

感覚情報処理 (3)

音に対する感覚フィルタリング機構

Sensory filtering system to auditory stimuli

平野 羊嗣 鬼塚 俊明 神庭 重信*
HIRANO Yoji ONITSUKA Toshiaki KANBA Shigenobu

聴覚フィルタリング機構とその障害に関して、主に統合失調症での所見を中心に、脳波および脳磁図の知見を概括した。聴覚 P50 抑制障害は統合失調症の重要な生物学的マーカーとして期待されており、さらに近年では、脳磁図での計測が可能となり、聴覚フィルタリング障害と症状および脳の形態異常との関連も報告されている。また、P50 抑制に関与する神経伝達物質や薬物に加え、遺伝性や特定の遺伝子への関連性も解明されつつあり、より詳細な解析が可能となっている。今後はさらなる研究により、病態の解明から、評価、治療といった臨床的な応用が期待されている。

KEY WORDS ■ ■ ■ 感覚フィルタリング、統合失調症、脳波、脳磁図、生物学的マーカー

はじめに

近年の脳機能画像や神経生理学的検査法の発達に伴い、ヒトの脳機能を観察できるようになったのはここ数十年の出来事であり、その革新的な発達により、多くの謎に包まれていた脳の機能や活動が明らかになりつつある。そのなかでも、脳波を用いた誘発電位や事象関連電位、脳磁図を用いた誘発磁場は、感覚刺激やある課題に対して脳内で起こる電気活動や電気活動の結果生じる磁場をミリ秒単位で測定できるため、より詳細な脳内の情報処理過程を調べることが可能である。感覚刺激のなかでも音による聴覚刺激はわれわれの生活しきわめて重要な情報であり、あらゆる音が氾濫するなか、必要とする音のみを入力し脳内で処理

する必要がある。たとえば、同じ感覚刺激に連続して曝露された場合には、不要と思われる後者の刺激に対する前注意的な慣れの反応処理過程が存在する。これは感覚フィルタリングと呼ばれ、統合失調症をはじめとした精神疾患ではこの感覚フィルタリングが障害されているために、不要な感覚刺激に曝露されることとなり、その結果種々の精神症状が生じるとされている¹⁾²⁾。その感覚フィルタリングの指標とされるのが、連発クリック音を使った、P50 (刺激後潜時50ミリ秒付近の聴覚誘発陽性電位) の振幅抑制度であり、健常者では第一刺激に対して第二刺激の P50 の振幅が有意に抑制されるが、統合失調症者ではその抑制度が少ないと報告されている²⁾。

本稿では、この指標をもとに、聴覚刺激に対する感覚フィルタリング機構について概観した後に、

九州大学大学院医学研究院精神病態医学 *教授

Address/HIRANO Y: Dept. of Neuropsychiatry, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, FUKUOKA 812-8582

主に統合失調症者の感覚フィルタリング障害について、脳波および脳磁図による知見を中心にレビューする。

感覚フィルタリング

感覚フィルタリングとは、同じ感覚刺激に連続して曝露された場合に生じる、前注意的な慣れに対する反応のことを示す。この連続した刺激に対する反応の抑制機構は、不要もしくは無意味な刺激や重複した刺激を遮断することで、周囲の環境からの莫大な感覚情報と折り合いをつける処理能力であるといえる。

Venables¹⁾ は、統合失調症者には感覚情報に対するフィルタリング機構の障害があり、それが種々の症状の原因と成り得ると提唱した。つまり統合失調症者は、感覚フィルタリング機構の障害のため、感覚情報の洪水に曝されることとなり、その結果として、急性期には幻聴または妄想などの陽性症状が生じ、慢性的には、感覚フィルタリング機構障害の代償としての注意の狭小化、周囲の環境に対しての興味の喪失や引きこもりといった陰性症状が出現すると論じた。また Hemsley²⁾ は、統合失調症者の障害の基盤は、“過去に入力された情報の規則性に対する記憶を、現在の情報に照らし合わせ認知するという能力の低下である”と結論づけた。つまり統合失調症者は、無制限に知覚される騒音の洪水から必要とする情報を認知するための処理である“不要もしくは重複する知覚に対する記憶に基づいた照合”に破綻をきたしているといえる。

一方 Adler²⁾ らは、連続クリック音を使用したパラダイムを、感覚フィルタリングの生物学的なモデルとして提唱した。彼らは連続クリック音に対する聴覚誘発電位 P50 を測定したところ、健常者では P50 の振幅は第一刺激に比べ第二刺激では抑制されるが、統合失調症者ではあまり抑制されないことを示した。その結果を彼らは、健常者では連続した音刺激に対しては慣れによる抑制機構、すなわち“フィルタリング機構”が1回目の刺激

により活性化するが、統合失調症者では感覚に対する抑制機構が、より不明瞭もしくは欠損していると解釈した。統合失調症者では、“フィルタリング機構”が障害されており、彼らはこのパラダイムが感覚フィルタリング機構の指標になると提唱した。以下にこの聴覚フィルタリング機構に関する神経生理学的所見（主に脳波および脳磁図）を紹介し、さらに感覚フィルタリング機構の機序、遺伝子との関連、統合失調症以外の精神疾患での知見を述べることとする。

脳波での知見

脳波は神経細胞の活動に沿って発生する集合電位をみているので、脳血流や脳の代謝産物を計測する fMRI や PET、SPECT などと異なり、よりダイレクトに脳活動を調べることができる。さらにミリ秒単位の優れた時間分解能を持つため、刻々と変化する知覚や認知活動を詳細に記録し評価する場合に優れた測定法である。そのなかでも誘発電位は、ある外的刺激に対して脳波上で誘発されるその刺激に特異的な活動電位であり、たとえば聴覚刺激に関連した聴覚誘発電位を計測することで音刺激に対する脳の反応を調べることができる。音刺激提示後50ミリ秒後に陽性頂点を示す反応は P50 と呼ばれているが、Adler²⁾ らは500ミリ秒の間隔で2つのクリック音刺激を被験者に提示した際にみられる、健常者と統合失調症者の P50 の抑制度の違いに注目した。健常者では2回目の刺激に対する P50 の誘発電位 (S2) は1回目の刺激に対する電位 (S1) に比して小さくなるが、統合失調症者ではその S1 と S2 にほとんど違いがみられず、この連続クリック音を使用したパラダイムが統合失調症の感覚フィルタリング障害に関する重要な指標となり得ると提唱した。Waldo⁴⁾ らは、このパラダイムを使用した S2 に対する S1 の抑制度 (S2/S1) について、ほとんどの健常者で S2/S1 が40%以下であるのに対して、多くの統合失調症者では S2/S1 が50%以上あり、しばしば90%もしくはそれ以上になると報告している。さら

に多くの追試による検討が行われ⁵⁾⁻⁷⁾、このパラダイムを用いたS2に対するS1の抑制度は統合失調症における神経生理学的指標の一つであると考えられるようになった³⁾。Boutros⁹⁾らは、このパラダイムを使用し、解体型統合失調症と妄想型統合失調症の2群を健常者と比較検討した。その結果、解体型統合失調症群は他の2群に比べS1自体の振幅が小さく、S2/S1も有意に低かった。一方、妄想型統合失調症群と健常者群では有意差はなかったと報告した。彼らは、このパラダイムを用いた感覚フィルタリング障害は、妄想型よりむしろ解体型統合失調症に特徴的であるとし、統合失調症におけるサブタイプでの検討が必要であることを示した。

この感覚フィルタリング機構の異常は、多くの認知機能障害と関連しているという仮説が提唱されており¹⁰⁾⁻¹⁴⁾、神経心理的な検討も行われている。Cullum¹⁰⁾らは、神経心理的指標のなかでも、統合失調症で障害されているとされる注意機能と記憶に注目し、心理検査と連発クリック音を用いたP50抑制度との関連を検索した。その結果、注意機能と記憶のほぼすべての項目で統合失調症群は低い値を示し、そのなかでも特に持続的注意を反映するテストにおいて特に長い時間を必要とした。また、この持続的注意機能の障害の程度とP50障害とに有意な相関が認められ、統合失調症における神経生理学的な障害の指標が、持続的注意機能の障害と関係していたと報告した。しかしながら、統合失調症の症状として特異的といえる陽性症状(幻覚や妄想など)や陰性症状(感情の平板化、思考の貧困、意欲の欠如や引きこもり)との比較においては、脳波を用いた感覚フィルタリング機構の障害と症状に明らかな関連はみられなかった¹¹⁾⁻¹⁵⁾。また、最近では統合失調症者のP50抑制異常に関する膨大な知見をもとに、メタ解析¹⁶⁾が行われ、この異常は罹病期間や抗精神病薬の影響を受けないと報告されており、P50抑制障害が統合失調症に特異的な指標となり得ることが示唆されている。

