

Carbamazepine による急性腎不全および肝障害の 1 例

山木万里郎 吉田 郁雄

A case of acute renal failure and liver dysfunction induced by carbamazepine(CBZ)

Mario YAMAKI and Ikuo YOSHIDA

Ibaraki Prefectural Central Hospital, Department of Medicine, Division of Nephrology, Ibaraki, Japan

A 56-year-old female with symptomatic epilepsy was admitted to our hospital because of acute renal failure(ARF) and liver dysfunction(LD) after receiving CBZ for two months. She had suffered a drug eruption caused by phenobarbital and valproate six months previously. Renal and liver biopsies presented acute interstitial nephritis and active chronic hepatitis, respectively. Drug-induced lymphocyte stimulating test showed CBZ positivity. Steroid therapy resulted in recovery from ARF and LD. CBZ sometimes causes ARF or LD, but rarely induces both simultaneously, especially in adults. Pathological evidence of two lesions other than from autopsy seems to be the first step in this case. Cross reaction with other antiepileptic agents was also of interest, suggesting that one member of the cytochrome P450 subfamily, CYP3A, participated in the mechanism.

Jpn J Nephrol 2001 ; 43 : 357-361.

Key words : carbamazepine, acute renal failure, liver dysfunction, cross reaction, cytochrome P450

はじめに

抗痙攣薬の carbamazepine(CBZ) による急性腎不全および肝障害をきたし、さらには他痙攣薬にも交叉反応を認めた症例を経験したので文献的検討を加え報告する。

症 例

患 者：56 歳，女性

主 訴：倦怠感

現病歴：1998 年 3 月 4 日右後頭葉の脳硬塞発症。7 月より近医脳外科で加療開始。1999 年 6 月からは ticlopidine, nilvadipine, pravastatin, nicergoline が処方されたが同年 8 月 14 日の採血では異常値は認められなかった。8 月 30 日全身の強直性間代性痙攣発作を生じ、受診した救急病院で phenytoin(PHT) と phenobarbital(PB) の投与を受け発作は軽快。以後、近医脳外科で PB 150 mg と valproate (VPA) 800 mg の投与を継続された。同年 9 月より粗暴言動、幻覚などが出現したため薬剤性の可能性が疑われ抗痙

攣薬の投与が一時中断されたが、精神科診察により薬剤性の可能性が否定され抗痙攣薬の投与が再開された。9 月 22 日全身に発疹が出現。薬疹と考えられ VPA, PB の投与は再度中止された。その後、抗痙攣薬の投与なしで経過観察されていたが、2000 年 1 月 28 日再度全身痙攣発作が出現。他院救急受診で PHT および diazepam を投与され発作は消失したため、翌日再び近医脳外科に入院し CBZ 200 mg の投与が開始された。2 月 4 日の採血では血算・生化学検査上大きな異常は認めず(BUN 24, Cr 0.3mg/dl, WBC 5,600/ μ l, Eo 2.7%, AST 23, ALT 28, ALP 188, γ GTP 82U/l)退院したが、3 月 23 日同科外来で著明な好酸球増多と肝・腎障害を認めた(BUN 19, Cr 1.5, WBC 7,800, Eo 45.6, AST 57, ALT 66, ALP 575, γ GTP 561)。3 月 29 日倦怠感を自覚し近医内科受診。採血で BUN 19.7, Cr 2.2, WBC 7,200, AST 50, ALT 75 だった。3 月 30 日脳外科再診で CBZ 内服中止を指示された(BUN 29, Cr 3.4, WBC 7,000, Eo 34.4, AST 44, ALT 65, ALP 635, γ GTP 548)が 4 月 1 日近医内科再診で BUN 28.2, Cr 3.7, WBC 6,700, AST 67, ALT 80, ALP 568,

γ GTP 623 とさらに増悪がみられたため 4 月 3 日に当院内科受診。進行する急性腎不全と肝障害の精査加療目的で入院となった。

既往歴：特記すべきことなし

家族歴：母が乳癌，長男がアレルギー性鼻炎

入院時身体所見：身長 154 cm，体重 50.8 kg，体温 36.6 °C，血圧 130/70 mmHg，脈拍 76/分(整)，胸部は肺音清，第 3 肋間胸骨左縁で Lev II/VI の収縮期心雑音を聴取，腹部は肝・脾を触知せず，皮疹を認めず，神経学的所見では意識は清明で，指鼻指試験が左でやや稚拙であるほかは有意な異常所見はなかった。

