

Carbamazepine 中毒としての発作の悪化について

久保田 修 司 兼 子 直
SHUJI KUBOTA SUNAO KANEKO
大 谷 浩 一 福 島 裕
KOICHI OTANI YUTAKA FUKUSHIMA

弘前大学医学部神経精神医学教室 (主任 佐藤時治郎 教授)

(昭和57年10月4日 受付)

KEY WORDS : side effect
intoxication
carbamazepine

I. はじめに

抗てんかん薬治療において、薬剤の増量が、かえって、てんかん発作の増悪を招く例のあることが知られている¹⁻⁴⁾。しかし、このような抗てんかん薬による発作悪化例を抗てんかん薬血清内濃度の測定によって詳しく検討した報告は少ない⁵⁾。TROUPIN³⁾らは、抗てんかん薬の血清内濃度が高値になっても、まだ、臨床的に副作用が出現しないか、ほとんどそれが認められない状態で、発作のみがめだって悪化した例を報告し、これを paradoxical intoxication と記している。

ところで、これまでの抗てんかん薬による発作悪化例の報告では、phenytoin など hydantoin 系薬剤による例がほとんどであり、carbamazepine による発作悪化例は TROUPIN³⁾らによる1例が記されているのみである。

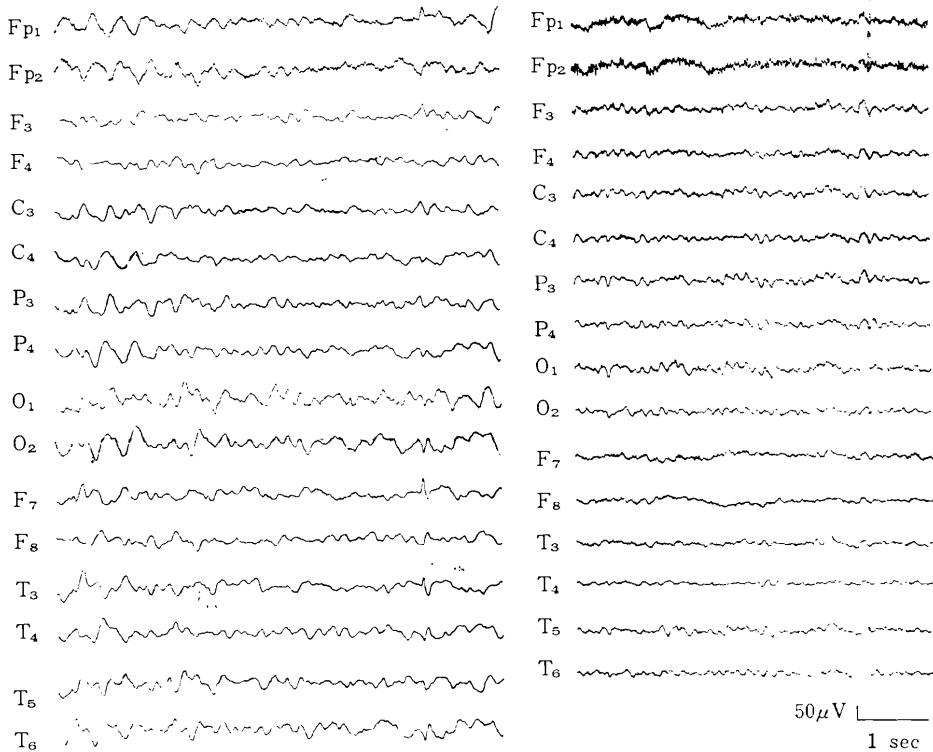
われわれは、carbamazepine 投与、増量の経過中に、脳波所見の悪化と明らかな発作の増加がみられた症例を経験し、抗てんかん薬血清内濃度の測定をくり返しつつ、その症例の経過を検討したので報告し、抗てんかん薬中毒症状としての発作悪化について述べる。

