

# 抗うつ薬治療中に非けいれん性てんかん重積状態 (NCSE) が出現し、その頓挫後に躁状態を呈した自閉スペクトラム症の40歳代男性の1例

A Case Report of an Autism Spectrum Disorder Patient in his 40s Developing Nonconvulsive Status Epilepticus During Antidepressant Treatment, Followed by Mania After Seizure Cessation

長岡 大樹<sup>1)</sup>, 谷口 豪<sup>1,2)</sup>, 藤岡 真生<sup>1)</sup>, 庄司 瑛武<sup>1)</sup>,  
榊原 英輔<sup>1)</sup>, 近藤 伸介<sup>1)</sup>, 笠井 清登<sup>1)</sup>

Daiki Nagaoka, Go Taniguchi, Mao Fujioka, Eimu Shoji, Eisuke Sakakibara, Shinsuke Kondo, Kiyoto Kasai

高齢者が抗うつ薬の内服中に非けいれん性てんかん重積状態 (NCSE) を呈した例はしばしばあるが、非高齢者の報告は少ない。今回われわれは抗うつ薬内服中の40歳代男性がNCSEによる多彩な症状を呈した1例を経験したのでここに報告する。症例は10年来うつ病として治療されてきた入院時40歳代の男性。X-48日に当科入院し、自閉スペクトラム症 (ASD) の診断および心理教育、duloxetine 40 mg, mirtazapine 45 mg への薬剤変更後に抑うつ症状は改善し、X-27日に退院した。X-10日頃より妻からみてきつい口調が増え、X-5日頃より変動性の意識障害、前頭葉機能障害 (喚語困難、作動記憶障害) を呈し、X-3日に初回の強直間代発作で当院に救急搬送された。入院後も発作を起こし levetiracetam が開始され、X日に発作後の経過観察目的に当科に転科した。長時間脳波検査では約30分周期で約15分間持続する前頭部優位の周期性放電が計測され、fosphenytoin の経静脈投与後に脳波異常と臨床症状が改善したため、NCSEと診断した。X+5日頃より多弁、易怒性亢進、乱費などの躁症状が前景化した。抗うつ薬の中止を含む薬剤調整でX+18日頃に躁症状は消失し、X+26日に自宅退院した。退院後の3年間は抗うつ薬を使用せずにうつ病エピソード、躁病エピソード、強直間代発作、NCSEの再発はない。強直間代発作とNCSEの原因として、てんかんを合併しやすいASDの脳基盤に抗うつ薬が作用しててんかん閾値を下げたことが考えられた。閾値を変化させる薬剤治療中の行動異常には、非高齢者でもNCSEを鑑別に挙げる必要がある。また、NCSE頓挫後の躁症状は、薬剤の副作用、新規の躁病エピソード、通過症候群の可能性が考えられた。NCSE治療後も一過性に精神症状が生じる可能性があり、精神科医による観察と治療が有用である。

## 索引用語

非けいれん性てんかん重積状態、抗うつ薬、躁状態、脳波検査、通過症候群

著者所属：1) 東京大学医学部附属病院精神神経科, Department of Neuropsychiatry, The University of Tokyo Hospital

2) 国立精神・神経医療研究センターてんかん診療部, Epilepsy Center, National Center of Neurology and Psychiatry

受理日：2023年8月22日

doi：10.57369/pnj.23-146

## はじめに

非けいれん性てんかん重積状態 (nonconvulsive status epilepticus : NCSE) とは、脳波上はてんかん性の電気活動が持続しているものの、けいれんなどの運動症状が目立たずに意識障害が持続する状態である<sup>17)</sup>。意識障害を基盤として、動作緩慢、注意力低下、脱抑制、困惑・混乱<sup>12)</sup>などの多様な精神・行動の変調をきたすため、時に精神科診察が必要となる<sup>23)</sup>。

成人の NCSE の誘因として向精神薬や電解質異常の関連が多く、特に高齢発症の NCSE の誘発因子として向精神薬関連が 56% にものぼる<sup>26)</sup>。ベンゾジアゼピン系薬の離脱、抗うつ薬、リチウム、抗精神病薬が関与した NCSE の報告がある<sup>13,22)</sup>。ただし、治療用量の向精神薬による NCSE の報告のほとんどは 60 歳以上に限られており<sup>22)</sup>、非高齢者における報告は少ない。

てんかんの既往のない患者が抗うつ薬の治療中に強直間代発作や NCSE を呈した例を複数報告した Yoshino, A. らは、行動変容の鑑別として NCSE を挙げることの重要性を指摘した<sup>30)</sup>。しかし、てんかんなどの器質性疾患は、その改善後にも精神・行動の変容を起こしうる<sup>11)</sup>。Wieck, H. H. は脳器質性疾患ののちに一過性に精神的変調を呈する現象を通過症候群として整理したが<sup>27)</sup>、NCSE の改善後の精神・行動変容を理解し経過の見通しをもつためにこの概念が有用となりうる。

