

題目

局在関連てんかんにみられる
不快感分症に関する研究

す だ てつ ふみ
須 田 哲 史

(精神科学専攻)

防衛医科大学校

平成29年度

目 次

第 1 章 背景	1 頁
第 2 章 目的	5 頁
第 3 章 方法	5 頁
第 4 章 結果	10 頁
第 5 章 考察	14 頁
第 6 章 総括	21 頁
謝辞	23 頁
引用文献	24 頁
図表	30 頁
付録	39 頁

第1章 背景

てんかんはさまざまな精神障害を併発しやすい。しかも、精神障害の併発は生活の質 quality of life (QOL)の低下、自殺リスクの増大といった、てんかん患者の心理社会的生活に悪影響をおよぼすことが示されている。

てんかん患者を対象とした横断研究によると、成人てんかん患者の精神障害有病率は5.9%から55.5%であり、うつ病発病リスクは一般人口の2倍から2.9倍、不安障害発症リスクは1.9倍から15倍、統合失調症などの精神病性障害発症リスクは2倍と見積もられている^{1),2)}。デンマークの国勢調査に基づく対照比較研究によると、自殺既遂リスクはてんかん者全体で一般人口の3.2倍（自殺者のてんかん有病率が2.3%であるのに対して、コントロール群のてんかん有病率は0.7%）、精神障害を併発していないてんかん者で2倍、精神障害を併発しているてんかん者で14倍であった³⁾。また、気分障害、不安障害は発作頻度に関係なくてんかん患者のQOLを低下させ^{4),6)}、特に気分障害の1つであるうつ病は抗てんかん薬による有害事象と並び、難治てんかん患者のQOLの最も強い決定因子の1つであるとみなされている^{7),8)}。

これらの研究はてんかんに併発する一般精神障害 Psychiatric disorders (PDs) について調査したものであるが、てんかんに併発する精神障害にはPDsの枠にあてはまらない、てんかんに特異的と考えられている精神障害がある。その中

の1つである発作間欠期不快気分症 *interictal dysphoric disorder (IDD)*は、易刺激性に抑うつ、恐怖、不安が入り交じった多形性の感情症状を呈し、持続は数日以内と短いものの、繰り返し生じるのが特徴である⁹⁾。

このIDDの起源は周期性不機嫌症(*Periodische Verstimmung*)に遡る。20世紀初頭、**Kraepelin**は早発性痴呆、躁うつ病と並ぶ三大精神病の1つにてんかん性精神病を挙げ、その中心に周期性不機嫌症を位置づけた¹⁰⁾。周期性不機嫌症は間欠的、突発的、周期的な気分変動状態を呈する急性の病態であり、意識清明下の6つの多形性精神症状(苛立ち、抑うつ、疼痛、不安、不眠、多幸福感)と病前性格から際立つ問題行動によって特徴付けられる。**Kraepelin**は長期にわたる経過を観察し、「周期性不機嫌症は独立した臨床単位を構成し、自殺リスクを高める要因である」と指摘した。

1970年代以降、現代精神医学では一般人口にみられる精神障害に関して操作的診断体系に基づく分類が進み、専門家間の診断一致率を高める動きが強まった。一方てんかんに関する精神病理学では、てんかん患者にみられる精神症状に関して、てんかん発作との時間的關係性に基づく分類が進み、発作周辺期精神症状と発作間欠期精神症状を区別して論じる動きが強まった。しかしながら、**Kraepelin**の周期性不機嫌症は現代精神医学における明確な位置づけを持たないまま半世紀近く忘れ去られていた。

1995年、Blumerは独自の調査結果に基づき、てんかんに特異的な病態としてIDDを提唱した¹¹⁾。これは周期性不機嫌症から問題行動を削除し、6つの中核症状に気力低下、恐怖を加えた発作間欠期の病態として再定義されたものである⁹⁾。さらにこの8つの中核症状は、変動性抑うつ症状（抑うつ、気力低下、疼痛、不眠）、変動性感情症状（不安、恐怖）、特異的症状（易刺激性、多幸）の3つのサブカテゴリーに分類されている。Blumerは診断ツールとして、8項目の自記式質問紙であるSeizure Questionnaire (SQ)も開発した。

