

症 例

カルバマゼピン投与後に著明な肝障害を 認めた三叉神経痛の1症例

柏崎 泰, 佐藤 裕, 遠藤 千恵, 菊池 和子,
佐藤 雅仁, 城 茂治, 後藤 康幸*

岩手医科大学歯学部歯科麻酔学講座, *岩手県立胆沢病院内科

(主任: 城 茂治 教授)

(受付: 1998年3月9日)

(受理: 1998年3月31日)

Abstract : Carbamazepine (CBZ) is a drug commonly used in the treatment of trigeminal neuralgia. It is an iminostibene derivative that is extensively metabolized by the liver. A medical regimen of 300mg of CBZ daily was started for a 74-year-old woman with diagnosis of left trigeminal neuralgia (III). After CBZ was administered for 4 weeks, drug eruptions appeared on the skin and severe liver damage (GOT and GPT greater than 600IU/ℓ) was detected.

Withdrawal of CBZ led to complete resolution of both clinical and biochemical abnormalities. Geriatric patients seem to be particularly susceptible and their hepatic function should be monitored closely when CBZ therapy is initiated.

Key words : carbamazepine, hepatotoxic reaction, drug eruption, trigeminal neuralgia

緒 言

カルバマゼピン (CBZ) は、三環系抗鬱薬に近似した化学構造にカルバミル基を有する抗てんかん薬である。強力な抗痙攣作用と静穏作用を有し、てんかんの大発作、精神運動発作に対して使われる他にペインクリニックの領域では、三叉神経痛、舌咽神経痛などの治療に広く使用されている¹⁾。副作用として、めまい、眠気、白血球減少、血小板減少、皮膚症状、肝機能障害などが見られ²⁾、使用に対し十分な注意

が必要である。今回われわれは、三叉神経痛に対するCBZの投与後に重篤な肝障害および皮膚症状を認めた症例を経験したので報告する。

症 例

74歳, 女性

家族歴: 特記事項なし

既往歴: 平成7年2月より、左側下肢深部静脈血栓症にてイコサペント酸エチル 300 mg/日、インドメタシンフェルネシル 900 mg/日の内服治療を受けていた。他に内科的疾患の既往

Hepatotoxic reactions induced by carbamazepine in a patient with trigeminal neuralgia
Yasushi KASHIWAZAKI, Yu SATO, Chie ENDO, Kazuko KIKUCHI, Masahito SATO, Shigeharu JOH
and Yasuyuki GOTOH*

Department of Dental anesthesiology, School of Dentistry, Iwate Medical University

Department of Internal Medicine, Iwate prefectural Isawa Hospital

(Chief : Prof. Shigeharu JOH)

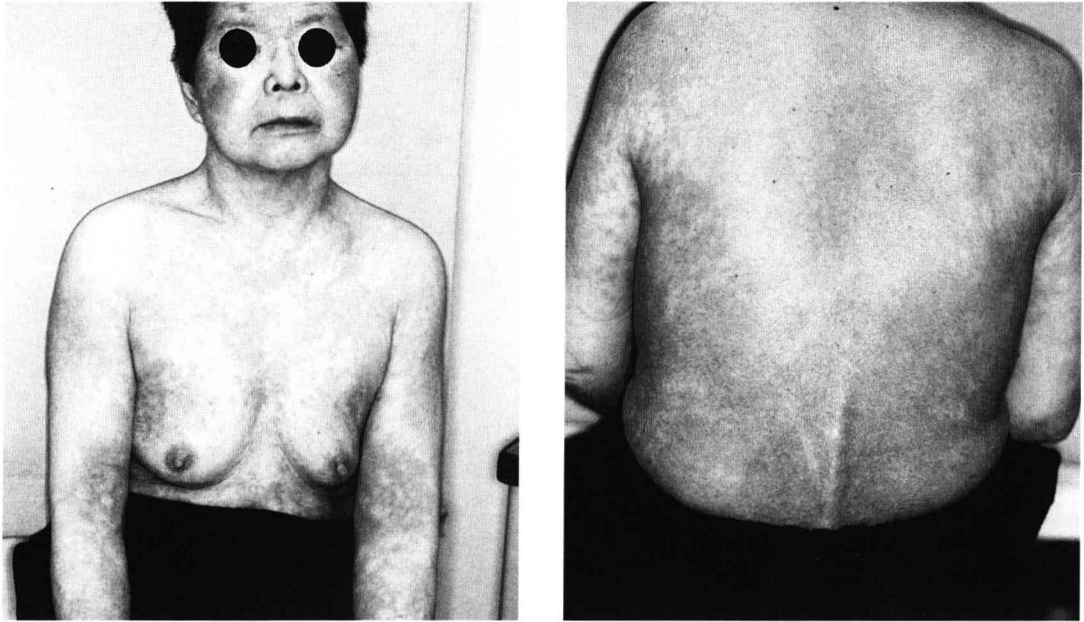


Fig. 1 : Erythrodermal drug eruptions are observed. (A : face, chest and arm, B : back)