II. 問題になった症例

23歳 女子、15歳の時から、突然に意識を失い、顔面蒼白となって、動作を止め、一点を凝視し、手を胸にあてるという動作を伴う発作が生ずるようになった。このため、弘前大学神経科受診、complex partial seizure の臨床診断で、脳波検査。脳波では、左側頭部 (F₇) に発作波の出現が認められた。直ちに治療を開始したが、発作の完全抑制はなかなか困難で、処方⁴⁾の調整がくり返された。抗てんかん薬処方 (1日量) が carbamazepine (CBZ) 1000mg, phenytoin (PHT) 130mg, primidone (PRM) 300mg の時の血清内濃度は PHT 11 μ g/ml, phenobarbital (PB) 27 μ g/ml, PRM 2.8 μ g/ml, CBZ 4.2 μ g/ml であったが、この時なお、発作は月に1~2回の割合でみられていた。治療経過の検討から、PHT の効果が不十分であり、しかも、PHT による副作用 (歯肉増生) が出現してきたところから、これを漸減して処方から抜くこととし、これに替えて CBZ を漸増した。その結果、CBZ 1200mg, PRM 300mg の処方となったが、その経過で徐々に発作が増加し、加えて、ねむ気、複視、失調を訴えるようになった。このため、処方調整の目的で、弘前大学神経科入院。入院時の検査では、血液学検査、肝機能検査 (表1) に異常

表 1 臨床検査成績

RBC	3.64×10^6	PLT	13.8×10^4	GOT	11(U/l)
Hgb	12.0(g/dl)	T. P.	6.0(g/dl)	GPT	10(U/l)
MCV	98.2(fl)	A/G	1.5	Al-P	65(U/l)
MCHC	33.6(g/dl)	Na	142(mEq/l)	γ -GPT	19(U/l)
WBC	4.4×10^8	K	3.4(mEq/l)	T. Bil.	0.5(mg/dl)
Hct	35.7(%)	Cl	108(mEq/l)	D. Bil.	0.1(mg/dl)
MCH	33.1(pg)	BUN	13(mg/dl)		



(入院時脳波)

α -wave はほとんど認められず、全汎性に徐波が増加し、左側頭部 (F₇, T₃) に棘波を認める。

(副作用消失時の脳波)

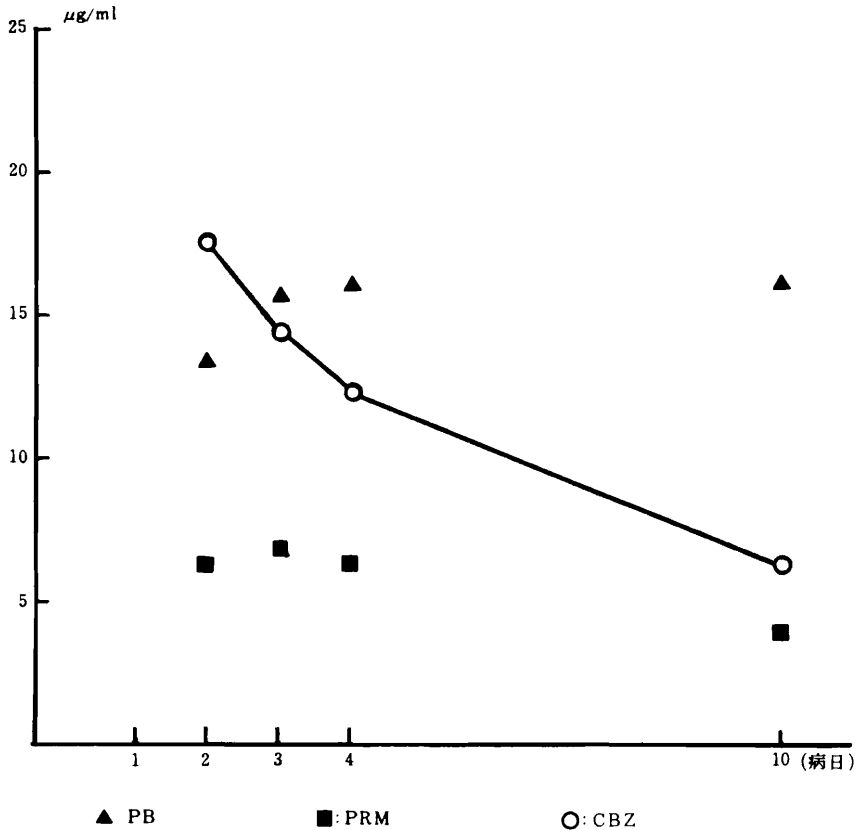
徐波は著しく減少し、左側頭部の棘波も消失している。

図 1 副作用の有無と脳波。

は認められなかった。

脳波検査では、図 1 (左) に示すように、全汎性の徐波の増加とともに左側頭部 (F₇, T₃) に発作波の出現を認めた。入院第 2 病日、処方変更前に抗てんかん薬の血清内濃度とその日内変動測定を行ったが、その結果、CBZ が高濃度 (変動幅で $10.5 \mu\text{g/ml} \sim$