脳磁図での知見

脳波と同様に脳磁図(magnetoencephalography: MEG)は、ある時点での脳の状態もしくは変化を表すCT, MRI, fMRI, PET, SPECT等の脳画像検査に比べ、優れた時間分解能をもつ。MEGは、刻々と変化する脳の電気活動をミリ秒単位でとらえることが可能であり、知覚や識別などの感覚情報処理過程を検索する際には非常に有用である。さらに、MEGで測定する磁場は、脳波のように頭蓋骨や脳脊髄液などの生体組織による影響を受け測定データが減衰し歪むことがないため、より正確なデータを得ることができる。その結果、正確で歪みのない磁場信号に基づいた脳内活動源を数ミリメートル以内の誤差で計測でき、脳波に比べより優れた空間分解能を有す。さらに、脳波では皮質下構造を含めた広範囲の活動も混在してとらえてしまうが¹⁷⁾⁻¹⁸⁾、MEGは皮質における活動を選択的にとらえることが可能であり、より正確で鋭敏な測定結果が得られる。このようにMEGは高精度の時間的・空間的な解析が可能であるため、一連の脳機能(脳活動)を追いかけてそれを脳構造に反映するためには重要な検査法であるといえる。

近年、精神科の領域では、統合失調症をはじめとした精神疾患において、脳構造異常および脳機能異常¹⁹⁾⁻²⁴⁾に対する多くの報告がなされており、脳の機能(知覚や認知)と、構造(左右差や脳の各部位における差異)の両者に対するアプローチの重要性が増してきた。ごく最近になり、前記のMEGの特徴を生かした統合失調症者における感覚フィルタリング機構の研究がなされており、脳の機能異常と構造異常を裏づける知見がいくつか報告されている。たとえば、Thoma²⁵⁾らは、20人の統合失調症者と15人の健常者を対象に、MEGと脳波にてスタンダードな連続クリック音を用いたパラダイムでの検討を行った。その結果、聴覚誘発電位P50に対応する聴覚誘発磁場P50mが左右両半球の上側頭回(聴覚皮質)に電源推定され、

感覚フィルタリング機構の障害が統合失調症者群の左半球に認められたと報告した。また、P50mに加え、より後期の成分であるN100m（刺激提示後100ミリ秒後に生じる聴覚誘発磁場）におけるフィルタリング機構について検索した報告もある。Hanlon²⁶⁾らは、25人の統合失調症者と26人の健常者を対象に同様のパラダイムを使用し聴覚誘発磁場の結果を比較検討したところ、健常者に比べ統合失調症者では左半球のP50mおよび両半球のN100mの抑制に障害が認められたと報告した。さらに左右のP50mおよびN100mの抑制度の相関を調べたところ、左半球のN100mと左半球のP50mの抑制度が有意に相関していた。一方で、右半球のN100mとはいずれの半球のP50mの抑制度とも相関はなかった。

またThoma²⁷⁾らは、22人の統合失調症者と11人の健常者を対象に、同じパラダイムで聴覚誘発電位および聴覚誘発磁場のP50およびP50mの振幅の同時測定を行い、S1に対するS2の抑制度(S2/S1)を指標に、MRIにて測定した聴覚皮質(上側頭回)の厚さとの比較検討を行った。それによると、統合失調症者は健常人に比べP50と左のP50mの感覚フィルタリング機構が有意に障害されていた。また、統合失調症者の両半球の聴覚皮質は健常人に比べより薄く、統合失調症者には左右それぞれのP50mの感覚フィルタリング機構障害と聴覚皮質の厚さとの間に負の相関が認められることを報告した。彼らは、統合失調症の両半球の聴覚皮質の構造異常が、聴覚フィルタリング機構の障害をもたらしている可能性があるとの結論づけている。

さらに彼ら²⁸⁾は、20人の統合失調症者を対象に、同様のパラダイムで聴覚誘発電位および聴覚誘発磁場の同時測定を行い、精神症状の評価項目との相関を検討した結果、聴覚誘発電位では他の報告¹¹⁾¹⁵⁾同様に有意な相関はなかったが、聴覚誘発磁場においてはP50mの右半球における抑制障害と陰性症状の重症度に有意な相関がみられたと報告している。これは、Adler¹¹⁾らの脳波を用いた研究では、P50の抑制度と陰性症状に有意な相

関が認められなかったという所見と異なっており、高い空間分解能を有し皮質における活動を選択的にとらえるMEGでは、新たな知見が得られる可能性があることを示唆している。

これら感覚フィルタリングの研究は、連続クリック音を用いたパラダイムがスタンダードな方法であるが、われわれは、統合失調症の幻聴のほとんどが言語性であること²⁹⁾と、言語音は社会生活で重要であることを考慮し、刺激音に言語音(母音「ア」)を用いて、2連発言語音に対する聴覚誘発磁場を測定した。図1はその一例であり、29歳の健常者と30歳の統合失調症者の左側聴覚野におけるS1およびS2に対する誘発磁場反応を示している。健常者ではS1に対してS2のP50mの振幅が小さく明らかに抑制されているのに対し、統合失調症者ではS1とS2のP50mの振幅にあまり変化がないことがわかる。

このように、MEGではその特性を生かし、脳構造異常を反映した微妙な統合失調症者の聴覚情報処理過程の異常を検出できる。今後MEGを用い、精神疾患における感覚フィルタリング機構をはじめとした脳活動を記録し、脳構造との関連を検索することが、新たな病態解明につながると期待されている。

感覚フィルタリング機構の機序

聴覚フィルタリング機構の機序に関して、神経解剖学的または神経化学的な解明が試みられているが、一貫した結果は得られていない。神経解剖学的には主にFreedman¹³⁾らの知見が多く引用されている。彼らは、ヒトを対象とした研究(硬膜下電極での測定等)と動物実験の結果の集積により、海馬が感覚フィルタリング機構にかかわる主要な部位であり、統合失調症者の感覚フィルタリング機構の障害には海馬のなんらかの異常が関与すると述べている。これは、脳画像研究にて、統合失調症者には海馬に形態学的異常がある³⁰⁾³¹⁾との知見を反映しているといえる。

神経化学的な見解としては、感覚フィルタリン

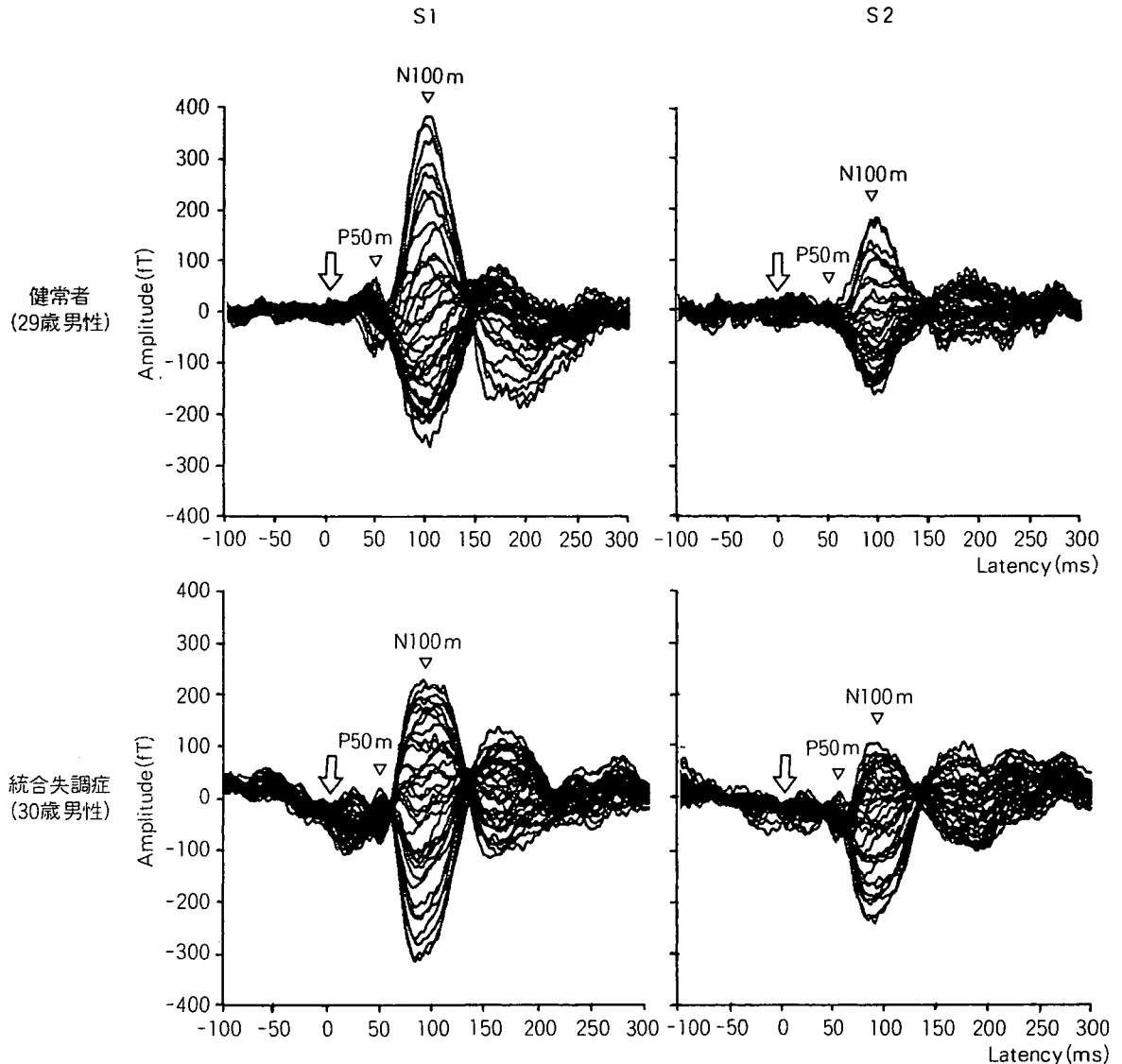


図1 2連発言語音に対する左側聴覚野の聴覚誘発磁場（37チャンネル分の記録を重ね合わせた波形）
 健常者では、第一刺激（S1）に比べ第二刺激（S2）のP50mの振幅は小さく抑制されているが、統合失調症者ではS1とS2のP50mの振幅に変化がなくS2が抑制されていないことがわかる。

