

症例報告

Zonisamide 投与中に精神症状を呈した2例

東京女子医科大学 医学部 小児科学

ナガキ 永木 シングル 茂・伊藤 イトウ ヤスシ 康・安田真紀子 ヤスダ マキ子 ヨシダ 吉田 マコト 真・大澤真木子 オオサワ

(受付 平成12年2月18日)

緒言

Zonisamide (ZNS) は、部分発作および二次性全般化発作に有効な抗けいれん剤として知られている¹⁾。最近では West 症候群にも有効との報告が散見される²⁾³⁾。一方、主な副作用としては眠気、失調、活動性の低下、食欲不振等が報告⁴⁾⁵⁾されてきたが、最近、精神症状、異常行動、発汗異常などが新しく報告されている^{6)~9)}。これらの症状は年長者~成人のみならず、年少者にも及んでいる。

今回、我々は ZNS が誘因と思われる精神症状、異常行動を呈した2例を経験したので報告する。

症例

Case 1

18歳3カ月の男性で、臨床経過は図1に示した。9歳4カ月時に全身強直性間代性けいれんで発症し、その後、複雑部分発作が頻回にみられるようになり、某病院へ入院した。EEGでは右後頭部、前頭部に棘波がみられ、バルプロ酸(VPA)が開始された。一時的に軽快傾向がみられたが再発を繰り返し、数回入院した。

17歳7カ月時、右足から左手へのしびれ感、ついでボーッとする発作、二次性全汎化を呈する発作が5~10回/月にみられるようになり当科に入院した。このとき VPA、カルバマゼピン(CBZ)、フェニトイン(PHT)、フェノバルビタール(PB)、ジアゼパム(DZP)が投与されていた。入院中、PHTを中止し、VPA、CBZ、ZNSとして発作は軽快方向へ向かった。退院時の ZNS は 500mg/日

あり、退院後 600mg/日に増量した。

ZNS 開始約3カ月後患者は、独り笑い、床の一点を何度も指さし、急に泣き出す。眼前の何かを払いのけるなどの動作を示した。このため再度入院となり、このときの血中濃度は ZNS 24.1 μ g/ml、VPA 88 μ g/ml、CBZ 6.4 μ g/mlであった。覚醒しているが、質問に対する応答は部分的で、何かを指さす、両手を挙上して回転させる、臥位で右足のみ挙上して急に笑う等の異常行動がみられた。EEG上は左側頭頂部に棘波がみられた(図3)。上記の状態が3日間つづき、ZNSを600mg→500mgへ減量したところ、数日後にはほぼ通常の状態に復した。

Case 2

20歳0カ月の女性で、臨床経過は図2の通りである。1歳4カ月時より熱に誘発される全身強直性間代性けいれんが頻回にみられた。脳波異常も指摘され、3歳より抗けいれん剤を服用していた。PB、PHT、CBZで10歳6カ月以降は発作が消失していた。抗けいれん剤は13歳まで服用した。18歳1カ月のとき、ボーッとする複雑部分発作、二次性全般化発作がみられ、某病院に繰り返し入院した。CBZ、クロナゼパム(CZP)で治療をうけた。19歳5カ月時には ZNS 700mg/日を追加された。このとき ZNS の血中濃度は 41.7 μ g/mlであった。この時点では人の声が聞こえる等の症状を訴えるため、ZNSを減量した。

当科を受診し ZNS 600mg/日服用時に外に出る

Shigeru NAGAKI, Yasushi ITO, Makiko YASUDA, Makoto YOSHIDA and Makiko OSAWA [Department of Pediatrics, Tokyo Women's Medical University, School of Medicine]: Two cases of Zonisamide-induced psychosis

