

—— 研究助成報告 ——

てんかん精神病の発症機序： 変動因子（発作と服用抗てんかん薬）の影響の解析

Pathogenesis of psychoses in epilepsy; effects of inconsistent factors
(seizures and antiepileptic medications)

足立 直人^{1,2)}，伊藤 ますみ²⁾，岡崎 光俊³⁾，大沼 悌一⁴⁾，加藤 昌明⁴⁾

要旨：てんかん精神病の発症機序を検討するために，精神病初発時の変動因子の影響の解析を行った。初発精神病を呈したてんかん224例とてんかん初発年齢と罹病期間が同等の精神病既往のない454例を比較した。てんかん関連変動因子である発作（評価時発作頻度と既往発作総数）および抗てんかん薬（評価時服用薬剤数と評価直前の薬剤変更）と一般的な変動因子である社会適応水準を評価した。精神病群で発作頻度とそれまでの発作総数が高く，これらはとくに発作後精神病で有意に多い傾向が認められた。抗てんかん薬では，服用薬剤数の差はなかったが，精神病群で直前1ヶ月の薬剤変更が多く認められた。さらに病前の社会適応は，精神病群で有意に不良であり，この傾向は間欠期・発作後いずれの精神病類型でも認められた。

てんかん治療研究振興財団 研究年報 2017；28：59-64

Key Words：Epilepsy, Psychosis, seizures, antiepileptic drugs, social adjustment

【はじめに】

これまで，てんかん患者の精神病発症の機序として，てんかんに関連した要因の関与が強く想定されてきた¹⁾。これは，精神病を内因と器質因に2分する伝統的分類によるところが大きい²⁾。ただしこれまでの器質因研究は障害部位（てんかん類型や脳波側性）などの恒常的障害の検討が多く，発作や抗てんかん薬など経過により変動する要因の影響については議論が分かれている³⁾。さらに最近の研究で，てんかん患

者の精神病発現には，てんかん関連要因に加えて個人の精神病脆弱性も関与していることが示されている⁴⁾。

精神病の発症機序の解明には，初発時の状態の評価が必須である。てんかん発作や抗てんかん薬などは臨床経過のなかで変動するため，精神病発症時の状態の解析がとりわけ重要と考えられる。しかし従前の研究は，精神病発症後長期経過した例によるものが多く，精神病出現時の検討は極めて少ない²⁾。

本研究では，てんかん症例の初発精神病出現

¹⁾ 足立医院
〔〒004-0867 札幌市清田区北野七条5丁目12-40〕

²⁾ 上善神経医院

³⁾ 国立精神神経センター病院

⁴⁾ むさしの国分寺クリニック

Naoto Adachi^{1,2)}，Masumi Ito²⁾，Mitsutoshi Okazaki³⁾，Teiichi Onuma⁴⁾，Masaaki Kato⁴⁾

¹⁾ Adachi Mental Clinic

²⁾ Jozen Clinic

³⁾ National Centre of Neurology and Psychiatry

⁴⁾ Musashino Kokubunji Clinic

時の発作頻度・既往の発作総数・服用抗てんかん薬剤数・直前の服用薬剤変化および社会適応状況を評価し、これら臨床経過によって変化する要因の影響を比較検討した。

【方法】

精神病の定義は、ICD-10⁵⁾により、幻覚、妄想、あるいは著しく異常な行動とした。てんかん精神病は、てんかん発症後に意識清明な状態で出現した精神病⁶⁾とし、発作後精神病（発作頻発あるいは明らかな発作発現後1週間以内に出現した精神病⁷⁾と発作間欠期精神病（明らかな発作がない、あるいは通常の発作頻度内で出現した精神病³⁾）の下位類型を含む。

1980年1月から2014年12月までの期間内に、足立医院・上善神経医院・国立精神・神経研究センター病院・むさしの国分寺クリニックに通院していた成人てんかん例で、精神病初発時あるいは初発直後に観察できた（精神病）224例を抽出した。精神病類型では、間欠期精神病181例・発作後精神病43例であった。また、性・てんかん類型・てんかん発症が同等の精神病のないてんかん（非精神病）454例を対照群とし、年齢・てんかん罹病期間が同等の時期の臨床症状を評価した。

