

## 抗てんかん薬単剤治療における末梢血液像と薬剤血中濃度

北原明彦

**抄録** Sodium valproate (VPA), Carbamazepine (CBZ), Phenytoin (PHT) および Phenobarbital (PB) 単剤治療てんかん患者の末梢血液像について血中濃度との関連を加えて検討を行った。赤血球系では、これら抗てんかん薬による影響はほとんどないものと推定された。白血球系では、VPA, CBZ, PHT 服薬群に好中球減少傾向, CBZ, PHT, PB 服薬群にリンパ球減少傾向を認めた。白血球の中でも臨床的に最も問題とされる好中球減少に着目すると VPA・CBZ でとくに注意が必要と考えられた。血小板については VPA, PB 服薬群に血小板減少傾向を認めた。そのうち VPA には濃度上昇によって増強する血小板減少作用があるものと考えられた。

以上得られた成績の全体を総合して考察した結果、血液障害について注意を要すべき薬剤は、まず VPA・CBZ であり、ついで PHT、最後に PB の順になると結論した。

弘前医学 41: 254-264, 1989

**Key words :** anticonvulsant  
adverse effect  
hematological dysfunction

agranulocytosis  
monotherapy

### A STUDY ON PERIPHERAL BLOOD PICTURE IN PATIENTS RECEIVING SINGLE-AGENT ORAL THERAPY WITH SODIUM VALPROATE, CARBAMAZEPINE, PHENYTOIN OR PHENOBARBITAL, IN RELATION TO BLOOD LEVELS OF THESE DRUGS

AKIHIKO KITAHARA

**Abstract** Patients receiving single-agent oral therapy with sodium valproate (VPA), carbamazepine (CBZ), phenytoin (PHT) or phenobarbital (PB) were studied for peripheral blood picture in relation to blood levels of these drugs. Erythrocytes were not much affected by any of these antiepileptic drugs. With regard to leukocytes, on the other hand, there was a trend of neutropenia in the groups receiving VPA, CBZ or PHT, while a trend of lymphopenia was seen in the groups treated with CBZ, PHT or PB. With regard to platelets, a mild thrombocytopenia was noted to occur with VPA or PB. VPA appeared to decrease the number of platelets, and the thrombocytopenia became increasingly pronounced as the blood level of the drug increased.

From the hematologic action profiles of the antiepileptic drugs it may be concluded that the potential risk of causing hematological toxicity is greatest with VPA and CBZ, followed by PHT and PB.

Hirosaki Med. J. 41: 254-264, 1989

弘前大学医学部神経精神医学教室(主任 福島 裕  
教授)

平成元年 5 月 17 日受付

Department of Neuropsychiatry, Hirosaki University School of Medicine (Director: Prof. Y. FUKUSHIMA), Hirosaki, Japan

Received for publication, May 17, 1989

## はじめに

てんかんは慢性に経過する中枢神経疾患であり、その治療は長期にわたる。したがって抗てんかん薬による副作用には、十分な注意を払う必要がある。1960年、すでに LENNOX<sup>1)</sup> は、抗てんかん薬投与中に血液障害を生ずる例があることから、定期的な血液検査の必要性を強調している。したがって、抗てんかん薬による末梢血液像への影響を検討し、臨床的にその安全対策を考えることはきわめて重要である。本研究では現在最も広く使用されている Sodium valproate (以下 VPA と略)、Carbamazepine (以下 CBZ と略)、Phenytoin (以下 PHT と略)、Phenobarbital (以下 PB と略) をとりあげ、その単剤治療例を対象とし、各々の抗てんかん薬の末梢血液像への影響を解析した。

### 1. 研究の対象と方法

対象は、昭和54年5月から昭和60年8月までの6年4カ月間に国立療養所静岡東病院で抗てんかん薬単剤治療を受け、同一処方をして1カ月間以上継続していたものである。研究の対象となった症例は619例で、その内訳は VPA 324例、CBZ 135例、PHT 109例、PB 51例である。対照として、未治療てんかん患者81例をとった。採血時間は、投与2時間後から4時間半後までのものとした。検体採取時の年齢は16—65歳までとした。投与群の平均年齢は VPA 群24.1±7.7歳、CBZ 群29.7±11.7歳、PHT 群30.8±11.6歳、PB 群25.1±7.8歳であり、対照群では29.4±11.6歳であった。抗てんかん薬治療開始から検査までの平均投与期間は VPA 群6.6年、CBZ 群8.3年、PHT 7.8年、PB 群9.0年であった。検討対象となった抗てんかん薬が単剤治療になってから検査までの平均投与期間は、VPA 群2.0年、CBZ 群1.7年、PHT 群2.7年、PB 群2.0年であり、その単剤治療が同一処方となつてから検査までの平均投与期間は VPA 群

10カ月、CBZ 群10カ月、PHT 群17カ月、PB 群15カ月であった。投与群の平均血中濃度は VPA 群93.6±35.6 μg/ml、CBZ 群9.21±3.06 μg/ml、PHT 群11.21±6.74 μg/ml、PB 群10.83±6.34 μg/ml であり、平均投与量は VPA 群15.5±6.0 mg/kg、CBZ 群10.4±4.2 mg/kg、PHT 群4.1±1.1 mg/kg、PB 群1.5±0.6 mg/kg であった。なお、投与以前から血液疾患の合併を認めていたものは除外した。