入院時検査結果：Table

入院後経過：入院前に PHT，PB などにて薬疹を起こした既往があり，CBZ 内服開始後に現れた急性腎不全と肝障害であり，好酸球増多症がみられていたことから，CBZ による薬剤性の腎・肝障害を疑い，翌 4 日に経皮的エコー下腎生検を施行。採取された糸球体は計 16 個で 1 個に全硝子化がみられたが，残り 15 個に癒着や半月体形成はみられず，また，メサングウム基質の増加や基底膜の変化もみられなかった (Fig. 1~4)。一方，間質部の炎症性変化が著しくリンパ球と好酸球の浸潤があり，一部には組織破壊による異物巨細胞の出現がみられたことから，アレルギー性(薬剤性)間質性腎炎と診断した。また，5 日に経皮的エコー下肝生検も施行。病理所見でグリソン鞘領域にリンパ球，形質細胞，組織球を主体とする中等度の炎症細胞浸潤がみられ，限界板は部分的に不明瞭で肝小葉にも炎症細胞浸潤が認められることから，活動性のある慢性肝炎に

相当との診断に至った (Fig. 5, 6)。なお，ウイルス性肝炎の検索は A 型については行わなかったが，HBs-Ag(-)，HCV-Ab(-) より B 型と C 型については否定的と考えた。入院後，肝酵素は速やかに低下した (Fig. 7)。7 日に各種抗痙攣薬に対するリンパ球幼弱試験 (DLST) を施行したところ，CBZ は陽性率 641% と明らかに陽性であったが (判定基準：陽性率 200% 以上 = 陽性，180~199% = 偽陽性，179% 以下 = 陰性とする)，PB，PHT，VPA は陰性であった (Table)。

以上より，CBZ による急性腎不全および肝障害と考え，治療は 4 月 11 日より methylprednisolon 500 mg の投与によるセミパルス療法を開始し (3 日間)，その後は prednisolon (PSL) 40 mg の後療法で継続した。Fig. 7, 8 に示すように好酸球増多と肝酵素上昇は速やかに低下し，前者は 4 月 13 日に，後者は 4 月 19 日にほぼ正常域に復したが，腎機能低下は緩やかな回復だった (Fig. 9)。PSL は 2 週間で 5 mg ずつ減量し 5 月 19 日に PSL 25 mg の量で退院となったが，その際の腎機能は BUN 24，Cr 1.2，Ccr 27.7 ml/分であった。退院後も緩徐な腎機能回復が続き，7 月 7 日の採血では BUN 14，Cr 1.0 と改善がみられ，7 月 21 日をもって終診となった。

考 察

本例は，生検の病理結果および DLST の結果より CBZ による急性腎不全，肝障害と考えられた 1 例である。約 30 数年前から抗痙攣薬として使用されてきた CBZ は，調

Table. Lab data at admission

CBC : WBC 6,600/ μ l (Eo 18.1 %), RBC 332 \times 10 ⁴ / μ l, Hb 9.6 g/dl, Ht 29.3 %, Plt 41.9 \times 10 ⁴ / μ l				
Coag. system : no abnormality				
Chem. : TP 6.7 g/dl, Alb 3.9 g/dl, BUN 32 mg/dl, Cr 3.8 mg/dl, UA 6.1 mg/dl, Na 135 mEq/l, K 5.1 mEq/l, Cl 103 mEq/l, Ca 8.4 mg/dl, P 4.5 mg/dl, AST 74 U/l, ALT 76 U/l, LDH 665 U/l, ALP 719 U/l, γ GTP 574 U/l, CPK 38 U/l, ChE 237 U/l, T. Bil 0.3 mg/dl, CRP 0.78 mg/dl, FBS 96 mg/dl,				
Urine : prot(-), glu(-), keton(-), occ. bld(-), sed ; RBC < 1/HPF, casturia(-), Ccr 16.3 ml/min, FENa 4.35 %, UNAG 6.1 U/l, U β 2MG 270 μ g/l,				
Immunology : HBs-Ag(-), HCV-Ab(-), IgG 1,310 mg/dl, IgA 168 mg/dl, IgM 117 mg/dl, C ₃ 98.0 mg/dl, C ₄ 48.5 mg/dl, immune complex(CIq) < 1.0 μ g/dl, ANA(-), anti-DNA-Ab(-), LE test(-), anti-RNP-Ab(-), anti-Sm-Ab(-), anti-SSA-Ab(-), anti-SSB-Ab(-), PR-3-ANCA < 10 EU, MPO-ANCA < 10 EU				
Chest Xp および ECG : No abnormal findings				
Abdominal echo and Abdominal CT : mild swelling of bilatelal kidneys				
DLST : Drug	CBZ	PB	VPA	PHT
ratio	641 %	160 %	96 %	95 %
	positive	negative	negative	negative



