

B. 医療関係者の皆様へ

医薬品による痙攣には、中枢神経系以外に末梢神経や筋の障害に由来する筋痙攣があるが、本マニュアルにおいては省く。また、医薬品自体には痙攣、てんかんを起こす作用はないものの、その使用によりもたらされる病態が2次性に痙攣、てんかんを起こす医薬品も除く。

1. 早期発見と早期対応のポイント¹⁾

痙攣、てんかんに先立ち、必ずしも前駆症状が現れるとは限らない。むしろ、発作が突然起こる場合や前駆症状と気付かないで発作が起きてしまう場合も多い。

一般的には前駆症状として、眩暈、ふるえ、頭痛、四肢のしびれ、ふらつき、顔面や四肢の筋攣縮などが現れることがある。また、てんかんでは大脳内の発生源に応じて視覚異常（閃光、暗黒、巨視、微視）、聴覚異常（雑音、音楽）、味覚異常、嗅覚異常を認めることもある。しかし、これらの症状が必ずしも前触れになるとは言い切れないため、患者自身が前駆症状と判断することは難しいと思われる。従って、こうした症状をみたら、予定の受診日を待たずすぐに担当医師に連絡し指示を受けるように指導する。

一旦、意識を失ったり、痙攣を起こした場合には、救急車等を利用して直ちに医療機関を受診するように指導する。

てんかん、痙攣発作の既往のある患者では、薬剤により発作が誘発され易いため、「慎重投与」の対象となる。一部の薬剤には、服用中の抗てんかん薬の血中濃度を下げることにより発作を起こすものもある。問診でこれらの既往が判明した場合には、とくに患者と家族に副作用としてのでんかん、痙攣を説明し、注意を喚起する。また、ニューキノロン系抗菌薬と非ステロイド性消炎鎮痛薬(NSAIDs)など、併用することにより痙攣を誘発するものもあるので、他科受診での処方薬を含めた全処方薬を把握する必要がある。

2. 副作用の概要

薬剤の副作用として現れる症状は、痙攣、意識障害が主体で、脳に起源を有するものであるため、痙攣、てんかんの両者の表現が用いられる。

(1) 症状

前駆症状：

発作に先立ち、次のような症状のみられることがある。

めまい、ふるえ、四肢のしびれ、ふらつき、目のちらつき、手足のびくつき、一時的に気が遠のく

発作：

痙攣、てんかんの発作では次のような症状を認める。

身体の一部または全身の筋が硬直したり、ガクガクと震える。意識を失うこともある。

痙攣の後、一時的に呼吸が弱くなり、呼びかけに応答せず、口から泡を噴出したり尿便の失禁をみることがある。

発作が鎮まった後2～3時間眠っていたり、もうろうとしていることがある。頭痛を訴えることもある。

(2) 発症頻度・危険因子

発症頻度は、個々の薬剤および服用する患者の状態により異なる。

副作用の危険因子は、概ね以下のものがあげられる。

- ①てんかん、痙攣発作の既往
- ②高齢者、小児、身体的衰弱
- ③腎機能の低下
- ④血清電解質の障害
- ⑤大量投与
- ⑥相互作用

(3) 発生機序²⁾

大脳皮質の一部の神経細胞群に、通常ではみられない発作性の脱分極電位の出現することがてんかんの始まりである。これに同期してネットワークを形成する近傍の神経細胞も発火し、周囲に更に興奮が広がり、発作が起こる。この細胞の異常な脱分極は、先天的な神経細胞膜の機能異常や種々の後天的な障害により、細胞内外のナトリウム、カリウム、カルシウムなどのイオンバランスが崩れることにより発現する。

薬理的には、神経細胞の抑制性神経伝達物質であるγ-アミノ酪酸(GABA)の脳内濃度が低下したり、その働きが拮抗されると異常な脱分極が起こる。ピクロトキシンやビククリンは古くから痙攣剤として知られており、ニューキノロン系抗菌薬による痙攣もGABA受容体に対する阻害作用によると考えられている。また、グリシンも抑制性神経伝達物質であり、これを抑制するストリキニーネでも痙攣が起こる。アデノシンも同様に中枢神経系において抑制的に働く。テオフィリンによる痙攣は、アデノシン受容体に対する阻害作用によると考えられている。しかし、痙攣・てんかんを惹起する薬物のうち、詳細な機序の判明していな

