

てんかん性精神障害の薬剤治療*

— Ospolot 及び Melleril の治験 —

本 間 俊 行** 桜 田 高***

緒 言

てんかんの薬物治療は、1857年に Locock が臭素剤を導入したことに始まる。1912年に Hauptmann は Barbiture 酸誘導体である Luminal (Phenobarbital) が、けいれんに有効であると報告、この Luminal の発見は次々に見出された幾多にも及ぶ抗てんかん剤合成の基礎となったのである¹⁾。近年、和田⁵⁾によれば、それらの薬物を巧妙に駆使することにより、てんかん患者の略々50%に発作の完全抑制をみ、約80%のものに何らかの効果を認めると述べている。

近年の各種抗てんかん剤の合成と応用は、確かにてんかん発作の治療に長足の進歩を齎したが、一方、精神運動発作に有効な薬物は未だ極めて少なく、かつまた屢々てんかん発作以上に社会的問題とされているてんかんの異常性格偏倚や痴呆の他、てんかん精神病など所謂てんかん性精神障害々に対しては、適切なこれという薬物は殆んど無く、てんかん治療上の盲点とされていたことは大方の知るところである³⁻⁶⁾。

ところで近時、てんかん性精神障害に対する Chlordiazepoxide や Levomepromazine の効果に関する二・三の報告⁷⁻¹³⁾⁴⁶⁾もなされてはいるが、後述の如く、効果も確実とは云い難く、かつまた副作用などの問題もあり、てんかん性精神障害の治療は甚だ困難であるし、精神科医にとって大きな悩みでもある。然し我々は最近、Sultam誘導体である抗てんかん剤 Ospolot、並びに新Phenothiazine誘導体の Thioridazine (Melleril) を難治を極め且つ明らかに異常な精神状態に陥ったてんかん性精神障害者一即ち云ってみればてんかん性精神病一に長期間にわたって試みた結果、極めて良好な効

果を確認し得た。これはてんかん性精神障害の薬物治療の手掛りとなることと思ひ、ここにその大要を報告することにした。

Ospolot 並びに Melleril の概説

Ospolot : 本剤は1956年に Friebe, Sommer, Wirth, Hoffmeister ら¹⁴⁾¹⁵⁾によって、N-Aryl-Sultam誘導体の中から見出されたもので、化学名はN-(4'-Sulfamylphenyl)-butansultam-(1-4)と呼ばれる。その薬理作用について、彼らはマウスやラッテなどの電撃や Pentamethyltetrazol (Cardiazol) による痙攣閾値を著明に上昇させ、さらに毒性も少なく、傾眠作用もほとんどないことを明らかにした。抗痙攣作用についても、動物実験に関する限り、Phenobarbital や Diphenylhydantoin よりも優れているとしている。臨床効果については、Raffauf¹⁶⁾ Engelmeier¹⁷⁾, Flügel¹⁸⁾らの報告があり、近年、本邦においても西村¹⁹⁾の基礎的研究や和田⁶⁾、田塚⁸⁾、橋本²⁰⁾ 佐野²¹⁾、佐藤²²⁾、並びに著者ら²³⁾の臨床報告がある。即ち、抗痙攣作用については、各発作型の間で効果は必ずしも一致してはいないが、精神運動発作(側頭葉てんかん)に対する効果については、概ね欧米並びに本邦諸家の間で意見が一致しており、精神症状に対する効果も認める立場の研究者が多い。¹⁶⁻¹⁸⁾²⁰⁻²³⁾

副作用としては、四肢の知覚異常(しびれ感)、顔面手指の蟻走感、手指振せん、身体の動揺感、嘔気、頭重、色情亢進、児童性爽快(多幸症)、舌のもつれ、浮腫、眼瞼下垂などが知られているが、いずれも軽度であり、一過性のものであるとされている。

Melleril : 本剤は SwissのSandoz 社が、1954年以来180種にも及ぶ Phenothiazine 誘導体の合成中に見出したもので、化学名を Thioridazine hydrochloride と称し、化学式は 2-Methylmercapto -10-[2-(N-methyl-2-piperidyl) ethyl] phenothiazine hydrochloride として表わされる。薬理作用については、Weidmann²⁴⁾らによって脳幹部・網様体を選択的に作用することが報告され、1) Adrenalin 抑制作用、2) 抗 Acetylcholine 作用、3) 興奮の鎮静、

*Drug Therapy toward the so-called "Epileptic Psychosis" with Ospolot and Melleril.

大学院学生 *講師

4)Barbiturate 系麻酔作用の強化などが知られている。臨床効果については、精神分裂病を主とした各種精神病に対する効果について、Judah²⁵⁾、Kinross Wright²⁶⁾、Cohen²⁷⁾、Sandison²⁸⁾、Azima²⁹⁾、Somerville³⁰⁾、Bauer³¹⁾ら多数の欧米諸家の報告があり、近年本邦においても秋元³²⁾諏訪³⁴⁾、田中³⁵⁾、前田⁴⁰⁾、桜井³⁶⁾、盛田³⁸⁾、長谷川³⁷⁾並びに著者ら³⁹⁾による多数の報告がある。これらの研究者によれば、本剤は従来の Phenothiazine 系薬物に屢々みられる錐体外路性徴候や起立性低血圧などみられることなしに精神静穏作用が得られ、耐薬性も優れており、長期投与によっても肝・血液に対する副作用がみられないと述べられている。てんかんの精神障害に対する効果も、Paug⁴¹⁾ Oettinger⁴²⁾らによって報告され、本邦においても著者ら³⁹⁾、中川⁴³⁾、三浦³³⁾、長谷川³⁷⁾らが注目している。

副作用としては、睡気・全身倦怠感・口渇・鼻閉・血圧降下・眩暈・眼前閃光・皮膚発疹、大量投与時の手指振せん、稀に潜在性黄疸その他月経異常・魔乳分泌など報告されているが、いずれも軽度であり、数日以内に消失するという。

