

# てんかん薬物療法

## Up to Date

~てんかんにおける  
「行動障害」のマネジメントを考える~



### 司会

愛知医科大学医学部  
精神科学講座 教授  
兼本 浩祐 先生

### 参加者 (発言順)

独立行政法人国立病院機構  
奈良医療センター 院長  
星田 徹 先生

独立行政法人国立病院機構  
静岡てんかん・神経医療センター  
診療部長  
久保田 英幹 先生

産業医科大学  
神経内科学 講師  
赤松 直樹 先生

- 日程：2010年9月18日
- 会場：丸ノ内ホテル

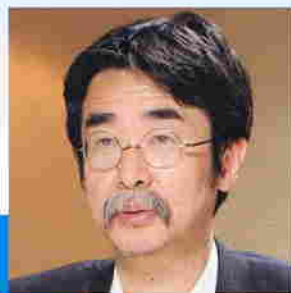
てんかん治療の最終目的は患者さんのQOL向上にある。治療に際しては、発作抑制はもちろんのこと、患者さんにしばしば併発する「行動障害」にも十分注意を払うことが、患者さんのQOL向上に直結する。

そこで本座談会では、精神科、脳神経外科、神経内科、および小児科の専門の先生方にお集まりいただき、てんかんにおける行動障害のマネジメントをテーマに、各診療科の立場からお話を伺った。

## ■ てんかんと行動障害との関係

兼本 ●まず、「行動障害」の概念について簡単にご紹介します(図1上)。従来、精神病理学では、患者さん自身がどのように感じているかという患者さんの主観的体験を重視してきました。こうした姿勢は精神科臨床にとっては欠くべからざるものですが、精神科以外のドクターにはとっつきが悪いところがあり、1951年、CameronとMargaretは“behavior”という言葉を用いて患者さんの行動を客観的に観察し、そこから色々なことを考えていこうと改めました。これが、行動病理学(behavioral pathology)の始まりです。

行動障害とはてんかんや薬剤などが原因で一過性に行動が逸脱することをいい、その人本来の性格として“こういう行動の傾向がある”とか、“奇行に走りやすい”などといった「行為障害(素行障害)」とは異なり、この2つの用語は使



兼本 浩祐 氏

い分けられています。

てんかんと行動障害の関係は、主に3つのパターンが挙げられます(図1下)。1つ目は、脳疾患によっててんかんも行動障害も引き起こされるパターン、2つ目はてんかんそのものによって行動障害が引き起こされるパターン、3つ目は抗てんかん薬によって行動障害が引き起こされるパターンです。薬剤に関しては近年、行動障害を引き起こしやすい薬剤とそうでない薬剤があることが明らかになってきました。

図1 行動障害とは

### 精神病理学

(患者がどう感じているかの主観的体験を重視)

⇒精神科医が主に関心

### 行動病理学

(患者の行動を客観的に観察)

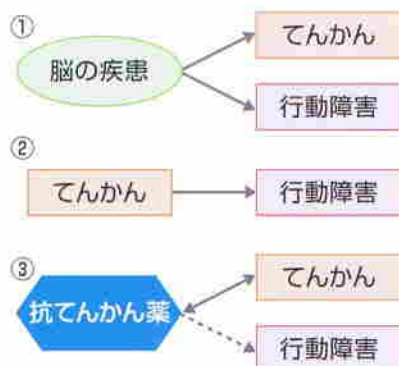
⇒精神科医以外の医師に親和性

[Cameron N, Margaret A: Behavior Pathology, Boston, Houghton Mifflin, 1951]

### 【用語の違い】

- ・行動障害: 一過性に行動が逸脱すること
- ・行為障害: 相対的に永続的な行動パターン  
(基本的にはConduct disorderの訳語、最近では「素行障害」と改定)

### 【てんかんと行動障害の因果関係】



【兼本 浩祐 先生より提供】

## ■ 脳神経外科の立場からみた行動障害

～術後の予後改善のためにも、  
術前に生活歴や精神症状の有無を確認

兼本 ●では、てんかんにおける行動障害のマネジメントをテーマに、各科の専門の先生方にお話を伺いながら、討論を進めてまいりたいと思います。まず星田先生、脳神経外科の立場から、行動障害の概念も含めてお聞かせください。

星田 ●脳損傷後にみられるてんかんと行動障害は、主に外傷性脳損傷後、脳卒中後、そしててんかん外科手術後の3つのケースが考えられます。

外傷性脳損傷については、そのレベルが軽度な場合でも、外傷性てんかんや内側側頭葉てんかんに加え、うつや認知障害を伴う行動障害が引き起こされる可能性があることが報告されています<sup>1)</sup>。

