

抗てんかん薬の長期内服中に葉酸およびビタミンB12両者の欠乏により巨赤芽球性貧血を来した2症例

尾崎 敬治 別宮 浩文 原 朋子

徳島赤十字病院 血液内科

要 旨

抗てんかん薬の長期内服により葉酸欠乏をきたすことが知られているが、ビタミンB12については必ずしも明らかではない。今回、両者の欠乏を認めた巨赤芽球性貧血2例を報告する。症例1は31歳、男性、精神発達遅滞のためカルバマゼピン（CBZ）、レボメプロマジン、リスペリドンの内服中であった。Hb 3.5g/dl, WBC 2,650/ μ L, PLT 3.8万/ μ L, LDH 3,925IU/L, vB12 <50pg/ml, 葉酸2.1ng/dl, 骨髄は巨赤芽球性変化を含む異形成を認めた。抗内因子抗体陰性。症例2は23歳、女性、前頭葉てんかんでCBZ、トピラマート（TPM）を内服。Hb 4.3g/dL, WBC 1,810/ μ L, PLT 8.6万/ μ L, LDH 3,539IU/L, ビタミンB12 <50pg/ml, 葉酸2.2ng/dl, 銅86 μ g/dl。上部消化管内視鏡で萎縮性胃炎はみられず、抗胃壁細胞抗体、抗内因子抗体は陰性であった。2例ともにビタミンB12、葉酸の補充により臨床症状および検査所見の改善を認めた。食事摂取の内容にも問題のあった可能性も否定できないが、抗てんかん薬内服中はビタミンB12欠乏についても留意すべきと思われた。

キーワード：抗てんかん薬、葉酸、ビタミンB12、巨赤芽球性貧血

はじめに

巨赤芽球性貧血は葉酸またはビタミンB12の欠乏のためDNA合成障害により骨髄に巨赤芽球が出現する疾患の総称である¹⁾。原因としては摂取不足や消化管からの吸収障害、薬剤によるもの等があげられる。薬剤性にはメトホルミン²⁾や亜酸化窒素によるビタミンB12欠乏、メソトレキセート、フェニトインによる葉酸欠乏などが知られている。抗てんかん薬の長期内服は葉酸欠乏症の原因の一つとされるが、ビタミンB12欠乏との関連については文献的にも報告は少ない。今回、抗てんかん薬の長期内服中に葉酸欠乏に加え、高度のビタミンB12欠乏を認めた巨赤芽球性貧血2症例の経験を報告する。

症 例

症例1：31歳、男性。

既往歴：精神発達遅滞、易怒性症状のため他院の精神科にて加療し養護施設へ通っていた。消化管の手

術歴はない。

内服薬：カルバマゼピン（CBZ）400mg、レボメプロマジン250mg、リスペリドン10mg。

現病歴・現症：10日前からのふらつき、発熱のため紹介受診した。38.1℃の発熱を認め、眼瞼結膜に貧血が著明であった。胸腹部に著変なく、肝脾触知せず。

検査所見を表1に示す。Hb 3.5g/dl, MCV 115.8flと高度の大球性貧血を認め、白血球数、血小板数も減少していた。LDHは3,925U/Lと著明な高値であった。骨髄穿刺では芽球増多はなく好塩基性の巨赤芽球増加が著明で異形成も認められた（図1）。ビタミンB12は<50pg/mlと著減し、葉酸も2.1ng/mlと低値であった。抗胃壁細胞抗体および抗内因子抗体は陰性であった。ビタミンB12および葉酸の補充療法により改善した（図2）。