今回われわれは抗うつ薬治療中の 40 歳代男性が強直間代発作と NCSE を呈し、改善後に多彩な症状を呈した 1 例を経験した。非高齢者の抗うつ薬治療中における行動異常の鑑別や治療に精神科医がかかわる意義を検討するうえで示唆に富む症例と考え、ここに報告する。

本症例報告は、東京大学医学部附属病院倫理委員会の承認を得た研究「精神神経科診療記録を利用したデータベースの包括的後ろ向き解析 (承認番号 : 3349)」に基づいており、本人の書面同意を得ている。プライバシーの保護や匿名性に十分に配慮し、症例の医学的検討に影響を与えない程度に適宜修正した。

## 1. 症例提示 (40 歳代, 男性)

【主訴】「うまく、言葉が出ないです」

【家族歴】父 : 双極性障害, 弟 : うつ病

【既往歴】高血圧症, 高尿酸血症

【嗜好】飲酒 : ビール 350 mL/日程度, 喫煙 : なし

【生活歴】同胞 2 名中第 1 子として出生。周産期異常や発達の遅れは指摘されなかったが巧緻運動は苦手だった。理系大学院で修士号取得後は金融業に従事した。X-90 日から 3 回目の休職中。妻, 子と 3 人暮らし。

【病前性格】(本人と妻より) 明るい性格, 几帳面で, 自分が守りたいルールには厳格。

【現病歴】(図 1)

てんかんの既往はなく、10 年来うつ病として A 精神科クリニックで sertraline や mirtazapine を主剤とした外来治療を受けていた。業務内容や環境の変化で抑うつ症状が増悪することを繰り返し、5 年前と 4 年前に休職歴がある。仕事や子の不登校への不安が募って不眠を呈し、起床できずに午後のお社が続いたため、X-90 日より 3 回目の休職となった。当科に紹介され、X-48 日より当科に第 1 回任意入院となった。説明が詳細になりすぎて相手に伝わらず誤解を受ける、没頭して周りがみえなくなるなどの傾向が複数の場面で一貫して存在し、そのことで困難を感じていたことが明らかとなり、自閉スペクトラム症 (autism spectrum disorder : ASD) と診断した。WAIS-IV の全検査 IQ 90 (言語理解 108, 知覚推理 85, 作動記憶 100, 処理速度 77) とディスクレパンシーを認めた結果や ASD についての医学的説明を行い、本人の理解の程度や納得度合いを確認した。また、mirtazapine 45 mg を継続しつつ、sertraline 100 mg を duloxetine 40 mg に置換し、抑うつ症状が改善したため X-27 日に自宅退院した。しかし、X-10 日頃より妻からみてきつい口調が増え、X-5 日頃より難しい会話を理解できない、自分で書いたメモを理解できない、自分の話の途中で言っていることがわからなくなるなどの異常がみられ始めた。X-3 日 23 時頃、パソコン操作中に突然床に仰向けで倒れ、強直間代発作が 3~5 分程度続いた。当院救急科に搬入時はすでに意識清明でバイタルサインに異常はなかった。頭部単純 CT と MRI で頭蓋内病変を認めず、血液検査で電解質異常、炎症反応上昇などは認めなかったが、経過観察目的に同日救急科入院となった。X-2 日午前 2 時頃、強直間代発作が再発したが自然頓挫した。同日のポータブル脳波検査では記録開始時に前頭部優位に約 1.3 Hz の周期性放電を認めたが約 3 分後には自然に消失し、約 25 分間の検査中に再発はなかった。Levetiracetam 1,000 mg をローディングのうえ 500 mg 1