いものも多い。

(4) 臨床検査、画像所見、病理所見

脳波検査において、棘波、鋭波、棘徐波複合といったてんかんに特有な波形が検出されれば診断は確定する。ただ、脳波に所見のない場合、てんかんが否定されるものではない。疑わしい場合は、脳波検査を繰り返しつつ、対応に努める。

頭部 MRI、CT などの画像検査は、てんかんの原因となる脳器質的疾患を否定するために施行される。

血液検査では、全血球計算、血糖、アンモニア、電解質、マグネシウムを含む血液生化学検査を施行する。これらは、代謝・内分泌疾患、肝疾患、腎疾患など痙攣、てんかんの他の原因となる疾患の検索のために施行される。なお、痙攣発作のあとでは、一過性に血清 CK 値が上昇することがある。

(代表的薬剤)

インターフェロン製剤 (IFN)

概要： 初期症状として見当識障害、情緒不安に続く意識障害が1例のみ報告されている。しかし、他の症例では初期症状がなく突然痙攣を発症している。

症状： 下肢の脱力感に続く全身痙攣、意識消失を伴う強直性痙攣、間代性痙攣、痙攣後の昏睡、四肢麻痺がみられる。また、回数も1日に1回から数回報告されている。

好発時期³⁾： 多くの症例では、投与1日目から4週以内に発現しており、とくに数日でみられる場合が多い。投与量としては1,000万 IU/日以上で起こりやすいと報告されている。しかし、長期投与患者、高齢者、小児、身体的に衰弱のみられる患者、あるいは精神病の既往、不眠傾向がある患者では低用量でも発現が報告されている。

転帰： 投与中止により数日から2週間で改善することが多い。しかし、認知症様状態が持続した報告もある。

機序： インターフェロン製剤は本来血液脳関門を透過しにくく、本薬と痙攣等の神経毒性との関係は不明である。現在、①IFNの直接的な細胞毒性、②IFNによる内分泌系や免疫系に対する影響、③オピオイド受容体を介したノルエピネフリンニューロンの活動低下、更に最近では④潜在する持続的な血液脳関門の破綻⁴⁾などの説が考えられている。

抗うつ薬

概要： 過去の調査では、抗うつ薬を通常の使用量で服用患者の 0.1～1.5%に痙攣がみられたと報告されている⁵⁾。抗うつ薬の中では、イミプラミン、クロミプラミン、マプロチリンが他の抗うつ薬と比較して多く報告されている。

初期症状としては、発作の2～3日前に胸部不快、嘔気、嘔吐、めまいを訴えていた症例がある。

抗うつ薬の単剤かつ少量投与ではほとんど報告がなく、過量服用では痙攣発作の頻度が上昇し、4～30%に発作がみられるとされる。さらに、多剤併用時には発現頻度が高くなる傾向がみられる。他の抗精神病薬と抗うつ薬を併用すると痙攣の発現頻度が増加する。

常用量よりも投与量が多い患者、または抗精神病薬と併用しかつ投与量の多い患者にはとくに情報提供および指導を行う必要がある。一方、急な減薬による同様の症状の発現も報告されている。疾患の性格上、心身に必要以上の不安を抱き、自殺企図が増悪する可能性もあり、指導にあたっては専門診療科の主治医との連携が必要である。

症状： 痙攣発作のほとんどは全身性の強直性間代性痙攣である。持続時間は数十秒から数分間であり、意識消失を伴い、尿失禁、咬舌もときに認められる。

好発時期⁶⁾： 最も早い症例で3日、その他数ヶ月の報告がある。服用期間よりも高用量投与と抗精神病薬との併用により発現頻度が高値になる傾向がみられる。

転帰： 減量あるいは投与中止により回復している。

機序⁵⁾： 現時点では不明であるが、抗うつ薬の血中濃度と痙攣に相関関係があると指摘されている。*In vitro*において、GABA 刺激によるクロライドの流入をアミトリプチリン、ミアンセリンが阻害したとの報告がある。

