

精神科 MOOK NO. 7.

# てんかんの 身体精神障害

編集主幹 国立武蔵療養所所長 島 菌 安 雄

慶応義塾大学教授 保 崎 秀 夫

編集企画 弘前大学教授 佐藤時治郎

金原出版株式会社

東京・大阪・京都

# 抗てんかん薬と副作用

— 身 体 面 —

井 上 令 一\* 棚 橋 裕\*\*  
岡 崎 隆 司\*\*

## Summary

抗てんかん薬の場合には、できるだけ単剤を用いた方がよいという意見は、かなり古くから諸氏よりのべられていた。同じ発作型と思えても個体による反応特異性があり、当初から一発効果を狙って多剤を用いても無駄な薬剤をのみ続けなくてはならなくなるということがあるからである。一剤を選び、それを漸増しながら臨床発作や脳波を観察しつつ血中濃度をモニターしていく場合、発作頻度が月単位、年単位である場合に果して現在、投与している薬剤は有効にはたらいっているのであろうかという疑念と不安が起こってくる。その医師側の不安とできるだけ的確に早期に発作を抑制しなければという当然の使命感が、二剤、三剤投与という多剤投与にはしらせるのだから。そこには多剤併用による副作用という落とし穴や、実はこの患者にとっては有効であるはずの薬剤の血中濃度が、薬剤間の相互作用により、低下してしまうなどの弊害が起こってきて、ますます混乱してくることがある。抗てんかん薬の血中濃度が近年、容易に測定できるようになったが nitrazepam や clonazepam のような benzodiazepine 系の薬剤のように至適血中濃度が、まだまだ不明な場合もあり、もっとも使用頻度の高いと思われる diphenylhydantoin のように、日本人の場合には西欧の人たちに比べて低い血中濃度で容易に発作が抑制されるという見解もある。われわれは、いまや20種以上に及ぶ抗てんかん剤を武器として持っている。これらの薬剤の特性を、よく理解しつつ経験を積み重ねていくことが必要である。てんかんの治療は10年、20年と長期にわたることがあるため、つい慢然と投与しがちであるが、少なくとも特異体質にもとづくアレルギー反応には十分、気をつけなくてはならない。多剤併用時に中毒症状が出現してきたときには本当に困惑するが、その場合、原因薬剤を検出するには LST (Lymphocyte Stimulation Test) が有用であろう。以上、症例を含めて抗てんかん薬の身体面における副作用の概略を述べてみる。

## はじめに

Dorland の医学辞典によると副作用 (side

\* Reichi INOUE 順天堂大学精神医学教室、  
助教授

\*\* Yutaka TANAHASHI, Takashi OKAZAKI  
同教室

effect) は、次のように記載されている。“薬剤や操作の、目的以外に起こってくる影響。薬剤による有害作用。とくに、その投与により、効能があると考えられていた以外の組織や器官に及ぼされる影響、有害作用。”

治療薬剤には抗てんかん薬に限らず、多少にかかわらず副作用を伴うものであるが、新しい

薬剤が開発されてくる段階には、多くの動物実験による急性、慢性の毒性の検討を経て第1相から第3相に至る臨床試験がある。すなわち、安全性についての確認が十分になされているはずだが（残念なことに、現在、使用されている多くの抗てんかん薬は、古く開発されたもので、今日のような、きびしいチェックを受けていない<sup>1)</sup>、ときに重篤な副作用がみられるのも事実である。これは、個人の耐性のちがいによるものが、まず考えられるが、各薬剤間の相互作用に基づくものや特異体質による予期せざるアレルギー反応によるものがあり、油断していると重篤な結果を招くこともあるので、十分に留意しなければならない。

Livingston<sup>2)</sup> は、その著書“てんかんの薬物療法”（1960）のなかで、理想的な抗痙攣剤とは、患者の生命をおびやかしたり、日常生活に支障をきたすような副作用を起こすことなく、すべての型のてんかん発作を止めるのに有効なものでなくてはならない。しかし、不幸にしてこんにち、このような抗てんかん薬はまだないと述べているが、現在においても、これは変わらないばかりか、発売中の薬剤に添付してある用法の説明書をも、副作用または使用上の注意として服薬時に起こりうる好ましからざる副作用について詳細に記されており、本来の効能や適応症の説明など二の次、三の次のように見受けられるほどである。因みに現在、日本において発売されている抗てんかん薬の用法説明書に付記されている副作用をまとめたのが表1である。この多彩な副作用をみると、あらためて、てんかんの治療について十分に慎重であらねばと思われるのである。

以下、われわれの臨床で遭遇した症例を紹介し、抗てんかん薬の身体面での副作用について、主要な文献を参考にしつつ述べてみたいと思う。

### I. 発現頻度

少し古くなるが、和田<sup>3)</sup> は1962年から1963

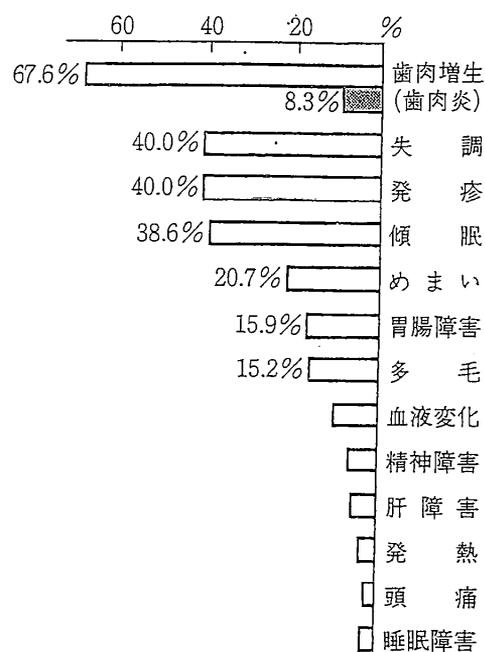


図 1. 抗てんかん剤の副作用 (回答 145)

年に、てんかん薬剤治療についてアンケート調査をおこない、全国145施設の回答をえている。それによると抗てんかん剤による中毒症状の発現率が65%であり、その副作用の内訳を図1のごとく示している。森<sup>4)</sup>も彼の“てんかん”の成書(1976)で、抗てんかん薬には、薬用量の範囲で、かなり高率(約2/3)に副作用がみられるとしている。われわれは順天堂大学医学部附属順天堂医院精神神経科に現在、通院中の患者で通院年数の長い患者から順に100人を選び出し retrospective に身体面での副作用につき調査した。通院年数は10年から26年、年齢は16歳から74歳で平均年齢は39歳、男55人、女45人、発作型は表2のごとくで、大発作が57例でもっとも多く、次で混合型24例が、これに続いている。使用薬剤は表3のごとく diphenylhydantoin の使用例がもっとも多く phenobarbital が76例とこれに続いている。結果は表4に示してある。歯肉増殖が51例にみられ、r-GTPの上昇が36例にみられている。表5は1981年1月から12月まで本院皮膚科外来を訪れた新患者5878名中、発疹の疑いで受診し薬疹と診断された90名の内訳である。新