Ospolot による治験 (第1図参照)

被検者は26・41才の男子2名と35才の女子の3名である。これらはいずれも発病後8~20年の長い病歴を有し、あらゆる抗てんかん剤の治療にも抵抗を示す所謂難治てんかんに属し、易怒・爆発・粘着性など共通の異常性格偏倚傾向を有し、反抗・暴行などの非行の限りを尽したばかりか、被害・関係、その他の妄想や幻聴などの異常体験を有し、独語・空笑・放歌などの精神病症状を呈したために、前頭葉白質切截術や視床切截術などの精神外科的処置のなされたものである。然し、精神外科的手術及び各種トランクライザーの治療も全て無効に終り、対策に悩まされ通しであった。

Ospolot の投与は1日量として2~3錠(1錠200mg)を、従来使用の抗てんかん剤に附加的に使用。最低6ヶ月・最高10ヶ月間の投与を行った。1例(症例1)のみは、投与半ばから本剤のみによる単味処方とした。

症状改善の経過は第1図の如く、3症例の全てにおいて、投与2週間前後を境として、表情に柔らぎと明るさがみられるようになり、易怒、爆発性は陰をひそめ、被害・関係妄想その他の病的観念が弱まり、1例(症例2)では幻聴も消失し、次第に交友的とさえなってきた。投与1ヶ月を過

ぎる頃になると、病棟内の清掃やその他作業・リクリエーションなどにも関心を示し、或いはまた家族の安否を気付かったり、明らかに自発性・関心が昂ってきた。屢々あるいは年中保護室に収容されていたものが、一般病棟で他患と共に室内清掃をしたり、テレビを鑑賞したり、トランプに興じたりできるようになってくるなど、対人関係が円滑かつ活発になってきた。しかし、2ヶ月乃至2ヶ月半を過ぎる頃までは、時に気分易变的徴候があったり、心氣的な訴えなどもあり、かつまた粘着性や思考迂遠傾向なども認められ、一部の患者には敬遠され、看護者の中にも以前のような不穏状態に逆戻りするのではないかと危惧されがちであった。

しかし、2ヶ月半~3ヶ月にもなると、過去の非行をはっきりと認めるばかりか、*「将来どうあるべきか?」*などと真剣に考え、かつまた実践への努力が認められるようになってきた。それまでは何ごとによらず、曲解し、猜疑的で、憎悪に満されていたものが、善人間的解釈ができるようになり、自己の不利を省みず他患へ尽そうとする態度さえみうけられたりする。即ち、数少ない自分の物を分け与えたり、子供・老人の身の回りをみてやったり、字の書けない患者に手紙を書いてやったり、慣れない手つきで散髪をしてやったりする場面が屢々みられるなど、その変貌ぶりは一同眼を見張るばかりであった。

3~4ヶ月頃になると、上記の好ましい状態は明らかに安定化し、作業・リクリエーションも看護者の監督なしでも充分可能とさえなった。

症例3は完全開放棟に転室し、2ヶ月後には退院となった。その後、他県の患者であったので土地の病院の神経科に数ヶ月に1回の割合で通院、Aleviatin・Mysoline その他の抗てんかん剤の服用を受けているが、身心共に調子良好で、自由業(鮮魚小売業)を営み、家庭円満な生活を送っているという。

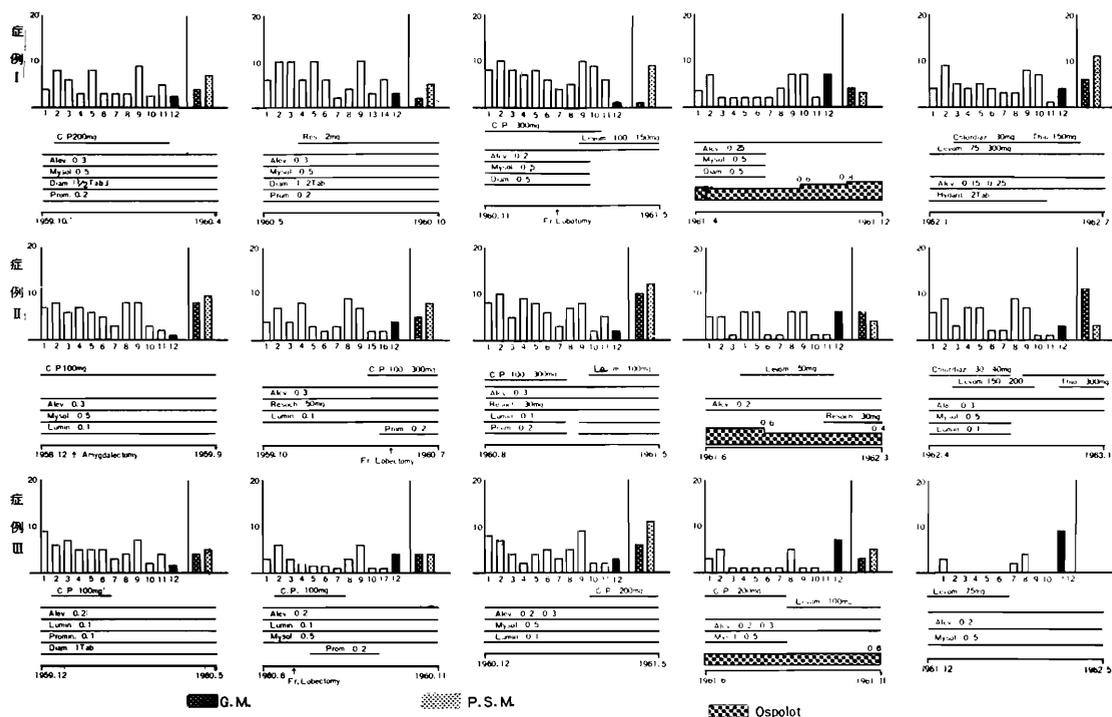
症例1・2の2例は、Ospolot 投与期間中は上記の如く良好な状態を保っていたが、投薬中止後3~7日目頃より再び悪化の傾向を呈し、2週間経過後に至ると、不気嫌や抑うつ状を示し、言葉使いも乱暴となり、振舞も粗野で、かつまた興奮を示すことが明らかとなった。そして再び猜疑的