2008年Mulaらは、Blumerの開発したSQに各症状の出現頻度、重症度、症状に伴う機能障害、てんかん発作との時間的關係性を加味した、38項目からなる自記式質問紙票である、IDD質問紙票Interictal dysphoric disorder inventory (IDDI)を開発し、8つの中核症状のうち3つ以上が中等度以上を示すというIDDの診断基準を提示した¹²⁾。Mulaらはこの診断基準を用いて、イタリアおよびドイツのてんかん患者におけるIDDの有病率を17%と見積もり、さらにIDDを有するてんかん患者はPDsのうち気分障害および不安障害を併発しやすいことを明らかにした¹³⁾。PDsの併発は自殺リスクの増大やQOLの悪化といった患者の心理社会的な生活への悪影響を意味し、つまりIDDはPDsを合併することによりてんかん患者の心理社会的な生活に悪影響を及ぼしている可能性が示されている。

しかしながら、IDD に関しては不明な点がいくつか残されている。第一に、本邦における IDD の実態については調査されたことがない。これまでに本邦で IDDI を用いて IDD の有病率を調査した報告はなく、日本人のてんかん患者のどの程度に IDD がみられるのかはわかっていない。第二に、てんかんに特異的にみられる精神障害である IDD と、てんかんの病態や治療との関連性が十分には明らかになっていない。すなわち、てんかん発作の発症時期や罹病期間、頻度、類型や焦点性、あるいは抗てんかん薬の効果など治療への影響、といったてんかんに特有のてんかん関連因子のうち、どのようなものが IDD に関連しているかははっきりしない。第三に、てんかん患者において IDD が PDs の併発による場合のみならず、単独で患者の心理社会的生活に悪影響を及ぼすかどうかについては検証されたことがない。IDD が PDs の併発によらず、単独でもてんかん患者の心理社会的生活に悪影響を及ぼすかどうかを明らかにするためには、てんかん患者における IDD と PDs の併発率を調査し、てんかんに IDD および PDs を併発した群と、PDs のみを併発した群とで心理社会的な影響を比較する必要がある。

これらを明らかにし、てんかん診療において IDD に注目する必要性を示すことで、患者の心理社会的予後および治療アプローチの改善につながることを期待される。

第2章 目的

本研究の目的は以下の3点である。①本邦の局在関連てんかん患者におけるIDD有病率、IDDとPDsの併発率を明らかにすること。②IDDとてんかん関連因子の関係を調査し、てんかん診療におけるIDDの位置付けを明らかにすること。③IDDがそれ単独で局在関連てんかん患者の自殺リスクやQOLに影響を及ぼしているかどうかを明らかにすること。

第3章 方法

1) 対象

対象は防衛医科大学校病院精神科外来を受診し、研究参加に同意した成人局在関連てんかん患者128名である。局在関連てんかん患者の包含基準は次の通りである。(1) 国際抗てんかん連盟の診断基準¹⁴⁾に基づく局在関連てんかんであること、(2) 18歳以上であること、(3) ミニメンタルステート検査 Mini-Mental State Examination (MMSE)¹⁵⁾得点が21点以上であること。(3) については、回答の適切性を確保するために認知機能障害をスクリーニングする目的で、検出に最も適したMMSEのカットオフ値が20/21であるとした先行研究¹⁶⁾に基づき設定した。また、認知症の診断例および疑い例、妊婦、重度の知的障害者も対象から除外した。

本研究は防衛医科大学校倫理委員会の承認を経た後、対象者全員から文書同意を得て実施した。

2) 診断面接および評価

社会人口動態学的特徴および臨床的特徴として、調査時年齢、性別、教育年数、現在および過去の就労状況、婚姻状況、現在の同居者人数、熱性けいれんの既往、てんかんの家族歴、精神障害の家族歴、現在服用中の向精神薬を調査した。てんかん関連因子として、てんかんの発症年齢、罹病期間、過去3か月間における発作の発作型（単純部分発作、複雑部分発作、強直間代発作）および頻度、過去1年間の発作コントロール、現在服用中の抗てんかん薬の種類および数を調査した。てんかん類型（前頭葉てんかん、側頭葉てんかん、その他の局在関連てんかん）および焦点側性（左、右、両側）は発作時徴候、発作間欠期脳波、頭部磁気共鳴画像 Magnetic resonance imaging (MRI) 所見に基づいて決定した。過去1年間にてんかん発作を認めなかった者を寛解群と定義した。

