原 著

TRH analog, DN-1417 に反応した てんかん性精神病の 1 例

A Case Study of Epileptic Psychosis Responded to TRH Analog, DN-1417

中 村 純* 有 川 勝 嘉**, ** 松 永 博 喜**, **
桑 原 啓 郎*** 稲 永 和 豊*

要旨：てんかん性精神病の 1 症例（20歳，女性）に TRH analog（DN-1417）を投与し，臨床経過および経時的な脳波所見を報告した。DN-1417 は今まで服用中の抗てんかん薬の血中濃度に変化を与えることなく，自閉的ともいえる能動性の低下に対して著しい効果をもたらした。さらに幻覚，妄想などの異常体験をも改善した。脳波はパワースペクトル分析を行い，鳥かん図に表記して経時の変化を検討した。その結果，臨床症状の改善と側頭部脳波の速波化とはよく対応していた。

てんかん研究 1986 ; 4 : 158-163

Key Words: temporal lobe epilepsy, TRH analog, epileptic psychosis, compressed spectral array.

はじめに

稲永ら⁴⁾は Thyrotropin releasing hormone (TRH) の analog DN-1417 (γ -butyrolactone- γ -carbonyl-L-histidyl-L-prolinamide citrate) がミオクロヌスてんかん³⁾や Lennox 症候群¹⁵⁾などの難治性てんかんの一部のものに効果があることを報告した。これらの報告によれば，DN-1417 はてんかんの臨床発作の減少とともに行動，情動障害などの精神症状も改善するという。

今回われわれは，5 歳時，自動症で初発し，18 歳時まで側頭葉てんかんとして治療されてきた患者が次第に，自閉的，無為となり，加えて関係妄想，幻聴などの異常体験を訴え，いわゆるてんか

ん性精神病状態を呈した症例を経験した。この症例に DN-1417 を投与し，経時的に脳波検査を行い，抗てんかん薬の血中濃度を測定しながら臨床症状を評価したので報告する。

TRH analog である DN-1417 は既に安全性，副作用などについての検討がなされており，本人および両親に対して予想される効果および副作用¹⁴⁾について十分説明し同意を得たうえで本剤を使用した。

I. 対象症例の概要

■ 20歳，女

主訴：「TV のスタッフが悪口を言う」と訴える。
仕事をしないで寝てばかりいる。

* 久留米大学医学部精神神経科
〒830 久留米市旭町 67]

** 筑水会病院

*** 久留米大学医学部電算室

Jun Nakamura*, Katsuyoshi Arikawa**, Hiroki Matsunaga**, Hiroo Kuwahara**, Kazutoyo Inanaga*

* Department of Neuropsychiatry, Kurume University, School of Medicine, Kurume

** Chikusuikai Mental Hospital, Yame

*** Computer Center for Medical Research, Kurume University School of Medicine, Kurume

1986年 8 月 7 日受理

家族歴：実父は不明。出生後すぐに本人は現在の両親の養女となったため、両親についての遺伝歴など詳細については不明。

現病歴：仮死状態で出生。乳児期は比較的手のかからぬ子どもであり、精神身体発達の異常には特に気付かれていない。幼児期には元氣よく遊ぶ活発な子どもであった。小学校に入学する直前、食事中突然茶碗を落したり、座っているうち自然に体がくずれるように倒れ、時には急にそれまでの行動を中断してうろろとして寝ころんだり、靴の片方だけを履いて歩きまわり、本人はこの間のことを覚えていなかった。このような発作が出現したため久留米大学小児科で治療を受けるようになった。小学校入学後は友達を作ることがへたで無口な方であった。その頃は発作はほとんど気付かれなかったが、脳波で全般的な徐波化および側頭部よりの鋭波や spike などの突発波を指摘され、抗てんかん薬は服用していた。義務教育終了時の成績は下位。中卒後、某医院で看護助手をしていたが仕事は十分にはできず、簡単な指示を取り違えたり、他の看護婦が自分を笑っているなどという被害関係妄想が出現し、他人との交際が減って、入浴もしなくなるなど自閉的傾向が認められた。それまで通っていた県立高校定時制（夜間部）も1年で中退した。抗てんかん薬の服用も不規則となって、大発作を起こして救急車で運ばれたこともある。昭和56年5月（20歳時）、XXXXXXXXXXに入院した。TVのスタッフが悪口を言う、TVにでている歌手が自分に当て付けをしようとTV受像機を壊してしまうほどの被害内容的幻聴があり、睡眠も不十分であった。活気なく、時に子どもっぽい笑いをするかと思えば不安な表情をしていた。他患との積極的な接触もなく終日自室のベッドに臥床し、時折わがままとも思える要求があるのみで自閉的な生活態度が目立っていた。このとき抗てんかん薬 phenytoin, carbamazepine, 抗精神病薬 haloperidol, propericiazine に加えて DN-1417 2 mg を筋注で14日間投与した。DN-1417 の注射開始4, 5日後、看護婦詰所に菓子の要求をしたりするなど児戯的ではあるが活動性が増大したことが気付かれた。そして、2週目を過ぎたころ幻聴などの異常体験が消失し昭和57年2月に退院した。

