

脳波所見が 「精神疾患」の治療方針を 劇的に変えることがある

東京大学医学部附属病院

精神神経科

谷口 豪



2015年7月4日 東京精神医学会 専門医研修会

【症例1】

- ・心氣的傾向の強いうつ病の73歳男性。
- ・ sertraline 25mg から開始となり 50mg まで増量となったが症状は改善しなかった。不眠も強くなったため mirtazapine 15mg が追加となり、30mg に増量になった。
- ・ その5日後に奇妙な姿勢で動作が止まる、食事量が減少するなどの症状が出現し、当院を緊急受診した。

【症例1：家族からの追加情報】

- ・ 70歳時に近所で意識を失って倒れているところを発見されて神経内科病棟に入院していた。
 - ・ 同病院入院中は動きがとまったり、行動がまとまらず身体拘束をされていた。
 - ・ その時、脳波異常があったのでVPAが開始となって一時期内服を続けていた。
 - ・ 意識を失って倒れる数日前に amitriptyline が 50mg から 100mg に増量になっていた。
- 今回のエピソードと似た経過
→ 緊急脳波施行とした。

VPA: Valproic Acid

東京精神医学会 COI 開示

筆頭発表者名： 谷口 豪

演題発表に関連し、開示すべきCOI 関係にある企業などはありません。

- ・ 症例発表にあたっては本人もしくは家族より同意を得ております。
 - ・ 症例3は多摩総合医療センター 精神科 田宗秀隆先生
 - ・ 症例5は静岡てんかんセンター 西田拓司先生
- からご提供いただいたスライドを一部改変して使用しています。

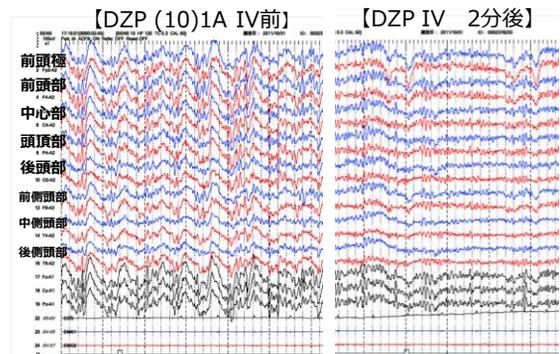
・ 車椅子で入室。会話は可能だが、見当識障害はある。

・ 突然、会話が止まりしばらくじっとして動作がとまる。

・ またしばらくするとそわそわと動き出しておちつかない。

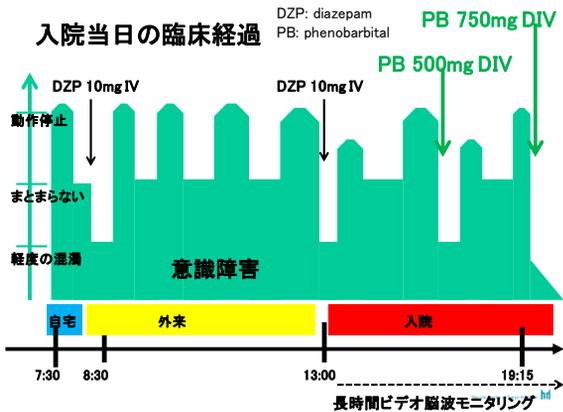


うつ病の急性増悪？
亜昏迷状態？



DZPのIVで脳波と共に臨床症状も改善

DZP: diazepam



【NCSE(Nonconvulsive status epilepticus)】

・ **NCSE (非けいれん性てんかん重積状態)** は脳波上はてんかん性異常波が遷延しているにも関わらずけいれん発作が見られず、意識障害を主体とする臨床徴候を呈している状態である。時に昏迷状態、解離性障害と誤診されることがある。

- ① 向精神薬などが誘発する状況関連性発作としてのNCSE
- ② てんかん患者に起きるNCSE
- ③ 急性の脳障害や重篤な全身状態に合併するNCSE

【向精神薬とNCSE】

- ・ 向精神薬の中ではBZD系薬剤の退薬や抗うつ薬、抗精神病薬、リチウムなどがNCSEの誘発因子として知られている。
 - ・ 抗うつ剤の中では三環系抗うつ薬がNCSEを引き起こすことは比較的知られているが、新規抗うつ薬が誘発したNCSEの報告も散見する。
 - ・ 高齢者など、薬剤に脆弱な症例には注意が必要である。
- ⇒ 抗うつ剤治療中の高齢者には脳波モニタリングは重要である。

