

# 成人のてんかんと発達障害

国立精神・神経医療研究センター病院  
てんかん診療部

宮川 希



## 発達障害とは

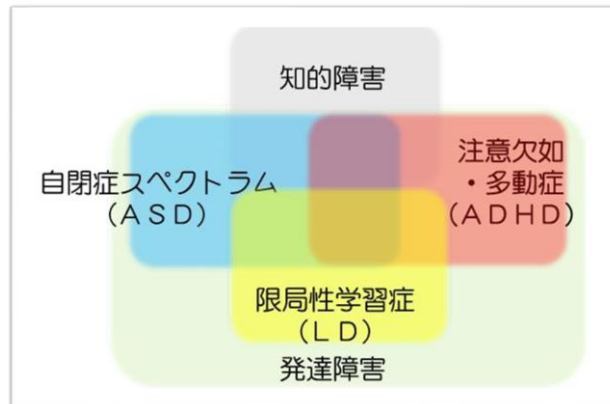
- DSM-5 で神経発達症群/神経発達障害群に該当
- 家族性が強いものの原因は単一遺伝子ではなく、様々な先天的要因によってもたらされる脳機能発達の遅れや偏りである。

- 知的能力障害群 (ID)
- コミュニケーション症群
- 自閉スペクトラム症 (ASD)
- 注意欠陥・多動症 (ADHD)
- 限局性学習症 (LD)
- 運動症群 (発達性協調運動症など)
- チック症群
- 他の神経発達症群



## 発達障害とは

- 神経発達症の各障害の合併も多い



一般社団法人 日本自閉症協会HPより



## 自閉スペクトラム症 (ASD) とてんかん

- ASDの約25～30%にてんかンを合併する  
自閉症が重度なほど高率 (Anukirthiga et al. Indian J Pediatr. 2019)
- てんかんを持つ人の4～21%にASDを合併  
(Buckley. Epilepsy and autism. 2016)
- 「特発性ASD」「症候性ASD」に2分され、てんかん発症時期が異なる



## 1) 症候性ASD

脳の病変や形態異常、代謝障害、遺伝疾患など原因が明らか

てんかん→ASD（もしくはほぼ同時期）

・症候性ASDでは知的障害と神経学的異常を伴っていることが多く、てんかん併発率も高い

(Danielsson S. Epilepsia 46:918-23, 2005)

## 2) 特発性ASD

特定の原因が明らかでない

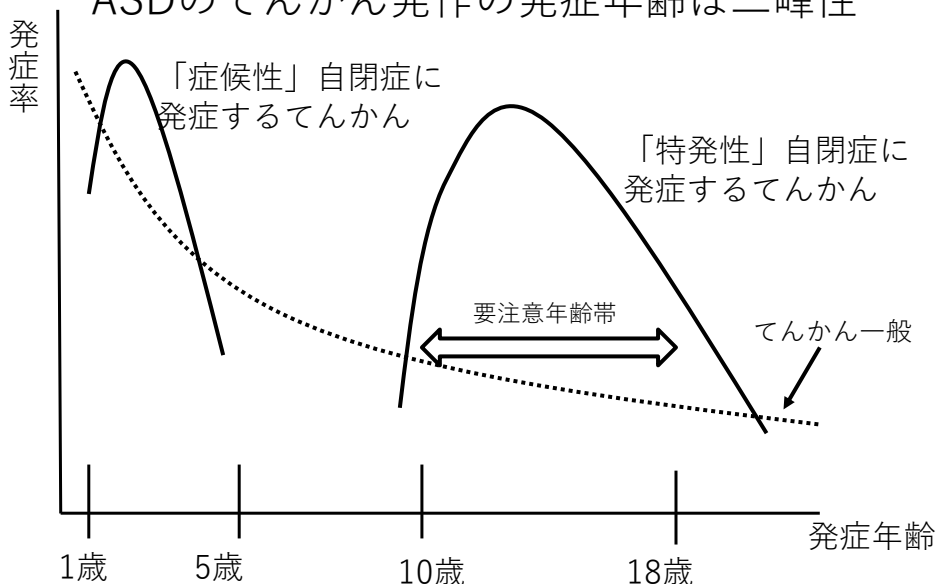
ASD→てんかん

知的障害の程度は重度であればあるほど、思春期発症のてんかんは高率になる

(Hara H. Brain Dev 29:486-490, 2007)