知能指数は WISC で60であり境界域を示し、被暗示性が高く両親や主治医、看護者の言動によって異常体験の出現は増強されたり減少したりした。退院後は規則的な外来通院がなされ、自営の衣料品製作の簡単な手伝いを行っていた。几帳面な性格であり、名札付

けの仕事などは遅いが、やり始めると最後まで止めず頑固なところがあった。しかし、昭和57年10月頃から再びTVからかげの音が聞えてくる、義姉が自分をいじめるなどと訴えるようになり、独語、空笑も認められた。

幻聴によって、「自殺する」といい川端まで行ったこともあるが、実際には川に飛び込むこともなく、また包丁を腹部へ持っていったところを家人に見つけられたことがあったが、深刻味はなく演劇的にさえ見えた。行動面では入浴しても十分に体を洗うこともなく、動きが鈍く次第に口数も減り、だらしくなって家庭内での適応が困難となり昭和58年3月、筑水会病院に入院した。

入院時所見：自発的な会話はほとんどなく、問いかけに対して簡単な返答をするのみであった。TVのスタッフ、歌手が自分の悪口を言うなどの幻聴に対しては、質問すれば小声で簡単に答えるか、単にうなずくのみでむしろ表面的で苦悶感を感じられなかった。

神経学的所見：外斜視があったが脳の器質的疾患をうかがわせるような神経学的所見は認めなかった。

DN-1417 投与開始時の病像：入院後、日が経つとともに、次第に自閉的傾向は増悪し、身のまわりのことも十分に処理できず、看護者の促しがないと、自室で横になっていることが多かった。粗大な意識障害やけいれんなどの発作症状は認めなかった。

II. DN-1417 の投与と脳波分析の方法

DN-1417 は本症例にこれまで用いていた抗てんかん薬 phenytoin (DPH) 200 mg, sodium valproate (SV) 400 mg, carbamazepine 400 mg (CBZ) および向精神薬 propericiazine 15 mg, biperiden 3 mg をベースとして、毎朝午前9時に2 mg 筋肉内注射で14日間上のせする形で投与した。DN-1417 投与前4週間、投与中2週間、投与後4週間の臨床評価を1週間毎に行うと同時に脳波検査および抗てんかん薬の血中濃度測定も平行して経時的に行った (Fig. 1)。脳波は日本電気三栄製脳波計 1A 57 によって、午前10時に T₃-A₁, T₄-A₂, T₃-Cz, T₄-Cz より導出し約5分間記録するとともにデータレコーダ (ソニー製磁気記録装置 RMG 5204) に保存した。

