

平成30年6月25日現在

機関番号：83801

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09851

研究課題名(和文) てんかん外科治療前後のてんかん患者の精神症状に関する前方視的研究

研究課題名(英文) A prospective study of psychiatric symptoms before and after epilepsy surgery in patients with epilepsy

研究代表者

西田 拓司(Nishida, Takuji)

独立行政法人国立病院機構(静岡・てんかん神経医療センター臨床研究部)・その他部局等・その他

研究者番号：00399586

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：てんかん患者には、うつ、不安、精神病などのさまざまな精神症状がみられるが、その発現機序は不明である。本研究では、てんかん外科治療を受ける患者を被験者として、術前、術後3か月、1年、2年時に精神医学的評価を行い、130名で評価を終えた。このうち、16歳以上のてんかん患者79名について解析を行った。その結果、79名中32名(41%)で術前あるいは術後に何らかの精神疾患がみられた。術前に精神疾患がみられた21名中14名(67%)では術後2年時に精神疾患は消退していた。一方、術前に精神疾患がみられなかった58名中11名(19%)は術後2年までの期間に何らかの精神疾患を有した。

研究成果の概要(英文)：Psychiatric symptoms such as depression, anxiety and psychosis are common in patients with epilepsy. The pathogenesis of them are not known. In this study, psychiatric evaluation was performed in patients who had epilepsy surgery at the periods of pre-surgical evaluation, 3 months, 1 year, and 2 years after surgery. The psychiatric evaluation was completed in 130 patients at the periods of pre-surgical evaluation and 3 months, 1 year, and 2 years after surgery. Investigation was done in 79 patients with epilepsy surgery who were 16 years of age and older. Thirty two (41%) of 79 patients had psychiatric disorders before or after surgery. Fourteen (67%) of 21 patients who had any psychiatric disorders before surgery showed no psychiatric disorder at the time of 2 years after surgery. Eleven (19%) of 58 patients who had no psychiatric disorders at the pre-surgical evaluation showed any "de novo" psychiatric disorders during the 2 years post-surgical period.

研究分野：臨床てんかん学

キーワード：てんかん てんかん外科 精神症状 精神病 うつ 不安

1. 研究開始当初の背景

てんかん患者には、うつ、不安、躁、精神病（幻覚、妄想）、強迫などのさまざまな精神症状がみられる(Trimble MR, 2008)。これらは、てんかん発作と直接的、間接的に関連して出現し、てんかん病態そのものが関与していることが想定されているが、そのほか脳の器質病変、抗てんかん薬の影響などの関与も考えられ、その発現機序は現在なお不明である。

近年の多チャンネルデジタル脳波計を用いたビデオ脳波同時記録などの神経生理学的手法、およびMRI、SPECT、PETなどの神経画像検査などの技術進歩により、てんかん外科治療は難治てんかんの有効な治療法として確立されている。さらに頭蓋内電極を用いた直接的な電気生理学的手法により、詳細なてんかんの病態生理の解明が可能となっている。

てんかん外科治療は、薬物抵抗性てんかんを根治し得る画期的治療法であるが、手術前にみられる精神症状が悪化することや、手術後に新たに精神症状が出現すること(de novo 精神病)があり、手術前後の精神医学的フォローは必須であるとされている。

てんかん外科治療の前後でみられる精神症状の内容や出現頻度について、前方視的研究は非常に少なく、不明な点が多い(Koch-Stoecker SC and Kanemoto K, 2008)。一方で、てんかん外科治療を受ける患者はてんかん原性焦点の同定のために詳細な神経画像検査、神経生理学的検査が実施され、診療および検査上の膨大なデータが蓄積され、てんかん病態と精神症状との関連を明らかにするには最適

な対象であると考えられる。

2. 研究の目的

本研究では、てんかん外科治療前後の精神症状を調査し、手術前後でみられる精神症状の頻度と変化を明らかにする。

3. 研究方法

静岡てんかん・神経医療センターでてんかん外科治療を受ける患者を被験者として、術前、術後3か月時、術後1年時、術後2年時に精神医学的評価を行った。精神医学的評価に用いるバッテリーとしてMini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.)による構造化面接、ハミルトンうつ病評価尺度 HAM-D、ハミルトン不安評価尺度 HAM-A、陽性・陰性症状評価尺度 PANSS、ヤング躁病評価尺度 YMRS、エール-ブラウン強迫症状評価尺度 Y-BOCS、発作間欠時不快気分症調査票 IDDI を用いた。