### ASDのてんかん発作の発症年齢は二峰性

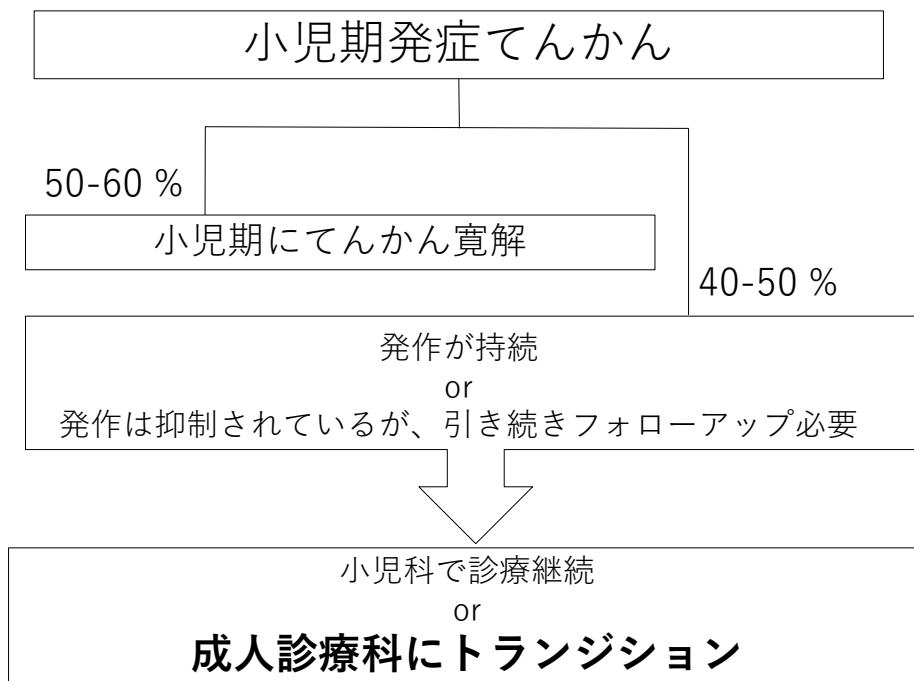


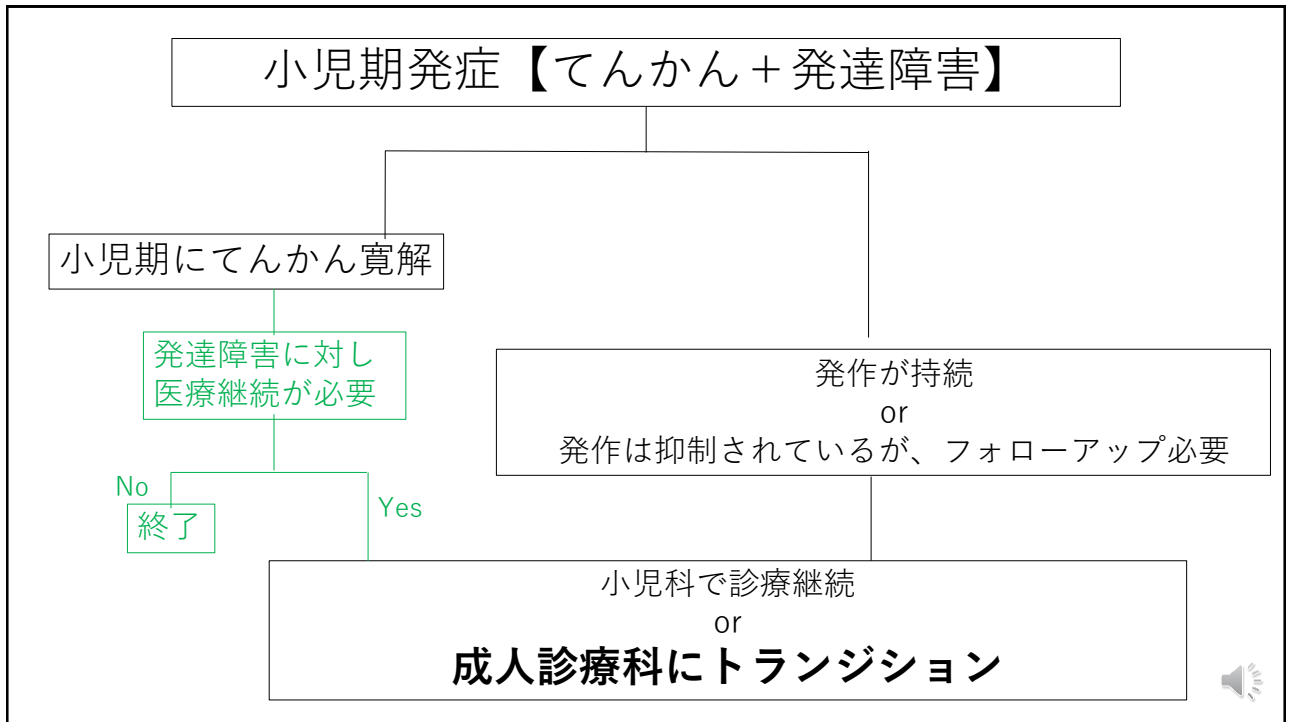
原 仁：自閉とてんかん：臨床てんかん学、医学書院、2015より



# ADHDとてんかん

- 小児ADHDでは12-17%にてんかんが合併  
(中川栄二. Epilepsy 14:87-92, 2020)
- 小児てんかんのADHD合併リスクは健常児と比べて2.5-5.5倍  
(Austin JK. Pediatrics 107: 115-22, 2001)
- 成人てんかん患者の18.4%がADHDスクリーニング陽性  
(Ettinger AB. Epilepsia 56:218-24, 2015)



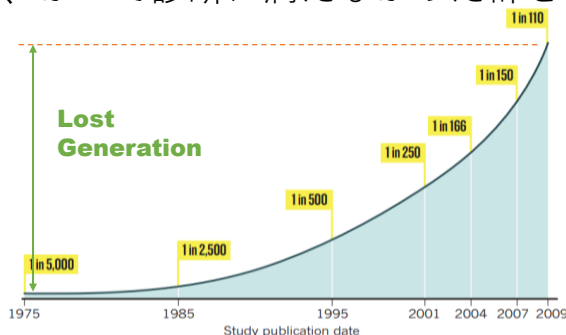


## 成人の発達障害とは…

- ① 小児期に診断され、成人期移行が必要
- ② 成人期に初めて発達障害を指摘💡
  - a. Lost Generation
  - b. **Camouflage**の獲得