症例2：23歳、女性。

既往歴：前頭葉てんかんにて13歳時より治療。

内服薬：CBZ 600mg、トピラマート（TPM）250mg。

現病歴・現症：大学生。アルバイトが忙しく食欲低下、立ちくらみ、体重減少などを来し紹介受診した。

表1 症例1の検査所見

Ht	11.0%
Hb	3.5 g/dl
RBC	$95 \times 10^4 / \mu\text{l}$
MCV	115.8 fl
MCH	36.8 pg
WBC	2,650 / μl
erythroblast	2.5
blast	0.5%
promyelo	0.0%
metamyelo	0.0%
neutro	75.0%
lymph	20.0%
mono	2.5%
eosino	1.5%
baso	0.0%
PLT	$3.8 \times 10^4 / \mu\text{l}$
TP	6.1 g/dl
Alb	4.4 g/dl
T-Bil	0.7 mg/dl
AST	51 U/L
ALT	26 U/L
LDH	3,925 U/L
CK	48 U/L
Fe	105 $\mu\text{g}/\text{dl}$
UIBC	94 $\mu\text{g}/\text{dl}$
Ferritin	482 ng/ml
BUN	10 mg/dl
Cr	0.59 mg/dl
血糖	111 mg/dl
Na	136 mEq/L
K	3.9 mEq/L
Cl	104 mEq/L
B12	<50 pg/ml
葉酸	2.1 ng/ml
CRP	0.28 mg/dl
抗壁細胞抗体	(-)
抗内因子抗体	(-)
骨髄穿刺	
NCC	$9 \times 10^4 / \mu\text{l}$
Mgk	21 / μl
M/E	1.56

