



Quetiapine によりけいれんが誘発された精神遅滞の1例*

畑矢浩二** 萬谷昭夫 辻 誠一 藤川徳美

Key words

Quetiapine, Seizure, Developmental disorder

はじめに

一般人口におけるけいれん発作の出現率は0.07~0.09%に対し、抗うつ薬や抗精神病薬を常用量服用している患者の0.1~1.5%にけいれん発作がみられ、過量投与や大量服薬時にはその頻度は4~30%へ上昇する¹⁰⁾。抗精神病薬が脳内のγアミノ酢酸(GABA)神経伝達系を抑制するといれんが誘発されるという説があり、けいれんを誘発する頻度の高い抗精神病薬ほどGABA抑制作用が強いことは、この説を支持する根拠にもなっている⁶⁾。またけいれんに対して抑制的に働くdopamine系受容体が抗精神病薬により遮断されることによってけいれん発作が誘発されるという説⁴⁾もあるが、いずれにしても抗精神病薬によるけいれん発作の発生機序はいまだ仮説の域を出ていない。

Quetiapineは衝動性に対する鎮静作用があり、錐体外路症状の副作用が少ないため⁶⁾、統合失調

症だけでなく、認知症⁷⁾、自閉症⁹⁾、人格障害¹⁾などにおける興奮や衝動性に対する治療にも使用されている。また、脳波異常やけいれん発作を誘発する頻度は他の抗精神病薬より比較的低いという特徴がある^{2,3,10)}。

今回我々はquetiapineを単剤で投与していた中等度精神遅滞患者にけいれん発作を認め、quetiapine中止後けいれん発作が消失した症例を経験した。Quetiapineを投与する際にもけいれん発作を誘発する可能性を十分考慮する必要があると思われた。

症例

〈症例〉 20歳、女性。知能低下(IQ 48)。

家族歴・生活歴 未婚。同胞4人第1子長女。てんかんを含む精神疾患なし。

既往歴 幼少時に熱性けいれん、X-1年6月：左側腹部血管腫凝固術。

現病歴 幼少時より学校の成績は良くなかった。X-1年6月、A病院放射線科で左側腹部血管腫凝固術を受けた後から「腹の形が左右違う、死にたい」と訴え、橋の欄干を乗り越えようとするなどの自殺企図がみられ、不眠も出現したため、X年8月29日より当院に入院した。入院時、神経学的所見は異常なく、血液生化学検査、頭部MRI検査でも異常所見は認めなかった。入院後に行ったウェクスラー成人知能検査改訂版(WAIS-R)で知能低下(IQ 48)を認

2007年3月16日受稿, 2007年8月7日受理

* New-onset Seizure Associated with Only Quetiapine Treatment: A case report

** 賀茂精神医療センター(☎739-2693 東広島市黒瀬町南方92), HATAYA Koji, MANTANI Akio, TSUJI Seiichi, FUJIKAWA Tokumi: Kamo Psychiatry Medical Center, Higashi-Hiroshima, Japan

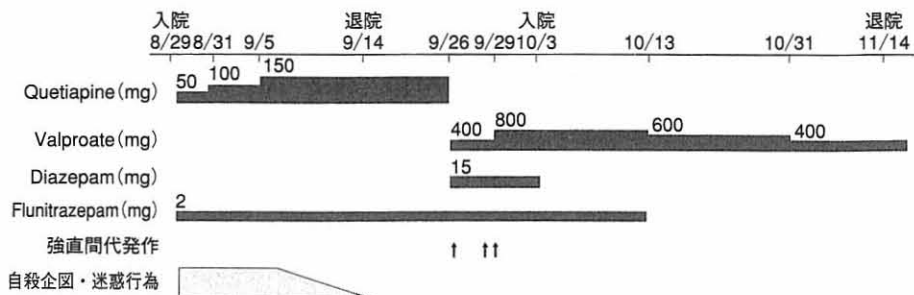


図1 入院後経過

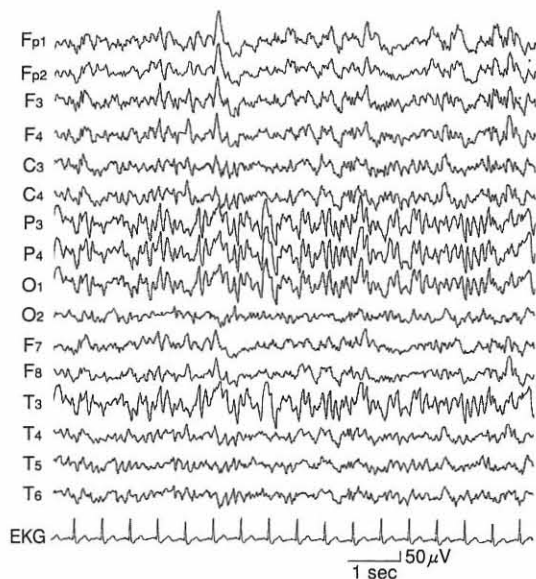


図2 Quetiapine 投与時の脳波(X年9月26日)

