

## 抗てんかん薬のプラスとマイナスの向精神作用

—全体の俯瞰—

兼本 浩祐\*

抄録：抗てんかん薬の向精神作用に関して各論を読むための導入として、筆者の印象をまとめた。てんかんの精神症状に関する独特の用語を3つ提示し、また、抗てんかん薬のマイナスの効果で頻度の高いのはいらいら、抑うつ、精神病症状であることを指摘し、それぞれに対して、抗てんかん薬の変更が最も有効な精神症状への対抗手段であった典型的な3事例を提示した。

精神科治療学 34(12) ; 1345-1349, 2019

Key words : antiepileptic drugs, psychotropic effect, psychosis, irritability, depression

## I. はじめに

抗てんかん薬 (antiepileptic drug : AED) は、様々のプラスあるいはマイナスの向精神作用を持っている。Valproate, lamotrigine は代表的なものであって、双極性障害に対する気分調節作用に関してはエビデンスの構築もある。Carbamazepine の気分調節作用も長い間臨床的には広く認知されてきたが、薬疹の問題と比較的古い薬剤でエビデンスの構築のための経済的な見返りが少ないという問題もあって、十分なエビデンスが今後構築される見通しはない。これら3剤以外では、gabapentin, lacosamide に若干の気分調節作用を主張する論文は散見されるが、なお、コンセンサスが得られるという状況にはなっていない。

他方で、AEDの投与によって様々の精神症状が

惹起されることはよく知られており、特に、いらいら・攻撃性の増大は最も出現頻度が高く、抑うつ、精神病症状が頻度的にはそれに続くといわれている<sup>1)</sup>。てんかん治療中に精神科的症状が出現した場合には、AEDの副作用ではないかということ念頭に置くことは治療のために必須であり、該当するAEDを使用中の患者に精神症状が出現した場合には、今回の特集の各薬剤の項目を参照されたい。本稿では、AEDの向精神作用の概略的な全体像を示すが、多くは筆者自身の印象であって、十分なエビデンスはないことを断っておきたい。エビデンスに基づく詳細については、本特集の優れた各論を参照されたい。

II. てんかんに関して使われる  
特異な精神症状記載用語

今回の特集を読む手助けとするためにいくつかのてんかんにおいて特有の精神症状を記載する用語を3つ挙げておく。

## 1. 発作後精神病

側頭葉てんかんに由来する焦点性意識減損発作

Negative and positive psychotropic effects of antiepileptic drugs : A comprehensive view.

\*愛知医科大学精神科学講座

〔〒480-1195 愛知県長久手市岩作雁又1-1〕

Kosuke Kanemoto, M.D., Ph.D. : Department of Psychiatry, Aichi Medical University, 1-1, Yazakokarimata, Nagakute-shi, Aichi, 480-1195 Japan.

あるいは強直間代発作の群発後に、典型的には半日から数日の清明期を経て急性に発症する精神病状態。情動的色彩の強い錯乱性精神病の病像をとり、数日から数週間の持続。性的脱抑制、宗教性、暴力性を帯びることも少なくない。辺縁系前頭葉に由来する場合もある。薬剤との関係では、薬剤の減量や変更による発作の誘発と関連する。

## 2. 発作間欠期精神病・交代性精神病

発作後精神病のようにてんかん発作と密接な時間的關係を持って出現しない。典型例では、てんかん発作の頻度・強度が急激に減少ないしは消失した場合に、それと交代して精神病が出現する統合失調症様精神病の形式をとるので、薬剤との關係が深い。個体側の精神病準備性の大きさによって、どの薬剤でも発作が抑制されると誘発されることもあれば、準備性が相対的に小さい場合は、特定のネガティブな向精神作用を持つ薬剤によってしか誘発されないこともある。

## 3. てんかん性不機嫌症

この言葉はもともとはドイツ語の“epileptische Verstimmung”という術語の訳語である。一時期北米を中心として、てんかんで出現する自記式の抑うつ尺度が高値を示す状態もすべて“depression”と呼ぶ若干乱暴な議論が主流を占めた時期もあったが、現在では、いらいら感が強く、不機嫌な状態が間欠的・爆発的に継続する状態が、むしろてんかんにおける抑うつにおいては多数を占めることが認知されつつあり、これはかつてのてんかん性不機嫌症に相当する病態と考えられる。