Fig. 1. Light microscopy of kidney specimen showing marked inflammatory changes in the interstitium (HE staining, $\times 200$)

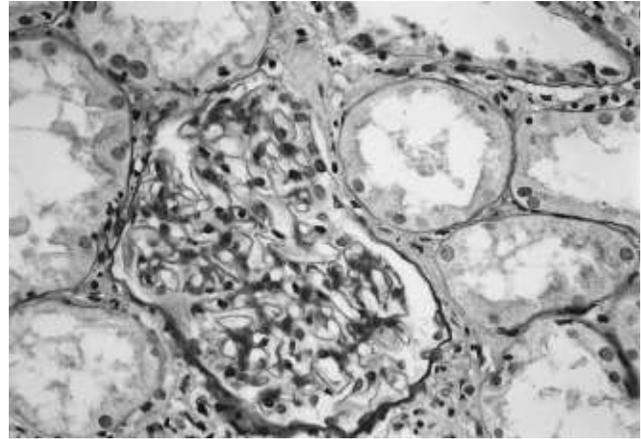


Fig. 2. Microscopic photograph of glomerulus showing minor abnormality. Of taken 16 glomeruli, one presents global hyalinosis, but others look normal. (HE staining, $\times 400$)

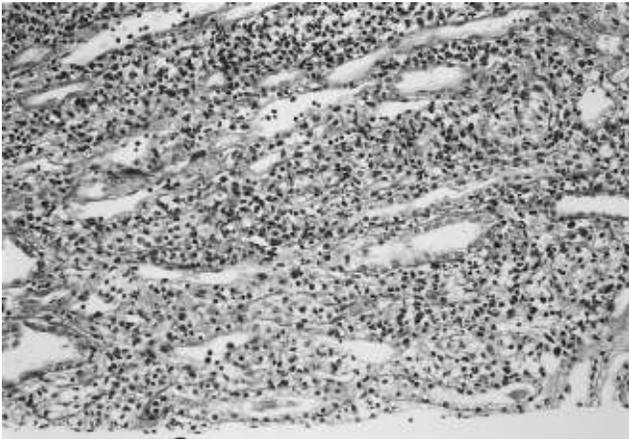


Fig. 3. Microscopic photograph of renal interstitium showing marked invasions of eosinophils and lymphocytes. (HE staining, $\times 320$)

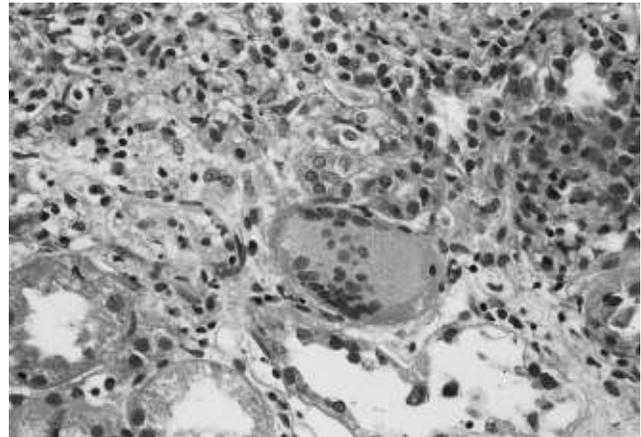


Fig. 4. Microscopic photograph of interstitium showing existence of megalocyte. (HE staining, $\times 400$)

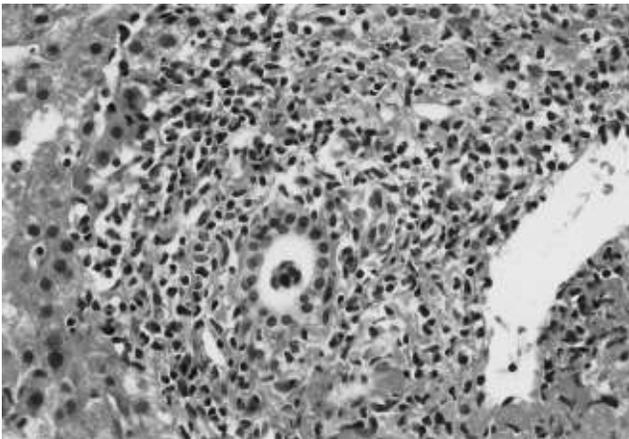


Fig. 5. Light microscopy of liver specimen showing invasion of inflammatory cells into the area of Glisson's capsule. (HE staining, $\times 320$)