発作頻度の指標として、精神病初発時の発作頻度を6段階〔3年以上発作消失、数年毎、年単位、月単位、週単位、日単位〕⁸⁾で評価し、さらに発症前に生じた発作総数を4段階〔稀：2-10回、少数：11-100回、中等度：101-500回、多数：501回以上〕で評価した。抗てんかん薬の指標として、服用抗てんかん薬剤数と評価前1ヶ月間の服用薬剤量変化〔不変、減少、増加、増加と減少〕を評価した。さらに、評価時前1ヶ月間の社会適応を全体的機能尺度（GAF）⁹⁾〔良：GAF81以上、なんとか適応：61-80、不十分：41-60、不良：40以下〕を用いて評価した。

年齢などの連続データは平均値と標準偏差で表記し、分散分析で比較した。発作頻度など順序データは中央値を用いて表記し、その比較はMann-Whitney test, Kruskal-Wallis testを用いた。カテゴリーデータの関連は分割表分析（カイ2乗

検定）とSpearman相関係数を用いた。有意水準は $p<0.05$ とし、多重比較時にはBonferroni testで有意水準を補正した。

本研究のデータは、通常の臨床での評価および治療記録から得られており、観察評価によりさらなる侵襲負荷はない。研究参加施設の倫理委員会で、研究実施承認を得た。

【結果】

精神病例および対照（非精神病）例の臨床特徴をTab. 1に示した。両群で、性・てんかん類型・脳波異常側性はほぼ同等であり、てんかん初発年齢・評価時年齢・てんかん罹病期間に差はなかった。

評価時の発作は、精神病例で発作頻度・既往発作総数が有意に多かった。精神病類型毎の比較では、間欠期精神病の発作頻度中央値は年単位で非精神病との差はなく（ $p=0.111$ ）、発作後精神病の発作頻度は月単位で非精神病に対し有意に高頻度（ $p=0.000$ ）であった。間欠期精神病の既往発作総数中央値は中等度ではあるが非精神病より有意に多く（ $p=0.011$ ）、発作後精神病の既往発作総数も多数で有意に多かった（ $p=0.000$ ）。なお既往発作総数は、評価時発作頻度と有意な相関を示した（ $r=0.68$, $p=0.000$, $n=678$ ）。

評価時の抗てんかん薬では、服用薬剤数に差はなかったが、精神病例で1ヶ月前の薬剤変動が有意に多く（とくに増加および増加減少が多い）、非精神病例で薬剤不変が有意に多かった。精神病類型毎の比較では、間欠期精神病の服用薬剤数平均2.3剤（SD1.2）で非精神病例との差はなく（ $p=0.646$ ）、発作後精神病の服用薬剤数2.3剤（SD1.4）も差はなかった（ $p=0.979$ ）。評価前1ヶ月の薬剤変動の有無で、精神病例での変更例が有意に多かった。間欠期精神病例で1ヶ月間の薬剤変動（とくに増加と増加減少）、また発作後精神病例で1ヶ月間の薬剤変動（増加・増加減少・減少すべて）が有意に多く、非精神病例では薬剤不変が有意に多かった（ $X^2=42.8$, $p=0.000$ ）。

さらに精神病群では、精神病発症前の社会適応が有意に低かった。精神病類型毎の比較で

Tab. 1 Clinical characteristics of study subjects

	Control	Psychosis	statistics	p
sex (M/F)	227/227	117/107	0.30	0.585
Epilepsy type (PE/GE)	383/71	196/28	1.19	0.276
EEG lateralization (L/R/B/N)	170/157/106/21	86/88/44/6	3.31	0.346
Age of onset of epilepsy	13.2(9.6)	13.5(10.1)	0.19	0.661
Age of evaluation (first-episode psychosis)	29.4(11.0)	30.7(11.8)	1.99	0.159
Duration of epilepsy	16.2(10.2)	17.1(10.4)	1.22	0.269

PE: partial epilepsy, GE: generalized epilepsy, L: left, R: right, B: bilateral, N: nil,

Tab. 2 Comparison of fluctuating factors between the two groups

	Controls	Psychosis	statistics	p
Seizure frequency (median)	yearly	monthly	-2.94	0.003
Sum of previous seizures (median)	low	medium	-3.87	0.000
Number of AED undertaken (mean, SD)	2.2(1.2)	2.3(1.2)	1.11	0.293
AED regimen before evaluation (changed/unchanged)	43/411	48/176	18.5	0.000
Social adjustment (median)	moderate	insufficient	-10.1	0.000

Seizure frequency was evaluated with 6-point scale (seizure free more than 3 years, less than yearly, yearly, monthly, weekly, daily. Sum of previous seizures was evaluated with 4-point scales (rare: 2-10, low: 11-100, medium: 101-500, high: 500+), AED regimen before evaluation was evaluated whether AED regimen was changed within 1 month before the examination or not. Social adjustment was evaluated with 4-point scales (good: GAF 80+, moderate: GAF 61-80, insufficient: GAF 41-60, poor: 40 or less.