## Ⅲ. 精神症状が AED のためだと疑われた場合の代替の仕方<sup>2)</sup>

AED によって精神的な副作用が出ていることが疑われる場合、すでに「はじめに」で触れたプラスの向精神作用があると考えられている表1の各薬剤が代替薬の候補になる。しかしながら、多くの場合、てんかんの類型によって、どの薬剤からどの薬剤への代替が行われるかはある程度決まってしまう。

表1 AED によって精神的副作用が出現していると疑われた場合の代替薬

Lamotrigine
Valproate
Carbamazepine
Lacosamide ?
Gabapentin ?

### 1. 特発性全般てんかん

特発性全般てんかんでは、通常は levetiracetam が精神症状の原因となっていることが現時点では最も多い。代替薬としては lamotrigine あるいは valproate が考えられるが、以下の両薬剤の得失を考えた選択となる。

#### Lamotrigine :

- 得 妊娠可能な女性の場合、妊娠に問題がない
- 失 薬疹が出現することがあり、2ヵ月以上はゆっくりと増量する必要がある
- 失 Valproate よりも薬効が落ちる

#### Valproate :

- 得 薬効が非常に強い
- 失 催奇性あり

大発作を止める必要がある場合、perampanel を代替薬にする選択肢もあるが、妊娠に対する安全性の確認が動物実験レベルでしかないという大きな問題がある。

### 2. 焦点性てんかん (特に側頭葉てんかん)

Carbamazepine, lamotrigine, あるいは lacosamide が代替薬の主な候補になることが多い。

#### Carbamazepine · lamotrigine :

- 得 精神安定作用あり
- 失 薬疹が出現することあり

#### Lacosamide :

- 得 薬疹の出現率は低い
- 失 精神安定作用は明瞭ではない

### 3. その他 (てんかん性脳症など)

できる範囲で表1の薬剤に他の薬剤から切り替える努力を行う。Gabapentinについてはプラスの向精神作用を主張する論文は若干あるが、現時点では本薬剤を精神科的症状が出た場合の代替薬にすることはコンセンサスが得られていない。

Phenobarbitalおよびベンゾジアゼピンについては次節で別途論ずる。

## IV. ベンゾジアゼピンおよび phenobarbital

知的障害やその他の発達障害が背景にある場合、ベンゾジアゼピンが著しい逸脱行為を誘発する可能性がある。この場合は、代替薬に変えるのではなく、ベンゾジアゼピンを漸減・中止することが逸脱行為の改善のための手段となる。Clobazamを除いて、通常は、ベンゾジアゼピンは強直間代発作や焦点性の意識減損発作を長期間にわたって抑制する効果には乏しいことが多く、最終的には代替薬を導入しなくても中止できることが多いが、特に1年以上にわたってベンゾジアゼピンが投薬されてきた事例については、中止・減量に際して、強直間代けいれんが一過性ではあるがしばしば誘発され、時には重積状態に至る場合もあるので慎重な準備と周到な家族・本人への説明を要する。

Phenobarbitalがベンゾジアゼピンと同様の影響を知的障害がある人に及ぼすかどうかは明確ではない。しかしながら、逸脱行為が激しい事例でphenobarbitalを投与されている場合については、減量は試みる価値のある試行錯誤の1つであることは間違いない。

## V. 精神症状を誘発する可能性のあるAED

表2に精神症状を呈する可能性が相対的に高いAEDを列挙したが、従来のエキスパート・コンセンサスと最近の研究の結果の乖離があるのは、特にphenytoinである。Phenytoinは従来、特に本邦では統合失調症様の発作間欠期精神病が、難治側頭葉てんかんにおいて高用量で用いられる場合に出現することはよく知られており、実臨床でも

表2 ネガティブな精神症状を誘発するリスクが相対的に高い薬剤

Topiramate
Zonisamide
Levetiracetam
Phenytoin ?
Perampanel ?

