

第102回日本精神神経学会総会

教育講演

てんかんの行動変化と精神症状：病態，診断，治療

松岡 洋夫（東北大学大学院医学系研究科精神神経学分野）

てんかんに見られる行動変化，精神症状の原因は多様であるが，ここではてんかん性障害ないしててんかん発作が直接的にそれらの原因となる可能性のある病態を取り上げた。それは，こうした病態に対する特異的な治療方法の確立が期待されるためである。

てんかんと行動・パーソナリティの関係は，誤解と偏見の歴史のために研究が遅れてきた。Gastaut, Geschwind, Bearらによって側頭葉てんかんに特異的な行動変化が検討されてきたが，確定的な結論は得られていない。しかし，これらの研究を通して，行動変化は不適応的なものとは限らないこと，行動変化には治療対象となる一過性のもの（“発作間欠期不快気分障害”）が含まれることなどが明らかになってきた。一方，てんかんと精神（病）症状の関連では，“発作間欠期”という概念が曖昧であることが指摘されている。それは，側頭葉や前頭葉の内側面あるいは大脳底面などに起こる発作は通常の頭皮上脳波では記録できないことがあり，また，夜間発作や非習慣性発作は気付かれないことがあるなどの理由による。“発作時精神病”，“発作後精神病”，“強制正常化”を含めた挿間性に起こる精神（病）症状は発作自体の増悪で起こり，それらの癒合によって持続性の精神病状態が形成されるという仮説が提唱されている。これらの検討を通して，治療に関連する3つの仮説を紹介した。

＜索引用語：てんかん，パーソナリティ，Geschwind 症候群，発作間欠期不快気分障害，挿間性精神病＞

てんかんは慢性疾患であり，その経過中に様々な精神症状が患者の約30%に出現するといわれている。その原因も多様で，脳器質性障害，抗てんかん薬，てんかんを惹起する病態やてんかん発作，心理社会的要因，あるいはそれらの複合などが挙げられる。このため，精神症状の治療に際してその病態と鑑別診断を十分に理解している必要がある。

本稿では，行動変化や精神症状の原因の中でもてんかんの病態と直接関連する可能性のあるものを取り上げる。その理由は，てんかんに見られるある種の精神症状や行動変化がてんかんを惹起する病態やてんかん発作と直接関連するならば，それらに対してより特異的な治療方法があると期待

されるからである。したがって，脳器質性障害，抗てんかん薬，心理社会的要因の影響に関してはここでは述べない。

A. てんかんとパーソナリティ

1) パーソナリティ研究の歴史

てんかんとパーソナリティの関連は古くから知られていたが，本格的な研究が展開したのは19世紀以降である^{7,12)}。その中で，てんかん患者は粘着性や固着などといわれる独特な病理を“常に”示すという考え方が生じた。しかし，これは施設に長期間入所していた重症患者での観察に基づくものであり，結果的に大きな誤解と偏見を社会に招いた。このため“てんかん性格”という表

現は、差別用語として扱われ排除された。当時、パーソナリティの変化はてんかん患者の“一部に”見られるものであるという指摘や、そうした変化がてんかんという病を抱えたことによる心理社会的な要因によって起こるという指摘もあったが、てんかんにおけるパーソナリティ論の本格的な研究は20世紀の後半まで途絶えた³⁾。

近代の神経科学とてんかん学的发展を背景に、パーソナリティ論が急速に展開した。Gastautは、側頭葉てんかんでの行動変化、性機能障害を記述し、それらは側頭葉の過剰興奮によって生じるもので、側頭葉の器質性障害で出現するKlüver-Bucy症候群とは対極の症状を示すものと考察した⁸⁾。その後、Geschwindらは、てんかん患者の一部に見られる発作間欠期の行動特徴を、それまで記載されてきたものに過剰書字を加えて、情動的反応性の増大(哲学、道徳、宗教への関心の増大、過剰書字、易刺激性)と性的反応性の減弱としてまとめた¹⁵⁾。なお、てんかんに罹患していたドストエフスキーの文学作品に代表されるように、これらの特徴は創造的に作用することもあり不適応的变化とは限らないため、彼らは行動異常ではなく行動変化あるいは行動トレートと呼んだ。その原因は、てんかん発作の出現する以前から認められることがあることからてんかん発作や抗てんかん薬の影響ではなく、また、側頭葉切除術で消失することがあることから側頭葉の器質性障害によるものでもなく、側頭葉における発作間欠期スパイクによる大脳辺縁系の反応性の変化によるもので、一種のキンドリング現象であるとした⁹⁾。この行動特徴は、後にGeschwind症候群(Gastaut-Geschwind症候群)と名づけられた。なお、BensonはGeschwind症候群の症状を、①迂遠(過剰包含、過剰書字、粘着性)、②精神的行動の変化(抽象的概念への強い興味などの認知の強化;易怒、抑うつ、攻撃などの情動の強化)、③性的変化(多くは性的減退、稀に同性愛)とまとめ、優れた総説⁹⁾を著わしている。