グ機構には、コリン作動性、ドーパミン作動性、GABA作動性、グルタミン酸作動性、ノルアドレナリン作動性、セロトニン作動性のシステムといった、複数の神経伝達物質の関与が報告されている¹³⁾³²⁾³³⁾。さらに最近ではアデノシンの関与も報告されている³⁴⁾³⁵⁾。これら多くの神経化学的研究からは一貫した知見は得られていないが、複数の神経伝達物質が感覚フィルタリング機構に関与していることが示唆される。Carlsson³⁶⁾³⁷⁾は、“統合失調症の精神症状は、単一の神経伝達物質のみの不足や過剰により起こるのではなく、複数の神経伝達物質（ドーパミン、セロトニン、グルタミ

ン酸、GABA）の不均衡により生じる”と提唱しており、感覚フィルタリング機構障害にも複数の神経伝達物質の不均衡が基盤にある可能性が示唆される。

遺伝との関連

感覚フィルタリングの指標であるP50抑制障害と遺伝についての報告はいくつかあり、統合失調症者の一親等家族においてもP50抑制異常が認められたという³⁸⁾³⁹⁾。双生児研究⁴⁰⁾においてもP50抑制と遺伝の関連が示唆されている。また、P50

抑制障害と特定の関連遺伝子についての報告があり、15番染色体の $\alpha 7$ ニコチン受容体遺伝子との関連⁴¹⁾や、そのプロモーター領域との関連⁴²⁾も報告されている。これらの遺伝性および関連遺伝子の知見は、P50抑制障害が遺伝医学研究において統合失調症のエンドフェノタイプ（疾患脆弱性遺伝子多型と臨床的表現型を反映）⁴³⁾になり得ることを示唆しており、統合失調症の精神症候学的な診断基準とともに、重要な生物学的マーカーとしての役割を果たすと考えられており、今後さらなる研究が期待されている。

他の精神疾患における所見

このパラダイムを用いたP50抑制障害が、精神疾患の中で統合失調症に特異的か否かの検討もなされている。Baker⁴⁴⁾らは、他の精神疾患と比較しP50抑制障害は統合失調症に特異的であり、trait markerと考えられると主張した。一方でJessen⁴⁵⁾らは、アルツハイマー病においても同様のP50抑制障害がみられたことを報告している。彼らはこの理由として前述の $\alpha 7$ ニコチン受容体の減少がアルツハイマー病にある⁴⁶⁾ためではないかと推測した。またFranks⁴⁷⁾らは、双極性障害では、症状の安定時期には健常人と同様にP50抑制がみられるが、躁状態の急性期には統合失調症者と同様にP50抑制障害が認められたと報告した。Olincy⁴⁸⁾らは、同様に双極性障害の症状に注目し、精神病症状（幻覚・妄想）の既往がある患者群にP50抑制異常がみられたと報告し、統合失調症と精神病症状を伴う双極性障害との間に、何らかの病態生理学的な関連性があると推測した。

一方、過覚醒や聴覚過敏を有する心的外傷後ストレス障害（Posttraumatic stress disorder: PTSD）にもP50抑制障害が認められたという報告も散見される^{49)–52)}。また、パニック障害⁵³⁾においてもP50抑制障害が認められたという報告がある。さらに最近では健常者のなかでも、音楽家は非音楽家に比べ、P50抑制が少なかったという報告もある⁵⁴⁾。

P50抑制障害を改善する物質や要因についての報告も散見される。そのなかでも、嗜好品であるタバコとコーヒーの成分（ニコチン、カフェイン）に関する報告は興味深い。Adler^{55)–57)}らはニコチンにより一過性に統合失調症者のP50抑制障害が正常化することを報告し、前述のP50抑制障害と $\alpha 7$ ニコチン受容体遺伝子との関連性⁴¹⁾を示した。彼らは、 $\alpha 7$ ニコチン受容体に作用する薬物によりP50抑制障害が改善することで、統合失調症者の精神症状の改善につながる可能性があることを説明し、統合失調症者の喫煙率が健常者や他の入院患者に比べはるかに高いのは、自ら精神症状の改善のためタバコを服用しているのかもしれないと指摘している⁵⁵⁾。またGhisolfi⁵⁵⁾らは、健常者でカフェインの摂取量が多い群でP50抑制が有意に大きいことを報告し、カフェインが非選択的なアデノシン受容体のアンタゴニストであることを考慮し、P50抑制機構にアデノシンが関与していると推測した。また、短い睡眠が統合失調症者のP50抑制障害を一時的に改善したとの報告や⁵⁶⁾、統合失調症に対する治療薬である抗精神病薬のなかでは、クロザピン投与群のみがP50抑制障害を示さなかったという報告⁵⁸⁾がある。

これらの知見は、必ずしもP50抑制障害が統合失調症に特異的ではない可能性と、P50抑制に関与する薬物が抗精神病薬以外に考えられることを示唆しており、今後も疾患群での再検討や遺伝解析も含めたさらなる検討の余地があると考えられる。

おわりに

本稿では、聴覚フィルタリング機構とその異常に関して、最近の知見をもとにレビューを行った。前半では脳波および脳磁図での聴覚フィルタリング障害に関する知見をそれぞれの特徴をもとに紹介した。後半では、感覚フィルタリング機構の機序、遺伝との関連、統合失調症以外での知見やその他の最近の知見を紹介した。

統合失調症者のP50抑制障害に関する報告が数

多く蓄積されており、聴覚 P50 は統合失調症のエンドフェノタイプとして重要な生物学的マーカーとして期待されている。一方で、P50 抑制障害が統合失調症に特異的ではない可能性や、P50 抑制障害における複数の神経伝達物質の関与も示唆されており、その解釈が複雑になっている。それゆえ、今後は疾患群での再検討や新たなアプローチによる多角的で慎重な検討が必要であると思われる。

その一手段として、近年では脳波に加え、脳磁図での計測が可能となり、症状や脳の形態異常との関連が報告されるようになった。また、遺伝性や特定遺伝子との関連性の解明も進み、以前に比べ詳細な解析が可能となっている。さらに最近の見解では P50 抑制障害を改善する物質や薬物が明らかになりつつある。今後はさらなる研究により、病態の解明のみならず、評価、治療といった臨床的な応用が期待されている。