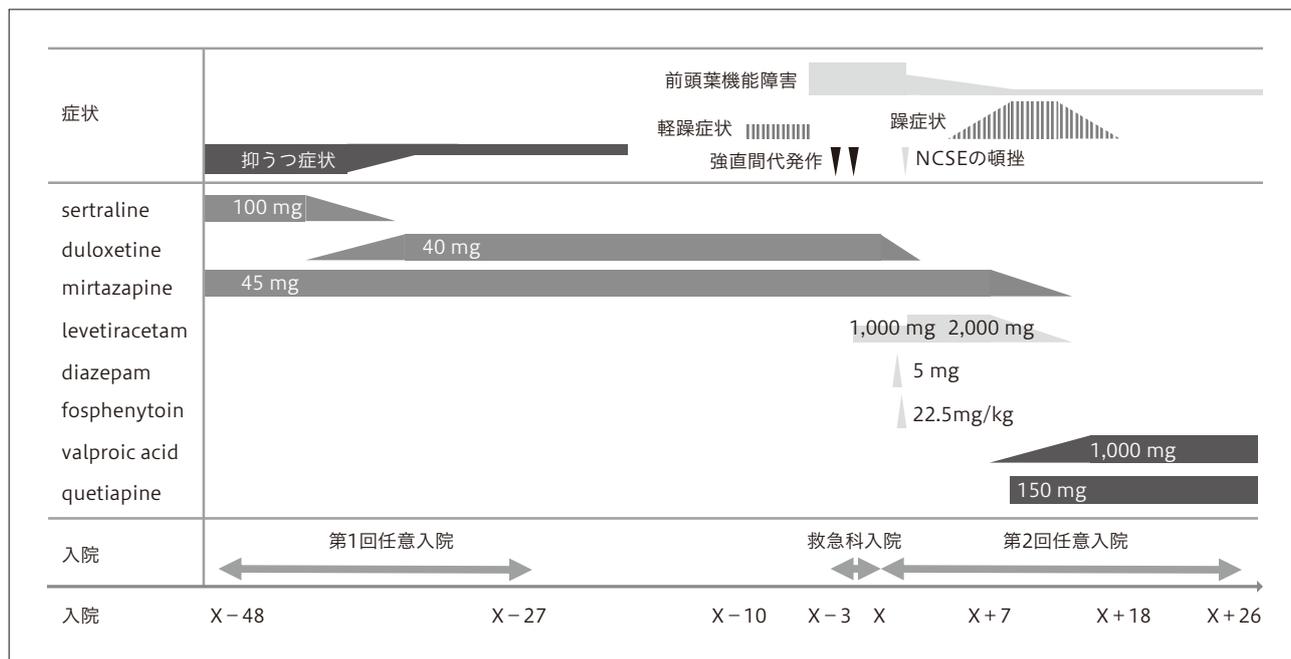


図1 臨床経過

日2回の経静脈投与が開始され強直間代発作は抑制された。発作後の経過観察目的にX日に当科に第2回任意入院(転科)となった。

【精神科転科時現症】病衣を着用した年齢相応の風貌の中年男性。やや紅潮し汗ばんだ顔に脂光りした髪がはりついていて、医師が視界に入ると急に背筋を伸ばし、深々と頭を下げて挨拶した。視線をこちらに向け続け、過剰なほど丁寧な言葉遣いで、やや早口かつ仔細に語るが、時折急に「言葉が出ないです」と話すのをやめたり、自らの話の道筋を見失って「わからないです」と困惑した表情をしたりした。

#### 【入院後経過】

X日に当科へ転科し、levetiracetamを内服に切り替えた。診察開始時はスムーズに発話できていたが、突如黙って「言葉が出ません」と述べる喚語困難、自身のメモに対し「文字は読めますが意味はわかりません」と理解力低下、十数秒前の会話内容を思い出せない作業記憶障害を認めた。意識障害を疑って施行した100 countdown(軽度の意識障害を検出する簡便な方法<sup>21)</sup>)は可能だったが回答に時間がかかり、Serial 7は86までしか正答しなかった。HDS-Rは30点中25点(逆唱で1点、遅延再生で2点、物品再生で2点の失点)、Frontal Assessment Battery(FAB)は18点中10点(12点以下を前頭葉機能障害とする提案がある<sup>10)</sup>)と低下を認めた。約15分経過すると再

びスムーズな発話が可能になった。神経診察では上肢深部腱反射軽度低下を認めたが、髄膜刺激症状や麻痺などは認めなかった。

変動性の前頭葉機能低下と意識障害を疑い、強直間代発作後のNCSEの可能性を考えてX+1日に長時間ビデオ脳波検査(long-term video electroencephalography:LVEEG)を施行した。約15分間ごとに前頭部優位の約1.3 Hzの周期性放電の異常脳波パターンと正常脳波パターンが交互に記録された(図2)。異常脳波時は喚語困難を呈し、日付を答えられず、課題を途中で忘れてしまった。また、異常脳波時のことを、正常脳波時に想起できなかった。100 countdownと同時に偶数時のみボタンを押す課題を課すと正常脳波時はリズムカルに遂行できたが、異常脳波時は90からの繰り下がりができなかった。異常脳波時にdiazepam 5 mgを経静脈投与したところ脳波は正常化し、再び同課題を遂行できるようになった。脳波異常のタイミングと一致する喚語困難や作業記憶障害などを認め、diazepamの投与により脳波異常と臨床症状の改善を認めたことから、Salzburg基準に基づきNCSEと診断した<sup>4)</sup>。しかし、diazepam投与から約50分後にNCSEが再出現したため、fosphenytoinを規定量(22.5 mg/kg)経静脈投与したところ、数時間後にNCSEは頓挫した。さらに、同日よりlevetiracetamを2,000 mgに増量したうえで、duloxetineをNCSE惹起の被疑薬として漸減中止することとした。X+

