

図6-28 ミオクロニー発作

16歳, 男性。毎秒15回の光刺激により, 脳波に広汎性の spike and wave あるいは poly-spike and wave が誘発され, さらに臨床的にもミオクロニー発作が出現, 最下列の筋電図 (EMG) にこれが示されている (矢印)。

移行し, これが十数秒持続する。強直間代けいれんの全持続時間は1分間前後である。けいれんは突然終わり, あと数分間昏睡状態ないし意識混濁状態(発作後もうろう状態)が続き, ときに自動症(発作後自動症 postictal automatism)を示す。そのまま放置すると, 患者は数分ないし数十分の終末睡眠 terminal sleep に移行する。睡眠から覚めると意識はほぼ回復するが, 頭痛が残ることが多い。本人は強直間代けいれんがあったことを全く記憶していないことが多い。発作時脳波は, 強直期には10Hzあるいはそれよりも速い波が次第に周波数を減じ振幅を増していくパターンで, 間代期になるとこれが徐波で中断される。

発作が起こると, 患者は起立していれば転倒して頭部を強打することがあり, また溺死したり火傷を負ったりする危険がある。呼吸は発作開始とともに吸気状態で停止し, 発作終了とともに呼気で再開するので, 発作中は顔面にチアノーゼが起こり, また発作終了時の第1回呼気するとき口腔内にたまっていた唾液を一挙に吹き出すことがあり, 「あわを吹く」ように見えることがある。発作中に舌を咬んで出血することもあり, 解離性障害(ヒステリー性)のけいれん発作との鑑別に咬舌痕の有無が役立つことがある(表7-8, 290頁参照)。発作開始時に叫び声が起こることがあり, 初期叫声 initial cry とよばれる。

強直間代発作の発現に数時間ないし数日先行し

て, 頭痛, 不安・焦燥, 易刺激性, 抑うつ, 不機嫌などが出現するものを前駆症状 prodromal symptoms とよぶ。

発作出現時刻は, 朝覚醒してまもなくの頃や夕方仕事が終わってくつろぐ頃(午後3~5時)に多く, 特発性全般てんかんに属するものが多い。

特発性全般てんかんの強直間代発作は, てんかんの40~50%を占める。発病年齢は主に小児~思春期(10~20歳)で, 女性が男性よりも多い。発作回数は比較的少なく, 1カ月に数回ないし1年に数回程度である。年齢とともに発作回数は減少し, 抗てんかん薬療法によく反応し, 70%前後の症例では発作は完全あるいはほぼ完全に消失し, 予後は良好である。

強直間代発作には, 特発性全般てんかんだけではなく, 脳器質性原因をもつ症候性全般てんかんによるものもある。

6) 脱力発作 atonic seizures

姿勢を保持する筋の緊張が発作的に低下または消失するために体位が崩れたり転倒したりする発作で, 乳幼児に多い。脱力に先行してミオクロニー発作が出現することがあり, これはミオクロニー脱力発作とよばれる。脱力は急激に起こり持続が短い場合(いきなり尻もちをついたり, 膝ががくんと曲がったりする転倒発作 drop seizures, 失立発作 astatic seizure, うなずくように首が前に傾く點頭発作 epilepsia nutans, Nickkrampf)と, 比較的緩徐に起こり十数秒以上も続く場合とがある。発作中には多棘・徐波複合, 脳波平坦化, 低振幅速波などが出現する。

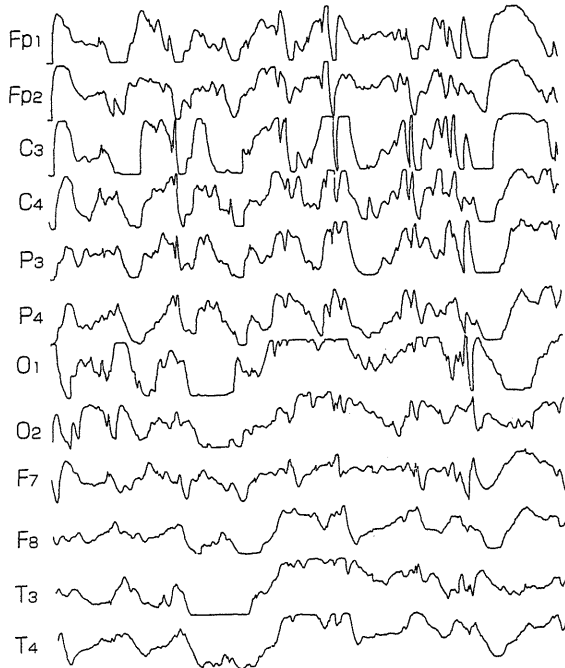


図6-29 ウエスト症候群の脳波
ウエスト症候群の発作間欠期にみられるヒプスアリスミア

7) てんかん性スバズム epileptic spasms

乳幼児にみられる強直性、脱力性、ミオクローニ性などの発作あるいはそれらが合併した発作で、乳児スバズム infantile spasmsともよばれる。ウエスト症候群 West syndrome でみられる。

ウエスト症候群は乳幼児(3~10カ月、頂点は6カ月頃)に発症する原因不明のてんかん性脳症で、臨床発作型としてはスバズムがみられ、脳波(発作間欠期)にはヒプスアリスミア hypsarrhythmia (高度の律動異常の意; 図6-29)を示し、精神面および運動面の発達遅滞を伴うもので、症候性全般てんかんに属する(ウエストは英国の小児科医で、自分の子どもがこの型の発作をもっているのを記載、報告した)。

スバズムでは、強直けいれんが強く長い(数秒~十数秒)ときには、全身が軽く前屈状態になり両上肢が軽く屈曲して側方に開くので、礼拝けいれん salaam-convulsionともよばれる。強直発作が短いときには上半身が急に前屈するので電光けいれん Blitzkrampfともよばれ、強直ないし脱力が頸部だけに起こると、突然首をこくりと前屈しうなずくように見えるので點頭けいれん Nick-krampfともよ

れる。発作は1日数回程度のこともあるが、多くはシリーズ形成といって1日のうちでもしばしば頻発して休止し、また頻発するという出現様式をとる。発作の最中には、発作間欠期のヒプスアリスミアが平坦化したり、速律動 rapid rhythm が出現したりする。

ウエスト症候群は通常の抗てんかん薬療法には抵抗を示し、過半数に精神発達遅滞を伴い、難治で予後不良とされてきたが、発病早期にACTH療法を行うと短期的には60~80%でかなりの効果がみられるが、投与中止後に再発する例も多い。

b. 部分発作

部分発作は、発作中に意識障害がない単純部分発作 simple partial seizures と、意識障害を伴う複雑部分発作 complex partial seizures, 最終的に全般強直間代発作へ発展する二次性全般化発作に大別される。

1) 単純部分発作

従来、焦点発作 focal seizures とよばれていたものにはほぼ相当し、運動症状をもつもの、自律神経症状をもつもの、体性感覚症状あるいは特殊感覚症状をもつもの、精神症状を伴うものなどに分け

られ、意識障害を伴わない。

①運動症状を示す発作

焦点運動発作は一側大脳半球運動領皮質にてんかん原性焦点があり、反対側半身の一部分に局限して、数秒ないし十数秒の間だけいれんが起こる。焦点運動発作が持続的に、あるいは短い休止期をはさんで継続的に出現するものを持続性部分てんかん *epilepsia partialis continua* またはコシェフニコフ *Kojevnikov* てんかんとよぶ。ジャクソン発作は焦点運動発作の特殊型で、焦点運動発作が身体の一部に起こり、これがいわゆるジャクソン・マーチ *jacksonian march* として、大脳皮質上の隣接部位に対応した同側の身体部位に順次に進んでいくものである。発作の行進は一側半身だけでなく他側半身にも及ぶことがあり、途中から二次性に全般化して強直間代けいれんに発展することもある。意識は発作が一側半身に局限している間はほとんど障害されない。運動発作の発作終了直後に、発作が起始する身体部位に一過性麻痺が出現することがあり、Toddの麻痺とよぶ。

中心・側頭部に棘波を示す良性小児てんかん *BECT* (219頁)では半側顔面からけいれんが始まる。

偏向発作 *versive seizures* は、眼球、頭部、躯幹に共同偏向の形をとる回転運動が起こる発作で、大脳の病巣部位とは反対側へ向く向反発作 *adversive seizure* が多い。

音声発作 *phonatory seizure* は話の最中に急に発音ができなくなるもの (*speech arrest*) と、自分の意志に反して異常な発声 *vocalization* が起こるものがある。

②体性感覚症状あるいは特殊感覚症状を伴う単純部分発作

体性感覚発作は、身体の一部にしびれ感、感覚脱失、その他の異常知覚 *paresthesia* が発作性に起こるもので、体性感覚皮質の焦点による。

特殊感覚発作は、視覚、聴覚、味覚、平衡覚などが発作症状として出現するものである。

視覚発作は、発作性にちらちらする光、きらきらする光、赤や金色の光の玉などの要素的異常視覚が現れるもの、逆に視野が暗くなったり、視野欠損(半盲など)が起こるものがある。異常視覚は視覚領の発作発射と反対側の視野に現れることが多い。

聴覚発作では、発作性に聴覚が増強して異常な高音が聞こえたり、あるいは音の聞こえが悪くなる。ふつう異常聴覚は病巣側に感じられる。

嗅覚発作は、発作性に異常な嗅覚が起こるもので、臭いは、こげた臭い、くさった臭いなど不快な性質のものが多い。鉤回皮質 *uncinate gyrus* の発射によって起こるので鉤回発作 *uncinate fits* ともよばれる。要素性感覚発作のうちでは視覚発作が最も多く、嗅覚発作は複雑部分発作(精神運動発作)に先行して出現することが多い。

感覚発作は二次性に全般化して強直間代発作に発展することがあるが、従来はこのような場合には感覚発作は大発作の前兆 *aura* として扱われてきた。しかし前兆は大発作に

先行する単純部分発作であり、てんかん原性焦点の局在を示す重要な現象である。

③自律神経症状を伴う単純部分発作

上腹部の上行性感覚、顔面蒼白、発汗、紅潮、立毛、散瞳などの自律神経症状が出現する。

④精神症状を伴う単純部分発作

これは意識は一応保たれながら精神症状、すなわち大脳の高次機能の障害が出現する単純部分発作である。従来精神発作として側頭葉発作(広義の精神運動発作)の一亜型とされていたものであり、失語、記憶、認知、感情、錯覚、構造をもつ幻覚など、種々の精神症状を示す。