はなく、輸血歴、アレルギー歴もなかった。

現病歴：平成9年1月頃から一日に数回左側オトガイ部付近に会話時、咀嚼時に電撃様疼痛を認めるようになった。疼痛発作は一過性であり、数秒間持続するのみであった。患者は総義歯を使用しており、某歯科医院にて義歯調整を受けるも症状の改善が認められないため本学歯学部附属病院を紹介され、第一口腔外科を受診した。口腔外科的診査により器質的变化はなく、神経痛の疑いにて3月31日当科を紹介され、受診した。

臨床経過：左側Ⅲ枝領域の原発性三叉神経痛と診断し、カルバマゼピン 300 mg/日、ペリチーム 1.2 g/日、五苓散 7.5 g/日の内服を開始した。患者の自宅が遠方であるためやむをえず約1ヵ月後の再診を指示した。

再診時（4月28日）、顔面を含む全身に無数の紅斑性丘疹がみられ、多くは癒合し、大きな紅斑性局面を形成していた（Fig. 1）。掻痒感はなかった。眼球結膜に黄疸は認められず、肝臓の触診では腫脹、硬結、圧痛は認めなかった。また、全身倦怠感の訴えもなかった。左側オト

ガイ部の疼痛はCBZ内服後ほぼ消失していた。患者自身、内服後3週間目頃より皮膚の発赤に気付いたが、特に気にせずそのままCBZ、ペリチーム、五苓散を継続して内服していたとのことであった。

血液検査では GOT 628 IU/ℓ, GPT 616 IU/ℓ, LDH 468 IU/ℓ, γGTP 422 IU/ℓ, ALP 611 IU/ℓ と、著明な上昇を認めた。TTT, ZTT, 総ビリルビン、その他の検査値に異常はみられなかった。また、ウイルス学的検査では、HBs 抗原, HBe 抗原, HCV 抗体はすべて陰性であった。CBZによる薬疹、肝機能障害と判断し、直ちに投薬を中止し、近医（内科）を紹介し受診を指示した。4月30日岩手県立胆沢病院内科を受診し入院した。CBZによるリンパ球刺激試験（LST）およびパッチテスト^{3,4)}は施行しなかった。

入院時より、全身倦怠感、食欲不振、発疹部位の掻痒感を訴え、体温も 37.4℃ と微熱を呈していた。入院時の再検査においても肝酵素系は依然として高値を示しており、5月2日より強力ネオミノファーゲンC（SNMC）20 ml/日の

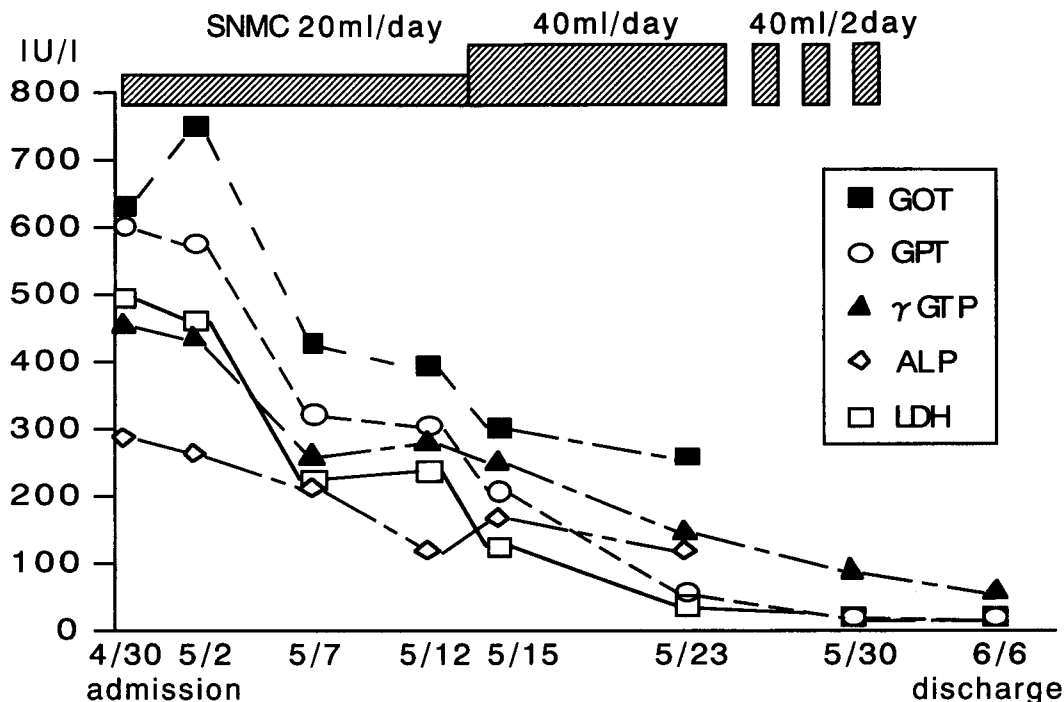


Fig. 2: The course, therapy and laboratory data after admission.