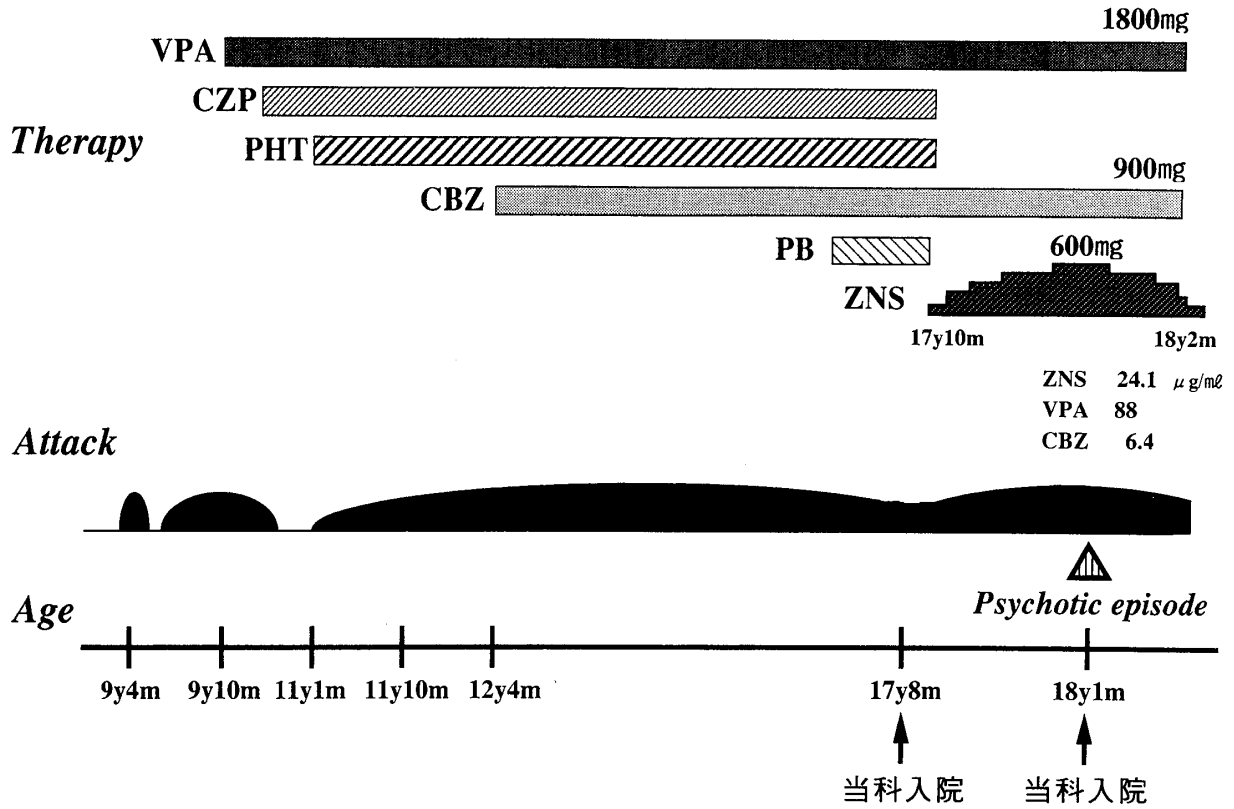


図1 Case 1の臨床経過

VPA: valproic acid, CZP: clonazepam, PHT: phenytoin, CBZ: carbamazepine, PB: phenobarbital, ZNA: zonisamide.