となり、作業にも拒絶的かつ被害的観念を抱いて参加不能となった。症例1では、再び主治医に罵言を浴せ些細なことで看護者の上衣や上覆を便所に投げ込むなど、敵意に満ちた非行がみられるといった状態になった。症例2の場合も同様で、投与中止3週以後では再び独語・空笑時には放歌がみられた。誇大妄想を抱き、横柄に振舞いかつ喧嘩早くなったりするなど好争的なため、保護室に収容された。両者とも、Ospolot 中止以後はかか

る状態を呈したので、以前には殆んど効果がみられなかった Levomepromazine の300~500mgの大量投与や、新たに Melleril 500~1000mgの附加的投与を行ない、現在どうやら小康を保っている。

てんかん発作については、Ospolot 投与中では大発作・焦点発作・精神運動発作のいずれも2~3ヶ月頃から明らかに減少傾向を示したが、就中精神運動発作の減少が著明にみられ、この傾向は週期性不気嫌についても明らかであった。

第1図 てんかん精神病に対する Ospolot の治験例



各ヒストグラムの番号は次の事項を示す。また縦の Scale (0~10~20) は各症状の程度を示す。

1. 易刺戟性 2. 多弁 3. 粘着性 4. 思考迂遠 5. 被害関係妄想 6. 爆発性 7. 暴力行為 8. 徘徊
9. 自己中心症 10. 心気症 11. 独語、緘黙症 12. 社会性、協調性 13. 痴呆 14. 児戯性爽快
15. 幻聴 16. 希死念慮、罪業厭世念慮 17. 怒叫、放歌

第1図及び第1表は、下記の略号に準ずる

G.M. Grand Mal.
 F.S. Focal Seizure.
 P.S.M. Psychomotor Seizure.
 P. M. Petit Mal.
 H. A. Hysterischer Anfall.

M. 月.
 W. 週.
 D. 日.

Alev. Aleviatin.
 Mysol. Mysolin.
 Lumin. Luminal.
 Minoalev. Minoaleviatin.
 Prom. Prominal.
 Dichlotr. Dichlotride.
 Isomyt. Isomytal.
 Reso. Resochin.
 Diam. Diamox.
 Gamib. Gamibetal.
 Hydat. Hydantoin.
 Gemo. Gemonil.

Chlordiaz. Chlordiazepoxide.
 Chlorprom. Chlorpromazine.
 Levomep. Levomepromazine.
 Res. Reserpin.
 Fluphen. Fluphenazine.
 Tof. Tofranil.
 Vesp. Vesprin.
 Tra-Quil. Tra-Quilan.
 Thio. Thioridazine.

副作用については、症例1で色情亢進、症例2で爽快傾向がみられたが、いずれも1週性で継続投与2～3週間以内には消失した。なお症例1で、投薬中止直後に軽度の低色素性貧血を認めたが、本剤による副作用か否かは不明である。その他、血圧・血液像・肝機能などには変化は認められなかった。

Mellerilによる治験 (第1表参照)

被検者は最少14才から最長51才に及ぶ男子8名と女子8名の計16名である。これらの症例は第1表の如く、罹病期間が最低3年・最高23年で、平均罹病期間11.3年の長期に亘る所謂難治てんかんを主とするもので、しかも大部分の例に易怒・興奮・爆発性性格や、粘着・執拗性性格などといった異常性格偏倚が軽重を問わず認められ、若干の例では幻聴や妄想その他、多彩な精神症状を示すなどのてんかん精神病といえるものも含まれている。なお、これらの全症例は、暴行・喧嘩・盗みなどの非行や、拒絶・反抗などの非社会性をみ、家族・親戚その他、地域社会が常々煩わされ、我々医師および看護者も手の施しようがなく当惑していたものばかりである。全例に従来使用の抗てんかん剤をそのまま処方し、Mellerilは全て附加的に投与した。

即ち、初回50～300mg(3～30日)投与し、次いで50～150mg宛増量して最高1000mg(多くの場合最高300～500mg前後まで増量)、効果を確認した上で50～150宛減量し、維持量50～300mgとして投与することを原則とした。しかし、初回投与量の75～300mgを変えずに、そのまま維持量として投与した7症例もある。投与日数は最低30日・最高215日、平均112日である。

症状改善の経過は一般的にいつてMelleril投与5～7日目頃より、表情に陰険さや角がとれて柔軟さを認め、気分易变的傾向や不気嫌傾向などなお若干窺われても、興奮・爆発性傾向は著明に減じていく。投与2～3週に至れば、時として睡気や全身倦怠感あるいは口渴などの愁訴のみられる場合もあるが、表情もさらに明るさを増して言動も活気づき、かつまた自閉的・嫌人的傾向を示すものでは、疎通性の展開・増進を認めるなど、接触が良好となり、周囲に対する関心が昂まるなど、

自発性・意欲の亢進がみられる。抑うつ・不気嫌あるいは反抗や拒絶傾向を示す者では、気分の柔らぎ、緊張気分からの解放を口にし、従順となるばかりか、屢々活動的となり、かつまた交友的態度へと変わり、作業療法・レクリエーションなどへの参加が可能となってくるし、病室のあちこちで他患に混って談笑している場面がみられるようになる。この頃になると妄想や幻聴の他、異常体験や病的観念をもっていた例では、それが明らかに軽快あるいは消失し、周囲の状況をより良く理解し得るようになってくるばかりか、屢々これまでの病的思考や非行に対する批判・反省の意を表わす例さえみられる場合がある。