Epilepsy & Behavior Case Reports 3 (2015) 8–11

Contents lists available at ScienceDirect

Epilepsy & Behavior Case Reports

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

Case Report

Nonconvulsive status epilepticus in the elderly associated with newer antidepressants used at therapeutic doses: A report of three cases

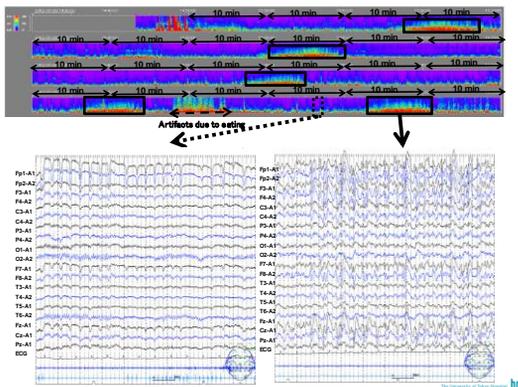
Go Taniguchi ^{a,*}, Miho Miyajima ^b, Masako Watanabe ^a, Yoshiko Murata ^a, Daichi Sone ^a, Yutaka Watanabe ^a, Mitsutoshi Okazaki ^a, Motonori Kobayashi-Kimura ^a, Masaaki Kato ^c, Teiichi Onuma ^d

^a Department of Psychiatry, National Center Hospital of Neurology and Psychiatry, Japan
^b Department of Liaison Psychiatry and Palliative Medicine, Tokyo Medical and Dental University, Japan
^c Department of Psychiatry, Tokyo Metropolitan Shinjuku Hospital, Japan
^d Misoclinic, Aikohmori Clinic, Japan

Case 1:
76-year-old man with depression: paroxetine 20mg/day

Case 2:
73-year-old man with depression: sertraline 50mg+mirtazapine30mg/day

Case 3:
76-year-old man with temporal lobe epilepsy and depression: sertraline 50mg/day(+Lamotrigine 25mg/day)



【ポイント】

- ・ NCSEは脳波を測定しないとわからない (= NCSEを疑わないと始まらない)
- ・ たとえ、治療域の抗うつ薬でもNCSEを誘発することはある
- ・ 抗うつ薬の治療中に経過が思わしくない時には脳波をとってみるのはよい
- ・ NCSEが疑わしい時には繰り返したり、長い時間記録するとよい

症例2：56歳 男性

- ・4か月前 「膜性腎症に伴うネフローゼ症候群」と診断。PSL30mgが開始
- ・1か月前 経過は良好でPSLは15mgに減量
- ・同時期より食事量や活動量が低下
- ・「世界が終わるからラジオを聞いてくれ」「ベッドの隙間から小鬼が入ってくる」等の奇妙な発言
- ・突然弟の首を絞めたり、2階の窓から降りようとするなどの奇異な行動がみられるようになりA病院受診。頭部CT・血液検査では異常なかった。
- ・翌日、B病院（単科精神科病院）に転院。

【現病歴（続き）】

- ・B病院入院1週間後に夜間に血中酸素飽和度の低下を認め、A病院へ転送され胸腹部CT検査や髄液検査なども施行されたが明らかな異常を認めなかった。全身状態が安定したため、その2日後にB病院となった。
- ・B病院ではmECTが開始となったが、患者家族が膜性腎症も診られる総合病院精神科での加療を希望し、精査加療目的に当科入院となった。

<表出>

ストレッチャーに乗って入室。

中肉中背の年齢相応の男性。頭髪は乱れ汗や皮脂の付着が目立つ。視線は合わず、自発的な眼球運動は殆どない。発語はわずかで、聞き取りは非常に困難である。開排運動などの指示はほぼ入らない。項部や両上下肢の筋緊張が強く、他動的に動かすことは難しい。

