

抗てんかん剤（アレビアチン）による 平衡障害の2症例

（岡山大学医学部耳鼻咽喉科）

柴田四郎・武田恒雄・梶原正行
斎藤龍介・遠藤洋一・小倉義郎

（昭和53年4月10日受稿）

緒 言

古くからさまざまな薬物中毒により平衡機能障害が誘起されることが知られている。最近われわれは、抗てんかん治療剤として知られている、ジフェニール・ヒダントイン（アレビアチン）の中毒による平衡機能障害をきたした2症例を経験したので報告する。

症 例

〔症例1〕21歳，女性，学生

- 1) 主訴：めまい，複視。
- 2) 家族歴：特記すべきことなし。
- 3) 既往歴：13歳頃柱で頭を強く打ち，意識を失ったことがある。
- 4) 現病歴：昭和51年10月3日，友人と談話中に，急に硬直した姿勢でボタンと後方に転倒した。意識消失が数分間続き，その後激しい頭痛が続いた。翌10月4日某神経科を受診し，脳波検査の結果「てんかん」と言われ，アレビアチン 0.2 g/日の投与を受けた。10月9日頃より回転性めまいを覚えるようになり，そのため歩行困難を来とし，同時に視力低下，複視，耳鳴を覚えるようになった。しかし，聴力低下は自覚せず，10月13日岡山大学医学部脳外科を受診し「posterior fossa organic lesion」or「Aleviatin intoxication」を疑われ10月15日当科外来を紹介され受診した。
- 5) 現症：聴力検査成績は表1のとうり特に異常はない。ロンベルグテストで，開眼，閉眼ともに不定方向に転倒し，独歩不可能の状態であった。角膜反射は異常なかったが，図1の如く方向交代性の

注視眼振を認め，指・鼻試験不能，構音障害，ataxic gait等の小脳症状が強陽性であった。

以上の成績は，中枢性の平衡障害の所見であり，急性アレビアチン中毒による平衡失調の可能性も強いという見方より，まずアレビアチンの内服を中止して精密平衡機能検査を行うことにした。薬剤の中止後，自覚症状は劇的に改善され，10月19日の検査では，頭位眼振および頭位変換眼振は軽度認めるが，注視眼振は全く消失していた。温度眼振検査でも左右差はなく，視運動性眼振パターンおよび運動視標追跡検査にても異常を認めなかった。また，構音障害，ataxic gaitなどの小脳症状も消失した。さらに約2カ月後には，頭位眼振，頭位変換眼振もみられず，自覚的にも全くめまいを訴えなくなった。脳外科的検査で，CAG，VAG，CT scan等には異常所見はなかった。脳波検査では「てんかん性異常脳波」を認め，現在はルミナル，アクセノン等の内服を続けているが平衡障害はない。

〔症例2〕41歳，男性，理容師。

- 1) 主訴：めまい，頭痛。
- 2) 家族歴：特記すべきことなし。
- 3) 既往歴：幼時期左中耳炎に罹患し，現在左難聴を自覚している。
- 4) 現病歴：昭和49年8月頭痛を訴えて某院内科を受診し，脳波異常を指摘された。アレビアチン0.1～0.2 g/日，マイソリン0.25 g/日の投与を受け，以後毎日服用し経過良好であった。昭和52年2月初旬より（服用後2年6カ月）フラフラ感，頭痛，耳鳴，振せんを来すようになり，同院耳鼻科に照会された。平衡機能検査で，ロンベルグテスト不能，方向交代性の注視眼振を認め，温度眼振で左半規管麻

痺の疑いがあり、左角膜反射の低下など中枢性障害を強く疑わせる所見であった。しかし、C-T スキャン等脳外科的な精査では特記すべき異常なく、昭和52年3月9日岡大耳鼻科を紹介された。

5) 現症：ロンベルグテストで動揺を認め、マンテテストでは左に転倒傾向を示した。足踏試験では左90°偏倚を示し動揺も認めた。聴力検査では左混合性難聴(表2)、自記オーディオでジャーガーのII型を示した。E.N.G. では、注視眼振はみられなかったが、頭位眼振および頭位変換時に水平性右向き眼振を認めた。温度眼振では特記すべき左右差を認めなかった(図2)。また、脳神経症状は軽い手指振せんを認める以外特記すべき異常はなかった。

以上の検査結果から左の末梢性平衡障害を疑わせる結果が出たが、患者の病歴、経過より、アレピアチンによる平衡障害の可能性も強く疑われ、まずアレピアチンの服用を中止して経過をみることにした。中止後症状は徐々に改善され、1カ月半後には、めまいは全く消失し、E.N.G. でも眼振を認めなくなり、さらに3カ月後には就労可能となった。現在はルミナールのみでコントロールされ経過良好である。