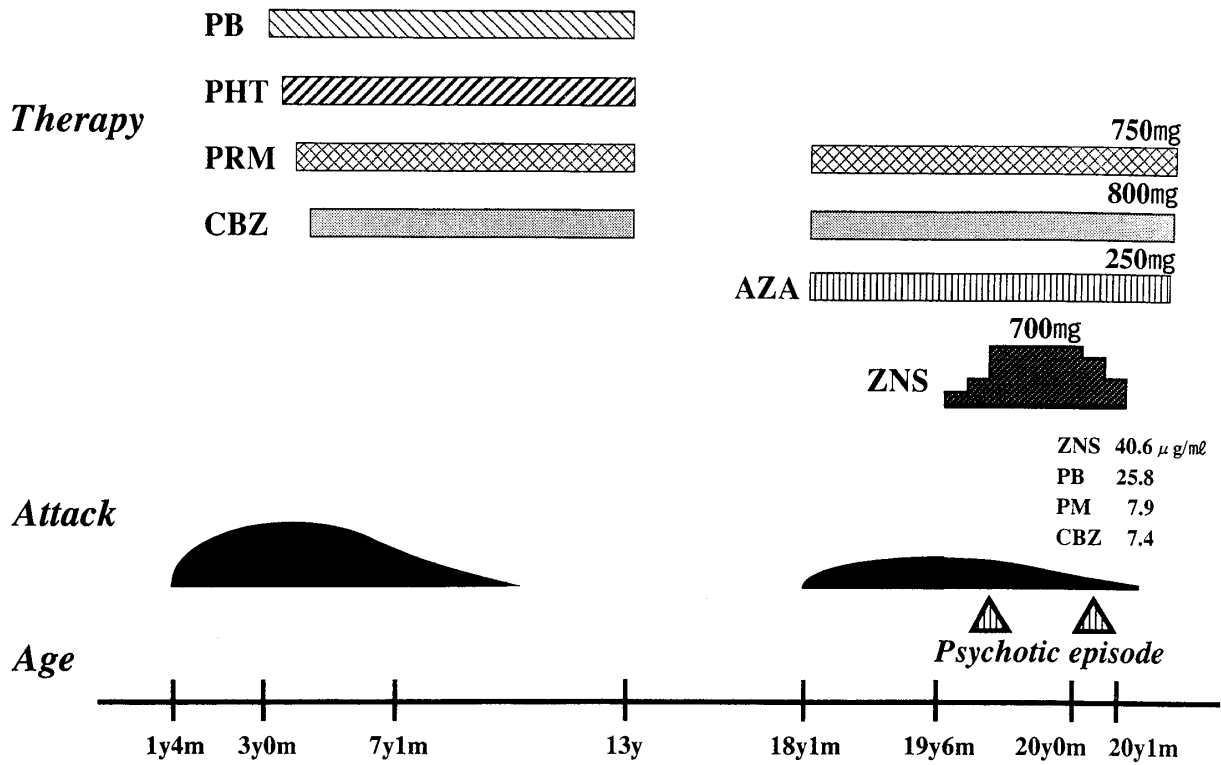


図2 Case 2の臨床経過

PB: phenobarbital, PHT: phenytoin, PRM: primidone, CBZ: carbamazepine, AZA: acetazolamide, VPA: valproic acid, ZNS: zonisamide.