## 成人の発達障害におけるLost Generation

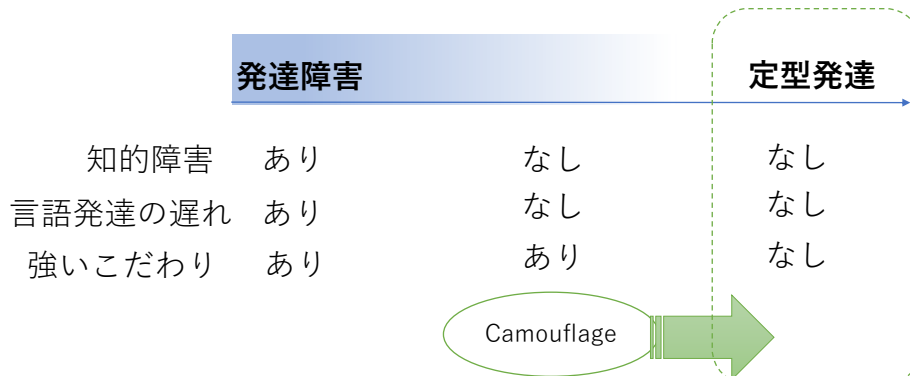
- 1970年代は有病率は1/5000人といわれていたが、  
現在アメリカは1/56人、日本は100人に1人といわれている。
- 有病率が増えた要因として、社会的認知の増加や診断基準の拡大、スペクトラムの概念の導入があげられる。
- 現在の診断基準には満たすが、かつて診断に満たなかった群を **Lost Generation** とよぶ



## スペクトラムとCamouflage

【スペクトラム】 <小学館デジタル大辞泉>

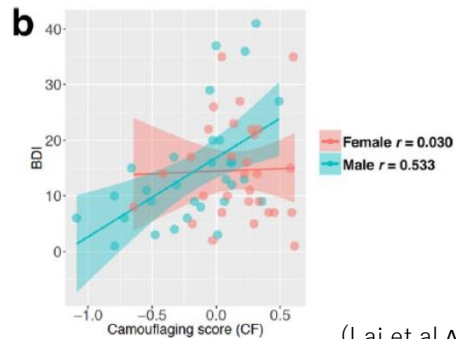
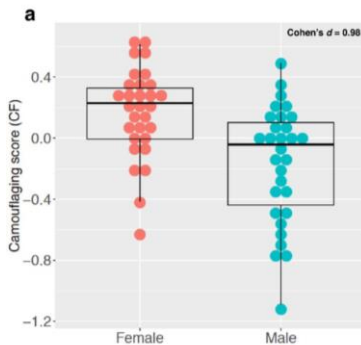
意見・現象・症状などが、あいまいな境界をもちながら連続していること



# Camouflage

- Camouflageの増加は成人患者において、神経症の増加、抑うつ症状や不安の増大につながる。

(Cook J et al. Clinical Psychology Review. 2005)



(Lai et al. Autism. 2017)



# 成人ASDと精神障害

- ASD全体で最も多いのは不安障害で、すべての年代で約50%に併発する。成人では社交不安・全般性不安障害が多い。 (小児：限局性恐怖症)
- 成人ASDの50%以上にうつ状態・うつ病を合併。
- 双極性障害を6-21.4%で合併し、Odds比は6.6倍とされる。
- 他に強迫性障害、人格障害、摂食障害なども一般人口より多い。
- 一般成人に比べ、併存精神疾患数が二倍という報告もある。

Meng-Chuan Lai et al. Lancet Psychiatry. 2016



## 成人ADHDと精神障害

- 米国のNational Comorbidity Survey Replication(全国併存疾患重複調査)では、成人期ADHD患者において 不安障害 47.1%、気分障害 38.3%、衝動制御障害 19.6%、物質使用障害 15.2%の合併を認めた。
- 成人の統合失調症患者の小児期ADHD有病率は17~57%、成人期では10~47%だった。
- 摂食障害（むちゃ食い型）、境界性人格障害にADHDの合併が多いが、症状自体がADHDによる衝動制御障害である以外に、幼少期の多動衝動性が虐待を招いた可能性もある。  
(小野和哉.診断と治療vol107.2019)



## 成人発達障害の診断が困難

- 養育者からの情報不足
- 幼少期のころに比べ、行動に関する規範的な考え方が変化
- てんかんの合併





## てんかん治療中の発達障害診療の問題点

### ・発達障害の正確な評価が難しい

てんかん発作や抗てんかん薬の影響を受けて知的水準や行動評価が変動しやすい

### ・発達障害の評価ニーズが得られにくい

てんかん発作の治療が優先されてしまう  
発達障害に類する知的・行動上の困難さを  
発作や抗てんかん薬の影響に帰結されやすい

(静岡てんかんセンター発達支援室 杉山修先生作成スライドより)