文 献

- 1) Venables P, Input dysfunction in schizophrenia. In : Mahler, A. (Ed.), *Progress in Experimental Personality Research*. Academic Press, Orlando, FL, 1-47, 1964.
- 2) Adler LE, Pachtman E, Frank RD et al : Neurophysiological evidence for a defect in neuronal mechanisms involved in sensory gating in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 17 : 639-654, 1982.
- 3) Hemsley DR : A cognitive model for schizophrenia and its possible neural basis. *Acta Psychiatr Scand* 90 : 80-86, 1994.
- 4) Waldo MC, Carey G, Myles-Worsley M et al : Co-distribution of a sensory gating deficit and schizophrenia in multi-affected families. *Psychiatry Res* 39 : 257-268, 1991.
- 5) Freedman R, Adler LE, Gerhardt GA et al : Neurobiological Studies of sensory gating in schizophrenia. *Schizophr Bull* 13 : 669-678, 1987.
- 6) Nagamoto HT, Adler LE, Waldo MC, et al : Sensory gating in schizophrenics and normal controls : Effects of changing stimulation interval. *Biol Psychiatry* 25 : 549-561, 1989.
- 7) Clementz BA, Blumenfeld LD, Cobb S : The gamma band response may account for poor P50 suppression in schizophrenia. *NeuroReport* 8 : 3889-3893, 1997.
- 8) Braff DL, Swerdlow NR, Geyer MA : Symptom correlates of prepulse inhibition deficits in mal schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 156 : 596-602, 1999.
- 9) Boutros NN, Zouridakis G, Overall J : Replication and extension of P50 findings in schizophrenia. *Clin Electroencephalogr* 22 : 40-45, 1991.
- 10) Cullum CM, Harris JG, Waldo MC et al : Neurophysiological and neuropsychological evidence for attentional dysfunction in schizophrenia. *Schizophr Res* 10 : 131-141, 1993.
- 11) Adler LE, Waldo MC, Tatcher A et al : Lack of relationship of auditory gating defects to negative symptoms in schizophrenia. *Schizophr Res* 3 : 131-138, 1990.
- 12) Vinogradov S, Soloman S, Ober BA et al : Do semantic priming effects correlate with sensory gating in schizophrenia? . *Biol Psychiatry* 39 : 821-824, 1996.
- 13) Adler LE, Olincy A, Waldo MC et al : Schizophrenia, sensory gating, and nicotinic receptors. *Schizophr Bull* 24 : 189-202, 1998.
- 14) Erwin RJ, Turetsky BI, Moberg P et al : P50 abnormalities in schizophrenia : relationship to clinical and neuropsychological indices of attention. *Schizophr Res* 33 : 157-167, 1998.
- 15) Ward PB, Hoffer LD, Liebert BJ et al : Replication of a P50 auditory gating deficit in Australian patients with schizophrenia. *Psychiatry Research* 64 : 121-135, 1996.
- 16) Bramon E, Rabe-Hesketh S, Sham P et al : Meta-analysis of the P300 and P50 waveforms in schizophrenia. *Schizophr Res* 70 : 315-329, 2004.
- 17) Onitsuka T, Ninomiya H, Sato E et al : The effect of interstimulus intervals and between-block rests on the auditory evoked potential and magnetic field : Is the auditory P50 in humans an overlapping potential? *Clin Neurophysiol* 111 : 237-245, 2000.
- 18) Onitsuka T, Ninomiya H, Sato E et al : Differential characteristics of the middle latency auditory evoked magnetic responses to interstimulus intervals. *Clin Neurophysiol* 114 : 1513-1520, 2003.
- 19) Shenton ME, Kikinis R, Jolesz FA et al : Abnormalities of the left temporal lobe and thought disorder in schizophrenia : a quantitative magnetic resonance imaging study. *N Engl J Med* 327 : 604-612, 1992.
- 20) McCarley RW, Shenton ME, O'Donnell BF et al : Auditory P300 abnormalities and left posterior temporal gyrus volume reduction in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 50 : 190-197, 1993.
- 21) Kasai K, Shenton ME, Salisbury DF et al : Progressive decrease of left superior temporal gyrus gray matter volume in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 160 : 156-164, 2003.
- 22) Kasai K, Shenton ME, Salisbury DF et al : Progressive decrease of left Heschl's gyrus and planum temporale gray matter volume in schizophrenia : a longitudinal MRI study of first-episode patients. *Arch Gen Psychiatry* 59 : 1023-1031, 2002.

- Psychiatry 60 : 766–775, 2003.
- 23) Onitsuka T, Shenton ME, Kasai K et al: Fusiform gyrus volume reduction and facial recognition in chronic schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 60 : 349–355, 2003.
 - 24) Onitsuka T, Nestor PG, Gurrera RJ et al : Association between reduced extraversion and right posterior fusiform gyrus gray matter reduction in chronic schizophrenia. *Am J Psychiatry* 162 : 599–601, 2005.
 - 25) Thoma RJ, Hanlon FM, Moses SN et al : Lateralization of auditory sensory gating and neuropsychological dysfunction in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 160 : 1595–1605, 2003.
 - 26) Hanlon FM, Miller GA, Thoma RJ et al : Distinct M50 and M100 auditory gating deficits in schizophrenia. *Psychophysiology* 42 : 417–427, 2005.
 - 27) Thoma RJ, Hanlon FM, Sanchez N et al : Auditory sensory gating deficit and cortical thickness in schizophrenia. *Neurol Clin Neurophysiol* 30 : 62, 2004.
 - 28) Thoma RJ, Hanlon FM, Moses SN et al : M50 sensory gating predicts negative symptoms in schizophrenia. *Schizophr Res* 73 : 311–318, 2005.
 - 29) Sartorius N, Jablensky A, Korten A et al : Early manifestations and first-contact incidence of schizophrenia in different cultures. A preliminary report on the initial evaluation phase of the WHO Collaborative Study on determinants of outcome of severe mental disorders. *Psychol Med* 16 : 909–928, 1986.
 - 30) McCarley RW, Shenton ME, Salisbury DF et al : MRI anatomy of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 45 : 1099–1119, 1999.
 - 31) van Erp TG, Saleh PA, Huttunen M et al : Hippocampal volumes in schizophrenic twins. *Arch Gen Psychiatry* 61 : 346–353, 2004.
 - 32) Hershman KM, Freedman R, Bickford PC : GABAB antagonists diminish the inhibitory gating of auditory response in the rat hippocampus. *Neuroscience Letters* 190 : 133–136, 1995.
 - 33) Light GA, Malaspina D, Geyer MA et al : Amphetamine disrupts P50 suppression in normal subjects : *Biological Psychiatry* 46 : 990–996, 1999.
 - 34) Ghisolfi ES, Prokopiuk AS, Becker J et al : The adenosine antagonist theophylline impairs p50 auditory sensory gating in normal subjects : *Neuropsychopharmacology* 27 : 629–637, 2002.
 - 35) Ghisolfi ES, Schuch A, Strimitzer IM Jr et al : Caffeine modulates P50 auditory sensory gating in healthy subjects. *Eur Neuropsychopharmacol* 16 : 204–210, 2006.
 - 36) Carlsson A : The neurochemical circuitry of schizophrenia. *Pharmacopsychiatry* 39 : 10–14, 2006.
 - 37) Carlsson A, Waters N, Holm-Waters S et al : Interactions between monoamines, glutamate, and GABA in schizophrenia : new evidence. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 41 : 237–260, 2001.
 - 38) Siegel C, Waldo MC, Mizner C et al : Deficit in sensory gating in schizophrenia patients and their relatives. *Arch Gen Psychiatry* 41 : 607–612, 1984.
 - 39) Waldo MC, Carey G, Myles-Worsley M et al : Codistribution of a sensory gating deficit and schizophrenia in multi-affected families. *Psychiatry Res* 39 : 257–268, 1991.
 - 40) Myles-worsley M, Coon H, Byerley W et al : Developmental and genetic influences on the P50 sensory gating phenotype. *Biol Psychiatry* 39 : 289–295, 1996.
 - 41) Freedman R, Coon H, Myles-Worsley M et al : Linkage of a neurophysiological deficit in schizophrenia to chromosome 15 locus. *Proc Natl Acad Sci USA* 94 : 587–592, 1997.
 - 42) Leonard S, Gault J, Moore T et al : Promoter variants in the alpha7 nicotinic acetylcholine receptor subunit gene are associated with inhibitory deficit found in schizophrenia. *Arch Gen Psych* 59 : 1085–1096, 2002.
 - 43) Gottesman II, Gould TD : The endphenotype concept in psychiatry : etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry* 160 : 636–645, 2003.
 - 44) Baker N, Adler LE, Frank RD et al : Neurophysiological assessment of sensory gating in psychiatric in patients : comparison between schizophrenia and other diagnosis. *Biol Psychiatry* 22 : 603–617, 1987.
 - 45) Jessen F, Kucharski C, Fries T et al : Sensory Gating Deficit Expressed by a Disturbed Suppression of the P50 Event-Related Potential in Patients With Alzheimer's Disease. *Am J Psychiatry* 158 : 1319–1321, 2001.
 - 46) Burghaus L, Schutz U, Krempel U et al : Quantitative assessment of nicotinic acetylcholine receptor proteins in the cerebral cortex of Alzheimer patients. *Brain Res Mol Brain Res* 76 : 385–388, 2000.
 - 47) Franks RD, Adler LE, Waldo MC et al : Neurophysiological studies of sensory gating in Mania : comparison with Schizophrenia. *Biol Psychiatry* 18 : 989–1005, 1983.
 - 48) Olincy A, Martin L : Diminished suppression of the P50 auditory evoked potential in bipolar disorder subjects with a history of psychosis. *Am J Psychiatry* 162 : 43–49, 2005.
 - 49) Gillette GM, Skinner RD, Rasco LM : Combat veterans with posttraumatic stress disorder exhibit decreased habituation of the P1 midlatency auditory evoked potential. *Life Sciences* 61 : 1421–1434, 1997.
 - 50) Neylan, TC, Fletcher DJ, Lenoci M : Sensory gating in chronic posttraumatic stress disorder : reduced auditory P50 suppression in combat veterans. *Biological Psychiatry* 15 : 1656–1664, 1999.
 - 51) Skinner RD, Rasco LM, Fitzgerald J : Reduced sensory gating of the P1 potential in rape victims and combat veterans with posttraumatic stress disorder. *Depression and Anxiety* 9 : 122–130, 1999.
 - 52) Karl A, Malta LS, Maercker A : Meta-analytic review of event-related potential studies in post-traumatic stress disorder. *Biol Psychol* 71 : 123–47, 2006.
 - 53) Eduardo S. Ghisolfi, Elizeth Heldt, Ana Paula Z et al :

- P50 sensory gating in panic disorder *Journal of Psychiatric Research* : 2006 (article in press).
- 54) Kizkina S, Karlidag R, Ozcan C et al : Reduced P50 auditory sensory gating response in professional musicians. *Brain and Cognition* : 2006 (article in press).
- 55) Adler LE, Olincy A, Waldo M et al : Schizophrenia, sensory gating, and nicotinic receptors. *Schizophr Bull* 24 : 189–202, 1998.
- 56) Adler LE, Hoffer LD, Griffith J et al : Normalization by nicotine of deficient auditory sensory gating in relatives of schizophrenics. *Biol Psychiatry* 32 : 607–616, 1992.
- 57) Adler LE, Hoffer LD, Wiser A et al : Normalization of auditory physiology by cigarette smoking in schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 150 : 1856–1861, 1993.
- 58) Griffin JM, Waldo M, Adler LE et al : Normalization of sensory gating in schizophrenic patients after brief period for sleep. *Psychiatric Research* 49 : 29–39, 1992.
- 59) Adler LE, Olincy A, Cawthra EM et al : Varied Effects of Atypical Neuroleptics on P50 Auditory Gating in Schizophrenia Patients. *Am J Psychiatry* 161 : 1822–1828, 2004.