$20.6 \mu\text{g/ml}$) であることが判明した。そこで、CBZ を 1200mg から 900mg に減量した。しかし、なお、ねむ気、失調、複視が消失せず、発作もみられるため、CBZ をさらに減量し、投与量を 800mg とした。その結果、ねむ気、失調、複視などは徐々に軽快し、消失していった。また、同時に、発作も



縦軸に血清内濃度，横軸に病日を示す。

図 2 抗てんかん薬血清内濃度の経日的変化 (午前 8 時服薬，午前 10 時採血)。

消失した。副作用が消失した時点では，図 1 (右) に示すように，徐波の減少，発作波の消失など，脳波上にも著明な改善がみられた。この時，CBZ 血清内濃度は $6.2 \mu\text{g/ml}$ であった。この状態が安定していることを確認した上で，外来治療にきり替えたが，それ以後現在まで 4 か月間発作の再発，副作用の出現はまったく認められていない。図 2 に CBZ 血清内濃度の入院後の経日的変化を，図 3 に入院直後の時期の抗てんかん薬血清内濃度日内変動ならびに CBZ 減量後の，副作用がかなり改善した時期におけるそれを示した。後者の時期では，なお副作用がみられたが，その副作用は午前中は全く認められず，午後になると出現するという日内変化を示してい

た。このような副作用の日内変化が CBZ 血清内濃度の日内変動によく一致して生じていることが CBZ の変動から理解されよう。このように，CBZ 減量の経過で一過性にみられた副作用の間歇的出現，日内変化という現象は，CBZ の副作用が午後^①に出現するという HÖPPENER らの報告と極めてよく一致した現象であり，血清内濃度半減期の短い CBZ の効果の特徴を示すものであると考えられる。