以上の如く、明白な効果が得られるのは、多くの場合2～4週間の投与中であるが、継続投与3～4ヶ月に至った後に認められる場合もある。しかし、全例が上述の如き改善を示した訳ではなく、それぞれ改善には軽重のあることは云うまでもない。即ち、効果判定を著効卅、有効卅、弱効十、無効土、悪化一、の五段階に分けると、我々の最終効果判定では著効6・有効4・弱効4・無効2・悪化0となり有効率88%ということになる。

症状改善の内容上の特徴は、易刺激性・興奮・抑うつや、自閉・緘黙・爆発性及び暴行など、主として情意面機能の改善である。しかし、幻覚や妄想などの知覚・思考面の障害にも決して効果は少なくない。粘着・執拗性傾向などに対する効果は稍々劣るようである。いまひとつの特徴は、てんかん性不機嫌症に対する効果であり、2～3ヶ月の投与中、明らかにその減少を認めた。

効果発見は概して5～7日(効果の確認は2～4週)と速効果的であるが、3～4ヶ月投与後に初めて効果の認められる場合もある。また、性別による効果では、特に男・女の間には差異は認められないが、男子において若干良結果が得られるような印象もないではない。その他、年令別の効果では、20才代に有効率が高い。これは概して罹病期間が短いもの程有効率が高いとみられるが、長い罹病期間を有する40才以上の高年令のものでも著効例をみるなど、年令と効果との関係は必ずしも明らかとはいえない。

投与日数と効果との関係は、最低30日投与の2例はともに無効、最高215日投与の1例は著効、

第 1 表 Melleril の 附 加 的

症 例	年 令	性	罹 病 期 間	病 名	既 治 療 の 抗 てんかん剤	効 果	既 治 療 の 向 精 神 薬 剤	効 果	Melleril 投与 前 の 発 作 頻 度
				発 作 型 と 頻 度					
1	51	♂	18	てんかん+精神病 G.M.1~3/M F.S.3~5/M P.S.M. 1/1~2M	Alev. Mysol. Lumin. Reso.	+	Chlordiaz. Levomep.	+	G.M. 1/M. F. S. 1/M. P.S.M. 1/M.
2	21	♂	12	てんかん+性格偏倚 G.M. 5~6/D. P.S.M 2~3/M.	Alev. Mysol. Lumin.	##	Chlordiaz.	+	G.M. 1/2~3M. P.S.M1/2~3M.
3	21	♂	13	てんかん+精神病 G.M. 1~2/D. P.M. 2~3/M.	Alev. Diam. Mysol. Reso Lumin. Gemo. Minoalev.	+	Chlordiaz. Res. Levomep.	±	G.M. 2~3/M. P.M. 1~2/M.
4	17	♀	7	てんかん+性格偏倚 G.M. 1~2/W. H.A. 2~3/M.	Alev. Diam. Mysol. Phenet. Lumin Reso.	+	Chlordiaz. Levomep. Tra-Quil.	+	G.M. 2~3/M. H.A. 3~4/M.
5	25	♀	12	てんかん+精神病 G.M. 5~6/M. P.S.M. 3~4/M.	Alev. Mysol. Lumin. Reso.	+	Chlordiaz. Levoemp. Tra-Quil.	+	G.M. 1/2~3M. P.S.M. 2~3/M.
6	34	♀	18	てんかん+精神病 G.M. 4~5/M. P.S.M. 5~6/M. H.A. 2~3/W.	Alev. Mysol. Prom. Isomyt.	+	Chlorpro. Levomep. Reserp.	±	G.M. 1/1~2M. P.H. 2~3/M. H.A. 1~3/W.
7	14	♂	3	てんかん+性格偏倚 G.M 1~2/W	Alev. Lumin.	+	Chlordiaz.	±	G.M 1/1~2M.
8	22	♂	3	てんかん+精 薄 G.M. 1~2/W F.S. 1~2/M.	Alev. Mysol Lumin. Gamib.	+	Chlordiaz.	+	G.M. 1/1~2M F.S. 1/1~2M
9	45	♂	19	てんかん+精神病 G.M. 1~2/W. P.S.M. 1~2/W.	Alev. Mysol. Lumin. Diamox. Gamib.	+	Chlordiaz. Levomep. Fluphen.	±	G.M. 1/M. P.S.M 1~2/M
10	27	♂	27	てんかん+精神病 G.M. 5~6/M. F.S. 2~3/M. P.S.M. 5~6/M.	Alev. Reso. Mysol. Accen. Lumin. Diam.	+	Chlordiaz. Chlorprom. Levomep. Tof. Vesp.	+	G.M. 2~3/M. F.S. 2~3/M. P.S.M. 3~4/M.
11	38	♀	23	てんかん+性格偏倚 G.M. 1~2/M P.S.M. 1/1~2M	Alev. Mysol. Lumin.	+	Chlordiaz. Levomep.	±	G.M. 1/2~3M. P.S.M.1/2~3M.
12	38	♀	14	てんかん+性格偏倚 G.M. 3~4/M. Autom.1~2/M.	Alev. Gemo. Mysol. Reso. Promin. Diam. Gamib.	+	Meprob. Chlordiaz. Levomep.	±	G.M. 1/1~2M. Autom. 1/1~2M.
13	29	♀	10	てんかん+性格偏倚 G.M. 1~2/M. P.S.M. 1~2/M.	Alev. Lumin. Reso.	+	Chlordiaz. Levomep.	±	G.M. →0 P.S.M. 1~2/M
14	21	♀	7	てんかん+性格偏倚 G.M. 2~3/M. P.S.M. 3~4/M. Autom. 1/M.	Alev. Diam. Mysol. Minoalev. Lumin. Reso. Prom. Dichotr.	+	Meprob. Chlordiaz. Levomep.	+	G.M. →0 P.S.M.1/1~2M Autom. 1/1~2M
15	26	♀	10	てんかん+性格偏倚 G.M 1/2~3M P.S.M. 4~5/W	Alev. Trinur. Lumini Mysol.	##	Chlorprom.	±	G.M. →0 P.S.M. →0
16	34	♂	15	外傷後性+性格偏倚 てんかん G.M1~2/M.	Alev. Hydant. Lumin. Mysol. Reso.	##	Chlordiaz.	±	G.M. →0