言語障害発作 *dysphasic seizures* は発作的に運動失語、感覚失語の症状が出現するもので、ブローカ中枢、ウェルニッケ中枢付近の焦点による。

記憶障害発作 *dysmnestic seizures* は誤記憶ないし追想錯誤が起こるもので、過去の体験が再現するという形の症状が多い。例えば既視体験 *déjà vu* は、まだ一度も見たことがない情景を以前見たことがあると体験するもの、未視体験 *jamais vu* は見たことがあるのにまだ見たことがないと体験するものである。後述の夢様状態の一部として出現する。

認知発作 *cognitive seizures* は観念や思考の発作性障害で、強制思考 *forced thinking*、すなわち自分では考えようとしないうちに突然ある考えが心の中を占領する、ある考えを強いられるという体験や、自分が夢の中にいるような感じになる夢様状態 *dreamy state* などがある。

感情発作 *affective seizures* は、不安・恐怖、悲哀、怒りなどの感情、抑うつ感情、まれに歓喜・恍惚感などが発作性に出現するものである。激情発作、怒り発作、笑い発作などの形をとることもある。扁桃体を含む側頭葉内側部、側頭葉前下面皮質(傍嗅部)、帯状回の発射によるとされている。

錯覚 *illusions* や幻覚 *hallucinations* を伴うもののうち、錯覚には、視覚に関するものとして突然に対象物が大きく見える巨視症 *macropsia*、小さく見える小視症 *micropsia*、形が変わって見える変形視 *metamorphopsia*、聴覚に関するものには音が小さくなる *microacousia*、音が大きくなる *macroacousia* などがある。幻覚発作には、要素的ではなくて人の姿や情景など構造をもつ幻視(情景的幻視、構造的幻視発作)、人声や音楽などの幻聴などがある。

2) 複雑部分発作

ここでいう複雑とは、要素的ではなく組織された高水準の大脳活動の障害で、かつ意識障害を伴いあとに健忘 *amnesia* を残すという意味を含んでおり、この点で意識が保持される単純部分発作と異なる。複雑部分発作には最初に意識障害が始まるものと、まず単純部分発作で始まり続いて意識障害が起こるものがある。

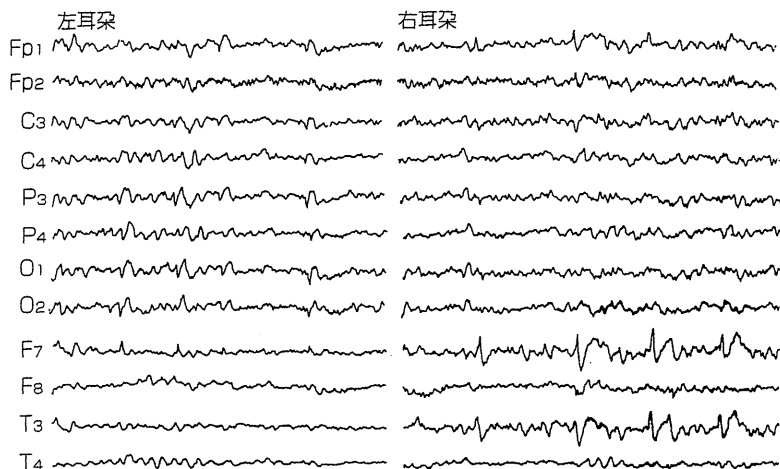


図6-30 側頭葉てんかんの発作間欠期の脳波

21歳,男性。左側頭前部 (F₇)、左側頭中部 (T₃)に陰性棘波の焦点がある。左耳袋の基準電極は焦点の近くにあるので活性化し、焦点部位の陰性棘波が目立たず、ほかの導出部位に梯形の波がみられるが、焦点から遠い右耳袋を基準電極にすると F₇、T₃の棘波が明瞭に認められる。

側頭葉てんかんは扁桃体-海馬起始の発作をもつ内側側頭葉てんかん mesial temporal lobe epilepsy と外側側頭葉皮質起始の発作をもつ外側側頭葉てんかん lateral temporal lobe epilepsy とに分けられる。扁桃体-海馬発作は、扁桃体、海馬など側頭葉内側の辺縁系に焦点をもち、(上行性の上腹部) 不快感、嘔気、自律神経症状などが先行し、意識障害とともに口部自動症など各種の自動症が出現する。脳波では発作間欠期に、一側あるいは両側の側頭部(主に側頭前部)に散発性の陰性棘波あるいは鋭波が出現する(図6-30)。

外側側頭葉発作は側頭葉皮質、島などの焦点によって生じ、幻聴、錯聴、夢様状態、錯視などの単純部分発作(意識障害を伴わない)が起こる。発作発射が辺縁系やそのほかの脳部位に広がると、単純部分発作から複雑部分発作、特に自動症へと発展する。脳波には側頭部(主に側頭中部・後部)に陰性棘波、鋭波がみられる。

意識障害に引き続いて自動症 automatism が出現するものは複雑部分発作の中核群で、かつては精神運動発作 psychomotor seizure とよばれてきたものである。自動症というのは、意識混濁とともに自動性行動、すなわち行動・動作としては一応まとまっているが、その場の状況にそぐわない目的性を欠く行動が自動的に出現するもので、患者は発作中は周囲の状況に正しく反応できず、後に完全な健忘を残す。

自動症としては、摂食性自動症 alimentary automatism として舌なめずり、舌うち、口をもぐもぐさせる、咬む、飲み込むなどの運動、表情性自動症 mimetic automatism として不安・恐怖などの表情の出現、身ぶり自動症 gestural automatism として手で衣類をまさぐる、ボタンをはずす、

ズボンを脱ぐ、椅子を動かすなどの動作が出現する。歩行性自動症 ambulatory automatism では、うろうろ歩き回るのが多いが、まれに突然走り出す疾走発作 epilepsia cursiva, running fit がある。言語性自動症 verbal automatism では単語や簡単な文章をしゃべり、あとで覚えていない。

上記の自動症は発作性自動症 ictal automatism で比較的突然始まり、1~2分くらい持続し、発作終了後、意識は徐々に回復する。しかし、ときに発作終了後引き続いて発作後自動症 postictal automatism が起こり、もうろう状態がかなり長く続くことがある。

海馬硬化 hippocampal sclerosis(アンモン角硬化)と内側側頭葉てんかん

内側側頭葉てんかんの病因としては、てんかん一般の遺伝素因も関係するが、主因は側頭葉内側部(特に海馬)の萎縮性病変(硬化)である。これは周生期障害(例えば生下時の血管圧迫や脳浮腫による虚血性障害)や、乳幼児期の熱性けいれん重積による辺縁系の障害などによって生じると考えられる。

海馬硬化はアンモン角硬化として古くから注目されてきた。Spielmeyerと内村祐之は、てんかん発作時の血管収縮の反復によってアンモン角領域の虚血性障害が起こり、神経細胞の脱落、グリア細胞の増殖などの硬化像を生じるとして、アンモン角硬化は発作が原因で生じるとの説を提唱した。しかし他方では、海馬硬化は発作以外の原因、例えば生下時や乳児期早期の血管圧迫、脳浮腫、そのほか様々な原因による組織の障害によって起こり、これがてんかん原性焦点を形成し、発作の原因になるとの説もある。現在では、海馬硬化は発作の原因でもあり結果でもあるとする折衷的な考え方が主流である。すなわち、てんかん発作、例えば乳幼児期の熱性けいれん重積などによる虚血性障害が海馬錐体細胞の変性脱落を起こし、これが海馬内に新しいシナプス形成を促して海馬内ニューロンネットワークの異



常興奮性を引き起こすという悪循環の成立が、てんかん難治化の原因であるとの説が有力である。

これには、海馬硬化に、歯状回顆粒細胞の軸索である苔状線維と GABA 神経軸索に「神経発芽 sprouting」が見出され、これにより形態的なニューロン再編成が起こっていることがわかったことが有力な証拠になっている。発芽したニューロンは機能しており、顆粒細胞群に反復性の発火が起こること、苔状線維終末からは興奮性アミノ酸が遊離され、錐体細胞の樹状突起に伝達されることなども知られている。神経発芽はキンドリングの際にも起こるので、これが側頭葉てんかんの難治性に関与しているものと考えられる。

複雑部分発作をもつ側頭葉てんかんを有する症例は精神症状(228頁)を示すことが多い。また、複雑部分発作は強直間代発作などに比べると、抗てんかん薬で抑制されにくく、特に複雑部分発作と強直間代発作(二次性全般化によるもの)を併有する症例は予後が不良である(表6-16参照)。

② その他のてんかんとその症状

a. 反射てんかん reflex epilepsy

てんかん発作は自然に発現する場合(自発発作)と、何らかの要因を契機に出現する場合(誘発発作)とがある。発作を誘発する要因には感覚刺激と精神的(情動性)要因とがある。感覚刺激によって誘発される発作を反射発作とよび、反射発作を主徴とするてんかんを反射てんかんという。

反射発作はあらゆる感覚様式によって発生しうが、視覚性のものが最も多い。視覚反射発作は従来、光過敏てんかん、光感受性てんかん photosensitive epilepsy とよばれており、家族性に出現する場合もあり、視覚刺激のうちでは点滅光、赤色光、コントラストの強い図形などが発作を誘発しやすい。視覚反射てんかんは、古くから火てんかん(赤色のゆれる炎)、水てんかん(水面の反射光のちらつき)などとして知られてきたが、最近ではストロボスコープによる閃光刺激(15f/秒前後が最も有効)で実験的に誘発することができる。特殊な型としてはテレビジョンてんかん、読書てんかん、図形(水玉模様、縞模様など)過敏てんかんなどがある。テレビゲームてんかん(electronic screen game [ESG] seizures)には、光過敏性と精神的緊張とが関係する。赤色、青色などの画面が点滅するテレビのアニメーション番組(例えばポケットモンスター)を見ているときにけいれん発作あるいは類似の異常が誘発された例もある。太陽光線を見ながら目の前で手を律動的に振って点滅光を作り、自ら発作を起こす自己誘発てんかん self-induced seizure もある。