リチウム薬理の多様性

リチウムの病相予防作用

九州大学大学院医学研究院精神病態医学 (〒812-8582 福岡市東区馬出3丁目1-1)
E-mail: choji77@npsych.med.kyushu-u.ac.jp

SUMMARY

双極性障害は再発頻度の高い疾患であり再発予防は治療上、重要な位置を占める。lithium は最も歴史のある気分安定薬であり、躁病相、うつ病相に対する効果のみならず病相予防作用をも持つことが確認された唯一の薬剤である。双極性障害の継続期・維持期治療に関して APA, Expert Consensus 2000 といったガイドラインでは lithium を first-line 治療薬として挙げている。lithium は躁病相が誇大的・爽快なもの、家族歴に躁病を持つものや、循環性格の症例に有効であり、病相構造からみると躁病相→うつ病相→間欠期を呈するケースの病相予防に有効である。他の気分安定薬との併用療法も有効であるが、lithium の効果が乏しい症例もみられる。今後、日本未発売薬剤の発売などにより病相予防可能なケースが増えることが期待される。

KEY WORDS

リチウム
気分安定薬
双極性障害
予防
維持療法

はじめに

双極性障害は再発頻度の高い疾患であり再発予防は治療上、重要な位置を占める。1954年、Schou¹⁾が双極I型障害に対するlithiumの短期治療および予防的効果について臨床的知見を示した。現在なお双極性障害の治療においてlithium, valproic acid, carbamazepineといった気分安定薬は薬物療法の中心であり、なかでもlithiumは、躁病エピソード、うつ病エピソードに対する効果のみならず病相予防作用を持つことが確認された唯一の薬剤である²⁾。本稿では双極性障害の継続期・維持期治療のガイドラインにふれ、lithiumの病相予防作用についてvalproic acid, carbamazepine等との比較を通して述べることにする。

I. 継続期・維持期治療のガイドラインについて

双極性障害は、躁病エピソードとうつ病エピソードを繰り返す特徴があり、Silverstone³⁾は、発病後5年以内に2~3回のエピソードの再発がみられると報告している。Gitlin⁴⁾は、82人の双極性障害を平均4.3年追跡調査し、5年間の躁転・うつ転率を73%と推定した。このように双極性障害は再発率が高く、その治療は、一般に急性期治療、回復期治療(継続療法)に引き続き、長期再発予防治療(維持療法)へと移行す

る。ここで継続療法・維持療法という用語について述べておく。継続療法とはエピソードが完全に終了する前に消えかけていた症状が再燃することを防ぐ治療のことであり、急性期症状消失からある一定期間行われるものである。維持療法とはエピソードが完全に終了した後、新たにエピソードが始まる（再発）を防ぐ治療のことであり、エピソードが完全に終了した後に開始されるものである。継続期・維持期治療に関して、表1に示すようにほとんどのガイドラインが、双極I型障害の患者のうち2回以上の躁病エピソード、あるいは1回の重症躁病エピソードと双極性障害の家族歴を持つ者に長期再発予防治療を推奨している。継続療法から維持療法へ移行するか否かについてAPA⁹⁾によれば『維持療法を開始するか否かは、維持的薬物療法の有無による再発の頻度の相違や、その治療に伴う危険性と負担などに関する判断に基づいて決定される。その決定は、患者、精神科医そして可能ならば家族の参加を得てなされるべきである。その際、少なくとも2年間は予防療法を継続することにおいて医師—患者間で同意が得られていることが望ましい』とされている。双極性障害の治療に有効な薬物には、気分安定薬 (lithium, valproic acid, carbamazepine) の他にも定型抗精神病薬 (haloperidol, zotepine, sultopride), 非定型抗精神病薬 (risperidone, olanzapine, quetiapine, aripiprazole), 抗うつ薬 (fluvoxamine, fluoxetine [日本未発売], paroxetine, sertraline) 等がある。久住ら¹⁰⁾は、病相予防効果の期待される薬剤として lamotrigine (日本未発売), topiramate (日本未発売), gabapentin, oxcarbazepine (日本未発売), zonisamide, phenytoin といった抗てんかん薬も挙げている。いずれかの薬物を選択し急性期を経過したとして、継続期・維持期において再燃・再発しないよう、如何にして薬物療法を行ってゆくかは日常診療において難渋するところである。渡邊¹¹⁾は『①過去の病相経過, ②過去の急性期治療で寛解が得られたか否か, ③身体的合併症や依存薬物の有無 (アルコールを含む), ④環境要因・ストレス状況など』といった点に注意して維持療法期の処方を変更するべきとしている。さらに、渡邊¹¹⁾は『躁病相の維持療法下では、躁病治療に用いられている抗精神病薬を徐々に減量して、気分安定薬のみの処方にす

る努力が必要であろう。またうつ病相の維持療法でも抗うつ薬を減量し、気分安定薬のみの処方にできれば理想的である。』と述べている。維持療法下では、抗精神病薬、抗うつ薬の減量をすすめ、気分安定薬のみの処方とすることが目標であろう。現在、気分安定薬と非定型抗精神病薬の併用療法がスタンダードになってきているが、安易な多剤併用療法は避け、気分安定薬を中心とした処方とし、薬剤のスリム化への努力は必要であると考えられる。

II. lithium, valproic acid, carbamazepine における病相予防効果の比較

1. lithium

1) 再発率

Bauerら¹²⁾は、気分安定薬とは、急性の躁症状の改善、急性のうつ症状の改善、躁病相およびうつ病相の予防といった効果を有するものと定義している。lithiumは最も歴史のある気分安定薬であり、躁病エピソード、うつ病エピソードに対する効果のみならず病相予防作用も持つことが確認された唯一の薬剤である。表1に示すように継続期・維持期治療のfirst-line治療として気分安定薬を挙げるものは多く、中でもAPA⁹⁾, Expert Consensus 2000⁹⁾はlithiumをfirst-line治療薬として挙げている。Solomonら¹³⁾によれば、病相予防効果をlithium服用群とプラセボ服用群とで比較すると、再発率はlithium服用群で0~44%, プラセボ服用群では38~93%であったという。また、Davisら¹⁴⁾によればlithium服用群では29%, プラセボ服用群では74%であったと述べている。Geddesら¹⁵⁾は、躁病エピソードの再発率はlithium服用群で14%, プラセボ服用群で24%であり、うつ病エピソードの再発率はlithium服用群で25%, プラセボ服用群で32%であったと報告した。Baldessariniら¹⁶⁾は、1970~1990年代に発表されたlithiumの長期投与試験に関する報告24報を年代ごとに比較した結果、lithium治療中の患者の再発率は30年間減少傾向にあること、lithiumによる治療を受けていない患者の再発率はlithiumによる治療を受けている患者の約19倍であり、そのリスクは30年間変わっていないことを報告した。

表1 双極性障害の継続期・維持期治療

ガイドライン	first-line 治療	second-line 治療	継続期・維持期治療開始の目安
APA ⁵⁾	lithium	divalproex 又は carbamazepine	長期治療は患者の個人的 リスク/ベネフィット比による
Expert Consensus 2000 ⁶⁾	lithium 又は divalproex	carbamazepine	躁病相2回, 重度躁病相1回, 軽躁病相(双極II型)3回と 抗うつ薬惹起性軽躁病の場合, 生涯の予防投与を行う
VA ⁷⁾	推奨されている薬剤と 期間は特定できていな い		抗精神病薬 または benzodiazepine の漸減 心理社会的リハビリテーション を強化
TMAP ⁸⁾	推奨薬剤はない		躁病相2回, 家族歴をもつ躁病 相1回の場合, 生涯の予防投与 を行う 最低の治療至適血中濃度とな るような用量

APA: American Psychiatric Association, VA: Clinical practice guidelines for bipolar disorder from the Department of Veterans Affairs, TMAP: Texas Medication Algorithm Project
(文献⁹⁾の表を改変して作成)

2) 有効な臨床上的特徴

前述のように lithium の病相予防効果は明らかであるが、一方で Rybakowski¹⁷⁾の10年転帰をみた研究において、lithium 単剤で病相が完全に予防されるのはわずかに1/4~1/3の症例に過ぎないと報告されている。また、lithium は rapid cyclus (急速交代型)には効果が乏しいことも知られている。こういった病像が lithium に反応するのであるだろうか。表2に気分安定薬に反応する臨床指標¹⁸⁾を示す。躁病相が誇大的・爽快なもの、あるいは家族歴に躁病を持つものや、性格が循環性格であるものに lithium が有効と考えられている。逆に、精神病像を伴う躁病、急性交代型、躁・うつ混合状態を呈するもの、アルコール依存症を伴うもの、性格が内向的・神経症であるもの、さらに、発症年齢が若い症例は lithium の反応が乏しいとされている。また、双極性障害における lithium 選択の指針として、どのような病相経過をとるかということも重要である。岸本¹⁹⁾は病相経過を構成する指標として、①病相頻度、②躁・うつ循環の有無とその順序、③躁