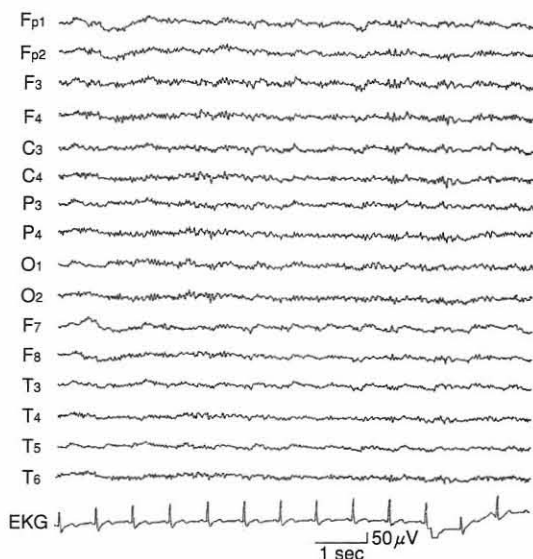


図3 Quetiapine 中止後の脳波(X年10月6日)

め、これまでの経過より中等度精神遅滞と診断した。入院後も衝動的にシャンプーを飲む、窓から飛び降りようとするなどの自殺企図がみられたため、quetiapine 50 mg/日および flunitrazepam 2 mg/日の投与を開始した(図1)。以降 quetiapine を 50 mg/日ずつ漸増し、9月5日より 150 mg/日で維持したところ徐々に自殺企図を認めなくなり、9月14日に自宅へ退院した。同年9月26日、自宅で数分間のけいれん発作が出現し当院を緊急受診した。家族によると「咬舌して意識がなくなり、全身を硬直させた後両手足をガクガクさせた。数分間で発作は治まり、意識も回復した」とのことであった。服薬も規則正しく行われ、他に服用した薬物もなく、食事も家族とともに摂り、体調についても家族、本人から指摘

されるものはなかった。また退院後も希死念慮は認められず、家族、本人からも自殺目的の行動は認められなかった。当院へ搬送後に神経学的な所見は認められず、頭部MRI検査でも異常所見はみられなかった。脳波検査にて鋭波および高振幅徐波の群発が頻回にみられたため(図2)、quetiapine によるけいれん誘発を疑い、同日より quetiapine を中止した。Valproic acid(VPA) 400 mg/日および diazepam 15 mg/日を開始したが、さらに同月28、29日と再度けいれんが出現したため、VPA を 800 mg/日に増量し、10月3日より当院へ再入院した。入院後けいれん発作はみられず、10月13日のVPA血中濃度が 106 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と中毒域に達したため、同日よりVPA 600 mg/日に減量した。10月6日の脳波検査でも異

常所見は認められなかったため(図3), 10月31日からVPA 400 mg/日に減量したが, その後もけいれん発作を認めず, 11月14日に自宅へ退院した。退院後も経過良好で, 現在もけいれん発作はみられていない。

考察

本症例ではquetiapineを単剤で投与中にけいれん発作が出現し脳波検査で鋭波および高振幅徐波の群発が認められた。Quetiapineを中止後けいれんが消失し脳波所見も改善したことから, quetiapineによりけいれんが誘発されたと考えられた。Quetiapineによるけいれん誘発についてはこれまでに, 27歳の統合失調症の女性にolanzapine 15 mg/日とquetiapine 100 mg/日を併用した症例⁸⁾, 75歳のアルツハイマー型認知症の男性にcarbamazepine 200 mg/日とquetiapine 500 mg/日を併用した症例⁹⁾, アルコール依存症でtramadol, venlafaxine, trazodone, quetiapineの多剤を併用していた症例¹¹⁾の3例のみ報告されていた。Quetiapine 350 mg/日を単剤で投与中の10歳の自閉症女性に無反応や舌なめずりなどけいれんを疑わせる症状が出現しquetiapineを中止したとの報告が1例あるものの⁹⁾, quetiapineの単剤投与中に明らかなけいれん発作が誘発された報告はこれまでになく, 本症例はquetiapine単剤でけいれんが誘発された最初の報告と言える。

DevとRaniwallaは3,700例の抗精神病薬を服用している患者の中で, quetiapineを服用している患者はプラセボを服用している患者とけいれん発作の頻度は変わらなかったと報告し⁵⁾, 他のグループも抗精神病薬を服用中のけいれん発作の頻度はclozapineは著明, olanzapineは中等度, risperidone, quetiapineはプラセボと変わらなかったと報告した⁴⁾。Centorrinoらは抗精神病薬治療中の患者293例に脳波検査を行ったところ, clozapineを服用している患者の47.1%, olanzapineの38.5%, risperidoneの28.0%, typical neurolepticsの14.5%にてんかん波を認