脳卒中については、高齢者におけるてんかんの一番の原因が脳卒中といわれています。特に、高齢者が脳卒中発症後にてんかんを併発した場合、うつや不安による行動障害が大きな問題となります。しかし、脳卒中発症後のてんかんに対する抗てんかん薬による一次予防や二次予防については、まだ十分なエビデンスは得られていません。

てんかん外科手術後については、側頭葉てんかん手術後5～10年の発作消失率は約60～70%といわれていますが、たとえ術後に発作が消失しても、それだけでは治療が完結したことになりません。慢性的な疾患状態から発作が

消失した健康な状態への変化は、行動や情動に大きな影響を及ぼすことがあります。一方、手術直後より生活面の明らかな好転が得られないと、早期より失望感が生じてしまうという可能性も指摘されています。てんかん外科手術後は、予後だけでなく行動や情動、認知機能を含む健康関連QOLの評価が必要となりますが、現状ではまだこれらを評価する明確な基準はありません。

**兼本** ● てんかん外科手術後に行動障害がみられる患者さんはどのくらいですか。

**星田** ● 約3割の患者さんに身体症状以外の問題がみられます。術前の生活歴や精神症状などが大きく関与しているのではないかと推測しています。

**兼本** ● 私もそういう印象があります。術前に就労の経験がほとんどない方は、術後も就労に非積極的な傾向があるように感じられます。

**久保田** ● 当院の術後の就労状況についてみると、発作予後とは別に、術前の生活スタイル、特に友人とのコミュニケーションなどがあったか、独立した生活を送ることができていたかが大きく影響していました。術前の生活の送り方が、術後の職業予後に影響を与えるということです。逆に、術前の生活のあり方に問題のある人は、たとえ術後に発作が止まったとしても数年間は継続的援助が必要です。

**兼本** ● てんかんの精神症状は、脳自体の問題、社会生活的な問題、うつによるものの3つに分けられます。特に術後3~4ヵ月以内に出現する精神症状では、うつが重篤化する方もいるので、自殺企図から守らなければなりません。

**赤松** ● 術前に精神症状やうつがみられる場合は、術後にも何らかの精神医学的な問題が起こる可能性が高いハイリスクグループと考えられます。

**久保田** ● うつになってからの治療介入は難しくなります。

**兼本** ● 術後にうつになる可能性があることを術前に話しておくことが重要ですね。それによって、患者さんからの理解も得られやすくなります。

## ■ 神経内科の立場からみた行動障害

~初診時に十分に話を聞くことが重要。

てんかん診療のシステム化にも期待

**兼本** ● 赤松先生、神経内科の立場からはいかがですか。

**赤松** ● 神経内科医がてんかん診療を行う場合で挙げられる問題の1つに、今回のテーマである行動障害を伴うてんかんがあります。特に、強い精神症状を呈した側頭葉てん



星田 徹 氏

かんの患者さんは、粘着気質かつ易刺激性がみられやすく、苦手意識をもつ医師も少なくありません。神経内科医にも、行動障害に対する対処法の理解をより深めていただく必要があると感じています。

**兼本** ● 日常診療で対応に苦慮する患者さんに当たる場合はそう多くはありませんが、その場合は、専門である精神科への紹介も考慮に入れていただければと思います。

**久保田** ● 日常診療で大切なことは、「患者さんを無条件・無批判に受け入れていることを、最初にはっきりと示すこと」です。特に、治療に難渋している患者さんは、自信を失われている反面、治療者のみならずご家族にも不信感を抱いていることが少なくありません。そのため、初診時は時間の許す限り、患者さんの話をじっくり聞いています。再診では極端な依存を避けるため、一定の距離感をもつことも必要です。

**兼本** ● 初診時に患者さんの話を十分に聞くことは、非常に大切です。その症状が患者さんの日常生活の中でどのような比重を占めているのか、患者さんはどのように困っているのかなどを聞いておくことで、全体像がつかみやすくなります。

**久保田** ● 同感です。初診時で、患者さんの今までの苦労や、今後どうしたいかを聞くと、治療にスムーズに入りやすくなります。これまでの発作歴と生活歴を十分に聞くことが大切ですね。

また、てんかん診療をシステム化するのもよいことだと考えています。神経内科医がてんかんをきちんと診断して発作分類と薬物療法を行い、それでもコントロールが難しくなったら次の先生にお願いする、などのようにシステム化してもよいのではないかと思います。