聴覚反射発作は突然の音による驚愕てんかん startle epilepsy の形をとってミオクロニー発作、強直発作などを起こすものである。音楽を聞くと発作が起こる音楽原性てんかん

musicogenic epilepsy もある。体性感覚反射発作 somatosensory reflex epilepsy は身体の一部を触ったり、叩いたりするなどの体性感覚刺激によって反射的にミオクロニー発作、脱力発作などが起こるものである。運動誘発発作 movement-induced seizure では、突然の体位の変化、眼を強くつぶるなどの運動によって強直発作、欠神発作などが起こる。ただし発作性運動誘発性舞踏アテトーゼ paroxysmal kinesigenic choreoathetosis との鑑別が必要となる。

b. てんかん発作重積状態 status epilepticus

各種てんかん発作が短い間隔で次々と反復して、長時間(ふつうは1時間以上)にわたって出現するため、発作の間欠期にも意識障害が持続する状態をいう。全般性強直間代発作(大発作)が重積する場合には重篤な意識混濁、高熱、心機能低下、呼吸麻痺などを起こし、放置すると死の転帰をとることもまれではない。ミオクロニー発作重積、複雑部分発作重積もある。

欠神発作重積状態 absence status, 小発作重積状態 petit mal status は、脳波上に3Hz前後の棘・徐波複合が連続して現れ、臨床的には軽い意識障害、注意障害、精神活動遅鈍化、自動症がみられた例にレンノックスが命名したものである。これには、3Hz棘・徐波複合を伴う定型欠神発作が短い間隔をおいて連続出現するものもある。しかし、やや不規則な棘・徐波複合が間欠期なしに連続性に出現し、臨床的には欠神発作の連続というより持続性の軽い意識障害、精神活動遅鈍化、発動性低下を示す症例の方が多く、これは棘徐波昏迷 spike-wave stupor, spike-wave status syndrome, 発作性昏迷 ictal stupor とよばれる。これらのけいれんの要素を伴わない重積状態を非けいれん性てんかん重積状態 non-convulsive status epilepticus とよぶ。非けいれん性てんかん重積状態を呈する患者に環状20番染色体 ring 20をもつものがある。

c. Unverricht-Lundborg 症候群

Unverricht-Lundborg 病は、進行性ミオクローヌステんかんのひとつであり、ウンフェルリヒト Unverricht H(1895) およびルントボルク Lundborg H(1903)によって記載された疾患である。家族性に発現し、ミオクローヌス、全般性強直間代発作、知能低下、小脳失調などの精神神経症状を呈する。発現頻度はまれで、遺伝形式は劣性。6~16歳に発病して次第に進行し、10~20年の経過で死亡するものが多

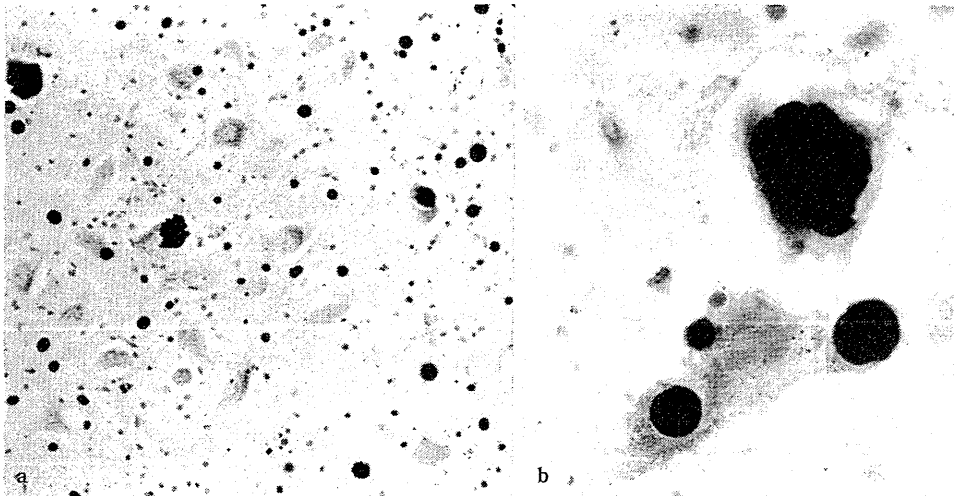


図6-31 Unverricht-Lundborg 症候群（ミオクロヌステんかん）のラフォーラ小体（PAS 染色）延髄網様核。b は強拡大で、細胞体内に封入体（酸性ムコ多糖類）が存在することを示す。

い。病理組織学的には神経系の各所に変性がみられる。進行性ミオクロヌステんかんのひとつである Lafora 病では、酸性ムコ多糖類からなる特有の封入体（ラフォーラ小体 Lafora body）が小脳歯状核，脳幹部（視床，基底核），大脳皮質などにみられる（図 6-31）。脳波には多棘・徐波複合が出現するほか，背景律動の徐波化が目立つ。

③ てんかんに伴う精神障害

てんかんに伴う精神障害は人格特徴，知能障害，精神病症状などに分けられる。

a. 人格特徴

てんかん患者にみられやすい人格特徴は，従来てんかん性格 epileptic character，あるいはてんかん性本態変化 *epileptische Wesensänderung* とよばれてきた。

てんかん患者にみられやすい人格特徴として，従来粘着性と爆発性を取り上げられてきた。粘着性 viscosity は粘着特徴 *enechetische Wesensart* などともよばれ，精神活動のテンポが遅く，まわりくどく，几帳面で些事に固執するといった人格特徴である。爆発性 explosivity は易刺激的，易怒的で些細なことで攻撃的になり，短絡的に衝動行為に走りやすい性格である。このほか自己中心的，独断的，頑固，術学的，楽観的で深刻さを欠くなどの傾向も指摘されてきた。

このような人格特徴は従来はてんかんに特有な，ある程

度生来性のもと考えられてきた。しかし，発作回数が少ない特発性全般てんかんでは特別の人格傾向を示さない場合が多く，上記のような人格特徴は一部の患者にみられるにすぎない。また上記のような人格特徴は器質脳障害の際にみられる人格障害との共通点が多いこと，側頭葉てんかんをもつ患者に出現しやすい（Geschwind 症候群）ことなどから，このような人格特徴をてんかん特有なものとするには反対意見が多い。

また，若年ミオクロニーてんかんにみられる人格特徴として，粘着性や爆発性ではなく，不安定，思慮の乏しさ，被影響性，忍耐の欠如，誇大傾向，幼稚さなどが挙げられ（ヤンツ Janz D，これは「大人になった子供」(テレンバッハ Tellenbach H)とも表現され，対象や状況に対して無媒介的，直接的にかかわる傾向として要約されている。

おそらくてんかん性の人格特徴とよばれるものは，てんかん患者の素因，脳の器質障害，突発性律動異常に表現される一時的・可逆的な脳機能障害，薬物環境的・心理的要因など複数の要因によって形成されるものであろう。したがって，てんかん患者の人格や行動の特徴については，これを固定したものとしてではなく，患者の精神力動を含めて理解し，薬物調整，精神療法的配慮，環境調整を行っていくことが必要である。

b. 知能障害

てんかん患者における知能障害（認知機能障害）の有無は病因によってかなり異なる。すなわち，特発性てんかんの知能平均値は正常者のそれと大差はないが，器質病因をもつてんかん患者では知能低下を示す例が多い。

6

従来はてんかん発作の反復によるけいれん性障害、あるいはてんかん固有の病変の進行のために知能障害が起こると考えられ、これはてんかん性認知症 epileptic dementia あるいはてんかん性荒廃状態 epileptic deterioration, *epileptische Verblödung* とよばれてきた。しかし最近ではこれらの知能障害は発作そのものの結果ではなく、てんかんの原因になっている器質脳障害によるものと考えられている。一方で、てんかん発症後に精神発達の遅滞や退行がみられる例があり、てんかん発作や脳波でのてんかん性活動がその原因となっていることも考えられ、その病態はてんかん性脳症 epileptic encephalopathy とよばれている。

また、抗てんかん薬、特に phenobarbital などの過量服用によって精神機能の緩徐化が起こることも古くから注目されている。

c. てんかんにみられる精神病状態

てんかん患者の数%~10%で精神病状態が出現することがあり、てんかん精神病 epileptic psychosis とよばれる。

てんかんにみられる精神障害は、1) 発作そのものとしての精神障害、2) 挿間性精神障害、3) 慢性持続性精神障害に分けることができる。

1) てんかん発作としての精神障害

臨床発作として、すなわち脳の一部あるいは全体に持続性のてんかん発作発射が出現している時期に精神症状が出現する場合で、単純部分発作(精神発作)、複雑部分発作重積状態、欠神発作重積状態などがこれに属する。

もうろう状態(意識障害、失見当識、健忘などを主徴とする状態)には、発作(複雑部分発作)として出現する発作性もうろう状態 ictal confusion と、非発作性もうろう状態(発作後もうろう状態 postictal confusion など)とがある。発作として起こる精神障害は、ふつうは狭義の精神病状態には含まれない。

2) 挿間性精神障害 psychotic episode

数時間ないし数週に及ぶ一過性精神障害で、ランドルト Landolt H(1964)はこれを、

①精神病性挿間症

- i) 発作後もうろう状態(222頁)
- ii) 小発作重積(226頁)
- iii) その他の器質的色彩をもつもうろう状態
- iv) 活発な症状を示す精神病性もうろう状態(脳波強制正常化を伴う)

②てんかん性不機嫌状態(脳波強制正常化を伴う)

のように分類している。

活発な精神症状を示す精神病性挿間症 productive psychotic episodes は、種々の程度の意識障害の背景の上に、幻覚妄想状態、緊張症候群、躁・うつ状態、意識狭縮、不穏、興奮、解離性障害(ヒステリー)類似状態などの精神症状が出現するものである。これは発作後に出現することが多く、発作後精神病 postictal psychosis とよばれている。脳波には強制正常化 forced normalization(ランドルト Landolt H, 1953)、すなわち精神症状が出現する時期に、かえって脳波上てんかん性突発波が消失して規則的な α 波が出現し脳波が正常化する状態がみられる場合がある。精神症状と脳波異常やてんかん発作が交代して出現するので、交代性精神病 alternative psychosis とよばれる。

