

## 症 例 短 報

# フェニトインおよびレベチラセタムを常用していたが、 フェニトインの大量服用による急性中毒の経過中に 痙攣発作を認めた 1 例

北元 健<sup>1)2)</sup>, 中森 靖<sup>2)</sup>, 早川 航一<sup>2)</sup>  
齊藤 福樹<sup>2)</sup>, 木下 利彦<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>関西医科大学精神神経科

<sup>2)</sup>関西医科大学救急医学講座

原稿受付日 2015年11月4日, 原稿受領日 2016年5月17日

## Acute onset of a tonic seizure in a phenytoin-overdosed patient who had taken phenytoin and levetiracetam daily

Takeshi Kitamoto<sup>1)2)</sup>, Yasushi Nakamori<sup>2)</sup>, Kouichi Hayakawa<sup>2)</sup>, Fukuki Saito<sup>2)</sup>, Toshihiko Kinoshita<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Neuropsychiatry, Kansai Medical University

<sup>2)</sup>Department of Emergency medicine, Kansai Medical University

—Summary— (Jpn J Clin Toxicol 2016 ; 29 : 360-362)

The 42-year-old woman who had been taking 300 mg phenytoin and 2,000 mg levetiracetam daily took 28.6 g of phenytoin and was transferred to our critical care center. The blood phenytoin concentration was 67.9  $\mu\text{g}/\text{mL}$  on admission and decreased to 53.4  $\mu\text{g}/\text{mL}$  on hospital day 2. Tonic seizures occurred several times on hospital day 2; thus, we resumed levetiracetam via a nasogastric tube. Thereafter, no further seizures were observed.

We thought the seizure to have been caused by temporary withdrawal of levetiracetam because it did not occur on the day when the blood phenytoin concentration peaked and stopped altogether after resumption of levetiracetam. We considered that to treat the convulsion attack resulting from an overdose of the other antiepileptic drug with a different action mechanism, it was necessary to promptly restart the administration of the antiepileptic drug, which the patient was usually administered.

### はじめに

フェニトイン(アレビアチン<sup>®</sup>)中毒は、時に臨床の現場で遭遇する向精神薬中毒である。中毒症状として眼振や構音障害、運動失調などの小脳症状が特徴的である。われわれは、フェニトインおよびレベチラセタムを常用していた患者で、フェニトインの

大量服用による急性中毒の経過中に痙攣発作を認めた1例を経験したので報告する。

### I 症 例

**患 者** : 42歳, 女性。

**既往歴** : てんかんで神経内科に通院中。発作頻度(強直発作)は1~2回/month程度であった。

**内服** : フェニトイン 300 mg/day, レベチラセタム 2,000 mg/day。

**現病歴** : 某日昼にアレビアチン® 286錠 (フェニトイン 28.6 g) を大量服薬した (レベチラセタムは服用せず)。複数回嘔吐した後に、傾眠傾向になった。翌日になっても症状の改善がなかったため、家族により救急要請され、当院救命救急センターに搬送された。

来院時のバイタルサインは、GCS 13 (E3V4M6)、血圧 154/81 mmHg, 心拍数 73 回/min, 呼吸数 22 回/min, SpO<sub>2</sub> 100% (室内気), 体温 36.6℃であった。嘔気とめまいを訴えていた。身体所見で四肢の筋力低下、水平性注視性眼振、構音障害を認めた。血液検査は WBC 8,700 / $\mu$ L, Hb 12.4 g/dL, Plt  $31.6 \times 10^4$  / $\mu$ L, TP 7.9 g/dL, Na 139 mEq/L, K 4.0 mEq/L, Cl 100 mEq/L, AST 15 IU/L, ALT 11 IU/L, BUN 12 mg/dL, Cre 0.6 mg/dL, eGFR 84 mL/min/1.73m<sup>2</sup>, Glu 156 mg/dL, LDH 158 IU/L, CK 63 IU/L, CRP 0.7 mg/dL, 血中フェニトイン濃度 67.9  $\mu$ g/mL であった。心電図は洞調律で、QTc 時間は正常範囲内であった。頭部・胸腹部 CT 検査で異常を認めず、Triage® DOA は陰性であった。

**入院後経過** : 呼吸・循環動態は保たれており、CT 検査にて胃内に残存薬物を認めなかったため、輸液投与のみで ICU に入室し、経過観察とした。第 2 病日には、血中フェニトイン濃度は 53.4  $\mu$ g/mL まで低下した。しかし同日午後から夜にかけて、数秒～十秒ほどの全身性の強直発作が 3 回出現した。痙攣前は、モニター心電図上で不整脈はみられなかった。経鼻胃管を挿入し、以前から服用しているレベチラセタム 2,000 mg/day を投与した。それ以降は痙攣発作を認めず経過した。第 5 病日に血中フェニトイン濃度は 46.6  $\mu$ g/mL まで低下し、第 6 病日には全身倦怠感、眼振、筋力低下があったものの、飲水が可能であったため食事を開始した。その後も血中フェニトイン濃度は緩やかに低下し、向精神薬の調整および経過観察目的で、第 8 病日に他院神経内科へ転院となった。