経験されてきたが<sup>2,3)</sup>、最近の報告ではむしろ精神症状が出にくい薬剤としての報告が目立つ<sup>4)</sup>。これについては本特集の該当の論文を参照されたい。誘発される症状の典型例を、いらいら・攻撃性、抑うつ、精神病症状について挙げる。

### 1. いらいら・攻撃性

小学校就学前の女兒。2件の発達障害を専門とするクリニックに受診し、ADHDとてんかんの合併と診断されたが、些細なことで一度癇癢を起こすと、1時間前後暴れまわり、ものを投げたり、制止しようとする両親に噛みついたりして大声を上げ続けるため、母親だけでは疲弊して、父親が有給休暇をとって面倒をみているが、ADHD治療薬を投与しても全く癇癢に変化はなく、risperidoneの少量を投与しても癇癢を起こしていない時に活動性が若干落ちるだけで、やはり癇癢そのものには全く無効なため、困り果てて来院された。癇癢は一日に3~4回。癇癢と癇癢の間も不機嫌でぐずってはいるが、保育所は何とか通っている。発達障害の専門クリニックでは養育の仕方の指導を受けているが、あまりの乱暴ぶりと自分勝手な暴言に我慢ができず、怒鳴りつけてしまうことがしばしばだと報告された。

よく尋ねると半年前に強直間代発作があり、脳波で全般性の棘徐波が出ていたため、levetiracetamが一日量で500mg処方されていたことが聴取できた。念のため、levetiracetamをvalproateに変更したところ、変更後3日目からこの病的な癇癢は速やかに消失した。

### 2. 抑うつ

40代女性。20代から月単位の焦点性意識消失発作と年単位の強直間代発作があり近医脳外科にてvalproateが投与されていた。筆者らの市民公開講

座を聞いて来院。Carbamazepineに変更したところ直ちに発作は止まったものの白血球の減少が起こったため、topiramateを50mgから開始し、漸増して200mgまで増量したところ、20年ぶりに発作がない生活となった。ところが、発作が消失して半年ほど経ってから、職場でやる気がなくなり表情が硬くなり、もともと口数が少なかったのが家でもほとんど喋らなくなったのを心配した家人が、近医精神科医に無理やり受診させたところ、SSRIが処方され、いったん奏効して元気になったものの、3ヵ月して再び活気・やる気・物事への興味関心がなくなり、たまたま定期受診で来院された時に表情がすぐれないため理由を尋ねたところ以上のような経緯を報告され、さらに実行するつもりはないが希死念慮があることもあわせて訴えられた。もともと不眠がちで食欲もあるほうではないため、睡眠状態および食欲については量的な変化は聞き取れなかったが、ここ数週間は栄養のために無理やりご飯を食べているとのことであった。このため、topiramateをlamotrigineに1ヵ月かけて変更。変薬と並行して抑うつ状態は改善し、その後10年以上抑うつ発作の再発はなく元気に仕事を続けている。

### 3. 精神病症状

40代男性。10代より焦点性の意識消失発作あり。月数回の頻度ではあるが様々のAEDに治療抵抗性。他院よりの紹介で受診されるも、病院の受付で地域連携を通しての受診ではないため本日受診できないかもしれないと言われたことに対して激昂。收拾がつかないため警察対応となりかねない状況であった。お話を聞きしたところ、数年前から電車などに乗ると一斉に乗客が自分の方を振り向くような感覚があり、数人が固まって話していると自分の悪口を言われているようで外出が苦痛で、通勤以外の必要のないときにはカーテンを閉めて家にいるとのことであった。前医にて、SSRIおよびSNRIは十分量が試され、olanzapineが10mgまで処方されて若干の効果はあったが、人に見られている感覚と悪口を言われている感覚はとれず、職場でもこのため再々トラブルになり、このままでは生活が早晚成り立たなくなると同伴