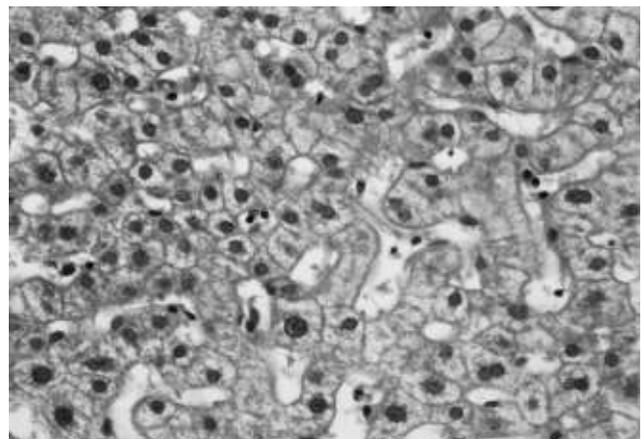


Fig. 6. Microscopic photograph of liver specimen showing partial vagueness of limiting board and invasion of inflammatory cells into the hepatic lobules, which corresponds to active chronic hepatitis. (HE staining, $\times 400$)

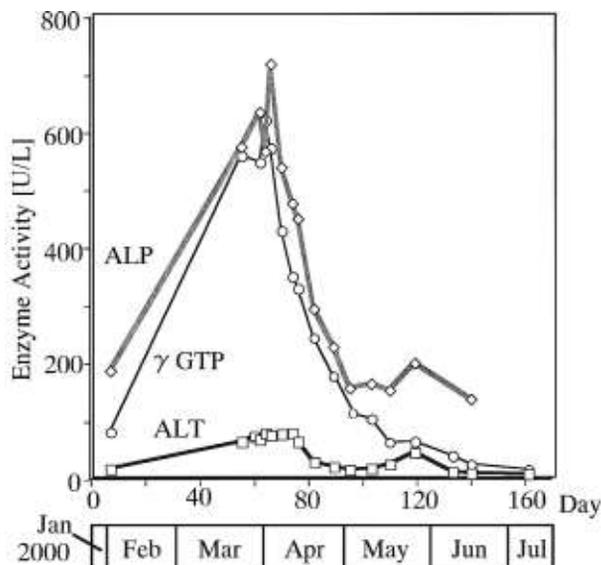


Fig. 7. Changes of three hepatic enzymes

ALP and γ GTP increased twice to 8 times higher than upper normal limit before admission and decreased rapidly after beginning of treatment.

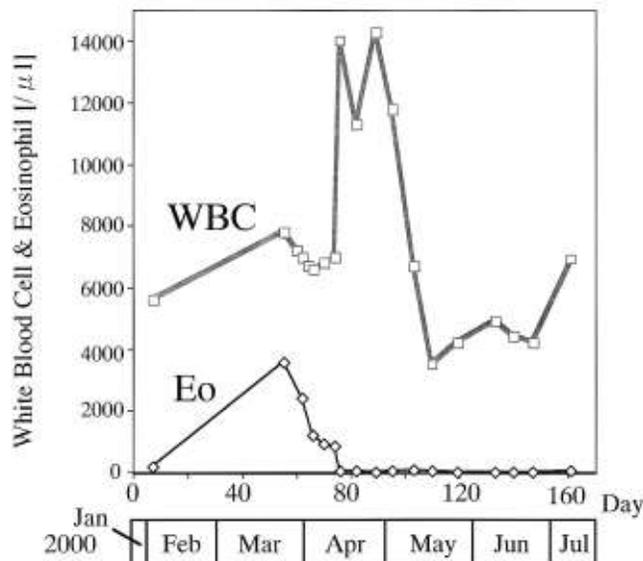


Fig. 8. Changes of WBC and Eosinophil

Eosinophil decreased rapidly after steroid therapy.