ベンザミド系薬剤

症状： メトクロプラミドでは話したり手足を動かそうとしたときに起きた痙攣、顔面や手足の筋攣縮、全身性の間代性痙攣が、スルピリドでは、全身性強直性痙攣がみられている。

好発時期： メトクロプラミド： 2～3日目に発現したという報告がある。

スルピリド： 1例10日、他不明。

チアプリド： 25日目に発現したという報告がある。

転帰： 服用中止により回復。

機序： ベンザミド系薬剤はドパミン D₂ 受容体との結合性親和性が高く、脳内線条体におけるドパミン D₂ 受容体を遮断して錐体外路症状を引き起こすと考えられている。痙攣についても、錐体外路症状との関係が原因として推測されている。

イソニアジド（INH）

概要： 本薬服用中に起きた痙攣の症例報告は、大量投与（1 g/日）の時代と関連し 1940～60 年代と古い。従って、現在の常用量服用患者では痙攣の情報提供の必要性は低いと考えられる。しかし、イソニアジドの代謝が遅い患者では、常用量でも痙攣の発現がみられる可能性があるので留意する。

症状： 嘔吐、下痢、不眠、激しい頭痛、かすみ目などの症状の後、強直性間代性の全身痙攣がみられた。

好発時期⁷⁾： 投与日数と痙攣の相関関係はみられていない。早期に発現した報告では7日、遅いものでは1年以上の報告がある。

転帰： 多くが薬剤中止により改善しているが、痙攣発作後、統合失調症、認知症を呈した症例が報告されている。

機序⁷⁾： INHの血中濃度との関係が示唆されており、INHがGABAを作るために関与している pyridoxal-5-phosphate に結合してしまうため、GABAが少なくなると痙攣が起きやすくなると推測されている。

ヒスタミン H₁ 受容体拮抗薬（抗アレルギー薬）

概要： ヒスタミン H₁ 受容体拮抗薬の副作用として、まれに不眠、興奮、痙攣等の中枢刺激作用が報告されている。成人では誤飲等の多量服用で痙攣を発症することがあり、死亡例も報告されている。一方、幼児では常用量でも痙攣が報告されている。また、フマル酸クレマスチン服用中の母親の授乳によって乳児が痙攣を起こした症例が報告されていることから、本薬を服用中は授乳を避けるように指導する必要がある。

成人で報告されている痙攣は、多くは自殺目的の多量服用によるものであり、痙攣の情報提供の重要性は低い。しかし、幼児、とくにてんかん素因のある患者では H₁ 受容体遮断薬服用により痙攣発作が誘発されることが報告されているので、情報提供が必要である。

症状： 全身性の間代性痙攣を特徴とする。また、痙攣の誘発前に興奮状態や失見当識状態がみられた報告がある。

- 好発時期⁵⁾： 服用後、痙攣は0.5～2時間位で起こるといわれている。
ジフェンヒドラミンの大量服用（7.5 g）では30分～1時間、
塩酸ヒドロキシジン500～625 mgでは服用30分後に、興奮し泣
き叫んでいた症例が報告されている。
- 転帰： 服用量により異なる。大量服用では死亡例も報告されている。
少量服用例では後遺症が残らずに回復した報告が多い。
- 機序： ヒスタミンH₁受容体拮抗薬は、血液脳関門を通過し、中枢神
経内のH₁受容体と競合的に結合することにより、見かけ上、脳
内のヒスタミンレベルが低下する。ヒスタミンニューロンは、
脳内のてんかん放電を抑制する機構と深くかかわっていること
が推測されており、脳内ヒスタミンレベルの低下により痙攣が
引き起こされると考えられている。また、間代性痙攣のみに影
響を及ぼし、強直性痙攣には影響を及ぼさないと報告されてい
る。動物実験の結果から、この痙攣の発現にはGABA受容体など
の脳内ニューロン機構が不完全な発育状態であることも寄与し
ていると考えられている。これは、幼児や脳実質に障害のある
患者に痙攣が発現しやすいことと一致する。

