

抗てんかん薬の副作用 -とくに消化器系・循環器系について- 症例を通しての一考察

浜田 祐希[†] 大森 啓充¹⁾ 二宮 優智 狩峰 里佳 村重 智子³⁾
 林 俊吾⁴⁾ 山木 和志美 森近 俊之 住元 了²⁾

IRYO Vol. 73 No. 1 (45-50) 2019

要 旨

てんかん治療は薬物療法が主体であるが、難治性の場合、抗てんかん薬 (anti-epileptic drugs: AED) を長期服用することも多く、有効性だけでなく副作用についても熟考して治療にあたらなければならない。AED の副作用は、眠気など共通したのから各薬剤に特徴的なものまで多岐にわたる。バルプロ酸ナトリウム (VPA) やカルバマゼピン (CBZ) は頻用される AED であるが、VPA による膵炎、肝障害や高アンモニア血症、CBZ による洞不全症候群、房室ブロックや徐脈などは重大な副作用として特徴的である。一方、重度の肢体不自由と知的障害とが重複した状態の重症心身障害児 (者) (以下、重症児) におけるてんかん合併率は約50-70%と著しく高く、多くは発作型や臨床症状が把握されにくく、薬物治療に抵抗する難治性である。そのため単剤療法では十分な効果が得られず、合理的な多剤併用療法を模索せざるを得ない場合も多い。また治療も長期にわたるため、とくに症状の訴えが難しい重症児の場合、各薬剤の相互作用にも十分注意し、副作用の早期発見・予防に努める必要がある。今回、難治性てんかんを合併し AED の多剤併用療法中であつた重症児において、膵炎および洞不全症候群の合併した症例を経験し、AED の副作用について症例を通し検討した。長期的な多剤併用療法をせざるを得ない難治性てんかんの重症児においては、各臨床所見に注意しつつ副作用の発現防止に努めるべきであるが、病状が複雑で合併症の多い重症児の場合は副作用の把握がより困難となる。AED には重大な副作用も多く、とくに VPA や CBZ のように、診断が困難であり重篤な副作用が懸念される薬剤を長期間併用する重症児においては、薬剤性の病変についても常に念頭に置き、副作用発現に十分注意しつつ、より慎重な服薬管理が求められると思われた。

キーワード バルプロ酸ナトリウム、カルバマゼピン、膵炎、洞不全症候群、重症心身障害児 (者)

国立病院機構柳井医療センター 薬剤科, 1) 同小児科, 2) 同外科, 3) 国立病院機構広島西医療センター 薬剤部, 4) 国立病院機構関門医療センター 薬剤部 †薬剤師

著者連絡先: 浜田祐希 国立病院機構柳井医療センター 薬剤科 〒742-1352 山口県柳井市伊保庄95

e-mail: hamada.yuuki.rh@mail.hosp.go.jp

(2018年3月8日受付, 2018年10月12日受理)

Adverse Effects of Anti-epileptic Drugs: Especially Digestive and Cardiac Systems

Yuki Hamada, Hiromitsu Ohmori, Yusato Ninomiya, Rika Karimine, Tomoko Murashige, Shungo Hayashi, Toshimi Yamaki, Toshiyuki Morichika and Ryo Sumimoto, NHO Yanai Medical Center

(Received Mar. 8, 2018, Accepted Oct. 12, 2018)

Key Words: valproic acid, cabamazepine, pancreatitis, sick sinus syndrome, severe motor and intellectual disabilities



図1 腹部単純X線画像(症例1)
上腹部に石灰化像を認める(➡➡).