発達障害の評価・支援を受けないまま  
成人診療に移行する方が少なく無い



### 「てんかん発作」と解釈される可能性のあるイベント

瞬目、咀嚼などの常同行為

チック症状

突発的な笑い、しかめ顔

一点凝視（視線固定）

不注意、無反応、

頭位・眼球の偏倚

頬や舌などの運動症状

入眠時ミオクローヌス

四肢のジストニア、硬直

抗てんかん薬調整に伴う行動の変化

生活リズムの変化に伴う日中の活動性低下

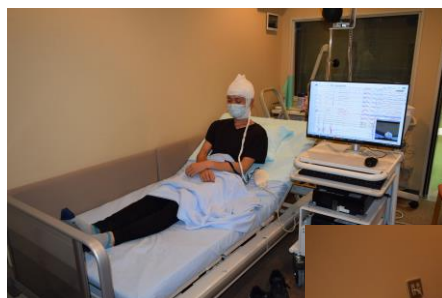
転換性障害

Chapman M. Seizure 20; 101-6, 2011より  
作成



## 長時間ビデオ脳波検査

脳波記録とビデオ撮影を同時に長時間行う検査  
通常は3日～5日だが、状態に応じて調整可



## てんかんのある人の精神障害

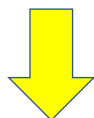
	てんかん患者 (%)	一般人口 (%)	比率 (概数)
うつ病	11-44	2-4	×10
不安障害	15-25	2.5-6.5	×5
自殺	5-10	1-2	×5
精神病性障害	2-8	0.5-0.7	×10
PNES <small>心因性非てんかん性発作</small>	1-10	0.1-0.2	×30

Schmitz et al: Epilepsia, 2005



## 【てんかん + 発達障害】の治療

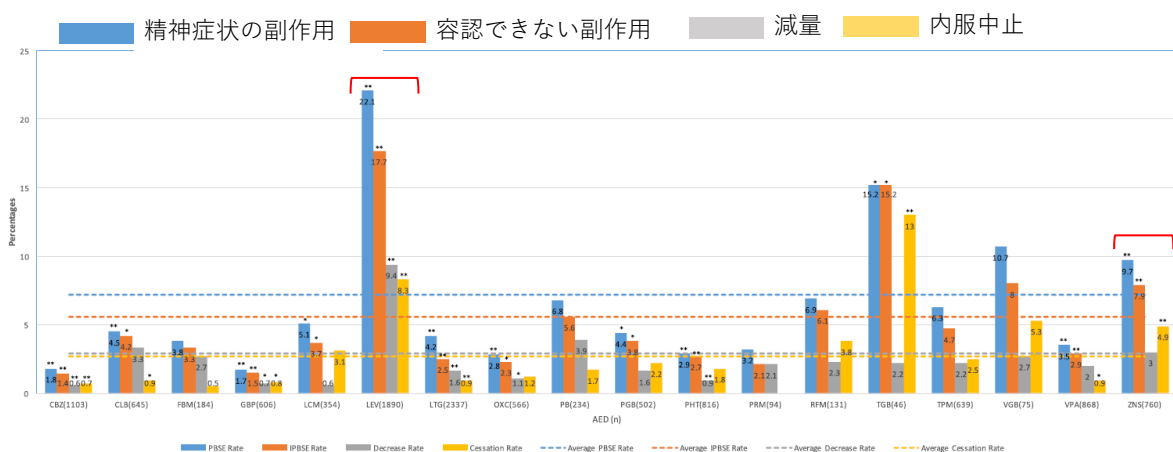
- てんかん + 発達障害の精神合併症の報告は見つからず。
- てんかん、発達障害それぞれの精神症状に対する治療法は確立されていない。



