

抗てんかん薬の精神症状 への影響

国立病院機構西新潟中央病院てんかんセンターてんかん科

長谷川直哉

COI 開示

筆頭発表者名：長谷川 直哉

演題発表に関連し、開示すべきCOI関係にある企業などとして、

- | | |
|--------------|----------------------|
| ①顧問: | なし |
| ②株保有・利益: | なし |
| ③特許使用料: | なし |
| ④講演料: | 第一三共 エーザイ ユーシービージャパン |
| ⑤原稿料: | エーザイ ユーシービージャパン |
| ⑥受託研究・共同研究費: | なし |
| ⑦奨学寄付金: | エーザイ |
| ⑧寄付講座所属: | なし |
| ⑨贈答品などの報酬: | なし |

本公演ではエーザイ(株)からの講演料をいただいております

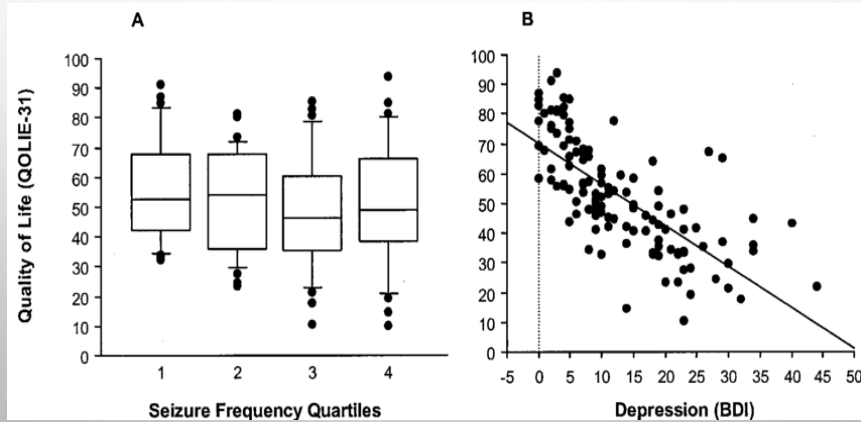
てんかんにおける精神症状

てんかん患者の精神疾患有病率

	てんかん患者 (%)	一般人口 (%)
うつ病性障害	11-44	2-4
不安障害	15-25	2.5-6.5
自殺	5-10	1-2
精神病	2-8	0.5-0.7
心因性発作	1-10	0.1-0.2
注意欠如・多動性障害	10-40	2-10

Schmitz B. Epilepsia 2005

てんかん患者のQOLとうつ病



Boylan LS et al, Neurology 2004

てんかんにみられる精神症状の分類

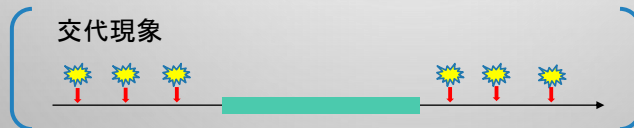
- ✓ 発作周辺期精神症状 (てんかん発作に伴って出現)



- ✓ 発作間欠期精神症状 (てんかん発作に無関係に出現)