Geschwindの弟子であるBearらは、過去100年間に及ぶ文献から側頭葉てんかんに特徴的と思

われる行動特性を抽出し18項目のBear-Fedio質問表²⁾を作成した:第1カテゴリー(情動性、躁的傾向、抑うつ、ユーモアの欠如)、第2カテゴリー(性的興味の変化、怒り・敵意、攻撃)、第3カテゴリー(宗教性、哲学的関心、運命感、依存・受動性、パラノイア、道徳主義、罪責感、強迫性、迂遠、粘着性、過剰書字)。彼らは、これを用い側頭葉てんかんと関連性を検討しGeschwind症候群の妥当性を主張したが²⁾、残念ながら研究上の様々な不備が指摘されている⁷⁾。その後、Bear-Fedio質問表を用いた多くの追試研究では一定の結果が得られず、その診断的な価値に関しては明らかになっていない⁷⁾。現時点では、Geschwind症候群の一部の症状は側頭葉てんかんと関連が推定されるが、症候群全体としては側頭葉てんかん特異性が低いと考えられている³⁾。

2) 新たな展開と将来の方向性

側頭葉てんかんにおける海馬硬化の意義については、長年にわたり活発に論じられてきた¹⁾。Trimbleらのグループは¹³⁾、重症の両側海馬萎縮を示した側頭葉てんかん患者と正常海馬を示した側頭葉てんかん患者を対象に、現在症診察表Present State Examination (PSE)とBear-Fedio質問表・改訂版を用いて両側海馬萎縮の臨床的意義を検討した。その結果、PSEで診断された精神疾患(うつ病、統合失調症、不安障害)の出現頻度に関しては両群間で差異はなく、一方、Bear-Fedio質問表では自己評価のいくつかの項目(恐怖、罪責感、情動性、悲哀、依存、固執、身体症状)と第三者評価のいくつかの項目(過剰書字、性機能低下、依存)で、両側海馬萎縮群が有意に高い頻度を示した。このことは、両側海馬萎縮が精神症状の発現にではなく、行動とパーソナリティに影響を及ぼすことを示唆しており興味深い。

前頭葉が判断、実行機能、社会認知など様々な精神機能と関連することは、近年の神経科学の発展で明らかになってきた。また、臨床的にも側頭

表1 Bear-Fedio 質問表 (改訂版⁴⁻⁶⁾)

安定性の微細なトレート	Generally stable and subtle traits
情動性 (強い感情, 生真面目, 宿命感, 過剰書字)	
道義心 (法律・秩序意識, 罪責感)	
崇高性 (宗教的信念, 宇宙的興味)	
粘着性 (規律正しさ, 詳細への関心, 根気強さと反復)	
性機能低下 (性に対する感情)	
依存性	
挿間性の明白な状態	Generally episodic and overt states
気分 (悲哀, 身体的健康感, 幸福)	
易刺激性 (怒り・短気, 嫌悪, 復讐)	
不安 (恐怖)	
パラノイア (疑惑)	

葉てんかんのみならず前頭葉てんかんにおいても行動やパーソナリティの問題に遭遇することは稀ではない。しかし、前頭葉てんかんと関連については、体系的な研究がほとんど見当たらない。これは前頭葉機能自体の複雑さ、前頭葉焦点の同定の難しさなどが影響しているのかもしれない。前頭葉の中でも、前頭眼窩野や前帯状回にてんかん焦点をもつ患者での行動特性や神経心理学的検討が散見され注目される⁷⁾。社会行動や情動行動に重要な役割をもつこれら傍辺縁系とてんかん焦点との関連は今後重要な研究領域となるであろう。

Blumerらは⁴⁻⁶⁾、Bear-Fedio質問表を改訂し、質問項目を安定性の微細なトレートと挿間性の明白な状態とに2大別した(表1)。彼らによると、前者は内側側頭葉てんかんに多くみられ、情動性の深化(真面目、倫理的、崇高)というポジティブな変化が基本であり、一部で性機能低下や粘着性を認めるとしている。ところで、Kraepelinは、てんかん患者の特徴としてポジティブな態度(物静か、慎み深さ、忠実、友好的、信心深さ)を重視し、さらに細部へのこだわりや易刺激性は特定の状況でしか観察されないことを既に指摘していた。Blumerらは、こうした変化は内側側頭葉てんかん以外のてんかんでも認められることはあるが、てんかん以外の疾患では認められないとしててんかん特異的なものと考えている。

