

原 著

## バルプロ酸大量療法における一過性血小板減少に関する研究

東京女子医科大学 小児科学教室 (主任: 福山幸夫教授)

イマイ カオル イズミ タツロウ フクヤマ ユキオ  
今井 薫・泉 達郎・福山 幸夫

(受付 平成4年8月20日)

## Transient Thrombocytopenia during High-Dose Valproate Therapy

Kaoru IMAI, Tatsuro IZUMI and Yukio FUKUYAMA

Department of Pediatrics (Director: Prof. Yukio FUKUYAMA)

Tokyo Women's Medical College

Thirty-eight children with intractable epilepsy were treated by high-dose VPA therapy in our department from 1988 to 1990.

Thrombocytopenia was found in 22 (58%) of 38 patients. In 8 of the 22 patients, thrombocytopenia was found in association with upper respiratory infection, acute otitis media and mycoplasma pneumonia. In 19 of the 22, no cause for thrombocytopenia other than high-dose VPA therapy was found. Five cases had experienced both types of thrombocytopenic episode, i.e., that induced by infection and that without any other identifiable trigger. None showed any clinical signs of hemorrhagic diathesis. Thrombocytopenia improved rapidly with a slight reduction in dosage or no reduction in dosage. Thrombocytopenia without any other identifiable cause was found within two months after the serum level exceeded 100  $\mu\text{g/ml}$  during high-dose VPA therapy. During high-dose VPA therapy platelet counts should be monitored regularly in children, especially when they are suffering from infections.

## はじめに

バルプロ酸(以下VPA)は、従来の抗けいれん剤とは構造が異なる直鎖型低級脂肪酸であり、現在、小児神経科領域において最も広く使用されている。さらに、小児難治性てんかんに対しては、最近、VPA大量療法が有効との報告がある<sup>1)~3)</sup>。

VPAは、副作用が比較的少ないと言われているが、血小板減少症、血小板機能異常、血清カルニチン低下、ライ症候群などを来すことが報告されており、治療に際しては、十分な注意が必要である<sup>4)</sup>。

Coleは、VPA服用患者において感染症罹患時に一過性血小板減少を来した症例を報告している<sup>5)</sup>。それ以後、そのような報告は少なく、VPA大量療法中の血小板数の変動に関する報告も少ない。

今回、著者らは、VPA大量療法中、感染症罹患時に一過性血小板減少を来した症例を経験した。また、VPA大量療法中、特に誘因なく一過性血小板減少を来した症例も経験したので、両者を比較検討し、若干の知見を得たので報告する。

## 対象ならびに方法

1988年1月から1990年12月までの3年間に当科へ入院し、VPA大量療法(血清濃度100 $\mu\text{g/ml}$ 以上とする)を行った難治性小児てんかん例のうち、詳細に血小板数を検討し得た症例38例を対象とした。感染症罹患時に血小板減少を来した群と、誘因なく血小板減少を来した群に分類し、比較検討した。

本研究では、血小板数 $15 \times 10^4/\text{mm}^3$ 以下であり、前値の20%以上減少したものを血小板減少症例とした。血小板数は末梢静脈血を用いて、コールター

スタッカー自動分析器によって測定した。VPA 血清濃度はダイナボット社 TDX analyser にて測定した。抗血小板抗体は mixed passive hemagglutination (MPHA) 法にて測定した。