赤血球数、ヘモグロビン濃度ならびに白血球数測定には、昭和54年5月から昭和55年7月までは、トーア自動血球計数装置 CC-107 (東亜医用電子株式会社) とトーア自動血色素濃度測定装置 HB-100 (東亜医用電子株式会社) を用い、昭和55年8月から昭和60年8月までは、自動血球計数装置 CC-120 (東亜医用電子株式会社) を用いた。なお、血小板数測定については、昭和54年5月から昭和60年8月までトーア自動血小板計数装置 PL-100 (東亜医用電子株式会社) を用いた。また各分画の実数は、血液塗沫標本より得られた白血球分画により算出した。統計学的処理には t 検定・Fischer-Behrens 法・ $\chi^2$  検定および Fischer 直接確率計算法を用いた。

### 2. 成績

#### A. 赤血球に対する影響について

赤血球数およびヘモグロビン濃度の平均値は、男女いずれの投与群についても、対照群に比べ有意な差を認めなかった (Table 1)。貧血を、ヘモグロビン濃度で男子11.0 g/dl 以下、女子では10.0 g/dl 以下とした場合、貧血の出現率は、VPA 群で男0.7% (1/138)、女0%、CBZ 群で男0%、女1.4% (1/70)、PHT 群で男3.1% (2/65)、女6.8% (3/44)、PB 群で男0%、女0%、そして対照群では男0%、女0%であり、貧血の出現率でも各投与群は対照群に比べ有意な差を認めなかった。

#### B. 白血球に対する影響について

投与薬剤別白血球数の平均値 (Table 2) で、

Table 1 Drug effects on RBC

Drug		Number of cases	Serum concentration		Hematological data		p value
			mean±SD (μg/ml)		RBC	Hb	
Control	male	45	—		490±38	15.3±1.1	—
	female	36	—		427±42	13.3±1.2	—
VPA	male	138	89.7±34.9		487±42	15.3±1.2	n. s.
	female	186	96.5±35.9		420±32	13.3±1.0	n. s.
CBZ	male	65	9.30±3.29		472±35	15.2±1.0	n. s.
	female	70	9.14±2.87		413±36	13.1±1.1	n. s.
PHT	male	65	11.20±6.62		487±56	15.1±1.8	n. s.
	female	44	11.25±6.93		422±38	13.3±1.5	n. s.
PB	male	19	10.07±3.59		471±56	15.0±1.5	n. s.
	female	32	11.23±5.66		410±29	12.9±1.0	n. s.

RBC, Red blood cell ( $\times 10^4$  cells/ $\mu$ l); Hb, Hemoglobin (g/dl); n. s., not significant.

対照群に比し有意差があったのは、VPA 群 ( $P < 0.01$ )、CBZ 群 ( $P < 0.001$ )、PHT 群 ( $P < 0.01$ ) であった。また、薬剤間での有意差は、CBZ 群と VPA 群 ( $P < 0.01$ )、CBZ 群と PHT 群 ( $P < 0.01$ )、CBZ 群と PB 群 ( $P < 0.01$ ) にみられた。以上から、白血球数の減少傾向は、CBZ 群に最も強く、VPA 群・PHT 群がこれに次ぐといえよう。

一方、好中球数の平均値 (Table 3) で、対照群に比し有意差があった薬剤は、VPA 群 ( $P < 0.001$ )、CBZ 群 ( $P < 0.001$ )、PHT 群 ( $P < 0.05$ ) であった。また薬剤間で有意差があったのは VPA 群と PHT 群 ( $P < 0.05$ )、VPA 群と PB 群 ( $P < 0.05$ )、CBZ 群と PHT 群 ( $P < 0.05$ )、CBZ 群と PB 群 ( $P < 0.01$ ) であった。以上から、好中球数の減少傾向は、CBZ 群、VPA 群が最も強く、PHT 群がこれに次ぐといえよう。ところで、好中球のうち桿状球数の平均値では、対照群に比し有意差があった薬剤はなかったが、分葉球数の平均値では対照群と VPA 群 ( $P < 0.001$ )、CBZ 群 ( $P < 0.001$ )、PHT 群 ( $P < 0.05$ ) との間に有意差が認められた (Table 3)。

リンパ球数の平均値で、対照群に比し有意な減少があった薬剤は CBZ 群 ( $P < 0.001$ )、PHT 群 ( $P < 0.01$ )、PB 群 ( $P < 0.05$ ) であった。VPA 群では有意差はなかったもの

の、平均値自体は対照群をむしろ上回っていた。以上のように CBZ 群、PHT 群、PB 群では、リンパ球減少傾向が認められるが VPA 群にはないという結果であった (Table 3)。

単球数・好塩基球数・好酸球数それぞれについても平均値の差の検定を行ったが、対照群との間に有意差があった薬剤は CBZ 群の好酸球数 ( $P < 0.05$ ) についてのみであった (Table 3)。