全般的な認知機能の評価、抑うつ症状の評価、抗てんかん薬の有害事象の評価にはそれぞれ、MMSE、ハミルトンうつ病評価尺度 17-item Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D-17)¹⁷⁾、有害事象調査票 Adverse Events

Profile (AEP)¹⁸⁾を用いた。

IDD の診断には防衛医科大学校精神科学講座で翻訳作製した日本語版 IDDI (付録) を用い、8 つの中核症状のうち 3 つ以上が中等度以上であることを要するとした Mula の基準¹²⁾を採用した。日本語版 IDDI の内的整合性は Cronbach の α 係数によって評価した。また、発作周辺期に生じた不快気分症状は診断から除外した。

PDs の診断には、精神疾患簡易構造化面接法 Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI)¹⁹⁾を用いた。MINI を用いることによって精神障害の診断と統計マニュアル第 4 版 Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed. (DSM-IV)²⁰⁾に記載されている精神障害を診断することができる。本研究では現在の気分障害 4 種（大うつ病性障害、双極 I 型障害、双極 II 型障害、気分変調性障害）、不安障害 6 種（広場恐怖を伴うパニック障害、広場恐怖を伴わないパニック障害、社交不安障害、強迫性障害、心的外傷後ストレス障害、全般性不安障害）、精神病性障害、物質使用障害 4 種（アルコール乱用、アルコール依存、薬物乱用、薬物依存）、摂食障害 2 種（神経性無食欲症、神経性大食症）、反社会性パーソナリティ障害の有無を特定した。さらに、大うつ病性障害、双極 I 型障害、双極 II 型障害、パニック障害、精神病性障害に関しては生涯診断の有無も特定した。

自殺リスクの評価には、MINIの自殺モジュール MINI suicidality module (MINI-SM)を用いた。この評価尺度は、自責感（1点）、自傷念慮（2点）、希死念慮（6点）、自殺の計画（10点）、直近の自殺企図（10点）、過去の自殺企図（4点）の、重み付けされた6項目からなる。合計得点により、それぞれリスクなし（0点）、低度（1～5点）、中等度（6～9点）、高度（10点以上）に分類できる。本研究では合計得点および自殺リスクの有無（1点以上を「あり」とする）の2通りの方法で評価した。

QOLの評価には26項目版 World Health Organization QOL 質問紙 (WHOQOL26)²¹⁾を用いた。WHOQOL26は身体的領域、心理的領域、社会的関係、環境領域の4領域に、QOL全体を問う2項目を加えた26項目で構成されており、各項目は5段階の尺度で評価される。全般的なQOLの比較には、合計得点を26で割った平均値（1～5）を用いた。

なお、HAMD-17、MINI、WHOQOL26の日本語版については、それぞれ先行研究で妥当性が確認されている²²⁾⁻²⁴⁾。

3) データ解析

まずIDDに関連する要因を特定するために、IDDの有無で分けた2群間で人口動態学的特徴、てんかん関連因子、各種PDs有病率、MMSE得点、HAMD-17

得点, AEP 得点を比較した. PDs のうち大分類である気分障害, 不安障害, 精神病性障害についてはオッズ比を計算した. 併発する PDs の数を比較し, 加えて PDs の併発数別に IDD を有する患者が占める割合も集計した. 2 群間の名義尺度の比較には Fisher の直接確率法を用い, 連続尺度の比較には Mann-Whitney の U 検定を用いた.

次に, IDD が自殺リスクおよび QOL に及ぼす影響を評価するために, 対象を IDD の有無と何らかの 1 つの PD の有無の組み合わせで 4 群 (IDD/PDs 併発群, IDD 単独群, PDs 単独群, 精神障害非併発群) に分けることとし, 以下の検定で群間の比較を行った.