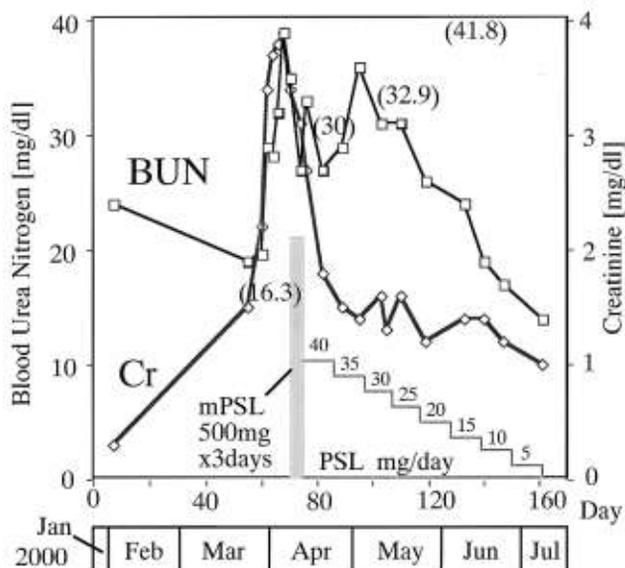


Fig. 9. Changes of BUN and Creatinine

After steroid therapy, BUN and creatinine gradually decreased to normal ranges. Numbers in parenthesis indicate Ccr (ml/min).

べ得た限りでは、1972年に初めて急性腎不全の副作用の報告¹⁾が出て、その後1980年代に入ってから急性腎不全発症の報告が相次ぐようになった^{2,3,6,8,12)}。しかしながら、肝障害の報告^{5,7,9)}もあり、また、肝腎両方の障害例^{7,10~12)}の報告もあるが、その多くは小児例である。したがって、本例のように成人での発症はかなり稀であると思われる。な

お、autopsy以外で肝腎両方の病理学的な証明を行えたのは本例が初めてと思われた。

1978年開催の薬物と肝研究会作成の薬物アレルギーによる肝障害の診断基準¹⁶⁾によると、薬物服用開始1~4週後に肝機能障害出現、および薬物感受性試験陽性の2点が合致し確診といえるため、本例はCBZによる肝障害と診断した。なお、肝生検像は活動性のある慢性肝炎ではあったが、ウイルス性肝障害と急性薬物性肝炎は組織学的に区別できないものが多く、また、慢性薬物性肝炎はウイルス性(B, C, D)あるいは自己免疫性の慢性肝炎とは病理組織学的に区別できない¹⁴⁾とされていることから、本例の薬物性肝炎の診断とは矛盾しないものと考えられた。急性腎不全を起こす病理変化としては圧倒的に急性間質性腎炎が多いが^{2,3,10)}、膜性腎炎⁴⁾や肉芽腫性壊死性血管炎⁸⁾を呈した報告もあり、後者の場合は致死性のことが多いといわれる。また、肝障害に二次的に伴う尿細管壊死による機序の推測もでて¹¹⁾いる。

一方、肝障害は軽度^{2,12)}から劇症型のもの^{7,9,10)}まで様々で、その機序として最近の研究ではヒトチトクロームP450(cytochrome P450 : CYP) superfamily中のsubfamilyであるCYP3Aの関与が疑われている。肝CYP中30%と主要構成であるCYP3Aの基質薬はジドロピリジン系Ca拮抗薬などであるが、CBZで誘導される¹³⁾ため、本例では当初nilvadipineを服用中にCBZを投与したことで2剤の相互作用の出現をみた可能性がある。また、CBZ投与中にCYP3Aの阻害薬であるerythromycinを投与し重

症肝腎不全を生じた例がある¹⁰⁾。また、薬物アレルギー性肝障害の一部に肝および腎マイクロソームと反応する自己抗体(LKM₂抗体)が出現する例があり、その抗原は起因薬物に対する P450 の subfamily であったとの報告例がある¹⁵⁾。さらに PB などの抗痙攣薬との併用により VPA による肝障害の危険度は高まるが、これも PB による P450 誘導によるとされている¹⁵⁾ことから、本例で LKM₂抗体を確かめたわけではないが、肝腎両方に薬物アレルギー反応で障害を生じたものと推察した。なお、小児に CBZ による肝障害報告が多い原因は明らかではないが、VPA でも若年者に肝障害が出現することが多い¹⁵⁾とされており、感受性の問題と思われる。