てんかん発作
精神症状



てんかんに合併する精神症状の治療

発作周辺期精神症状

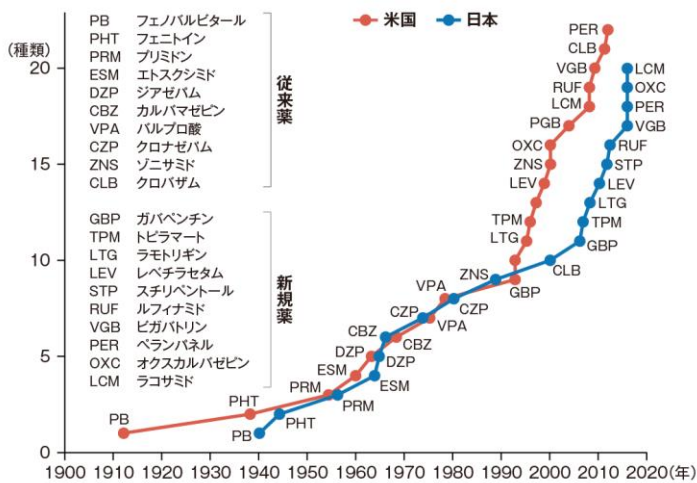
- てんかん発作の抑制により精神症状も改善する。

発作間欠期精神症状

- 一般的な精神症状の治療に準じる。
- 早期にてんかん発作を抑制させることで予防可能か。
- 抗てんかん薬の副作用による精神症状ならば原因薬物の減量・中止。

抗てんかん薬と精神症状

米国と日本における抗てんかん薬の承認



てんかんの診断と治療

抗てんかん薬 作用機序

一般名	代表的な製品名	興奮性				抑制性	
		前シナプス ナトリウム イオンチャネル	非T型カルシウム イオンチャネル	T型カルシウム イオンチャネル	シナプス小胞 蛋白2A	後シナプス グルタミン酸 受容体	前シナプス GABA 代謝阻害
フェニトイン	アレビアチン	●					
フェノバルビタール	フェノバル		±				●
エトスクシミド	エビレオプチマル			●			
カルバマゼピン	テグレート	●					
バルプロ酸ナトリウム	デパケン、セレニカ	○		○		○	
クロナゼパム	リボトリール						●
ソニサミド	エクセグラン	●		○			
クロバザム	マイスタン						●
ガバペンチン	ガバペン		○			±	
トピラマート	トピナ	○	○			○	○
ラモトリギン	ラミクター	●	○				
レベチラセタム	イーケブラ		○		●		±
スチリベンツール	ディアコミット						●
ルフィナミド	イノベロン	●					
ベランパネル	フィコンパ					● (AMPA受容体)	
ビガバトリン	サブリアル						●
ラコサミド	ビムバット	●					

新しい抗てんかん薬の認知と行動に対する影響

認知/覚醒	注意力	攻撃性	気分障害
ピガバトリン+	ラモトリギン+	ラモトリギン+	ラモトリギン+
ラモトリギン+	レベチラセタム+	ルフィナミド+	ルフィナミド+
レベチラセタム+	オクスカルバゼピン*+	トピラマートー	トピラマートー
オクスカルバゼピン*+	ルフィナミド+	レベチラセタムー	レベチラセタムー
ルフィナミド+	ラコサミド+	ゾニサミドー	ゾニサミドー
ラコサミド+	ペランパネル+	ペランパネルー	ペランパネルー
ペランパネル+	トピラマートー		
トピラマートー	ゾニサミドー		
ゾニサミドー			
Eslicarbazepine acetate * -			

+ : 2つ以上の試験によって認知/行動/攻撃性にプラスの効果が示されている
 - : 2つ以上の試験によって認知/行動/攻撃性にマイナスの効果が示されている
 * : 日本未承認

Moavero R. et al, Brain Dev. 2017, 39(6): 464-469

第3章 成人てんかんの薬物療法

CQ3-5 精神症状のリスクを有する患者の選択薬はなにか

要約

- ① 難治てんかん、辺縁系発作、精神障害の家族歴や既往のある例では、精神症状合併のリスクがあり、抗てんかん薬の多剤併用、急速増量、高用量投与に注意する。
- ② うつ病性障害、双極性障害、不安障害、精神病性障害をもつ人では、それぞれに使用を避けるべき抗てんかん薬や、使用を考慮してよい抗てんかん薬がある。