はじめに

てんかん治療は薬物療法が主体であるが、難治性の場合、抗てんかん薬(anti-epileptic drugs: AED)を長期間服用することも多く、有効性だけでなく副作用についても熟考して治療にあたらなければならない。AEDの副作用は、眠気など共通したものから薬剤に特徴的なものまで多岐にわたる¹⁾。バルプロ酸ナトリウム(VPA)やカルバマゼピン(CBZ)は頻用されるAEDであるが、VPAによる膵炎や、CBZによる洞不全症候群などは、重大な副作用として特徴的である。一方、重度の肢体不自由と知的障害とが重複した状態の重症心身障害児(者)(以下、重症児)におけるてんかん合併率は約50-70%と著しく高く、多くは発作型や臨床症状が把握されにくく、薬物治療に抵抗する難治性であるといわれている²⁾。今回、難治性てんかんを合併しAEDの多剤併用療法中であつた重症児において、膵炎および洞不全症候群の合併した症例を経験し、AEDの副作用について症例を通し検討した。

症 例

症例1は47歳、男性。身長155 cm、体重44 kg、BMI 18の標準体型。難治性てんかん、脳性麻痺、最重度精神発達遅滞の重症児。特記すべき既往歴や家族歴、アルコール摂取歴はなかった。4歳頃より強直発作

が1日1-2回みられ、7歳頃よりけいれん発作が顕著となりLennox-Gastaut症候群と診断。診療録で確認できる範囲でも平成20年頃より、VPA 900 mg/day、CBZ 400 mg/day、フェニトイン200 mg/day、フェノバルビタール100 mg/day、アセタゾラミド200 mg/dayの多剤併用にて治療されていた。明らかな消化器症状もなく、画像検査も含め消化器系の精査は行われていなかったが、平成22年8月、誤嚥性肺炎に罹患した際の腹部単純X線検査にて上腹部に石灰化像を認めた。血液検査では膵外分泌機能はやや低下するも(AMY26 IU/l、p-AMY 8 IU/l)、内分泌機能はほぼ正常に保たれており(glucose 91 mg/dl、HbA1c 5.6%)、腫瘍所見等もなかった(CEA2.3 ng/ml、CA19-93.0 U/ml)。AEDの血中濃度は、VPA 41.7 μg/ml、CBZ 3.2 μg/mlなど有効血中濃度をやや下回っていた。肺炎軽快後も、腹痛・嘔吐や脂肪便などの消化器症状はみられなかったが、定期的腹部単純X線検査ではやはり上腹部に石灰化像を認めた(図1)。また腹部CTスキャン検査では膵全域にわたり粗大な石灰化が多発し、膵実質は萎縮しており、膵体部に主膵管の拡張所見を認めた(図2)。慢性膵炎臨床診断基準2009に従い^{3,4)}、特徴的な画像所見であるびまん性の膵石灰化、膵萎縮・主膵管拡張などから慢性膵炎と診断。以後も腹痛などの臨床所見はなく、膵機能などともに著変なく、無痛性、無症候性であり、VPAなど慎重に調整しつつ臨床経過を注意深く観察中である。

症例2は38歳、男性。難治性てんかん、小脳萎縮症、最重度精神発達遅滞、強度行動障害の重症児。生後9カ月頃より頻回にけいれん発作を繰り返し、VPA 1200 mg/dayを服用していたが、平成20年12月以降、CBZ 600 mg/day、クロナゼパム 3 mg/dayが追加され多剤併用療法となった。平成21年12月、歩行障害悪化により国立病院機構柳井医療センター(当院)に入院。血圧142/82 mmHg、心拍数80 bpm、不整脈は認めなかった。平成24年11月、突然著しい徐脈(心拍数40 bpm以下)と呼吸不全を併発。心電図波形からは虚血性変化などはなく、房室ブロックの所見もなかった。また胸部X線検査でも心胸郭比拡大はなく、明らかなうっ血所見や胸水貯留も認めなかった。脈拍増加を目的にシロスタゾール 200 mg/dayを開始し、心拍数に一時的な回復傾向がみられたが、SpO₂は80%台まで低下し、心拍数39 bpmと、洞性徐脈が再び顕著となった(図3)。同年12月、近医の循環器内科を受診し洞不全症候群