強制正常化は、ある脳部位のてんかん性活動に対し、ほかのより正常な脳部位がこれに拮抗し病的活動を抑制して正常化しようとし、過剰な反応を起こした結果であると考えられ、脳波は正常化するが、過剰な反応を起こした脳組織活動の結果、精神症状が出現すると考えられた。脳波の強制正常化と精神症状出現は抗てんかん薬治療の途中に出現することもある。この種の症例の治療には、臨床発作を抑制するが精神病状態を惹起することの少ない抗てんかん薬(例えば carbamazepine)が適している。また、必要に応じて抗精神病薬を追加する。

てんかん性不機嫌状態 epileptic dysphoric episode, *epileptische Verstimmung* も挿間性精神障害の一つで、意識障害はほとんど目立たず、易刺激性、抑うつなどの不機嫌状態が一定期間持続する。てんかん患者にうつ状態がみられることが多い。側頭葉てんかんで多いとされている。いわゆる内因性うつ病と比べて、情動不安定や、不機嫌状態として表れることが多い。

3) 偽発作(心因性非てんかん性発作、解離性発作)

外見上はてんかん発作と紛らわしいが、てんかん発作ではなく、心因性の解離発作(転換発作)である発作をいう。てんかんでない人にも起こることもあるが、てんかん患者に本来のてんかん発作のほかにも合併して起こることも多く、区別が付きにくいことが少なくない。発作の種類は、けいれん発作、転倒発作、もうろう状態など様々である。解離性発作との鑑別表(表7-8, 290頁)に示したように、発作の形態が典型的でなく、大げさで、発作中にも完全に意識を消失することは少ない。持続時間はてんかん発作では全般発作は1分前後、

複雑部分発作でも1~3分であるが、偽発作では長く数分~数時間の場合もある。偽発作では、発作で外傷を受けたり失禁したりすることは少なく、発作時脳波にはてんかん性異常波や発作後徐波化はみられない。偽発作には発作によって周囲の関心を集めるといふ二次利得があり、一種の防衛反応である。

4) 慢性精神障害

てんかん患者が示す慢性精神障害には器質脳障害による記憶障害、認知症などのほか、幻覚、妄想などの統合失調症様症状を持続性に示す狭義のてんかん精神病がある。

E てんかんの経過・予後

てんかんの経過・予後については、①てんかん発作の予後、②精神症状(知能障害、人格特徴、精神病症状)の予後、③社会生活の予後、④生命の予後などを考える必要がある。

● てんかん発作の予後

薬物療法が発達する以前の時代のてんかん発作の自然治癒率は2~10%と報告されており、薬物療法が行われるようになってからのわが国での報告では7.8%(内村祐之ら, 1952), 13%(笠松章ら, 1968)などの報告がある。薬物療法による発作完全抑制率は22%(内村ら), 46%(福島裕ら, 1969)などの報告がある。わが国での多施設調査(大熊輝雄, 熊代永ら, 1979)では、発病後10年経過群では56%であった。薬物療法の発達によりてんかん発作の予後は次第に改善されつつあり(表6-16)、最近では全てのてんかんの約70%で発作は抑制され、特筆すべきは、60%以上の患者で抗てんかん薬単剤治療により、発作は抑制される。

てんかん発作の経過、予後に関係する因子のうち最も影響が大きいのは病因(特発性か症候性・器質性か)と臨床発作型である。一般に特発性てんかんは予後が良く、脳に損傷をもつ症候性てんかんは予後が不良である。臨床発作型(表6-16)では、部分発作よりも全般発作の方が予後が良い。全般発作のうちでは定型欠神発作が最も予後が良く、治療による発作消失率は70~80%で、強直間代発作がこれにつき60~70%である。複雑部分発作に

表6-16 てんかんの発作および社会適応の予後

臨床類型	発作完全消失率	社会適応正常率
I. 部分発作	57%	71%
A. 要素部分発作	60	70
B. 複雑部分発作	61	75
C. 二次全般化部分発作	39	63
II. 全般発作	65	71
1. a. 単純欠神発作	68	87
2. b. 複雑欠神発作	65	75
6. 強直間代発作(-)*	69	85
強直間代発作(+)*	67	63
3. 小児けいれん(ウエスト症候群)	51	30
7. レンノックス・ガストー症候群	37	22
2, 4, 5. その他	51	44
III+IV. 一側発作, 一側優勢発作など	55	70
V. 強直間代発作を伴うもの	37	63
1. 要素部分発作	42	58
2. 複雑部分発作	30	61
3. 単純欠神発作	50	75
4. その他	40	67

*強直間代発作(-)は外因なし, (+)は外因あり。

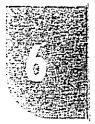
強直間代発作を伴う症例の予後は不良である(表6-16)。また症候性全般てんかん、例えばウエスト症候群、レンノックス・ガストー症候群は予後が最も不良で、発作消失率は30%前後である。

脳波を経過を追って縦断的に検査し、これと発作頻度の変化との関係を見ると、70%前後の症例では発作が減少するにつれて脳波所見が改善され、両者の間に並行関係が認められるので、縦断的脳波検査は予後判定にある程度役立つ。

● てんかんの知能障害、生命の予後

ウエスト症候群、レンノックス・ガストー症候群などでは脳に重篤な損傷をもつ症例が多く、重篤な知能障害を伴う可能性が高い。一方、脳に明瞭な損傷をもたない特発性てんかんでは、知能が低下する危険は低い。

生命の予後で重要なのは、発作が直接原因になっている死亡と自殺である。発作に直接起因する死亡では発作重積状態による死亡、事故死(溺死、墜落死など)などがあり、また原因不明の突然死



(SUDEP)も多い。自殺は側頭葉てんかんの患者に多いとされ、また抑うつ性不機嫌状態や挿間性精神障害時に多いといわれる。抗てんかん薬使用に伴う自殺関連行動の増加に注意が必要とされている。

F 診断

臨床的観察

てんかんの診断については、まずその患者がもっている平素のてんかん発作 habitual seizures の確認が第一である。欠神発作などは患者に過呼吸をさせて誘発し直接に観察できるが、強直間代発作をはじめ大多数の発作は直接に観察できないことが多いので、発作時の体験を患者本人から聞くほか、家族などからも発作時の様子を詳しく聴取する。強直間代発作に運動性、感覚性などの単純部分発作(いわゆる前兆)が先行しているかどうかを本人や家族に聞くことは、部分発作か全般発作かの診断に役立つ。発作回数、発作が起こる時期(覚醒状態では朝起床時か日中か、夕方か睡眠時か)、発作の起こり方(散発、群発、シリーズ形成など)、月経、過労、睡眠不足、飲酒、その他誘因の有無も調べる。発作症状だけでなく、前駆期、精神症状、知能障害、神経学的症状なども調べる。

特発性てんかんか症候性てんかんの診断は、既往歴における周生期障害、乳幼児期の脳疾患、外傷、現在症における神経学的症状、知能障害などがあれば症候性てんかんに疑い、脳の器質疾患の既往がなく、てんかんの遺伝負因の既往などがあれば特発性てんかんの可能性がある。

脳波

脳波に突発性異常を反復して証明できれば、てんかんの診断に有力な根拠になる。脳波異常だけで臨床発作が存在しない症例はてんかんとは診断しない。脳波所見から部分てんかん、全般てんかんの鑑別や、病気の重症度もある程度診断できる。発作時脳波記録が得られれば、より有効な情報となる。

てんかんの画像診断

画像診断の進歩により、てんかんの診断も著しく進歩し、難治てんかんに対するてんかん外科治療の機会も増加している。

MRIによって脳のグリオシスの状態が詳細に観察できるようになり、特に海馬を中心とする内側側頭葉の硬化や、限局性皮質形成異常(皮質異所性変化、神経細胞遊走障害)、脳異所組織(先天性腫瘍、血管腫)、癥痕脳回 ulegyria などの検出は、外科的治療(焦点切除、軟膜下多切術など)の適応や手術範囲を決定する上で重要である(430頁参照)。

SPECT, PETによる機能的画像診断は、特に発作時と発作間欠期の脳機能状態の診断に有用である。一般に焦点部

位の脳血流や脳代謝は、発作間欠期には焦点周囲の比較的広い範囲で低下し、発作中には増加する(図5-4)。

鑑別診断としては、現在進行中の脳疾患(脳腫瘍など)を見逃さないことが必要であり、脳波検査のほか必要に応じてX線CT, MRI検査を行うとよい。けいれんを起こす全身疾患(低血糖発作など)、解離性障害(ヒステリー)など心因疾患との鑑別(表7-8, 290頁)も必要である。

G 治療

てんかんの治療にあたっては、てんかんの発作の抑制がまず第1の目的になるが、それだけではなく、患者の社会生活の諸問題を含めた包括的な治療が必要である。てんかんの治療は薬物治療と外科治療、併存障害の治療、そして生活指導とリハビリテーションに大別される。

一般的生活指導

てんかん発作は過労や睡眠不足のときに発生しやすいので、これらを避け規則的な生活を送るようにはさせる。飲酒も発作を誘発しやすい。

日常生活においては、過激な運動はなるべく避けるが、水泳その他のスポーツを一律に禁止することは本人を精神的に萎縮させることになるので、主治医と相談して運動の可否や許容程度を決めるのがよい。

職業の選択は、万一発作が起こった場合に自分自身または他者に危険を及ぼすような職業、例えば高所での作業、火気その他危険物を扱う仕事、交通機関の運転職などは避けた方がよい。いずれにしても発作の状況に応じて主治医とよく相談して決定される。

てんかん患者の結婚は、すべてのてんかんが遺伝性疾患であるとの社会の偏見が強いため、子孫にてんかんが出現するのではないかと理由で困難に遭遇することが多かった。特発性全般てんかんでは、その近親者におけるてんかんの出現率が一般人口のそれよりも高いことは事実であるが、これは外因が関与する部分発作や、症候性てんかんにはあてはまらない。結局、個々の症例ごとに医師がてんかんの成因や症状、遺伝の危険率などについての客観的知識を当事者に与え、よく相談して決めるほかはない。

てんかん患者の自動車運転免許については、各国によって制限の程度が異なり、わが国では2002年から相対的欠格扱いになっている。つまり、2年以上意識を失ったり運転に支障を及ぼす発作がない場合、医師の診断により運転が