表 1. 日本において発売中の抗てんかん薬に付記されている副作用

	精神神経系	消化器系	血液系	心血管系	泌尿生殖器系および眼	肝	腎	代謝内分泌系	皮膚	その他	
Phenobarbital フェノバル リナーゼン	ねむけ, 構音障害 眩暈, 知覚異常 頭痛, 運動失調 せん妄 昏迷 鈍重 精神機能低下	食欲不振	巨赤芽球性貧血 低カルシウム血症				蛋白尿	クル病 骨軟化症	発疹 猩紅熱様 麻疹様 中毒疹様 Stevens-Johnson (S-J) syndrome	ヘマトポルフ イリン尿 発熱	奇形児 (口唇裂, 口蓋裂) 新生児 出血傾向 呼吸抑制
Mephobarbital プロミナール	めまい, 頭痛 せん妄, 昏迷 鈍重, ねむけ 構音障害 知覚異常 運動失調 注意力, 集中力低下 反射運動能力低下 精神機能低下	食欲不振	巨赤芽球性貧血 低カルシウム血症			黄疸などの 肝障害	蛋白尿など の腎障害	クル病 骨軟化症 歯牙形成不全	発疹 猩紅熱様 麻疹様 中毒疹様 S-J syndrome	発熱 ヘマトポルフ イリン尿	奇形児 (口唇裂, 口蓋裂 etc) 新生児 出血傾向 呼吸抑制 禁断症状 (多動振戦 反射亢進, 過緊張)
Metharbital ゲモニール	ねむけ, めまい, 脱力 運動失調, せん妄 昏迷, 易怒性 神経過敏 言語障害 構音障害 知覚異常 精神機能低下	食欲不振	巨赤芽球性貧血 低カルシウム血症		複視		蛋白尿など の腎障害	クル病 骨軟化症 歯牙形成不全	発疹 猩紅熱様 麻疹様 中毒疹様 S-J syndrome	ヘマトポルフ イリン尿 口渇 胸部圧迫感	奇形児 新生児 出血傾向 呼吸抑制
Primidone マイソリン	ねむけ, めまい, 頭痛 倦怠感, 錯乱, 妄想 注意力, 集中力低下 反射運動能力低下 情動変化, 神経過敏 酩酊状態, 性格変化 記憶, 構音障害 運動失調	悪心 嘔吐	巨赤芽球性貧血 再生不良性貧血	心悸亢進	複視 眼振	肝機能異常	蛋白尿など の腎障害	クル病 骨軟化症 歯形成不全	発疹 猩紅熱様 麻疹様 中毒疹様 S-J syndrome	ヘマトポルフ イリン尿 流涎 免疫グロブリン異常 (Ig A, G)	奇形児 新生児 出血傾向 呼吸抑制 禁断症状
Phenytoin (Diphenylhy- dantoin) アレビアチン ヒダントール	めまい, 頭痛 不眠, 神経過敏 運動失調 注意力集中力低下 反射運動能力低下	悪心, 嘔吐 便秘	血小板減少 巨赤芽球性貧血, 顆粒球減少, 再生不良性貧血, 単球性白血病, 溶血性貧血		複視 眼振	黄疸などの 肝障害	蛋白尿など の腎障害	クル病 骨軟化症 歯牙形成不全	発疹 猩紅熱様 麻疹様 中毒疹様 S-J syndrome	SLE 様症状 歯肉増殖 発熱 多毛 間質性肺炎 免疫グロブリン異常	奇形児

Ethotoin アクセノン	運動失調 注意力, 集中力低下 反射運動能力低下 ねむけ, 頭痛 倦怠感, 不眠 不安, しびれ感	食欲不振 悪心, 嘔吐	巨赤芽球性貧血 白血球減少		複視 眼振			クル病 骨軟化症 歯牙形成不全	発疹 猩紅熱様 麻疹様 中毒疹様	発熱 舌のもつれ	奇形児
Trimethadione ミノ・アレビ アチン	ねむけ, めまい 頭痛, 倦怠感 神経過敏, 不眠 運動失調 性格変化	食欲不振 悪心, 嘔吐	血小板減少 白血球減少 汎血球減少 出血傾向 再生不良性貧血	血圧下降	羞明 複視 視覚障害	黄疸などの 肝障害	腎障害		発疹 S-J syndrome	SLE 様症状 体重減少 筋無力症 脱毛	奇形児
Ethosuximide エメサイド エピレオプチ マル ザロンチン	ねむけ, めまい 頭痛, 妄想 運動失調 注意力, 集中力低下 反射運動能力低下 抑うつ, 幻覚, 夜驚 焦躁多動, 攻撃性 多幸福感, 疲労感	食欲不振 悪心, 嘔吐 腹痛, 下痢 胃けいれん	白血球減少 好酸球増多 再生不良性貧血 汎血球減少 顆粒球減少		羞明				発疹 光線過敏症 S-J syndrome	SLE 様症状 吃逆	
Phenacemide フェナセマイ ド 「マルピー」	性格変化 抑うつ, せん妄 ねむけ, 不眠 注意力, 集中力低下 反射運動能力低下 倦怠感, めまい 頭痛, 筋肉痛 知覚異常	悪心, 嘔吐 腹痛	白血球減少症 再生不良性貧血 血小板減少症			肝障害	腎障害		発疹	発熱 体重減少	
Acetylphenet- uride クランポール	ねむけ, 運動失調 注意力, 集中力低下 反射運動能力低下 めまい, 頭痛, 不眠 倦怠感, 神経過敏 構音障害, 焦躁感 もうろう感, 不安	食欲不振 悪心	白血球減少 再生不良性貧血			黄疸などの 肝障害	腎障害	クル病 骨軟化症 歯牙形成不全	発疹		
Ethylphenace- mide フェネトライ ド	性格変化, 焦躁感 不快感, ねむけ 歩行失調, めまい 注意力, 集中力低下 反射運動能力低下 頭痛, 頭重 倦怠感, 耳鳴, 不眠	胃腸症状	白血球減少 再生不良性貧血	胸内圧迫感 血圧下降	尿失禁 複視 眼精疲労	肝障害	腎障害		発疹 色素沈着 顔色紅潮	発熱 口渇 全身リンパ節 腫脹 体重減少	

