

413.14
Ho

てんかんの合理的薬物治療

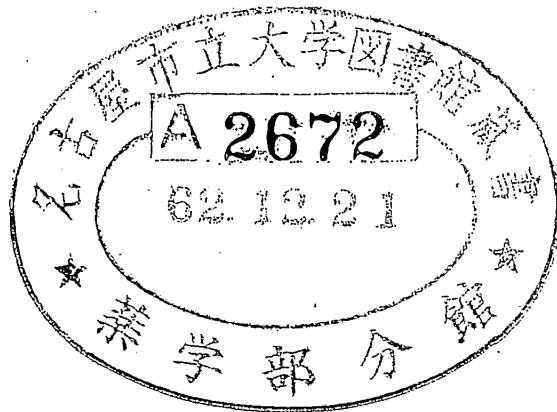
香川医科大学教授

細川 清

香川医科大学講師

久郷 敏 明

共著



株式会社 新興医学出版社

生じるが、その影響は一過性である。

c. 副作用

最も多くみられるのは、投与初期に出現する胃腸障害であるが、一過性のものであり2週間以内に自然に消失する。この副作用は、食事中に服薬することで避けられることがある。

特に幼弱な患者において、特異体質による重症の肝障害が報告されている。このような患者では、投与後早期に肝機能のスクリーニングが必要である。血液学的な異常所見が報告されているが、その頻度は稀である。

この薬物は、単剤で用いる時には長期間連用しても慢性の副作用を示さない。時に、体重の増加がみられる程度である。眠気などの鎮静作用を示さないために、患者の神経心理学的機能にも障害を与えない。

しかし、併用療法がなされる時には、相互作用に起因する副作用が問題になる。特にフェノバルビタールとの併用によって、脳症に類似した病態の出現が報告されている。しかしこれは、フェノバルビタール濃度の上昇に帰せられるべきものである。

近年、代謝障害としての高アンモニア血症が注目されている。図11に、著者が通院患者を対象にアンモニア濃度を測定した結果を示した。バルプロ酸の単剤治療であるA群と、この薬物を使用していないC群の間には差がなかったが、バルプロ酸を含む併用療法であるB群のアンモニア濃度は、他の2群に比較して

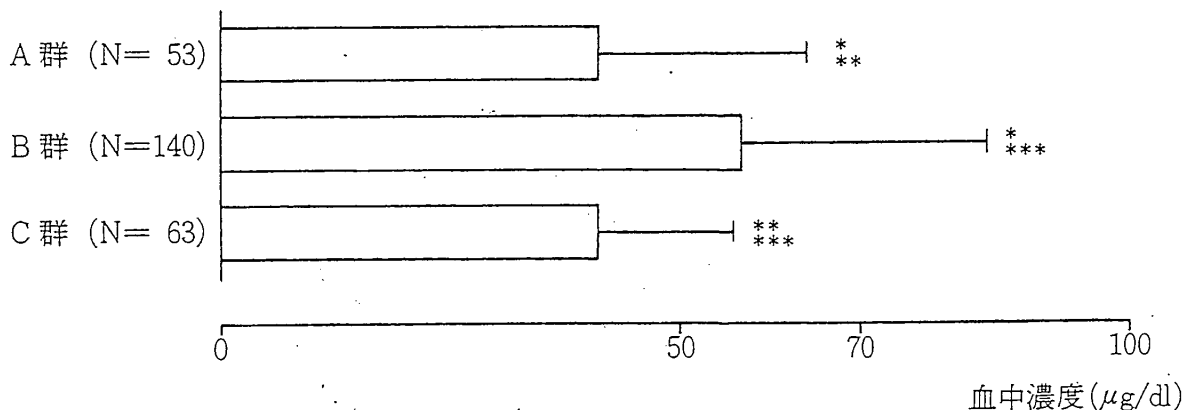


図11 服薬条件の差による血中アンモニア濃度の分布範囲

A群：バルプロ酸単剤治療，B群：バルプロ酸を含む併用療法，C群：バルプロ酸非使用。（*，*** $p < 0.01$ ，**n.s.）

有意に高かった。このことから、バルプロ酸を含む多剤併用療法が、高アンモニア血症の危険要因と思われた。

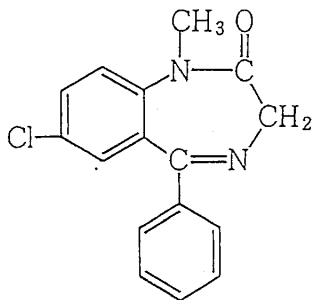
催奇形性との関連において、二分脊椎を生じる危険性が報告されている。

バルプロ酸

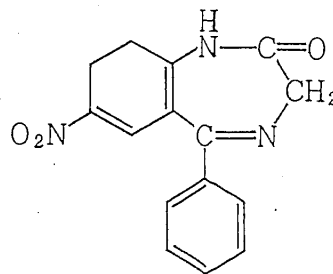
全般発作に対する第一選択薬物である。長期連用によっても慢性の副作用を示さない。患者の神経心理学的機能も障害しない。