以上をまとめると、白血球減少傾向が最も強いのが CBZ 群で、好中球減少傾向が最も強いのが CBZ 群と VPA 群ということになる。CBZ 群で、白血球減少が最も著しかったのは好中球数・リンパ球数ともに減少が最も著しかったためである。一方、VPA 群では好中球減少の程度が CBZ 群と同程度に著しかったにもかかわらず、リンパ球は減少していないため、白血球減少は CBZ 群ほど著しくはなかったということになる。

次に、抗てんかん薬の血中濃度との関連で白血球数への影響の検討を試みた (Table 4)。VPA 投与群を血中濃度別に 0-50 μg/ml, 51-100 μg/ml, 101-150 μg/ml, 151 μg/ml 以上と 4 群に分け、それぞれの群について白血球数の平均値の差の検定を行った。対照群との間に有意差があったのは、白血球数では 51-100 μg/ml 群 ( $P < 0.001$ ) と 101-150 μg/ml

**Table 2** Drug effects on WBC

Drug	No. of cases	WBC (cells/ $\mu$ l)	p value
Control	81	6100 $\pm$ 1667	—
VPA	324	5477 $\pm$ 1360	** <0.01
CBZ	135	4892 $\pm$ 1350	
PHT	109	5362 $\pm$ 1344	
PB	51	5700 $\pm$ 1652	
Total	619	5347 $\pm$ 1400	<0.01

WBC, White Blood Cell; n. s., not significant. \*\* p<0.01.

**Table 3** Blood picture (WBC) (cells/ $\mu$ l)

Drug	Control	VPA	CBZ	PHT	PB	Total
No. of cases	81	324	135	109	51	619
Neutrophil	3457 $\pm$ 1324	2744 $\pm$ 1181***	2675 $\pm$ 1169***	3015 $\pm$ 1121*	3322 $\pm$ 1544	2825 $\pm$ 1222**
Stab	755 $\pm$ 513	823 $\pm$ 632	670 $\pm$ 544	715 $\pm$ 446	962 $\pm$ 656	782 $\pm$ 591
Segment	2679 $\pm$ 1117	1920 $\pm$ 817***	2005 $\pm$ 916***	2309 $\pm$ 996*	2381 $\pm$ 1158	2043 $\pm$ 911**
Lymphocyte	2336 $\pm$ 787	2423 $\pm$ 709	1969 $\pm$ 589***	2061 $\pm$ 568**	2050 $\pm$ 593*	2232 $\pm$ 682
Monocyte	99 $\pm$ 137	106 $\pm$ 130	84 $\pm$ 99	96 $\pm$ 105	112 $\pm$ 141	100 $\pm$ 120
Basophil	44 $\pm$ 52	41 $\pm$ 49	44 $\pm$ 59	39 $\pm$ 55	45 $\pm$ 54	42 $\pm$ 52
Eosinophil	166 $\pm$ 175	157 $\pm$ 177	114 $\pm$ 118*	142 $\pm$ 187	155 $\pm$ 157	145 $\pm$ 167

WBC, White Blood Cell.

\* p<0.05, \*\* p<0.01, \*\*\* p<0.001 vs control.

+ p<0.05, ++ p<0.01.

**Table 4** Blood picture (cells/ $\mu$ l) and VPA serum concentration

VPA serum concentration ( $\mu$ g/ml)	Control	0-50	51-100	101-150	151-
No. of cases	81	37	142	126	19
WBC	6100 $\pm$ 1667	5878 $\pm$ 1377	5369 $\pm$ 1464***	5425 $\pm$ 1236**	5837 $\pm$ 1193
Neutrophil	3457 $\pm$ 1324	3242 $\pm$ 1401	2704 $\pm$ 1237***	2626 $\pm$ 1001***	2855 $\pm$ 1230
Stab	755 $\pm$ 513	870 $\pm$ 757	796 $\pm$ 675	789 $\pm$ 499	1152 $\pm$ 769*
Segment	2679 $\pm$ 1117	2338 $\pm$ 938	1920 $\pm$ 825***	1834 $\pm$ 761***	1700 $\pm$ 652***
Lymphocyte	2336 $\pm$ 787	2303 $\pm$ 742	2350 $\pm$ 684	2523 $\pm$ 715	2579 $\pm$ 682

WBC, White Blood Cell. \* p<0.05, \*\* p<0.01, \*\*\* p<0.001.