表6-17 てんかんの主要発作型と抗てんかん薬の選択

	全般発作			部分発作
	強直間代発作	欠神発作	ミオクロニー発作	
第1次選択薬	valproate	valproate	valproate	carbamazepine
第2次選択薬	phenytoin zonisamide phenobarbital clobazam lamotrigine topiramate levetiracetam	etheosuximide lamotrigine	clonazepam levetiracetam	phenytoin zonisamide valproate lamotrigine levetiracetam topiramate gabapentin

可能となった。欧米諸国でも、定期的に服薬していて数ヶ月～1年以上無発作である場合には、職業的運転を除き、自動車運転を許可するという相対的欠格の扱いがなされており、これが世界的趨勢である。

なお、服薬を主治医の指示通りに定期的に履行する (compliance) よう指導することが何よりも大切である。

てんかん患者のための包括的学習プログラムの一つに MOSES (モーゼス) があり、その有用性が実証されている。

② 薬物療法

てんかんの薬物療法には、抗てんかん薬 antiepileptic drugs (AED), anticonvulsants によるてんかん発作の治療と、精神症状に対する薬物療法とがある。

a. 抗てんかん薬

1) 概説

抗てんかん薬の発達を歴史的にみると、最初は臭化ナトリウムが使用されたが、てんかんに対する本格的な薬物療法はフェノバルビタールの使用 (ハウプトマン Hauptmann A, 1912) 以来のことである。その後、フェノバルビタールは副作用として眠気を生じるので、これと類似の構造と抗てんかん作用をもち、眠気を起こしにくいジフェニルヒダントイン (DPH; フェニトイン, PHT) が開発され、さらに各種の抗てんかん薬が開発されて現在に至っている。近年は、わが国でもいわゆる新規抗てんかん薬が使用可能となり、治療効果を上げている。

抗てんかん薬の効果はてんかんの発作型によって異なり、ある薬物は1つの型の発作を改善するが、ほかの発作を増悪させる場合もある。したがって、治療にあたっては発作型を考慮して最も適切な薬物を選択し、その適量を継続的に使用する必要がある。表6-17は、従来の治験や臨床経験に基づいて作られた各発作型に対する適剤選択のための一覧表である。発作抑制が不十分な場合に安易に薬物を併用すること (いわゆる polypharmacy) は、どの薬物が効いているかどうかの判定を困難にし、また薬物の相互作用が複雑になるため好ましくない。最初は単剤で治療を開始し、十分な量を使用して効果が不十分なら他の薬剤に切り換えていく。以後もできるだけ使用する薬物の種類を少なくするように心がける。

最近ではほとんどすべての抗てんかん薬の血中濃度測定が可能になったので、血中濃度測定を行いそれを参考にしながら治療をすすめるのが原則である (治療的薬剤血中濃度測定 therapeutic drug monitoring [TDM])。各抗てんかん薬の有効血中濃度は表6-18に示す通りである。また、半減期が長い薬物は1日1～2回の服薬でも定常的な血中濃度を保つことができる。

2) 抗てんかん薬の種類と適応・副作用

①バルビツール酸誘導体

フェノバルビタールは歴史的に最も古い抗てんかん薬の一つで、全般発作、部分発作にわたって強い抗けいれん作用を示すが、複雑部分発作や欠神発作に対する効果は低い。副作用として、眠気が起こり、長期連用すると精神活動が



表6-18-1 抗てんかん薬の構造、用量と主な副作用（その1）

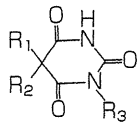
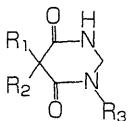
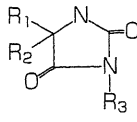
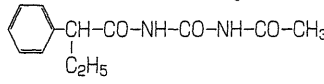
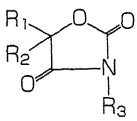
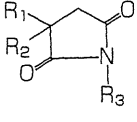
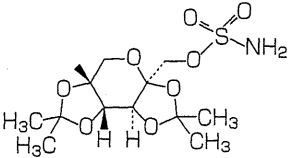
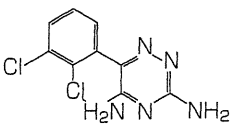
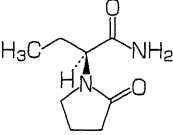
分類および化学構造	一般名	有効発作型	用量	主な副作用	血中濃度半減期(時間)	有効血中濃度(μg/ml)
バルビツール酸誘導体 barbiturates  R_1 C ₆ H ₅ R_2 C ₂ H ₅ R_3 H	phenobarbital	強直間代(+)	30~200 mg [注射] 1回 50~200 mg 皮下, 筋	眠気, 発疹, 複視	成人 50~120 小児 40~70	10~30
6員環誘導体  R_1 C ₆ H ₅ R_2 C ₂ H ₅ R_3 H	primidone	強直間代(+)	250~2,000 mg	眠気, めまい, 悪心, 発疹	成人 6~18	5~10
ヒダントイン誘導体 hydantoin  R_1 C ₆ H ₅ R_2 C ₆ H ₅ R_3 H R_1 C ₆ H ₅ R_2 H R_3 C ₂ H ₅	phenytoin ethotoin	強直間代(++) 複雑部分(++) レンノックス・ガスター(+) 複雑部分(+)	200~300 mg [注射] 125~250 mg 静 1,000~3,000 mg	発疹, 失調, 眼振, 複視, 歯肉過形成, 多毛, 顆粒球減少症 発疹	成人 10~60 小児 18~22	3~20
アセチル尿素誘導体 (直鎖系化合物)  R_3 H	acetylpheneturide	複雑部分(+)	600~1,200 mg	眠気, ふらつき, 頭重, 発疹		
オキサゾリジン・ダイオン oxazolidinediones  R_1 CH ₃ R_2 CH ₃ R_3 CH ₃	trimethadione	欠神(++)	1,000~2,000 mg	羞明, しゃっくり, 悪心, 顆粒球減少症, 催奇形性		
サクシニミド類 succinimides  R_1 C ₂ H ₅ R_2 CH ₃ R_3 H	ethosuximide	欠神(++)	450~1,000 mg 小児 150~600 mg	胃腸障害, 不眠, 発疹, しゃっくり	成人 20~60 小児 30	40~100

表6-18-3 抗てんかん薬の構造、用量と主な副作用（その3）

分類および化学構造	一般名	有効発作型	用量	主な副作用	血中濃度半減期(時間)	有効血中濃度($\mu\text{g/ml}$)
その他 	topiramate	複雑部分(++) 強直間代(++)	200~600mg		20~33	5~20
	lamotrigine	複雑部分(++) 強直間代(++) レンノックス・ガストー(+)	バルプロ酸ナトリウム併用の場合 100~200mg バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合 200~400mg		バルプロ酸ナトリウム併用の場合 30~90 バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合 8~20	2.5~15
	levetiracetam	複雑部分(++) 強直間代(++) ミオクロニー(+)	1000~3000mg		5~11	8~26

遅鈍化することがある。プリミドンは構造としては desoxyphenobarbital で、フェノバルビタール同様に適応は広く、副作用は少なく、また使用量はフェノバルビタールの2~3倍(1日量0.3~1.0g)で薬量の幅が広く使いやすい。これらバルビタール酸誘導体に共通した副作用には眠気のほか、まれに皮膚発疹、白血球減少症などがある。催奇形性が比較的少ないとされ、かつては妊娠の可能性のある場合にバルプロ酸などをフェノバルビタールに切り換える場合があった。

②ヒダントイン誘導体

表6-18に示すように、バルビタール酸核(6員環)の一部を変え5員環にしたものがヒダントイン類であり、ヒダントイン類のうち、フェニトイン(ジフェニルヒダントイン, DPH)はカルバマゼピン、バルプロ酸、ゾニサミドなどが開発されるまでは最も使用頻度の高い抗てんかん薬であった。全般発作、部分発作に対して強い抗けいれん作用をもち(表6-18)、複雑部分発作にもかなり有効であり、適応範囲は広いが、欠神発作には効果がない。副作用としてはまれに発疹がある。過量投与(血中濃度20 $\mu\text{g/ml}$ 以上)により、急性症状として眼振、複視、失調、嗜眠などが現れ、慢性症状として小脳症状が出現することがあり、病理組織学的

には小脳のプルキンエ細胞の脱落とグリア細胞の増殖が起こる。

長期使用時の副作用としては肉肉肥厚、多毛症などがみられることが多い。

③オキサゾリジン誘導体

オキサゾリジン類、サクシミド類はヒダントイン類に似た核環をもつ。

トリメタジオン trimethadione は定型欠神発作に対してすぐれた効果をもつが、全般性強直間代発作はかえって悪化させる場合もある。妊婦が服薬した場合の催奇形性が高い。最近ほとんど使用されない。

④サクシミド誘導体

オキサゾリジンに続いて類縁の5員環として開発された。そのうちエトサクシミド ethosuximide は、定型欠神発作、非定型欠神、ミオクロニー発作に有効である。特発性全般てんかんや小児の症候性全般てんかんに用いられる。副作用には胃腸障害、頭痛、発疹、白血球減少症などがある。

⑤ジベンズアゼピン誘導体

これは、フェノチアジン系あるいはこれに類似の抗精神病薬に従来の抗てんかん薬がもつ構造を付加し、向精神作

用と抗てんかん作用の両者をもつ薬物を作ろうとする努力の結果開発された薬物である。カルバマゼピン carbamazepine は抗うつ薬イミプラミンに似た構造をもち、複雑部分発作、強直間代発作、そのほか広い適応をもち、特に部分発作には第1選択薬として使用される。良性小児部分てんかん(BECT, 218頁)にも有効である。本薬には気分安定化作用があり、てんかんに伴う精神症状の改善に役立つ。強制正常化を伴う精神病性挿間症にも有効である(228頁)。また本薬は感情障害に対しても、炭酸リチウムに似た躁状態改善作用、躁うつ病相予防効果をもち(398, 494頁)、また三叉神経痛に対して有効である。用量は1日600~1,200mg、副作用としては眠気、めまい感、発疹、一過性白血球減少症などがある。