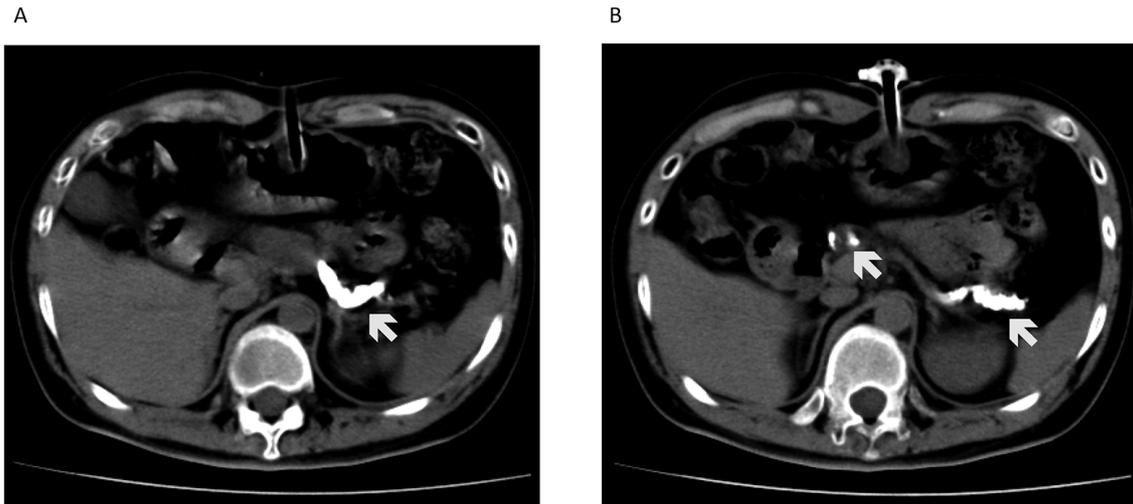


図2 腹部CT画像（症例1）

膵頭部や体尾部に粗大な石灰化が多発（↖），膵実質は萎縮．膵体部に径9mmの拡張した膵管を疑う低吸収域を認め，慢性膵炎の所見（図2A，2B）．

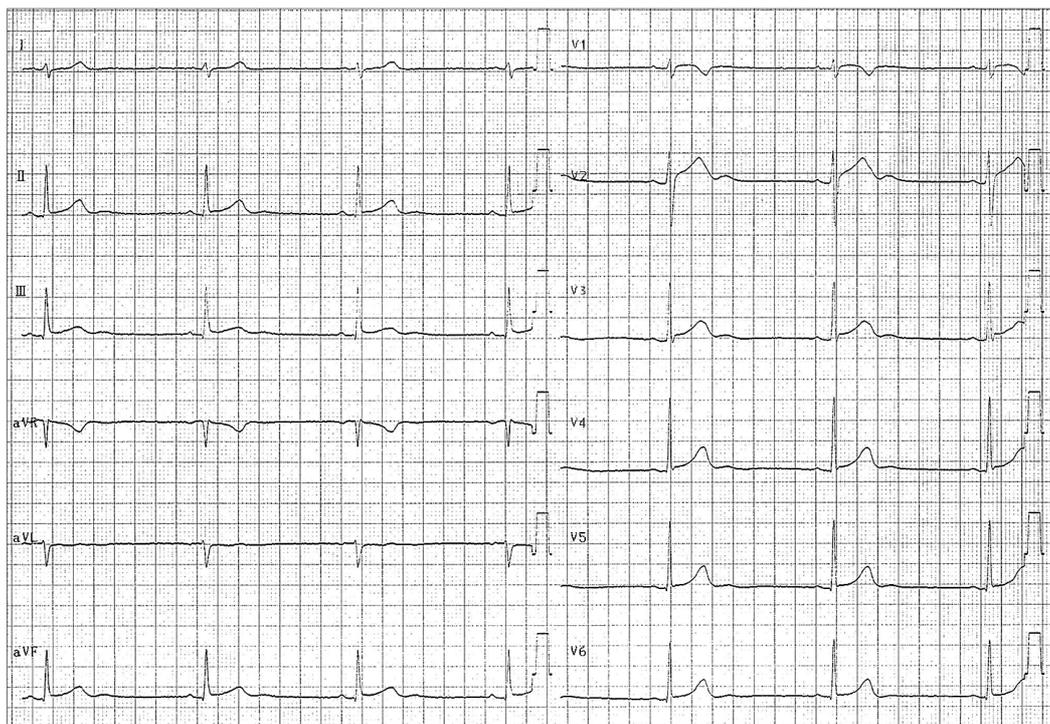


図3 ペースメーカー挿入前の心電図所見（症例2）

心拍数39 bpm，洞性徐脈を認める．10 mm/mV 25.0 mm/s

と診断．ペースメーカー植込み術 (pacemaker implantation: PMI) (DDDモード) が施行された．明らかな心不全の所見等もなく，CBZによる副作用が疑われたが，AEDの血中濃度は，VPA37.9 $\mu\text{g/ml}$ ，CBZ5.5 $\mu\text{g/ml}$ などいずれも有効血中濃度域であり，治療経過からCBZは減量せず継続された．術後は心拍数60–90 bpmと洞調律に回復し，ペース

メーカー機能不全もなく臨床経過は安定している．

考 察

VPAに関連した副作用として膵炎がみられることがあり^{1)5)–8)}，その発症機序として薬剤の中間代謝産物の細胞毒性に基づく特異体質反応が推定されて

いる⁹⁾⁻¹¹⁾。また慢性膵炎は、膵臓の内部に不規則な線維化、細胞浸潤、実質の脱落、肉芽組織などの慢性変化が生じ、臨床症状として膵外分泌・内分泌機能の低下、腹痛や腹部圧痛などをともなうものが典型的であるが、AMYやp-AMYが上昇せず、無痛性あるいは無症候性に経過する症例も存在する³⁾¹²⁾¹³⁾。VPA投与例における膵炎の多くは脳性麻痺などにてんかんを合併した症例に発症しており、腹痛などの臨床症状を訴えることができず診断が困難なことも多い⁷⁾¹⁴⁾。