<入院時処方>

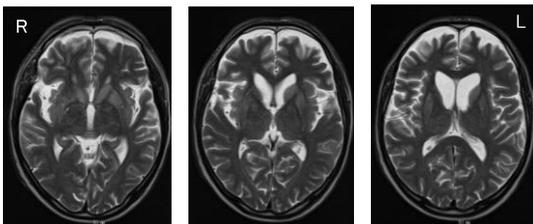
flunitrazepam(5)1T1x, lorazepam(0.5)2T2x, prednisolone(5)3T1x, rabeprazole(10)1T1x, dipyridamole(150)2C2x

【当科入院初日 EEG（基準電極導出法）】



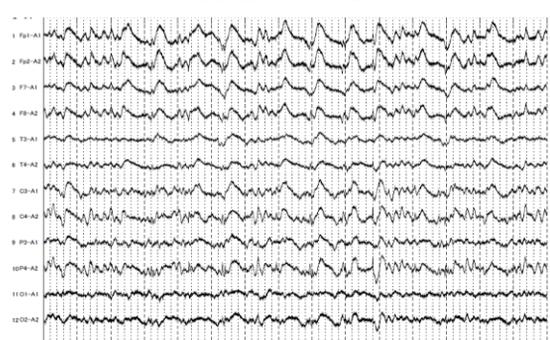
基礎波は徐波化し、高振幅のδ波（一部は棘波を伴う）が突発的に出現。時に同期して周期的に反復する。→緊急 MRI 施行

MRI axial T2 weighted imaging (T2)



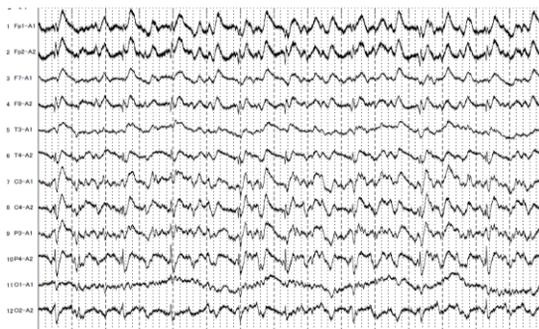
左優位に両側尾状核、被殻のDWI/T2WI/FLAIR高信号域
→Creutzfeldt-Jacob病（CJD）の可能性