今回の入院期間中に記録した脳波所見だけから側頭葉起源のてんかんとはいえないが、これまでの

Fig. 1 The schedule of DN-1417 treatment

経過から側頭部の変化に注目し、 T_3 、 T_4 を記録した。各週の脳波記録はミニコンピュータ（横川-Hewlett Packard 製 HP-2108 A）を用いて、189.34秒（約3分間）をAD変換器を通じて数値化し、1区間を10.24秒としてパワースペクトル（FFT法、サンプリング間隔10 msec、周波数分解能約0.1 Hzで50 Hzまで）を計算し、さらに18区間についての平均パワースペクトルをもとめ、これを分割平均して各週の平均パワースペクトルとした。本例では治験のすべての期間を通じて臨床脳波上 spike や鋭波を認めなかったの、15 Hz までを取り出し検討した。そのパワースペクトルはBickfordら^{1,2)}の方法によって鳥かん図CSA（Compressed Spectral Array）によって表記した。

III. 結 果

1. 臨床症状および臨床検査所見の変化

DN-1417 筋注5日後、フォークダンスに初めて参加し、やや覚えが悪いようではあったが、笑顔も見られた。10日目頃より、やや呆然としていた表情に活気がでてすっきりとしてきた。看護婦

に「新聞を見せて下さい。」「髪を3つ組にして下さい。」と声をかけてきた。一方で甘えや自己本位になることもあり、作業や決められたレクリエーションなどへの参加にはむらがあった。また頑固な面もあり、いったん参加しないと決めたレクリエーションには決して参加しなかった。幻聴に対しては、尋ねるとうつむくが特に異常体験を思わせる行動には気づかれなくなった。他患者が自分をいじめるなどの被害の内容の訴えはほとんどなく、むしろ他患の行動への関心が認められるようになり、全体として意欲面での改善が著明に認められた。この効果はその後約4週間にわたり持続し本人からの強い退院要求があり退院となった。

DN-1417 投与前後に行った一般検血、検尿、肝機能検査などの検査結果には著しい異常は認められなかった。ただし、DN-1417 投与前、すでに抗てんかん薬の長期投与による酵素誘導によって検査項目中 γ -GTPのみ78 mIUに軽度上昇していた。投与終了後の検査では γ -GTPは70 mIUにむしろやや低下していた。臨床症状の変化と抗てんかん薬の血中濃度の変化をまとめるとFig. 2のようになる。抗てんかん薬の血中濃度は、DN-1417 投与中SVのみ一過性に低値を示したが、投与前後の変化からみて著変はないとみられる。

2. 脳波の変化

DN-1417 投与前の脳波（昭和58年6月22日）は背景活動が6~8 Hz、80 μ V 前後の slow α および θ 優勢の脳波で、slow α 活動は一応、後頭部優位が保たれていた。高振幅の1.5~3 Hz 前後の δ 波、あるいは4~6 Hz の θ 波群発が突発的に汎性に出現していた。DN-1417 投与終了後5日目にあたる7月13日の脳波は視察で α 波の周波数がやや増加し、しかも高振幅徐波群は減少していた。

なお今回の入院期間を通じて、鋭波あるいは spike は認められなかった。

臨床経過に従って経時的に記録した T_3 -A₁、 T_4 -A₂、 T_3 -Cz、 T_4 -Cz 導出脳波のパワースペクトル鳥かん図CSA（Compressed Spectral Array）はFig. 3のようになった。これによるとDN-1417 投与2週後より側頭部の θ 活動は次第に速

Fig. 2 Clinical course

Fig. 3 The effect of DN-1417 on EEG power spectra
Results are presented by compressed spectral array.

波化し、その効果は DN-1417 投与中止後 4 週目まで持続することが観察された。特に T₃-Cz 導出で背景脳波を形成している θ 波 (5 Hz) のパワースペクトルは DN-1417 投与前 3 週間の対照の時期に比べて DN-1417 投与後 4 週目 1.2 Hz の速波化が認められ、右側頭部 (T₄-Cz) では 0.4 Hz の速波化が認められた。

IV. 考 察

TRH analog, DN-1417 の抗けいれん作用についてはキンドリング^{7,8)}、電撃けいれん閾値^{5,11)}などを指標として検討され、その作用機序としては、モノアミン特にドーパミンの関与が実験的に示唆されている^{6,9~12)}。一方、臨床効果について