V. ベンゾジアゼピン系薬物

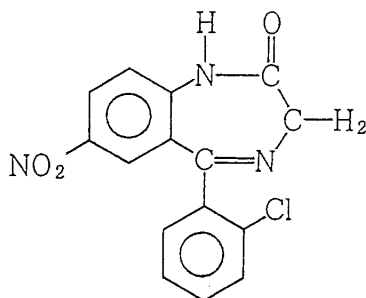
薬理的にベンゾジアゼピン系薬物は、抗不安作用、催眠作用、筋弛緩作用、抗けいれん作用を示す。これらの作用スペクトラムの強弱に応じて、多数の薬物が開発されているが、てんかん臨床における治療薬物として意義があるのは、ディアゼパム、ニトラゼパム、クロナゼパム、およびクロラゼペイトであろう。それぞれの構造式を以下に示す。



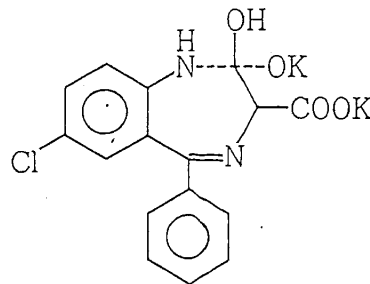
ディアゼパム



ニトラゼパム



クロナゼパム



クロラゼペイト

1. ディアゼパム (Diazepam, 7-chloro-1,3-dihydro-1-methyl-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepine-2-one)

ディアゼパムは、すべての類型のてんかん発作重積状態に対する、非経口的な第一選択薬物である。

一般にベンゾジアゼピン系薬物は、経口的に使用しても多くの発作型に対して有効に作用する。しかし、薬物に対する“耐性”ないし“慣れの現象”が生じるために、この効果は一過性のものに過ぎない。ディアゼパムについても、経口投与による長期効果は確認されていない。したがって、漫然と長期間使用されるべきではない。

2. ニトラゼパム (Nitrazepam, 1,3-dihydro-7-nitro-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepine-2(1H)-one) とクロナゼパム (Clonazepam, 5-(2-chlorophenyl)-1,3-dihydro-7-nitro-2H-1,4-benzodiazepine-2-one)

a. 臨床使用

ニトラゼパムとクロナゼパムは、続発全般発作に対する第二選択薬物として使用されている。特にクロナゼパムは、定型および非定型欠神発作に優れた効果を発揮する。ミオクロニー発作、失立発作、小型運動発作などを示す、レンノックス-ガストー症候群、ウエスト症候群、さらに光過敏性てんかん、ミオクローヌステんかんなどにも有効である。

しかしこれらの薬物は、治療効果における耐性の出現、用量依存性の副作用から、決して使用しやすい薬物ではない。すなわち、短期的には有効であるが、耐性による効果の減弱が起こる。そのために増量の必要が起こるが、これは副作用の増加を意味する。したがって、これらの薬物は第一選択薬物にはならない。あくまでも、難治例に対する補助的薬物と考えるべきである。

クロナゼパムの治療的範囲は、5~70 ng/ml とされている。しかし、血清濃度測定が一般化していないこともあり、治療効果と血清濃度との関係は確立し

ていない。投与にあたっては、極めて少量から開始し漸増すべきである。

この系統の薬物によって、レンノックス-ガストー症候群の患者の睡眠中に、特異な小型発作が起こること、さらに強直発作重積状態が誘発されることが報告されている。

著者らは、これらの薬物を使用する時には、極力少量にとどめている。患者が眠気を訴えない範囲の投与量が基準となる。クロナゼパムについては、成人患者であっても3mg/日以上を用いることは例外的である。

b. 薬物動態学と相互作用

() ベンゾジアゼピン系薬物の相互作用は、十分には解明されていない。催眠作用を有する薬物との併用は好ましくない。Wilder らは、クロナゼパムとバルプロ酸の併用によって、時に欠神発作重積状態が誘発されることを指摘している。

c. 副作用

主要なものは眠気、失調であり、これらは用量依存性である。血液障害、肝機能障害などは稀である。

最も慎重な配慮が必要な副作用は、患者の精神症状に対する影響である。クロナゼパムの向精神作用は“二面的”といわれているが、時に行動異常などが誘発されることがある。

3. クロラゼパイト (Clorazepate, 7-chloro-2, 3-dihydro-2-oxo-5-phenyl-1H-1, 4-benzodiazepine-3-carboxylic acid dipotassium salt)

クロラゼパイトは、本邦では主として緩和剤として使用されているが、難治性てんかんに対する補助的薬物として時に有効であることが報告されている。

ベンゾジアゼピン系薬物

難治性てんかんに対する補助的薬物。作用スペクトラムは広いが、効果に“慣れの現象”が生じること、および用量依存性の副作用が問題である。

©1987

第1版発行 昭和62年9月10日

てんかんの合理的薬物治療

定価 3,200円

書籍小包送料 円250

検 印
省 略

著 者	細 川 清
	久 郷 敏 明
発行者	服 部 秀 夫

発行所 株式会社 新興医学出版社
〒113 東京都文京区本郷3-23-10-503
電 話 03 (816) 2 8 5 3

印刷 明和印刷株式会社

郵便振替 東京 2-191625

ISBN4-88002-554-2