投薬が開始された。入院後、約1週間目の5月7日の時点で全身の薬疹は消失し、肝機能検査値もやや低下傾向を示した。そして全身倦怠感も消失した。5月12日の検査において肝機能の回復に遷延傾向を認めたため、SNMCを40ml/日と増量された。以降、肝機能は改善傾向を示し、5月23日の検査では、GOT 36 IU/l, GPT 57 IU/l, LDH 258 IU/l, γGTP 149 IU/lとなった。5月26日からSNMCを40ml/2日(隔日投与)となり、肝機能検査値が正常化したため、6月2日、SNMCの投与が中止され、6月7日、内科を軽快退院した(Fig. 2)。この間、三叉神経痛発作は食事などに伴い時々認めたが、CBZがまったく投与されていなかったにもかかわらず、幸いにも自制内に収まっていた。

考 察

CBZは、本邦では1965年に臨床使用が承認され²⁾、以来、三叉神経痛、舌咽神経痛、また、

帯状疱疹の発作痛、deafferentation painの発作痛、群発頭痛など、ペインクリニックの領域において現在も広く用いられている。三叉神経痛の治療法として、神経ブロック、神経血管減圧術などがあるが、知覚異常、外科手術および全身麻酔に伴うリスクを考慮すれば、診断的意味も含めて治療の第1選択としてCBZを投与するのが一般的である。

一方、CBZによる副作用の頻度は高く、5%から20%で服用の中止を余儀なくされている⁵⁾。CBZの急性中毒として昏睡、被刺激性亢進、呼吸抑制などがあり、長期使用では、眠気、めまい、ふらつきなどの頻度が高い⁵⁾。また、CBZによる薬疹、肝障害の報告も比較的多く、肝機能障害による死亡例も報告されている^{1,6)}。

しかし、一般にCBZによる肝機能障害は、症状は比較的軽く、発熱、黄疸、消化器症状、全身倦怠感などが多く、皮疹は33%にみられる。これらの臨床症状は、投与中止により3日以内に50%が、1週間以内には80%が改善する

が、肝機能検査値の異常は症状改善とは対照的に長期持続することが多い⁷⁾といわれる。本症例においても投与中止後、約1週間で肝機能障害による臨床症状は改善したものの、肝機能検査異常値の改善には約1ヵ月を要した。

肝障害はさまざまな要因によって発生するため、その原因を究明することは困難であるが、一般に薬物性肝障害の判定基準として、1. 薬物の服用開始後(1週から4週)に肝機能障害を認める。2. 初発症状として発熱、発疹、皮膚掻痒、黄疸などを認める(2項目以上を陽性とする)。3. 末梢血液像に好酸球増加(6%以上)または白血球増加を認める。4. 薬物感受性試験(リンパ球培養試験、皮膚試験)が陽性である。5. 偶発の再投与により、肝障害の発現を認める。などが挙げられている⁸⁾。本症例では、CBZ服用4週後の検査にて肝機能障害を認め、また、発熱、発疹、皮膚掻痒などの症状を認めた。そのほかこの症例では、HBs抗原、HBe抗原、HCV抗体、抗核抗体、抗ミトコンドリア抗体、抗平滑筋抗体はすべて陰性で、CEA、AFPなど悪性腫瘍のスクリーニングでも異常値を示さず、CBZ投与の中止により肝機能の改善を認めたことから、この症例における肝障害の原因はCBZによるものと考えた。

CBZによる肝機能障害の発生機序については不明な点が多いが、その代謝産物であるエポキシドの増加による肝障害の可能性を指摘する報告がある⁹⁾。さらにCBZ自身によるミクロソーム酵素の誘導作用によりCBZ代謝が促進され、エポキシドが大量に産生されるともいわれている¹⁰⁾。一方、細胞性免疫による遅延型アレルギー反応として肝障害が発生する可能性を示唆している報告もある¹⁾。CBZの肝臓に対する障害は投与後1ヵ月以内に起こりやすいとされており、特に高齢者はCBZの肝毒性の影響を受けやすいため⁷⁾、その間の肝機能検査は入念に行われている。本症例は、74歳で高齢の患者でありながら、患者の自宅が遠方であり、頻回の通院が困難との理由で、初めて検査を行ったのが投与後、約1ヵ月目の再来時となってし