**赤松** ● 神経内科医はMRIや脳波をみるのは専門なので、あとは精神医学的な面がもう少しクリアにされれば、よりてんかん診療に意欲が出てくるのではないかと思います。

**久保田** ● 医師に自信がないと、患者さんの一言一言が自分を批判しているような気分になってしまいがちなので、自信をもって患者さんに気軽に返答できるようになると、よりいいですね。

## ■ 小児科の立場からみた行動障害 ～行動障害がみられたら、まずその原因を探ること。「引き算」の薬物療法も効果的

**兼本** ● 久保田先生、小児科の立場からはいかがですか。  
**久保田** ● 小児科医は、小児てんかん患者さんの行動障害について、主に多動性や衝動性、易刺激性などに苦慮しているという報告があります。診察中、小児てんかん患者さんの行動に異常がみられた場合には、まずその原因を探ります。最初にてんかん発作自体によるものかどうかを疑い、次に薬剤によるものかどうかを疑います。多動傾向の小児が行動障害を引き起こしやすい薬剤を服用すると、急激に症状が出現することがあるので、病歴、薬歴の聴取は重要

表 抗てんかん薬が行動・注意に及ぼす影響

改善	行動・注意に及ぼす影響は不明
ラモトリギン	フェニトイン
カルバマゼピン	ゾニサミド

[Schubert R; Pediatr Neurol 32(1):1-10, 2005]

### 図2 難治性てんかん患者に対するラモトリギンの追加投与

#### ● 患者背景

【症例】22歳男性  
 【既往歴】小児期は異常なし。熱性けいれんなし。アトピー性皮膚炎+喘息。  
 【現病歴】初発は13歳時。目つきが普通でなく、右へくるくる回りだす発作。顔は右へ、四肢の強直屈伸、右上肢は伸展、両下肢も伸展、回復は早い(10~30秒まで)。1日に2~10回。3病院を受診し、2病院で入院精査を受け、右前頭葉てんかんの疑い、発作コントロールのために当院紹介受診。  
 【神経学的所見】異常なし。  
 【検査結果】脳波spikeなし、MRI正常、IMZ-SPECT正常(他院)  
 【神経心理検査】知能検査WAIS-III VIQ:64 PIQ:64 FSIQ:62  
 記憶検査WMS-R 言語性:83 視覚性:67 一般的:74  
 注意・集中:57 遅延再生:88  
 【抗てんかん薬】バルプロ酸800mg、フェニトイン200mg、クロバザム10mg  
 →ゾニサミド300mg→ゾニサミド250mg

#### ● 臨床経過

- ①(ラモトリギン併用前):父親が抑えていて、反抗心がなかった。自分で行動を起こす力がなくなっている。
- ②(ラモトリギン併用4ヵ月後):発作が消失。
- ③(ラモトリギン併用6ヵ月後):服用前と比べて、体が楽になった、食欲が出てきた、ふらつきが全然ない、考えることがしやすくなった。
- ④(ラモトリギン併用8ヵ月後):芸能界(お笑い)の某養成所に入校。マイナス思考が前向きになり、ネタ作りで楽しい。

です。例えば、行動障害の原因がてんかん発作そのものであれば、薬剤を調整して発作消失に注力しますし、薬剤が原因であれば、原因と思われる薬剤を減らして、行動障害に影響を及ぼしにくい他の抗てんかん薬(表)に変更するようにします。もし、本来の脳の障害であれば、抗うつ薬など、その障害に適した薬物療法を行います。

**兼本** ● てんかんの薬物療法には、「足し算」の薬物療法と「引き算」の薬物療法があります。場合によっては「引き算」をすべき患者さんもいるでしょう。

**久保田** ● その際に気を付けるべきことは、減薬によって発作増悪や不穏状態などに陥る場合です。そういった場合は薬剤を簡単には中止できません。特に、ベンゾジアゼピン系薬剤の扱いには注意が必要です。

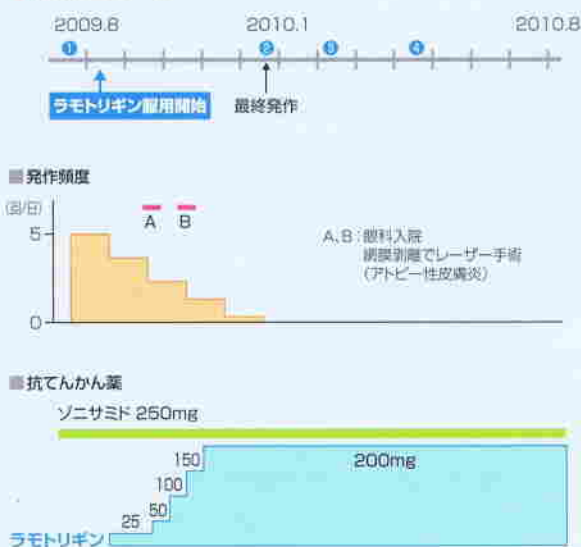
## ■ 行動障害を考慮した抗てんかん薬の 選択で注意すべきことは?