群 (P<0.01) であった。これを、さらに細かくみると、好中球では 51-100  $\mu$ g/ml 群 (P<0.001) と 101-150  $\mu$ g/ml 群 (P<0.001)、桿状球では 151  $\mu$ g/ml 以上群 (P<0.05)、分葉球では 51-100  $\mu$ g/ml 群 (P<0.001)、101-150  $\mu$ g/ml 群 (P<0.001)、151  $\mu$ g/ml 以上群 (P<0.001) がそれぞれ対照群

との間で有意差を示している。しかし、リンパ球では有意差がなかった。また、統計学的に有意ではなかったが、平均値のみに着目した場合、VPA 血中濃度が上昇するほど分葉球は減少し、リンパ球は増加している点は、興味深い。

以上をまとめると、VPA 血中濃度 0-50

Table 5 Blood picture (cells/ $\mu$ l) and CBZ serum concentration

CBZ serum concentration ( $\mu$ g/ml)	Control	0-4.0	4.1-8.0	8.1-12.0	12.1-
No. of cases	81	7	39	66	23
WBC	6100 $\pm$ 1667	5571 $\pm$ 1389	4879 $\pm$ 1238***	4971 $\pm$ 1507***	4478 $\pm$ 930***
Neutrophil	3456 $\pm$ 1324	2965 $\pm$ 1518	2650 $\pm$ 1039***	2732 $\pm$ 1322**	2462 $\pm$ 760***
Stab	755 $\pm$ 513	1323 $\pm$ 1122	637 $\pm$ 545	617 $\pm$ 425	679 $\pm$ 516
Segment	2679 $\pm$ 1117	1642 $\pm$ 657**	2013 $\pm$ 780***	2116 $\pm$ 1096**	1783 $\pm$ 506***
Lymphocyte	2336 $\pm$ 787	2301 $\pm$ 330	1988 $\pm$ 648*	1988 $\pm$ 600**	1782 $\pm$ 469***

WBC, White Blood Cell. \*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ , \*\*\*  $p < 0.001$ .

$\mu$ g/ml 群では、白血球・好中球・桿状球・分葉球・リンパ球のすべてにおいて対照群と有意差がなかったが、51-100  $\mu$ g/ml 群と 101-150  $\mu$ g/ml 群では、白血球・好中球・分葉球において対照群と有意な減少があった。151  $\mu$ g/ml 以上の群については、桿状球が対照群に比し有意に増加するなど他群に比し特異な変化があったが、症例が少なく、また投与期間も他群と比べ短かったため、さらに症例を増やして検討する必要があるものと思われた。一方、リンパ球については、どの群とも対照群と有意差がなかったことがむしろ特徴的であった。

CBZ 投与群についても濃度別に、0-4.0  $\mu$ g/ml 群、4.1-8.0  $\mu$ g/ml 群、8.1-12.0  $\mu$ g/ml 群、12.1  $\mu$ g/ml 以上群と 4 群に分け、平均値の差の検定を行った (Table 5)。対照群と有意差があったのは、白血球では 4.1-8.0  $\mu$ g/ml 群 ( $P < 0.001$ )、8.1-12.0  $\mu$ g/ml 群 ( $P < 0.001$ ) ならびに 12.1  $\mu$ g/ml 以上群 ( $P < 0.001$ ) であり、好中球では、4.1-8.0  $\mu$ g/ml 群 ( $P < 0.001$ )、8.1-12.0  $\mu$ g/ml 群 ( $P < 0.01$ ) ならびに 12.1  $\mu$ g/ml 以上群 ( $P < 0.001$ ) であった。好中球をさらに、桿状球と分葉球に分けてみると、桿状球では、各群に有意差がなかったが、分葉球では 0-4.0  $\mu$ g/ml 群 ( $P < 0.01$ )、4.1-8.0  $\mu$ g/ml 群 ( $P < 0.001$ )、8.1-12.0  $\mu$ g/ml 群 ( $P < 0.01$ ) ならびに 12.1  $\mu$ g/ml 以上群 ( $P < 0.001$ ) でいずれも対照群との間に有意差を示していた。一方、リンパ球では 0-4.0  $\mu$ g/ml 群で有

意差がなかったが、それ以上の血中濃度群では、4.1-8.0  $\mu$ g/ml 群 ( $P < 0.05$ )、8.1-12.0  $\mu$ g/ml 群 ( $P < 0.01$ )、12.1  $\mu$ g/ml 以上群 ( $P < 0.001$ ) と高濃度になるほど、対照群との間に有意な差が目立つ傾向が示された。

以上のように、CBZ 投与群では、分葉球は 0-4.0  $\mu$ g/ml の低濃度群を加えた 4 群すべてが対照群に比し有意な減少をし、白血球・好中球・リンパ球では 0-4.0  $\mu$ g/ml の低濃度群を除いた残りの 3 群すべてが有意に減少するという結果を得た。

PHT 投与群については、0-5.0  $\mu$ g/ml、5.1-10.0  $\mu$ g/ml、10.1-20.0  $\mu$ g/ml、20.1  $\mu$ g/ml 以上の 4 群に分け平均値の差の検定を行った (Table 6)。対照群と有意差があったのは白血球では 0-5.0  $\mu$ g/ml 群 ( $P < 0.01$ )、5.1-10.0  $\mu$ g/ml 群 ( $P < 0.01$ ) そして 10.1-20.0  $\mu$ g/ml 群 ( $P < 0.05$ ) であった。しかし、好中球では 10.1-20.0  $\mu$ g/ml 群 ( $P < 0.05$ ) が対照群と有意差を示したのみであり、桿状球・分葉球では、有意差がなかった。一方、リンパ球では 0-5.0  $\mu$ g/ml 群 ( $P < 0.01$ )、5.1-10.1  $\mu$ g/ml 群 ( $P < 0.05$ ) で有意差がみられた。