シクロスポリン

- 概要： 本薬による中枢神経障害の症状は振戦、神経障害、てんかん・
痙攣、精神障害、しびれ、錯乱、眠気などがあり、てんかん・
痙攣は比較的発現頻度の高い副作用である。
報告の中で初期症状がみられる例は少ない。本薬とステロ
イド薬との併用で発症した報告が多く見られる。ステロイド薬
は単独でも精神神経障害が報告されており、併用時にはとくに
注意が必要である。
- 症状： 間代性痙攣のみの場合もあるが、全身性强直・間代性痙攣が
多い。
- 好発時期： 早い症例では投与開始4日目、遅い症例では5ヵ月後に
発現している。
- 機序⁵⁾： 現在、機序は不明である。ラットではシクロスポリン投与に
より電気ショックによる痙攣の域値の低下がみられたとする報
告がある。シクロスポリン自体は代謝物を含め通常脳内へはほ
とんど移行しない。しかし、血液脳関門が何らかの障害を受け
た場合、シクロスポリンが中枢神経系に移行して直接毒性を発
現する可能性が示唆されている。

テオフィリン

概要： テオフィリンを服用中に起こる痙攣には、血中濃度が中毒域に達して生じる痙攣と、血中濃度が治療域にありながら生じる痙攣が報告されている。

中毒域で起こる痙攣は、悪心、嘔吐などの症状がみられるが、血中濃度が治療域内で起こる痙攣では、多くの場合、初期症状がみられない。こうしたことから、テオフィリンによる痙攣誘発は血中濃度以外にも多くの危険因子が関与していると推察される。このため、テオフィリン服用中は次の危険因子に注意する必要がある。

- ①血中濃度が 20 $\mu\text{g/mL}$ 以上
- ②幼児、小児、高齢者
- ③熱性痙攣、てんかんの家族歴または既往
- ④ウイルス感染（上気道炎）に伴う発熱
- ⑤中枢神経系疾患または合併
- ⑥血液脳関門の障害
- ⑦低蛋白血症
- ⑧血清電解質の障害、とくに低 Na 血症
- ⑨抗ヒスタミン薬および中枢性 H_1 受容体拮抗作用をもつ抗アレルギー薬の併用
- ⑩テオフィリンの静注または過量内服などによる血中濃度の急激な上昇
- ⑪喘息発作
- ⑫発熱

血中濃度が治療域内にあっても嘔吐などの症状が現れた場合には、テオフィリンによる副作用を疑い速やかに対応する必要がある。テオフィリン服用中に大発作痙攣を誘発した 8 人の成人のうち、4 人が死亡した報告、また、後遺症が残った報告もあり、十分な情報提供と患者指導が必要である。

症状： 中毒域のテオフィリン誘発痙攣には焦点性発作が多く、二次性全般化を伴うこともあり、痙攣後にさまざまな程度の意識障害が遷延する傾向にある。一方、血中濃度が低い場合の痙攣では、全身性痙攣も多く、焦点性が明確ではない。

好発時期： テオフィリン服用中に起こる痙攣は、血中濃度が高くなれば発現頻度は高くなる。また、高濃度が長時間持続することが影響しているといわれている。しかし、投与期間と痙攣は関係がないとする報告もある。

転帰： 服用中止により多くの症例では回復しているが、意識障害、

言語障害が残った症例の報告もある。

機序⁵⁾： 正確な機序は不明であるが、主に脳内のアデノシン受容体の遮断作用に由来すると考えられている。アデノシンは、中枢神経系では抑制的に働き、マウスやラットの実験痙攣において抗痙攣作用を有する。シナプス表面には、親和性の差に基づいて命名されたA1とA2の2種類の受容体がある。アデノシンはA1受容体を介して興奮性アミノ酸の放出を抑制する。アミノフィリンはA1受容体に拮抗して実験痙攣を延長させる。また、脳血管抵抗が低下した状態ではアデノシンはA2受容体を介して血管を拡張し、脳血流の増加をもたらす。低酸素血症、低血圧、実験てんかんなどでは脳内アデノシンが増加するが、これは脳血流の増加によって神経細胞を虚血による壊死から保護する意義を持つ。テオフィリンはこのA2受容体も競合的に阻害する。そのため、痙攣発現時の脳血流増加が抑制されて神経細胞の破壊が進行すると考えられている。