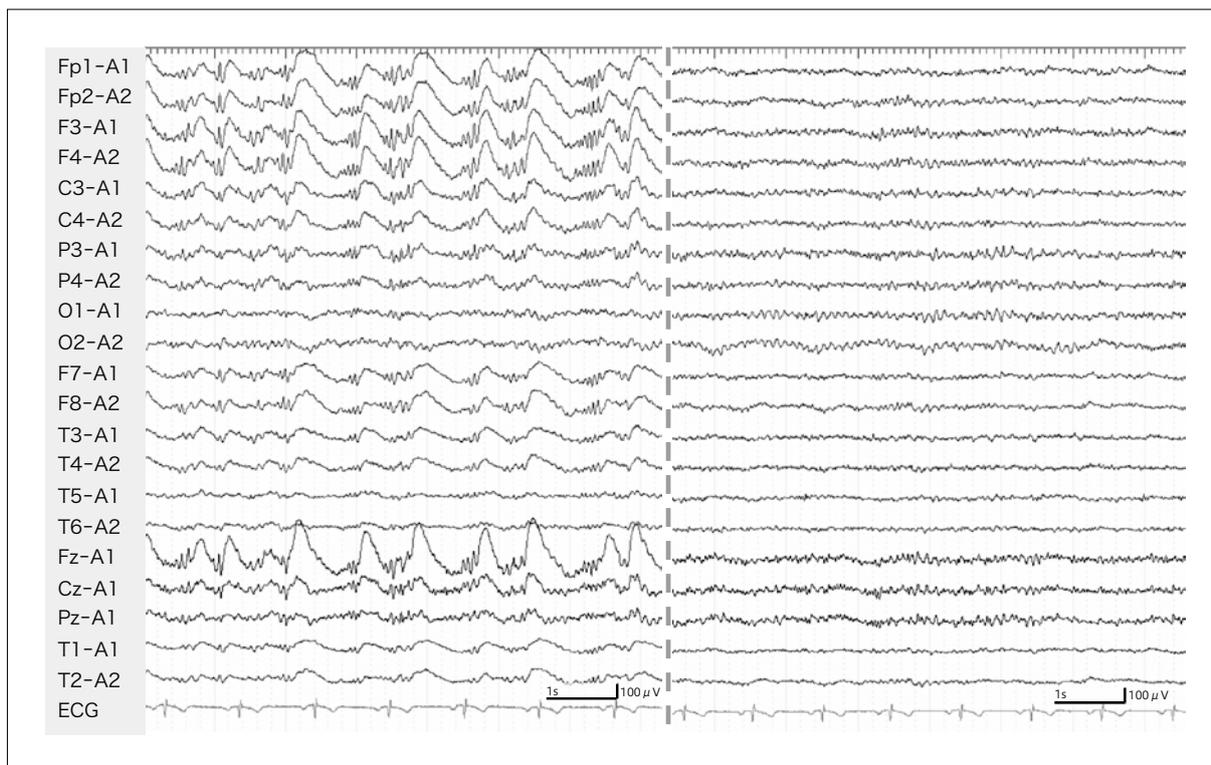


図2 X+1日の前頭部優位の周期性放電（左）と、diazepam 経静脈投与後に改善した脳波所見（右）

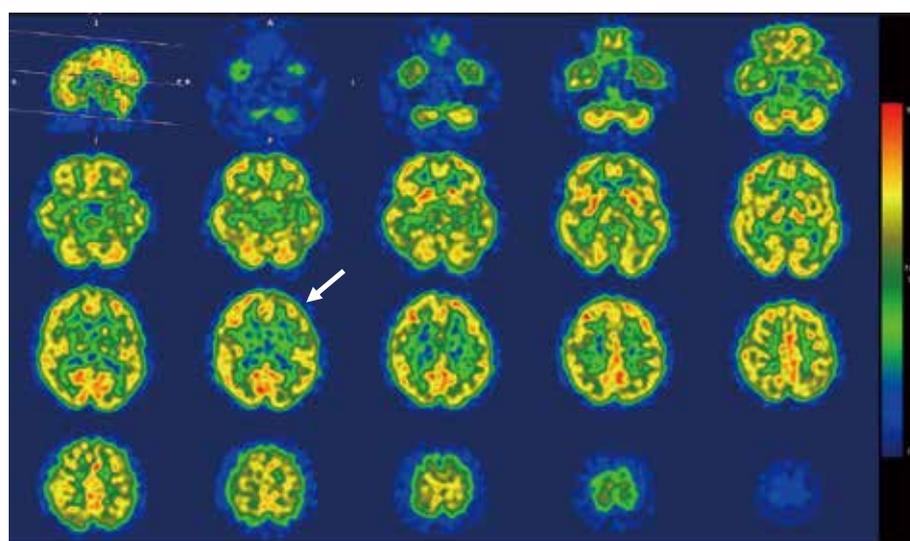


図3 X+4日の左前頭葉から側頭葉にかけて軽度の血流低下（白矢印）を認めた Tc-99m-ECD 脳血流シンチグラフィ検査結果

2日まで脳波異常が再出現しないことを確認したうえで LVEEG を終了した。

X+4日の Tc-99 m-ECD 脳血流シンチグラフィ検査では、左前頭葉から側頭葉にかけて軽度の血流低下を認めた（図3）。X+5日の髄液検査では髄圧・細胞数の増加を認め