精神障害併存例に使用を考慮してよい、あるいは使用を避けるべき抗てんかん薬

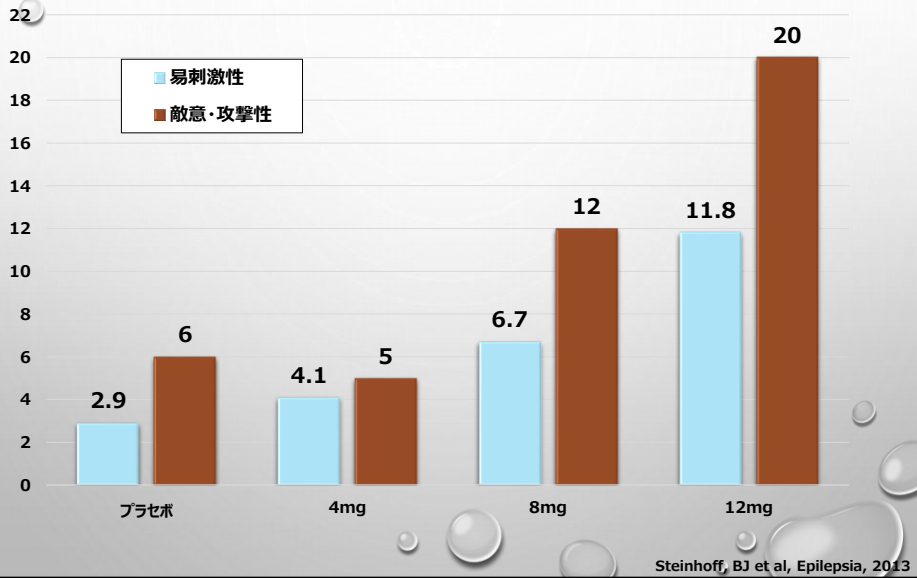
	うつ病性障害	双極性障害	不安障害	精神病性障害
使用を避ける	PB PRM ZNS TPM LEV		LTG LEV	PHT ESM ZNS TPM LEV
使用を考慮してよい	LTG	PHT CBZ LTG OXC	CZP CLB GBP	

Perucca 2013 Epilepsy Beh

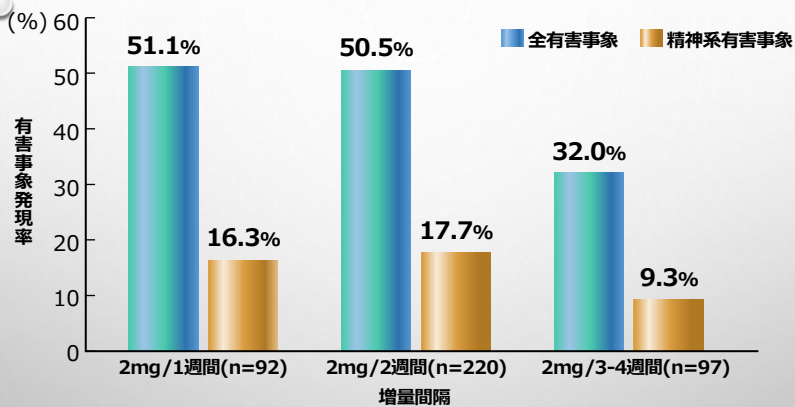
てんかん診療ガイドライン2018

ペランパネルの精神系有害事象は用量依存性が示唆される

海外Phase III (304, 305, 306)の統合解析結果



緩徐な増量により有害事象の発現率は低下する



対 象: スペインの12歳以上の部分てんかん患者464名
法: 2014年1月～7月までにフィコンパを新規に投与した症例を診療録をもとに後方視的に観察した
目 的: 2014年1月発作回数(日誌)、有害事象、併用抗てんかん薬の変更、フィコンパ投与量と漸増をベースライン来院時、投与3カ月時、投与6カ月時、投与12カ月時に記録し、実臨床下におけるペランパネルの安全性と有効性を評価する

Villanueva V, et al.: Epilepsy Research 2016; 126: 201-240



Contents lists available at ScienceDirect

Epilepsy & Behavior

journal homepage: www.elsevier.com/locate/yebeh



Differences in levetiracetam and perampanel treatment-related irritability in patients with epilepsy



Naoya Hasegawa^{a,*}, Jun Tohyama^b

^a Department of Psychiatry, National Hospital Organization, Nishiniigata Chuo Hospital Epilepsy Center, 1-14-1 Masago, Nishi-ku, Niigata 950-2085, Japan

^b Department of Pediatric Neurology, National Hospital Organization, Nishiniigata Chuo Hospital Epilepsy Center, 1-14-1 Masago, Nishi-ku, Niigata 950-2085, Japan

ARTICLE INFO

Article history:

Received 16 October 2020

Revised 11 November 2020

Accepted 16 November 2020

Available online 3 February 2021

Keywords:

Antiepileptic drugs

Levetiracetam

ABSTRACT

Purpose: The present study evaluated whether patients with epilepsy who received both levetiracetam (LEV) and perampanel (PER) therapy showed side effects of irritability. The study also examined the relationship between patient characteristics and irritability when it occurred as a side effect.