III. 考 察

この症例の治療経過ならびに抗てんかん薬血清内濃度の成績からみて，CBZ 増量が発作と脳波の悪化を招いたと考えることに異論

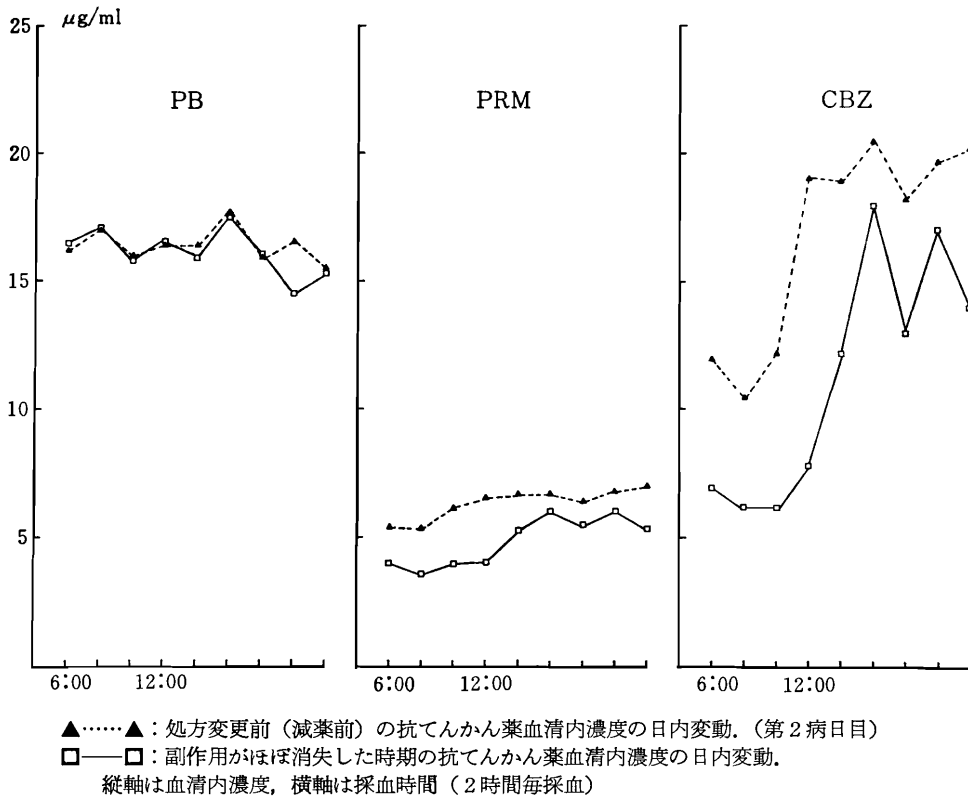


図 3 抗てんかん薬血清内濃度の日内変動

はないものと思われる。特に、抗てんかん薬血清内濃度の変化を示す図2、図3をみると、経日的にみて(図2)、PB、PRMの濃度には大きな変化はないが、CBZ値は日を追って減少し、それにもなって発作と副作用は改善されてゆき、副作用消失の時点では $6.2\mu\text{g/ml}$ にまで低下している。さらに、副作用改善前の時期と副作用がほぼ消失した後の血清内CBZ濃度の日内変動を比較した図3をみると、PB、PRMでは、この両者の間にほとんど差がみられないのに対して、CBZでは、副作用改善後において、その血清内濃度が著しく減少している。特に、後者の時期では、午後には副作用が現われたものの、午前中は副作用の訴えが消失するようになっていたわけであるが、午前中におけるCBZ濃度の減少が目立っている。このような成績が

ら、CBZがこの症例の副作用出現、ならびに発作と脳波の悪化の責任薬剤であったことは疑いないところである。

TROUPIN⁵⁾らは抗てんかん薬血清内濃度が高値になるに伴って発作頻度の増加を示した9症例を報告し、これらの症例では、臨床的に中毒症状が出現しないにもかかわらず、発作のみが増加したという点から、これをparadoxical intoxicationと呼ぶことを提唱した。この9例のなかには、CBZによる1例が含まれているが、その症例は、CBZ増量による発作の悪化を詳しく検討した唯一の報告例と思われる。われわれの症例では、CBZ投与量の増量によって、CBZ血清内濃度値が中毒濃度に達し、それに平行して発作が増加し、加えて、ねむ気、失調、複視などの副作用が生じている。本症例では中毒症状

としてのこれらの臨床症状が明らかに出現したという点で、TROUPIN らの定義する paradoxical intoxication とは異なるわけであるが、CBZ によって、その血清内濃度が高くなるとともに、発作の悪化が生じたという点では同じ現象を示したわけである。

本症例の検討を通じて、抗てんかん薬治療の経過において、効果・副作用の点で問題のある症例は、抗てんかん薬血清内濃度を詳しく検討し、その日内変動、経日的変化を追求することが、問題点の解明に極めて重要であることが明らかにされた。つまり、この症例において、発作の悪化が CBZ 中毒症状として出現したものであることは、このように抗てんかん薬血清内濃度の intensive monitoring を行うことによって、はじめて、確認された訳である。

IV. ま と め

Carbamazepine の過量投与により、臨床的な急性副作用とともに、発作の増加と脳波の悪化を生じた症例を述べ、抗てんかん薬によって、かえって発作が悪化する例があること、そのような現象が carbamazepine でも

生じ得ることを報告した。治療経過に問題のある症例では、抗てんかん薬血清内濃度の intensive monitoring が、原因の解明に極めて有力な情報を与え得ることを述べた。

文 献

- 1) LEVY, L. L. and FEINCHEL, G. M. : Diphenylhydantoin activated seizures. *Neurology*, **15** : 716-722, 1965.
- 2) LASCELLES, P. T. et al. : The distribution of plasma phenytoin levels in epileptic patients. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, **33** : 501-505, 1970.
- 3) BAZEMORE, R. P. et al. : On the problem of diphenylhydantoin-induced seizures. *Arch. Neurol.*, **31** : 243-249, 1974.
- 4) REYNOLDS, E. H. : Iatrogenic disorders in epilepsy. WILLIAMS, D. (ed.) : *Modern Trends in Neurology*. Vol. 5, pp. 271-286, Butterworths, London, 1970.
- 5) TROUPIN, A. S. and OJEMANN, L. M. : Paradoxical intoxication : A complication of anticonvulsant administration. *Epilepsia*, **16** : 753-758, 1975.
- 6) HÖPPENER, R. J. et al. : Correlation between daily fluctuation of carbamazepine serum levels and intermittent side effects. *Epilepsia*, **21** : 341-350, 1980.

