薬投与患者を挙げている。本症例では、点状出血斑が出現した際に智歯抜歯後の感染や肝機能障害もなく、これらのリスク因子には該当しなかった。カルバマゼピンによる血小板減少の発生機序に関しては、いまだ不明であるが、清水ら⁹⁾は、特発性血小板減少性紫斑病と同様に、免疫複合体あるいは自己抗体と結合した血小板が脾臓・肝臓などの網内系細胞に捕捉、破壊され血小板減少が生じる可能性をあげている。

カルバマゼピン投与後における血小板減少症の発症時期に関して、過去の報告では投与後3～40日までに発症し^{3, 8～20)}、投与中止後3～12日で血小板減少は改善していた^{3, 8～20)}(表2)。本症例においても、カルバマゼピン投与後から16日目に顔面、頸部、四肢に同時に点状出血斑を認め、カルバマゼピン投与中止後6日目には点状出血斑が消失し、血小板数も回復していた。本症例では、カルバマゼピンに関する薬剤リンパ球刺激試験を実施してないが、治療経過や過去の報告と一致する点が多いことから、カルバマゼピンが関連した血小板減少症と考えられた。カルバマゼピンは三叉神経痛をはじめとした神経障害性疼痛など、歯科口腔外科領域でも頻用されるが、その処方時には血小板減少などの副作用も考慮して使用する必要があると思われた。

結 語

カルバマゼピンを使用する際には血小板減少症のような

表2 本邦におけるカルバマゼピンによる血小板減少を生じた報告例

報告者	報告年	患者年齢	性別	原疾患	1日投与量	発症までの日数	中止後に改善までの日数
中江ら ⁸⁾	1991	70	F	三叉神経痛	200mg	9日	6日
清水ら ⁹⁾	1992	7	F	てんかん	250mg	10日	12日
光藤ら ¹⁰⁾	1993	4	F	てんかん	160mg	13日	6日
Kaneko ら ¹¹⁾	1993	10	F	てんかん	300mg	10日	4日
高橋ら ¹²⁾	1994	5	M	てんかん	200mg	14日	7日
Kimura ら ¹³⁾	1995	23	F	てんかん	800mg	不明	7日
大江ら ¹⁴⁾	1998	61	M	糖尿病性有痛神経障害	300mg	14日	5日
瀬川ら ¹⁵⁾	1999	52	F	舌咽神経痛	不明	5日	5日
松浦ら ³⁾	2002	12	F	てんかん	300mg	12日	4日
松浦ら ³⁾	2002	12	M	てんかん	600mg	7日	8日
石黒ら ¹⁶⁾	2002	70	F	帯状疱疹後神経痛	不明	17日	5日
茂山ら ¹⁷⁾	2005	72	M	帯状疱疹後神経痛	200mg	15日	6日
山下ら ¹⁸⁾	2006	10	M	てんかん	不明	3日	3日
Eguchi ら ¹⁹⁾	2012	70	F	三叉神経痛	200mg	40日	10日
伊東ら ²⁰⁾	2013	71	F	三叉神経痛	600mg	7日	4日
本症例	2020	37	F	三叉神経痛	200mg	16日	6日

まれな合併症も熟知し、点状出血斑などの症状を認めた場合には速やかに検査や投与の中止を検討することが望ましい。

謝辞

稿を終えるにあたり診療に関する御意見を賜りました諏訪中央病院皮膚科 光楽文生先生に深謝します。

本論文の要旨は第62回(公社)日本口腔外科学会総会・学術大会(2017年10月,東京)にて発表した。

本論文に関して、開示すべき利益相反状態はない。

引用文献

- 1) 佐久間泰司: 抗けいれん薬; 口腔顎顔面痛の診断と治療ガイドブック. 第1版, 医歯薬出版, 東京, 2013, 116-117頁.
- 2) Shidrup SH and Jensen TS: Efficacy of pharmacological treatments of neuropathic pain: an update and effect related to mechanism of drug action. Pain 83: 389-400, 1999.
- 3) 松浦宏樹, 石黒 精, 他: Carbamazepine 誘発性血小板減少症の2例: Thrombopoietin と interleukin-6

値の検討. 日小児血液会誌 16: 363-366, 2002.

- 4) 国際頭痛学会・頭痛分類委員会: 三叉神経痛. 国際頭痛分類第3版 beta版. 155-159頁, 2015.
Available at: https://ichd-3.org/wp-content/uploads/2016/08/2372_ichd-3-beta-japanese-translation.pdf. Accessed September 15, 2018.
- 5) 柴田政彦: 臨床痛の要因分析: 神経障害性疼痛の発生機序. 理学療法 26: 890-894, 2009.
- 6) Hart RG and Easton JD: Carbamazepine and hematological monitoring. Ann Neurol 11: 309-312, 1982.
- 7) Baciewicz G and Yerevanian BI: Thrombocytopenia associated with carbamazepine: case report and review. J Clin Psychiatry 45: 315-316, 1984.
- 8) 中江裕里, 藤原慎司, 他: カルバマゼピン投与で出現した血小板減少症の1例. ペインクリニック 12: 62-64, 1991.
- 9) 清水行敏, 木村敏之, 他: Carbamazepine の投与により血小板減少および白血球減少を呈した1例. 小児臨 45: 1517-1520, 1992.
- 10) 光藤伸人, 村上裕美子, 他: カルバマゼピンにより著明な血小板減少症をきたした1女児例. 小児科 34: 507-510, 1993.
- 11) Kaneko K, Igarashi J, et al: Carbamazepine-induced thrombocytopenia and leucopenia complicated by Henoch-Schönlein purpura symptoms. Eur J Pediatr 152: 769-770, 1993.

- 12) 高橋 豊, 川上 聡, 他: PAIgG が高値を示した Carbamazepin による血小板減少症の1例. 小児診療 57: 305-307, 1994.
- 13) Kimura M, Yoshino K, et al: Carbamazepine-induced thrombocytopenia and carbamazepine-10,11-epoxide: a case report. Psychiatry Clin Neurosci 49: 69-70, 1995.
- 14) 大江宣春, 渡邊淳子, 他: カルバマゼピンの投与により著明な白血球減少, 血小板減少をきたした糖尿病性有痛性神経障害の1例. プラクティス 15: 185-188, 1998.
- 15) 瀬川郁雄, 村上圭子, 他: カルバマゼピンによる血小板減少性紫斑の1例. 皮膚臨床 41: 89-91, 1999.
- 16) 石黒麻里, 杉浦良啓, 他: 帯状疱疹痛の治療中, カルバマゼピンにより血小板減少症をきたした一症例. 北陸麻誌 36: 43-45, 2002.
- 17) 茂山泰樹, 蛭田博行, 他: カルバマゼピン投与中に著明な血小板減少を認めた1症例. 日臨麻会誌 25: 162-165, 2005.
- 18) 山下 文, 桑原義典, 他: カルバマゼピンの関与が考えられる皮膚症状を呈した4症例. 佐世保病紀 32: 63-69, 2006.
- 19) Eguchi E, Shimazu K, et al: Granulomatous interstitial nephritis associated with atypical drug induced hypersensitivity syndrome induced by carbamazepine. Clin Exp Nephrol 16: 168-172, 2012.
- 20) 伊東俊夫, 内橋康行, 他: Carbamazepine による血小板数減少をきたした1例. 内科 112: 1041-1043, 2013.
- 21) 掛谷雅之, 大津史子, 他: 薬物性血小板減少症の危険因子および自覚症状に関する研究. 医薬品情報 16: 70-80, 2014.