図1

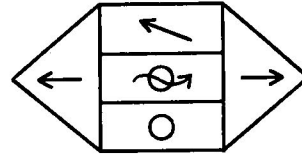
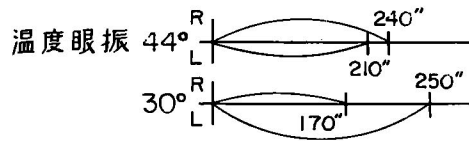
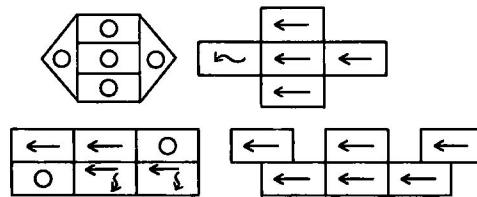


図2



考 察

アレピアチンは化学名“ジフェニール・ヒダントイン”(D.P.H. と略す)と呼ばれている白色微細結晶粉末である(図3)。このD.P.H.は1937年アメリカでMerrit & Putnamらにより初めててんかんの大発作の抗痙攣剤として用いられて以来、てんかん患者に広く使われるようになった¹⁾。今日に至るまで、このD.P.H.の有用性については疑うべくもないが、その副作用に関しても多くの報告がなされている。現在までの文献を総合しその副作用についてまとめてみると次のごとくである。

表1 Standard Audiometry

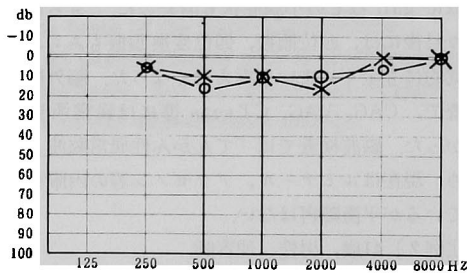
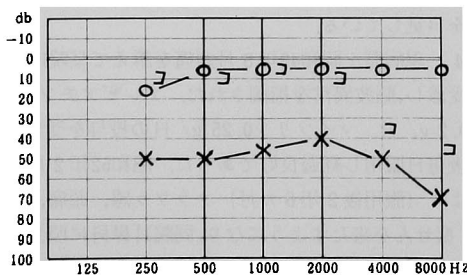


表2 Standard Audiometry



(1) 急性中毒症状：3日～20日目頃に発現。

- ①皮膚症状：猩紅熱様または麻疹様発疹，水疱性または剝脱性皮膚炎，全身性紅斑性狼瘡，Stevens-Johnson 症候群
- ②神経症状：振せん，平衡失調，構音障害，複視眼振，choreathetoid 運動⁷⁾，難聴
- ③精神症状⁸⁾：不機嫌⁴⁾，興奮⁴⁾，不眠，錯乱，pseudo-dementia
- ④血液病変：顆粒球減少³⁾⁶⁾，貧血³⁾⁶⁾，白血病様症状。

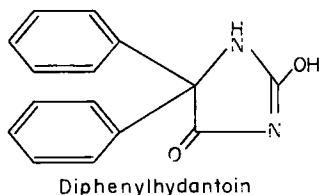
⑤ 消化器症状：口渇，悪心，嘔吐，便秘。

(2) 慢性中毒症状：長期服用によるもの。

① 歯肉増殖。¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾

② 多毛，血糖値の変化⁵⁾。

図3



以上，皮膚症状，血液病変などはアレルギーの関与が推定され，精神神経症状は過剰投与によると考えられている。また，D.P.H. は水に溶けやすい粉末であるが，強アルカリ性（PH：11.7）のため経口投与が主である。このため胃腸症状はある程度不可避な副作用と考えられる。歯肉増殖症は投与されたアレピアチンが唾液中に出現し，口腔内が強アルカリの慢性的化学的刺激を受けることになり，そのための生体の反応性の組織増殖と考えられている。これは，うがいの励行により予防可能な副作用である。多毛，血糖値の上昇等はまれであるが，D.P.H. のホルモン作用と推定されている。

症例1では，アレピアチン服用後5日目にして神経症状の発現したきわめて典型的なアレピアチンの

急性中毒例と考えられる⁹⁾。服用中止後すみやかに症状が消褪していることも特徴的である。症例2は服用後2年6カ月を経て，歯肉増殖症もみられず，神経症状の発現したもので，文献的にも早期には何ら副作用を呈さず，長期服用後にはじめて神経症状を呈する例は非常に稀とされている²⁾¹³⁾。症例1，2ともに1日の投与量は0.2gで決して過剰投与とはいいがたく，このような副作用を呈したのは反応性の個体差と考えざるを得ない¹⁴⁾¹⁵⁾。これは，初期投与および維持投与においても嚴重な経過の観察が必要であるということを示すものである。