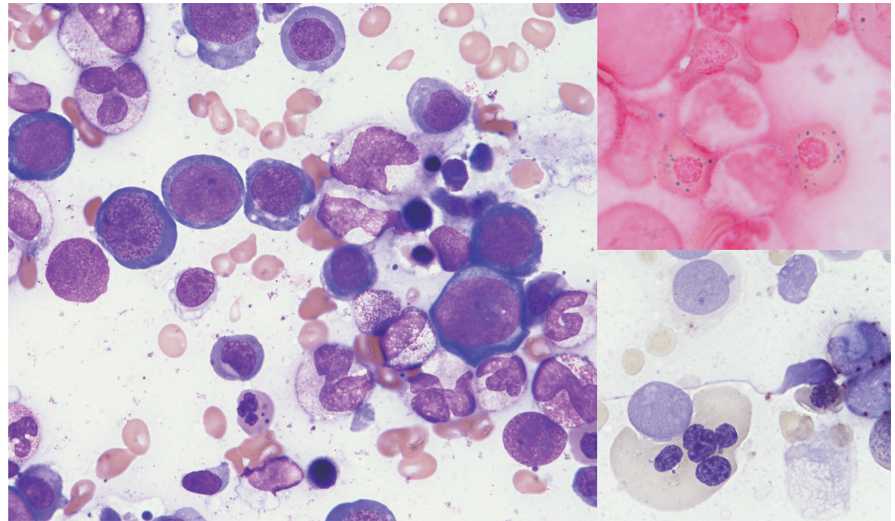


図1 症例1の骨髄塗抹標本

症例1 31歳 男性 臨床経過

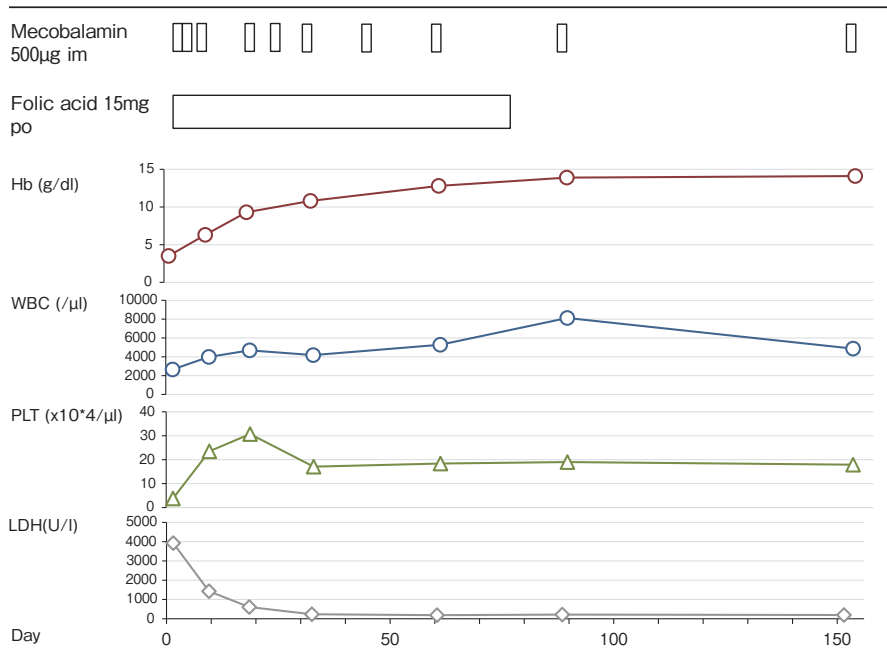


図2 症例1の臨床経過図

皮膚の色調や眼瞼結膜に貧血が著明であった。検査所見を表2に示す。Hb 4.3g/dlの大球性貧血，白血球数，血小板数減少を認めLDHは3,539U/lと著明高値であった。ビタミンB12は<50pg/mlと著減し，葉酸も2.2ng/mlの低値であった。血清銅や亜鉛の低下はなく，ホモシステインは20.7nmol/mlと上昇していた。抗胃壁細胞抗体，抗内因子抗体は陰性であった。骨髄では好

塩基性赤芽球の増加，巨大杆状核球などの所見を認めた(図3)。上部消化管内視鏡検査では貧血の影響が見られるも，明らかな萎縮性胃炎の所見は認めなかった(図4)。ビタミンB12筋注および葉酸の経口補充により改善した(図5)。骨髄染色体検査で46,XX,del(3)(p?) [3/20]を認めたが，治療後には正常核型であった。

表2 症例2の検査所見

Ht	13.0%
Hb	4.3g/dl
RBC	128 × 10 ⁴ /μl
MCV	101.6fl
MCH	33.6pg
WBC	1,810/μl
erythroblast	1.5
blast	0.0%
promyelo	0.0%
metamyelo	0.0%
neutro	77.5%
lymph	20.5%
mono	2.0%
eosino	0.0%
baso	0.0%
PLT	8.6 × 10 ⁴ /μl
T-Bil	1.0mg/dl
AST	27U/L
ALT	26U/L
LDH	3,539U/L
CK	16U/L
Fe	173 μg/dl
UIBC	25 μg/dl
Ferritin	138 ng/ml
BUN	17 mg/dl
Cr	0.42 mg/dl
血糖	109 mg/dl
Na	136 mEq/L
K	4.1 mEq/L
Cl	104 mEq/L
B12	<50 pg/mL
葉酸	2.2 ng/mL
銅	86 μg/dl
亜鉛	106 μg/dl
CRP	0.10 mg/dl
ホモシステイン	20.7 nmol/ml
抗壁細胞抗体	(-)
抗内因子抗体	(-)
抗核抗体	< 1 : 40
骨髄穿刺	
NCC	31 x 10 ⁴ /μl
Mgk	94/μl
M/E	1.56