一方、後者の挿間性の変化は、てんかん以外(例えば、月経前不快気分障害)でも観察される

多形性の感情・身体表現性障害で、彼らは発作間欠期不快気分障害 interictal dysphoric disorder (IDD) と命名し、その詳細を記載している。特に重要な点は、IDDは治療可能であるということである。彼らは、「患者は①抑うつ気分を持っているだけでなく、断続的に数時間から数日単位で②易刺激的、③不安、④無気力、ある状況への⑤恐怖も見られる。⑥頭痛などの痛みや⑦不眠もあり、また短時間の⑧多幸感を経験することもある。」と述べており、操作的にこれら8つの症状のうち3つ以上ある場合をIDDとしている。IDDはてんかん発作の初発後平均約2年で出現し(ちなみに、精神病状態は初発後平均10年以上で出現)、発作との関連は様々だが発作減少時に多いことから強制正常化(または交代性精神病)との類似性が推定される。さらに、一過性の精神病状態(幻覚、妄想、奇異な行動)を伴うこともあり、「発作間欠期精神病」との連続性を強調している。病態としては、てんかん性興奮活動に対する過剰な“周辺抑制 surrounding inhibition”を仮定している。一過性の精神病症状も含めてIDDは、抗てんかん薬に抗うつ薬を付加投与することで、発作の増悪をきたすことなく治療可能としており、しかもその薬物反応性はうつ病に対する抗うつ効果とは異なり非常に速く数日で現れる。彼らは、三環系抗うつ薬と選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)の単独投与または併用を推奨しており、重症例では抗うつ薬の併

用に加えてさらに抗精神病薬（セロトニン・ドパミン拮抗薬）の少量投与がよいとしている。これらの薬物は、過剰な周辺抑制を緩和することで効果を発揮するとしている。筆者は、側頭葉切除後にIDDの出現したてんかん患者でSSRIが著効を示した症例を経験しており、このBlumerらの仮説は検証に値するものと思われる。

B. てんかんと精神（病）症状

1) てんかんに伴う精神症状の分類の問題点

てんかんに伴う精神症状に関してはいくつかの分類があるが、実践的にはてんかん発作を軸とした分類が理解しやすい^{10,11)}。すなわち、てんかん発作あるいはてんかん発作重積症の症状自体が精神症状である“発作時精神病”，精神症状が発作直後に起こる“発作後精神病”，精神症状が発作間欠期に出現する“発作間欠期精神病”という分類である。発作間欠期精神病はさらに、発作と無関係に起こるもの、発作の増加と関連して起こるもの、発作の減少と関連して起こるものに分けられる。しかし、発作を正確に把握できないこともあるため、“発作間欠期”という用語は以下に述べるような理由で曖昧であるとして、その使用を控えるべきという考えもある¹²⁾。したがって、こうした限界を踏まえた上でこの分類を使用する必要がある。

発作を軸とした分類で問題となるのが、第一に発作増減の評価に関することである。例えば、夜間発作の場合、患者が発作のために覚醒することがなければ、発作の存在は正確に評価できない。また、頭痛や腹部違和感といった日常的な症状が単純部分発作の発作症状の場合は、てんかん発作かどうかを確定するのは難しい。さらに、薬物の変更時や増減時に起こりうる非習慣性発作は患者に気付かれないこともある。第二に脳波記録上の問題がある。激しい精神症状がある場合、脳波記録は困難なことが多い。また、1~2時間程度の脳波検査が果たしてそのときの状態像を反映するかは保障されない。最も深刻なことは、通常の頭皮上脳波検査の場合、大脳の内側面や底面の脳波

活動を記録できない場合があることである。Wieserらは、術前評価で深部脳波記録を行ったところ一側の海馬に局限したてんかん発作重積症を認めしたが、頭皮上脳波では異常を認めなかった症例を報告した¹⁶⁾。つまり、頭皮上脳波記録だけでは発作を正確に把握できないことを意味している。