病相/うつ病相比とそれらの重症度、④間欠期の有無の4項目を挙げ、それらを総合して病相構造とよんだ。この病相構造における lithium の反応性を Kukupulos²⁰⁾は検討している。lithium 予防投与に最もよく反応するものは、躁病相→うつ病相→間欠期という病相経過を呈するケースであり、とりわけ、軽躁病相→うつ病相→間欠期という経過型は極めてよく反応すると指摘している。逆に lithium への反応性が低かったのは、躁病相とうつ病相が間欠期を持たずに頻繁に繰り返される持続循環経過-短周期のものであったという。他に、うつ病相→躁病相→間欠期の病相経過を呈するケースでも反応性は低いといわれている。

3) 投与基準と抗自殺効果

lithium の具体的な投与量について、池田ら²¹⁾は事前に腎機能の確認を行った後、初期投与量は、年齢、体格や病態により200~800mgとするとし、約1週間で lithium 血中濃度が平衡状態に達するため、この時点で血中濃度を測定するよう述べている。Gelenberg²²⁾は維持療法期における lithium 血中濃度に関して、低

表2 気分安定薬に反応する臨床指標

	lithium	valproic acid	carbamazepine
適応指標	爽快多幸気分 誇大妄想 循環性格 躁病の家族歴がある 軽症躁状態 (双極II型)	急速交代型 混合型 過去の病相回数が多い 脳波上非突発性異常波 頭部外傷の既往	急速交代型 混合型 精神病像を伴う躁病 分裂感情障害 不機嫌の傾向が強い 重症躁状態 気分障害の家族歴がない 発症年齢が若い
不適応指標	精神病像を伴う躁病 急速交代型 混合型 内向的・神経症性格 アルコール依存症 発症年齢が若い 甲状腺機能低下症 腎機能障害 妊婦	高アンモニア血症 肝機能障害	うつ病相が長いもの 貧血、白血球減少症 免疫機能の低下しているもの

(文献¹⁸⁾の表を一部改変して作成)

血中濃度群 (0.4 ~ 0.6 mEq/l, 平均 0.54 mEq/l) と標準血中濃度群 (0.8 ~ 1.0 mEq/l, 平均 0.83 mEq/l) を比較した。低血中濃度群では 38 % が再燃するが、標準血中濃度群では 13 % と再燃率は低く、低血中濃度群は再発リスクは 2.6 倍高いもの手指振戦や口渇などの副作用は標準血中濃度群で高かったと報告している。APA⁵⁾によると、維持療法期の lithium の至適濃度は 0.6 ~ 0.8 mEq/l とされている。双極性障害患者の自殺率は非常に高く、19 %²⁾、15 %²³⁾ともいわれているが、Muller-Oerlinghausen ら²⁴⁾は lithium 投与群の自殺率は、非投与群と比較して 1/8 であったと報告しており、lithium には自殺率を低下させる効果があると述べている。また、Tondo ら²⁵⁾は lithium 投与群では lithium 非投与群と比較して、自殺のリスクは 82 % 減少していたと報告した。Shastri ら²³⁾も lithium の抗自殺効果について報告しており、lithium が優れた自殺予防効果を持つとする報告は多い。一方で、lithium による維持療法を少なくとも 2 年間続け寛解状態が維持された後、lithium 中止の決断をすることは苦慮するところである。lithium の急激な中止後、早期に躁病エピソード

ソードが離脱的に誘発されやすいことが知られており²⁶⁾、lithium を中断する場合には数ヶ月かけて徐々に減量することが推奨されている⁵⁾。

2. 他の気分安定薬 (valproic acid, carbamazepine) との比較

lithium 以外にも日常臨床でよく使われている気分安定薬として valproic acid と carbamazepine がある。次に、それらが有効と思われる臨床指標と病相予防作用について lithium と比較して述べることとする。

1) valproic acid

表 2 に示すように、valproic acid は急速交代型の症例、抑うつ症状を伴うような混合型病像、過去の病相回数が多い症例、脳波上非突発性異常波が存在する症例および頭部外傷の既往のある症例には lithium より valproic acid の方が有効といわれている。双極性障害の継続期・維持期治療では、表 1 に示すように APA⁵⁾ において second-line 治療薬、Expert Consensus 2000⁶⁾ においては first-line 治療薬として valproic acid が挙げられている。病相予防作用については、Bowden ら²⁷⁾ の

躁病エピソードから回復した双極I型障害患者に対する12ヵ月間のlithium, valproic acid, プラセボの比較試験の報告がある。それによると、躁病またはうつ病エピソードの再発までの期間はlithium服用群, valproic acid服用群, プラセボ服用群の3群間で有意差はなかった。しかし, valproic acid服用群は, プラセボ服用群より再発に伴う治療中断例が少なく, lithium服用群より維持療法を続けられる期間が長く, 抑うつ症状の悪化は少なかったという。Solomonら²⁸⁾はlithiumによる維持療法中の患者にvalproic acidあるいはプラセボを追加して1年間経過をみたところvalproic acid併用群の方が有意に再発が少なかったと報告している。valproic acidもlithium同様病相予防に有効であり, lithium単剤療法より併用療法の方がより効果が高いと言えるかも知れない。

2) carbamazepine

表2に示すように, carbamazepineは急速交代型の症例, 精神病像を伴う症例, 混合型病像を持つ症例, 重症躁状態の症例, 気分障害の家族歴がない症例および発症年齢が若い症例などに対し, lithiumより有効性が高いといわれている。双極性障害の継続期・維持期治療において表1に示すようにAPA⁵⁾, Expert Consensus 2000⁶⁾いずれにおいてもsecond-line治療薬としてcarbamazepineは挙げられている。病相予防作用について, Denicoffら²⁹⁾の維持療法期におけるlithiumとcarbamazepineとの比較報告がある。それによると, lithiumの有効率は33.3%, carbamazepineの有効率は31.4%であったが, lithium, carbamazepine併用では55.2%であったという。Hartongら³⁰⁾の維持療法期におけるlithiumとcarbamazepineとの比較において再発患者はlithium服用群44例中12例(27.2%), carbamazepine服用群50例中21例(35.6%)であった。carbamazepineよりlithiumの方が病相予防に有効であり, lithium単剤療法より併用療法の方がより効果が高い可能性がある。

おわりに

双極性障害の継続期・維持期におけるlithiumの病相予防作用に関して, ガイドラインにふれ, 予防効果

の発揮されやすい臨床上的特徴を述べ, 他の気分安定薬(valproic acid, carbamazepine)と比較した。現在なおlithiumは双極性障害の急性期のみならず, 継続期・維持期における薬物療法の中心であるが, lithiumはすべての症例に病相予防ができるわけではない。今後, lamotrigine等の本邦未発売の薬剤が発売されることで選択肢が増え, 同時に守備範囲も広がり, 一人でも多くの患者の病相が予防されることを期待してやまない。

参考文献

- 1) Schou M, et al : The treatment of manic psychoses by the administration of lithium salts. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **17**: 250, 1954.
- 2) Goodwin FK, et al : *Manic-Depressive Illness*. Oxford University Press, New York, 1990.
- 3) Silvesterstone T, et al : Long term treatment of bipolar disorder. *Drugs* **51**: 367-382, 1996.
- 4) Gitlin MJ, et al : Relapse and impairment in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* **152**: 1635-1640, 1995.
- 5) American Psychiatric Association : Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry* **151** (suppl.): 1-36, 1994.
- 6) Sachs GS, et al : The Expert Consensus Guideline Series : Medication Treatment of Bipolar Disorder 2000. *Postgrad Med (Apr; Spec)* : 1-104, 2000.
- 7) Bauer MS, et al : Clinical practice guidelines for bipolar disorder from the Department of Veterans Affairs. *J Clin Psychiatry* **60**: 9-21, 1999.
- 8) Dennehy EB, et al : Medication algorithms for bipolar disorder. *J Pract Psychiatry Behav Health* **5**: 142-152, 1999.
- 9) 大坪天平 : 治療計画(双極性障害) : 外来治療. *精神科治療学* **17** (増) : 64-72, 2002.
- 10) 久住一郎, 他 : 新たなムードスタビライザー(双極性うつ病-双極性障害の新たな治療ターゲット). *臨床精神薬理* **8**: 317-323, 2005.
- 11) 渡邊昌祐 : 双極性障害の急性期治療・維持療法・予防. *精神科治療学* **17** (増) : 103-115, 2002.
- 12) Bauer MS, et al : What is a "mood stabilizer"? An evidence-based response. *Am J Psychiatry* **161**: 3-18, 2004.
- 13) Solomon DA, et al : Course of illness and maintenance treatments for patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* **56**: 5-13, 1995.
- 14) Davis JM, et al : Mood stabilizers in the prevention of recurrent affective disorders : A meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* **100**: 406-417, 1999.
- 15) Geddes JR, et al : Long-term lithium therapy for bipolar disorder : systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Psychiatry* **161**: 217-222, 2004.