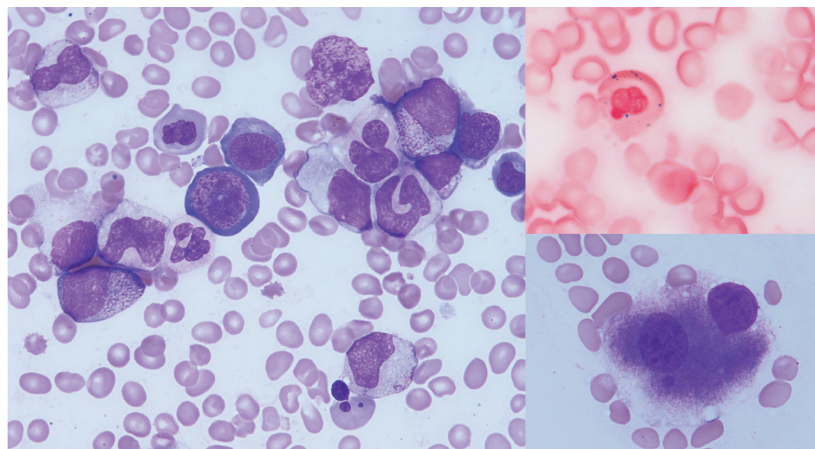


図3 症例2の骨髄塗抹標本

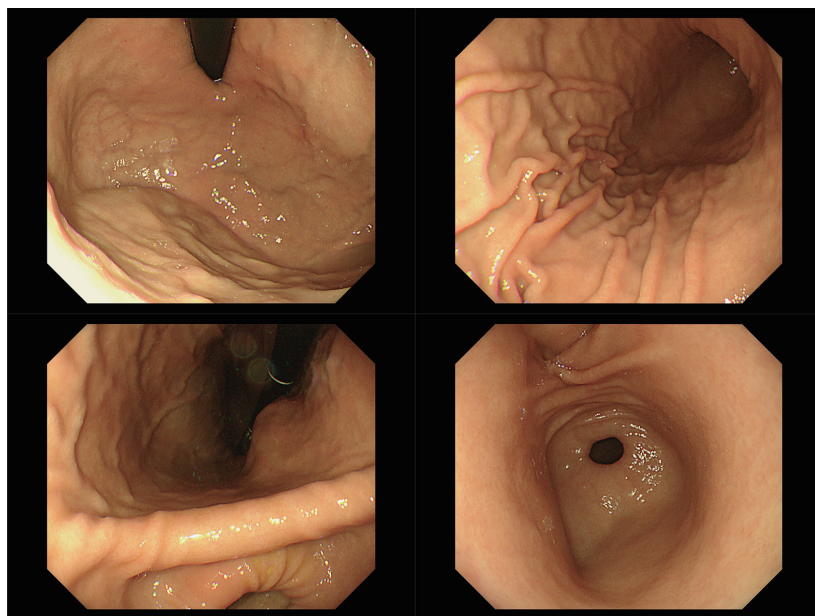


図4 症例2の上部消化管内視鏡検査

症例 2 23歳 女性 臨床経過

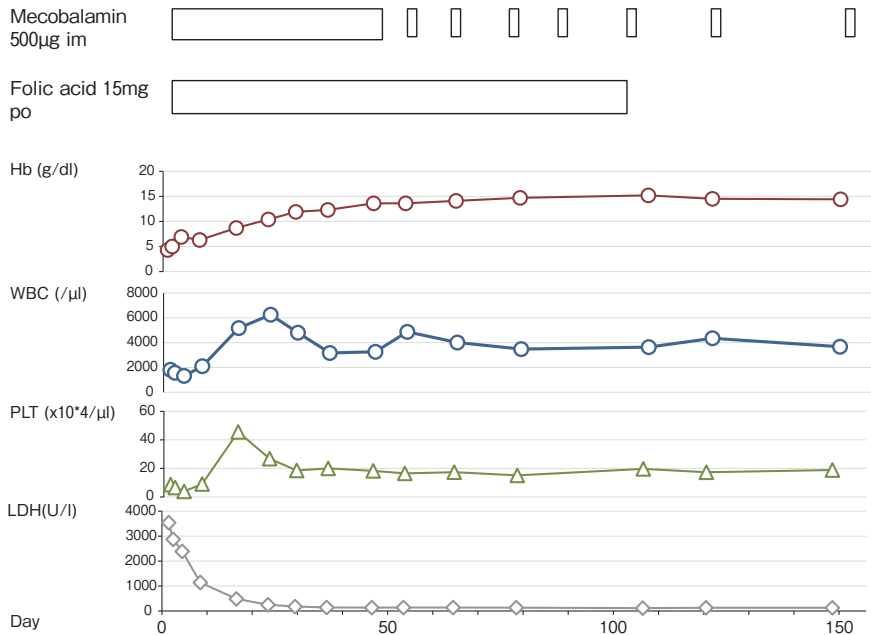


図 5 症例 2 の臨床経過図

考 察

抗てんかん薬はさまざまな栄養素の利用に影響し、特にビタミンは微量であるためその消化や吸収の段階において薬物との相互作用が生じやすいと考えられている³⁾。抗てんかん薬による葉酸欠乏の機序として葉酸代謝過程への阻害作用があげられ、バルプロ酸によるグルタミン酸ホルミルトランスフェラーゼ阻害やフェニトインによるメチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素の阻害などがある。他に消化管からの葉酸の吸収過程に与える影響も考えられている。フェノバルビタール、フェニトイン、プリミドン、カルバマゼピン (CBZ) などの薬剤はCYP450酵素に対し誘導作用を有し、葉酸の消費量を増加させ葉酸欠乏を引き起こすと考えられている。また、葉酸値とホモシステイン値は負の相関を持ち、メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素の遺伝子多型による要因も報告されている^{3), 4)}。ビタミンB12についてはCBZ内服例で負の相関を示したものや、有意な相関は見られなかったとする報告もある^{3), 4)}。

抗てんかん薬と葉酸およびビタミンB12への影響を大規模に調べたものにLinnebankらの報告がある⁵⁾。2,730名の抗てんかん薬内服患者および170名の未内服