まず自殺リスクに関して, MINI-SM 得点に対して Kruskal-Wallis 検定および Post-hoc 検定として Steel-Dwass 法を用い, 群間の多重比較を行った. 次に自殺リスクのあり (MINI-SM 得点 1 点以上) 群となし (MINI-SM 得点 0 点) 群との間で, 名義尺度に関しては Fisher の直接確率法, 連続尺度に関しては Mann-Whitney の U 検定を用いて有意差を示したものを交絡因子として同定した. この同定した交絡因子をロジスティック回帰分析により調整し, IDD の自殺リスクに及ぼす効果を評価した. つまり自殺リスクの有無を目的変数とし, IDD と PDs の併発に基づく分類および交絡因子として同定されたものを説明変数とする多重ロジスティック回帰分析を実施した. 多重共線性の有無について

は分散拡大係数 Variance inflation factor (VIF) を用いて検討した。

QOL に関しては、WHOQOL26 得点に対して一元配置分散分析および Post-hoc 検定として Scheffe 法を用い、群間の多重比較を行った。次に、名義尺度に関しては尺度間の WHOQOL26 得点の平均値の比較を Student の t 検定で行い、連続尺度に関しては WHOQOL26 得点と連続尺度の相関分析を行い、WHOQOL26 得点が有意差を示すかまたは有意に相関したものを交絡因子として同定し、共分散分析による交絡因子調整後の IDD の QOL に及ぼす効果を評価した。つまり WHOQOL26 得点を目的変数、および IDD と PDs の併発に基づく分類を説明変数、有意水準に達した因子を共変量とする共分散分析を実施した。多重共線性の有無については VIF を用いて検討した。

すべての解析において有意水準は 5% と設定し、統計解析ソフトウェアには JMP (version 11.2.0; SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) を用いた。

第 4 章 結果

対象は 128 名 (男性 59 名, 女性 69 名), 年齢の中央値は 40 歳 (18 歳~85 歳), 平均年齢は 42.6 ± 14.2 (平均値 \pm 標準偏差) 歳であった。てんかん類型の内訳は側頭葉てんかん 76 名 (59.3%), 前頭葉てんかん 34 名 (26.6%), その他 18 名 (14.1%) であり, 平均罹病期間は 22.9 ± 12.4 年であった。発作が 1

年以上抑制されていた寛解群は 65 名 (50.8%) であった。熱性けいれんの既往を認めたのは 33 名 (34.7%) であった。内服している抗てんかん薬数は平均 2.0 ± 1.0 種類であった。過去 3 か月の発作の内訳は、単純部分発作 15 名 (11.7%)、複雑部分発作 35 名 (27.3%)、二次性全般化発作 10 名 (7.8%) であった。焦点側性の内訳は右側焦点 33 名 (25.8%)、左側焦点 30 名 (23.4%)、両側焦点 31 名 (24.2%)、不明 34 名 (26.6%) であった。MRI 異常 (55 名) の内訳は、両側病変 18 名 (14.1%)、右側病変 26 名 (20.3%)、左側病変 11 名 (8.6%) であった。

1) IDD の有無による比較

日本語版 IDDI における Cronbach の α 係数は 0.84 であり、内的整合性は十分に高かった。IDD の有病率は 25/128 (19.5%) であり、男性が 8/59 (13.6%)、女性が 17/69 (24.6%) で、性別による有意差は認めなかった。

表 1 に IDD の有無による各種指標の比較を示す。IDD 群は非 IDD 群に比して、婚姻率が有意に低く、抗精神病薬および睡眠薬の処方率が有意に高かった。またてんかん発症年齢が有意に低く、より多くの抗てんかん薬を服用していた。但し、てんかん類型やてんかん罹病期間に差は認めなかった。また IDD 群は直近 3 か月の複雑部分発作回数が有意に多く、IDD 群は抗精神病薬あるいは睡眠