一般成人における薬物療法に準じて行うが、本人の言語化が困難で、薬剤の効果/副作用が評価しにくいことも多い。  
二次障害も考慮した抗てんかん薬選択が望ましい。



## 抗てんかん薬による薬剤性精神症状



精神症状の副作用は、**レベチラセタム**、**ゾニサミド**で多く、カルバマゼピン、クロバザム、ガバペン、ラモトリギン、フェニトイン、デパケンで少なかった。  
(日本発売の薬剤のみ抜粋)

# 抗てんかん薬における精神的副作用

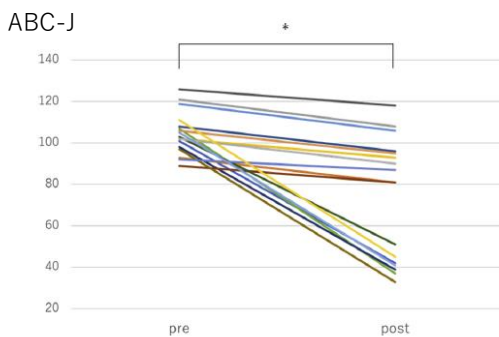
抑うつ	苛立ち・攻撃性	精神病症状
TPM、ZNS、PB、LEV、VGB	LEV、PER (知的障害を有する患者では、LTGやBZD系薬剤で攻撃的になる場合もある)	TPM、ZNS、PHT、VGB、ESM、PRM、LEV

抗てんかん薬による精神症状の副作用 (NCNPてんかんセンター Q&Aより)

- 内服開始後時間が経ってから症状が顕在化することもあり、注意が必要である。外来診療においては、家庭内での言動の変化が参考になることが多い。
- 副作用は抗てんかん薬の中止とともに症状は軽快する。



# PER投与で行動障害が改善する



Location of IEDs	Responder					
	Seizure		EEG		Behavior	
	n	%	n	%	n	%
Generalized (n = 2)	1	50	1	50	0	0
Frontal (n = 10)	6	60	6	60	6	60
Rolandic (n = 5)	4	80	4	80	1	20

PER, perampanel; EEG, electroencephalogram; IEDs, interictal epileptiform discharges.

- 自閉症のあるてんかん患者17名に対し、Perampanel投与による発作、脳波所見、行動への効果を調査
- 17例中11例 (64.7%) が発作と脳波の両反応を示すとされた。この11名のうち5名 (45.5%) が行動も改善した。
- 前頭部にIEDを持つ例では、発作およびEEG所見と行動改善の間に有意な相関を示した ( $p = 0.023$ )
- 発作および脳波の改善を認めない患者6名中2名が、PER投与で行動の改善を認めた。

(Kanemura, 2021)



## ASD/ADHDと脳波

ASD/ADHD児は（てんかん発作の有無に関わらず）  
脳波異常（てんかん性突発波）を認めることが多い

- ・ ASD児における脳波異常：27～86%  
(Reinhold JA 2005)(Chez MG 2006)(Yasuhara A 2007)
- ・ ADHD児における脳波異常：6～47%  
(Richer LP 2002)(Holtmann M 2003)(安原昭博 2008)(Kanemura H 2013)
- ・ 前頭部優位の脳波異常：ASD 55% ADHD 64%  
(中川栄二 2016)
- ・ 前頭部の脳波異常とADHDの行動異常スコアが相関  
(Kanemura H2013)



## 発達障害の治療

<ASD>

- ・ 成人で適応の取れている薬物はない

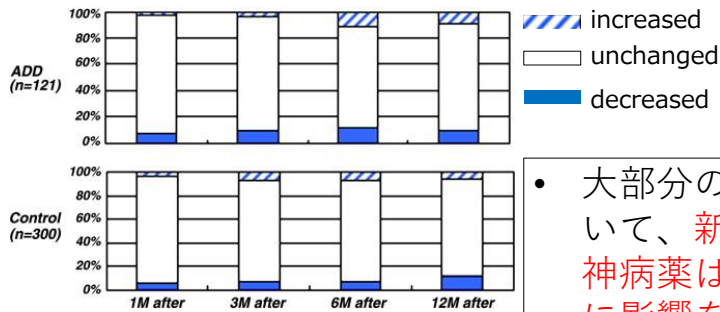
小児：易刺激性にRisperidoneとAripiprazole  
睡眠障害にMelatonin