また、アデノシンは、脳内5'ヌクレオチダーゼによるAMPの酵素的脱リン酸化反応によって生成されるが、テオフィリンがこの5'ヌクレオチダーゼ活性を阻害し、内因性アデノシンの生成を減少させるために痙攣が誘導されるのではないかと、この説もある。

ニューキノロン系抗菌薬

概要： 本薬による痙攣の初期症状の報告は少なく、眩暈、ふるえ、頭痛、四肢のしびれ、ふらつき、顔面の痙攣、手足のぴくつきがこれまでにあげられている。しかし、これらの症状が必ずしも前駆症状になるとは限らないため、受診の必要性の有無を患者自身が判断することは難しいと思われる。従って、こうした症状をみた場合、まず医師に連絡し指示を仰ぐよう指導する。万一、意識を失ったり全身性の痙攣を起こした場合には、すぐに病院を受診するよう指導しておく。

ニューキノロン系抗菌薬による全身性痙攣は一度発作がおさまっても、その後不穏状態が続いたり、意識が戻ってから数分から数時間の間隔を置いて繰り返し発作の発生する例が報告されている。このため、移送には適切な処置の受けられる救急車の利用が勧められる。

危険因子として次のものがあげられている。

- ①痙攣・てんかんの既往
- ②高度の脳動脈硬化症の存在

- ③腎機能の低下：特にクレアチニン・クリアランス (Ccr) が 20 mL/min 以下の場合、投与量、投与間隔に十分な注意が必要である。
- ④非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) との併用：既に報告されているエノキサシン、ノルフロキサシン、シプロフロキサシンはフェンブフェン (国内販売中止)、ケトプロフェンのみならず、アリルアルカン酸系 NSAIDs 全般についても併用を避けるよう注意が必要である。これらの薬剤は、主治医が注意していても、他院や他科から出される可能性があり、併用薬全般の把握が必要である。

症状： 初期症状として眩暈、ふるえ、頭痛、四肢のしびれ、ふらつき、顔面の痙攣、手足のぴくつきをみることがある。これらの症状の 30 分～12 時間後に痙攣が現れるが、前駆症状を欠くことも多い。痙攣は身体の一部に限局するものから全身性のものまで様々である。本薬による全身性痙攣は、発作鎮静後もしばらく不穏状態が続いたり、繰り返し発作の発生する例があるので注意を要する。

好発時期： 服薬後、1～4 日で痙攣を発現することが多いが、最短で 30 分後に痙攣を示した報告もある。報告された 53 例の集計では、服薬後 2 日での発現が最多で、4 日目、1 日目、3 日目と続き、1～4 日間での発症が過半数を占める¹⁾。1 日以内の発症も 5 例ある。

転帰： 本薬による痙攣は可逆的であり、早期に適切な処置を行えば大半の症例が数日以内に回復し、予後は良好である。原因薬剤の服薬を中止し一旦軽快すれば、再発や後遺症は認められない。

機序⁸⁾： ニューキノロン系抗菌薬による痙攣は、血中濃度や中枢内濃度の異常な上昇による急性中毒症状と考えられている。患者背景としては、腎機能低下、大量投与、痙攣素因があげられる。

ニューキノロン系抗菌薬による痙攣誘発は、中枢内 GABA 受容体に対する GABA の特異的結合を阻害することによると考えられている。エノキサシン、ノルフロキサシン、シプロフロキサシンといった遊離のピペラジニル基を有するものは GABA 受容体をとくに強く障害する。GABA を介する神経抑制作用が障害されると、中枢神経細胞の興奮が増大し痙攣が誘発される。本薬による特異的結合の阻害作用は、NSAIDs の共存により劇的に増強されることが報告されている。