	精神神経系	消化器系	血液系	心血管系	泌尿生殖器系および眼	肝	腎	代謝内分泌系	皮膚	その他	
Carbamazepine テグレトール テレスミン	ねむけ, めまい 幻覚, ふらつき 注意力, 集中力低下 反射運動能力低下 頭痛, 脱力, 倦怠感 せん妄, 錯乱 興奮, 運動失調 振戦	食思不振 悪心, 嘔吐 便秘, 下痢	白血球減少 汎白血球減少 血小板減少 無顆粒細胞症 再生不良性貧血	刺激伝導障害 血栓塞栓症	調節障害 複視	黄疸等の 肝障害	蛋白尿	低ナトリウム血症 低浸透圧血症 尿中ナトリウム排泄量の増加 高張尿, けいれん意識障害を伴う SIADH	発疹 光線過敏症 S-J syndrome	SLE 様症状 発熱 口渇	
Acetazolamide ダイアモックス アイロパン	めまい, 頭痛 興奮, いらいら 知覚異常 うつ状態, 傾眠 精神錯乱 見当識障害 倦怠感	食欲不振 悪心, 嘔吐 下痢, 腹痛 便秘	無顆粒細胞症 血小板減少 白血球減少 溶血性貧血 骨髄機能低下		一過性近視		腎尿路結石 急性腎不全	代謝性アシドーシスなどの 電解質失調 高尿酸血症	発疹	発熱	
Sulthiame オスポロット	ねむけ, めまい 知覚異常 多発神経炎 運動失調 頭痛, 倦怠感 不眠	食欲不振 悪心, 嘔吐 便秘, 下痢	白血球減少 貧血				腎不全		発疹	舌のもつれ 体重減少 呼吸促進	
Clonazepam リボトリール ランドセン	ねむけ, ふらつき 運動失調, 不機嫌 脱力, 情動不安 興奮, 筋緊張低下 無気力, 構音障害 めまい, 不眠 頭痛, 頭重 もうろう感, 振戦 筋緊張亢進, 倦怠感 知覚異常	食欲不振 流涎, 悪心, 嘔吐 便秘, 下痢 えん下障害 口内炎, 口渇 食欲亢進 吃逆	貧血 白血球減少 血小板減少 好酸球増多		複視 尿失禁 排尿困難	GOT, GDT ALP の一 過性的上昇			発疹 顔面紅潮	依存性 禁断症状 耐性, 行動異常 嗜眠, 喘鳴, 咳 呼吸抑制 体重減少 いびき, 発熱 月経不順	奇形児 新生児 哺乳困難 嗜眠, 黄疸増強 筋緊張低下 禁断症状
Diazepam セルシン	ねむけ, ふらつき めまい, 歩行失調 頭痛, 失禁, 振戦 言語障害, 霧視 多幸症	悪心, 嘔吐 食欲不振 便秘, 口渇	顆粒球減少 白血球減少症	頻脈 血圧低下	複視	黄疸			過敏症状 (発疹)	依存性 禁断症状 呼吸抑制 浮腫	奇形児 新生児 哺乳困難 嗜眠 黄疸増強 筋緊張低下 禁断症状

Nitrazepam ベンザリン	ふらつき, 歩行失調 頭痛, 頭重感 めまい, 不安, 興奮 見当識障害 不機嫌, 不快感 多幸症, 倦怠感	食欲不振 便秘, 口喝 悪心, 嘔吐 下痢		血圧低下 徐脈	夜尿, 頻尿	黄疸			過敏症状 (発疹)	依存性 禁断症状 呼吸抑制 CO <sub>2</sub> ナルコー シス 発熱 気道分泌過多 嚥下障害	奇形児 新生児 哺乳困難 嗜眠 黄疸増強 筋緊張低下 禁断症状
Sobium Valproate デパケン	傾眠, 失調 めまい, 頭痛, 不眠 不穏, 感覚変化 倦怠感	悪心, 嘔吐 食欲不振 胃部不快感 便秘, 肺炎 口内炎	白血球減少 血小板減少		視覚異常 夜尿	黄疸 GOT, GPT 上昇			発疹	鼻血 脱毛	
GABA アポガンマー ガンマロン	不眠	悪心, 便秘 食欲不振 下痢									
GABOB アミノキサン ガミベタール	眠気	食欲不振									



表 6. LST で検出された薬剤過敏性肝障害の起因薬剤

向精神薬 (眠剤, 抗パー剤を含む)	72.3—78.3 (N=318) No of Cases	78.4—81.2 (N=444) No of Cases	(N=762) Total
Diazepam	3	7	10
Chlorpromazine	5	1	6
Nitrazepam	3	2	5
Amitriptyline	3	1	4
Estazolam	1	3	4
Oxazolam	2	2	4
Chlordiazepoxide	1	1	2
Meprobamate	1	0	1
Perphenazine	0	1	1
Amobarbital	0	1	1
Pentobarbital	0	1	1
L-Dopa	0	1	1
	19 (6.0%)	21 (4.7%)	40 (5.2%)
抗 癌 薬 剤 (抗てんかん薬)			
Diphenylhydantoin	15	9	24
Phenobarbital	3	4	7
Hydantol F (DPH か PB か不明)	0	6	6
Primidon	2	2	4
Carbamazepine	1	1	2
Sodium Valproate	0	1	1
	21 (6.6%)	23 (5.2%)	44 (5.8%)

患者のうち 1.5%程度であるが、三番目に抗てんかん薬による薬疹がみられている。しかし一番目の消炎鎮痛解熱剤、市販感冒薬など使用頻度の高い薬剤と比べると使用頻度ははるかに低い抗てんかん薬が三番目に位置しているのは驚くべきことと思われる。また薬剤による過敏性肝障害が疑われ、本院消化器内科で LST (Lymphocyte Stimulation Test) (リンパ球刺激試験) で起因薬剤を確認したのは 1972 年 3 月から 1981 年 2 月まで計 762 例あるが、抗てんかん薬は 44 例で 5.8%をしめており、その内訳は表 6 のごとくであり向精神薬 (眠剤, 抗パーキンソン剤を含む) の 5.2%を上まわり、なかでも diphenylhydantoin によるものが多

いことを示している<sup>5), 6)</sup>。

## II. 症 例

### 症例 1 K.N. 43 歳 男

家族歴, 既往歴に特記すべきものはない。1980 年 7 月 (32 歳), 突然, 大きな声を発しながら意識喪失をきたす発作で発症。1981 年 1 月, 発作頻度が増し 1 日に 7, 8 回みられるようになった。また, フォークリフトの運転をしているが, 以前より物にぶつかることが多くなり上司にすすめられ, 精査, 加療の目的で 3 月 13 日, 某病院に入院した。phenobarbital, carbamazepine による治療が開始されたが,

全身に発疹が出現，肝機能障害も認められたとのことで diphenylhydantoin 300 mg, sodium valproate 600 mg, diazepam 6 mg に変更された。発疹，肝障害は改善されたものの，てんかん発作は抑制されないため，われわれの許に紹介され，6月27日に受診された。脳波検査では，左側頭部に陰性棘波が頻発したが，CT検査では，とくに異常は見出されていない。発作抑制のために現行の薬物に primidone 500 mg を併用したところ，1回目の服用から約2時間後に羞明，顔面の熱感，38°C の発熱がみられ，肘部，胸部などに境界明瞭な大小の円形紅斑を生じ掻痒感を訴えた。このため primidone の服用をただちに中止し，抗ヒスタミン剤内服，ステロイド剤外用による治療を行い，約10日の経過で肘部，上眼瞼部に色素沈着を残して治癒した。その後 sulthiame 150 mg, diphenylhydantoin 300 mg, sodium valproate 1200 mg, diazepam 10 mg による治療で発作は軽減しているが不完全抑制の状態ですら週に2回ほどの意識減損発作が繰り返されている。受診時と primidone 投与により発疹が出現したときの血液検査の結果は，ともに肝機能検査では  $\gamma$ -GTP の上昇がみられたが，他に肝障害を示唆するものはみられず，血液所見では2回目の検査で軽度の eosinophilia が認められる。おそらく phenobarbital についても同様の反応があったのではないかと推測されるが，今回は明らかに primidone による特異的過敏反応によるものと考えられる。