は数編の報告^{3,4,15)}があるがまだその効果については必ずしも一定の評価を得ていない。その中で Inanaga ら^{3,4)}、植田ら¹⁵⁾は DN-1417 の投与で、発作頻度の減少のみならず精神症状の改善があることを観察している。そこで、今回は、主として、てんかんにおける精神症状に対する効果を第1の目的として DN-1417 を投与した。さらに第2の目的は DN-1417 と他の抗てんかん薬との相互干渉を血中濃度の面から観察する。第3に DN-1417 による臨床症状と脳波の経時的变化との対応をより客観的に検討することである。

さて本例におけるけいれんなどの発作症状は、carbamazepine, phenytoin などの抗てんかん薬で抑制されていたが、精神分裂病様の精神病状態を中心とする精神症状が著しく前景に立つようになっていた。これらの精神病状態は、過去数回の入院および外来通院中繰り返し行われた脳波検査で左側頭部よりの鋭波や spike などの突発波が出現していたこと、さらに、その経過および状態像からみて、Slater ら¹³⁾のいうような、特に側頭葉てんかんの過程の発展として発現した精神症状、いわゆるてんかん性精神病の状態とみるのが妥当であろう。本例においては、もともと発作症状はすでに投与されていた抗てんかん薬で抑制されていたので、DN-1417 の発作抑制効果は明らかではなかったが、結果的には自発性、能動性などの意欲面あるいは表情の活発化や幻覚妄想の改善など精神症状に対する効果が明らかになった。そして、今までの報告^{3,4,15)}と同様にその効果は投与後4週間以上も持続した。さらに、本例では Fig. 2 のように DN-1417 使用により他の抗てんかん薬の血中濃度にはほぼ変化を与えなかったもので、これらの臨床症状の変化は DN-1417 により直接的にもたらされたと考えた。

TRH analog そのものは薬剤の代謝^{6,14)}からその効果が長期間持続することは考えられず二次的に脳内に何らかの作用を起こしたことが推定される。先にも述べたように DN-1417 の作用機序は DA の代謝回転を上げることが多くの研究者によって指摘されているが、本例における臨床効果はこのような DN-1417 の作用機序では説明できない。ところで、TRH analog のひとつである

TRH tartrate はすでに臨床で意識障害を対象に用いられていることを考慮すると Fig. 3 に示されたように今回注目した側頭部での脳波の速波化と、意欲や精神活動性の亢進という臨床症状の改善とは対応していると理解してよい。ただし、今回は T_3 , T_4 のパワースペクトルの変化だけを継続的に観察したので、他の部位の変化については不明である。

従来の抗てんかん薬が主に GABA 作動ニューロンに作用し、中枢に対する抑制作用を持つことを考えると DN-1417 の作用は特異的である。以上を総合的に考えてみると、抗てんかん薬による意識水準の低下とも関連した中枢に対する抑制効果に対して、TRH analog はこれを修復して、てんかん性精神病における欲動面の改善などの精神症状に効果を示したと考えることには無理がない。なおパワースペクトルを鳥かん図に表記する方法は背景脳波あるいはある特定の周波数の変化を経時的に数量化して知ることができ臨床症状と脳波との相関を視覚的に観察する場合有用であると考えられる。

まとめ

TRH analog である DN-1417 を抗てんかん薬とともに1例のてんかん性精神病患者に投与した。その結果、主として自閉的ともいえる欲動面の低下に対する著しい効果とともに、幻覚、妄想などの精神病状態にも改善をもたらした。その臨床像の改善は側頭部脳波の速波化とよく対応しているように思われた。この効果についての若干の考察を試みた。

本論文の要旨は、第6回日本生物学的精神医学会（東京、1984）に於て発表した。

なお TRH analog, DN-1417 は武田薬品工業（大阪）より提供されたものである。

文 献

- 1) Bickford RG, Fleming NI, Billinger TW. Compression of EEG data by isometric power spectral plots. EEG clin Neurophysiol 1971; 31: 632.
- 2) 藤沢 清, 中村圭佐, 堀 忠雄. 終夜睡眠脳波の情報処理について (1) —パワースペクトルによる