### 結 果

感染症罹患時に血小板減少を来した症例は 8 例 (21.1%)、特に誘因なく血小板減少を来した症例は 19 例 (50.0%)、両者を来した症例は 5 例

(13.2%)、血小板減少を来しなかった症例は 16 例 (42.1%) であった (Fig. 1)。

感染症罹患時に血小板減少を来した症例は 8 例、のべ 11 回のエピソードが認められた (Table 1) (以下 Group 1)。

年齢は 1 歳 1 カ月から 5 歳 6 カ月にわたり、性別は男児 1 例、女児 7 例であった。投与薬剤は VPA (在来型製剤または徐放型製剤) 単剤の場合

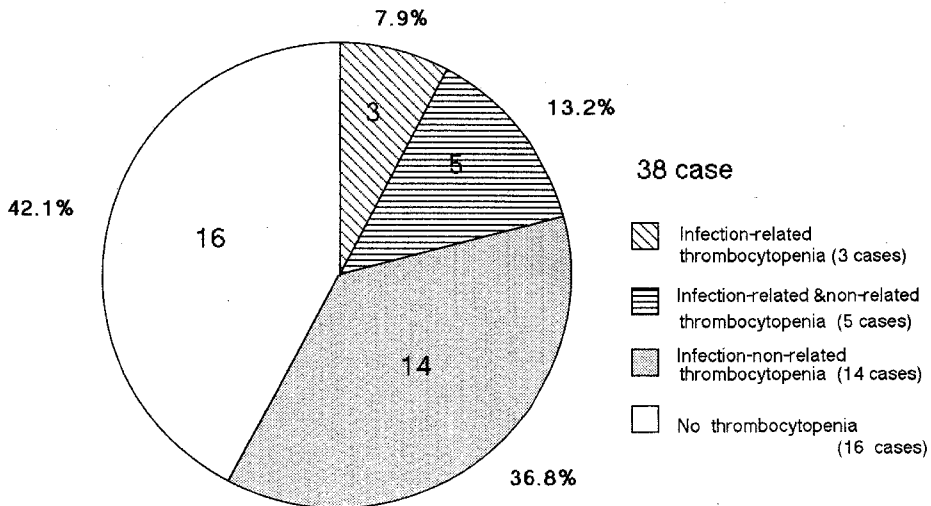


Fig. 1 Cases treated with high dose VPA (38 cases)

Table 1 Eight patients with transient thrombocytopenia related to infection

Pt. No.	Age	Sex	Diagnosis	Medication	Dosage (mg/kg/day)	Serum level ( $\mu\text{g/ml}$ )	Platelet ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	Reduction rate (%)	Time to recover (day)	Etiology of fever	Anti-platelet antibody
1	1y1m	F	C.P.S.	SR-VPA	45	147	6.1	71.5	11	U.R.I.	(-)
2	4y6m	F	L-G synd.	SR-VPA, CZP	43	102	13.8	52.4	4	Mycoplasma pneumonia	(-)
3	1y1m	F	West synd	C-VPA, PB	111	131	8.7	39.6	5	U.R.I.	N.D.
4	4y0m	F	C.P.S.	C-VPA	44	124	10.4	52.7	7	U.R.I.	N.D.
5	5y3m	M	S.M.E.I.	SR-VPA, ZNA	59	128	6.1	73	4	Mycoplasma pneumonia	(-)
	5y4m			SR-VPA	41	100	12.4	40.9	6	U.R.I.	N.D.
	5y6m			SR-VPA	40	117	13.3	23.6	9	U.R.I.	N.D.
6	1y6m	F	S.M.E.I.	C-VPA	78	165	5.5	75.8	7	Acute otitis media	(-)
	2y3m			C-VPA, CZP	67	110	4.3	71.7	6	U.R.I.	N.D.
7	1y6m	F	Myoclonic s.	C-VPA, CZP, NZP	68	126	11.9	62.7	7	U.R.I.	N.D.
8	1y6m	F	S.M.E.I.	C-VPA, ESM	60	123	13.2	34	15	U.R.I.	N.D.

C.P.S. : complex partial seizures

L-G synd. : Lennox-Gastaut syndrome

S.M.E.I. : Severe myoclonic epilepsy in infancy

West synd. : West syndrome

Myoclonic s. : Myoclonic seizures

E.I.E.E. : Early infantile epileptic encephalopathy with suppression burst

SR-VPA : Slow releasing VPA U.R.I. : Upper respiratory infection

C-VPA : Conventional VPA N.D. : Not determined

PB : Phenobarbital

ESM : Ethosuximide

CZP : Clonazepam

NZP : Nitrazepam

に5回、他剤(CZP, PB, ZNA, NZP, ESM など)との併用投与中に6回のエピソードが生じた。血小板減少時のVPA投与量は最低40mg/kg/日、最高111mg/kg/日、平均 $59.6 \pm 21.4$ mg/kg/日であり、血清濃度は100~165 $\mu$ g/ml、平均 $124.8 \pm 18.9$  $\mu$ g/mlであった。減少時の血小板数は、 $4.3 \sim 13.8 \times 10^4/\text{mm}^3$ 、平均 $9.6 \pm 3.6 \times 10^4/\text{mm}^3$ で、血小板減少率は23.6~75.8%、平均54.4 $\pm$ 18.0%であった(Table 1, 2)。感染症の原因としては、急性上気道炎、急性中耳炎、またはマイコプラズマ肺炎であった。血小板減少時の処置としては、3回のエピソードではVPAを少量減量し、残り11回は減量せずに経過をみた。その結果、全