#### 症例2 S. W. 64歳 女

家族歴に特記すべきものはない。既往歴としては，12歳のときに髄膜炎に罹患し40°Cの発熱をみたときに痙攣発作を起こしたという。

1967年11月(49歳)より1日に4,5回，目の前が暗くなる感じがし，2,3秒意識を喪失する発作が起こるようになった。某医にて脳波検査を受け，diphenylhydantoin の投与を受け，発作はほとんどみられなくなったが，1969

年6月ごろから1日2回ほど頭が重くなったあと意識が喪失する発作を起こすようになった。このため9月2日，本院を受診。当時の脳波所見では右あるいは左側頭部に陰性棘波あるいは鋭波がみられている。diphenylhydantoin, carbamazepine, mephobarbital, primidone による治療で発作は抑制されていたが，1978年後半より服薬が不規則になったり過労が続くと週に1,2回の発作が起こるようになった。発作抑制と1974年末より指摘されていた高 Alkaline phosphatase (ALP) 血症の精査のため1979年1月17日から2月26日まで当科に入院した。なお，高 ALP 血症については1978年4月に当院消化器内科を受診し“Drug induced Hepatic Disorder”の診断を受け Lymphocyte Stimulation Test (LST) (リンパ球刺激試験) による原因薬剤の検索を行ったところ carbamazepine と primidone が陽性となり sulthiame と nitrazepam に変更されたが ALP 高値は続いていたのである。

#### 入院経過概要

1. てんかん発作は diphenylhydantoin と sodium valproate により抑制された。
2. 高 ALP 血症については ICG 試験，DIC 腎機能検査により肝—腎機能に問題なく ALP アイソザイムでは ALP 3 が ALP 2 より増加しており，また低 Ca 血症を認めたことから骨性の高 ALP 血症が，もっとも疑われた。なお2月19日に施行された LST では diphenylhydantoin が372%と陽性，carbamazepine が168%と陰性であった。この症例では diphenylhydantoin の長期服薬による骨性の高 ALP 血症が疑われた。

#### 症例3 K. T. 29歳 男

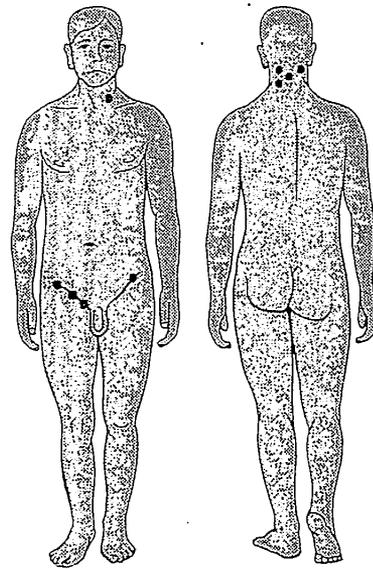
家族歴，既往歴に特記すべきものなし。1979年(27歳)，自動車の運転中に意識減損発作を起こし塀に衝突した。その後ときどき運動停止発作 (arrest of motion) があり，会社の同僚にすすめられて近医(内科)を受診した。内科

的には異常なしといわれたが、1980年5月の脳波で、傾眠期に左または右前、中側頭部、前頭極に陰性小棘波が反復出現したため当科に紹介された。初診時一般検査に異常所見なくCATでも、とくに占位性病変はみられなかった。精神運動発作が疑われ5月22日より carbamazepine 600 mg/d を投与したところ、めまい感やふらつきが出現したため5月27日より400 mg/d に減量した。6月4、5日ごろより咽頭痛など感冒様の症状が出現したため市販の感冒薬 AB-PC 1g/d を服用したところ6月13日より全身に発疹が出現、紅皮症様の局面を呈した。当院皮膚科にて AB-PC または carbamazepine による薬疹が疑われ、7月4日入院となった。

#### 入院経過概要

ほぼ全身に紅斑、落屑が認められ掻痒感あり、両耳介後部、左鎖骨上部、両ソケイ部(右>左)のリンパ節腫脹、咽頭の発赤腫脹(図2)。胸部X線撮影、心電図には異常なし。血液像は入院時は正常であったが、第6病日に N/L 比が逆転しリンパ球が64%を占めたが、その後、再び正常化している。肝機能は GOT, GPT, LAP,  $\gamma$ -GTP が軽度上昇所見を示した。入院後ステロイド剤の内服および外用、抗ヒスタミン剤の内服により、1週間の経過で皮膚症状は軽快した。入院後は carbamazepine を中止していたが、意識減損発作が出現したため7月20日より2日間、carbamazepine 計800 mg を内服したところ、21日夜方、発熱とともに浮腫、紅斑が出現した。7月22日よりステロイド剤が点滴された。7月25日には皮膚症状が軽快し肝機能も、ほぼ正常化したため8月1日退院となった。

発熱、浮腫、紅斑、リンパ節腫脹など carbamazepine による血清病様の過敏反応と考えられる。なお LST では AB-PC 248%, carbamazepine 258%とともに陽性を示した。



■ Erythema, Desquamation

● Lymphadenia

図 2.

### III. 副作用の出現様式

さて、副作用の出現を臨床的に次のように分けて考察することが可能である。

- 1) 過剰投与にもとづく副作用
- 2) 他剤との相互作用にもとづく副作用
- 3) 主としてアレルギー反応にもとづく急性過敏反応と特異体質にもとづく副作用

投与された抗てんかん薬が、有効に働いているかどうかをみるのに、今日では血中濃度を測定し、それぞれの至適濃度に達しているか否かをモニターすることが有用なものとされている。投与された抗てんかん薬が薬効を現わすためには血中に移行し、そこで血液を構成している蛋白と結合して (ethosuximide; ETH (ESM) は結合しない) 結合型の薬物として血中に存在するものと結合しないで血中に存在する遊離型の薬物とにわかれ、遊離型の薬物が有効成分として薬効を現わすと考えられているが、普通、血中濃度として測定されるものは、この両方の総和としてでてくるということを知っておくことは重要である。すなわち結合の割合が身体環

境の変化によって変って来たりすることがあるからである。たとえば diphenylhydantoin; DPH の場合、腎不全の結果、尿毒症が起こると蛋白結合の割合が低くなり、遊離型の DPH が増えてくることが知られている。DPH の血中濃度すなわち結合型と遊離型の総和が同じであっても DPH の急性中毒症状が出現する。ある患者では DPH の蛋白結合の割合が普通の場合より高くなる場合があり、この際、血中濃度がいわゆる至適レベルを保っていても遊離型の割合が低いいため、てんかん発作を抑制することができず服薬量をまして遊離型の薬物濃度が至適レベルに達すると発作はとまるが、そのときの DPH の総血中濃度は、いわゆる治療有効濃度より著しく高目になるということなどである。また primidone; PRM の代謝産物は phenobarbital; PHB (PB) であり PRM と PHB を併用すると PHB の血中濃度が上昇し PHB の中毒症状が起こるのは、よく知られていることである。さらに薬物は体内で分解されるが、肝の酵素の量に限りがあるからだと説明されているが DPH を増量しているときに、ある量から急に血中濃度が上昇し中毒症状を起こすことがある。すなわち個人差はあるが服薬量と血中濃度はかならずしも平行しないのである。また carbamazepine; CBZ のように長期服用していると肝の酵素の量がふえて血中濃度が下り、これは自己誘導作用といわれている<sup>7)~10)</sup>。