(倫理面への配慮)

すべての患者に本研究に参加する同意を文書で得た。本研究は院内の倫理委員会で承認を得ている。

4. 研究成果

本研究期間中に、てんかん外科治療を受けた130名が術前、術後3か月、1年、2年時に精神医学的評価を終えた。このうち、2012年9月～2014年9月に手術を受けた16歳以上のてんかん患者79名について解析を行った。平均年齢は 32 ± 10 歳(16歳～61歳)、性別は男性40名と女性39名、平均発病年齢は 15 ± 11 歳(0.5歳～46歳)、病因は海馬硬化46名、腫瘍

(Ganglioglioma、DNT など)8名、皮質形成異常 7名、海綿状血管腫 5名、扁桃体腫大 4名、海馬硬化+皮質形成異常 1名、結節性硬化症 1名、不明 7名だった。外科治療の術式は、選択的扁桃体海馬切除術 47名(左 24名、右 23名)、側頭葉前部切除術 19名(左 9名、右 10名)、側頭葉皮質切除術 2名(左 1名、右 1名)、前頭葉切除術 10名(左 4名、右 6名)、後頭葉切除術 1名(左 1名)だった。

79名中 32名(41%)で術前あるいは術後に何らかの精神疾患がみられた。術前に精神疾患がみられたのは 79名中 21名(27%)だった。21名の精神疾患は、気分変調症 9名、精神病性障害 7名(うち発作後精神病 3名)、大うつ病エピソード 2名、全般性不安障害+強迫性障害 1名、社交不安性障害 1名、広場恐怖 1名だった。この 21名中 14名(67%)では術後 2年時に精神疾患が消退していた。

術前精神疾患がみられなかったのは 79名中 58名(73%)で、この 58名中 11名(19%)で、術直後から術後 2年までの期間に何らかの精神疾患が出現した(de novo)。11名の精神疾患は、大うつ病 6名、精神病 3名(うち発作後精神病 1名)、気分変調症 1名だった。パニック障害 1名だった。

てんかん原性領域の側方性と術前術後の精神疾患の有無の関連は、左側では精神疾患あり 18名、なし 21名、右側では精神疾患あり 14名、なし 26名と左側で精神疾患ありが多い傾向にあったが、有意差はみられなかった。てんかん原性領域の局在性と術前術後の精神疾患の有無の関連は、側頭葉では精神疾患あり 30名、

なし 38名、側頭葉外では精神疾患あり 2名、なし 9名と側頭葉で精神疾患ありが多い傾向にあったが、有意差はみられなかった。

術後 2年時の発作予後と精神疾患の有無の関連は、Engel 分類 class 1 では精神疾患あり 24名、なし 37名、Engel 分類 class 2 ~ 3 では精神疾患あり 8名、なし 10名と、有意差はみられなかった。

精神疾患の既往歴と術後の新たな精神疾患の出現(de novo)の関連は、精神疾患の既往ありでは術後の新たな精神疾患あり 2名、なし 8名、既往なしでは術後の新たな精神疾患あり 9名、なし 39名と、有意差はみられなかった。

術後に向精神薬による薬物治療を要したのは 79名中 23名(29%)であり、術後に入院を要する重篤な精神疾患がみられたのは 79名中 5名(6%)だった。5名の精神疾患は、精神病性障害 4名、大うつ病+全般性不安障害 1名だった。

本研究では、てんかん外科治療を受けたてんかん患者 79名中 32名(41%)で術前あるいは術後に何らかの精神疾患がみられた。これまでの研究では、対象患者、評価尺度、評価期間に違いがあるため単純には比較できないが、術前では 20%~87%、術後では 20%~68%とされている(Koch-Stoecker and Kanemoto, 2008)。また、術前に精神疾患がみられた 21名中 14名(67%)では術後 2年時に精神疾患が消退していた。一方、術前精神疾患がみられなかった 58名中 11名(19%)で、術直後から術後 2年までの期間に何らかの精神疾患が出現した(de novo)。うち大うつ病が 6名、気分変調症が 1名と気分障害

が多かった。

今後、得られたデータをさらに解析し、てんかん原性領域による精神症状の違い、術前術後の精神症状の変化などを明らかにする予定である。

5 . 主な発表論文等 〔雑誌論文〕(計 17 件)

Maizuliana H, Ikeda H, Hiyoshi T, Nishida T, Matsuda K, Inoue Y. Simple partial status epilepticus presenting with jargon aphasia and focal hyperperfusion demonstrated by ictal pulsed arterial spin labeling MRI. *Neurology Asia* 23: 77-83, 2018.

