

症例報告

カルバマゼピンを服用中に急性リンパ性
白血病を発症した3小児例

東京女子医科大学 医学部 小児科学 (主任:大澤真木子教授)

ヤマオカ ミツコ イマイ カオル スナハラ マリコ フクヤマ ユキオ オオサワ マキコ
山岡 光子・今井 薫・砂原真理子・福山 幸夫・大澤真木子

(受付 平成12年3月3日)

Treatment of Three Children Who Developed Acute Lymphoblastic Leukemia with Carbamazepine

Mitsuko YAMAOKA, Kaoru IMAI, Mariko SUNAHARA,
Yukio FUKUYAMA and Makiko OSAWADepartment of Pediatrics (Director: Prof. Makiko OSAWA)
Tokyo Women's Medical University, School of Medicine

Three epileptic children who had been treated with antiepileptic drugs (AED) including carbamazepine (CBZ) were eventually found to be suffering from acute lymphoblastic leukemia (ALL). Case 1, a boy, had been healthy until age 8, when generalized tonic-clonic seizures first occurred. Seizures persisted despite treatment with phenobarbital sodium (PB), phenytoin (PHT) and valproate sodium (VPA). At the age of 9, complex partial seizures (CPS) developed in this boy. CBZ was therefore added to the treatment regimen, and the previous prescription was stopped. Five months later, it was found that the boy was suffering from ALL. Case 2, also a boy, was born with complicating intraventricular hemorrhage in the neonatal period. An epileptiform EEG abnormality was noticed at age 2, when VPA administration was started. Despite this, an episode of CPS occurred at the age of 4, which prompted us to switch the treatment from VPA to CBZ. His later course was uneventful until the age of 8, when hematological problems became evident, and a diagnosis of ALL was made. Case 3, a boy, was initially treated with CBZ because of autism and EEG abnormality at 12 years of age. In addition to CBZ, haloperidol and promethazine hydrochloride were given at the age of 13 years. ALL developed at the age of 14 years 2 months. In summary, ALL was noticed in three epileptic boys on AED therapy, all of whom were receiving CBZ. No causal relationship between AED (especially CBZ) and ALL has been established. While these three cases may represent mere coincidence, they may also suggest that we should keep ALL in mind when treating children with AED therapy.

緒 言

急性リンパ性白血病 (ALL) の発症率は小児では十万人に2.1人と言われている¹⁾。今回東京女子医大病院小児科外来で過去20年間に3年以上経過観察された約2,000人の抗癲癇剤を服用中の

てんかん患者の中から、3例の小児にALLが発症した。いずれも男児でカルバマゼピン (CBZ) を服用中という共通点があった。当初CBZ服用とALL発症は偶然の併発かと思われたが、ALLの一般発生率と比べると明らかに高率であった。

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。小児科領域では複雑部分発作に対して使用頻度が高い。めまいや失調などの中枢神経症状は用量依存性の副作用とされ、容易に判断される。しかしその他の副作用は発疹を除き血液学的異常、肝機能障害などは比較的稀で用量に依存しないとされ、ともすれば重症化しやすい²⁾。

CBZ と ALL の因果関係は過去の報告例を調べた限りでは明確にし得なかったが、てんかん治療にあたり貴重な症例と考えられたので、両者の合併があったことをまず報告し若干考察した。

症 例

症例 1

患児：9歳11カ月 男児 (OPD.No.47625)。

主訴：点状出血斑，微熱。

家族歴：父方祖母が胃癌で死亡している。

既往歴：昭和57(1982)年3月(8歳11カ月)，全身性强直性間代性痙攣が出現し，他院にて脳波検査で異常を指摘され，フェニトイン (PHT) 120mg，フェノバルビタール (PB) 60mg，バルプロ酸 (VPA) 200mg 投与が開始された。9歳3カ月時，当科を受診した。夜尿，ねぼけがみられ，昭和58(1983)年7月(9歳6カ月)よりCBZ100mgが開始され，他の3剤は漸減，中止となった。