### 1. 過剰投与の副作用

これらのことを前提において過剰投与の際の副作用についてのべてみよう。これらは、いずれも減量により消失する可逆的な副作用である<sup>11)</sup>。

- ① 眠気：どの薬剤でも起こりうるが、とくに PHB, PRM, CBZ などで見られる。
- ② ふらつき、失調：どの薬剤でも起こりうるが、とくに DPH。
- ③ めまい、頭痛：どの薬剤でも起こりうるが、とくに acetazolamide; AZM, DPH,

PRM, clonazepam; CLO (CZP), trimethadione; TMD, CBZ。

- ④ 構音障害：どの薬剤でも起こりうるが、とくに PRM, PHB, まれに DPH。
  - ⑤ 吐気、嘔吐：どの薬剤でも起こりうるが、とくに DPH, AZM, CBZ (個体差あり)。
  - ⑥ 月経障害、インポテンツ、不眠、瘙癢症、異常感覚：どの薬剤でも起こりうるが、個体の反応性と過剰投与による。
- 以下 PHB, DPH, CBZ, PRM, CLO, VPA に限ってみると<sup>12)</sup>,
- ⑦ 嗜眠：PHB, DPH, CBZ, ETH, CLO
  - ⑧ 集中力障害：DPH (16  $\mu\text{g}/\text{ml}$ <), CBZ, CLO, VPA
  - ⑨ 発作の増加：DPH (35  $\mu\text{g}/\text{ml}$ <), CBZ (9  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ), ETH+CLO (atonic-akinetic seizure), CLO+VPA (absence seizure)
  - ⑩ 運動緩徐：DPH (多くは他剤と併用時)
  - ⑪ 振戦：DPH, CBZ, CLO, VPA
  - ⑫ 眼球振盪：PHB, DPH, CBZ, PRM, CLO
  - ⑬ 眼球運動障害：CBZ
  - ⑭ 複視：DPH, CBZ, PRM, CLO
  - ⑮ しゃっくり：ETH

### 2. 他剤との相互作用にもとづく副作用<sup>13)~17)</sup>

#### ① DPH について

抗ヒスタミン剤は DPH の吸収を半分以下に下げることが知られている。風邪をひいたりしたときに抗ヒスタミン剤の入っている風邪薬を服用していると2,3日のんでいるうちに、てんかん発作が起こる場合があると Daly (1980)<sup>8)</sup> は指摘している。喘息発作のため teophyllin を服用したとき濃度を下げる。PHB は濃度を下げるが、ときには上昇させるという。これは PHB が DPH の代謝を抑制するとともに酵素誘導を起こして代謝を促進するという相反する作用を有するためとされているが、PHB を併用している患

者と DPH 単独服用患者の血中濃度は一見差が認められなくなるという。ただし併用しているときに PHB をきると DPH の濃度が上昇する。

#### ② PRM について

DPH (一定しない), CBZ, CLO ともに上昇させる。AZM, VPA (長期) は下降させる。

#### ③ PHB について

DPH (一定しない), CBZ, VPA は濃度を上昇させる。

#### ④ CBZ について

PHB, DPH, PRM, VPA, CLO は濃度を下降させる。

### 3. 特異体質にもとづく急性過敏反応と慢性症状

以下 Svoboda (1979)<sup>18)</sup> の見解を中心に紹介してみよう。

#### a. 急性過敏反応

以前、同種の薬剤が投与されていたとき服薬後、数分から数時間後に起こることがあるが、アナフィラキシー反応は、通常服薬を始めてから数時間から数日中に始まる。この反応は、早く起これば起こるほど重症である。患者はいらして不安になり顔面は蒼白になる場合もあるが紅潮する場合もあり、浮腫状を呈し、あたかも喘息発作のような呼吸困難を起こし、脈搏は増加するにもかかわらず血圧は低下してくる。しばしば赤い斑点とじん麻疹が突発する。意識障害を起こし意識喪失を起こすこともある。

#### b. 血清病様の過敏反応

服薬後、2週間から3週間以上たって起こってくる。三つの型に分けられ、基本型と思われるものは、しばしば薬物熱 (drug fever) といわれるもので、服薬により原因不明の発熱と傾眠、軽い意識混濁をともなう。軽度のリンパ腺の腫脹と発疹がみられ、血液、肝、腎のアレルギー反応が、しばしばみられる。偽リンパ腫症候群 (Pseudo-Lymphoma Syndrome) といわれるものは barbiturate を除く、あらゆる抗痙攣

剤でみられるが、基本型の症状に加えて、明瞭なリンパ腫、肝、脾の腫大がみられる。関節痛をともなうこと多く、初期には伝染性単核細胞増加症やリンパ節の腫瘍が疑われる。さらに重症なものは、偽リウマチ性とか偽膠原病性症候群 (Pseudo-Rheumatoid or Pseudo-collagen Disorder Syndrome) といわれるもので、上述の症状に加えて関節は柔かく腫脹し熱感や痛みをとめない、多彩な皮膚の発疹が鼻根から頬にかけて蝶の形で出現し、腎を含む全身の血管の炎症性変化が、しばしば起こり、あたかも紅斑性狼蒼 (SLE)、結節性関節炎、リウマチ性関節炎のようにみえることからリウマチ性疾患と誤診される。

遅発性全身性反応：どの時期にも起こりうるが、通常は服薬後1、2週間後で、アレルギー反応は皮膚、血液、肝、腎におよび、過敏性反応と考えられる。初期の反応は服薬後3週間目の検査でみることができる。

発疹：どの薬剤でも起こりうるが、発疹の種類や重症度はさまざまである。たいていは服薬後10日以上たって起こるが、主として麻疹様で観察していて増悪しなければ服薬を中止する必要もないし抗ヒスタミン剤を用いる必要もない。治療しないで消えていくことが多い。赤い斑点とがじん麻疹のような、少しく重症な発疹は通常、抗ヒスタミン剤で治療する。皮膚が鱗屑状に落屑したり水包形成がみられたり、とくに眼瞼粘膜、口腔、性器にも起こるようであれば危険なので薬剤を中止して強力な治療を行うべきである。

血液反応：薬剤アレルギーは骨髄における血液組織の産生を抑制する。アレルギー反応は血流中の細胞にもおよび破壊する。白血球減少症や好中球減少症や、もっと重症な無顆粒細胞症は白血球が破壊されたり産生されなくなったりしていることを指摘している。感染に対する低抗性は減り、しばしば口中に潰瘍が発生する。赤血球の産生低下や出血、血流中の赤血球の早期破壊などのため貧血がみられる。血小板減少