てんかん患者の調査によると葉酸値はカルバマゼピン (CBZ)、ガバペンチン、フェニトイン、プリミドン、バルプロ酸内服患者において平均葉酸値が低下し、基準範囲を下回る頻度が高かった。ビタミンB12については、基準を下回る頻度は患者群と対照群に差はみられないが、フェノバルビタール、プレガバリン、プリミドン、トピラマート (TPM) 内服患者ではビタミンB12値が全患者群に比べて低く用量依存的であったと報告されている。補充療法を受けたのは葉酸141例、ビタミンB12は16例、両者16例であったことが記されており、治療を要した症例はビタミンB12においては葉酸よりもかなり少ない結果であった。

今回報告した2例の比較を表3に示した。ともに葉酸は基準範囲以下で、ビタミンB12は<50pg/mlの著明な低値であった。2例とも消化管手術歴はなく、鉄欠乏を認めず、悪性貧血を疑わせる抗胃壁細胞抗体などの自己抗体は見られなかった。症例2では上部消化管内視鏡を施行したが、貧血による粘膜の色調変化はあったものの、胃底線領域に萎縮を認めずA型胃炎 (自己免疫性胃炎)⁶⁾を疑う所見はみられなかった。症例1ではテグレトール (CBZ) が葉酸値の低下に関連し、症例2ではCBZが葉酸値の

表3 症例の比較

	診断	薬剤	食事	vB12, 葉酸	骨髄	自己抗体	内視鏡
31歳 男性	精神発達遅滞 易刺激的 易怒的症候 意志疎通は 難しい	カルバマゼ ピン (CBZ) レボメプロ マジン リスペリドン	好物ばかり を食べる傾 向がある	<50pg/ml 2.1ng/ml	赤芽球過形成を 含む異型性 inv(3)(p12q26.2) (先天性?)	ANA<1:40 抗胃壁細胞 抗体(-) 抗内因子抗 体(-)	未施行
23歳 女性	13歳時より前 頭葉てんかん 意識減損焦 点発作 大学卒 知能は境界 レベル	カルバマゼ ピン (CBZ) トピラマー ト (TPM)	豆類, 果物 を嫌う 肉, 魚, 野 菜, 米飯は 食べる	<50pg/ml 2.2ng/ml	46,XX, del(3)(p?) [2]… [3/20] 治療後に改善	ANA<1:40 抗胃壁細胞 抗体(-) 抗内因子抗 体(-)	萎縮性胃炎 (A型胃炎) は見られない