Methods: We retrospectively examined medical records of 98 patients with epilepsy who were treated with both LEV and PER at the Department of Psychiatry in the Epilepsy Center of Nishiniigata Chuo National Hospital in Japan. We performed multiple regression analyses with the presence/absence of irritability due to LEV or PER as the dependent variables and clinical characteristics of the patients as independent variables.

対象患者(98名)

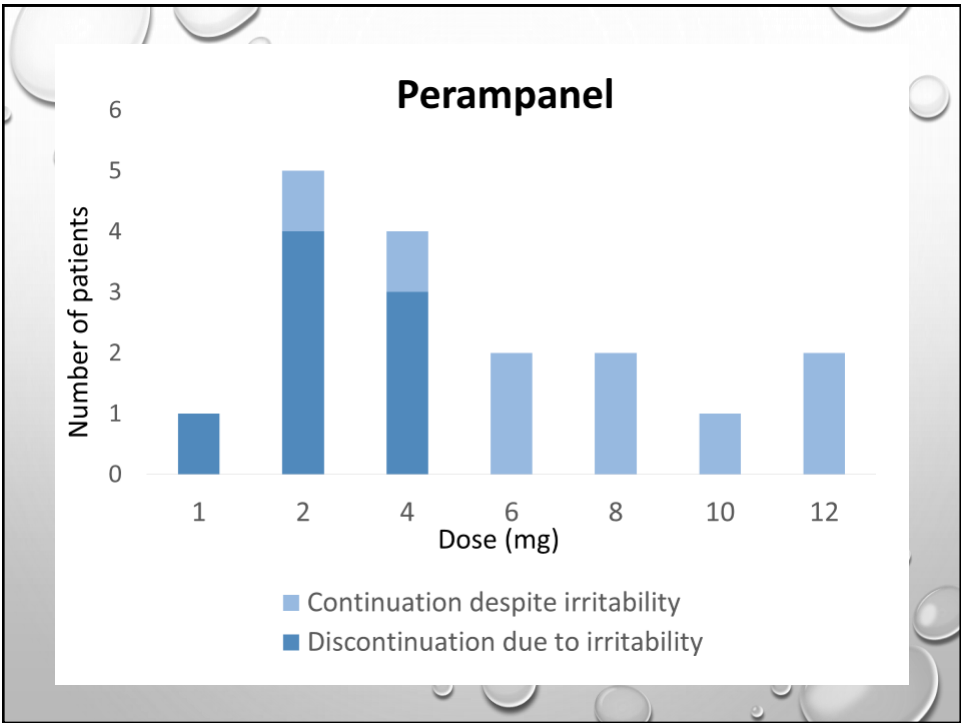
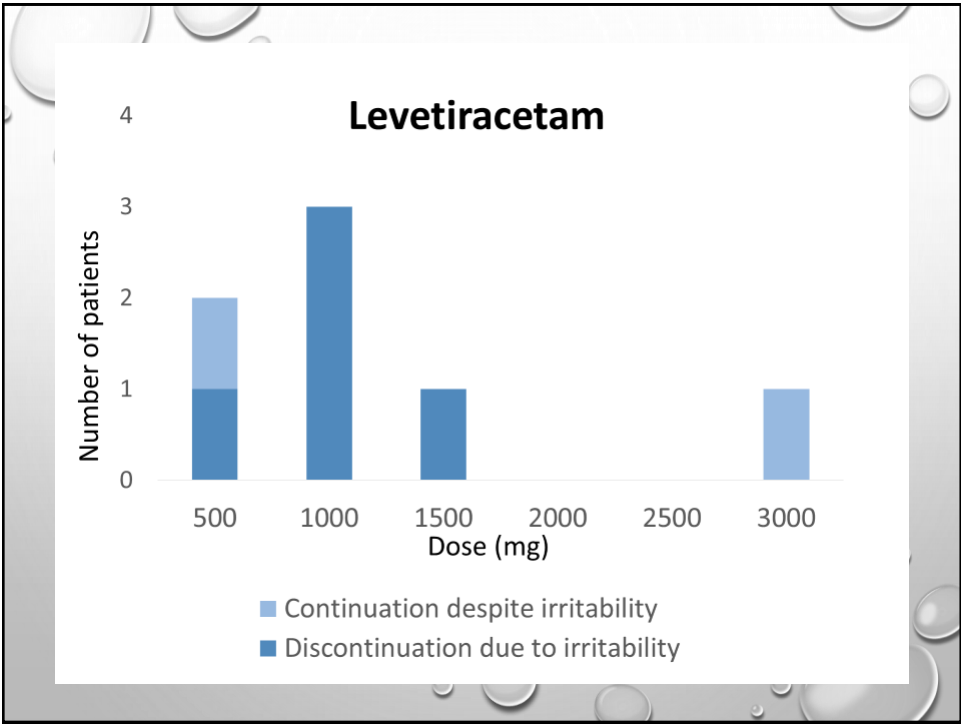
- 男性53名、女性45名
- 年齢 平均44.5±14.6歳 (19-81歳)
- 発症年齢 平均16.1±15.7歳 (0-79歳)
- 平均罹病期間 平均28.4±14.9年 (0-56年)
- 知的障害合併例 47名(48%)