症もみられるが汎血球減少症は、このような重度のアレルギー反応のときに、しばしば起こる。易疲労性は亢進し顔色は白く出血傾向を示し、瘡ができやすく感染しやすい。このような症状は服薬後7日後に始まるが普通は、もっと遅く経過も長い。

薬剤性肝炎：肝におけるアレルギー反応は肝細胞、胆道のいずれにも現れる。障害された肝機能は肝の酵素の上昇や血液凝固因子の低下による出血素因として示される。ただし新しい薬剤を用いたときは肝酵素は、しばしば一過性に上昇する。臨床的には肝腫大と黄疸を示す。

腎：アレルギー性のネフローゼや腎症状は蛋白漏出による尿蛋白の出現と血中蛋白の欠乏をひきおこす。この結果、浮腫が顔面、手、下肢などにみられる。尿中には蛋白のほか、多数の赤血球もみられ腎機能は低下する。

### c. 特異体質による副作用

この反応は予期せざる反応で、わずらわしいが、ときに危険なこともある。薬剤のつよさと関連する傾向はあるが中毒との直接の関連性はない。通常服薬後すぐに現れるが長期にわたり徐々に出現してくる場合もある。服薬とともに始まった反応は持続するが、体が薬剤になれると1, 2か月でうすれていくこともある。主な症状は精神症状、神経症状、眼、胃などにみられる身体症状にわけられる。

精神症状：多動、情緒不安定、慢性期で知的低下などであるが、別項を参照。

神経症状：患者によっては血中濃度が正常か低目であっても起こりうる。これは特異体質によるものでPMDでは、とくにこの傾向がみられるが身体の奇妙な痙攣や動作がDPHや、おそらくCBZの併用などで出現する。CBZ、CLOは、めまいやふらつきを起し頭痛、頭重などもみられる。可能ならば薬剤を減量する。

他の身体症状：DPHによる美容上の問題は若い子女にとっては、発作より障害になることがある。DPH服用後2, 3か月で始まるがDPHを服用しているかぎり持続する。顔の皮

膚が、あらくなり毛深くなる。歯肉が腫脹してきて、とくに歯の手入れが悪かったり子どもで歯の矯正をしたりしていると、なおさらである。歯の手入れがよければ改善しうるし腫脹した歯肉は、必要ならば歯科医で切除することもできる。とくにCBZ、TMDやETSを服用している患者は眼の症状を訴える。まぶしくて、はっきり物がみえないとか夜になるとみえなくなるなどである。日中、色目鏡を用うこともよいが、1, 2か月後には症状は消える。胃腸管系における特異反応も、しばしばみられる。とくに小発作の薬剤ETS、TMDなどである。最初の1か月位はシャックリが出やすかったりPMDなどは食欲が低下し嘔吐が起こることもある。DPHのような薬剤は胃を刺戟し腹痛や吐気また、しばしば嘔吐を起す。このような場合、多少、薬物の吸収をおとすが食事中に服薬させることにより、これらの反応をへらすことができる。制酸剤は胃の刺戟をおさえるが薬剤の吸収を妨げる。なお慢性の障害として多くの抗てんかん薬は葉酸やビタミンB<sub>12</sub>の代謝を阻害することが知られている。葉酸はヘモグロビンの合成に関与しているので長期にわたる抗てんかん薬の服用は葉酸欠乏症を起し貧血や神経系の障害をひきおこす場合がある。またDPHは、長期服用しているとビタミンDの代謝を阻害し間接的にカルシウム代謝に影響をおよぼし骨に変化があらわれる場合もある。

### おわりに

抗てんかん薬の副作用の文献をJOIS (Jicst Online Information System) で調べたところ1976年から1981年までのあいだの830の文献が提出された。まさに枚挙にいとまがないくらい、副作用の報告がなされているといえよう。この小論では、とても網羅しきれず、少しでもそれを補う意味でFerriss (1978)<sup>12)</sup>の主な抗てんかん薬の副作用と、その処置について手際よくまとめられた一覧表をつけた(表7-1, 2)。

表 7-1. 主な抗痙攣剤の比較的良性で、あるいは可逆的な副作用  
(d : 薬量依存 i : 特異体質 l : 長期投与 R : 減量 D : 投薬中止 O : 治療続行)

	PHB	DPH	CBZ	PRM	ETH	CLO	VPA	Type	処 置
神経系									
傾 眠	1	+	3	2	+	+	5	d, i (2)	減(5), 止
嗜眠と fatigue (疲労)	+	+	3	+	+	+		d	減
集中力ならびに注意力の障害		4	6			6	6		減
性格変化		+	+	7		7		d, i	減, 止
易怒性	+	+		+		+		i	減, 止
焦燥あるいは多幸	焦燥	焦燥			多幸	焦燥, 多幸		i	減, 止
多動	8			+				i	止
発作の増加		9	10		11	11, 12	12	d	減, 13
めまい		+	3	+	+	+		d	減O
失 調	+	+	+	2		14		d, i	減, 止(15)
構語障害	+	+	+			+			減
運動緩徐		16						d (16)	減, 止
手指振戦	+	+	+			+	+	d	減
眼球振盪		+	+	+		+		d	減
眼球運動障害			+					d	減
複 視		+	+	+		+		d	減
シャックリ					+			d	
吐気 (ならびに嘔吐)		17	+	2	+		18	i	減, 17, 18
無食欲					+		+	i	
過度の口渇						+		i	
体重増加							+		

- 1) 初期に現れることが多く、減量により2週間以内に軽減する。
- 2) 服用後1~2時間で起こるが初期投与量を少なめにし、就寝前に投与するか。  
PHBをはじめに試みるにより防げる場合がある。
- 3) Water intoxication syndrome による可能性がある。(Smith et al., 1977; Henry & Lawson 1977)
- 4) DPH の血中濃度が 19 µg/ml 以上になったとき。(Henry et al., 1977)
- 5) VPA を加えると PHB の血中濃度が上昇するので PHB の用量を下げる。
- 6) 通常は向精神作用を示すが、重度のてんかん者には CLO と VPA を併用すると心理学的評価は低下する。  
(Sommerbeck et al., 1977)
- 7) ときには妄想が現れる。(Masland, 1975)
- 8) とくに子供とあるいは精神遅滞の患者にみられる。
- 9) DPH の血中濃度が、35 µg/ml を上まわったとき。(Troupin & Ojemann, 1975)
- 10) 通常 9 µg/ml 以上の高濃度を示すとき。(Troupin & Ojemann, 1975)
- 11) ETH と CLO の併用は強直-間代痙攣を惹起す。  
CLD に筋緊張喪失-無動発作を惹起する。
- 12) CLO と VPA の併用は持続的なアブサシス発作を惹起する場合がある。(absence status.)
- 13) 第2, 第3の薬を併用後の短期間での発作の増加は薬物の相互作用を反映している場合がある。  
以前の治療閾値よりも低い濃度で与えよ。使用にあたりすべての薬の血中濃度を調べよ。
- 14) Sjo et al., 1975 を参照のこと。
- 15) もし失調が血中濃度が治療閾値の中ごろまできてもすみやかに消えなければ原因となる薬剤を中止せよ。
- 16) おそらく DPH が他の薬剤と併用されているとき：まれにだが多動-あるいはジスキネジア。
- 17) 食後あるいは食事中に服薬する。
- 18) Kutl & Penry, 1974 をみよ。炭酸飲料をさける。

