

# ● てんかん教室 第59回

## 抗てんかん薬シリーズ③

### カルバマゼピン

弘前大学医学部神経精神科 兼 子 直



#### 1. はじめに

カルバマゼピン (carbamazepine) はテグレートールあるいはテスミンという商品名で知られている抗てんかん薬ですが、この薬の歴史は比較的浅く、1950年代にチバガイギー社により開発され、1963年に Theobald と Kunz により動物実験でのカルバマゼピンによる抗けいれん作用が報告されております。翌1964年には Bonduelle による最初の臨床報告がみられ、本邦でも1965年和田、福島らがとくにてんかん性精神障害に対する効果を検討しております。カルバマゼピンは、てんかん以外に三叉神経痛、躁うつ病の治療薬としても使用されておりますが、ここでは抗てんかん薬としてのカルバマゼピンに的を絞ってまとめてみたいと思います。

#### 2. 本剤が有効な発作型

カルバマゼピンは他の抗てんかん薬とともに使用されることが多かったため、この薬単独ではどの程度効果を発揮できるかは最近まで判然としておりませんでした。しかし多数の抗てんかん薬を併用することの問題点が指摘され、次第にカルバマゼピン単剤での治療も試みられるようになってきました。本剤単独での治療成績もそれ程悪くないことも知られてきております。私達のこれまでの成績ではカルバマゼピンの一剤投与で全汎性けいれん発作（大発作）の約88%が抑制されており、単純部分発作では抑制率は75%、複雑部分発作（精神運動発作）では44%が抑制されております。複雑部分発作の抑制率が低いようにみえますが、この型の発作自体抑制が困難であり、他の抗てんかん薬を用いても抑制率は低いいため、カルバマゼピンがこの発作型に効果的でないのではなく、むしろ、他の抗てんかん薬よりも本発作型に対して効果的であるように思われます。しかし、全汎性発作の中でも欠神発作に対しては効果はありません。

てんかんの治療で大きな問題は発作それ自体に加えて精神症状の存在です。カルバマゼピンの特徴の一つはこの精神症状に対しても有効であるという点にあります。とくに攻撃性、易刺激性、興奮、爆発性、非協調性、うつ状態、心気症状、頑固さなどに対して効果的で患者の自発性も向上させますので、この様な精神症状のために、学校、家庭あるいは社会にうまく適応できない人に対して好結果をもたらします。ただ、本剤の向精神作用も患者の知的水準が低ければ、かえって、刺激性が高まり、また、保続的になるといわれておりますので、すべての症例の精神症状を改善するわけでもありません。しかしながら、上記のような症状を持ち不適応状態に陥っている症例に対しては、一度は試みる価値のある薬剤といえます。

#### 3. 本剤使用時にみられる副作用

カルバマゼピンの使用で再生不良性貧血などの重篤な貧血が生ずるという文献上の指摘はみられますが、1965年以前から本剤を使用している私達の外来では、これまでにその経験はありませんし、本邦でもその報告はないように思います。ただ、白血球の減少は、しばしば、経験し、時には赤血球も減少しますので、骨髓に対しては抑制的に作用する可能性があります。これは本剤に特有の副作用ではなく、他の抗てんかん薬使用時でもみられますが、このような副作用に対する治療薬もありますので、定期的に検査をしているなら、それほど重大な副作用ではないものと考えられます。

若年者ではアルカリフォスファターゼの上昇やカルシウム代謝の変動もみられますが、ビタミンDの投与により改善するようです。カルバマゼピンの大量投与時には、老年者を中心に肝障害もみられる時がありますが、これに対しては減薬もしくは肝底護剤の投与が必要です。

神経系に対する症状としては複視、眠気、ふらつ

き、めまい、頭重感のほかに頭痛などもみられますが、ほとんどが一過性です。これらの症状の大半はカルバマゼピンの血中濃度が高い時に一致して認められます。また本剤は睡眠パターンには影響がないことが知られております。