⑥バルプロ酸系

バルプロ酸ナトリウム sodium valproate は従来の抗てんかん薬と異なり、直鎖低級脂肪酸である。特発性全般てんかんに有効であり、定型欠神発作、強直間代発作、ミオクローニー発作などに第1選択薬として用いられるが、そのほか単純・複雑部分発作、脱力発作など広い適応をもつ。バルプロ酸の抗てんかん作用の機序は、抑制性神経伝達物質であるGABA系への促進作用によるものと考えられている。副作用は眠気、発疹、肝障害、高アンモニア血症などであるが、軽度である。なお、バルプロ酸ナトリウムもカルバマゼピンと同様に気分安定化傾向があり、躁状態改善、双極性障害の病相予防効果を示す。

⑦ベンゾジアゼピン誘導体

ベンゾジアゼピン benzodiazepine 系薬物は抗不安薬として開発されてきたが、同時に抗てんかん作用をもつ。特にニトラゼパム nitrazepam は、睡眠薬として開発され広く使用されているが、強い抗てんかん作用をもち、難治性てんかん、特にレンノックス・ガストー症候群に有効である。ベンゾジアゼピン誘導体の抗てんかん作用の機序も、GABAの作用を増強することにある(500頁, 治療学)。用量は2~10mg前後である。副作用は、過量投与により眠気、めまい、失調などが起こり、一部の症例では抑制欠如、不穏がみられることがある。クロナゼパム clonazepam もニトラゼパムと同等あるいはそれよりやや強い抗てんかん作用をもつ。特にミオクローニー発作に有効である。

クロバザム clobazam は従来の抗てんかん薬に付加的に使用して、部分発作、全般発作ともに有効である。

ジアゼパム diazepam は、ニトラゼパムよりも代謝、排泄が遅く、その静脈注射は、てんかん発作重積状態に対して効果を示す(235, 503頁参照)。

⑧スルフォアミド誘導体

アセタゾラマイドは、同じく抗てんかん作用をもつスルチアム sulthiamine とともに炭酸脱水素酵素阻害薬で、難治例に付加剤として使用する。ゾニサミド zonisamide は複雑部分発作、単純部分発作、二次性全般化発作などに使用されている(表6-17)が、副作用として尿路結石や精神症状に

注意が必要である。

⑨その他

ガバペンチン gabapentin はGABAと類似の構造をもち、GABAと異なり血液—脳関門を通過するが、GABA受容体は賦活せず、電位依存性カルシウムチャンネルに働いてカルシウムの流入を抑制し興奮性神経伝達物質の遊離を抑制すること、脳内GABA量増加とGABAトランスポーターを活性化することなどによって奏効するものと推定される。副作用、相互作用が少なく、高齢者にも使いやすい。

トピラマート topiramate は、電位依存性ナトリウムチャンネルの抑制、電位依存性L型カルシウムチャンネルの抑制、AMP/カイン酸型グルタミン酸受容体の抑制、GABA_A受容体の活性化、炭酸脱水素阻害作用など幅広い作用機序により発作抑制効果を示す。複雑部分発作、強直間代発作にも有効であるが、時に認知機能に対する副作用が出現する。

ラモトリギン lamotrigine は、電位依存性ナトリウムチャンネルの抑制、グルタミン酸受容体の抑制などの作用機序をもつ。部分発作のみでなく、レンノックス・ガストー症候群の全般発作に対する適応も有する。催奇形性が低く、忍容性の高い薬物であるが、使用初期の薬疹の出現率が高く、使用量から開始、漸増する厳密なプロトコールがある。双極性障害の気分エピソードの再発抑制に対する適応も有している。バルプロ酸と併用すると血中濃度が約2倍になるため、注意が必要である。

レベチラセタム levetiracetam は、シナプス小胞のタンパク2Aへの結合により神経伝達物質の放出を抑制するという、他の抗てんかん薬にはない作用機序を有する。部分発作、強直間代発作のほか、ミオクローニー発作にも有効である。忍容性が高く、薬物相互作用が少ないため、高齢者や合併症のある患者にも使いやすい。

3) 抗てんかん薬の催奇形性

てんかんは若年期に発病することが多く、患者は長期間にわたって抗てんかん薬を服用するので、妊娠の可能性のある女性の場合には催奇形性に注意する必要がある。

薬物の種類による催奇形性を検討するために、単剤治療を行った母親から出生した児における奇形発生率をみると(Kaneko S, et al. 1999)、プリミドン14.3%(出生児総数35)、バルプロ酸11.1%(81)、フェニトイン9.1%(132)、カルバマゼピン5.7%(158)、フェノバルビタール5.1%(79)であった。妊娠の可能性がある場合には可能な限り単剤、低用量を目指す。また、奇形発生率が低い薬物、例えばかつてはフェノバルビタール、近年はラモトリギンが推奨される。

バルプロ酸を高用量で用いると、二分脊椎などの奇形発生率が高くなる。発生しやすい奇形は唇裂・口蓋裂、先天性心奇形、骨系統の異常などである。

b. てんかん発作重積状態に対する治療

現在最も使用される方法は、ジアゼパムを1回5~10mg ゆっくりと静注する方法である。そのほ



かフェニトインの点滴静注，ミダゾラム静注，フェノバルビタール筋注なども有効である。注射が困難な場合などにはジアゼパムや抱水クロラルの注腸を行うこともある。

③ てんかんの精神症状の治療

てんかん精神障害のうち挿間性精神障害に対しては，抗てんかん薬とともに向精神薬を併用するのが原則である。抗てんかん薬ではカルバマゼピンやバルプロ酸がしばしば用いられる。抗不安薬も情動安定化に有効な場合が多いが，ときにかえって多動，不穏などを起こすことがある。幻覚，妄想などに対しては非定型抗精神病薬（リスペリドンなど），ブチロフェノン系薬物（ハロペリドールなど）がよい。

④ てんかんの外科的療法

a. 切除術

てんかんの治療は抗てんかん薬療法が中心であるが，抗てんかん薬が奏効しない難治例では外科的療法が適応となる場合もある。外科療法の中で最も早くから行われてきたのはてんかん性原焦点を切除する方法であり，特に内側側頭葉てんかんに対する側頭葉切除術である。初期には側頭極から5～7cmの範囲の側頭葉を内側構造を含めて大きく切除する側頭葉切除術が行われたが，最近では側頭葉内側構造の海馬，扁桃体を選択的に切除する方法が行われている。

内側側頭葉てんかんの手術療法の適応は，薬物抵抗性の発作があること，脳波上発作時に一側優位の側頭前部あるいは蝶形骨誘導でてんかん性異常波を認めること，神経画像上一側側頭葉内側部に構造異常を認めること，必要があれば，頭蓋内脳波記録で海馬，扁桃体などに起源をもつ発作が記録されることなどである。手術は両側性に行うと記憶障害を起こすので，一側に限る。手術成績は発作消失が70～80%程度である。

b. 神経線維連絡遮断術

てんかん原性焦点を切除する方法は，焦点が広範囲に分散する場合や，焦点が運動野や言語野などのessential areaに及んでいるときには行うことができない。そこで，皮質の神経細胞間の連絡織

維を切断しててんかん波の発生・伝播を遮断する方法が工夫された。そのうち広く行われているのは，軟膜下皮質多切術 multiple subpial transaction (MST)と脳梁離断術である。

MSTは，一定範囲の大脳皮質を対象に，軟膜の下で，皮質内を水平方向に走っている神経線維に対して，垂直方向に4～5mmの間隔で格子状に切断を加える方法である。この方法により，皮質機能にほとんど障害を与えることなく，てんかん発作抑制効果を得ることができると考えられている。

脳梁離断術は，一側大脳皮質のてんかん原性焦点から発作波が両側半球に全般化する場合に，てんかん波は他側半球には脳梁を通して伝播して最終的に全般化するとの考えから，脳梁線維を切断することによって全般化を防ごうとする手術である。小児の難治性てんかんで，両側同期性の棘・徐波複合を示し，脱力，転倒などの発作を示す症例（レンノックス・ガストー症候群など）の発作抑制に有効である。

⑤ てんかんの医療体系

てんかんの治療は可能な限り外来通院で行うことが望ましいが，診断が難しく詳細な検査を要する例，発作が重篤な例，精神障害が高度な場合には，入院して治療を行う必要がある。てんかん専門病院としては，1867年ドイツに設立されたベートルBethelてんかんセンターが有名であるが，最近では世界各国でてんかんセンターが設立されている。わが国でも静岡，東京，新潟などにてんかんセンターが設立されている。

そのほか，てんかんの研究や治療のための国際組織として専門家集団としての「国際抗てんかん連盟」International League Against Epilepsy (ILAE)，てんかん患者，家族，一般市民を中心とする「国際てんかん協会」International Bureau For Epilepsy (IBE)などが設立されており，わが国でもそれぞれに対応するてんかん学会，てんかん協会があり，てんかんの研究や治療を推進するための活動を行っている。

H その他の発作性に出現する症状

① 失神 syncope, fainting, Ohnmacht

失神とは，一過性の脳血行障害や脳無酸素症 anoxiaによる短時間の意識消失と運動機能消失をいう。同じく意識消失でも昏睡は持続時間が長いものをいい，失神は数秒ないし数十分程度の比較的短時間のものをいう。ちなみにてんかんの定型欠神発作 typical absence では意識は消失するが，

運動機能は保たれ立位を保つことができるが、失神では運動機能も失われるので患者は倒れる。

失神発作は原因により次のように分類される。

a. 起立性低血圧による失神

起立性低血圧 orthostatic hypotension (体位性失神 postural hypotension) は、いわゆる「立ちくらみ」で、坐位や臥位から急に立位をとるときに、正常者では血圧低下を防ぐために頸動脈および大動脈壁にある圧受容器を介する血圧調節機序が働くが、この調節機序が不十分であると血圧が急激に下降し脳が虚血状態になり、最高血圧が70 mmHg 以下になると失神発作が起こる。前駆症状として顔面蒼白、嘔気、発汗、眼前暗黒感などが生じ、次いで意識を消失して倒れる。前駆症状、特に眼前暗黒感は、てんかん発作にはみられないので鑑別に役立つ。