3. 副作用の判別基準・判別方法

既述のように、いずれの薬物においても痙攣・てんかんに前駆する初期症状が現れるとは限らない。めまい、ふるえ、四肢のしびれ、ふらつき、眼のちらつき、手足のぴくつき、一時的に気が遠のく、などといった症状をみた場合、初期症状を疑い主治医と連絡をとる。痙攣・てんかんの発作が出現し、脳波検査でてんかんに特有な波形が検出されると診断が確定する。この場合、発作が薬剤に起因するものか、他の疾病によるものか、さらに低血糖や電解質異常など異常な病態によるものかを判別するために、頭部画像診断、血液検査が施行される。

4. 治療法

① 投与開始から併用する予防的治療

通常、痙攣、てんかんに対する予防的治療は行わない。ただ、痙攣発作、てんかんの既往を有する患者では、痙攣誘発性を有する薬剤は慎重投与に該当するため、やむを得ず使用する場合には、副作用の危険性を患者およびその家族に説明する必要がある。抗てんかん薬を服用中の患者では、この効果に影響を及ぼす可能性のある併用薬に注意する。

② 急性期治療

痙攣、てんかんの発作の多くは一過性で、数分～数十分で自然に鎮まる。この間、患者を側臥位とし着衣を緩めて吐物の誤嚥を防ぐ。咬舌の予防に無理に口を開け物を挿入することは、口腔内を傷つけたり手を噛まれたりすることがあり推奨されない。発作後しばらく眠ることが多い。

痙攣、てんかん発作の鎮静のためジアゼパムを投与する。

発作が繰り返し起こり止らないものを重積と呼ぶ。この場合、治療抵抗性で呼吸困難となり麻酔下に人工呼吸器管理を要する場合もあるため、すぐに救急車を要請し、ICU 管理の可能な医療機関に搬送する。

5. 典型的症例

【症例 1】 60 歳代、女性

診断： 痙攣発作、意識障害

使用薬剤： ノルフロキサシン 300 mg/日、フェンブフェン（国内販売中止） 600 mg/日 注：併用禁忌

経過：

6月23日 外痔核の手術を受けた。ノルフロキサシン、フェンブフェ

ンが開始された。

6月25日 20時40分 全身性の強直性間代性痙攣が出現、5分持続して終息。意識不明。

同日 22時10分 病院に搬送、入院。

入院時、意識レベルⅢ-300、自発呼吸あり。

胸部エックス線、心電図、血液検査、頭部CTに異常なし。頭部CT撮影中に痙攣発作再発。

ジアゼパム 10 mg 静注。ICUに収容、気管内挿管し人工呼吸管理となる。

同日 深夜 意識回復

6月26日 朝 抜管

7月7日 退院。

【症例2】 10歳代、女性

診断： 気管支喘息、アトピー性皮膚炎、痙攣発作

使用薬剤： テオフィリン 400 mg/日

経過：

気管支喘息に対し1年4ヵ月前よりテオフィリンが開始された。

服用開始8ヵ月頃、頭部を打撲し、30分間意識を失うエピソードがあったが、脳波、頭部CTに異常は認められなかった。

10日前、咽頭発赤、39.2℃の発熱でウイルス感染と診断された。

9日前、全身性強直性痙攣が発現し入院した。この時、テオフィリン血中濃度は23.6 μg/mLであった。その後、意識障害が認められ、左顔面の攣縮と右上肢の強直性痙攣が2回認められた。痙攣はジアゼパムで抑制できたが、意識障害が持続するため転院した。

直ちにテオフィリンを中止したところ、意識障害はその日のうちに回復した。脳波ではびまん性の不規則な棘徐波複合が認められた。バルプロ酸ナトリウムの投与を開始したところ、その後とくに異常は認められていない。

【症例3】 5歳、男児

診断： てんかん、アレルギー性鼻炎

使用薬剤： フマル酸ケトチフェン 1 mg/日

経過：

4月 てんかん発作のため入院、バルプロ酸ナトリウム、ゾニサミド、クロナゼパムでコントロールされた。

9月 アレルギー性鼻炎のためフマル酸ケトチフェンが開始された。投与2, 3日後、意識の消失を伴ったり伴わなかったりする

部分痙攣が1日に2～3回出現した。

数日後、フマル酸ケトチフェンを他剤に変更、2～3日で回復した。後日、家族から1年前にもフマル酸ケトチフェンの服用時に痙攣が起こったことを確認した。