ず、脳炎は否定的だった。なお、同検体の抗 NMDA 受容体抗体価は 0.5 未満と陰性であったことを確認している。同日の検査室でのルーチン脳波検査では異常を認めず、覚醒度は良好で診察上明らかな記憶障害や喚語困難は認めなかった。しかし、スタッフへの要望を連日数十項目記して

渡すなどの多訴、妻との電話で口論が増えるなどの多弁・易怒性亢進、エアロバイクを激しく漕ぐなどの活動性亢進、睡眠時間短縮など、それまでの経過と異なる症状が前景化し始めた。X+7日にlevetiracetamの副作用の可能性を考え漸減中止することとしvalproic acidへの置換を開始したが、病院の売場で一度に15,000円分の買い物をする、保険金2億円の火災保険に入るよう母親や妻に電話を繰り返すなどの行動がみられた。躁状態にあると判断して家族への連絡を控えるなどの助言を行い、X+15日までにmirtazapine 45 mgを漸減中止、valproic acidを1,000 mgまで漸増、quetiapine 150 mgを開始した。その間に実施したルーチン脳波検査では異常を認めなかった。X+18日頃までに、躁症状はまったくみられなくなった。ただし、細かな内容までメモに残すなどの細部へのこだわりや、過剰に慥愼な態度は不変だった。X+25日にはFAB 14点、HDS-R 27点（遅延再生で2点、物品再生で1点の失点）と転科時より改善したが、本人は「以前より記憶力が悪くなった」と述べた。入院前後の記憶は断片的であると語り、妻が複数回面会に来ていたことや、自分が家族に発言したことを想起できず、家族との会話で齟齬を生じる場面もみられた。試験外泊を経てX+26日自宅退院となった。

【退院後経過】退院後も当科外来に通院し、退院後約2ヵ月で自覚的な記憶力低下は軽快した。外来の脳波検査で異常を認めず、強直間代発作を含むてんかん性発作が疑われる症状はみられていない。気分安定効果を期してvalproic acidは継続し、入院治療を要するような精神症状の増悪や行動異常はなく経過している。X+3年には復職を果たした。

## II. 考 察

本症例はてんかん既往のない40歳代の男性が抗うつ薬治療中に初発の強直間代発作を起こし、NCSEの軽快後に一過性の躁状態を呈したものである。強直間代発作抑制後の経過観察目的になされた精神科入院ではあったが、診察中に突如喚語困難や作業記憶障害が出現するなどの所見から前頭葉機能障害や軽度の意識障害を疑い、速やかに脳波検査を施行することでNCSEと診断し治療につなげることができた。また本症例ではNCSEが頓挫しduloxetineを中止したあとに躁状態が出現した。非高齢者の抗うつ薬治療中に起きた一連の経過に関連して、(i)強直間代発作やNCSEが起こった理由、(ii)NCSE前後の躁状態をど

のように考えるべきか、の2点について考察する。

### 1. 強直間代発作やNCSEが起こった理由

精神科で遭遇する成人のNCSEはてんかん患者に加えて向精神薬の内服や離脱、電解質異常、代謝異常がかかわるものが多く<sup>24)</sup>、特に高齢発症のNCSEの誘発因子としては向精神薬関連が56%にもものぼる<sup>26)</sup>。なかでも抗うつ薬は三環系、四環系だけでなくSSRI、SNRI、mirtazapineなどの新規抗うつ薬もてんかん性の発作を惹起しうることを示唆するデータベース研究がある<sup>29)</sup>。本症例で用いられたduloxetineとmirtazapineに関しては、強直間代発作を惹起したと考えられる報告が少数あるものの<sup>20,25)</sup>、NCSEの原因になったという報告はなく単剤ではNCSEを惹起するリスクが低いと考えられている<sup>14)</sup>が、両者の併用によりけいれん閾値がより下がった可能性はある。

また、本症例のASDが強直間代発作やNCSEに関連していた可能性も考える。ASD患者がてんかんを発症する最大のリスク因子は知的障害の併存だが<sup>7)</sup>、知的障害を伴わないASD患者でも報告により数値に幅があるものの1.8~8%がてんかんを合併し<sup>2,28)</sup>、概してASD患者は一般人口よりもてんかんを合併しやすい傾向がある<sup>16)</sup>。てんかんを発症した成人ASD患者の20%以上は20歳以前に発作がなかったと報告されており<sup>5)</sup>、ASD患者のてんかん発症は成人期においても可能性がある<sup>7)</sup>。本症例における初発の強直間代発作とNCSEはてんかんの発症よりも機会的な発作ととらえることが適切と考えられるが、てんかんを合併しやすいASDの脳基盤に抗うつ薬が作用しててんかん閾値を下げたために生じた可能性がある。そのため、ASD患者が抗うつ薬を使用する場合は、てんかんの既往がなくても発作の出現に注意する必要があると考えられる。