以上のように、PHT 投与群においては血中濃度による特徴的な一定の傾向は示さなかった。

PB 投与群の 51 例中、濃度が 20  $\mu$ g/ml 以上を示したものは 3 例のみであったので、その 3 例を除いた 48 例を濃度別に 0-10.0  $\mu$ g/ml、10.1-20.0  $\mu$ g/ml の 2 群に分けて、平均

**Table 6** Blood picture (cells/ $\mu$ l) and PHT serum concentration

PHT serum concentration ( $\mu$ g/ml)	Control	0-5.0	5.1-10.0	10.1-20.0	20.1-
No. of cases	81	18	37	42	12
WBC	6100 $\pm$ 1667	5017 $\pm$ 1224**	5351 $\pm$ 1419**	5467 $\pm$ 1309*	5550 $\pm$ 1472
Neutrophil	3456 $\pm$ 1324	2944 $\pm$ 984	3005 $\pm$ 1123	3003 $\pm$ 1103*	3193 $\pm$ 1461
Stab	755 $\pm$ 513	649 $\pm$ 387	681 $\pm$ 462	727 $\pm$ 484	877 $\pm$ 334
Segment	2679 $\pm$ 1117	2296 $\pm$ 970	2325 $\pm$ 883	2298 $\pm$ 973	2315 $\pm$ 1484
Lymphocyte	2336 $\pm$ 787	1804 $\pm$ 387**	2055 $\pm$ 542*	2187 $\pm$ 620	2025 $\pm$ 610

\* p<0.05, \*\* p<0.01.

**Table 7** Blood picture (cells/ $\mu$ l) and PB serum concentration

PB serum concentration ( $\mu$ g/ml)	Control	0-10.0	10.1-20.0
No. of cases	81	22	26
WBC	6100 $\pm$ 1667	5455 $\pm$ 1370*	6019 $\pm$ 1884
Neutrophil	3456 $\pm$ 1324	3217 $\pm$ 1233	3537 $\pm$ 1814
Stab	755 $\pm$ 513	931 $\pm$ 530	1011 $\pm$ 784
Segment	2679 $\pm$ 1117	2186 $\pm$ 969*	2518 $\pm$ 1205
Lymphocyte	2336 $\pm$ 787	1984 $\pm$ 577*	2137 $\pm$ 622

\* p<0.05.

**Table 8** VPA serum concentration and the incidence of neutropenia

VPA serum concentration ( $\mu$ g/ml)	Control	0-50	51-100	101-150	151-	VPA Total
Neutrophil count						
<1500 cells/ $\mu$ l (%)	0/81 (0%)	2/37 (5.4%)	10/142** (7.0%)	13/126** (10.3%)	2/19* (10.5%)	27/324** (8.3%)
<1000 cells/ $\mu$ l (%)	0/81 (0%)	0/37 (0%)	1/142 (0.7%)	1/126 (0.8%)	0/19 (0%)	2/324 (0.6%)

\* p<0.05, \*\* p<0.01.

**Table 9** CBZ serum concentration and the incidence of neutropenia

CBZ serum concentration ( $\mu$ g/ml)	Control	0-4.0	4.1-8.0	8.1-12.0	12.1-	CBZ Total
Neutrophil count						
<1500 cells/ $\mu$ l (%)	0/81 (0%)	1/7 (14.3%)	3/39* (7.7%)	4/66* (6.1%)	3/23** (13.0%)	11/135** (8.1%)
<1000 cells/ $\mu$ l (%)	0/81 (0%)	0/7 (0%)	0/39 (0%)	2/66 (3.0%)	0/23 (0%)	2/135 (1.5%)

\* p<0.05, \*\* p<0.01.

Table 10 Drug effects on platelet count

Drug	No. of cases	Platelet count ( $\times 10^4$ cells/ $\mu$ l)	p value
Control	81	21.15 $\pm$ 6.19	—
VPA	324	17.31 $\pm$ 4.11	<0.001
CBZ	135	20.52 $\pm$ 4.95	n. s.
PHT	109	20.12 $\pm$ 4.19	n. s.
PB	51	19.11 $\pm$ 3.85	<0.05

n. s., not significant.

値の差の検定を行った (Table 7). 対照群と有意差があったのは、白血球では、0-10.0  $\mu$ g/ml 群 ( $P < 0.05$ ), 分葉球では、0-10.0  $\mu$ g/ml 群 ( $P < 0.05$ ), リンパ球では、0-10.0  $\mu$ g/ml ( $P < 0.05$ ) のみであり、それ以外の各群には有意差は認められなかった。以上のように、0-10.0  $\mu$ g/ml 群では、白血球・分葉球・リンパ球が対照群に比し有意に減少していた。