慢性反復性の特発起立性低血圧は起立性低血圧、無汗、陰萎の3症状をもち、交感神経機能障害によると考えられている。交感神経系の広汎な退行変性によって特発起立性低血圧が生じるものは、シャイ・ドレーガー Shy-Drager 症候群とよばれる。

b. 血管迷走神経性失神 vasovagal syncope

血液や手術を見たり、注射や抜歯で疼痛を感じたり、強い恐怖、不快の感情を伴う感覚刺激にさらされたときに起こる低血圧による失神で、一般に「脳貧血」とよばれている。これは上位中枢からの刺激が延髄の血管運動中枢の活動を抑制し、迷走神経機能が高まるので末梢血管拡張と心拍緩徐化が起こり、血圧が下降して失神が起こるもので、症状は起立性低血圧とほぼ同様である。排尿時に失神発作を起こす特殊な型に排尿失神 micturition syncope があり、これは飲酒に関係があることが多い。発生機序は、膀胱が充満しているときには末梢血管が収縮し血圧が上昇しているが、排尿により急激に膀胱内圧が低下して末梢血管収縮が中止すると血圧が下降し、この際ほかにも循環を妨げる要因(飲酒、立位など)があると急激な低血圧が起こり、失神が生じる。

c. 頸動脈洞症候群 carotid sinus syndrome の際の失神

頸動脈洞神経が過敏なため、首の屈伸、回転、カラーによる圧迫など頸動脈洞の軽い圧迫によって失神を起こすものである。頸動脈洞を試験的に圧迫(ツェルマック・ヘリング Czermak-Hering 試験)することにより失神を再現することができる。

d. 心疾患による失神 cardiac syncope および胸腔内圧上昇による失神

心疾患の際には脳循環障害により失神が起こることがあり、代表的なものは Adams-Stokes 症候群によるものである。胸腔内圧上昇による失神は、発作性の咳のあとに起こる咳嗽失神 cough syncope など、慢性気管支炎、閉塞性肺気腫などの際に起こる。幼児にみられる泣き入りひきつ

け breath-holding spells もこれに似た機序による。

e. 脳血管障害による失神

頸部を通り脳に至る動脈の部分的あるいは完全な閉塞がある場合に起こる。例えば脈なし病などの際の総頸動脈・椎骨動脈の狭窄、動脈硬化による椎骨動脈・脳底動脈の閉塞などの場合に、急激に運動すると血液の身体還流量が増し脳還流量が減少し、頸部の捻転運動などによって狭窄した動脈がさらに圧迫されたりすると、脳虚血による失神が起こる。

一般に失神発作の際には、脳波には最初高振幅徐波が連続的に出現し、ついで脳波は平坦化するが、棘波、棘・徐波などの突発性異常波は出現しない。

② 頭痛

頭痛には原疾患の症状の一つとして起こるものと、はっきりした原疾患がなく慢性に出没し、頭痛そのものが治療の対象になるものがある。

頭痛の分類には従来は国際頭痛学会による国際分類(1988)が使用されてきたが、2004年に国際頭痛分類第2版 International Classification of Headache Disorders 2nd Edition (ICHD-II, 表6-19)が作成された。これはWHOの国際疾病分類神経疾患群(ICD-10NA)に対応するように作成されており、従来の原因別分類とは異なり頭痛の症候に基づいた分類である。

ICHD-IIでは、頭痛は一次性頭痛 primary headache、二次性頭痛 secondary headache および頭部・顔面の神経痛に分けられている。一次性頭痛は機能的頭痛あるいは慢性頭痛ともよばれるもので、片頭痛 migraine、緊張型頭痛 tension-type headache、群発頭痛 cluster headache、その他の一次性頭痛がある。二次性頭痛は器質性疾患に起因する頭痛で、原因疾患は外傷など8項目に大別されている。ICHD-IIでは片頭痛と群発頭痛をまとめた血管性頭痛という総称が廃止され(原因を考えた呼称であるので)、群発頭痛を片頭痛から独立させ、各頭痛タイプに詳細な診断基準が示されている。

片頭痛は前兆のない片頭痛、前兆のある片頭痛、その他に分類されている。片頭痛(前兆のない)の診断基準を要約すると、エピソード的に起こり、片側性、拍動性、悪心・嘔吐を伴うことなどである。前兆は典型的な前兆とその他に分けられ、典型的な前兆は視覚性前兆あるいは感覚性前兆(しびれ



表6-19 国際頭痛分類2004 (ICHD-II)

- | |
|--|
| I. 一次性頭痛 |
| 1. 片頭痛 |
| 2. 緊張性頭痛 |
| 3. 群発頭痛とほかの三叉神経・自律神経性頭痛 |
| 4. その他の一次性頭痛 |
| II. 二次性頭痛 |
| 5. 頭頸部外傷による頭痛 |
| 6. 頭頸部血管障害による頭痛 |
| 7. 非血管性頭蓋内疾患による頭痛 |
| 8. 物質またはその離脱による頭痛 |
| 9. 感染による頭痛 |
| 10. 恒常性の障害による頭痛 |
| 11. 頭蓋, 頸部, 眼, 耳鼻, 副鼻腔, 歯, 口腔などによる頭痛・顔面痛 |
| 12. 精神科的頭痛 |
| III. 頭部神経痛, 中枢性顔面痛, その他 |
| 13. 頭部神経痛, 中枢性顔面痛 |
| 14. その他 |

感, 失語など)で, 視覚性前兆では閃輝性模様(閃輝暗点)に引き続き視覚欠損が拡大・進展し, 皮質の拡張性抑圧 spreading depression によると考えられている。前兆が運動麻痺のときには片麻痺性片頭痛(例えば眼筋麻痺性片頭痛 ophthalmoplegic migraine)とよぶ。頻回に起こる(1カ月の半分以上)ものを慢性片頭痛という。片頭痛の病態は, 頭蓋内血管周囲の神経が痛みに敏感になり, 感作 sensitize された状態と考えられている。

緊張型頭痛は従来の筋収縮性頭痛 muscle contraction headache を含むより広い範囲の頭痛である。片頭痛と並んで頻度が高い。頭痛は発作性ではなく持続性で, 痛みは軽度ないし中等度, 非拍動性, 両側性, 圧迫感, 締め付けられる感じなどの特徴をもつ。頭重感, 肩こりなどを伴い, 部位は後頭下部, 前頭部, 側頭部などで, その部位に圧痛を認める。心身のストレスで悪化し, 一日のうちでは午後に悪化することが多い。精神的緊張が続くと頭蓋筋に持続的収縮が起こり, 筋が乏血状態になり, 乳酸, ブラディキニン, セロトニン, その他の物質が蓄積されて筋肉痛が起こり, これが頭痛として感じられるものと考えられる。

群発頭痛では, きわめて強い痛みが一側の眼窩部, 眼窩上部とあるいは側頭部に15分~3時間続き, 頭痛発作中に頭痛側にだけ結膜充血・流涙,

鼻閉・鼻汁, 眼瞼浮腫, 縮瞳・眼瞼下垂などが起こる。眼窩部ではげしい痛みが三叉神経第1枝から脳幹部に入ったのち反射弓を作り, 副交感神経を介して結膜充血, 縮瞳などを起こすと説明される。

二次性頭痛のうち頭頸部血管障害による頭痛は, くも膜下出血, 脳内出血, 頭蓋内出血, 脳動脈瘤, 動脈炎, 静脈炎などによる。くも膜下出血の際のはげしい頭痛は血液から遊離される痛み物質の刺激によるとされており, 髄膜刺激症状を伴う。脳腫瘍などの頭蓋内占居性病変や髄膜炎などに伴う頭痛は, 非血管性頭蓋内疾患による頭痛に分類される。脳腫瘍, 頭蓋内血腫, 腰椎穿刺などの際の頭痛は従来牽引性頭痛 traction headache とよばれ, 頭蓋内主幹動静脈, 脳神経など痛覚を感じる領域が牽引あるいは圧迫されるために生じるもので, 頭を振り動かすと増悪する。頭蓋, 頸部, 眼, 耳鼻, 副鼻腔, 歯, 口腔疾患に伴う頭痛は, 大部分は三叉神経を介する投射痛 referred pain としての頭痛である。

精神科的頭痛と分類されているものには, ほかの疾患にもみられる緊張型頭痛を除くと, 解離性(転換性, 心因性)疼痛(293頁), 心気障害 hypochondriacal disorder(292頁), 持続性身体表現性疼痛障害 persistent somatoform pain disorder(293頁)などとしての頭痛がある。不安, 抑うつ状態などでも頭痛がみられる。てんかんでも頭痛がみられることがある。

定型的片頭痛にはてんかん性脳波異常はみられないのがふつうである。脳波異常を伴う片頭痛は律動異常片頭痛 dysrhythmic migraine とよばれる。

片頭痛に対しては従来は ergotamine 剤が使用されたが, 最近では 5HT_{1B}, 5HT_{1D} に選択的に高い親和性をもち血管を収縮させるトリプタン系薬剤(スマトリプタン)の内服薬, 点鼻薬が主に使用される。緊張型頭痛にはベンゾジアゼピン系の抗不安薬が筋弛緩作用を同時にもつ点で有効である。

③ めまい

めまいのうち真性めまい vertigo は, 回転感, 昇降感, 傾斜感など比較的はっきりした運動覚や位置覚の異常を伴う

もので、これに対して仮性めまいあるいはめまい感 dizziness, giddiness は、立ちくらみ、眼前暗黒感、脱力感、軽い失神などを含むものである。めまいは原因により、耳性めまい、頸部に起因するもの、中枢神経疾患に伴うもの、鼻咽喉に

起因するもの、眼科的めまい、全身疾患に伴うもの、精神医学的めまい(解離性障害、心気症、不安神経症)などに分けられるが、詳細は神経耳科学に譲る。

IV アルコール関連精神障害

A 概念

わが国のアルコール消費量は、平成16年には成人人口1人あたり年間8.2リットル(アルコール分100%換算)で、最近ほぼ一定しているが、女性の飲酒習慣の定着に伴う女性アルコール依存症者の増加など、新たな問題が出現している。平成15年度の全国調査によると、「有害な使用に該当するもの(239頁、依存というほどではないが、身体的・精神的に健康に害を及ぼす使用パターン)が男性4.8%、女性0.5%、そのうちアルコール依存症がそれぞれ1.9%、0.1%で、計81万人となっている。