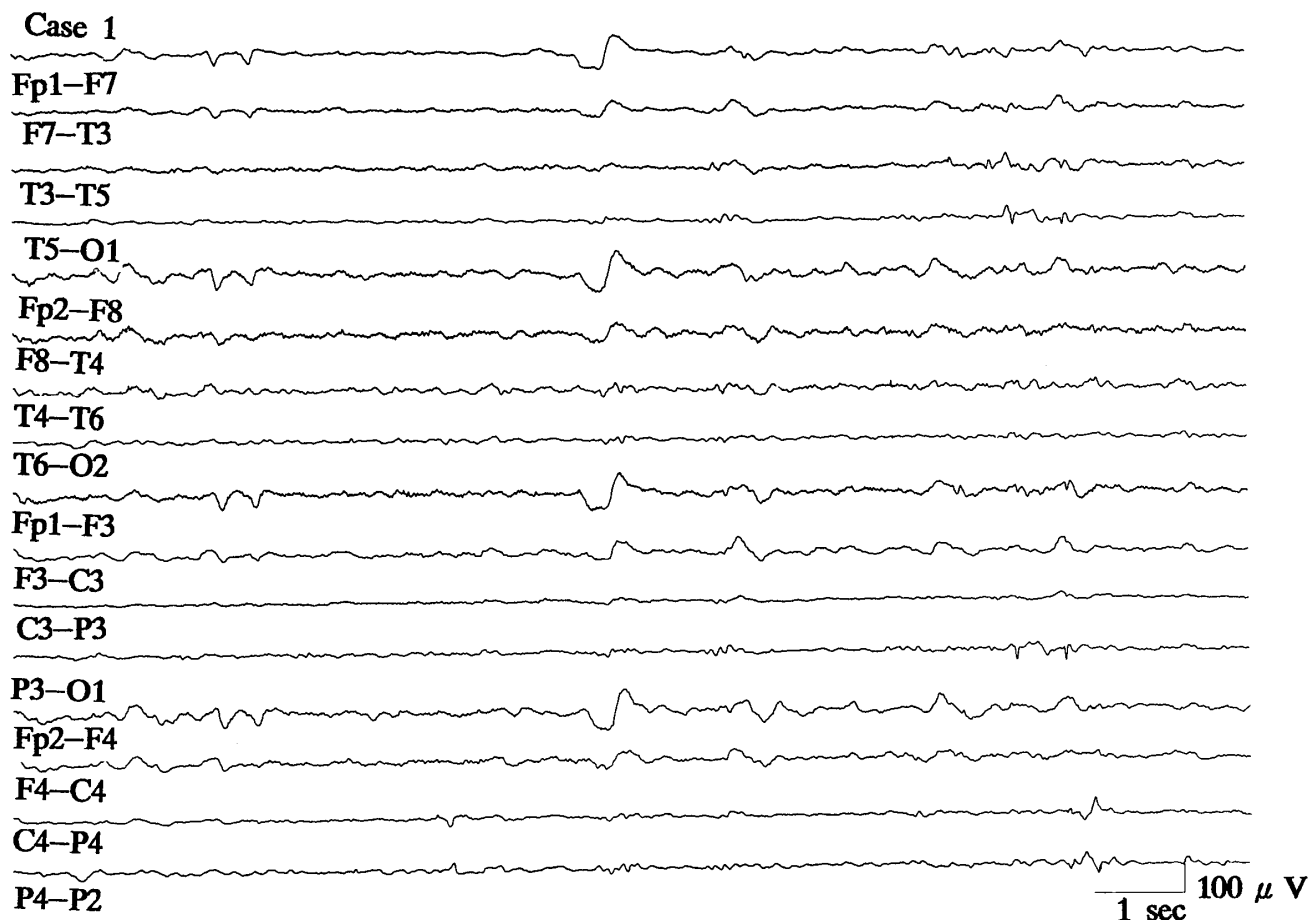


図3 Case 1の脳波
左側頭頂部に棘波がみられる。

のが怖いと訴えるようになり、手で家の壁を叩く動作を繰り返す。また、癩癩をおこし、おもちゃの電話を投げ付けたりするなどの行動がみられた。当科外来ではボーッとした状態で持っていたカサを力まかせに折り曲げ壊してしまった。この時の血中濃度はZNS 40.6 μ g/ml, CBZ 7.4 μ g/mlであった。このような状態が20日間位続いたが、ZNSを300mgに減量後、異常行動は消失した。EEGでは広汎性棘徐波複合が睡眠時に散見された(図4)。

考 察

ZNSは部分発作のみならず、全般性発作にも効果を有し、安全性が高く、至適用量が定めやすい抗けいれん剤として広く用いられている。ZNSの作用機序は十分に解明されていないが、モノアミン代謝に影響を与えることが報告され、ZNSの治療濃度においては、モノアミン系機能を亢進

し、抗けいれん作用を示したといわれる。しかし、ZNSの過剰濃度においてはモノアミン系機能を抑制し、CBZの過剰投与時にみられる“paradoxical intoxication”をひきおこす¹⁰⁾¹¹⁾。また、ZNSがT型CaチャンネルやNaチャンネルを抑制することも報告されている¹²⁾¹³⁾。

ZNSの副作用に幻覚妄想などの精神症状、易刺激性、焦燥、乱暴などの行動異常が報告され、その頻度は、小児、成人ともに数%~数十%前後である。麻生ら⁶⁾は、難治性てんかんを有する重症心身障害児にZNSを投与したところ37.5%に興奮症状を認めたと報告している。Kimura⁸⁾は二次性全般化する複雑部分発作を有する1歳と3歳児をZNSで治療し、ZNSの血中濃度は有効治療域ないしは低値であったにもかかわらず、異常行動がみられたと報告している。成人例においては川崎ら⁷⁾は、ZNSとPHTの多剤併用している側頭葉てん