さらに、発作を軸とした分類では、病態相互の重畳や併存がありうることも理解を難しくする。例えば、発作時精神病に認知変化が後続すること、発作後精神病と発作間欠期精神病の重畳あるいは併存があること、強制正常化と発作後精神病が併存することなどが知られている^{10,17)}。こうした重複や併存の背景には、精神症状を惹起するような共通の生物学的脆弱性の存在が想定されるが^{10,11)}、その実体は明らかになっていない。また、発作時精神病、発作後精神病、強制正常化で見られる症状として、幻覚や妄想といった精神病症状だけではなく、不安、抑うつ、躁、攻撃、解離、自律神経症状、不眠など様々な症状が出現しうることが指摘されており、てんかん患者では精神や行動の変化が想像以上にてんかん発作と関連して起こっている可能性がある。

2) 新たな病態仮説

てんかん発作と関連して起こる精神（病）症状に関して、統合的に理解する試みとしてRayportとFerguson¹²⁾らは以下のような仮説を提唱している。これは後述するように治療戦略にも結びつくものであり重要と思われる。

彼らは、辺縁系を巻き込む発作が様々な精神症状を惹起すると考えており、したがって、側頭辺縁系に起源をもつ側頭葉てんかんと、前頭葉などから側頭辺縁系に発作活動が拡張してくるてんかんが検討の主な対象となる。彼らの仮説では、てんかんに見られる精神病は挿間性精神病 episodic psychosis of epilepsy (EPE) と慢性精神病 chronic psychosis of epilepsy (または非挿間性精神病 nonepisodic psychosis of epilepsy, nonEPE) とに分類される。基本となるのは挿間

表2 精神症状の病態仮説からみた治療戦略

過剰な周辺抑制 (Blumer ら ⁴⁻⁶⁾
抗うつ薬 (三環系抗うつ薬, SSRI) の付加
重症の場合, 抗精神病薬 (セロトニン・ドパミン拮抗薬) の付加
てんかん発作の増悪 (Rayport と Ferguson ¹²⁾)
抗てんかん薬の適正化
外科手術
ドパミン仮説 (Trimble ら ¹⁴⁾)
抗精神病薬 (ドパミン遮断薬) の付加

性精神病で、これには発作時精神病、発作後精神病、強制正常化が含まれる。この場合の強制正常化は、辺縁系発作活動が大腦皮質の活動を抑制することで頭皮上脳波が正常化するために起こると推定されている。したがって、強制正常化は薬物などによって惹起された非習慣性発作としての発作時精神病といえる。すなわち、挿間性精神病は、発作活動の自然の悪化や薬物離脱による悪化、薬物による非習慣性発作の悪化によって引き起こされる。一方の慢性精神病は、単に挿間性精神病が癒合ないし連続するために出現するもので、鑑別としては薬物中毒と精神病の偶発の2つを挙げている。

先に述べた Blumer らの IDD は精神病の前駆症状とも考えられるため、IDD から始まり EPE そして nonEPE と病態論的に連続体を形成していると仮定される。したがって、IDD の早期発見と早期治療が精神病の予防につながる可能性がある。Blumer らは、前述のようにてんかん焦点に対する過剰な周辺抑制が病態の本質と考え、それを緩和する抗うつ薬などによる治療を提唱している。一方、Rayport と Ferguson らは、てんかんで見られる精神病の基本は発作活動の増悪によると考えているため、当然のことながら薬物療法の適正化やてんかん外科手術が精神病の治療の中心となる。なお、ここでは取り上げなかったが、Trimble らは側頭葉てんかんに見られる精神病の画像研究から、左側頭葉の器質的病変が側頭葉の血流低下を引き起こし、さらにそれが前頭葉機能障害を引き起こし、最終的に基底核のドパミン放出を促進するために精神病が出現すると仮定し

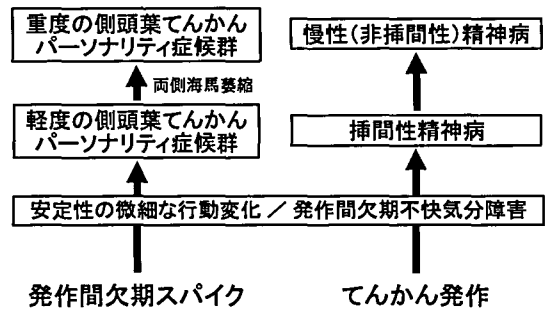


図 てんかんによって影響されるパーソナリティ、精神(病)症状

ている¹⁴⁾。この場合、ドパミン遮断作用をもつ抗精神病薬の投与が妥当となる。これらの病態仮説からみた三つの治療戦略(表2)のいずれが適切なものは現時点では結論できないが、個々の症例で精神症状の病態を推測しながら治療戦略を組み立てることが重要であろう。