- 自発性脳波の検討一. 脳波と筋電図 **1971**; 4: 148-156.
- 3) Inanaga K, Inoue Y. Effect of a thyrotropin releasing hormone analog in a patient with myoclonus epilepsy. *Kurume Med J* **1981**; 28: 201-210.
 - 4) Inanaga K, Ueda S, Nakamura J. TRH and Epilepsy. 4th Epilepsy international symposium, abstract **1982**; 68.
 - 5) 三根浩一郎, 中村 純, 内村直尚, 山田茂人, 稲永和豊. 神経ペプチドの中樞薬理作用 (第2報) —TRH アナログ DN-1417 と substance P の電撃けいれんに対する作用. *精神薬療基金研究年報* **1983**; 15: 134-138.
 - 6) Miyamoto M, Narumi S, Nagai Y, Saji Y, Nagawa Y. A TRH analog (DN-1417): motor stimulation with related to catecholaminergic mechanism in rats. *Neuropharmacol* **1984**; 23: 61-72.
 - 7) 森本 清, 森分 隆, 秋山孝子, 佐藤光源, 大月三郎. TRH analog (DN-1417) の抗けいれん効果. 第I報. キンドリングモデルを用いた研究. *脳神経* **1983**; 35: 189-195.
 - 8) 森本 清, 森分 隆, 佐藤光源, 大月三郎. TRH analog (DN-1417) の抗けいれん効果. 第II報. TRH-T との比較, キンドリングモデルを用いた研究. *脳神経* **1983**; 35: 501-504.
 - 9) 中村 純, 井口ひろえ, 西彰五郎, 稲永和豊. 神経ペプチドの中樞薬理作用 (第I報) —TRH アナログ DN-1417 の海馬ニューロンに対する作用—. *精神薬療基金研究年報* **1982**; 14: 120-125.
 - 10) Nakamura J, Inokuchi H, Nishi S, Inanaga K. Effects of a TRH analog (DN-1417) on hippocampal pyramidal neurons. *Kurume Med J* **1983**; 29: 85-91.
 - 11) 中村 純, 内村直尚, 山田茂人, ら. TRH analog (DN-1417) および TRH-T の抗けいれん効果—電撃けいれん閾値に対する作用. *てんかん研究* **1984**; 2: 76-83.
 - 12) 佐藤光源, 梶田三郎, 岡本 基, ら. Thyrotropin-releasing hormone 誘導体 (DN-1417) の抗けいれん作用と脳内モノアミンの変化. *精神経誌* **1985**; 87: 176-185.
 - 13) Slater E, Beard AW. The schizophrenic-like psychosis of epilepsy. *Brit J Psychiatr* **1963**; 109: 95-150.
 - 14) 武田薬品, 企画開発本部, 開発部. DN-1417 参考資料. **1980**.
 - 15) 植田清一郎, 中村 純, 稲永和豊. TRH analog (DN-1417) の Lennox 症候群における治療効果. *てんかん研究* **1985**; 1: 31-39.
 - 16) Yamada S, Kojima H, Tsutsumi T, et al. A thyrotropin releasing hormone analog, DN-1417, increases endogenous dopamine release from slices of rat striatum and nucleus accumbens. *Kurume Med J* **1983**; 30: s 29-s 35.

Summary

A Case Study of Epileptic Psychosis Responded to TRH Analog, DN-1417

Jun Nakamura, Katsuyoshi Arikawa, Hiroki Matsunaga,
Hiroo Kuwahara, Kazutoyo Inanaga

A TRH analog, DN-1417 has been reported to possess an antiepileptic action (Inanaga et al. 1981). The analog was effective in improving the EEG and producing favorable psychiatric effects such as the activation of facial expressions and a reduction of dyshoria and perversity in some patients with refractory epilepsy.

In this case study, a 20 year-old woman underwent DN-1417 treatment for her auditory hallucination and autistic behavior. She has been diagnosed as suffering from temporal lobe epilepsy. After a series of injections of 2 mg of DN-1417 for two weeks, her psychomotor activities increased and her abnormal behavior improved, being accompanied by the increased fast activities on the background EEG. Her EEG power spectrum was measured with digital computer (HP-2108 A), using the Fast Fourier Transform.

As a result, her dominant power spectrum sifted to the faster frequency after the DN-1417 treatment.