例において4日から15日後(平均 $7.4 \pm 3.3$ 日)に血小板数は回復した。経過中、出血傾向の臨床症状を認めたものは1例もなかった。さらに、抗血小板抗体を4例で測定したが、全例陰性であった。

次に、VPA大量療法中に感染症に関係なく血小板減少を来した例は19例であった(Table 3)(以下 Group 2)。

その中で5例(No. 1~5)は感染症罹患時にも血小板減少を来していた。年齢は5カ月から6歳11カ月にわたり、性別は男児8例、女児11例であった。投与薬剤は、12例がVPA(在来型製剤または徐放性製剤)単剤、7例が他剤(PB, CZP, DZP, DX, ZNA, CBZ など)との併用投与中に生じた。

Table 2 Transient thrombocytopenia, with/without infection, during high dose VPA therapy

	Pt. No.	No. of episodes	Platelet ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	Reduction rate (%)	Time to recover (day)	Dose (mg/kg/day)	Serum level ( $\mu$ g/ml)
Infection related group	8	11	$9.6 \pm 3.6$	$54.4 \pm 18.0$	$7.4 \pm 3.3$	$59.6 \pm 21.4$	$124.8 \pm 18.9$
Infection non-related group	19	19	$10.7 \pm 3.7$	$60.5 \pm 15.0$	$6.7 \pm 4.1$	$66.0 \pm 12.4$	$135.7 \pm 23.6$

Table 3 Nineteen patients with transient thrombocytopenia non-related to infection

Pt. No.	Age	Sex	Diagnosis	Medication	Duration after VPA	Dose of VPA (mg/kg/day)	Serum level ( $\mu$ g/ml)	Platelet ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	Reduction rate (%)	Time to recover (day)	Duration(day) after above 100( $\mu$ g/ml)
1	5 m	F	CPS	C-VPA	1 m12 d	44	146	14.1	56.5	7	12
2	4 Y 4 m	F	L-G synd.	C-VPA	3 Y 8 m	64	140	15	48.3	7	17
3	1 Y 1 m	F	West synd.	SR-VPA	7 m	89	147	6.7	55.3	4	24
4	8 m	M	S.M.E.I.	C-VPA, PB, CZP	2 m	70	125	11.9	43.9	2	6
5	1 Y 7 m	F	S.M.E.I.	C-VPA	1 m20 d	78	134	9.5	77	11	30
6	3 Y 3 m	M	Tonic spasms	C-VPA, CZP	3 m	63	115	14.7	39.6	9	13
7	1 Y 0 m	F	C.P.S.	C-VPA, CZP, DZP	2 m	76	174	2.9	88	3	30
8	4 Y 4 m	F	C.P.S.	C-VPA	2 m	58	170	12.5	58.9	20	15
9	5 Y 5 m	F	G.T.C.S.	C-VPA, DX, ZNA	2 m	80	140	12.8	59.1	5	43
10	7 m	F	West synd.	C-VPA, CZP	1 m	40	102	14.6	65.9	6	14
11	2 Y 4 m	F	C.P.S.M.S.	C-VPA, CBZ	1 y	68	134	8.7	75.8	5	25
12	6 Y 1 m	M	Tonic spasms	C-VPA	5 Y 6 m	71	129	4.4	78.6	6	193
13	1 Y 6 m	M	West synd.	SR-VPA	1 Y 1 m	68	104	7.5	65.1	12	87
14	3 Y 11 m	F	C.P.S.	C-VPA	6 Y 22 d	71	112	12.4	50.4	4	8
15	2 Y 5 m	M	Myoclonic S.	SR-VPA	1 m21 d	58	119	13.1	45.4	6	10
16	3 Y 6 m	M	Myoclonic S.	C-VPA	2 m	58	116	9.3	76	6	6
17	6 Y 11 m	F	Myoclonic S.	SR-VPA, CZP	3 y	78	174	11.2	32.1	5	22
18	6 m	M	E.I.E.E.	C-VPA	3 m17 d	62	123	7	68.9	5	50
19	1 Y 5 m	M	West synd.	C-VPA	19 d	55	175	14.5	64	5	9