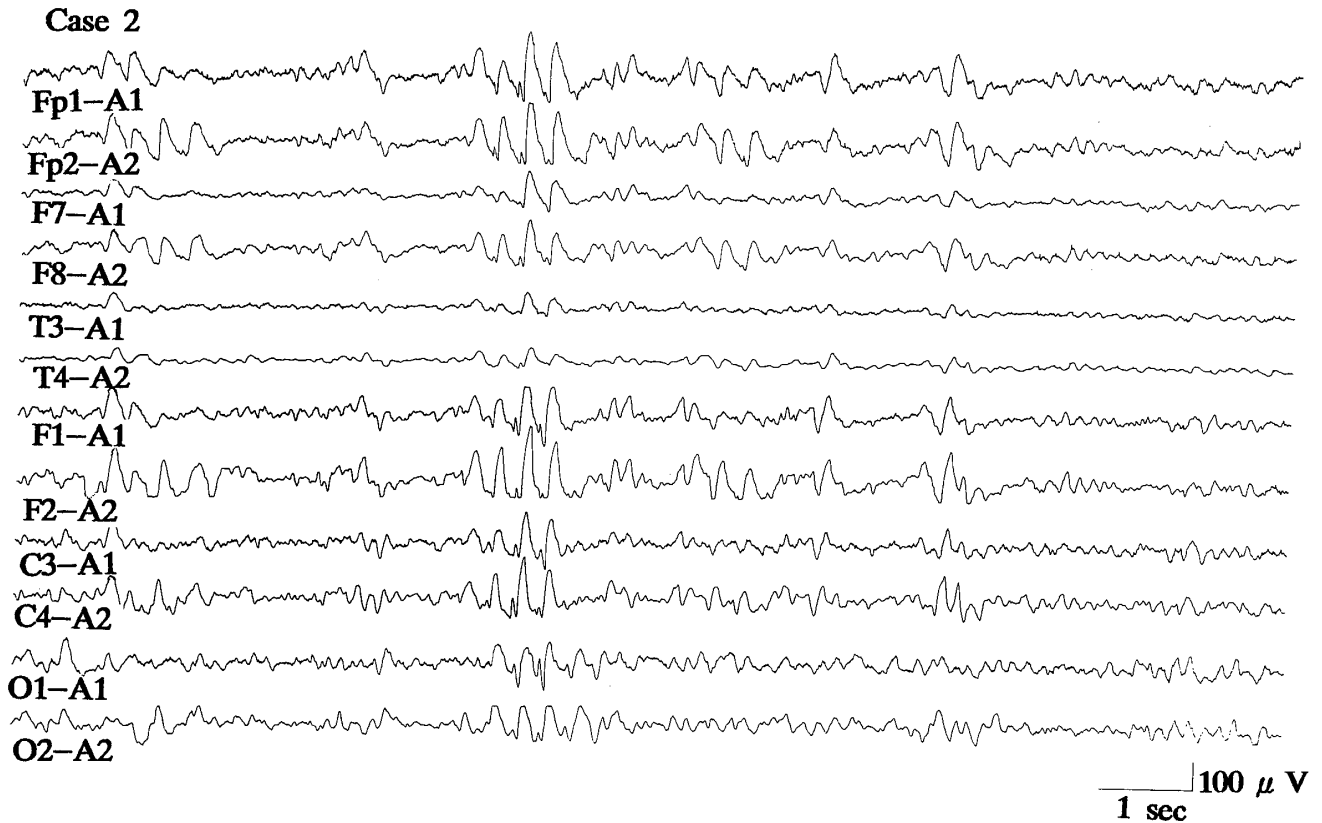


図4 Case 2の脳波
広汎性棘徐波複合がみられる。

かんに幻覚、妄想状態を呈したと報告している。松浦ら¹⁴⁾は、ZNSと幻覚妄想状態発現にはZNSによる発作抑制あるいは二次性全般化発作の出現が関連して発症していることから、交代性精神病あるいは、発作後精神病と位置づけしている。長谷川ら¹⁵⁾は基礎に知能障害、性格の偏り、または神経症を合併している患者にZNSを投与したところ精神症状の出現頻度が増したという。また、Wilenskyら¹⁶⁾は高次精神障害を、Berentら¹⁷⁾は認知機能障害を副作用として報告している。

我々の症例においては、Case 1ではてんかん発症9歳4カ月で、ZNSを17歳10カ月時に服用開始し、服用3カ月後、ZNSの血中濃度24.1 μ g/mlで異常行動が出現し、ZNSの減量により改善した。VPA、CBZを併用していた。Case 2では発熱によるけいれん発作が1歳4カ月よりみられ、脳波異常を伴っていたため、3歳より抗けいれん剤が開始され、13歳まで服用していた。18歳1カ月時より再びてんかん発作がみられ、抗けいれん剤

が開始された。19歳5カ月時にはZNSが追加され、7カ月間服用した。ZNSの血中濃度は41.7 μ g/mlのときに幻聴、異常行動が出現した。ZNSの減量により改善をみた。このときCBZ、CZP、PRM、AZAを併用していた。

2例とも複雑部分発作二次性全般化の症例であり、てんかん罹病期間も長く、難治性である。そのため抗けいれん剤は、多剤併用であるがPHTは併用していない。精神症状、異常行動発現の前後においては脳波に変化はみられていない。ZNSの血中有効治療域は10~30 μ g/mlとされているが、Case 1では24.1 μ g/mlと有効治療域内であり、Case 2では41.7 μ g/mlと中毒域に達している。

Kimura⁸⁾は、ZNSの血中濃度が低濃度にもかかわらず異常行動を呈した症例を報告し、ZNSの追加あるいは単剤での出現であり、中止により軽快していることからZNSの直接作用の可能性が強いとしている。麻生ら⁹⁾の報告例でもZNSの血中