【入院7日目 EEG（基準電極導出法）】

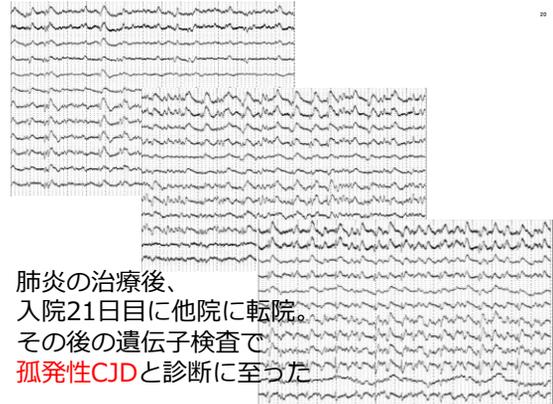


この時点で無言無動状態。
突発的で、同期性の徐波の混入の周期性が短くなってきている

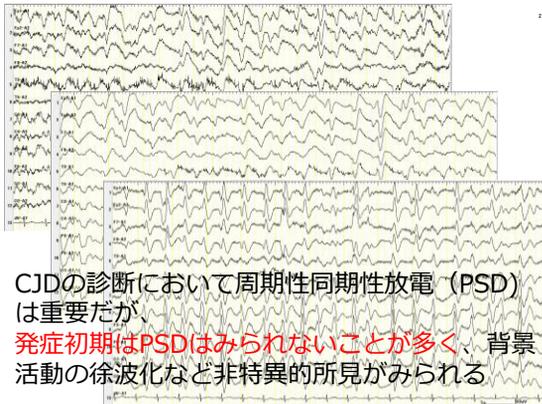
【入院14日目 EEG (基準電極導出法)】



突発的な徐波の混入の周期性がさらに短くなってきている
徐波の形は少し崩れてきて、棘波の振幅が大きくなってきている。



肺炎の治療後、
入院21日目に他院に転院。
その後の遺伝子検査で
孤発性CJDと診断に至った



CJDの診断において周期性同期性放電 (PSD)
は重要だが
発症初期はPSDはみられないことが多く、背景
活動の徐波化など非特異的所見がみられる

【ポイント】

- ・典型的でない経過の「精神疾患」に対しては脳波とMRIは最低限必要
- ・PSDはかなりCJDの病態が進んでから出現する
- ・反復する突発波にはPSD (周期性同期性放電)の他に、PLED (周期性一側性てんかん形発射) 三相波 burst suppression があり、いずれも診断的価値の高い所見である

症例3：24歳 女性

主訴「母親の声で『死ぬ』『インスリンの多量注射をしろ』『薬を多量に飲め』と幻聴が聞こえる」

家族歴 母：糖尿病、姉：PTSD

既往歴 高2～1型糖尿病 (→入院中2型と診断しなおし)

生活・現病歴

- ▶ 同胞5名中第4子として出生。発達期異常なし
- ▶ 3歳時から、父母が不仲で、**身体的虐待**を受けた
- ▶ 小学生から**覚醒剤の売人**をした
- ▶ 中学時代には兄から**性的虐待**を受けた
- ▶ 中3の尿検査を契機に通院開始し、高2で**糖尿病**と診断された

現病歴続き

- **糖尿病**が母から遺伝したと思うと怒りがこみあげた
- 不登校となり、触法行為等で**医療少年院**に2度入所した
- 出所後は、母親とは離れて**ケア付き共同住居**に入所した
- WAIS-IIIで軽度**知的障害**相当
- かかりつけ医は決まったが、暴力や失踪、リストカットを繰り返し、本人ははっきりと覚えていなかった
- **インスリン投与**は、看護師が30mixの朝夕2回打ちで行った
- しかし**針をみるたびに、母の虐待が思い出されて**苦悩し、**怯え、インスリン投与がままならず、血糖コントロール不良**であった
- **知的障害を背景とした、解離症状を伴うPTSD**と診断された
- その後、幻聴も出現し精神科病院への入退院をくりかえす

入院後経過

- ▶ 入院後も夕方に命令性幻聴や幻視を訴え、意識清明に幻覚を穏やかに語ることもある一方で、視線が定まらず疎通が悪くなる状態もしばしば観察された
- ▶ 第2病日、一過性の精神運動興奮状態となった
- ▶ 第3病日には**血糖測定・インスリン投与を拒否**し、説得に応じなくなった。薬剤調整もする方針とした
- ▶ 第4病日、午前中にもかかわらず意思疎通が悪くなり、**インスリン投与を拒否**し、質問への応答も遅いため、軽度の注意力障害を疑った→**緊急で脳波施行とした**

▶ 25

第4病日 脳波

簡易デキスタ 356 mg/dL



▶ 26

2015/6/4 Tamune et al.

入院後経過（続き）

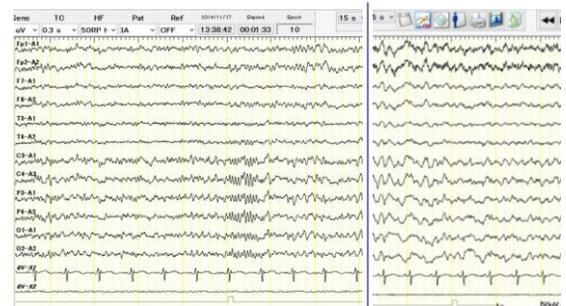
- ▶ **高血糖性の意識障害合併と診断しインスリン投与**を行い、速やかに意識清明となった
- ▶ 同時並行ですすめていた問い合わせと検査結果から**2型糖尿病と診断しなおし、metforminを導入した**
- ▶ **虐待**を想起させるため**インスリン投与を拒否**していたが、**インスリン定期投与**で意識清明な時間が長くなり幻聴もやや改善したことから、拒否がなくなり、退院時には「元気になった」と笑顔がみられた。

▶ 27

2015/6/4 Tamune et al.