現病歴：昭和58(1983)年夏頃に紫斑が一時的に出現したが，全身状態は良好で放置していた。同年8月にはCBZ200mg，9月には300mgまで増量された。同年12月，点状出血斑が全身に出現するとともに，37℃台の微熱と嘔吐があり，精査治療のため入院した。

入院時現症：身長144.5cm(+1.3SD)，体重35kg(+0.6SD)，体温37.4℃。眼球結膜に貧血があり全身に点状出血斑がみられた。肝は右乳線上季肋下6cm，脾は左季肋下に7cm触知した。

入院時検査成績(表)：末梢血では白血球の高度増加と82%の芽球細胞を認めた。骨髓所見は有核細胞数 $18.7 \times 10^4/\mu\text{l}$ で，核が大きく辺縁不整の芽球が84%であり，ペルオキシダーゼ反応陰性，PAS陰性であった。芽球表面マーカー検索でT-cell 68.5%，B-cell 9.5%であった。血清化学ではGOT，GPT，LDHの上昇を認めた。胸部X線写真

で，左第1弓から第2弓への突出を認め縦隔腫瘤陰影が認められた。入院時の抗痙攣剤血中濃度はそれぞれCBZ 4.6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ，PB 11.6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ，PHT 1.6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。

治療と臨床経過：芽球細胞形態ならびに芽球表面マーカーの検索でT-cell型急性リンパ性白血病と診断した。特に初診時白血球数が $13 \times 10^4/\mu\text{l}$ であり白血病細胞がTマーカーを持つこと，縦隔腫瘍を伴っていることより第11次案東京小児白血病治療共同研究委員会(TCLSG 11-1 protocol)³⁾においてextremely high risk群として化学療法を開始した。CBZは漸減し中止した。約1カ月後に完全寛解となり縦隔腫瘍も消失した。その後髄膜白血病を発症し，右顔面神経麻痺も出現した。全頭蓋照射ならびに髄注を開始したところ髄液細胞数が2/3 μl と正常化し，顔面神経麻痺も消失した。その後第1回目の血液学上の再発とともに辜丸への芽球浸潤を認め再度寛解導入を行った。昭和59(1984)年7月視力障害，意識障害ならびに上下肢の痙攣性麻痺が出現し，メソトレキセート(MTX)による急性白質脳症であると考えられた。同時に第2回目の血液学上の再発で死亡した。

症例 2

患児：8歳0カ月 男児 (OPD.No.34479)。

主訴：発熱，顔面蒼白。

家族歴：母方祖母に悪性黒色腫，母に鉄欠乏性貧血がある。

既往歴：新生児期に脳室内出血がある。脳波異常のため2歳0カ月よりVPA180mgの投与を開始された。3歳6カ月，二次性全般化を伴う複雑部分発作が出現し，CBZ100mgが開始され，VPAは中止された。4歳6カ月，同様の発作がみられた。5歳4カ月，CBZ150mgへ増量され，以後発作は認められない。

現病歴：昭和62(1987)年10月(8歳0カ月)，発熱，顔面蒼白のため入院となった。

入院時現症：身長111.2cm(-2.9SD)。体重18.5kg(-1.7SD)。体温38.9℃。肝は右季肋下3横指，脾は左季肋下2横指触知した。

入院時検査成績(表)：末梢血では軽度の貧血，白血球数の高度増加と92%の芽球細胞を認めた。

骨髓所見は有核細胞数 $83.0 \times 10^4/\mu\text{l}$ 。芽球が 58.4% であり，表面マーカー検索では common-ALL 型であった。また染色体検索で 46, XY, t(9; 22) が検出された。血清化学では LDH の軽度上昇を認めた。CBZ の血中濃度は $5.5\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。

治療と臨床経過：白血球数より TCLSG 11-1 protocol の extremely high risk 群として化学療法を開始した。CBZ は漸減し中止した。1 カ月後に完全寛解となったが，3 カ月後に再発し敗血症，肺炎で 9 歳 1 カ月に死亡した。