- 16) Baldessarini RJ, et al : Does lithium treatment still work? Arch Gen Psychiatry 57 : 187-190, 2000.
- 17) Rybakowski JK, et al : The prophylactic effect of long-term lithium administration in bipolar patients entering treatment in the 1970s and 1980s. Bipolar Disord 3 : 63-67, 2001.
- 18) 長田賢一 : 急性期躁病の治療. 臨床精神薬理 2 : 743-753, 2000.
- 19) 岸本 朗 : 類発性気分障害 (rapid cycler) の治療. 臨床精神医学 22 : 1117-1127, 1993.
- 20) Kukopulos A, et al : Rapid cyclers, temperament and antidepressants. Compr. Psychiatry 24 : 249-258, 1983.
- 21) 池田暁史, 他 : 双極性障害の薬物療法. 精神科治療学 17 (増) : 183-190, 2002.
- 22) Gelenberg AJ, et al : Comparison of standard and low serum levels of lithium for maintenance treatment of bipolar disorder. N Eng J Med 321 : 1489-1493, 1989.
- 23) Shastry BS, : Bipolar disorder : an update. Neurochem Int 46 : 273-279, 2005.
- 24) Muller-Oerlinghausen B, et al : The impact of lithium long-term medication on suicidal behavior and mortality of bipolar patients. Arch Suicide Res 9 : 307-319, 2005.
- 25) Tondo L, et al : Lower suicide risk with long-term lithium treatment in major affective illness: a meta analysis. Acta Psychiatr Scand 104 : 163-172. 2001.
- 26) Goodwin GM, : Recurrence of mania after lithium withdrawal. implication for the use of lithium in the treatment of bipolar affective disorder. Br J Psychiatry 164 : 149-152, 1994.
- 27) Bowden CL, et al : A randomized, placebo-controlled 12-month trial of divalproex and lithium in treatment of outpatients with bipolar I disorder. Arch Gen Psychiatry 57 : 481-489, 2000.
- 28) Solomon DA, et al : A pilot study of lithium carbonate plus divalproex sodium for the continuation and maintenance treatment of patients with bipolar I disorder. J Clin Psychiatry 58 : 95-99, 1997.
- 29) Denicoff KD, et al : Comparative prophylactic efficacy of lithium, carbamazepine and combination in bipolar disorder. J Clin Psychiatry 58 : 470-478, 1997.
- 30) Hartong EG, et al : Prophylactic efficacy of lithium versus carbamazepine in treatment-naive bipolar patients. J Clin Psychiatry 64 : 144-151, 2003.

九州大学病院精神科神経科てんかん再来の現状

大林 長二 平野 昭吾 前川 敏彦 平野 羊嗣
門司 晃 鬼塚 俊明 神庭 重信

九州神経精神医学 別冊
第53巻 第1号 平成19年4月

The Kyushu Neuro-Psychiatry

Vol. 53 No. 1 2007

九州大学病院精神科神経科てんかん再来の現状

大林 長二 平野 昭吾 前川 敏彦 平野 羊嗣
門司 晃 鬼塚 俊明 神庭 重信

九州大学大学院医学研究院精神病態医学

2004年1年間に九州大学病院精神科神経科てんかん外来(当再来)を受診した患者374名の現状について、後方視的調査を行い、これまでの同様の報告と比較・検討し、考察を加えた。当再来の主な特徴は、①症候性局在関連性てんかん患者が77%と大半を占める、②罹病期間が長い(35.6±14.6年)、③77名の患者が精神発達遅滞を合併している、であった。当再来の1991年の調査結果と比較して患者の高齢化が認められた。2年間発作のない患者への抗てんかん薬の平均投与剤数は、1.97±0.96剤であり、和田ら(2005)の研究と比較して、当再来は平均で約1剤多かった。今回の調査結果から、抗てんかん薬の単剤化または剤数減少を図る、数年来発作のない患者への抗てんかん薬投与の終結を検討すべきと考えられた。今後、精神科におけるてんかん診療では、患者の高齢化とそれに伴う合併症への対応に直面するとともに、精神障害合併患者に対する社会的支援が必要になっていくと思われる。

九神精医 53:41-46, 2007

Key words: epilepsy, polypharmacy, long-term treatment

はじめに

てんかんは、大脳の神経回路網に起こる異常同期性神経活動によって生じる反復・自生する発作を主徴とする病気であり、わが国の人口を1億2,000万人とすると、72~96万人のてんかん患者がいると推定される¹⁾。九州大学病院精神科神経科には専門外来の一つとして、てんかん再来(以下当再来とする)が開設され、てんかんの診療が行われている。2004年中に当科外来を受診した患者2153名中、何らかのてんかん症候群の診断を有する外来患者数は501名(23.2%)であり、疾患別に見ると気分障害圏の患者群に次いで多い。当再来は昭和26年より専門外来としててんかん診療を行っており、当再来を受診している患者の発作頻度、症候群分類、処方内容、通院期間などは様々であり、その中には難治例や長期通院患者も少なくない。てんかん診療において、薬物療法は治療の中心であり日常診療では、患者の症状、発作頻度、脳波所見、薬物血中濃度などをもとに薬物調整することが一般的である。しかしながら、発作の抑制を求めるあまり、多剤併用の治療となった

り、発作が長期間抑制されても、発作の再発への不安から治療終結へ進みにくいこともある。当再来の現状および患者の特徴を把握することにより、当科におけるてんかん診療の問題点や今後の精神科における診療の課題が明らかになると考え、当再来患者を対象とした調査を行った。

対象と方法

2004年1月1日から12月31日の間、当再来を受診した374名の患者の診療録を用いて、以下の9項目①患者背景(年齢構成、性別、当再来の診療圏)、②てんかん症候群分類、③初発年齢、④罹患年数、⑤発作頻度、⑥抗てんかん薬の種類、⑦精神発達遅滞・認知症の合併、⑧向精神薬併用、⑨発作頻度と通院期間・抗てんかん薬剤数の関連について後方視的調査を行った。

てんかん症候群分類は、International League Against Epilepsy (ILAE) が1989年に定めた国際分類¹⁾を用いた。また、精神発達遅滞・認知症の合併についてはInternational Classification of Disease (ICD)-10¹²⁾に基づいて診断を行った。

結 果

1. 患者背景とてんかん症候群分類

表1に患者背景とてんかん症候群分類を示す。2004年に当再来を受診した374名の患者の年齢構成は、20歳未満が2人(1%)、20~30歳未満が49人(13%)、30~40歳未満が77人(21%)、40~50歳未満が52人(14%)、50~60歳未満が88人(23%)、60~70歳未満が72人(19%)、70歳以上が34人(9%)であった。当再来は成人患者が99%を占めており、50歳代の患者が最多であった。

診療圏は、221人(59%)が福岡市近郊、120人(32%)が福岡県のその他の地域であり、福岡県内が91%を占めていた。隣県の佐賀県は17人(5%)、山口県は7人(2%)でその他は9人(2%)であった。

てんかん症候群分類は表1に示されるように、症候性局在関連性てんかんが最多の289人(77%)であった。

2. 初発年齢

1歳未満が17人(5%)、1~5歳未満が58人(16%)、5~10歳未満が56人(15%)、10~15歳未満が108人(28%)、15~20歳未満が69人(18%)、20歳以上が66人(18%)であった。このように当再来では20歳以上の初発患者も18%を占めており、そのうち86.4%は症候性局在関連性てんかんであった。

3. 罹患年数

10年未満が19人(5%)、10~20年未満が41人(11%)、20~30年未満が69人(18%)、30~40年未満が83人(22%)、40~50年未満が97人(27%)、50年以上が65人(17%)であり、平均罹患年数は、 35.6 ± 14.6 年であった。当再来においては、30年以上の患者が60%以上を占めていた。

表1 患者背景とてんかん症候群分類

年齢	48.6±15.7歳 (18-88歳)	
性別	男性 186名	女性 188名
てんかん症候群分類	症候性局在関連性てんかん	289名 (77%)
	特発性全般性てんかん	45名 (12%)
	症候性全般性てんかん	26名 (7%)
	分類不能	14名 (4%)

4. 発作頻度

374名の患者のうち、2年以上なしが216人(58%)、2年以内に1~2回が28人(7%)、1年以内に1~2回が60人(16%)、1ヶ月以内に1~4回が46人(12%)、1週間以内に1~7回が19人(5%)、毎日が5人(1%)、調査期間中に1回以上てんかん発作重積状態となった患者が5人(1%)であった。約60%の患者において2年以上発作の出現はなかったが、その一方で患者の中には週に1回以上もしくは、発作が連日続いている患者も24人(6%)みられた。