Tab. 3 Detailed distributions of regimen changes 1 month before the evaluation in the subject groups (and subgroups)

	Control	Psychosis	(IIP)	(PIP)
Unchanged	397	176	(151)	(25)
Changed	43	48	(30)	(18)
decrease	14	13	(6)	(7)
decrease/increase	7	12	(8)	(4)
increase	22	23	(16)	(7)

IIP: interictal psychosis, PIP: postictal psychosis

は、間欠期精神病の中央値は「不十分」($p=0.000$)、発作後精神病の中央値「何とか適応」であり($p=0.000$)、ともに非精神病例よりも有意に低かった。

【考察】

臨床経過において変動する要因(発作や服用抗てんかん薬など)のてんかん精神病発現への関連を検討した。本研究は初発てんかん精神病出現時の状態を、てんかん発症時期や罹病期間が同等の精神症状のないてんかん例と比較した初めての多数例研究である。

発作頻度

評価時の発作頻度は、精神病例で有意に高い傾向が認められた。これは発作と精神病が拮抗するという仮説¹⁾とは一致しない。ただし発作後精神病で認められた有意な高発作頻度は、間欠期精神病では認められなかった。いっぽう既往発作総数では精神病全体が有意に多く、発作後・間欠期精神病ともに多い傾向だった。そのため間欠期精神病では、一時的発作頻度よりも発作の累積効果により精神病症状が出現しやすいことが想定される。

抗てんかん薬

服用抗てんかん薬剤数は両群および各精神病類型でほぼ同等であり、既報告に見られた抗てんかん薬多剤での精神病発症傾向³⁾は観察されなかった。本研究では薬剤数のみの検討であったが、今後薬剤の種類や各薬剤の用量・血中濃

度などの解析も必要と思われる。また精神病例で直近の薬剤変更の頻度が高く、これは発作後精神病例と間欠期精神病例ともに認められた。薬剤の増加のみならず減少によっても精神病は出現した。さらに薬剤変更は発作頻度と密接に関連しており、発作頻度増加による薬剤変更だけでなく、薬剤変更による発作増加の可能性もある¹⁰⁾。服薬中断のあと、精神病が発現した例もあった。

病前社会適応

精神病例では、精神病発症前すでに社会適応が有意に悪く、これは間欠期精神病例、発作後精神病例いずれでも認められた。社会適応の悪さは、それ自体が精神病発症危険因子である¹¹⁾。さらに生活リズムの乱れやストレスの増加、通院服薬の不整など、多くのてんかん増悪リスクに関連するものと考えられる³⁾。いっぽう非精神病例でも相当数の適応不十分例や適応不良例が存在した。これらの例では、精神病はないものの、難治なてんかんや知的機能障害や発達障害など併存障害によって生じやすくなることが想定される。さらに、現在のところ精神病は発症していないものの、将来的な発症の危険性がある。

研究の限界および今後の展望

本研究は後方視的検討のため、いくつかの限界がある。てんかん外来通院例より抽出された精神病例と非精神病例では、通院の意図が異なっている可能性がある。非精神病例では難治

な発作の抑制を目的とすることが多いが、精神病例では、発作抑制ではなく精神や行動の障害の対応が主になっている例もある。また外来での時発作頻度評価の精度が問題になる。しかし患者本人の発作自覚は概ね信頼でき、感覚発作や粗大な行動変化を伴わない意識減損などは発作自覚以外には評価が難しい。もとより外来診療は患者の発作自覚を基本として成立しており、抗てんかん薬の開発治験なども発作報告に基いて実施される。さらに対照とした非精神病人群も同等の観察条件であった。薬剤の作用では、その種類・服用量などが異なっている。処方が多岐におよび様々な組み合わせとなっているため、各薬剤の影響の判定が難しかった。前述したように、これらの変動要因は相互に関連していることも多いため、さらなる解析が求められる。