冒頭でも述べたように、ここで述べたことはあくまでてんかんを惹起する病態やてんかん発作と直接関連するパーソナリティや精神症状に関しての話題であり、脳器質性障害、抗てんかん薬、心理社会的要因などが原因となるものに関してではないことに注意されたい。

C. まとめ

てんかんのパーソナリティや精神症状を論じるさいに、それが差別的な問題を引き起こさないように最大限の配慮をすることが重要であることはいうまでもない。しかし、過剰な配慮によって事実を覆い隠すことは適切な医学・医療の発展を損

ない、結果的に患者にとって不利益を招くことになる。本稿で述べたように、てんかんに見られるパーソナリティ特性や行動変化さらに精神 (病) 症状の中には、てんかん性障害やてんかん発作と直接関係して起こるものがあると推測され (図)、これらに対しては特異的な治療方法が存在する可能性が高い。この領域の治療論は未発達であり、ここで紹介したような病態を考慮しながら個々の症例での治療経験を蓄積していくことが今後望まれる。

文 献

- 1) 秋元波留夫: てんかん研究から学ぶ: アンモン角硬化の問題をめぐって。てんかん研究, 1; 2-8, 1983
- 2) Bear, D.D., Fedio, P.: Quantitative analysis of interictal behavior in temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol*, 34; 454-467, 1977
- 3) Benson, D.F.: The Geschwind syndrome. *Advances in Neurology Vol. 55, Neurobehavioral Problems in Epilepsy* (ed. by Smith, D.B., Treiman, D.M., et al.). Raven, New York, p. 411-437, 1991
- 4) Blumer, D.: Evidence supporting the temporal lobe epilepsy personality syndrome. *Neurology*, 53 (Suppl 2); S9-12, 1999
- 5) Blumer, D., Wakhlu, S., Montouris, G., et al.: Treatment of the interictal psychoses. *J Clin Psychiatry*, 61; 110-122, 2000
- 6) Blumer, D., Davies, K.: Psychiatric issues in epilepsy surgery. *Psychiatric Issues in Epilepsy: A Practical Guide to Diagnosis and Treatment* (ed. by Ettinger, A.B., Kanner, A.M.). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, p. 231-249, 2001
- 7) Devinsky, O., Najjar, S.: Evidence against the existence of a temporal lobe epilepsy personality syndrome. *Neurology*, 53 (Suppl 2); S13-25, 1999
- 8) Gastaut, H. (Brazier, M., translator): *The Epilepsies — electroclinical correlations*. Charles C Thomas, Springfield, 1954
- 9) Geschwind, N.: Interictal behavioral changes in epilepsy. *Epilepsia*, 24 (Suppl 1); S23-30, 1983
- 10) 松岡洋夫: ヒトの側頭葉てんかんと精神病。てんかん研究の最前線II: 基礎と臨床の境界 (田中達也編)。ライフ・サイエンス, 東京, p. 64-71, 1997
- 11) 松岡洋夫: てんかんの精神症状: 病態と鑑別診断。精神経誌, 107; 264-269, 2005
- 12) Rayport, M., Ferguson, S.M.: *Psychosis of epilepsy: an integrated approach*. *Psychiatric Issues in Epilepsy: A Practical Guide to Diagnosis and Treatment* (ed. by Ettinger, A.B., Kanner, A.M.). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, p. 73-94, 2001
- 13) Tebartz van Elst, L., Krishnamoorthy, E.S., Bäumer, D., et al.: Psychopathological profile in patients with severe bilateral hippocampal atrophy and temporal lobe epilepsy; evidence in support of Geschwind syndrome? *Epilepsy Behav*, 4; 291-297, 2003
- 14) Trimble, M.R.: Idiopathic and organic presentations of schizophrenia. *Search for the Causes of Schizophrenia, Vol. III* (ed. by Häfner, H., Gattaz, W. F.). Springer-Verlag, Berlin, p. 141-149, 1995
- 15) Waxman, S.G., Geschwind, N.: The interictal behavior syndrome of temporal lobe epilepsy. *Arch Gen Psychiatry*, 32; 1580-1586, 1975
- 16) Wieser, H.G., Hailemariam, S., Regard, M., et al.: Unilateral limbic epileptic status activity; Stereo EEG, behavioral, and cognitive data. *Epilepsia*, 26; 19-29, 1985
- 17) Wolf, P.: Acute behavioral symptomatology at disappearance of epileptiform EEG abnormality; Paradoxical or "forced" normalization. *Neurobehavioral Problems in Epilepsy (Advances in Neurology 55)* (ed. by Smith, D.B., Treiman, D.M., et al.). Raven Press, New York, p. 127-142, 1991