投与による治験例

Melleril 投与前の 精神症状	Melleril の 1日投与量 (mg)	投日 与数 (日)	投与 総量 (mg)	併用抗てんかん剤	Melleril 投与中の 発作頻度	精神 面へ 果	自覚的 副作用	他覚的 副作用
易怒、興奮、爆発性、頑固、粘着性、暴行、心気症、被害妄想。	150~ 500	215	18700	Alev. Mysol. Lumin.	G.M.→ F.S.↘ P.S.M.↘	卅	—	体重増加
週期性不機嫌、粘着性迂遠思考、気分易変、暴行、抑うつ症、心気症。	150~ 400	105	37750	Alev. Mysol. Lumin.	G.M.↘ P.S.M.↘	卅	口 渴 鼻 閉	—
週期性不機嫌、自閉、緘黙、被害・関係、妄想、嫌人症、拒絶症、抑うつ症。	150~ 350	58	14250	Alev. Mysol. Lumin. Diam.	G.M.↘ P.M.↘	卅	—	—
週期性不機嫌、気分易変攻撃的、暴行、盜癖、兒戯性爽快、抑うつ症、心気症。	150~ 350	75	16750	Alev. Mysol. Lumin.	G.M.↗	+	睡 気 全身倦怠感	—
週期性不気嫌、自閉、緘黙、拒絶症、被害・関係・罪業妄想、希死念慮、暴行、抑うつ、苦悶。	150~ 400	75	19500	Alev. Mysol.	G.M.→ P.S.M.↘	卅	眼前閃光	—
易怒、興奮、粘着性、暴行、強情、幻聴、被害、関係妄想、迂遠思考。	150~ 400	93	27400	Alev. Mysol. Lumin.	G.M.→ P.S.M.↘	卅	—	—
拒絶症、不気嫌、易刺戟性、好争的、暴行。	75	100	7500	Alev. Lumin.	G.M.→	+	—	—
拒絶症、徘徊、不機嫌、暴行。	75	67	5025	Alev. Mysol. Lumin. Diam.	G.M.→ F.S.→	卅	—	体重増加
拒絶症、徘徊、易怒、不穩、不機嫌、被害妄想。	150~ 300	175	8250	Alev. Mysol. Lumin. Diam. Gamib.	G.M.→ P.S.M.→	卅	—	—
自閉症、独語、空笑、徘徊、易刺戟性、興奮、暴行、被害・誇大妄想、迂遠思考。	50~1000	170	56750	Alev. Mysol. Lumin.	G.M.↘ P.S.M.↘ F.S. →	卅	—	—
多弁、心気症、迂遠思考、不機嫌、猜疑的。	50	30	1500	Alev. Mysol. Lumin.	G.M.→ P.S.M.→	士	—	—
多弁、粘着性、心気症、誇張的、色情・関係観念。	50	30	1500	Alev. Mysol.	G.M.→ Autom.→	士	傾 眠	—
易怒、興奮、好争的、反抗、暴行、迂遠思考。	300	180	54000	Alev. Lumin. Reso.	G.M.→ P.S.M.→	+	傾 眠	—
多弁、易刺戟性、気分易変、兒戯性爽快、輕躁状態、関係・宗教念慮。	50~100	57	3350	Alev.	G.M.↘ P.S.M.↗ Autom.→	+	—	—
不気嫌、易怒、興奮症、反抗、暴行、嫌人症、粘着性、被害・関係念慮。	150	183	27450	Alev. Mysol Lumin.	G.M.→ P.S.M.→	卅	全身倦怠感 傾 眠	—
不気嫌、拒絶症、易刺戟性、興奮、粘着性、遲鈍抑うつ、猜疑的、暴行。	150	183	27450	Alev. Mysol. Lumin.	G.M.→	卅	—	—

その他でも概して投与が3ヶ月以上の例では有効率も高く、従って投与日数が長い程好成績が得られるものの如くである。

投与総量と効果との関係では、最低1500mg投与の2例はともに無効、最高56750mg投与の1例は著効、その他についても、我々の治験例に関する限りでは、一般的に投与総量が大なる程好成績が得られるようであった。

症状別にみた効果では、週期性不気嫌に対する効果を筆頭に、拒絶症・緘黙症・易怒・興奮・爆発性・感情易変性および悲哀・抑うつ傾向など、情意面に対する効果が大きく、被害・関係・注意察妄想や罪業・希死念慮その他幻聴など思路・観念面、また知覚の障害に対する効果も決して少なくない。徘徊症や粘着・執拗性などに対する効果は稍々劣るものの如くである。以上の如く、諸症状にかなり有効なことが分るが、結果として対人関係が円滑となり、社会性・協調性の増進を得るなどの効果が一般的傾向として認められる。

次に、本剤の附加的投与とてんかん発作頻度との関係についてであるが、投与前に比して発作頻度が減少傾向を呈したものが、16例(32発作単位)中6例(11発作単位)、不変のもの8例(19発作単位)、増加傾向を呈したものの2例(2発作単位)であり、その内訳は発作単位別にみると大発作16(減少4・不変11・増加1)、焦点発作3(減少1・不変2)、精神運動発作10(減少5・不変4増加1)、自動症2(不変2)小発作型1(減少1)の如くである。即ち、発作頻度の減少傾向を示す例が、増加傾向を呈する例より多いといえる。