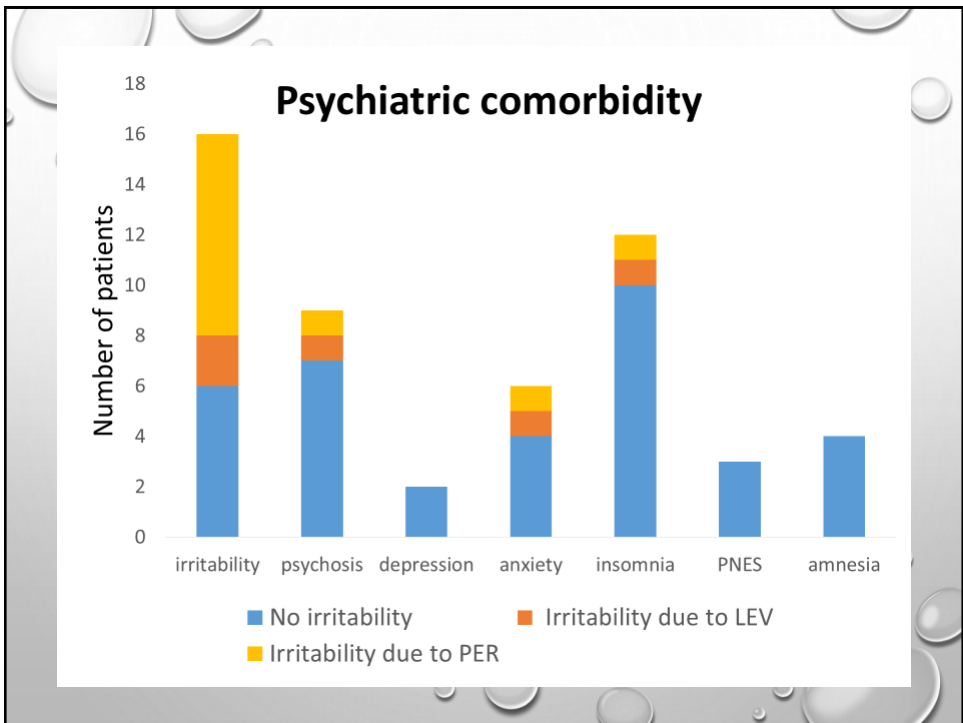
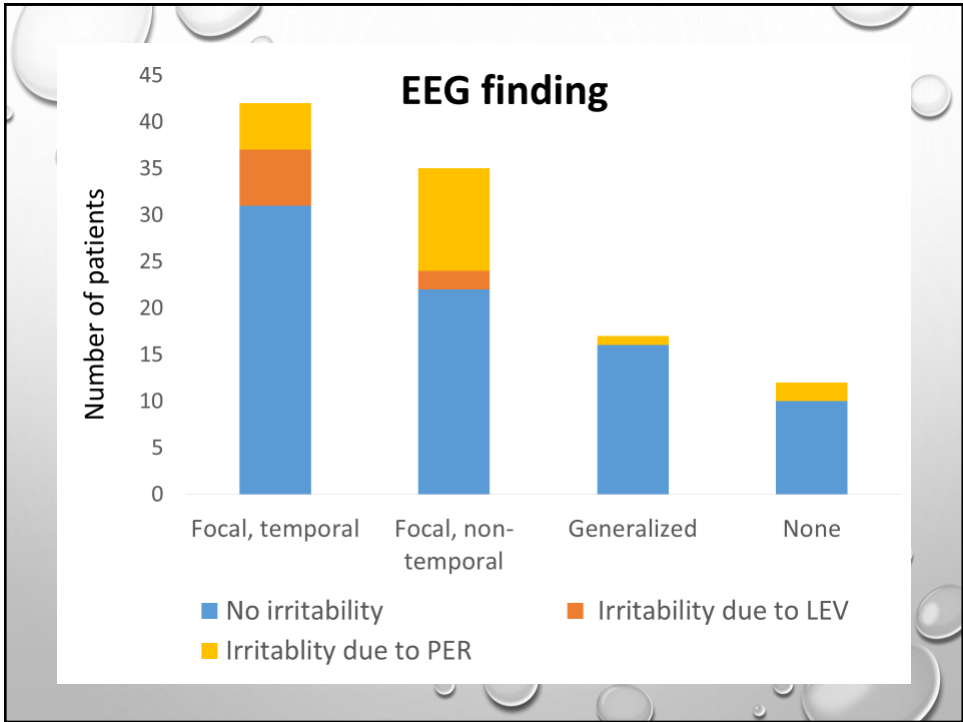
対象患者（98名）