初めて抗てんかん薬の投与を受ける人の中に、本剤の服薬初期に発疹のでる人があります。時には治療剤の投与も必要ですが、早目に本剤の服薬を中止すれば発疹は消褪します。

最近、抗てんかん薬の妊婦、胎児に与える影響も注目されていますがカルバマゼピンは他の抗てんかん薬と同様に胎盤を通過し、胎児にも移行します。本剤の服用で奇形児が出生したという臨床報告は現在のところないようですが、フィンランドの研究グループは本剤服用妊婦からの出生児の頭囲が小さいと指摘しております。頭囲の小さいことがどのように影響するのか、どれくらいの期間で回復してくるのかは現時点では不明ですが、私達の症例では回復する傾向をみせており、フェノバルビタール、ジアゼパムに比較し本剤はより安全な薬と考えられますので、あまり心配する必要はないかと思われます。

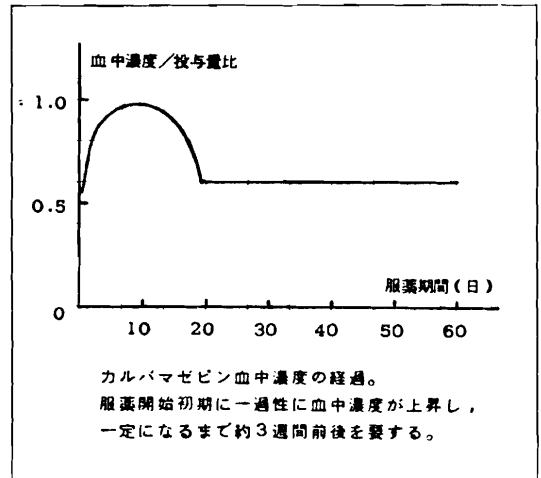
カルバマゼピンは母体血中濃度の約40%が母乳中に排泄されますが新生児自体が本剤を代謝排泄し、経胎盤的に投与されたカルバマゼピンも生後速やかに新生児血中から消失しますので、カルバマゼピン服薬中の授乳は可能と考えられます。

#### 4. 投与法

発作の抑制に必要な抗てんかん薬の量には個人差がありますので、血中濃度を測定しながら治療するのが原則ですが、カルバマゼピンの有効治療濃度は $4 \sim 10 \mu\text{g}/\text{ml}$ あたりと考えられております。もちろんこの上限を越えても副作用がみられないかぎり薬の増量は可能ですが、大巾に越えても発作の抑制が得られない時には他の薬剤への変更も考えねばなりません。

過量投与が問題となるのは、単に、副作用が出現するだけではなく、発作の発来、脳波の悪化を招くことがあるからです。実際、私達は血中濃度が $11 \sim 20 \mu\text{g}/\text{ml}$ の範囲でこのような症例を経験しております。

本剤の投与で注意を要することは、図に示したように、服薬開始後1～2週間は一過性に血中濃度が上昇しますので、最初は少量投与し、その後漸増し維持量まで持っていく必要があることです。最初から大量のカルバマゼピンを与えますと、この血



中濃度が上昇する時期にふらつき、めまい感、眠気などの症状が認められることが多いからです。

他の抗てんかん薬と同様にカルバマゼピンの血中濃度も他剤を併用することにより、変動するため、併用薬剤を加えたり減じたりする際には、副作用の出現、発作の発来に注意をする必要があります。

従って、定期的に通院し、各種検査を行い、副作用の防止に努め、抗てんかん薬の血中濃度も定期的に測定するということが抗てんかん薬療法の重要点といえます。

#### 5. 今後検討すべき問題点

カルバマゼピンが体内で代謝され、いくつかの活性代謝産物ができることが知られておりますが、その中のカルバマゼピル-10、11-エポキシサイドにも抗てんかん作用があることが知られております。現在スウェーデンで、この活性代謝産物を用いた治療が試みられており、その治療効果は期待できるものと聞いておりますので、今後はこの代謝産物についても検討する必要があります。

また、カルバマゼピンがどうして抗てんかん作用を有するのか、他の抗てんかん薬に比較し、なぜ強力な向精神作用を発揮できるのかについては不明の点が多く、この機序の解明はてんかんという病気の治療にもつながるものと考えられますので、研究が期待される分野です。

副作用については、今後も更に注意深く観察してゆく必要があります。とくに、妊婦、胎児に対しては本剤がどの程度問題を有するのか情報の絶対量が少く、不明の点が多い反面、臨床では高頻度で使用される薬剤ですので早急に検討を要すると考えられます。