### 2. NCSE前後の躁状態をどのように考えるべきか

本症例の患者は前頭葉機能障害を起こす約5日前から軽躁症状がみられ、NCSE頓挫の約1週間後から多弁、乱費などの躁症状を呈したが、その原因としていくつかの可能性が考えられる。

第1に、levetiracetamの副作用の可能性はある。大規模な後方視的研究で同薬は易刺激性や攻撃性を高めうることが報告されており<sup>6)</sup>、躁状態や軽躁状態を誘発したと考えられる症例も報告されている<sup>1,19)</sup>。同薬増量後に7日程度経過して躁症状を呈したため、気分に影響を及ぼした可能性は否定できない。ただし、NCSEを呈する前の軽躁症状

については他の要因を考える必要がある。

第2に、今回が新規の躁病エピソードであった可能性がある。うつ病エピソードを繰り返した病歴や、双極性障害の家族歴を考慮すると、本症例の患者が双極性障害であった可能性も考える。その場合、軽躁症状を呈する約40日前に開始した duloxetine が躁転に関与したこと、意識障害を呈している間は躁症状が背景にあったことも考えられる。ただし、本症例では記憶障害を伴っている点が躁状態としては非典型的であり、強直間代発作や NCSE が気分症状に影響を及ぼした可能性についても検討するべきであろう。

第3に、NCSE 前後の通過症候群としてもとらえられうる。Wieck は正常の精神機能状態から意識障害に移行したり、逆に意識障害から正常状態に回復したりするまでの中間段階に出現する可逆的な気分変動や幻覚妄想などの外因性精神病像を、通過症候群として整理した<sup>9,11,27)</sup>。通過症候群は臨床的に意識清明下で呈するとされているが、詳細に検討すると軽度の意識混濁が見いだされることも多く、外因により意識障害に至る過程または正常に戻る過程で生じる閾値以下の意識障害とも考えられている。Wieck は通過症候群を軽症、中等症、重症の3段階に分類したが、特に中等症通過症候群の「記憶障害が前景を占めることもある。感情的には鈍くなり、多幸、不安、罪業的、気分易変などを示す。(中略)誇大的となり、気分昂揚し、攻撃的、暴力的になることもある。(中略)これらのことを自覚できない。無意味な汽車旅行や乱費がある」<sup>9,27)</sup>の記述は本症例で躁状態ととらえられた症候に非常によくあてはまる。NCSE による意識障害に至る過程と回復する過程においてみられた記憶障害を伴う気分変動を、通過症候群として理解することにより、症状が一過性で改善しうることを踏まえた病状説明や薬剤調整を行うなど、経過の見通しと治療の戦略が立てやすくなる。

通過症候群と関連して、てんかん性の発作に続発する躁症状について検討する。発作後躁病は、てんかん患者が発作後に躁症状を呈する現象である<sup>18)</sup>。ただし、発作後躁病はてんかん発症後に発作を年単位で繰り返したのちに生じる気分障害であり、躁症状の出現には器質的変化が基盤にあると考えられている。そのため、機会性の発作後に気分高揚を呈した本症例にあてはめるのは妥当ではない。また、前頭葉と側頭葉を焦点とするてんかんに伴うことが多く、躁病エピソード中に脳血流シンチグラフィ検査での同部位の血流増加が報告されているが、本症例では同部位の

血流低下を認めた点も一致しない。他方、うつ病患者が電気けいれん療法 (electro convulsive therapy : ECT) 後に躁病/軽躁病エピソードを呈する例も報告されており<sup>8,15)</sup>、今回の現象との関連も考えられる。ある研究では ECT 後にうつ病患者の12%が軽躁状態に移行しており、概して一般的な双極性障害よりも躁症状が軽く短かった<sup>3)</sup>。その病態は明らかでないものの、てんかんの背景をもたない患者が機会性のてんかん性の発作後に呈する躁症状である点は本症例と共通しており、病態にも共通性を想定できるかもしれない。

本症例の強直間代発作と NCSE は抗うつ薬の内服中の機会性のものと考えられ、前後の躁症状もそれらの発作または薬剤の影響である可能性が高い。退院後に発作の再発と脳波異常を認めなかったため、valproic acid を終了する選択肢もあった。しかし、本症例は一般的に発作を誘発しづらい種類の抗うつ薬の内服中に発作を呈しており、同薬の再開には慎重になる必要があった。一方、上記の通り元々双極性を有していた可能性もあり、気分安定に valproic acid が有効と期待できたために継続としている。

今回の躁状態の原因を1つに特定できないが、NCSE などのてんかん性発作のあとに気分変動を呈しうることは心にとどめておくべきである。その際、気分変動を早期に見だし薬剤や環境の調整を適切に行うことにおいて精神科医がてんかん診療に関与することの意義が大きいと考えられる。