E.I.E.E. : Early infantile epileptic encephalopathy with suppression burst DZP : Diazepam

M.S. : Myoclonic seizures CBZ : Carbamazepine

G.T.C.S. : Generalized tonic clonic seizures ZNA : Zonisamide

DX : Diamox

血小板減少時の VPA 投与量は最低40mg/kg/日, 最高89mg/kg/日, 平均 $66.0 \pm 12.4$ mg/kg/日であり, 血清濃度は $102 \sim 175 \mu\text{g/ml}$ , 平均 $135.7 \pm 23.6 \mu\text{g/ml}$ であった. 減少時の血小板数は $2.9 \sim 15.0 \times 10^4/\text{mm}^3$ , 平均 $10.7 \pm 3.7 \times 10^4/\text{mm}^3$ , 血小板減少率は $32.1 \sim 78.6\%$ , 平均 $60.5 \pm 15.0\%$ であった(Table 2, 3). 血小板減少を認めたのち, 9例では VPA 投与量を少量減量したが, 残り10では減量せずに経過をみたところ, 全例2日から20日後(平均 $6.7 \pm 4.1$ 日)に血小板数は回復した. 経過中, 臨床上出血傾向を認めたものはやはり, 1例もなかった. 抗血小板抗体は測定していなかった.

さらに, 19例中17例において, VPA 通常量から大量療法に移行して行き, 血清濃度が $100 \mu\text{g/ml}$

以上に達した時点から1から2カ月以内に血小板減少を一過性に来していた.

Group 1と Group 2において, 減少時の血小板数と VPA 濃度との相関をみたところ, Group 1と Group 2ともに相関は認めなかった (Fig. 2). しかし, Group 1の VPA 単剤症例では相関係数 $= 0.928$ と相関が認められた (Fig. 3).

Group 1と Group 2において, VPA 単剤症例と多剤症例において減少時の血小板数と血小板減少率を比較検討を行ったが, 減少時の血小板数と減少率においては, 単剤症例と多剤症例との間には有意差はなかった.

### 考 察

1974年, Sutor と Jedsinsky-Buscher が VPA

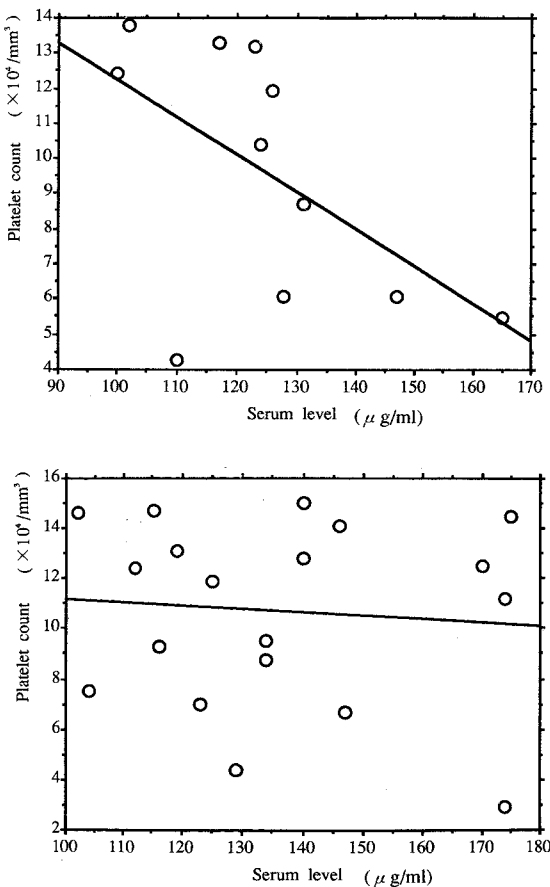


Fig. 2 Correlation between serum VPA level and platelet count in Group 1 (upper) and 2 (lower)