副作用については、傾眠・全身怠感などの他、口渴・鼻閉などがみられたが、いずれも一過性のものであり、2例に5～6%の体重増加の傾向をみた。その他、血液・尿・肝機能には明らかな変化はみられなかった。

考 按

近時 Schulemann, Friebel, Sommer, 及び Wirth, Hoffmeister らの共同研究者によって見出された Ospolot は、従来の抗てんかん剤とは趣を異にした Butansultam の誘導体で、既存薬物の治療に難治の精神運動発作に著効を奏することが Flügel¹⁸⁾ Raffauf¹⁶⁾, Engelmeier¹⁷⁾ により報告され、最近

本邦においても和田⁶⁾, 田塚⁸⁾, 橋本²⁰⁾, 佐野²¹⁾ 佐藤²²⁾らの臨床報告がなされている。これらの報告によれば、精神運動発作に対する効果については意見の一致をみるところであるが、その他の発作型については良結果は得られてはいるものの、必ずしも意見の一致は得られていないものの如くである。即ち、Flügel¹⁸⁾ らは150名のてんかん患者に使用し、精神運動発作に著効をみるが、精神運動発作と大発作の混合型に対する効果もかなり高いとしている。Raffauf¹⁶⁾ にも、81名の患者に使用し、側頭葉てんかん90%・精神運動発作82%と高い有効率を得ており、その他大発作73%・小発作62%に有効であったとしている。本邦においても、和田⁶⁾, 佐藤²²⁾, 橋本²⁰⁾, 著者ら²³⁾ によって精神運動発作・側頭葉てんかんに著効のあることが指摘されている。興味あることは、従来てんかん発作の抑制は、その反面において精神症状の悪化や性格変化の増悪をもたらす(Dreyer, Gibbs⁴⁴⁾) ことがあると云われているにも拘らず、本剤にはかかる傾向がないばかりか精神症状を改善に導くということである。即ち、Gibbs⁴⁴⁾ により精神運動発作に卓効を示し、大発作・小発作にも屢々有効であるとされた Phenuron が、てんかん性性格変化の増悪をもたらすことがある点は、既に知られているところであるが、Flügel¹⁸⁾ によれば、Ospolot はてんかん性性格の増強をもたらすことがないばかりか、易怒・爆発性・遅鈍・粘着性傾向は次第に低下し、円満かつ活発になるという。Raffauf¹⁶⁾ も同様、痙攣抑制に屢々みられる遅鈍・粘着・迂遠傾向などは全くみられないとしている。本邦においても、てんかん性精神障害に対する効果を認めている研究者は少なくない。即ち、佐藤²²⁾ によれば、精神症状の改善は易怒・強情・性急・易感性など情動の安定であり、これらの効果は発作抑制効果に付随してあらわれるものでなく、本剤の精神面そのものに対する独自の作用の結果であるという。一方、田塚⁸⁾ らは、本剤があらゆるてんかん発作に有効なスペクトルを有し、精神症状の改善は、これらの発作抑制にもとづくものと想定しているなど、矢張り本剤の精神症状に対する効果を認めている。即ち、田塚らは思考渋滞・注意散漫その他不気嫌などが改善され、かつまた表情も生気に満ちて活発になると述べている。

近年、和田⁵⁾によれば、精神運動発作あるいは混合型の治療成績は痙攣型に比し不良であり、かつまた前者は後者に比し、性格変化や精神障害をより高頻度に伴い易いことが指摘されているが、ここに報告した我々の3症例も多分にこの例に洩れなかった。即ち、精神運動発作を主とする混合型てんかんであり、さらに異常性格偏倚傾向が共通にみられ、かつまた病的観念や異常体験をもつなど所謂てんかん精神病ともいえる症例である。これら症例に対する本剤の効果については、既にそのあらましを述べたので再述を避けるが、抗てんかん剤は勿論のこと、精神外科手術を含むあらゆる治療に難治であったにも拘らず、本剤の投与は実にみるべき効果を示したのである。易怒・爆発性、興奮、抑うつ感情その他不気嫌など主として、情動面の改善がみられたことは、佐藤らの見解と一致する。しかし、われわれの治験によれば、彼らが屢々示す自閉傾向・遲鈍傾向などに対する効果であり、かつまた曲解的・猜疑的態度及びこれらに基づくと考えられる反抗・拒絶・敵意などの対人関係の不円滑に対する効果である。即ち、陰うつで敵意に満ちた表情に柔らぎと明るさが、みられるようになり、交友的態度へと変るのみならず、周囲を正しく理解しようとする態度が生まれ積極的に対人関係をもとうとし、かつまた責任性の自覚とでもいい得る生活への希望をもち、作業・レクリエーションその他の場における協調性精神の湧出および実践の努力がみられるなど、明らかな社会性増進の効果がみられたことである。これら精神症状の改善とてんかん発作の関係は、我々の治験による限りでは、発作回数の減少と略々平行していると思われたが、このことについては発作回数の減少即ち発作抑制効果によるものか否かは即断できない。発作回数の減少は、精神運動発作型において稍々明らかであるが、このことについては、他の研究者も述べている如く、本剤が精神運動発作や側頭葉てんかんに有効であることや、また我々の治験による精神運動発作抑制効果と精神症状改善との関係は、精神運動発作型てんかんに性格異常や精神障害を示す頻度が高いとされていることからしても、蓋し当然のことかも知れない。しかし、こうした考えは、てんかんの性格変化・人格障害が、発作とりわけ精神運動発作の