## おわりに

本症例の変動性の意識障害、前頭葉機能障害は NCSE を反映しており、てんかんを合併しやすい ASD の脳基盤に抗うつ薬が作用しててんかん閾値を下げたためだと考えられた。閾値を変化させる薬剤治療中の行動異常には、てんかんの既往がない非高齢者でも NCSE を鑑別に挙げるのが肝要であり、ASD 患者においては特に注意を要する。また、NCSE 頓挫後の躁症状は薬剤の副作用や新規の躁病エピソード、通過症候群の可能性が考えられた。NCSE の治療後にも一過性に精神症状が生じる可能性があり、精神科医による注意深い観察と治療が有用である。

本報告は第116回日本精神神経学会学術総会で発表したものである。

なお、本論文に関連して開示すべき利益相反はない。

**謝辞** 個人情報への配慮や用語の使い方について精神医学の共同創造の観点から東京大学精神神経科の金原明子氏から助言をいただいた。

## 文献

- Altinöz, A. E., Tosun Altinöz, S., Güzel Biltekin, B., et al. : Levetiracetam induced hypomania : a case report. *Ther Adv Drug Saf*, 10 ; 2042098619876754, 2019
- Amiet, C., Gourfinkel-An, I., Bouzamondo, A., et al. : Epilepsy in autism is associated with intellectual disability and gender : evidence from a meta-analysis. *Biol Psychiatry*, 64 (7) ; 577-582, 2008
- Angst, J., Angst, K., Baruffol, I., et al. : ECT-induced and drug-induced hypomania. *Convuls Ther*, 8 (3) ; 179-185, 1992
- Beniczky, S., Hirsch, L. J., Kaplan, P. W., et al. : Unified EEG terminology and criteria for nonconvulsive status epilepticus. *Epilepsia*, 54 (Suppl 6) ; 28-29, 2013
- Bolton, P. F., Carcani-Rathwell, I., Hutton, J., et al. : Epilepsy in autism : features and correlates. *Br J Psychiatry*, 198 (4) ; 289-294, 2011
- 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
- El Achkar, C. M., Spence, S. J. : Clinical characteristics of children and young adults with co-occurring autism spectrum disorder and epilepsy. *Epilepsy Behav*, 47 ; 183-190, 2015
- Fink, M., Kahn, R. L. : Behavioral patterns in convulsive therapy. *Arch Gen Psychiatry*, 5 ; 30-36, 1961
- 原田憲一 : 通過症候群. *精神医学*, 53 (5) ; 503-505, 2011
- Hurtado-Pomares, M., Terol-Cantero, M. C., Sánchez-Pérez, A., et al. : The frontal assessment battery in clinical practice : a systematic review. *Int J Geriatr Psychiatry*, 33 (2) ; 237-251, 2018
- 兼本浩祐, 長谷川裕記 : 通過症候群. *臨床精神医学*, 44 (2) ; 155-161, 2015
- Kaplan, P. W. : Behavioral manifestations of nonconvulsive status epilepticus. *Epilepsy Behav*, 3 (2) ; 122-139, 2002
- Kaplan, P. W., Birbeck, G. : Lithium-induced confusional states : nonconvulsive status epilepticus or triphasic encephalopathy? *Epilepsia*, 47 (12) ; 2071-2074, 2006
- Köster, M., Grohmann, R., Engel, R. R., et al. : Seizures during antidepressant treatment in psychiatric inpatients : results from the transnational pharmacovigilance project “Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie” (AMSP) 1993-2008. *Psychopharmacology (Berl)*, 230 (2) ; 191-201, 2013
- Lee, J., Arcand, L., Narang, P., et al. : ECT-induced mania. *Innov Clin Neurosci*, 11 (11-12) ; 27-29, 2014
- Lukmanji, S., Manji, S. A., Kadhim, S., et al. : The co-occurrence of epilepsy and autism : a systematic review. *Epilepsy Behav*, 98 (Pt A) ; 238-248, 2019
- Maganti, R., Gerber, P., Drees, C., et al. : Nonconvulsive status epilepticus. *Epilepsy Behav*, 12 (4) ; 572-586, 2008
- Nishida, T., Kudo, T., Inoue, Y., et al. : Postictal mania versus postictal psychosis : differences in clinical features, epileptogenic zone, and brain functional changes during postictal period. *Epilepsia*, 47 (12) ; 2104-2114, 2006
- Park, E. M., Holmes, J. A., Reeder-Hayes, K. E. : Acute mania associated with levetiracetam treatment. *Psychosomatics*, 55 (1) ; 98-100, 2014
- Pellicciari, A., Balzarro, B., Scaramelli, A., et al. : Generalized tonic-clonic seizure secondary to duloxetine poisoning : a short report with favorable outcome. *Neurotoxicology*, 33 (2) ; 189-190, 2012
- 田宗秀隆, 安来大輔, 成島健二 : 臨床経験 軽い意識混濁を診分ける—100 countdown と注意力障害—. *精神科治療学*, 31 (3) ; 381-386, 2016
- Taniguchi, G., Miyajima, M., Watanabe, M., et al. : Nonconvulsive status epilepticus in the elderly associated with newer antidepressants used at therapeutic doses : a report of three cases. *Epilepsy Behav Case Rep*, 3 ; 8-11, 2015
- 谷口 豪 : 精神科における非けいれん性てんかん重積状態 NCSE の診療. *臨床精神医学*, 46 (7) ; 905-910, 2017
- 谷口 豪 : 精神科診療で遭遇する NCSE. *精神医学*, 60 (4) ; 339-346, 2018
- Teo, L. : Seizures associated with mirtazapine : a case report and review of literature. *Eur Psychiatry*, 27 (Suppl 1) ; 1, 2012
- Thomas, P., Beaumanoir, A., Genton, P., et al. : ‘De novo’ absence status of late onset : report of 11 cases. *Neurology*, 42 (1) ; 104-110, 1992
- Wieck, H. H. : Zur Klinik der sogenannten symptomatischen Psychosen. *Dtsch Med Wochenschr*, 81 (34) ; 1345-1349, 1956
- Woolfenden, S., Sarkozy, V., Ridley, G., et al. : A systematic review of two outcomes in autism spectrum disorder - epilepsy and mortality. *Dev Med Child Neurol*, 54 (4) ; 306-312, 2012
- Wu, C. S., Liu, H. Y., Tsai, H. J., et al. : Seizure risk associated with antidepressant treatment among patients with depressive disorders : a population-based case-crossover study. *J Clin Psychiatry*, 78 (9) ; e1226-1232, 2017
- Yoshino, A., Watanabe, M., Shimizu, K., et al. : Nonconvulsive status epilepticus during antidepressant treatment. *Neuropsychobiology*, 35 (2) ; 91-94, 1997