また，アレピアチン中毒の平衡障害のパタンであるが，症例1，2ともに中枢性の平衡障害の所見を呈し，特に小脳症状が強く現われてくるのが特徴である。そしてアレピアチンの内服を中止するとともにすみやかに症状が改善され，全く消失するにいたる。これら症状の発現，消失のメカニズムは未だ説明されておらず，われわれ平衡障害患者をみつかう者にとって非常に興味深いことであり，今後の研究が望まれるものである。

結 語

抗てんかん剤アレピアチンの中毒により平衡障害をきたした2症例を報告し，アレピアチンの副作用について文献的考察を試みた。

なお，本論文の要旨は昭和52年6月26日の日耳鼻中国地方部会連合会において発表した。

文 献

- 1) Merritt, H.H. and Putnam, T.J.: Sodium diphenylhydantoin in the treatment of convulsive disorders. *JAMA*, **111**: 1068-1073, 1938.
- 2) Lovelace, R.F. and Horwitz, S.J.: Peripheral neuropathy on long-term diphenylhydantoin therapy. *Arch. Neurol.*, **18**: 69-77, 1968.
- 3) Brittingham, T.E., Lucher, C.I. and Murphy, D.L.: Reversible erythroid aplasia induced by diphenylhydantoin. *Arch. Intern. Med.*, **113**: 764, 1964.
- 4) Holland, P. and Mauer, A.M.: Diphenylhydantoin induced hypersensitivity reaction. *J. Pediatr.*, **66**: 322-332, 1965.
- 5) Malherbe, M.D., Burrill, K.C., Levin, S.R., Kerman, J.H. and Forcham, P.H.: Effect of diphenylhydantoin on insulin secretion in man. *New Engl. J. Med.*, **286**: 339-342, 1972.
- 6) Pisciotto, A.V.: Drug-induced leukopenia and aplastic anemia. *Clin. Pharm. Ther.*, **12**: 13-43, 1971.
- 7) Kooiker, J.C. and Sumi, S.M.: Movement disorder as a manifestation of diphenylhydantoin intoxication. *Neurology*, **24**: 68-71, 1974.
- 8) Booker, H.E.: Idiosyncratic reaction to the antiepileptic drugs. *Epilepsia*, **16**: 171-181, 1975.
- 9) Plaa, G.L.: Acute toxicity of antiepileptic drugs. *Epilepsia*, **16**: 183-191, 1975.

- 10) 田塚修治, 鈴木聖洪, 石川純: 一側性に現れたアレピアチン性歯肉増殖症の3例について, 精神神経学雑誌, 56: 48, 1954.
- 11) 石川悟郎, 島田義弘: アレピアチンによる歯肉肥大症の病理組織学的研究, 口腔病学会雑誌, 19: 177~180, 1952.
- 12) 佐藤玄一, 中村比早子, 磯浜子: アレピアチン性歯肉増殖症の2例, 精神神経学雑誌, 56: 294~295, 1954.
- 13) 大沢林之助, 武藤次郎, 宮野孝治: アレピアチン長期連用による副作用としての眩暈失調症候群, 耳鼻臨床, 4: 246~250, 1958.
- 14) 水谷淳子, 小松崎篤, 野末道彦: 急性アレピアチン中毒例の神経耳科学的考察, 耳鼻臨床, 69: 1071~1075, 1976.
- 15) 城戸義正: 眼球振盪, 臨床と研究, 43: 102~103, 1966.

Two cases of Aleviatin (Diphenylhydantoin) intoxication

Shiro SHIBATA, Tsuneo TAKEDA, Masayuki KAJIHARA,

Ryusuke SAITO, Yoichi ENDO and Yoshio OGURA

Department of Otolaryngology, Okayama University Medical School

Aleviatin (Diphenylhydantoin) is well known as an excellent antiepileptic drug, especially against grand-mal convulsion. Side reaction of this drug, however, was various and the reports concerning side reaction were many. The authors have reported two patients of Aleviatin intoxication with the complaint of postural disturbance. Some discussions and comments were made on the cases and literatures.

Summarizing the symptoms of these side reactions,

1. acute intoxication
 - a. skin manifestations: rash like scarlet fever or urticaria, exfoliative dermatitis, systemic lupus erythematoïd eruption, Stevens-Johnson syndrome
 - b. neurological signs: postural disturbance, ataxia, tremor, dysarthria, diplopia, nystagmus, tinnitus, hearing impairment, choreoathetoid movement
 - c. psychological signs: nervousness, excitement, disorientation, insomnia, pseudo-dementia
 - d. blood manifestation: leucopenia, anemia, leukemoid change
 - e. digestive disorders: thirst, nausea, vomiting, constipation
2. chronic intoxication
 - a. gum hypertrophy
 - b. hypertrichosis
 - c. hyperglycemia