第8病日 脳波

cf. 意識障害時↓



▶ 28

2015/6/4 Tamune et al.

【ポイント】

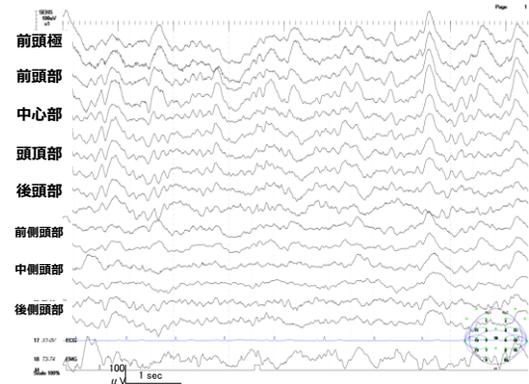
- ・「治療・対応困難」な症例では、意識障害が症状を増悪している可能性はないか再検討してみる
- ・身体的合併症や多剤併用治療している症例では特に上記のような視点が重要

症例4：46歳女性

- ・16歳でてんかん発症
- ・45歳右側頭葉切除および海馬扁桃体切除術施行され、発作は抑制された。
- ・術後、記憶障害が目立つようになった。
- ・術後7カ月から意欲低下、易疲労感などの「抑うつ症状」出現。近医で「適応障害」と診断され、sulpiride開始となったが症状軽快しないため、術後11カ月で当科受診。

「体力が落ちて、ふらつきが強く歩行が困難」のため、車椅子を使って入室。化粧はしておらず活気ない。簡単な質問に的確に返答するが、複雑な質問をすると返答が極端に拙劣となった。

HDS-Rでは時間的見当識障害、数唱、「7」の連続減算、視覚記憶など失点し、10点。
夫によると「放っておくと1日中寝ている状態」



【初診時処方】

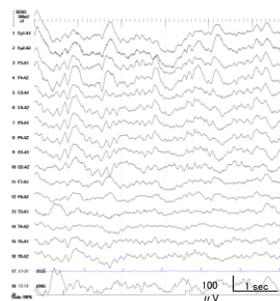
Sulpiride 100mg
CBZ 600mg, VPA 800mg, TPM 400mg,
LEV 1500mg, ZNS 400mg

【抗てんかん薬血中濃度】

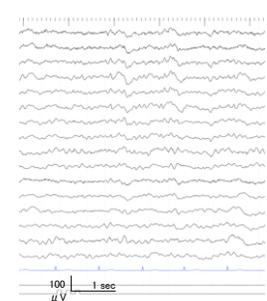
ZNS 36.6 $\mu\text{g/ml}$ (基準濃度：10~30)
CBZ 11.7 $\mu\text{g/ml}$ (基準濃度：4~12)
VPA 85.7 $\mu\text{g/ml}$ (基準濃度：50~100)

CBZ：Carbamazepine, VPA：Valproic acid
TPM：Topiramate, LEV：Levetiracetam
ZNS：Zonisamide

【精神科初診時脳波】



【ZNS減量1カ月後脳波】



抗てんかん薬の向精神作用

PHT (Phenytoin)	血中濃度が高いと、精神病症状、認知機能障害、心因性非てんかん性発作の誘発など様々な影響
PB (Phenobarital)	うつ、小児や精神遅滞の症例では多動、易刺激性亢進興奮
ZNS (Zonisamide)	精神病症状を引き起こすことが多い。認知機能障害(思考力低下、集中力低下)なども比較的高頻度で見られる。
GBP (Gabapentin)	眠気があるので、学習障害や知的障害の症例でまれに不機嫌などが見られる。
TPM (Topiramate)	うつがかなり多い。認知機能障害(思考力低下、集中力低下)や構語障害なども比較的に見られやすい。
LTG (Lamotrigine)	抗うつ効果を有するのが特徴。しかし、知的障害の症例で激しい攻撃性が生ずるなどの報告もある。
LEV (Levetiracetam)	抑うつや易刺激性、攻撃性を高めることがあり、元々そういった傾向のある患者で見られやすい。