症例 3

患児：14 歳 6 カ月 男児 (OPD. No. 47755)。

主訴：発熱，歩行障害。

家族歴：特記すべきことはない。

既往歴：昭和 58 (1983) 年 4 月 (7 歳)，当科を初診し，自閉症ならびに精神遅滞で外来通院が開始される。昭和 62 (1987) 年 5 月 (12 歳)，脳波異常が認められ，CBZ 150mg の内服が開始された。昭和 63 (1988) 年 5 月 (13 歳) CBZ 200mg に増量され，さらにハロペリドール 1.2mg，塩酸プロメタジン 30mg が加わった。平成元 (1989) 年 10 月 (14 歳 2 カ月)，背部に異常発汗が認められるようになった。CBZ の血中濃度は服用 5 時間後で $5.9\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。

現病歴：同年 11 月に腰痛ならびに 39°C の高熱が続き右足を引きずるようになった。12 月には口唇ヘルペスが出現した。発熱が続くため近医で血液検査を受けたところ貧血を指摘され，精査のため 12 月暮れに入院となった。

入院時現症：眼球結膜は軽度貧血で，Levine II 度の収縮期心雑音を聴取した。肝脾は触知しない。

入院時検査成績(表)：末梢血で白血球の減少，高度の貧血を認めたが，芽球細胞は認められなかった。血清化学ではフェリチンが $823\text{ng}/\text{ml}$ (正常値 $360\text{ng}/\text{ml}$ 以下) と増加している以外には有意の異常所見は認めなかった。入院時の CBZ の血中濃度は $2.9\mu\text{g}/\text{ml}$ ，CBZ-10, 1-エポキサイド (CBZ-E) は $0.7\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。

治療と臨床経過：薬剤による汎血球減少症を考え CBZ，ハロペリドール，塩酸プロメタジンの投与を中止したが，汎血球減少は進行し末梢血に芽

球が出現した。骨髓穿刺で芽球が 98.2% に認められた。年齢と初診時の白血球数より TCLSG 11-1 protocol の high risk 群として平成 2 (1990) 年 1 月より化学療法を開始した。2 月中旬には完全寛解となった。その後頭蓋照射ならびに髄注を施行し退院となった。経過は順調であったが平成 6 (1994) 年 2 月 (18 歳 10 カ月) に血液学上の再発を来した。その後平成 8 (1996) 年 6 月 (19 歳 10 カ月) に第 2 回再発となり白血球減少，肺炎，敗血症で死亡した。

考 察

CBZ の血液学的異常としては血小板減少症，顆粒球減少症，再生不良性貧血，Henoch-Schönlein purpura，巨赤芽球性貧血などが報告されている^{4)~9)}。その中で特に次の点が注目された。CBZ を投与開始後の 1 カ月間は毎週，その後の 2, 3 カ月は隔週で血液検査ならびに発熱，咽頭痛，皮下出血等の血液学的観察が必要であるとの勧告であった⁴⁾。

VPA にも血液学的な副作用として溶血性貧血，汎血球減少，血小板減少症などが報告されている^{10)~12)}。VPA は症例 1 にのみ ALL 発症前に投与された既往があるが今回の 3 症例に共通項ではない。

近年 anticonvulsant hypersensitivity syndrome (AHS) という概念が報告されている。AHS とは PHT, CBZ, PB のいずれかを服用後 3 カ月以内に発熱，発疹，リンパ節腫脹がみられるものである。AHS の血液学上の異常は 50% に及び，リンパ球増加や好酸球増加などが報告されている。原因は不明だが自己免疫機序や有害な代謝産物による可能性が示唆されている¹³⁾。

CBZ は体内で薬効を有する CBZ-E に分解されエポキサイド ヒドロラーゼによって解毒される。この CBZ-E がリンパ系組織に毒性を与えると考えられている。薬物相互作用では CBZ に PHT, PB, プリミドンならびに VPA のいずれかを併用すると CBZ-E の濃度は上昇するといわれている¹⁰⁾¹⁴⁾¹⁵⁾。