### 脳神経外科【認知機能や粘着性への影響に注意】

**兼本** ● では実際に、行動障害を伴ったてんかん患者さんに対して、どのような治療を行ったらよいかを議論していきたいと思います。星田先生、これまでのご経験例を交えながらご紹介ください。

**星田** ● 当院における22歳男性の難治性てんかん患者さんの例を紹介します(図2)。初発は13歳時、右前頭葉で

#### ● 投与スケジュール



[星田 徹 先生より提供]

んかんが疑われ、神経心理検査で知能指数 (IQ) の低下、視覚性の低下がみられました。来院時はバルプロ酸、フェニトイン、クロバザムを服用していましたが、ゾニサミド 250mg に変更しました。その後、また発作が 1 日に 5 回ほど主に夜間に起こるようになったため、ゾニサミド 250mg にラモトリギンを追加併用したところ、併用開始 4 ヶ月後には発作が消失し、さらにその 2 ヶ月後には体が楽になり、食欲も出てきて、ふらつきもなくなりました。併用前まではマイナス思考で何かに反抗するということもなく、自分で行動を起こす力もなかった当症例が、ラモトリギン併用療法後には自分で何かをしたいと考えるようになり、非常に前向きになりました。

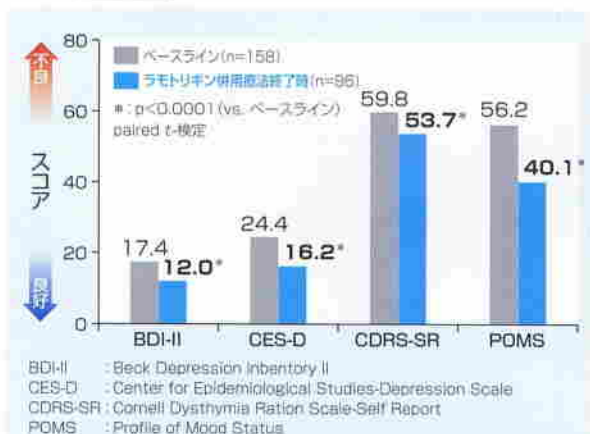
**兼本** ● ラモトリギンの発作抑制効果のほかに、行動障害にも好影響をもたらした興味深い症例ですね。では脳神経外科の立場から、行動障害を考慮した抗てんかん薬の選択についてご意見をお聞かせください。

**星田** ● 側頭葉てんかんは認知機能障害が出現しやすいため、認知機能に悪影響を及ぼすような抗てんかん薬の選択は避けるべきですね。

**兼本** ● また、側頭葉てんかんに対する薬物療法では、粘着性を増幅させるような抗てんかん薬の選択にも注意すべきです。行動面で粘着性が増すと、周りの方々が大変になります。その際にラモトリギンへ切り替えると、改善がみられることがあります。ただし、ラモトリギン併用療法開始時は、薬疹のことも、あらかじめきちんと説明しなければなりません。

図3 ラモトリギン併用療法が気分症状に及ぼす影響

海外データ



BDI-II : Beck Depression Inventory II  
CES-D : Center for Epidemiological Studies-Depression Scale  
CDRS-SR : Cornell Dysthymia Rating Scale-Self Report  
POMS : Profile of Mood Status

【対象】軽度～中等度のうつ症状を伴い、既存の抗てんかん薬では効果不十分、または副作用のために治療変更を要する18歳以上のてんかん患者158例(うつ病または抗うつ薬服用患者は除く)  
【方法】多施設非盲検試験。既存薬の用量を変更しないで、ラモトリギンを7週間で維持用量まで漸増し12週間併用投与した。最大投与量は400mg/日であった。

[Fakhoury TA et al : Epilepsy Behav. 10 (1) : 155-162. 2007]