# A Case Report of an Autism Spectrum Disorder Patient in his 40 s Developing Nonconvulsive Status Epilepticus During Antidepressant Treatment, Followed by Mania After Seizure Cessation

Daiki NAGAOKA<sup>1)</sup>, Go TANIGUCHI<sup>1,2)</sup>, Mao FUJIOKA<sup>1)</sup>, Eimu SHOJI<sup>1)</sup>, Eisuke SAKAKIBARA<sup>1)</sup>,  
Shinsuke KONDO<sup>1)</sup>, Kiyoto KASAI<sup>1)</sup>

1) Department of Neuropsychiatry, The University of Tokyo Hospital

2) Epilepsy Center, National Center of Neurology and Psychiatry

Cases of nonconvulsive status epilepticus (NCSE) during antidepressant treatment are commonly reported in older adults ; however, there are few reports of NCSE in patients who are younger than 60 years old. Herein, we report a man in his 40 s who was receiving antidepressant therapy and developed symptoms due to NCSE. The patient had been treated for depression for 10 years. He was admitted to our department on day X - 48. His depressive symptoms improved after he was diagnosed with autistic spectrum disorder, received psycho-education, and his medication was changed to duloxetine 40 mg and mirtazapine 45 mg. He was discharged on day X - 27. Around day X - 10, his spouse noticed an increase in the patient's use of a harsh tone of voice. From around day X - 5, he experienced fluctuating consciousness and frontal lobe dysfunction. On day X - 3, he was urgently transported to our hospital via ambulance following his first episode of a tonic-clonic seizure. The patient experienced repeated seizures and we initiated levetiracetam. On day X, he was transferred to our department for post-seizure follow-up observation. Long-term electroencephalography (EEG) revealed periodic discharges predominantly in the frontal region lasting for 15 minutes and occurring every 30 minutes. After receiving an intravenous fosphenytoin injection, EEG abnormalities and clinical symptoms improved, leading to a diagnosis of NCSE. Around day X + 5, manic symptoms, such as talkativeness, irritability, and excessive spending, emerged. After adjusting his medication, including discontinuation of antidepressants, his manic symptoms disappeared by day X + 18, and he was discharged on day X + 26. Three years post-discharge, the patient remained off antidepressants and had no recurrence of depression, mania, tonic-clonic seizure, or NCSE. The seizures were likely due to the antidepressants affecting the epilepsy-prone parts of the autistic brain, which lowered the seizure threshold. It is crucial to consider NCSE as a differential diagnosis of behavioral abnormalities during treatment with threshold-altering drugs, even in patients younger than 60 years old. The transient manic symptoms after NCSE cessation may be attributed to the side effects of drugs, the first manic episode of bipolar disorder, or transit syndrome. This case suggests the possibility of psychiatric symptoms even after NCSE treatment, highlighting the value of careful observation and treatment by psychiatrists.

**Keywords** nonconvulsive status epilepticus, antidepressant, mania, electroencephalography, transit syndrome