5. 抗てんかん薬種類別使用状況

抗てんかん薬種類別使用人数については、当再来を受診した374名の患者のうち、フェニトイン(PHT)が234人(63%)、カルバマゼピン(CBZ)が179人(48%)、フェノバルビタール(PB)が146人(39%)、バルプロ酸ナトリウム(VPA)が124人(33%)、クロナゼパム(CZP)が43人(11%)、クロバザム(CLB)が39人(10%)、ジアゼパム(DZP)が30人(8%)、ゾニサミド(ZNS)が28人(7%)、その他が40人(11%)であった。症候群分類による各抗てんかん薬使用頻度(上位3薬剤、併用を含む)は、特発性全般性てんかんでは、PHT 60.0%、PB 40.0%、VPA 35.6%の順であった。症候性全般性てんかんでは、VPA 69.2%、PB 42.3%、CBZ 30.8%の順であり、症候性局在関連性てんかんでは、PHT 64.4%、CBZ 55.4%、PB 29.8%の順であった。

6. 服用抗てんかん薬の剤数

374名の患者のうち、1剤が106人(28%)、2剤が124人(33%)、3剤が86人(23%)、4剤が58人(16%)であった。2剤以上を内服している患者が70%以上を占めていた。

7. 精神発達遅滞・認知症の合併

当再来を受診した374名の患者のうち、精神発達遅滞は77人(21%)、認知症は3人(1%)で、他の294人(78%)には合併はなかった。症候群分類別に見てみると、特発性全般性てんかんに精神発達遅滞・認知症を合併した症例はなかった。

8. 向精神薬を併用されている患者の割合

当再来を受診した374名の患者のうち、抗精神病薬のみが19人(5%)、ベンゾジアゼピン系抗

不安薬のみが56人(15%)、抗うつ薬のみが1人(0.3%)、抗精神病薬とベンゾジアゼピン系抗不安薬が13人(4%)、ベンゾジアゼピン系抗不安薬と抗うつ薬は4人(1%)、併用なしは281人(75%)であった。25%の患者が抗てんかん薬以外の向精神薬の投与を受けていた。向精神薬の併用がなされている患者の罹患年数は 38.5 ± 14.6 年、併用されていない患者は 34.7 ± 14.5 年であり、両群を比べると向精神薬併用群の罹患年数のほうが有意に長かった($t[372] = -2.19, p < 0.05$)。更に、当再来における精神発達遅滞合併患者の向精神薬の併用の有無と発作頻度についても調査した。精神発達遅滞合併患者77人のうち25人(32.5%)、認知症を除く非合併患者294人のうち65人(22.1%)に向精神薬の投与が認められ、精神遅滞合併群に対し向精神薬使用が多い傾向を認めた($\chi^2 = 3.56, df = 1, p = 0.06$)。精神遅滞の有無と発作頻度の関連について、患者を2年以上発作の抑制されていた患者(抑制群)と2年以内に発作の出現した患者(非抑制群)に分けると、精神発達遅滞合併患者77人のうち42人(54.5%)が、認知症を除く非合併患者294人中114人(38.8%)が、非抑制群であり、精神遅滞合併群の方が発作頻度は有意に多かった($\chi^2 = 6.23, df = 1, p < 0.05$)。

9. 発作頻度と通院期間・抗てんかん薬剤数の関連

当再来における患者を、2年以上発作の抑制されていた患者(抑制群)と2年以内に発作の出現した患者(非抑制群)に分けて、抗てんかん薬内服剤数及び通院年数を比較した。抗てんかん薬の剤数は、抑制群216名にて 1.97 ± 0.96 剤、非抑制群158名は 2.77 ± 1.22 剤であり、非抑制群で有意に投与剤数が多かった($t[372] = -7.05, p < 0.05$)。抑制群216名のうち単剤での加療を受けている患者数は79名で、137名は2剤以上投与されていた。通院年数は、抑制群216名にて 28.9 ± 15.9 年、非抑制群158名は 20.7 ± 15.3 年であり、抑制群のほうが有意に通院年数が長かった($t[372] = 5.02, p < 0.05$)。

考 察

1. 当再来の特徴

当再来患者の主な特徴は、①症候性局在関連性てんかん患者が多い、②罹患期間が長い患者が多い、③約20%の患者が精神発達遅滞を合併している、であった。成年期てんかん患者の症候群分類に関する過去の調査では、症候性局在関連性てんかんが49.6%、特発性全般性てんかんが25.2%、症候性全般性てんかんが10.3%であるとの報告⁴⁾や、症候性局在関連性てんかんが最も多く約3分の2を占め(成年期に発病したものが多い)、次いで特発性全般性てんかんが約3分の1を占める(成年期より以前に発病したものが多い)などの報告⁶⁾がある。当再来でも過去の報告と同様に症候性局在関連性てんかんが主体であった。てんかんは、20歳以下の思春期までに大半は発病する¹¹⁾といわれており、当再来患者でも20歳までに約82%が発病していた。てんかんは慢性の経過をたどることが多いので、当再来患者の平均年齢を考慮すると罹患期間が長いことは当然であろう。また、松浦⁵⁾らはてんかんの23%に知的障害が認められたと報告しており、当再来の精神発達遅滞合併率も彼らの報告とほぼ同様であった。てんかんにおいては、精神発達遅滞の合併は統合失調症圏内の精神障害を発症するリスクが上昇する⁹⁾、重要な予後規定因子である⁹⁾という報告があり、本調査での精神遅滞合併群に対し向精神薬使用が多い傾向がある、精神遅滞合併群の方が発作頻度が有意に多いという結果は、それらの報告を支持していると考えられる。

2. 当再来の過去の調査結果との比較

以前の当再来に関する佐伯ら¹¹⁾の調査結果(平成2-3年の調査)と今回の結果を比較することで、今後の精神科におけるてんかん診療の参考になると考え、ここでは過去の報告を参照し考察を加える。調査対象期間は佐伯らの8ヶ月間(1990年8月1日~1991年3月31日)に対し、今回の調査対象期間は12ヶ月間であったが、対象患者数は佐伯らの389名に対し、今回は374名で減少していた。平均年齢は、佐伯らの42.1歳に対して、今回は48.6歳と6.5歳上昇していた。表2に調査時の

表 2 当再来への通院期間別患者数

通院期間 (年)	佐伯ら ¹¹⁾ (n=389)	本調査 (n=374)
10年未満	124名	79名
10~20	85名	79名
20~30	93名	50名
30年以上	87名	166名

* $\chi^2=47.52$, d.f. = 3, $p<0.05$

表 3 抗てんかん薬の剤数と種類についての比較

症候群分類	和田ら ¹³⁾	本調査
特発性全般性		
発作なし	(5年以内発作なし) 1.4剤	(2年以内発作なし) 1.75剤
発作あり	1.8剤	3剤
最多処方薬	フェニトイン バルプロ酸ナトリウム	フェニトイン
症候性局在関連性		
発作なし	(5年以内発作なし) 1.7剤	(2年以内発作なし) 2.1剤
発作あり	2.3剤	3剤
最多処方薬	カルバマゼピン	フェニトイン

当再来への通院期間別の患者数を示す。今回の調査結果では30年以上当再来へ通院を続けている患者が有意に増えており、当再来患者は高齢化してきている ($\chi^2=47.5$, $df=3$, $p<0.05$)。

3. 他大学病院てんかん外来との比較

長期通院加療中の患者の特徴を調べることも、今後のてんかん診療の参考になると考え、ここでは和田ら¹³⁾(弘前大学医学部附属病院神経科精神科のてんかん専門外来)の報告を参照し考察を加える。和田らは、これまで通院期間がきわめて長いてんかん患者を対象を絞った研究は少ないことから30年間以上の長期通院てんかん患者を対象にその臨床的特徴、社会生活背景について調査している。また、和田らの報告では30年以上通院を継続しているてんかん患者のうち、中等度以上の知能障害を有し、施設入所中もしくは単独では通院困難な例を除外し、患者本人が通院可能な例を研究の対象としていることから、今回の調査でも30年以上通院例のみ抽出し、軽度以上の知能障害 ($IQ<70$) を有し単独通院が不可能な例は除外することで、和田らの結果と比較しやすいようにして比較・考察を試みた。

表3に抗てんかん薬の剤数と種類について、て

んかん症候群分類ごとの結果を比較したものを示す。和田らの報告では症候性全般性てんかんの患者が1例もなく、われわれの調査では症候性全般性てんかんの患者は9名(6%)と少数であったため症候性全般性てんかん患者を除外して表を作成した。特発性全般性・症候性局在関連性ともに発作非抑制群において、当再来にて投与されている抗てんかん薬数は和田らの報告と比較して約1剤多かった。両調査で30年以上通院例患者の平均年齢は61.7±9.7歳(今回)、51.9±9.6歳(和田ら)であり、患者のてんかん症候群分類は症候性局在関連性てんかんが多いという類似した傾向が見られた。

4. 当再来の課題・まとめ

当再来の今回の調査結果と佐伯らの過去の当再来での報告、和田らの調査結果を比較・検討したところ、当再来では通院患者が高齢化しており、発作非抑制群において抗てんかん薬を多剤併用し易い傾向にあることが示唆された。また、抑制群においても単剤で加療を受けているのは36.6%であり、発作抑制群の方が非抑制群より通院年数が有意に長いという結果も認められた。

てんかん診療において、抗てんかん薬は2剤ま