低下に、TPMがビタミンB12値の低下に影響していると考えられた。症例1は精神発達遅滞のために詳細な聴取が不能であるが、食事内容の偏りが影響している可能性は否定できない。症例2は一部の食品を嫌うことがあるが、入院中の食事摂取にとくに問題はなく、薬剤による影響の方が大きいと考えられた。2例とも高度の貧血を発症してから紹介されており、抗てんかん薬による治療中には本症を来す可能性を念頭においた観察が望まれると思われた。

結 語

抗てんかん薬を長期間内服中に葉酸およびビタミンB12両者の欠乏により巨赤芽球性貧血を来した2症例を経験した。葉酸欠乏への注意とともにビタミンB12欠乏にも留意が必要と思われた。

利益相反

本論文に関して、開示すべき利益相反なし。

文 献

- 1) 大西康：巨赤芽球性貧血。金倉讓，山崎宏人編「新戦略による貧血治療」，東京：中山書店 2014；29-37
- 2) 中村秀俊，岩佐一生，寺井健太郎 他：メトホルミン内服中にビタミンB12欠乏による巨赤芽球性貧血をきたした2型糖尿病の1例。糖尿病 2017；60：98-102
- 3) 永江彰子，青未空，口分田政夫：ビタミンB群と抗てんかん薬の相互作用。ビタミン 2017；8：503-5
- 4) Belcastro V, Striano P, Gorgone G, et al: Hyperhomocysteinemia in epileptic patients on new antiepileptic drugs. Epilepsia 2010；51：274-9
- 5) Linnebank M, Moskau S, Semmler A, et al: Antiepileptic drugs interact with folate and vitamin B12 serum levels. Ann neurol 2011；69：352-9
- 6) 今村祐志：A型胃炎（自己免疫性胃炎）の診断。日本消化器内視鏡学会雑誌 2018；60：1444-9

Two cases of megaloblastic anemia caused by a combination of folic acid and vitamin B12 deficiencies during long-term treatment with antiepileptic drugs

Keiji OZAKI, Hirofumi BEKKU, Tomoko HARA

Division of Hematology, Tokushima Red Cross Hospital

Long-term use of antiepileptic drugs is reportedly associated with folic acid deficiency, but its association with vitamin B12 deficiency remains unclear. Herein, we report on two cases of megaloblastic anemia in patients on long-term antiepileptic therapy, who were deficient in both folic acid and vitamin B12. Case 1 was a 31-year-old man with mental retardation and irritability, who had been receiving carbamazepine, levomepromazine, and risperidone. His laboratory results were as follows: hemoglobin 3.5g/dL, white blood cell count 2,650/ μ L, platelet count 3.8×10^6 / μ L, lactate dehydrogenase 3,925IU/L, vitamin B12 <50pg/mL, and folic acid 2.1ng/dL. Bone marrow aspiration revealed marked myelodysplasia, including megaloblastic changes. He was negative for anti-intrinsic factor antibodies. Case 2 was a 23-year-old woman who had been receiving carbamazepine and topiramate for frontal lobe epilepsy. Her laboratory results were as follows: hemoglobin 4.3g/dL, white blood cell count 1,810/ μ L, platelet count 8.6×10^6 / μ L, lactate dehydrogenase 3,539IU/L, vitamin B12 <50pg/mL, folic acid 2.2ng/dL, and copper 86 μ g/dL. A bone marrow smear revealed megaloblastic changes. Gastroduodenal endoscopy showed no signs of atrophic gastritis, and the patient was negative for anti-gastric parietal cell antibodies and anti-intrinsic factor antibodies. In both cases, supplementation with vitamin B12 and folic acid improved symptoms and laboratory findings. This demonstrates that although it is possible that patients like ours may have problems with insufficient food intake, malabsorption of vitamin B12 should also be considered.

Key words: antiepileptic drugs, folic acid, vitamin B12, megaloblastic anemia

Tokushima Red Cross Hospital Medical Journal 26 : 74-79, 2021