- てんかん病型
 - 焦点てんかん 74名(75.5%)
 - 全般てんかん 16名(16.3%)
 - 病型不明てんかん 8名(8.2%)
- 病因
 - 構造的 25名(25.5%)
 - 素因性 9名(9.2%)
 - 感染性 4名(4.1%)
 - 免疫性 2名(2%)
 - 病因不明 58名(59.2%)

結果

- LEVで易刺激性が誘発された患者 7名(7.1%)
 - そのうち投与を中止した患者 5名
- PERで易刺激性が誘発された患者 17名(17.3%)
 - そのうち投与を中止した患者 8名
- LEVとPERの両剤で易刺激性が誘発された患者 0名





考察

- 精神科併存症、脳波異常、用量においてLEVとPERで易刺激性の副作用が出やすい患者の傾向が異なった。またLEVとPERの両方で易刺激性が誘発された患者はいなかった。

➡ LEVとPERでは易刺激性の出現機序は異なる可能性

- LEVは投与初期の低用量から易刺激性が誘発され、PERは投与初期と増量期の両方で易刺激性が誘発された。

➡ LEVの易刺激性は体質性副作用
PERの易刺激性は体質性と用量依存性副作用の両方

結語

- てんかんによる精神症状の中には、抗てんかん薬により発作を抑制させることで改善できるものがある。
- 抗てんかん薬の中には精神症状に対し、有害に作用するものや、逆に治療的に作用するものがある。
- 上記のような抗てんかん薬の有効性や有害事象の出現については個人差が非常に大きいため、個々の患者さんごとに注意深く経過をみて評価する必要がある。