【まとめ】

てんかんにおける精神発症機序解明のために、初発精神病人224例と非精神病人454例の初発時てんかん関連変動因子（発作と服用抗てんかん薬）と社会適応を比較検討した。精神病人群で発作頻度とそれまでの発作総数が高く、直前の薬剤変更例が多かった。精神病人群では、病前の機能水準（社会適応）が不良であった。これらの変動因子は治療によって変更・改善が可能であり、その影響の程度を知ることによって、てんかん精神病人の発症予防や治療への応用が期待される。

【文献】

- 1) Trimble MR. The psychoses of epilepsy. New York, Raven Press; 1991.
- 2) Adachi N, Akanuma N. Delusions and hallucinations. In: Mura M eds. Neuropsychiatric symptoms of epilepsy. Cham, Springer International Publishing, 2016 : 69-89.
- 3) Adachi N, Kanemoto K, de Toffel B, Akanuma N, Oshima T, Mohan A, Sachdev P. Basic treatment principles for psychotic disorders in patients with epilepsy. *Epilepsia* 2013 ; **54**(suppl1) : S19-33.
- 4) Adachi N, Akanuma N, Ito M, Kato M, Hara T, Oana Y, Matsuura M, Okubo Y, Onuma T. Epileptic, organic, and genetic vulnerabilities for timing of the development of onset of interictal psychosis. *Brit J Psychiatry* 2010 ; **196** : 212-216.
- 5) World Health Organization. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines. Geneva: World Health Organization: 1992.
- 6) Slater E, Beard AW, Glithero E. The schizophrenia-like psychoses of epilepsy. *Br J Psychiatry* 1963 ; **109** : 95-150.
- 7) Logsdail SJ, Toone BK. Postictal psychoses. A clinical and phenomenological description. *Br J Psychiatry* 1988 ; **152** : 246-252.
- 8) Adachi N, Alarcon G, Binnie CD, Elwes RDC, Polkey CE, Reynolds EH. Predictive value of interictal epileptiform discharges during non-REM sleep on scalp EEG recordings for lateralization of epileptogenesis. *Epilepsia* 1998 ; **39** : 628-32.
- 9) American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th edn. American Psychiatric Association, Washington DC, 1994.
- 10) Lancman M. Psychosis and peri-ictal confusional states. *Neurology* 1999 ; **53**(suppl 2) : S33-38.
- 11) Thompson A, Nelson B, Yung A. Predictive validity of clinical variables in "at risk" for psychosis population: International comparison with results from the North American Prodromal Longitudinal Study. *Schizophrenia Res* 2011 ; **126** : 51-57.

Summary

Pathogenesis of psychoses in epilepsy; effects of inconsistent factors (seizures and antiepileptic medications)

Naoto Adachi, Masumi Ito, Mitsutoshi Okazaki, Teiichi Onuma, Masaaki Kato

To explore the pathogenesis of epilepsy psychosis, we evaluated the effects of inconsistent variables which can change through the course of epilepsy (e.g., seizures and antiepileptic drugs (AED)) at the onset of first-episode epilepsy psychosis. In this study, 224 epilepsy patients who exhibited first-episode psychosis (psychosis group) and 454 epilepsy patients without a history of psychosis (control group), who had a matching age of onset of epilepsy and a matching duration of epilepsy, were enrolled. Epilepsy-related variables, i.e., two seizure indices (seizure frequency at the time of the evaluation and the sum of previous seizures) and two AED indices (the number of AEDs taken and the changes of the AED regimen immediately before the evaluation) and one of the general variables (i.e., the level of social adjustment) were evaluated. The psychosis group, in particular postictal psychosis, tended to have a higher seizure frequency at the examination and a greater sum of previous seizures than did the control group. With regard to AED medication, there was no significant difference in the number of AED taken between the two groups. Within one month before the evaluation (the onset of psychosis), the psychosis group had more frequent changes of their regimen than did the controls. On psychosocial functioning, the psychosis group, both interictal and postictal psychoses, showed a significant mal-adjustment.

Ann.Rep.Jpn.Epi.Res.Found. 2017 ; 28 : 59-64