<ADHD>

- ・ Methylphenidate
- ・ Guanfacine
- ・ Atomoxetine

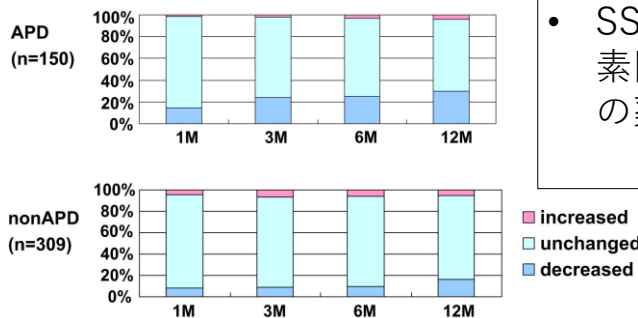


## 抗うつ薬



(Okazaki. Epilepsy and Behav 22: 331-5, 2011)

## 抗精神病薬



(Okazaki. Eur Neuropsychopharmacol 24: 1738-44, 2014)

- 大部分のてんかん患者において、新規抗うつ薬、抗精神病薬は発作コントロールに影響を与えない。
- SSRIのFluvoxamineなど酵素阻害薬は抗てんかん薬との薬物相互作用に注意する  
(てんかん診療ガイドライン)



## 発達障害の治療

### <ASD>

- 成人で適応の取れている薬物はない
- 小児：易刺激性にRisperidoneとAripiprazole
- 睡眠障害にMelatonin

### <ADHD>

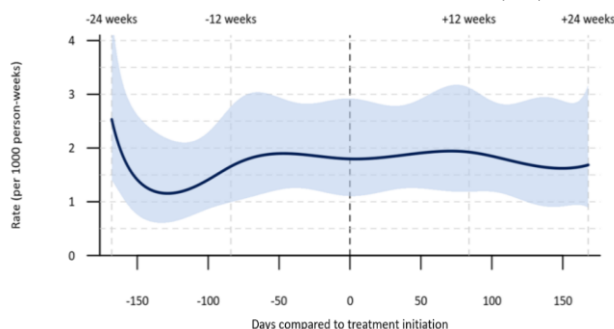
- Methylphenidate
- Guanfacine
- Atomoxetine



## MPHとてんかん（機会性けいれん）

MPH: methylphenidate

- てんかん合併のADHDにおいて、MPHは安全に使用できるとされている。  
(Ravi M et al. J Can Acad Child Adolesc Psychiatry, 2016)  
(Chen VC et al. Eur Child Adolesc Psychiatry, 2022)
- 995人を対象とした調査では、MPHはけいれんのリスクを高くしないという結果になった  
(Brikell I. Epilepsia 2019)



## MPHとてんかん（機会性けいれん）

MPH: methylphenidate

- 一方で、2020年に施行された大規模研究によると、MPH投与開始直後にけいれんのリスクが上昇した。

MPH開始後（日）	リスク比
～30	4.01 (95% CI 2.09-7.68)
31～180	1.13 (95% CI 0.56-2.25)
181～	1.38 (95% CI 0.92-2.07)

Man KKC. Lancet Child Adolesc Health 2020



## Take Home Message

- 成人発達障害では精神障害の合併が多く、本人の特性を早期に評価し介入することが望ましい。
- てんかんと発達障害の併存は多いが、成人を対象とした研究はほとんどない。
- 本人の発達特性と精神症状に応じた抗てんかん薬と向抗精神病薬の選択が必要