加えて膵炎の臨床所見において、血中のAMY、p-AMYの測定は診断上重要な指標となるが、薬剤性膵炎では血中AMYがあまり上昇せず正常値であることもあり、さらに診断を困難にしている⁷⁾。症例1でも、臨床的には膵外分泌機能についてAMYやp-AMYの若干の低下がみられるも内分泌機能に著変はなく、腹痛の訴えや脂肪便などの消化器症状も認めなかった。VPAによる膵炎発症は小児例が6割を占め、用量や血中濃度に依存しないことが特徴的である¹⁸⁾。またVPA服用開始から膵炎発症までの期間は、6割において投与開始後から半年以内であり、VPAの再投与により高頻度に再発することが知られている¹⁸⁾。症例1では幼少期から数十年にわたりVPAを含む多剤併用療法による管理が継続していたが、膵炎を思わせる臨床症状や血液検査所見は認めなかった。しかし症状が発覚しないままVPAの投与を繰り返し、慢性膵炎に進行した可能性は否定できない。

慢性膵炎は成因によりアルコール性と非アルコール性に分類され³⁾¹²⁾、非アルコール性には、薬剤性、高カルシウム血症など内因性、癌、遺伝性などが知られる⁵⁾。症例1ではアルコール摂取歴はなく、腫瘍所見や家族歴もなかったことから薬剤性が示唆された。高カルシウム血症による膵石灰化については、血清カルシウム値は正常範囲(8.4 mg/dl)であり、腎臓などの結石もみられなかったため除外した。また、胆石などの閉塞性によるものも考えられたが、本症例では嘔吐・腹痛などの臨床症状やイレウスの既往もなく可能性は低いと思われた。薬剤性膵炎の原因として関連性が確実とされるものに、VPA、アザチオプリン、エストロゲンなどが挙げられ、中でもVPAの報告数は最多である¹¹⁾。原因薬としてCBZも否定はできないが、膵炎との関連性は不確かとされている¹¹⁾。症例1では、VPA、CBZともに常用量かつ有効血中濃度を下回っていたが、少なくともVPAについては用量依存性や血中濃度との