濃度は1例を除き低濃度で症状の発現をみており、一方PHTとの併用もあるが、ZNSの投与量、血中濃度、投与期間、てんかん罹症期間、併用薬剤との間に一定の傾向はなかったという。

ZNSの精神症状発現には、交代性精神病や発作後精神病の一症状としての出現、症状発現例は側頭葉てんかんで難治性であること、PHTとの関連、抗けいれん剤の投与量、基礎疾患の存在が示唆されている。我々の症例は、多剤の抗けいれん剤服用中の難治性側頭葉てんかんであり、1例で中毒量の血中濃度を呈したがZNSの減量により症状は改善、他の1例は有効治療域の血中濃度であったが、減量により症状の改善をみた。

これらのことより症状発現がZNSの直接作用によるものか否かは明確にはできないが、ZNSが誘因となったことは否定できない。難治性複雑部分発作(側頭葉てんかん)の治療にあたり、ZNSを用いる場合には年齢の如何を問わず精神症状や行動異常の発現に注意する必要があると思われた。

結 論

多剤で治療中の複雑部分発作に二次性全般化の難治性てんかん患者で、ZNS投与数カ月後に精神症状、行動異常を呈した2症例を報告した。ZNSの血中濃度は1例は有効治療域、1例は中毒域であった。2症例とも、ZNSの減量により症状の改善をみた。ZNSがこれらの症状発現の誘因となった。ZNSの治療にあたり精神症状、行動異常の発現に充分注意する必要があると思われた。

文 献

- 1) **Peters DH, Sorkin EM:** Zonisamide. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in epilepsy. *Drug* **45:** 760-787, 1993
- 2) **Yagi K:** Methodological requirement for clinical trial in refractory epilepsies—our experience with zonisamide. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* **16:** 79-85, 1992
- 3) **川脇 寿, 富和清隆, 白石一浩ほか:** West 症候群に対する zonisamide の効果. *脳と発達* **31:** 263-267, 1999
- 4) **小国弘量, 林 北見, 福山幸夫ほか:** 新抗てんかん薬 AD-810 Zonisamide の小児てんかんにおける臨床第三相試験. *小児臨* **41:** 439-450, 1988
- 5) **小野常夫, 八木和一, 清野昌一:** 新抗てんかん薬 zonisamide の臨床効果と安全性. *精神医学* **30:** 471-481, 1988
- 6) **麻生昌子, 下平雅之:** Zonisamide 服用中に興奮症状を呈した脳損傷児の6例. *脳と発達* **27:** 68-70, 1995
- 7) **川崎 淳, 扇谷 明, 兼本浩祐ほか:** てんかんでの急性幻覚妄想状態の発現について. *精神医学* **33:** 595-600, 1991
- 8) **Kimura S:** Zonisamide-induced behavior disorder in two children. *Epilepsia* **35:** 403-405, 1994
- 9) **奥村彰久, 早川文雄, 久野邦義ほか:** Zonisamide による発汗障害. *脳と発達* **28:** 44-47, 1996
- 10) **岡田元宏:** 抗てんかん薬 carbamazepine および zonisamide のラット脳内 monoamine 系機能に与える効果. *日精神薬理会誌* **14:** 337-354, 1994
- 11) **Weaver DF, Camfield P, Fraser A:** Massive carbamazepine overdose: clinical and pharmacologic observations in five episodes. *Neurology* **38:** 755-759, 1988
- 12) **Suzuki S, Kawakami K, Nishimura S et al:** Zonisamide blocks T-type calcium channel in cultured neurons of rat cerebral cortex. *Epilepsy Res* **12:** 21-27, 1992
- 13) **Schaut CL:** Zonisamide enhances slow sodium inactivation in *Myxicola*. *Brain Res* **413:** 185-188, 1987
- 14) **松浦雅人, 先崎 章, 大久保善朗ほか:** Zonisamide 投与中に幻覚妄想状態を呈したてんかんの8名. *精神医* **35:** 413-419, 1993
- 15) **長谷川精一, 伊藤 陽, 梶 鎮夫ほか:** 部分てんかんに対する AD-810 (zonisamide) の臨床評価. *臨医薬* **4:** 2385-2395, 1988
- 16) **Wilensky AJ, Friel PN, Ojemann LM et al:** Zonisamide in epilepsy: a pilot study. *Epilepsia* **26:** 212-220, 1985
- 17) **Berent S, Sakhellares JC, Giordani B et al:** Zonisamide (CI-912) and cognition: Result from preliminary study. *Epilepsia* **28:** 61-67, 1987