一方 CBZ や PHT 投与により液性ならびに細胞性免疫を低下させるとの報告¹⁶⁾や，CBZ 投与に

表 入院時検査所見

症例		1	2	3
末梢血				
Hb	(g/dl)	15	8.8	6.1
Ht	(%)	45.7	35	18.2
RBC	($\times 10^3/\mu\text{l}$)	4,990	3,360	2,160
Plt	($\times 10^4/\mu\text{l}$)	1.4	7.3	12.6
WBC	($\times 10^3/\mu\text{l}$)	130	275	2.2
blast	(%)	82	92	0
骨髄				
N.C.C.	($/\mu\text{l}$)	187,000	830,000	not evaluated
blast	(%)	84	58.4	98.2
表面マーカー				
T-cell	(%)	68.5	negative	negative
B-cell	(%)	9.5	12.9	negative
common ALL	(%)	9.6	55.7	dominant
TdT		positive		
生化学所見				
T.P.	(g/dl)	7.7	7.1	7.1
GOT		379 mIU/ml	52 KU	9 KU
GPT		138 mIU/ml	28 KU	7 KU
LDH		142,800 mIU/ml	3,002 mU/ml	116 mU/ml
ALP		295 mIU/ml	230 KAU	
BUN	(mg/dl)	10.9	11.3	14.9
Creat	(mg/dl)	0.8	0.43	0.7
UA	(mg/dl)	9.6	8.08	4.9
染色体分析		not examined	45, XY, t(9;22)/46, XY (=29/4 cells)	not detected
抗けいれん剤血中濃度 ($\mu\text{g/dl}$)		CBZ 4.6 PB 11.6 PHT 1.6	CBZ 5.5 CBZ-E 0.7 $\mu\text{g/ml}$	CBZ 2.9
CBZ の投与期間		5m	4y 5m	2y 5m

より in vitro で染色体に dicentric chromosome などの変異を来すとの報告があった¹⁷⁾。

CBZ 投与と ALL の発症あるいは合併の報告は調べた限りでは、61 歳女性例と 54 歳男性例の 2 症例であった。前者は数年間に及ぶ CBZ と PHT の服用中に後天的 C1 エステラーゼ阻害物質低下を呈し、血管性浮腫とともに慢性リンパ性白血病が発症した。CBZ, PHT 投与から VPA 投与に変更後これらすべての症状が回復した¹⁸⁾。後者は三叉神経痛のため CBZ 単剤を開始後 16 日に発熱と顔面蒼白で発症し、汎血球減少を来し骨髄に芽球がみられたことから白血病であったと思われる。発症後 11 病日に感染症のため死亡した (Naets: unpublished report to Ciba-Geigy pharmaceutical corporation)。

また、CBZ 服用中に pseudo-lymphoma がみられ AHS と診断された成人例^{19)~21)}や、CBZ による顆粒球減少症の回復中に一時的に抗 ALL 抗体が出現したという報告⁵⁾があったが、いずれも CBZ 投与を中止して回復している。

一方小児科領域では CBZ 投与と ALL 発症の合併についての報告は調べた限りではなく今回の 3 症例が初めてと思われる。両者の合併は偶然とも考えられるが何らかの因果関係が存在するとすれば我々の症例はいずれも死亡例であり重大である。

今回の 3 症例ではいずれも CBZ の血中濃度は有効血中濃度域内を超えていない。症例 1 は抗痙攣剤の多剤併用後の CBZ 投与により比較的短期間に ALL が発症している。また症例 2, 3 では

CBZの単剤投与が開始され数年を経てALLが発症している。症例2では染色体異常がみられた。CBZ-Eは症例3でのみ測定したが上昇はみられなかった。

今回の3症例では、AED投与とALLの因果関係は明確にし得なかったが、CBZ投与とALLの合併の危険性については、今後十分な注意が必要と思われた。

結 語

抗けいれん剤を服用中に急性リンパ性白血病を発症した3小児例を経験した。いずれも男児でCBZが投与されていた。てんかん治療においてCBZ投与とALLの合併の危険性については、今後十分な注意が必要と思われた。

稿を終えるにあたり、ご指導を頂きました大分医科大学小児科学教室泉 達郎教授、前本学小児科学教室客員教授田口信行先生ならびに本症例を受け持たれた医局の諸先生に、この場をお借りし深謝致します。