表3 アップ系・ダウン系AED

	アップ・ダウン	精神病症状 誘発性	脱抑制
LTG	↑↑↑		
LEV	↑	+	
LCM*			
CBZ			
VPA			
GPT			
PHT*	↓	+++	
ZNS	↓	+++	
TPM	↓	+++	
PMP*	↓	+	++
PB	↓↓	+	++
BDZs	↓↓		+++

LTG: lamotrigine, LEV: levetiracetam, LCM: lacosamide, CBZ: carbamazepine, VPA: valproate, GPT: gabapentin, PHT: phenytoin, ZNS: zonisamide, TPM: topiramate, PMP: perampanel, PB: phenobarbital, BDZs: benzodiazepines

\*新たな薬剤で今後変更の可能性はあるか、古い薬剤で使用頻度が減り新旧の見解が矛盾している。

した配偶者は強い懸念を示していた。AEDの処方の中に zonisamide が含まれており、これがちょうど数年前から処方されていたことが判明したため、「発作は若干増えるかもしれないが、精神症状の治療を優先していいですか」と尋ねてこれを中止したところ、2ヵ月ほどで注察念慮および関係念慮は消失した。発作の回数は不変であった。なお、この患者についてはすでに carbamazepine は投与されていた。

以上は、AEDによると考えられる精神症状の典型例である。こうした事例においては、しばしば抗うつ薬や抗精神病薬は単独では奏効せず、AEDの変更があつて初めて精神症状は改善することが多い。てんかん性不機嫌症においても、AEDの変更は劇的な効果ではなくとも、粘着性や爆発性は相当程度軽減され、患者家族のみならず、診察者にとっても大きなストレスの軽減となることが多い。てんかん性不機嫌症は相対的に自我親和的な症状であり、患者本人は自身の粘着性や爆発性について多くは他罰的な傾向がある。

## VI. アップ系・ダウン系 AED と精神症状

表3にAEDが相対的にアップ系かダウン系かという印象を提示した。この表についてはこう考えると全体の見通しがしやすいという臨床的な感想を表にしたものであってエビデンスがあるわけではないのでご留意されたい。てんかん外科手術後の精神症状について全く注目されていなかった頃に、重要な論文を発表したStevensが一時期提唱していたAED陰陽説と同じような趣旨の表と考えておいていただくとよいかと思う<sup>4)</sup>。

新規抗てんかん薬は相対的に中枢神経系への一般的な抑制効果は少なくなるように設計されてきているとはいうものの、多くのAEDは、一般的には鎮静系であって、ダウン系に働く傾向がある。また一般論からいうのであれば、脳の機能が背景疾患などにより低下していないのであれば、活動性のてんかんが十年以上続いている場合に、こうしたダウン系の薬剤が精神症状を引き起こすというパターンが典型である(ただしベンゾジアゼピン系の脱抑制は例外)。大きな例外は、lamotrigineとlevetiracetamであって、lamotrigineは、明確

にアップ系なために多くの場合は精神的にはプラスに働くが、稀にアップし過ぎて問題を起こす事例も報告されている。ただし、この場合、躁転という形をとることはほとんど観察されず、性的な欲求のみが高まった事例など定型的でない活動性の上昇が報告されている。Levetiracetamの場合は、わずかにアップ系と考えると、病初期でも精神症状が出現することがあること、双極Ⅱ型障害に活動性の高い不機嫌状態が出現することを理解するには都合がよいような印象を持つ。

### 文 献

- 1) Chen, B., Choi, H., Hirsch, L.J. et al.: Psychiatric and behavioral side effects of antiepileptic drugs in adults with epilepsy. *Epilepsy Behav.*, 76; 24-31, 2017.
- 2) 兼本浩祐: てんかん学ハンドブック(第4版). 医学書院, 東京, 2018.
- 3) Mula, M., Schmitz, B. and Sander, J.W.: The pharmacological treatment of depression in adults with epilepsy. *Expert Opin. Pharmacother.*, 9; 3159-3168, 2008.
- 4) Stevens, J.R.: Clozapine: The Yin and Yang of seizures and psychosis. *Biol. Psychiatry*, 37; 425-426, 1995.