相関性のない機序による発症が示唆されており¹⁸⁾、服薬歴からも、やはり慢性膵炎の原因としてはVPAによる薬剤性である可能性が高いと考えられた。

一方でCBZによる副作用として洞不全症候群が知られるが、発症は非常にまれであり、とくにCBZ服用開始から長年経過しておこる徐脈に関しては薬剤との関連性を疑いにくく、診断がより困難であることが指摘されている¹⁵⁾。洞不全症候群の主な原因として、加齢による洞結節や周辺の心房筋の線維化による伝導障害、虚血性心疾患、高血圧症、心筋症などが挙げられる。しかし症例2では血圧も正常、脈拍数減少後も心不全の画像所見等はみられず、いずれも徐脈の原因としては考えにくい。また先天性心疾患の手術歴などはなく、心臓基礎疾患もなかったため、循環器系の精査は行われていなかったが、基礎疾患のない洞不全症候群の報告例では無症状であることも多く、検診などで偶然発見される症例も少なくない¹⁶⁾。症例2についても、血清カリウム値は正常範囲(4.4 mEq/l)、臨床症状などもなく、定期の脈拍測定と心電図検査により発覚した。薬剤性として他にも抗不整脈薬や β 遮断薬、Ca拮抗薬などが知られるが¹⁷⁾いずれも服薬歴はなく、CBZの関与が強く疑われた。CBZは電気生理学的に刺激伝導系の細胞膜の反応抑制、すなわちVaughan Williams分類のI型の抗不整脈に似た作用を有し¹⁸⁾¹⁹⁾、ナトリウムイオンの膜透過性が減少することで心筋膜脱分極時のナトリウムイオンの流入が抑制され、洞房伝導時間が延長し洞性徐脈を引き起こすと考えられている²⁰⁾。CBZによる心伝導障害の報告は、高用量での使用例や基礎的な心疾患などを有する高齢者に多く、ごく少数の若年者の報告例ではいずれも有効血中濃度域であった²¹⁾。CBZの長期投与例において、常用量かつ有効血中濃度域での洞不全症候群の発症はいくつか報告されており²²⁾⁻²⁴⁾、洞機能抑制は、CBZが血中から洞結節組織中に移行した後とされる²³⁾ことから、症例2についてもCBZの用量や血中濃度にかかわらず洞不全症候群をきたした可能性が考えられた。CBZによる洞性徐脈が生じた場合、服用中止により改善されることが多い²⁴⁾が、症例2では、てんかん発作のコントロール不良により多剤併用療法が余儀なくされた経緯から、原因薬剤の減量・除去がきわめて困難であると考えられたため、PMIの施行、CBZの投与継続が選択された。一般的な小児科の臨床において、心臓に基礎疾患などが無い場合、CBZ投与中の患者が心刺激伝導障

害を起こして問題になることはほとんどない²⁵⁾。しかしながら、たとえ心不全などの症状のない無症状例であっても、将来的な症状出現の可能性を考慮しPMIの適応となる症例も示されており¹⁶⁾、CBZの長期投与が必須の重症児においては、薬剤性洞機能不全の可能性についても軽視できないことが示唆された。

今回の症例のように、難治性てんかんを合併した重症児ではAEDの長期的な多剤併用療法を必要とすることも多く、各臨床所見に注意しつつ副作用の発現防止に努めるべきであるが、病状が複雑で合併症の多い重症児の場合は副作用の把握がより困難となる。AEDは重大な副作用も多く、とくにVPAやCBZのように、診断が困難かつ重篤な副作用が懸念される薬剤を併用する場合には、たとえ常用量・有効血中濃度域であっても薬剤性の病変について常に念頭に置き、副作用発現に十分注意しつつ、慎重な服薬管理が求められると思われた。

(なお、本報告の倫理面の配慮については、厚生労働省の臨床研究に関する倫理指針に則り、代諾者であるご家族に十分説明を行い、同意を得ており、画像所見の供覧に関しても代諾者の承諾を得た。)

著者の利益相反：本論文に関連した開示すべき利益相反はありません。

[文献]