久保田 英幹 氏

## 神経内科【精神面・行動面への影響、薬物相互作用、治療継続率に注意】

**兼本** ● 赤松先生、神経内科の立場からはいかがですか。

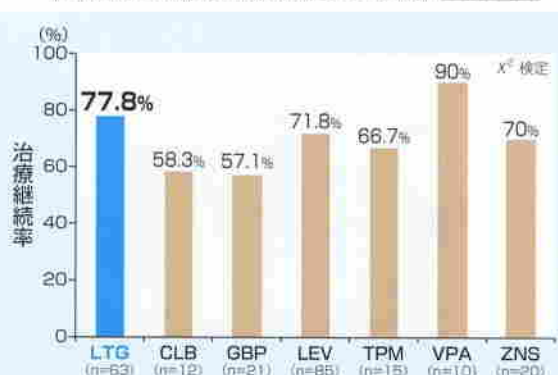
**赤松** ● てんかん患者さんの3割近くがうつを合併しているという報告もあるので、単に発作抑制効果だけで薬剤を選択するのではなく、精神面や行動面にも好影響を及ぼすような抗てんかん薬の選択が重要と考えています。

**久保田** ● カルバマゼピンには気分安定化作用があるといわれていますが、ラモトリギンも気分を改善して精神面や行動面に好影響をもたらす可能性が指摘されていますので、非常に興味深い薬剤の1つといえます(図3)。

**赤松** ● また最近では、高齢てんかん患者さんに対する薬物療法も注目されています。高齢者は高血圧や糖尿病など様々な疾患を合併している可能性が高いため、他疾患の薬剤と薬物相互作用を起こすリスクが少ない薬剤を選択す

図4 高齢の難治性てんかん<sup>®</sup>患者における

各抗てんかん薬の治療継続率(12か月間) 海外データ



LTG: ラモトリギン CLB: クロバザム GBP: ガ(ベンチン) LEV: レベチラセタム  
TPM: トピラマート VPA: ヴァルプロ酸ナトリウム ZNS: ソニサミド

【対象】2000～2005年に抗てんかん薬が処方されたてんかん患者417例(平均年齢:66歳)

【方法】対象患者における各抗てんかん薬の12か月治療継続率をレトロスペクティブに調査した。なお、ラモトリギンの投与期間(中央値)は29か月間、1日投与量(中央値)は400mg/日であった。

[Arif H et al : Arch Neurol 67 (4) : 408-415. 2010]

ることも重要です。

久保田 ● ラモトリギンは薬物代謝にチトクロームP450 (CYP) を介さないため、複数薬併用時でも使いやすい薬剤の1つといえます。

赤松 ● 海外で高齢の難治性てんかん患者さんを対象に行われた試験では、ラモトリギンの治療継続率が良好であったことが示されています(図4)。

兼本 ● 長期にわたるてんかん治療では、「治療継続率」は重要な指標の1つですね。

## 小児科【発達への影響に注意】

兼本 ● 久保田先生、小児科の立場からはいかがですか。

久保田 ● 小児の場合は、認知機能や行動面に悪影響があると、集団生活に入れなかったり、学業不振などが顕著に現れます。社会行動発達に悪影響を及ぼさない抗てんかん薬の選択が重要です。ご両親も、長期にわたり薬剤を服用することで子供の発達や知能に悪影響はないかといった不安を抱えています。現在は、てんかん薬物療法の選択肢も増えたので、発作を止めることを優先しながら、発達への影響も考慮した薬剤選択が可能になりました。ベンゾジアゼピン系薬剤の投与で行動面が改善したり意欲的になったように見受けられることがありますが、これは脱抑制によるものです。しかし、ラモトリギンは脱抑制的ではなく、意欲の向上がみられます。てんかんを有する自閉症の小児では、ラモトリギンの追加併用によって発作や脳波が改善すると同時に、コミュニケーションもとれるようになったり、視線を合わせられるようになった症例もみられました。



赤松 直樹 氏

星田 ● しかし、意欲が上がり過ぎて、夜間に覚醒状態が強くなったり、知的障害などがみられることもあります。知的障害が重度な方では、ごくまれに興奮性や攻撃性が増すこともあるので、注意が必要です。

兼本 ● 本日は脳神経外科、神経内科、小児科、精神科の専門の先生方にお集まりいただき、てんかんにおける行動障害のマネジメントについてお話しいただきました。いずれの領域においても、てんかんの薬物療法は長期にわたって行われるため、発作抑制効果はもちろんのこと、「治療継続率」が優れ、精神症状や認知機能、発達などにも好影響が期待される、患者さんにとっても医師にとっても使いやすい薬剤が求められます。

診察時、特に初診時は患者さんの話にじっくり耳を傾け、学業や集団生活、仕事への挑戦、社会生活、加齢、合併症など、患者さんが重視している人生のイベントを考慮しながら、それらにできるだけ影響を及ぼさない薬剤を選択することが患者さんのQOL向上に重要です。

本日はありがとうございました。

1) Diaz-Arrastia R et al : Arch Neurol 57 (11) : 1611-1616, 2000