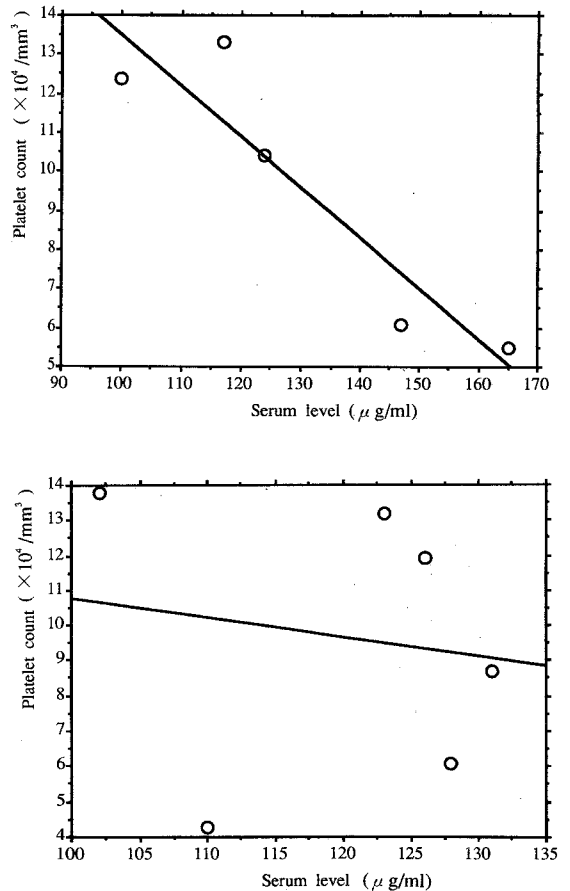


Fig. 3 Correlation between serum VPA level and platelet count in monotherapy (upper) and polytherapy (lower) at Group 1

服用患者に血液凝固系の異常が認められることを報告して以来、血小板減少や血小板機能異常を来すことが数多く報告されている<sup>6)~26)</sup>。さらに、VPAによる血小板減少は感染症罹患時に起こりやすいとの報告もある<sup>5)20)</sup>。発生頻度は、皆川らは $10 \times 10^4/\text{mm}^3$ 未満を示した例は119例中4例(3.4%)<sup>22)</sup>、杉江らは $15 \times 10^4/\text{mm}^3$ 以下を示した例は90例中3例(3.3%)<sup>23)</sup>、Schmidtは5%に<sup>27)</sup>、Siemesらは22例中7例(31.4%)が $1.4 \sim 5.4 \times 10^4/\text{mm}^3$ に減少したと報告している<sup>3)</sup>。これらの報告は、ほとんど、通常量のVPA投与中の現象であり、VPA大量療法中の血小板数の変動や感染症と血小板数との関連についての報告は少ない。最近、Ohtsukaらは、VPA大量療法を行った46例中10例(21.7%)が $10 \times 10^4/\text{mm}^3$ 以下になったと報告している<sup>2)</sup>。

自験例では、VPA大量療法を行った38例中、22例(58%)が血小板減少を来し、8例(21%)が感染症罹患時に血小板減少を来し、16例(42%)は血小板減少を来さなかった。

血小板減少時に、临床上、出血傾向を認めた症例も報告されているが<sup>6)9)10)12)13)18)</sup>、自験例では、全例出血傾向は認めなかった。また、VPA投与量を少量減量、もしくは、減量せずすみやかに血小板数は回復した。

VPAによる血小板減少時における血小板数とVPA血清濃度、投与量との関係については、相関があるとする報告や<sup>5)9)14)18)</sup>、相関がないとする報告があり<sup>11)12)15)23)</sup>、今のところはっきりしていない。自験例では、Group 2では、相関関係がなく、Group 1のうちVPA単剤症例にて相関関係が認められた。多剤症例では、薬剤間の相互作用によりVPA血清濃度が多少変化を来し、その結果として相関が見出されなかったのではないかと思われる。しかし、症例数が少ないので、さらに検討が必要と思われる。

VPA単剤例と多剤例との比較では、単剤例の方が血小板減少を来しやすいとの報告があるが<sup>5)12)</sup>、自験例では、減少時の血小板数と血小板減少率に関して、単剤例と多剤例の間には有意差はなかった。血小板減少は、VPA投与開始後短期間