ところで、好中球減少症 ( $< 1500$  cells/ $\mu$ l) の出現率をみると VPA 群 8.3% (27/324), CBZ 群 8.1% (11/135), PHT 群 2.8% (3/109), PB 群 0% であり、VPA 群・CBZ 群では、好中球減少症の出現率が対照群 0% に比し有意に高かった。VPA 群・CBZ 群それぞれの血中濃度別の出現率を調べたものが Table 8, 9 である。対照群に比し有意に高かった群は、VPA 群では 51-100  $\mu$ g/ml 群 ( $P < 0.01$ ), 101-150  $\mu$ g/ml 群 ( $P < 0.01$ ), 151  $\mu$ g/ml 以上群 ( $P < 0.05$ ), CBZ 群では 4.1-8.0  $\mu$ g/ml 群 ( $P < 0.05$ ), 8.1-12.0  $\mu$ g/ml 群 ( $P < 0.05$ ), 12.1  $\mu$ g/ml 以上群 ( $P < 0.01$ ) であった。VPA 群・CBZ 群どれも低濃度群では有意差が得られなかったが、症例が少なかったので今後症例を増やして検討する必要がある。なお、好中球数が 1000 cells/ $\mu$ l 以下を示したのは投与群 619 例中 4 例のみで、それぞれの好中球数と薬剤の種類、血中濃度は 912 cells/ $\mu$ l (VPA 54.0  $\mu$ g/ml), 946 cells/ $\mu$ l (VPA 126.0  $\mu$ g/ml), 925 cells/ $\mu$ l (CBZ 9.3  $\mu$ g/ml), 957 cells/ $\mu$ l (CBZ 10.0  $\mu$ g/ml) であった。なお、好中球数 1500 cells/

$\mu$ l 以下を示したもので観察期間中、臨床的に感染症を生じたものは、1 例もなかった。

### C. 血小板に対する影響について

血小板の平均値で、対照群との間で有意差を認めたものは、VPA 群 ( $P < 0.001$ ) と PB 群 ( $P < 0.05$ ) のみであった (Table 10)。

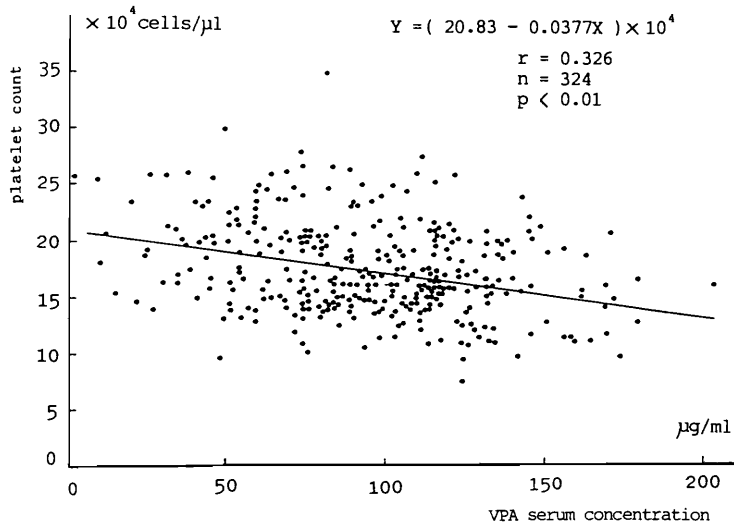
ところで血小板数正常下限値 ( $15 \times 10^4$  cells/ $\mu$ l) 以下のものの出現率は、VPA 群で 33.0% (107/324) と最も高率であり、対照群 13.6% (11/81) とは有意な差があった ( $P < 0.001$ )。しかし、CBZ 群 13.3% (18/135), PHT 群 9.2% (10/109), PB 群 15.7% (8/51) では、対照群と有意な差はなかった。一方、血小板減少症 ( $10 \times 10^4$  cells/ $\mu$ l 以下) の出現率は、VPA 群 1.5% (5/324), CBZ 群 0.7% (1/135), PHT 群 0%, PB 群 0% であったが、どれも対照群 0% との間に有意な差はなかった。

VPA 群について、前述の血中濃度分類によって、血小板数との関係を検討した (Table 11)。血小板数の平均値で対照群との間に有意差があったのは、51-100  $\mu$ g/ml 群 ( $P < 0.001$ ), 101-150  $\mu$ g/ml 群 ( $P < 0.001$ ) ならびに 151  $\mu$ g/ml 以上群 ( $P < 0.001$ ) であった。また 51-100  $\mu$ g/ml 群と 101-150  $\mu$ g/ml 群 ( $P < 0.001$ ), 101-150  $\mu$ g/ml 群と 151  $\mu$ g/ml 以上群 ( $P < 0.05$ ) の間にも有意な差を認めた。以上のように VPA では、血中濃度が上昇するにしたがって血小板数は減少するという結果を得た。さらに、各群での正常下限値 ( $15 \times 10^4$  cells/ $\mu$ l) 以下の出現率でも、対照群と比べ 51-100  $\mu$ g/ml 群 ( $P < 0.01$ ), 101

**Table 11** VPA serum concentration and platelet count

VPA serum concentration (μg/ml)	Control	0-50	51-100	101-150	151-
No. of cases	81	37	142	126	19
Platelet count (×10 <sup>4</sup> cells/μl)					
mean±SD	21.15±6.19	19.40±4.32	18.09±4.10***	16.25±3.65***	14.37±3.35***
<15.0 (%)	11/81 (13.6%)	5/37 (13.5%)	44/142** (31.0%)	46/126*** (36.5%)	12/19*** (63.2%)
<10.0 (%)	0/81 (0%)	1/37 (2.7%)	0/142 (0%)	3/126 (2.4%)	1/19 (5.3%)

\*\*\* p<0.001 vs control. + p<0.05, #p<0.01, ## p<0.001.