本例の DLST では個々の PB, VPA に対するリンパ球の陽性率から判定すればどちらも陰性となるが、DLST は *in vitro* で行う以上、体内での代謝によって生じる変化体による幼弱化までを否定できないため偽陰性が認められやすく、DLST の陽性率は報告者により 10~95% とかなり異なり¹⁶⁾、DLST が陰性であったとしても薬疹の原因物質ではないとは言い切れない。また、その 2 剤を同時に内服していた頃に皮疹を生じたことを考えれば、2 剤の同時摂取による競合から生じた薬疹の可能性も否定できない。例えば肝細胞レベルでは CYP subfamily において CYP3A そのものが PHT で、さらに近縁の CYP2B または CYP2C は PB で誘導される¹³⁾ため競合を起こしやすく、また、CBZ と他薬との交叉反応は決して珍しくはないと思われる。

統計上 60% の例では、CBZ 投与開始後 2 カ月以内に skin eruption や好酸球増多症などいわゆる hypersensitivity を示しているが⁹⁾、逆に数年以上投与されてから腎障害を発症した症例もみられる^{4,10,12)}。本例は投与 2 カ月で発症と考えられるが、皮疹など皮膚症状を欠いていたため倦怠感を除けば自発症状に乏しく、投与元の脳外科での採血が発見の契機となった。すなわち、抗痙攣薬の使用には厳重な観察が重要であり、1 剤で副作用を認めた場合、他剤の使用にはより一層の注意深い観察を要するものと思われた。

結 語

CBZ により同時に急性腎不全、肝障害をきたした成人症例を経験した。生検結果は急性間質性腎炎および活動性のある慢性肝炎であったが、後者は薬物アレルギーによる肝障害の診断基準から薬物性肝炎と考えられた。PHT, VPA など他抗痙攣薬にも交叉反応がみられ、稀な症例と思われた。

謝 辞

今回の発表にあたり、当院消化器内科花塚和伸先生、同病理科島崎二郎先生、堀真佐雄先生および板橋正幸先生にご協力を頂きました。ここに心から御礼申し上げます。

本例の要旨は第 30 回日本腎臓学会東部学術集会、2000.11.9、東京において発表した。

文 献

- Nicholls DP, Yasin M. Acute Renal Failure from Carbamazepine. *Br Med J* 1972; 25: 490.
- Hogg RJ, Sawyer M, Hecox K, Eigenbrodt E. Carbamazepine-induced acute tubulointerstitial nephritis. *J Ped* 1981; 98(5): 830-2.
- O'Connor P, MacGregor D, Spielberg S. Carbamazepine-induced Tubulointerstitial Nephritis. (abstract) *Neurol* 1985; 35(Suppl 19): 156.
- Hordon LD, Turney JH. Membranous glomerulopathy associated with carbamazepine. *Br Med J* 1987; 294: 375.
- Horowitz S, Patwardhan R, Marcus E. Hepatotoxic Reactions Associated with Carbamazepine Therapy. *Epilepsia* 1988; 29(2): 149-54.
- Ray-Chaudhuri K, Pye IF, Boggild M. Hypersensitivity to Carbamazepine presenting with a leukemoid reaction, eosinophilia, erythroderma, and renal failure. *Neurol* 1989; 39: 436-8.
- Murphy JV, Roberts CC, Francis CB. Fulminant Hepatorenal Failure in Two Patients Receiving Carbamazepine. (abstract) *Ann Neurol* 1989; 26(3): 458.
- Imai H, Nakamoto Y, Hirokawa M, Akihama T, Miura AB. Granulomatous Necrotizing Angitis with Acute Renal Failure. *Nephron* 1989; 51: 405-8.
- Askmark H, Wiholm B. Epidemiology of adverse reactions to carbamazepine as seen in a spontaneous reporting system. *Acta Neurol Scand* 1990; 81: 131-40.
- Viani F, Claris-Appiani A, Rossi LN, Giani M, Romeo A. Severe hepatorenal failure in a child receiving carbamazepine and erythromycin. *Eur J Pediatr* 1992; 151: 715-6.
- Hadzic N. Hepatorenal failure after carbamazepine therapy. *Eur J Pediatr* 1992; 152: 621-2.
- Hegbrant J, Kukus J, Öquist B. Carbamazepine-related acute renal failure. *Neurol* 1993; 43: 446-7.
- 越前宏俊. 薬物相互作用を考える一代謝部位における相互作用一. *メディカル朝日* 2000; 29(11): 64-7.
- 中沼安二. 薬物性肝障害の病理—ウイルス性肝障害との差異をめぐって. *日内会誌* 1995; 84(2): 183-7.
- 荒牧琢己, 清宮康嗣. 薬物性肝障害の最近の動向. *日内会誌* 1995; 84(2): 177-82.
- 恩地森一. 薬物性肝障害診断へのアプローチ. *日内会誌* 1995; 84(2): 200-5.