表 7-1. つづき

	PHB	DPH	CBZ	PRM	ETH	CLO	VPA	Type	処 置
皮膚, 口腔 (過敏症状参照)									
歯肉増殖		+						l, i	19
(皮膚の) 粗嚙化		+						l, i	20
多毛症		+				+		i	20
ちぢれ……光沢のある髪							+		
脱毛症				+		+	+		
流涎過多, 気管分泌過多						+			

19) 歯肉切除, そのあと口中の衛生管理で再発をおくらせることができる。(Aarli, 1977)

20) 非可逆性。

血液系									
貧血 (巨大赤芽球性, 大赤血球性)	+	+		+				i	21
(形成不全性)									22
白血球減少症		+						i	減, 止23
骨軟化症 (低血清 Ca, P)	+	+	+					.I	24
アルカリフォスファターゼの上昇	25	+	+			+			25
血清 SGOT, SGPT の上昇		+	26			+	+	i	止, O (26)

21) 葉酸にて治療。

22) 葉酸を試みよ (一人の患者は回復した) (Germand & Scholer, 1968), しかしたえず監視し, もし改善されなければ Vitamin D を試みよ。

23) おそらく一過性。

24) Vitamin D<sub>2</sub> で治療。(Liakakos et al., 1975)

26) もしこれが唯一の異常性であり, ごくわずかの上昇であれば CBZ の一過性の影響かどうかを知るためにくりかえし測定せよ。

過敏症状									27.
発疹 (麻疹様, 斑状丘疹性, 紅斑性)	+	+	+	+					
ならびに, あるいは搔痒症性)	29	30	30	30	30				止, O (28)
頭痛, 発熱	+	+	+	+	+				止, 27

27) 医療行為をとるかとならないかは臨床上の重篤度ならびに予後の判断と変化を監視しうる医師の判断力に依存する。

28) 軽症では十分な監視下で継続しうる。発疹は消える場合がある。もし投薬が中止されればのちに再投与しても発疹は起こらないだろう。

29) Almeyda ら, 1972 を参照。

30) 注: 重症は過敏性症状に対しては強力な救急医療と薬物の中断を必要とする。その間発作の再発を防ぐために diazepam の静注や他剤を投与する。

表 7-2. 主な抗痙攣剤の重症で、あるいは非可逆的な副作用

	PHB	DPH	CBZ	PRM	ETH	CLO	VPA	反応型とまたは処置
過敏症状	1	1	1	1	1	1	1 ?	止, 2
剥脱性皮膚炎, 発熱		+						
リンパ節症, 肝脾腫大症		+						
Stevens-Johnson syndrome		+			+			
多形紅斑								止
紅斑性狼瘡症群		+		+	+			
原発性肺ぞう炎			4					
血液系 (表 7-1 を参照)								
再生不良性貧血		5	6					止
顆粒球減少症			+		7			止
白血球減少症		+	8					d
血小板減少症, 紫斑	9			5		9	10	d
赤血球形成不全		5						
新生児の出血	+	+		+	+			
過敏症状群	1	1	1	1	1	1	1 ?	止, 2
リンパ網内系								
リンパ節症	+	11						止
リンパ腫	+	12						止
肝性								
肝炎	13		14				10	止
肝毒性のつよく疑われるもの	14							

- 1) 重症な過敏反応は VPA では報告されていないが、すべての薬剤で起こりうる頻度の高い薬剤と反応がこの項でとりあげられた。
- 2) Almeyda & Levantine, 1972 を参照。
- 3) 急性度, 重度により Steroid や抗ヒスタミン剤, 呼吸確保や他の救急措置保存的方法など。
- 4) 有害な全身性の反応の一部として。
- 5) わずか 1 例だが単剤使用で報告されている。
- 6) 数例だが明らかに CBZ と関連して起こっている (Pisciotta, 1977); 11 例が Tic doloureux に対して投与され, 8 例が死亡, てんかんに投与された 4 例中 2 例が死亡した (Rodin et al., 1974)。年長だと重症になりやすい (Donaldson & Graham, 1965)。
- 7) Spittler, 1974 を参照
- 8) 表 7-1 の 19) の項をみよ。注: 用量に確実に依存しない。ただし 4000/curnm 以下になったり, 他の血液所見の異常を伴うときは中止する。
- 9) まれである。(Veal & Hogarth, 1975)
- 10) ビールスあるいは他の疾患と合併して起こる。(Jeavons, 1977)
- 11) 発疹, 発熱などと一緒に起こるが, これのみのこともある。
- 12) 薬剤を中止しても引き続きのこったり, 中止後に現れることもある。
- 13) 通常は他の過敏反応の症状と一緒にみられる。
- 14) Zucker ら, 1977 を参照。表 7-1 の 21 をみよ。

表 7-2. つづき

	PHB	DPH	CBZ	PRM	ETH	CLO	VPA	反応型とまたは処置
神経系								
脳症 15	+	18	16		17			d, i (18)減
昏睡	+	+				19		d, 減, 止
めまい	+	+	20					d, 減
せん妄	+	+			21	19		d, 減
精神病	22	+		+	+			d, i, 減
発作		+	+		23	24		d
神経学的症状		+						d, i 減
ジスキネジア		+			26			24
痴呆		+						d 減
末梢性神経障害		27						d, i, 1

15) 記載されている症状のいくつかまたはすべてがみられるが、加えて表 7-1 の多くの症状がみられる。  
脳波では徐波ときに発作波がみられる。

16) Smoot & Wood, 1976 を参照。

17) Fischer ら, 1965 を参照。

18) DPH の症例では特異体質のように思われる。(Ambrosetto et al. 1977)

19) Welch ら, 1977 を参照。急性せん妄状態から昏睡に移行する、強力な治療を要する。

20) Umeda & Sakata, 1977 を参照。

21) ほとんどが成人例である。(Smoot & Wood, 1976)

22) ポルフィリアの可能性が考慮される。

23) ETH 単独使用, CLO でも可能性はあるが、強直-間代痙攣の既往をもつ患者。この小発作の治療をおこなっているときに誘発される。

24) 改善されて1か月以上たってから墜落発作 (drop seizure) が起こることがある。(Masland, 1975)

25) 失調や、まれには choreoathetosis も含まれる。そして以前よりある、わずかな神経学的異常性があらわとなる。(Lundorf & Lund, 1977)

26) 突然に発症する, diphenhydramine IV が有効。(Kirschberg, 1975)

27) 通常は長期加療後だが徐々に現れる。(Lovelac & Horwitz, 1968 を参照)