アルコールに関連する精神医学的問題は、本来は薬物依存の一つである。しかしアルコールは社会的に容認されている嗜好品の一つであること(表6-20)、アルコール依存を含むアルコール関連精神障害の出現頻度や社会的重要性がほかの薬物依存の場合よりもはるかに大きいことなどから、アルコール関連精神障害はほかの薬物依存とは別個に扱うのがふつうである。

アルコールに関連する精神医学的問題は、

①急性アルコール中毒、すなわちアルコール飲用時の急性酩酊状態に関する問題

②アルコール慢性使用に伴う問題、すなわちアルコール依存、アルコール精神病などの問題に分けられる。

わが国では、厚生労働省のアルコール中毒診断会議の案(1979)として、表6-21のような分類が提唱されている。これでは、アルコールに関連して生じる精神疾患を総括してアルコール精神疾患(アルコール中毒)とよび、これをその中核症状である「アルコール依存徴候」の有無および関連の程度によって区分している。なお、アルコール中毒という用語が括弧付きで残されているのは、法律などにこの用語がなお使用されていることなど

による。

ICD-10では、F10-F19精神作用物質使用による精神・行動障害の最初に、F10アルコール使用による精神および行動の障害が挙げられている。その臨床状態を特定するために、表6-22(251頁)に示す各精神作用物質それぞれに共通して使用する下位分類(4桁目および5桁目のコード;付表, 512頁)として、①急性中毒、②有害な使用、③依存症候群、④離脱状態、⑤せん妄を伴う離脱状態、⑥精神病性障害、⑦健忘症候群、⑧残遺性および遅発性の精神病性障害などの各状態の有無や性状を記載するようになっている。本書では主にICD-10の項目に従って述べることにする。

DSM-IV-TRでは、いわゆる薬物依存を物質関連障害と総称し、「物質使用障害(依存と乱用)」と「物質誘発性障害」とに大別し、アルコールによるものはアルコール関連障害とよんでいる。後者(アルコール誘発性障害)は従来のアルコール精神病に相当するもので、中毒(急性中毒)、アルコール離脱、離脱せん妄、持続性痴呆、健忘障害、妄想を伴う精神病性障害、中毒せん妄などが含まれる。

アルコール依存は、依存の形式としてはバルビツール酸系薬物依存に似ており、アルコールとバルビツール酸系薬物あるいはベンゾジアゼピンとの間には交叉耐性がある。

アルコール依存については従来はアルコール嗜癖 alcoholic addiction, *Alkoholsucht*, 慢性アルコール中毒 chronic alcoholic intoxication, 慢性アルコール症 chronic alcoholism などの種々の用語が用いられてきたが、これらの用語の概念が不明確であるところから(薬物依存の項, 254頁参照)、現在ではアルコール依存(慢性アルコール症)という用語が一般に使用されるようになった。しかしアルコールは麻薬などとは異なり、その使用が社会的に承認されていて入手が容易であるため、飲酒の量や頻度については正常異常の境界が定めにくい。



第15章

うつ病および不安障害の薬物治療

James M. O'Donnell and Richard C. Shelton

うつ病および不安障害は最も頻度の高い精神疾患であり、いずれも生涯有病率は一般人口の10～15%を上回る。うつ病と不安障害は、1950年代以後に開発されてきた薬物により治療が可能である。より選択的で安全な薬物の発見により、抗うつ薬や抗不安薬は精神科の領域だけでなくプライマリケアを含む他の内科専門領域でも使用されるようになってきた。一般的に使用される抗うつ薬と抗不安薬の大部分は比較的安全であるとはいえ、それらを適切に使用するには、作用機序、薬物動態、可能性のある薬物相互作用、および精神疾患の鑑別診断を明確に理解しておく必要がある。

うつと不安の重なり合う症状が一人の患者に見られるかもしれない。本章で述べられる薬物のいくつかはうつ病にも不安障害にも効果がある。このことは、うつ病と不安障害の病態生理の共通する機序と薬物治療の反応性を示唆している。現在我々がうつと不安の基盤となる病態生理学的機序に関して理解していることの大部分は、精神薬理学的化合物の作用機序(第14章)から推測してきたものである。うつ病と不安障害は、気分、行動、身体機能、および認知の変化などのさまざまな症状からなるが、うつや不安の病態生理学的機序の理解は、抗うつ薬や抗不安薬に感受性と選択性を持って反応する動物モデルの開発の中で進んできた(Cryan and Holmes, 2005; Miller et al., 2010)。最近の研究では、精神疾患に関連するエンドフェノタイプの同定に焦点が当てられてきた。つまり精神疾患の基盤となる病態生理を理解すること、精神疾患を薬理学の対象とすることを旨してきた(Cannon and Keller, 2006)。動物モデルは、薬理学的作用機序を調べた有効性の初期のエビデンスを提供したりするの

に役だが、抗うつ薬と抗不安薬の開発は臨床試験にかかっている。しかし、精神薬理学作用を有する物質が有効性を示せないことはよくあることである。多くの場合、このことはプラセボ効果の大きさと客観的で明確なエンドポイントが欠如していることが原因である。これらの限界にもかかわらず、最近50年間のうつと不安の治療薬の発見と開発における進歩は目を見張るものがある。

うつ病および不安障害の特徴

うつ病の症状

うつ病は一般的に、大うつ病(単極性うつ)か双極性うつ(躁うつ病)に分類される。双極性うつとその治療は第16章で述べられる。単極性うつの生涯有病率は約15%である。女性は男性の2倍の頻度である(Kessler et al., 1994)。うつ病エピソードの特徴は抑うつ気分あるいは悲哀感、悲観的心配、通常活動での興味減退、精神緩徐と集中困難、不眠あるいは過眠、食事と活動パターンの変化による著しい体重減少あるいは体重増加、精神運動性焦燥あるいは制止、罪業感と無価値感、エネルギーとリビドーの減退、および希死念慮が見られ、これらが少なくとも2週間の期間のうちほとんど毎日見られる。患者によっては主訴が身体的疼痛や他の身体症状ということがあり、プライマリケア医が診断するのに困難をきたすこともある。うつ症状はまた甲状腺機能低下症、パーキンソン病、および炎症疾患のような他の疾患から二次的に出現することもある。さらに、うつ病は他の内科疾患(例えば、重篤な外傷、悪性腫瘍、

糖尿病, および心血管疾患, 特に心筋梗塞)を悪化させる (Andrews and Nemeroff, 1994).

うつ病は見逃され治療されていないことが多い (Suominen *et al.*, 1998). このことは, うつ病には関連する自殺のリスクが常に内在することから, 特に懸念されている. 重篤なうつ病患者の約 10 ~ 15% がいずれかの段階で自殺企図を行う (Chen and Dilsaver, 1996). うつ病の症状に気づき, 機を逃さずに治療を行うことが重要である. さらに, 治療への反応を評価し, 最初の薬物で治療を継続するのか, 用量を調整するのか, 追加療法を行うのか, 別の薬物を使用するのか決定しなければならない.

不安の症状

不安障害は一連の症状からなり, 全般性不安障害, 強迫性障害, パニック障害, 外傷後ストレス障害, 分離不安障害, 社交恐怖, 特定の恐怖症, 急性ストレス障害を含む (Atack, 2003). 一般的に, 不安症状が日常の機能を著しく損なう場合, 薬物治療が必要となる. 不安症状はうつ病や他の内科疾患と関連することが多い.

不安は人の正常の情動であり, 心理生物学的側面からすると適応機能として役だっている. しかし, 精神医学においては, 焦点化されない恐怖の感情 (例えば, 全般性不安障害) や不釣り合いな脅威の知覚 (例えば, 特定の恐怖症) は治療を必要とすることが多い. 薬物治療は, 不安エピソードの治療のための急性期薬物投与および緩和されず持続する不安障害のための慢性かつ反復治療がある.

抗うつ薬

Antidepressant Drugs

作用機序 多くの多様な抗うつ薬が大うつ病に対する治療効果の実績を確立している (Millan, 2006). しかし, すべての抗うつ薬はその効果に限界がある. すべてのうつ病患者のうち少なくとも 20% が複数の異なる抗うつ薬を適切な用量で使用しても治療抵抗性であるからである

(Rush *et al.*, 2006). 最もよく使用される薬物は, 第二世代抗うつ薬と呼ばれる, 選択的セロトニン再取り込み阻害薬 selective serotonin-reuptake inhibitors (SSRI) とセロトニン-ノルエピネフリン再取り込み阻害薬 serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRI) である. それらはほとんどの古い薬物 (第一世代抗うつ薬) と比べてより効果が強く, 安全である. 選択的ノルエピネフリン再取り込み阻害薬 (例えば, マプロチリン maprotiline, レボキセチン reboxetine) もまた抗うつ薬として開発されてきた.

モノアミン系では, 伝達物質の再取り込みは神経伝達の終結のための主要な機序である. つまり, 再取り込みを阻害することで神経伝達を促進できるのは, おそらくシナプスからの伝達物質のクリアランスを遅らせ, シナプスにおける伝達物質の残存時間を長くすることによると推定される. 神経伝達を促進することが結果的に適応的变化をもたらす (後述). 再取り込み阻害薬は神経細胞のセロトニン (5-hydroxytryptamine: 5-HT) 輸送体 (SERT) か神経細胞のノルエピネフリン (NE) 輸送体 (NET), あるいはその両方を阻害する (図 15-1). 同様に, モノアミン酸化酵素阻害薬 (MAOI) や三環系抗うつ薬 (TCA) などの第一世代抗うつ薬もモノアミン作動性神経伝達を促進する. つまり, MAO 阻害薬はモノアミン代謝を阻害し分泌顆粒での神経伝達貯蔵を促進することによって, TCA は 5-HT と NE の再取り込みを阻害することによってモノアミン作動性伝達を促進する. 第一世代抗うつ薬は効果があるが, 副作用や薬物, 食品との相互作用があるため, 新規抗うつ薬と比べるとその使用は限定的である. 表 15-1 に広く使用される抗うつ薬の作用をまとめる.

うつ病を治療するために一般的に使用されるすべての薬物は, いずれかのレベルで, セロトニン作動性あるいはノルアドレナリン作動性神経伝達系に対する主要な効果を共有している (Shelton and Lester, 2006). 一般的に, 抗うつ薬はセロトニン作動性あるいはノルアドレナリン作動性神経伝達を促進するが, この効果の性質は長期の治