抑制で増悪することが多いとする Gibbs⁴⁾の見解とは対立するものであろう。

一方、本稿で取上げたてんかんの異常性格偏倚や、精神病に対する向精神薬剤投与の試みは、Chlorpromazine の精神科領域の導入以来、屢々みられたが、所謂Phenothiazine 系薬物は屢々痙攣を誘発することが知られ³⁾⁴⁵⁾、脳波上でも大量投与により徐波化の起ることが報告されている。しかし一方において近時、Chlordiazepoxide・Levomepromazine のこれらてんかん精神障害に対する臨床効果についての報告もみられるようになったが、これらの薬物使用によるも効果が不確定であるばかりでなく、しばしば使用量如何によっては興奮を増強せしめたり、その他に起立性低血圧・パーキンソン徴候、時に浮腫などの副作用の問題もあり、殊に老人など循環器障害をもつ症例などの使用に当ってはちゅちゅせざるを得ない場合も決して少なくない。Chlordiazepoxide の効果について、田塚⁷⁾らは発作頻度の減少のみならず不気嫌症・易刺激性・易怒など性格・行動面に対してもかなりの改善率を示したと報告しており、和田⁴⁶⁾も、易怒・不気嫌・抑うつに有効であるが、とりわけ心気症に対して奏効ありとしている。金子¹¹⁾も附加的投与で、発作の抑制や不気嫌・興奮・発作性行動異常などの所謂てんかん性気分変調に好影響を与え、かつまた脳波上での改善も得られるという。その一方では、児王¹⁰⁾らの如く、大発作・精神運動発作に有効であり、同時にまたてんかん性性格変化の示す情動障害や非社会性に有効であるが、逆に却って発揚乃至軽躁状態を惹起せしめる場合があるとする報告もある。中村⁹⁾は Chlordiazepoxide 20~30mg の少量投与で、情動面の安定効果を認めているが、大量投与では却って不気嫌・気分易変・多動が増悪し、場合によっては精神運動発作の誘発をみることがあると述べている。我々も Chlordiazepoxide の効果は認めているが、少なくとも精神症状に関する限り、量の多少により精神症状悪化のみられる例も経験している。

一方、Levomepromazine の効果について、藤田¹²⁾は Phenobarbital との併用でてんかんの精神症状に著効があると報告し、佐藤¹³⁾もてんかんの精神症状殊に刺激性・爆発性・攻撃性などを抑

制し得たと述べているが、秋元⁴⁵⁾によれば大量投与で痙攣や虚脱を起すことが指摘されているなど矢張りこれら薬物のてんかん性精神障害への応用には1~2の難点があると云わなければならない。その他、Chlorprothixen (Tra-Quilan), Trifluoperazine (Tranqium)などの効果について二、三の報告⁴⁷⁾⁴⁸⁾に接し得るが、紙面の都合で省略する。

ところで、ここに報告した Thioridazine (Melleril)は、現在の薬物の中で最も副作用も少なく、耐薬性に富み、薬量域の中も広くかつまた優れた静穏作用をもつことは既に大方の知るところとなっているが、我々は既に述べた如く、若干のてんかん精神病を含めた16名の難治てんかん群の14名に有効(有効率88%)の好成績を得た。さらにてんかん発作についても、2例に発作の増強がみられたのみで、8例(50%)は不変、6例に発作の軽減をみる事ができた。全般的効果の発現も1~3週投与間に過半数にみられるなど比較的速効性であり、有効量も75~600mg(多くは150~300mg)と巾が広くかつまた最高215日間の投与を行った例においても肝機能・血液像その他尿所見に異常なく、軽い一過性の鼻閉・口渇・睡気を訴えたものが、6例にみられたに過ぎない。以上の成績から、我々はてんかん性精神障害に本剤を使用することにより、これら患者のcontrolはかなり容易となるばかりでなく、Phenothiazine系薬剤導入治療の再考を促すことにもなろうと考える。

Melleril のてんかん性精神障害に対する効果については、我々以外でも注目している研究者が二・三みられる。即ち、Pauigら⁴¹⁾は100名の患者に10~600mgを3~10ヶ月投与し、著効61%・有効28%で有効率89%と高率であるとし、行動異常の改善のみならず、殆んど大部分の症例に発作頻度の減少をみたと述べている。Oettinger⁴²⁾も32名中22名に有効であったと報告し、Frain⁴⁹⁾も70名の行動異常をもっててんかん患者に100~200mgの附加的投与で61名(87%)に効果をみている。本邦においても著者ら³⁹⁾、長谷川³⁷⁾、中川⁴³⁾、三浦ら³³⁾が本剤の有効を認めている。即ち、長谷川らは9例中8例に有効であったと述べ、幻覚・妄想・精神運動興奮の著明なものに、40~800mgの使用で幻覚の消失あるいは軽減が得られ、さらに著明な静穏化をみたと述べており、著者ら³⁹⁾も3例中3

例に情動面機能の安定化並びに異常行動の改善を認め、さらに発作軽減の傾向を認めたことについては既に報告した。

以上、てんかん性精神障害に対する Melleril の効果について述べてきたが、本剤の効果の主たるものは、情動安定化の作用であり、さらに Perphenazine・Prochlorperazine・Fluphenazine・Thiopropazine その他 Phenothiazine 系薬物にみられる様な自閉症・自発性低下や妄覚及びその他の異常体験などに對する効果など、所謂抗精神病としての本来の作用をもつことである。即ち、本剤のてんかん性精神障害に対する効果は、他種精神病に対する効果と何ら異なるものではない。本剤のてんかん性精神障害への応用は、痙攣発作を増強せしめることが殆んどないばかりか、臨床的にはむしろ発作に対して好影響を及ぼすことが多い故に可能である。

最後に Ospolot の効果と Melleril の効果との相同・相異点に触れ若干の考察をすすめる。即ち、両者の効果について、それぞれ別個に述べてきたが、系統を異にする薬剤であるにも拘わらず、結論的に得られた効果は、情動安定と社会性・協調性の増進という共通した所見であった。しかし、一般的に云って自閉傾向や迂遠思考その他妄覚に対する Ospolot の効果は、Melleril のそれに比べて劣るようである。かつまた、精神症状の改善は Ospolot では発作抑制の結果によるいわば二次的な結果であるような印象をもつ。一方、Melleril では妄覚・病的観念ならびに発作の減少が情動調整により二次的にみられるというような、逆の関係があるように思われる。ただしこの見解は Ospolot が抗てんかん作用を有することが既に諸家の研究により明らかにされているところであるが、Melleril にかかる作用があるとは考えられておらず、またそのような報告もないので、我々の想定に止る。