で起こるとする報告と<sup>5)6)14)</sup>、長期間経ってから起こるとする報告がある<sup>6)7)9)12)14)19)21)</sup>。今回、自験例では、VPA大量療法へ移行していく段階で、ほとんどの症例がVPA濃度が $100 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以上に達してから約1から2カ月以内に一過性血小板減少を来していた。大量療法ではかなり早期に一過性に血小板減少を来していると思われた。本研究は、VPA大量療法に移行して数カ月間の血小板数の推移についての検討であり、それ以上の長期間については検討していないので不明である。

ところで、VPAによる血小板減少の機序として、VPAによる骨髄抑制、抗血小板抗体の産生、血小板膜の障害などが考えられている<sup>25)</sup>。Sandlerらは、VPAが多量に血中に存在すると、VPAが血小板膜の脂質に類似しているため、VPAに対する抗体は血小板に結合して血小板減少を来すと述べている<sup>18)19)</sup>。

抗血小板抗体には、その対応抗原によって自己抗体、同種抗体、血小板関連抗体に分類される。自己抗体とは自己の血小板構成成分(主に血小板表面糖蛋白)に対して産生される抗体である。同種抗体は組織適合抗原(HLA)、血小板固有抗原、ABO、Lewis血液型抗原などを対応抗原とする。血小板関連抗体とは血小板構成成分に対応抗原を持たないが、血小板表面に付着している抗体のことである<sup>28)</sup>。従来の抗血小板抗体検査法は検出感度が低く、偽陽性、偽陰性も多かったが、その後、PAIgG(platelet-associated IgG)の測定法が開発された。PAIgGとは、血小板表面に結合しているIgGと血小板内部( $\alpha$ 顆粒)に含まれているIgGの総称であり、検出感度が高い<sup>29)</sup>。抗血小板自己抗体の出現によって起こると考えられている特発性血小板減少性紫斑病患者において、従来の方法で抗血小板抗体を測定すると、その陽性率は10から40%と低いが、PAIgGを測定すると約90%の症例で増加していて、診断に有用である<sup>30)</sup>。しかし、同種、自己、血小板関連抗体の鑑別が不可能であることが欠点である<sup>29)</sup>。今回、Group 1に属する4例で抗血小板抗体を測定したところ、全例陰性であったが、従来のMPHA法で測定したので、検出感度が低いと偽陰性が含まれている可能性

があると思われる。

Barr らによれば、VPA 投与中の患者で PAIgG を測定し、約50%の患者で PAIgG 高値を認めたが、65%の患者は血小板数は正常であった。血小板減少例の82%は PAIgG が高値であり、自己免疫機序によって血小板は減少していると述べている<sup>26)</sup>。また、Cole は感染症に伴って生じた何らかの抗体によって血小板減少を来たすのではないかと述べている<sup>5)</sup>。著者らも、その後、VPA による血小板減少時に PAIgG を測定し、その異常高値を認め、経過とともにしだいに正常化していった2例を経験している（今回の報告には含めていない）。

今後、さらに VPA による血小板減少例についての PAIgG の検討が必要と思われる。

### 結 語

VPA 大量療法中に、感染症罹患時比較的急激に一過性血小板減少を来すことがある。さらに、VPA 大量療法へ移行して血清濃度が100 $\mu$ g/ml 以上に達した後、約1～2カ月以内に、特に誘因なく一過性血小板減少を来すこともあった。いずれの場合においても、VPA 投与量の少量減量にて、もしくは同量のままで、すみやかに血小板数は回復した。臨床上出血傾向を認めた例はなかったが、VPA 大量療法中は、特に開始初期には血液検査を定期的に行い、特に、感染症罹患時には血小板数や出血傾向に十分に注意をはらう必要がある。

稿を終るに臨み、本論文を福山幸夫教授在任25周年記念に捧げます。

なお、本論文の内容の一部は第31回日本小児神経学会（札幌、1989年7月）において発表した。

### 文 献

- 1) Hurst DL: Expanded therapeutic range of valproate. *Pediatr Neurol* 3 : 342-344, 1987
- 2) Ohtsuka Y, Amano R, Mizukawa M et al: Treatment of intractable childhood epilepsy with high-dose valproate. *Epilepsia* 33 : 158-164, 1992
- 3) Siemes H, Spohr HL, Michael Th et al: Therapy of infantile spasms with valproate: Results of a prospective study. *Epilepsia* 29 :