代謝性, その他まれなもの								
急性間歇性ポルフィリア	+			+				止 (28)
骨粗鬆症, 低 Ca 血症	+	+		+				(29, 1)
低ナトリウム血症, 抗利尿ホルモン 不適合分泌症候群			30					d
下垂体ならびに副腎に対する作用		+					31	
睾丸萎縮								
高血糖		+						
低い PBI (血清蛋白結合ヨウ素)		+						
増加した ceruloplasmin		+						
心不整脈		+	32					
患者の新生児の出血	+			+	+			
催奇性 (33)		+						

28) 注: 発作抑制には bromides diazepam, clonazepam VPA など。

29) 一剤よりも多剤併用時に起こる。

30) Smith ら, 1977, Henry ら, 1977 を参照。

31) 動物実験ではみられるので患者についても留意。

32) 他の三環系薬物でもみられる。(Beerman et al., 1975; Dahlquist et al., 1977)

33) 注: できるだけ単剤で。妊娠 20~40 日の間は可能なかぎり低い血中濃度で。

これは実際の臨床で手許において、きわめて有用だと筆者らが感じているからである。いずれにせよ、てんかんに対する薬物療法は長期にわたるため、とくに難治性てんかんの場合には、その併害を苦慮しつつも多剤併用におちいってしまう。抗てんかん薬の血中濃度については、とくに他剤との相互作用について相反する結果の報告もみられ、なお今後の問題として慎重に考慮し検討される必要がある。また薬剤性肝障害が関連してくるような副作用がみられる場合に多剤併用の場合には、しばしば困惑するが、その責任薬剤の検出には、淋巴球刺戟試験 (LST)<sup>19)</sup> が有用ではないかと考えられる。

#### 文 献

- 1) Krall, R. L., Penry, J. K., Kupferberg, H. J. & Swinyard F. A. : Antiepileptic Drug Development: 1. History and a Program for Progress, *Epilepsia*, 19(4); 393~408, 1978.
- 2) Livingston S.; 森 昭胤, 六川二郎, 奥 謙訳: てんかんの薬物療法, 医歯薬出版, 1972.
- 3) 和田豊治編: てんかん学, 医学書院, 1964.
- 4) 森 温理: てんかん, 医学図書出版, 1976.
- 5) 斉藤英二, 北見啓之: Estazolam による薬剤過敏性肝障害の1例, *精神医学*, 21(4); 427~429, 1979.
- 6) 斉藤英二: Haloperidol による薬剤性肝障害の一例, 東京精神医学懇話会第一回学術集会, 1981・3.
- 7) 清野昌一, 宮本侃治: てんかんの薬物療法; 織田敏次, 阿部 裕, 中川昌一, 滝島 任, 堀内淑彦, 鎮目和夫, 古川俊久, 祖父江逸郎, 内野治之, 尾前照雄 編集: てんかん, 永井書店, 1980.
- 8) Daly, D. D. : 抗てんかん薬の効果と副作用; J. A. Wada 編; 清野昌一, 駒井澄也訳: てんかん, 創造出版, 1980.
- 9) Rodin, E. A. : 最新の治療の現状とその理解; 国立療養所静岡東病院医局訳: てんかんの軌跡, 日本てんかん協会, 1982.
- 10) 小林健一: 抗てんかん薬の副作用; 原 俊夫, 平井富雄, 福山幸夫編, てんかんの臨床と理論, 医学書院.
- 11) 和田豊治: 臨床てんかん学, 金原出版, 1972.
- 12) Ferris, G. S. : Management of Drug Reactions and Toxicity; (ed.) Ferris G. S. : Treatment of Epilepsy Today, Medical Economics Company, 1978.
- 13) 玉井 充: 抗てんかん剤について (副作用を中心に); 日本医師会編: 日本医師会医学講座, 金原出版, 1976.
- 14) Richens, A. : Clinical Pharmacology and Medical Treatment; (ed.) Laidlaw, J., A. Richens: A Textbook of Epilepsy, Churchill Livingstone, 1976.
- 15) 渡辺一功: 抗けいれん剤, *小児医学*, 12(2); 236~265, 1979.
- 16) 大田卓生, 中根允文, 高橋 良: 抗てんかん薬 Penytoin (PHT), Phenobarbital (PB), Carbamazepine (CBZ) の薬物間相互作用の検討, 脳と発達, 515~524, 1979.
- 17) 武田明夫: 抗てんかん薬の副作用; 織田敏次 編: てんかん, 永井書店, 1980.
- 18) Svoboda, W. B. : LEARNING ABOUT EPILEPSY, University Park Press, 1979.
- 19) 浪久利彦, 山田隆治, 山口毅一: 薬剤性肝障害の診断, *内科*, 39(3); 395~399, 1977.

編集企画 / 長谷川和夫

序 説 / 長谷川和夫  
 老年期痴呆の神経病理 / 石井 毅  
 脳血管性痴呆の病理 / 朝長正徳  
 Pick 病の神経病理 / 三好功峰  
 老年痴呆の生化学 / 西村 健  
 老年期痴呆の脳波学的研究 / 宮坂松衛ほか  
 いわゆる transmissible dementia / 立石 潤  
 老年期痴呆における神経伝達物質 / 亀山正邦ほか  
 老年期痴呆の症候学 / 原田憲一  
 老年期痴呆の疫学 / 柄沢昭秀

老年痴呆の診断 / 飯塚礼二ほか  
 老年痴呆の CT・SCAN / 本間 昭  
 Alzheimer 型痴呆の神経心理学 / 遠藤正臣  
 Alzheimer 病の家族発生 / 渡辺俊三ほか  
 老年期痴呆の心理テスト / 田久保榮治ほか  
 老年期痴呆者のケアについて / 室伏君士ほか  
 老年期痴呆の施設治療 / 大塚俊男  
 老年期痴呆の合併症 / 大友英一  
 老年期痴呆の新しい薬物療法の試み / 播口之朗  
 老年期痴呆の社会・心理的要因 / 清水 信ほか

精神科 MOOK ご購読のお申し込みは最寄り書店または直接小社宛前金にてご予約下さい。

予約前金購読料 ㊦~㊱ (6冊) ¥ 26,460. ㊲ 1,800.

てんかんの身体精神障害 <精神科 MOOK No.7>

定価 4,900円 ㊲ 300円

昭和 59 年 4 月 20 日 発行  
 © 1984 <検印省略>

編集主幹 しま どの やす お 保 さき ひで お  
 島 菌 安 雄 崎 秀 夫

編集企画 き どう ときじろう  
 佐 藤 時治郎

発行者 金 原 秀 雄

発行所 金原出版株式会社

本社: ㊰113-91 東京都文京区湯島 2-31-14  
 電話 (03) 811-7161 振替 東京 2-151494  
 支店: ㊰550 大阪市西区江戸堀 1-23-33

㊰602 京都市上京区河原町通り丸田町上ル  
 印刷 明和印刷株式会社 製本 宮内製本所

Printed in Japan

小社は捺印または貼付紙をもって定価を変更いたしません。乱丁・落丁のものはお取替えいたします。

ISBN 4-307-64507-3