我々の例でも、結果的には両者別個の使用により発作回数の減少をみたが、Ospolot では症例1で単味使用によっても得られた訳であり、Melleril の場合は全て抗てんかん剤との併用で得られたものである。Ospolot 投与による精神症状の改善と発作減少との関係については、痙攣抑制による二次的精神症状の改善と考えられるが、佐藤ら²³⁾

も指摘している如く、本剤には本来抗精神障害作用があり、情動安定化を主とする効果により、二次的に発作減少がもたらされるという逆の関係も充分考えられる。しかし、一方の Melleril の場合では、精神障害に対する効果により、発作の減少が二次的にもたらされるものと解すべきものではなかろうか。しかし、それにしても本剤の附加的投与により、主剤である抗てんかん剤がより効果的に作用している結果と考えねばならない点も忘れてはなるまい。

以上、両者の効果について考察してみたが、我々はてんかん性精神障害の治療の実際においては臨床発作が主で、精神障害が従である患者の治療には、従来の抗てんかん剤への Ospanol の併用療法が望ましく、一方精神障害が主で発作が従の症例には、抗てんかん剤と Melleril の併用療法が適しているとの見解を抱かざるを得ない。

文 献

- 1) 田椽修治他：精神医学最近の進歩，第II集，30
7，医歯薬出版，東京，1960.
- 2) 荒木・梅崎：神経研究の進歩，4：269，1960.
- 3) 田椽修治他：総合臨床，10：1865，1956.
- 4) Lorenz, de Haas, A. M. : Lectures on epilepsy.
Elsevier, Amsterdam, 1958.
- 5) 和田豊治：精神神経誌，62：339，1960.
- 6) 和田豊治他：脳と神経，14：119，1962.
- 7) 田椽修治他：精神医学3：325，1961.
- 8) 田椽修治：脳と神経，14：1191，1962.
- 9) 中村希明他：精神医学，4：57，1962.
- 10) 児玉久他：脳と神経，13：1027，1961.
- 11) 金子仁郎：Balance 文献集，山之内，87，1962.
- 12) 藤田英彦：精神医学，3：425，1961.
- 13) 佐藤久他：精神医学，5：559，1963.
- 14) Friebel, H. Sommer, S. : Dtsch. Med. Wschr.,
85 : 2192, 1960.
- 15) Wirth, W., Hoffmeister, F., Friebel, H.,
Sommer, S. : Dtsch. Med. Wschr. 85 : 2195,
1960.
- 16) Raffauf, H. J. : ibid 85 : 2203, 1960.
- 17) Engelmeier, M. : ibid, 85 : 2207, 1960.
- 18) Flügel, F., Bente, D. U. Itil, T. : ibid, 85 : 2
199, 1960.
- 19) 西村健：医学のあゆみ，40：121，1962.
- 20) 橋本禎徳：新薬と臨床，11：9，1962.
- 21) 佐野勇他：精神医学，4：931，1962.
- 22) 佐藤時次郎他：精神医学，4：937，1962.
- 23) 桜田高他：精神医学，4：949，1962.
- 24) Weidmann, H. : Schweiz. Arch. Tierhk. 103 :
191, 1961.
- 25) Judah, L., et al : Am. J. Psychiat. 115 : 1181959
- 26) Kinross-Wright, V. J. : J. A. M. A., 170 : 12
83, 1959.
- 27) Cohen, S. : Am. J. Psychiat., 115 : 358, 1958.
- 28) Sandison R. A. et al : J. Mental Science, 106 :
732, 1960.
- 29) Azima, H. et al : Canadian Med. Assoc., J.,
81 : 549, 1959.
- 30) Somerville, D. M. et al : J. Ment. Science,
106 : 1417, 1960.
- 31) Bauer, A. : Nervenarzt, 33 : 321, 1962.
- 32) 秋元波留夫他：同 上1：13，1962.
- 33) 三浦岱栄，他：同 上1：18，1962.
- 34) 諏訪望，他：メレルル文献集，三共，2：15，
1963.
- 35) 田中善立，他：同 上 ， 2：49，1963.
- 36) 桜井凶南男，他：同 上 ， 2：23，1963.
- 37) 長谷川渙，他：同 上 ， 2：56，1963.
- 38) 盛田庄八，他：同 上 2：36，1963.
- 39) 桜田高，他：新薬と臨床，12：445，1963.
- 40) 前田進，他：診療，16：242，1963.
- 41) Pauig, et al : Am. J. Psychiat., 117 : 3, 1961.
- 42) Oettinger, L., Simonds, L. : Scientific Exhibit,
Laten American Congress of Neurosurgery,
Electroencephalography. Neurology & Neurop-
hysiology. Mexico City, Sept. 1961.
- 43) 中川秀三：てんかん—その臨床と治療法—，
118—123，金原出版，東京，1963.
- 44) Gibbs, F. A. et al : Disease of the Nervous
system, 10 : 2, 1949.
- 45) 秋元波留夫，他：日本臨床，20：1859，1962.
- 46) 和田豊治，他：診断と治療，50：907，1962.
- 47) Fournial, P. et al : Ann. Mexico-Psychologiques
NO. 2.Fed. 1, 1960.
- 48) Le vann, L. J. : Tritluoperazine--Further Clinical
and Labolatory Studies. 130, Yositomi Seiyaku.
1962.
- 49) Frain, M. M. : Am. J. Psychiat. 117 : 547,
1961.