## II 考 察

フェニトインは強直間代発作、焦点発作、自律神経発作、精神運動発作に適応があり、精神・神経科領域で広く用いられている抗てんかん薬の 1 つである。有効血中濃度は 10~20  $\mu$ g/mL で、20  $\mu$ g/mL を超えると眼振、めまい、複視、構音障害、振戦、運動失調、意識障害、無気力などの神経症状、嘔気・嘔吐などの消化器症状が中毒症状として現れる<sup>1)</sup>。急性フェニトイン中毒は大量服薬以外に、静脈注射や薬物相互作用などでも生じることがある<sup>2)</sup>。

フェニトインに対する特異的な解毒・拮抗薬は存在しない。またフェニトインの分布容積は 0.5~0.8 L/kg と小さいが、蛋白結合率は約 90% と高いため、血液透析による除去はほとんど期待できない。一方、明確なエビデンスはないが、血液灌流法や経口的な活性炭の反復投与が、排泄促進に有効であったとの報告がある<sup>3)4)</sup>。活性炭投与の際は、初回量は単回投与方法と同量とし (成人では 50~100 g, 小児では 25~50 g), 2 回目以降は初回量の半量を 2~6 時間ごとに 24~48 時間、繰り返し投与する<sup>5)</sup>。本症例は呼吸・循環動態が保たれていたこと、経過とともに臨床症状が改善していたことから、血液浄化法や活性炭の反復投与は行わなかった。しかしフェニトインは大量服薬時には消化管からの吸収が遅延し、さらに肝臓での代謝が飽和するため、消失半減期が延長するといわれている<sup>6)</sup>。本症例でも血中フェニトイン濃度の低下は緩やかであり、服用から 1 週間経った後も中毒濃度以下まで達しなかった。一般的にフェニトインの中毒症状は血中濃度が正常化すると消失するが、中毒域の遷延化した場合は小脳萎縮が後遺症として現れる場合があるため<sup>7)</sup>、本症例では侵襲性の低い経口・経腸での活性炭の反復投与を選択してもよかったものと考えた。

第 2 病日朝には血中フェニトイン濃度は 51  $\mu$ g/mL まで減少したが、同日午後より夜間にかけて全身性の強直発作が 3 回出現した。この発作はいずれも数秒～十秒ほどで消失したため、ジアゼパムの静脈内投与を必要としなかった。Chua らは、フェニトイン中毒の経過中に痙攣発作が生じた症例を報告

しており<sup>8)</sup>, フェニトイン以外にカルバマゼピン中毒でも痙攣発作が生じることがある<sup>9)</sup>。また詳しい機序は不明である<sup>8)9)</sup>が, 血中濃度が治療域でもフェニトインを含む一部の抗てんかん薬は, 逆説的にてんかん患者の発作頻度を増加させるといわれている<sup>10)</sup>。しかし本症例では, 血中フェニトイン濃度が極期であった第1病日には痙攣発作がみられなかったこと, 以前から服用していたレベチラセタムはフェニトインとともに大量服用せず, かつ入院後に中止していたこと, 再開後は痙攣発作がみられなくなったことから, レベチラセタムの中止による痙攣発作の再燃と考えた。フェニトインによるNa<sup>+</sup>チャネル阻害作用とは異なり, レベチラセタムはシナプス小胞蛋白に結合し, 神経伝達物質の放出を抑制することで抗痙攣作用を示すといわれている。このことから, 抗てんかん薬の併用によって, 発作がコントロールされている場合, 抗てんかん薬中毒の症例であっても痙攣発作が再燃する可能性があるため, 以前から服用していた作用機序が異なる別の抗てんかん薬が有効と考えられれば, 速やかに内服を再開する必要があると考えた。

〔利益相反〕

症例発表に関連し, 開示すべきCOI関係にある企業などはない。

#### 【文 献】

- 1) Kutt H, McDowell F : Management of epilepsy with diphenylhydantoin sodium : Dosage regulation for problem patients. *JAMA* 1968 ; 203 : 969-72.
- 2) Simon C : Phenytoin poisoning. *Neurocrit Care* 2005 ; 3 : 161-70.
- 3) Kanayama Y, Itakura Y, Iwasaki M, et al : Changes in phenytoin concentrations in blood and cerebrospinal fluid caused by direct hemoperfusion in a patient intoxicated with phenytoin. *Ther Apher* 1998 ; 2 : 74-7.
- 4) Mauro LS, Mauro VF, Brown DL, et al : Enhancement of phenytoin elimination by multiple-dose activated charcoal. *Ann Emerg Med* 1987 ; 16 : 1132-5.
- 5) 浅利靖 : 活性炭. 日本中毒学会編, 日本中毒標準診療ガイド, 初版, じほう, 東京, 2008, pp26-9.
- 6) 川崎知世, 上木原宗一, 早野俊一, 他 : フェニトイン (抗てんかん薬). *臨床透析* 2002 ; 8 : 1057-60.
- 7) Alioglu Z, Sari A, Velioglu SK, et al : Cerebellar atrophy following acute phenytoin intoxication. *J Neuroradiol* 2000 ; 27 : 52-5.
- 8) Chua HC, Venketasubramanian N, Tan CB, et al : Paradoxical seizures in phenytoin toxicity. *Singapore Med J* 1999 ; 40 : 276-7.
- 9) Genton P : When antiepileptic drugs aggravate epilepsy. *Brain Dev* 2000 ; 22 : 75-80.
- 10) Osorio, I, Reed RC, Peltzer JN, et al : Refractory idiopathic absence status epilepticus : A probable paradoxical effect of phenytoin and carbamazepine. *Epilepsia* 2000 ; 41 : 887-94.