**Fig. 1** The relation between VPA serum concentration and platelet count.

-150 μg/ml 群 (P<0.001) ならびに 151 μg/ml 以上群 (P<0.001) に有意な差があった。また、0-50 μg/ml 群と 51-100 μg/ml 群 (P<0.05), 101-150 μg/ml 群 (P<0.01) そして 151 μg/ml 以上群 (P<0.001), 51-100 μg/ml 群と 151 μg/ml 以上群 (P<0.01), 101-150 μg/ml 群と 151 μg/ml 以上群 (P<0.05) の間にも有意な差があり、血中濃度が上昇するほどその出現率が上昇する傾向が示

された。しかし、血小板減少症 (<10×10<sup>4</sup> cells/μl) の出現率では、対照群と各群間に有意差はなかった。一方、VPA 投与群全体の血中濃度と血小板数との関係は、Fig.1 に示したごとくであり、VPA 血中濃度と血小板数との間には有意な負の相関が認められた。

PB 投与群についても、濃度別に 2 群 (前述) に分け、平均値の差の検定を行ったが、血小板数が対照群に対して、有意差があった



のは 0-10.0  $\mu\text{g/ml}$  群の  $18.69 \pm 3.54 \times 10^4$  cells/ $\mu\text{l}$  ( $P < 0.05$ ) のみであり, 10.1-20.0  $\mu\text{g/ml}$  群  $19.51 \pm 4.22 \times 10^4$  cells/ $\mu\text{l}$  ( $P > 0.05$ ) では有意な差はなかった. 血小板数正常下限値以下のものの出現率, 血小板減少症の出現率には有意差はなかった. 症例数も少ないこともあり PB 群については, 明確な結果は得られていない.

CBZ 群, PHT 群でも白血球の場合と同様にそれぞれ 4 群に分け平均値の差の検定を行ったが, 血小板数・血小板数正常下限値以下のものの出現率・血小板減少症出現率何れについても対照群と有意差があるものはなかった.

### 3. 考 察

一般に薬物による副作用は, その薬物の関与する抗原抗体反応の結果として生じるアレルギー性の機序によるものと, その薬物のもつ固有の作用が現れる中毒性の機序によるものとに大別される. このうち中毒性の機序によるものは, さらに過反応性(その薬物固有の中毒作用が常用量で現れる場合)と, 中毒性(中毒作用が中毒量で現れる場合)とに大別できる. 大久保は, 素質が関与するアレルギー性とこの過反応性をあわせて薬物過敏症としている. 抗てんかん薬による血液障害がアレルギー性, 中毒性のいずれによるのかについてはその検査方法が確立されていないこともあり明確なことはわかっていない. しかし, てんかんのように長期投与を余儀なくされるものでは, 常用量が使用されている症例が多く, その場合には, とくにこの過反応性による副作用が留意されねばならない. 今回, 抗てんかん薬の過反応性の機序による血液系の副作用の存在を予想する一手段として, 抗てんかん薬単剤使用例における末梢血液像について検討を行った.

#### A. 赤血球に対する影響について

VPA 群, CBZ 群, PHT 群, PB 群の何れにおいても, 赤血球数, ヘモグロビン濃度

の減少傾向と貧血出現率の増加傾向は認められなかった. したがってこれら抗てんかん薬による赤血球系に対する影響は一般にはほとんどないものと推定された. 文献的にもこれら抗てんかん薬が服薬患者全般の赤血球系に影響を与えるとする報告はみあたらない.

#### B. 白血球に対する影響について

今回得られた結果の中で特徴的なものを各薬剤毎にまとめると, まず VPA については, 好中球が, CBZ とともに, 4 剤の中では最も強い減少を示したものの, リンパ球の減少はみられなかったという点があげられる. このようなリンパ球の動きは, その減少傾向を示した他の 3 剤との明確な相異点といえる. また濃度との関連では分葉球の減少が高濃度になるほど強まったことが注目される. CBZ では, 好中球・リンパ球の減少ともに 4 剤中最も強く, しかも分葉球では CBZ の血中濃度が低濃度域から明らかに減少するという結果が示された. PHT でも, 好中球・リンパ球ともに減少がみられたが, その程度は, CBZ より弱く, しかも, 血中濃度の差による相異は認められないという特徴が認められた. PB では, 好中球・リンパ球の減少を示したが, その程度は弱く, 今回検討した 4 剤の中では最も影響の少ない薬と考えられた. 血中濃度変化との関連については, 今回症例数が少なかったため結論を出すことは控えたい. 以上のように各薬剤毎に特徴的な変化を示したが, どの薬剤にも共通し, しかも注目すべき点は, 程度の差こそあれ, 好中球が減少するということであろう. 好中球減少(顆粒球減少)は, 薬剤による血液障害のうち最も多くみられ, しかも感染症との関係から臨床上也最も注目すべきものといわれている.