- 1) 平沢恭子, 粟屋 豊, 福山幸夫. 抗けいれん剤の副作用. 小児科 1991; 32: 23-30.
- 2) 平元 東. 重症心身障害児の診断と評価. In: 江草安彦監修: 重症心身障害療育マニュアル, 第2版, 東京: 医歯薬出版; 2005: 18-27.
- 3) 厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班, 日本膵臓学会, 日本消化器病学会. 慢性膵炎臨床診断基準. 膵臓 2009; 24: 645-6.
- 4) 大原弘隆, 中沢貴広, 安藤朝章ほか. 診断基準の解説-2. 画像所見-. 特集 慢性膵炎臨床診断基準 2009. 膵臓 2009; 24: 655-60.
- 5) Braganza JM, Lee SH, McCloy RF et al. Chronic pancreatitis. Lancet 2011; 377: 1184-97.
- 6) Frossard JL, Steer ML, Pastor CM, Acute pancreatitis. Lancet 2008; 371: 143-52.
- 7) 吉川秀人. バルプロ酸の副作用とその対策 小児科 2005; 46: 1614-20.
- 8) 桃田哲也, 伊藤誠子, 小林 謙ほか. バルプロ酸ナトリウム投与中に発症した急性膵炎の1例. 脳と発達 1993; 25: 453-8.
- 9) Torelli D, Galeon D, Lamontanara G. Serum amylase in patients treated with sodium valproate. Acta Neurol 1982; 37: 455-9.
- 10) Gerstner T, Büsing D, Bell N et al. Valproic acid-induced pancreatitis: 16 new cases and a review of the literature. J Gastroenterol 2007; 42: 39-48.
- 11) 重篤副作用疾患別対応マニュアル. 急性膵炎 (薬剤性膵炎). 厚生労働省, 2009.
- 12) 神澤輝美, 下瀬川徹. 診断基準の解説-1. 定義と分類-. 特集 慢性膵炎臨床診断基準 2009 膵臓 2009; 24: 652-4.
- 13) 成瀬 達. 診断基準の解説-4. 膵酵素-. 特集 慢性膵炎臨床診断基準 2009 膵臓 2009; 24: 666-70.
- 14) 林 雅晴. 病理所見からの, 重症心身障害の病態の理解 日重障誌 2013; 38: 19-25.
- 15) Johnson CD, Rivera H, Jimenez JE. Carbamazepine-induced sinus node dysfunction. P R Health Sci J 1997; 16: 45-9.
- 16) 塩野淳子, 磯部剛志, 岩崎陽子ほか. 小児の洞不全症候群の治療方針の検討 日小児循環器会誌 2006; 22: 546-50.
- 17) 中村哲也. 薬剤性洞機能不全の臨床的検討. 日老医会誌 1990; 27: 193-200.
- 18) Steiner C, Wit AL, Wiess MB et al. The antiarrhythmic actions of carbamazepine (Tegretol). J Pharmacol Exp Ther 1970; 173: 323-35.
- 19) Bigger JT Jr, Schmidt DH, Kutt H. Relationship between plasma level of diphenhydantoin sodium and its antiarrhythmic effects. Circulation 1968; 38: 363-74.
- 20) Singh BN, Hauswirth O. Comparative mechanisms of action of antiarrhythmic drugs. Am Heart J 1974; 87: 367-82.
- 21) 熊田知浩, 服部春生, 土井 拓ほか. 心臓手術後完全房室ブロックを起こし, carbamazepine の副作用と考えられた1男子例. 脳と発達 2005; 37: 257-61.
- 22) 陳 勁一, 八木秀憲, 青山尚文ほか. カルバマゼピンの長期投与による洞不全症候群を呈したと思われる高齢者の1症例. 慈恵医大誌 2002; 117: 193-8.
- 23) 佐々木一哉, 高橋路子, 芹澤 宏ほか. Car-

- bamazepineにより徐脈-頻脈を伴う洞不全症候群を呈した1例. 心臓 1994 ; 26 : 864-8 .
- 24) 山口浩一, 高柳 寛, 林 輝美ほか. Carbamazepineにより洞不全症候群(Ⅲ型)の心電図所見を呈した1例. 心臓 1989 ; 21 : 459-64.
- 25) Takayanagi K, Hisauchi I, Watanabe J et al. Carbamazepine-induced sinus node dysfunction and atrioventricular block in elderly women. Jpn Heart J 1998 ; 39 : 469-79.
- 26) Puletti M, Iani C, Curione M et al. Carbamazepine and the heart. Ann Neurol 1991 ; 29 : 575-6 .
- 25) Takayanagi K, Hisauchi I, Watanabe J et al.