- 553-560, 1988
- 4) Dreifuss FE, Mattson RH, Meldrum BS et al: *Antiepileptic Drug*. pp643-651, Raven Press, New York (1989)
- 5) Cole AP: Transient thrombocytopenia in a child on sodium valproate. *Dev Med Child Neurol* 20 : 487-490, 1978
- 6) Sutor AH, Jesdinsky-Buscher C: Gerinnungsveränderungen durch Dipropylsigsäure (Ergenyl). *Med Welt* 25 : 447-449, 1974
- 7) Storzis L, Scheffner D: Thrombozytenwerte unter Ergenyl. *Bibl Psychiatr* 151 : 161-165, 1975
- 8) Richardson SGN, Fletcher DJ, Jeavons PM et al: Sodium valproate and platelet function. *Br Med J* 1 : 221-222, 1976
- 9) Winfield DA, Benton P, Espir MLE: Sodium valproate and thrombocytopenia. *Br Med J* 2 : 981, 1976
- 10) Voss HV, Petrich C, Karch D et al: Sodium valproate and platelet function. *Br Med J* 2 : 179, 1976
- 11) Krause KH: Thrombozytenwerte bei Erwachsenen unter Behandlung mit DPA (Ergenyl). *Med Welt* 28 : 1098-1099, 1977
- 12) Raworth RE, Birchall G: Sodium valproate and platelet-count. *Lancet* 1 : 670-671, 1978
- 13) Voss HV, Petrich H, Schulz U et al: Hemorrhagic diathesis and platelet dysfunction in children under treatment with sodium valproate. *Epilepsia* 19 : 113-114, 1978
- 14) Neophytides AN, Nutt JG, Lodish JR: Thrombocytopenia associated with sodium valproate treatment. *Ann Neurol* 5 : 389-390, 1979
- 15) Miyake S, Honda K, Kimura S et al: Sodium valproate and thrombocytopenia. *Brain Dev* 1 : 319-322, 1979
- 16) Eastham RD, Jancar J: Sodium valproate and platelet counts. *Br Med J* 1 : 186, 1980
- 17) Smith FR, Boots M: Sodium valproate and bone marrow suppression. *Ann Neurol* 8 : 197-199, 1980
- 18) Sandler RM, Emberson C, Roberts GE et al: IgM platelet autoantibody due to sodium valproate. *Br Med J* 2 : 1683-1684, 1978
- 19) Sandler RM, Bevan PC, Roberts GF et al: Interaction between sodium valproate and platelet: A further study. *Br Med J* 2 : 1476, 1979
- 20) Morris N, Barr RD, Pai KRM et al: Valproic acid and thrombocytopenia. *Can Med*

Assoc J 125 : 63-64, 1981

- 21) 皆川公夫 : Sodium Valproate (デバケン) と血小板減少. 小児科 21 : 486-487, 1980
- 22) 皆川公夫, 三浦寿男 : Sodium Valproate 投与による血小板減少. 小児診療 44 : 683-688, 1981
- 23) 杉江陽子, 杉江秀夫, 福山幸夫 : Sodium valproate 投与中の血小板減少について. 脳と発達 35 : 1387-1390, 1982
- 24) 中下誠郎, 片山和弘, 吉本雅昭 : Valproic acid によると思われる血小板減少症の 1 例. 小児臨 35 : 1387-1390, 1982
- 25) **Loiseau P** : Sodium valproate, platelet dysfunction and bleeding. *Epilepsia* 22 : 141-146, 1981
- 26) **Barr RD, Copeland SA, Stockwell ML et al** : Valproic acid and immune thrombocytopenia. *Arch Dis Child* 57 : 681-684, 1982
- 27) **Schmidt D** : Adverse effect of valproate. *Epilepsia* 25(Suppl 1) : S44-S49, 1984
- 28) 粉川皓年 : 抗血小板抗体. 臨床医 16 : 1548-1551, 1990
- 29) 倉田義之 : 血小板関連 IgG. *Annual Review 血液*, pp188-196, 中外医学社, 東京 (1992)
- 30) 野村武夫 : 特発性血小板減少性紫斑病. 臨床医 16 : 1506-1510, 1990