【ポイント】

- ・脳波は薬物の脳機能に与える影響を評価できる
- ・脳波の結果はリアルタイムなので、血液検査の結果よりも早い
- ・急性期の評価のみならず回復過程を継続的に評価するのにも脳波は優れている

症例5：23歳女性

- ・既往歴および家族歴 特記事項なし
- ・22歳時 **突然の恐怖や不安が発作性**に起こるようになった。
- ・パニック発作の診断で、SSRI・抗不安薬が処方されたが症状はよくならなかった。
- ・23歳時 全身のけいれん発作が出現。
- ・VPAとGBPが開始になり、けいれん発作は抑制されたが、**発作性に起こる恐怖や不安感**は改善されなかった。
- ・当科てんかん外来初診。

VPA: Valproic acid, GBP: Gabapentin

【発作症状】

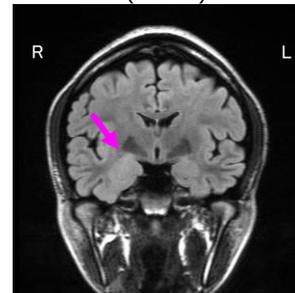
- ・誘因なく起こる恐怖、不安感
- ・動悸、手の震え、嘔気、顔面蒼白を伴う
- ・発作の後には「現実感がない」感じになることがある
- ・発作症状は数分間持続する
- ・頻度はほぼ毎日、1日に5回起こることもあった

外来初診時 EEG (平均基準電極法)



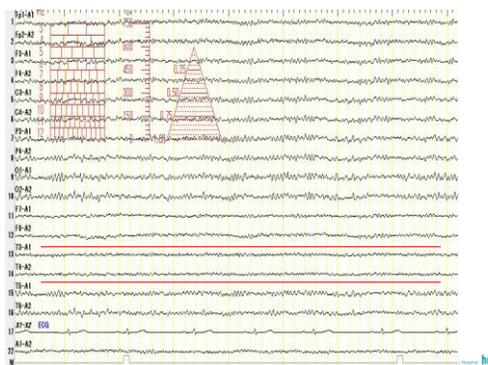
＜発作間欠期脳波＞
右側頭部 (F8,T4)に繰り返しSpikeを認める

MRI coronal fluid attenuated inversion recovery (FLAIR)

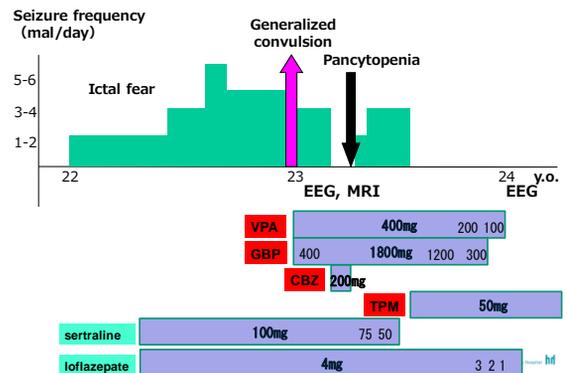


右側扁桃体の腫大を認める。反対側に比べてやや高信号

TPM治療開始後の脳波 (平均基準電極法)



Course of seizures



【ポイント】

- ・パニック発作と恐怖性発作の鑑別には詳細な問診が必要
- 発作性恐怖の場合、持続時間は非常に短く、常同的で、直前の考えや出来事とは無関係
- ・脳波は不可欠であるが、仮に1回の脳波で「正常脳波」であったとしても、てんかんを除外するものではない
- ・発作症状の鑑別は**長時間ビデオ脳波検査**がゴールドスタンダードである

東大病院精神科では2014年8月から**長時間ビデオ脳波検査**が可能となりました。少しでも、てんかんの可能性がある、てんかん鑑別が必要とお考えの患者様はどうぞお気軽にご紹介ください。



Take home message

- ・「精神疾患」の中には意識障害を背景とした疾患や器質性疾患が紛れている
- ・「精神疾患」の治療の経過中に何かおかしい?と感じた時には脳波をとってみるとよいかもしれません
- ・脳波は侵襲性が低く、検査費用も安く、繰り返し検査することができるので、どうぞ繰り返し、気軽に脳波をオーダーしていただけたらと思います