Nishida T, Lee SK, Inoue Y, Saeki K, Ishikawa K, Kaneko S. Adjunctive perampanel in partial-onset seizures: Asia-Pacific, randomized phase III study. *Acta Neurol Scand* 137: 392-399, 2018.

Yamamoto Y, Usui N, Nishida T, Mori M, Takahashi Y, Imai K, Kagawa Y, Inoue Y. Influence of renal function on pharmacokinetics of antiepileptic drugs metabolized by CYP3A4 in a patients with renal impairment. *Ther Drug Monit* 40: 144-147, 2018.

Yamamoto Y, Usui N, Nishida T, Takahashi Y, Imai K, Kagawa Y, Inoue Y. Therapeutic drug monitoring for perampanel in Japanese epilepsy patients: influence of concomitant antiepileptic drugs. *Ther Drug Monit* 39: 446-449, 2017.

西田拓司. てんかんのリハビリテーション. *日本臨牀* 76(6): 1015-1020,

2018.

西田拓司. 新世代抗てんかん薬を使いこなす. *精神医学* 60(4): 375-384, 2018.

山崎陽平, 西田拓司, 井上有史. てんかん患者学習プログラム MOSES(モーゼス)の有用性に関する予備的調査. *てんかん研究* 35: 702-709, 2018.

西田拓司. てんかんと自動車運転. *臨床精神医学* 46(7): 921-928, 2017.

西田拓司. てんかん患者の就労支援. *リハビリテーション医学* 54: 274-278, 2017.

川合謙介, 荒木敦, 石田重信, 久保田英幹, 菅野秀宣, 太組一朗, 西田拓司, 平田幸一, 前垣義弘, 松浦雅人. てんかんのある人における運転免許の現状と問題点: 2014 年道路交通法改正前後の公安委員会・医師へのアンケート調査. *てんかん研究* 34: 637-644, 2017.

西田拓司. てんかんの診断と薬物治療. *作業療法ジャーナル* 50: 1398-1404, 2016.

西田拓司. てんかんと合理的配慮. *Epilepsy* 10(2): 73-77, 2016.

鈴木健之, 西田拓司, 井上有史. てんかん患者の認知機能障害に対するリハビリテーションの有用性. *てんかん研究* 34: 23-30, 2016.

西田拓司. Lamotrigine. *精神科治療学* 30(8): 1015-1020, 2015.

中岡健太郎, 西田拓司, 井上有史. てんかん外科手術前後の生活の質(QOL)の変化. *神経内科* 82(6): 608-611, 2015.

川合謙介, 西田拓司, 荒木敦, 久保

田英幹, 菅野秀宣, 太組一朗, 平田幸一, 前垣義弘, 松浦雅人. 「平成 26 年度警察庁委託調査研究報告書: てんかんにかかっている者と運転免許に関する調査研究」の解説と検討. てんかん研究 33: 147-158, 2015.

西田拓司. てんかんと自動車運転に対する諸外国の現状. Monthly Book Medical Rehabilitation 184: 41-45, 2015.

〔学会発表〕(計 5 件)

西田拓司. てんかん外科治療前後の精神症状. 企画セッション 7「てんかん外科と包括医療」. 第 50 回日本てんかん学会学術集会. 2016 年 10 月 8 日. 静岡.

Takuji Nishida, Naotaka Usui, Yushi Inoue. Depression before and after surgery, Depression in patients with epilepsy: how could neurologists, psychiatrists and neurosurgeons co-work and how much do Asian colleagues acknowledge it? ILAE Neuropsychiatry Commission, 2016, October, 10th, Aichi.

Takuji Nishida, Naotaka Usui, Yushi Inoue. Depression before and after surgery, 32nd International Epilepsy Congress, 2017, September, 4th. Barcelona.

Takuji Nishida. Emotional disturbances of people with epilepsy in Japan. KES-JES シンポジウム Emotional disturbance in people with epilepsy. 51st Annual Congress of the Japanese Epilepsy Society. November 3rd.