本論文の要旨は第15回関東小児てんかん研究会(1988年3月、東京)において報告し、その後1例を追加した。

文 献

- 1) 別所文雄：全国小児がん登録にみる小児白血病の疫学。小児内科 **29**: 157-161, 1997
- 2) Askmark H, Wiholm B: Epidemiology of adverse reactions to carbamazepine as seen in a spontaneous reporting system. Acta Neurol Scand **81**: 131-140, 1990
- 3) 西村 昂 三：The 11th Protocol Tokyo Childrens Leukemia Study Group. 永楽印刷, 東京 (1984)
- 4) Pisciotta AV: Hematologic toxicity of carbamazepine. In Advances in Neurology (Panry JK, Dail DD eds) pp355-368, Raven Press, New York (1975)
- 5) 高橋 豊, 川上 聡, 田中志保子ほか：PAIgGが高値を示したCarbamazepineによる血小板減少症の1例。小児診療 **2**: 305-307, 1994
- 6) Owens CW, Parker NE, Nunn PP et al: Agranulocytosis associated with carbamazepine, and a positive reaction with anti-lymphoid leukaemia antiserum during recovery. Postgrad Med J **56**: 665-668, 1980
- 7) Franceschi M, Ciboddo G, Truci G et al: Fatal aplastic anemia in a patient treated with carbamazepine. Epilepsia **29**: 582-583, 1988

- 8) 田川 哲三, 隅 清臣, 板垣 裕輔 ほか：Carbamazepine 単剤服用中に再生不良性貧血を発症した1例。てんかん研 **13**: 233-236, 1995
- 9) Kaneko K, Igarashi J, Suzuki Y et al: Carbamazepine-induced thrombocytopenia and leucopenia complicated by Henoch-Schönlein purpura symptoms. Eur J Pediatr **152**: 769-770, 1993
- 10) 山磨康子：バルプロ酸・カルバマゼピンの使い方。治療 **79**: 2041-2047, 1997
- 11) 谷口義弘, 服部春生, 樋口嘉久ほか：バルプロ酸ナトリウムを投与中に重篤な汎血球減少をきたした點頭てんかんの1例。脳と発達 **29**: 73-75, 1996
- 12) 藤枝幹也, 脇口 宏, 大原雄三ほか：バルプロ酸投与後溶血性貧血と血小板減少を来した1小児例。小児臨 **42**: 1043-1046, 1989
- 13) Carmela C, Vittorio MD, Jennie J et al: Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. Arch Intern Med **155**: 2285-2290, 1995
- 14) Kimura M, Yoshino K, Maeoka Y et al: Carbamazepine-induced thrombocytopenia and carbamazepine-10, 11-epoxide: a case report. Psychiatr Clin Neurol **49**: 69-70, 1995
- 15) 白井宏幸, 三浦寿男, 砂押 渉ほか：小児ならびに思春期年齢患者におけるカルバマゼピンならびにカルバマゼピン-10, 11-エポキシドの遊離型血中濃度に関する研究 第2編 カルバマゼピン-10, 11-エポキシド/カルバマゼピンの血中濃度の比率に関する検討。日小児会誌 **102**: 1073-1078, 1998
- 16) Sorrel TC, Forbes IJ: Depression of immune competence by phenytoin and carbamazepine. Studies in vivo and in vitro. Clin Exp Immunol **20**: 273-285, 1975
- 17) Schaumann B, Satish J, Johnson SB et al: Effects of carbamazepine on human chromosomes. Epilepsia **26**: 346-352, 1985
- 18) Schlaifer D, Srlet P, Roque PM: Antiepileptic drug-induced lymphoproliferative disorder associated with acquired C1 esterase inhibitor deficiency and angioedema. Eur J Haematol **48**: 274-275, 1992
- 19) Nathan DL, Belsito DV: Carbamazepine-induced pseudolymphoma with CD-30 positive cells. J Am Acad Dermatol **38**: 806-809, 1998
- 20) Yates P, Stockdill G, McIntyre M: Hypersensitivity to carbamazepine presenting as pseudolymphoma. J Clin Pathol **39**: 1224-1228, 1986
- 21) Saeki H, Etoh T, Toda K et al: Pseudolymphoma syndrome due to carbamazepine. J Dermatol **26**: 329-331, 1999