まった。このため肝障害の発現を見逃し、肝機能を悪化させる結果となったことは反省すべき点として挙げられる。また、患者は内服後3週目より、発赤の出現を自覚していたものの疼痛の再発を恐れ、CBZ内服を継続していた。CBZのように特に副作用発現の可能性の高い薬物を投与する際、患者に服用法、副作用出現時の対応法などについて、十分に説明する必要がある。通常、三叉神経痛患者にCBZを用いる場合の投与法は、成人では200 mg/日より開始し、鎮痛効果と副作用を見ながら投与量を増減して600 mg/日までを分服させるが、場合によっては1,200 mg/日まで増量することがある¹¹⁾。本症例では300 mg/日という比較的少量投与であったにもかかわらず、肝機能障害の副作用が出現した。これは患者が咀嚼運動により電撃様疼痛が誘発されるため投与前には十分な食事摂取ができず、当然抵抗力も低下しており、薬物の副作用が出現しやすい背景があったためとも考えられる。三叉神経痛におけるCBZの安全な有効血中濃度は5~8 µg/mlと狭い¹¹⁾にもかかわらずCBZの血中濃度は用量依存性に乏しいため、より少量でかつ有効な投与量を決定するためには血中濃度のモニターが有用である。また、遅延型アレルギー反応が起こる可能性もあるため投与量に関係なく副作用の監視には細心の注意が必要である。投与開始後遅くとも2週目にはCBZ血中濃度、肝機能検査、血算・血液像を検査し、以後、定期的にモニターするのが望ましいと思われた。また、初診時にも必要に応じて、スクリーニングあるいはコントロールの意味で諸検査を実施するほうがよいと思われる。

ま と め

CBZは三叉神経痛をはじめ、多くの疼痛性疾患に使用する機会の多い薬物である。特に三叉神経痛患者には高齢者が多く、また、高齢者ほど肝毒性の影響を受けやすい。そして、三叉神経痛のために食事摂取ができず栄養状態が不良となっている場合も多い。しかしCBZをその

ような三叉神経痛患者に投与するのは常であり, 十分な注意と観察が必要である。特に投与開始後1ヵ月間は経過観察を慎重に行い, CBZ血中濃度, 肝機能検査など血液検査も定期的に行っていくべきであると考えられた。

文 献

- 1) 岡田 靖, 渡辺 乾, 梶原 英二, 辻 博, 村井宏一郎, 赤城公博, 小野山薫, 尾前照雄: Carbamazepineによる肝障害の2症例と文献的検討, 日内会誌, 73: 1189-1194, 1984.
- 2) 塩谷正弘: カルバマゼピン, ペインクリニック, 12: 698-699, 1991.
- 3) Houwerzijl, J.: Lymphocytostimulation tests and patch tests in carbamazepine hypersensitivity, *Clin. Exp. Immunol.* 29: 272-277, 1977.
- 4) 加藤直子, 国分一郎, 富沢幸生: Carbamazepine "Tegretol"による多型滲出性紅斑型薬疹の1例, 皮膚臨床 30: 1255-1259, 1988.
- 5) Rall, T. W., Schleifer, L. S.: Drugs effective in the therapy of the epilepsies. In Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics (8th ed) edited by Gilman AG, et al. *New York, Pergamon Press*: 447-449, 1990.
- 6) Horowitz, S., Pawardham, R., Marcus, E.: Hepatotoxic reactions associated with carbamazepine therapy. *Epilepsia*, 29: 149-154, 1988.
- 7) 野田久代, 家永久美子, 宮崎東洋, 伊藤昌徳: 抗痙攣薬によるものと思われる過敏性反応を示した舌咽神経痛の1例, ペインクリニック, 12: 457-461, 1991.
- 8) 内田 博, 河野 圭, 小川 肇, 田中章生, 山本直治, 小坂義弘: カルバマゼピンにより肝腎障害と皮膚粘膜症状を認めた1例, ペインクリニック, 14: 845-848, 1993.
- 9) Zucker, P.: Fatal carbamazepine hepatitis, *J. Pediatr.* 91: 688, 1977.
- 10) William, T.: Anticonvulsant-induced aplastic anemia; Increased susceptibility to toxic drug metabolites in vitro, *Blood*, 61: 889, 1983.
- 11) 鈴木健二, 藤原邦彦, 岡田 弘, 桶沢玲児, 高橋伸明, 松井秀明: カルバマゼピンの血中濃度モニタリングについての検討, ペインクリニック, 12: 639-642, 1991.