Kyoto.

西田拓司. 抗てんかん薬と精神症状. 第 114 回日本精神神経学会学術総会. 2018 年 6 月 22 日. 神戸.

〔図書〕(計 17 件)

Yukitoshi Takahashi, Takuji Nishida, Tomokazu Kimizu, Taikan Oboshi, Asako Horino, Takayoshi Koike, Shinsaku Yoshitomi, Tokito Yamaguchi, Hiroo Oomatsu. Autoimmune-mediated encephalitis with antibodies to NMDA-type GluRs: Early clinical diagnosis. edited by Yamanouchi H, et al., Acute Encephalopathy and Encephalitis in Infancy and Its Related Disorders. Elsevier. 151-156, 2017.

西田拓司. Q2 てんかんの治療はどのように行われますか? 谷口豪, 西田拓司, 廣實真弓編. てんかん支援 Q&A-リハビリ・生活支援の実践. 医歯薬出版株式会社, 東京: 4-5, 2018.

西田拓司. Q13 医師や看護師と連携する際に知っておくとよい医学用語, 略語にはどのようなものがありますか? 谷口豪, 西田拓司, 廣實真弓編. てんかん支援 Q&A-リハビリ・生活支援の実践. 医歯薬出版株式会社, 東京: 32-35, 2018.

西田拓司. Q28 リハビリ中にてんかん発作が起こった場合, どのように対応すればよいですか? 谷口豪, 西田拓司, 廣實真弓編. てんかん支援 Q&A-リハビリ・生活支援の実践. 医歯薬出版株式会社, 東京: 74-75, 2018.

中岡健太郎, 西田拓司. Q36 思春期のてんかんのある人にはどのような問題が

あります。谷口豪，西田拓司，廣實真弓編。てんかん支援 Q&A-リハビリ・生活支援の実践。医歯薬出版株式会社，東京：103-104，2018。

西田拓司，堀友輔。Q49 事例 2 多職種連携(チーム医療)はどのように行うとよいですか？谷口豪，西田拓司，廣實真弓編。てんかん支援 Q&A-リハビリ・生活支援の実践。医歯薬出版株式会社，東京：166-168，2018。

西田拓司。新規発病症例の抗てんかん薬選択：成人。高橋幸利編。プライマリ・ケアのための新規抗てんかん薬マスターブック改訂第 2 版。診断と治療社。東京：32-41，2017。

西田拓司。Dysphasic seizure 言語障害発作。日本てんかん学会編。てんかん学用語事典改訂第 2 版。診断と治療社：40，2017。

西田拓司。診断(神経心理など)。日本てんかん学会編。てんかん白書：てんかん医療・研究のアクションプラン。南江堂，東京：41-42，2016。

西田拓司。一般啓発(患者・家族の教育)。日本てんかん学会編。てんかん白書：てんかん医療・研究のアクションプラン。南江堂，東京：135-137，2016。

西田拓司。発作間欠期精神症状。今日の精神疾患治療指針第 2 版，医学書院，東京：615-618，2016。

西田拓司。てんかん。精神科研修ノート改訂第 2 版。診断と治療社。東京：486-490，2016。

高橋幸利，西田拓司，山口解冬。自己免疫性脳炎。辻省次，吉良潤一編。アクチュアル脳・神経疾患の臨床，免疫性

神経疾患 病態と治療のすべて，中山書店，東京：270-279，2016。

西田拓司。ルフィナミド(イノベロン)。こころの治療薬ハンドブック第 10 版。星和書店，東京：226-227，2015。

西田拓司。発作前後の精神病・躁状態。兼本浩祐，丸栄一，小国弘量，池田昭夫，川合謙介編。臨床てんかん学，医学書院，東京：224-227，2015。

西田拓司。急性発作間歇期精神病・交代性精神病。兼本浩祐，丸栄一，小国弘量，池田昭夫，川合謙介編。臨床てんかん学，医学書院，東京：227-229，2015。

西田拓司。慢性精神病状態。兼本浩祐，丸栄一，小国弘量，池田昭夫，川合謙介編。臨床てんかん学，医学書院，東京：229-230，2015。

〔産業財産権〕

出願状況

なし

取得状況

なし

〔その他〕

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

西田 拓司 (NISHIDA, Takuji)

独立行政法人国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター 精神科医長
研究者番号：00399586