一般には末梢血中の好中球数が 1500 cells/ $\mu\text{l}$  以下になった場合が好中球減少症とよばれているが, 臨床症状の出現する可能性が生じてくるのは, 1000 cells/ $\mu\text{l}$  以下からであるとされる. すなわち, 500-1000 cells/ $\mu\text{l}$  になると皮膚や粘膜の細菌が増殖し, 感染に対す

る感受性の亢進が起こり、500 cells/ $\mu$ l 以下の状態が続くと早晚重篤な細菌感染をみることも多く極めて危険な状態だといふ。<sup>4,5,6)</sup>ところが、今回の単剤服薬群では0.6% (4/619)に1000 cells/ $\mu$ l 以下の値を示した症例をみとめているが、これら4例では、易感染性を疑わせる所見は認めなかった。しかし、このような症例の場合 agranulocytosis, aplastic anemia などの重篤な血液障害の出現に対する十分な警戒が必要となることはいうまでもない。

PISCIOTTA は、薬剤による顆粒球減少症のそのほとんどは、主として骨髓内での顆粒球生産が抑制され、薬剤投与期間・投与量に関係し、一度顆粒球減少症が出現しても投与量<sup>7)</sup>・期間により再投与可能であるとしている。しかしこの場合、顆粒球系のみが選択的に障害されるわけではなく、骨髓は全般的に障害されており、相対的に顆粒球系が強く影響をうけているにすぎないとする主張もあり<sup>6)</sup>、白血球のみならず、赤血球・血小板に対する注意も必要である。これを裏付けるものとして、大久保は、1947年から1973年までのわが国における抗けいれん剤（ほとんどは、PHT と CBZ）による顆粒球減少症についての報告をまとめ、顆粒球減少を G、血小板減少を T、貧血を A、とした場合、GTA 型が47.1% (16/34)、G 型が35.3% (12/34) GT 型が11.8% (4/34)、GA 型が5.9% (2/34)であったことを明らかにしている。このことは、顆粒球系のみならず他の細胞系への潜在的な影響の可能性を強く示唆するものである。

### C. 血小板に対する影響について

血小板数について注目すべき変化を認めたのは、VPA のみであった。今回の結果から VPA には血小板減少作用があり、しかも濃度が上昇するとその作用が増強されることが判明した。VPA と血小板との関係を取り上げた論文は数多くみられるが、VPA 血中濃度と血小板数との関係を明瞭にした報告は見

あたらない。しかし、VPA については血小板機能の低下、凝固因子機能の低下など、凝固系全般についての問題が指摘されている。そこで、さらに、VPA 投与患者の血液凝固系について、血小板機能・凝固因子機能も含めて、血中濃度との関係を明らかにしていくことが今後の課題となる。

本研究の成績を総括して、末梢血液像に対する抗てんかん薬の副作用という観点から、これらの危険度に順位付けを試みるならば、最も注意を払うべき薬剤は、VPA と CBZ であり、ついで PHT、最も安全なものは、PB ということになる。もっとも、実際の抗てんかん薬治療は、その効果によって薬剤選択が行われることはいうまでもないが、このような末梢血液像に対する副作用に対して考慮しつつ治療を進めることが重要であると考え

この研究は、国立療養所静岡東病院(てんかんセンター)において行われた。

本研究について御指導、御校閲を戴いた、弘前大学神経精神医学教室福島裕教授ならびに国立療養所静岡東病院八木和一副院長に謹んで感謝の意を表します。種々の御教授と御援助を賜った、弘前大学第一内科河村節子先生、国立東松本病院塚田昌滋院長、静岡東病院浜田耕一先生に深く感謝致します。

## 文 献

- 1) LENNOX, W. G.: Epilepsy and Related Disorders. p. 847-850, Little, Brown and Company, Boston, 1960.
- 2) 大久保 澁: 好中球減少症, Agranulocytosis の機序とわが国の現状. 血液疾患最近の進歩—あすへの内科展望'77-'78. (高久史磨編), p. 315-323, 金原出版, 東京, 1978.
- 3) 大久保 澁: 日本における薬物の血液障害. 臨床血液, 15: 230-236, 1974.
- 4) 高久史磨: 顆粒球産生, 代謝, 機能とその異常. 血液病学(高久史磨編), p. 140, 医学書院, 東京, 1978.
- 5) FINCH, S. C.: Granulocytopenia. WILLIAMS, J. W., BEUTLER, E. ERSLEV, A. J. & RUNDILES, R. W. (eds.): Hematology. 2nd ed., p. 717-746, McGraw-Hill, New York, 1977.
- 6) 三輪史朗: 顆粒球減少症. 血液病学(三輪史朗

- 編), p. 859-862, 文光堂, 東京, 1981.
- 7) PISCIOTTA, A. V : Immune and toxic mechanisms in drug-induced agranulocytosis. *Semin. Hematol.*, **10** : 279-310, 1973.
- 8) LOISEAU, P.: Sodium valproate, platelet dysfunction, and bleeding. *Epilepsia*, **22** : 141-146, 1981.