めたが, quetiapineを服用している患者には異常波は認められなかったと報告した³⁾。またAmannらは抗精神病薬を単剤投与されている81例の脳波所見を後方視的に調査したところ, olanzapine 35%, haloperidol 23%, control 7%にてんかん波を認めたが, quetiapineは5%と最も少なかったと報告した²⁾。一方, てんかん波を誘発する要因として, 高血圧の合併, 抗精神病薬の使用, 躁うつ病診断, 40歳以上であること, ベンゾジアゼピン系薬剤を併用していないことが挙げられ³⁾, また他の報告では熱性けいれんを含むてんかんの既往および家族歴, 頭部外傷の既往, 高用量の薬物投与または過量服薬, 急激な薬物増量, 薬物相互作用などがけいれん誘発の危険因子として挙げられている^{2,10)}。本症例は熱性けいれんの既往しか認められなかったが, けいれん発作後の脳波検査にて一部左右差や鋭波および高振幅徐波の局在も認められたことから, 続発性の全般発作の可能性もあり局在性の変化であった可能性もうかがわれた。けいれんやけいれん波を誘発することが稀なquetiapineであっても, 本症例のような熱性けいれんなどの危険因子がある症例においては, 脳波検査を行いながら抗てんかん薬を併用するなどの慎重な投与が必要であると考えられた。

文献

- 1) Adityanjee, Schulz SC: Clinical use of quetiapine in disease states other than schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 63(Suppl 13): 32-38, 2002
- 2) Amann BL, Pogarell O, Mergl R, et al: EEG abnormalities associated with antipsychotics a comparison of quetiapine, olanzapine, haloperidol and healthy subjects. *Hum Psychopharmacol* 18: 641-646, 2003
- 3) Centorrino F, Price B, Tuttle M, et al: EEG abnormalities during treatment with typical and atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry* 159: 109-115, 2002
- 4) Collaborative Working Group on Clinical Trial Evaluations: Adverse effects of the atypical antipsychosis. *J Clin Psychiatry* 59(Suppl 12): 17-22, 1998
- 5) Dev V, Raniwalla J: Quetiapine. A review of its safety in the management of schizophrenia. *Drug*

- Safety 23 : 295-307, 2000
- 6) Dogu O, Sevim S, Kaleagasi HS : Seizure associated with quetiapine treatment. Ann Pharmacother 37 : 1224-1227, 2003
 - 7) Fujikawa T, Takahashi T, Kinoshita A, et al : Quetiapine treatment for behavioral and psychological symptoms in patients with senile dementia of Alzheimer type. Neuropsychobiology 49 : 201-204, 2004
 - 8) Hedges DW, Jeppson KG : New-onset seizure associated with quetiapine and olanzapine. Ann Pharmacother 36 : 437-439, 2002
 - 9) Martin A, Koenig K, Scahill L, et al : Open-label quetiapine in the treatment of children and adolescents with autistic disorder. J Child Adolesc Psychopharmacol 9 : 99-107, 1999
 - 10) Pisani F, Oteri G, Costa C, et al : Effects of psychotropic drugs on seizure threshold. Drug Saf 25 : 91-110, 2002
 - 11) Ripple MG, Pestaner JP, Levine BS, et al : Lethal combination of tramadol and multiple drugs affecting serotonin. Am J Forensic Med Pathol 21 : 370-374, 2000

許諾済複写物シールについてのお知らせ

日本著作出版権管理システム

JCLSが許諾した複写物には、許諾済複写物シールが貼付されています。

日本著作出版権管理システム(JCLS)が正規に許諾した複写物のうち、

- ①スポット契約(個人や団体の利用者が複写利用のつど事前に申告してJCLSがこれを許可する複写利用契約)の複写物
- ②利用者による第三者への頒布を目的とした複写物
- ③JCLSと利用契約を締結している複写事業者(ドキュメントサプライヤー=DS)が提供する複写物

については、当該複写物が著作権法に基づいた正規の許諾複写物であることを証明するため、下記見本の「許諾済複写物シール」を2006年1月1日より複写物に貼付いたします。

なお、社内利用を目的とした包括契約(自社の保有資料を自社で複写し、自社内で使用)分の複写物にはシール貼付の必要はありません。

許諾済複写物シールについてのお問い合わせは、
(株)日本著作出版権管理システム(JCLS)までお願い申し上げます。
電話 03-3817-5670、Fax 03-3815-8199、E-mail : info@jcls.co.jp



シール見本(実物は直径17mm)