薬を服用している者の割合，AEP 得点，HAMD-17 得点が有意に高かった。

表 2 に IDD の有無による PDs 有病率の比較を示す。IDD 群では全例が何らかの PDs を併発していた。PDs の大分類では，IDD 群は非 IDD 群に比して気分障害，不安障害，精神病性障害の併発率が有意に高かった。PDs のうち，IDD 群は非 IDD 群に比して大うつ病性障害，双極 II 型障害，広場恐怖症，社交不安障害，精神病性障害の併発率が有意に高かった。なお PDs の大分類に関する非 IDD 群に対する IDD 群のオッズ比は，気分障害が 8.30 (95%信頼区間(CI), 3.15–21.83)，不安障害が 8.81 (95% CI, 3.30–23.49)，精神病性障害が 7.72 (95% CI, 2.83–21.06)と計算された。さらに，IDD 群は非 IDD 群に比して併発する PDs の数が有意に多かった。図 1 に IDD 群，非 IDD 群それぞれに併発する PDs の数を示した。併発する PDs の数が増えるにつれて IDD 群の比率が増加し，4 つ以上の PDs 併発者は全例が IDD 群であった。

2) IDD が自殺リスクと QOL に及ぼす影響

IDD の単独発症を認めなかったため，IDD および PDs の併発に基づく分類は IDD/PDs 併発群 25 名 (19.5%) ， PDs 単独群 46 名 (35.9%) ， 精神障害非併発群 57 名 (44.5%) の 3 群となった。

表 3 に IDD/PDs 併発群, PDs 単独群, 精神障害非併発群の 3 群による MINI-SM 得点の比較を示す. IDD/PDs 併発群の MINI-SM 得点が他の 2 群に比して有意に高く, また PDs 単独群の MINI-SM 得点は精神障害非併発群より有意に高かった. 自殺リスク (MINI-SM 得点が 1 以上) のある者は 30 名 (IDD/PDs 併発群 16 名, PDs 単独群 13 名, 精神障害非併発群 1 名) であった. 次に, 自殺リスクの交絡因子を探索するために, 自殺リスクの有無によって表 1 に示した各種指標の頻度または得点を比較した結果を表 4 に示した. その結果, 自殺リスクに関連する因子として, 女性, 同居人数, AEP 得点が特定された. そこで, この 3 因子を説明変数として加えた, 自殺リスクの有無を目的変数とする多重ロジスティック回帰分析を実施したところ, IDD/PDs 併発群の PDs 単独群と精神障害非併発群に対する自殺リスクの有無のオッズ比はそれぞれ 4.04, 105.31 と計算された (表 5). なお, ロジスティック回帰モデルの VIF 値は平均 1.24 ± 0.21 (1.01~1.50) であり, 多重共線性の存在は否定的であった.

表 6 に一元配置分散分析を用いた IDD/PDs 併発群, PDs 単独群, 精神障害非併発群の 3 群による WHOQOL26 得点の比較を示す. 群間比較の結果, IDD/PDs 併発群の WHOQOL26 得点は他の 2 群に比べて有意に低く, また PDs 単独群の WHOQOL26 得点は精神障害非併発群より有意に低かった. 次に, WHOQOL26

得点の交絡因子を探索するため行った、臨床指標と WHOQOL26 得点の関連性について、名義尺度に関しては平均値の差の検定を、連続尺度に関しては相関を検討した結果を表 7 に示した。その結果、婚姻歴、年齢、てんかん発症年齢、AEP 得点、MMSE 得点が有意性を示したので交絡因子とした。この 5 因子を共変量として、IDD および PDs の併発に基づく分類に加えた共分散分析を実施したところ、この 5 つの交絡因子を調整した後でも IDD と PDs の併発に基づく分類は WHOQOL26 得点に有意性を示した。なお、この共分散分析の VIF 値は平均 1.50 ± 0.28 (1.11~2.00) であり、多重共線性の存在は否定的であった。

第 5 章 考察

本研究は防衛医科大学校病院精神科を受診した外来患者を対象に行ったものであるが、局在関連てんかんの診断は国際抗てんかん連盟の診断基準に従ったものであること、対象の性、年齢、てんかんの類型や罹病期間、てんかん発症年齢が先行研究¹³⁾とほぼ同様であったことから、局在関連てんかん群として適切であったと考える。また IDD の診断は、防衛医科大学校精神科学講座で独自に翻訳作成した IDDI を用いたが、その Cronbach の α 係数は十分に高く妥当であったと考える。

本研究の結果は、以下に要約される。成人局在関連てんかん患者の約 2 割に IDD、約 5 割に何らかの PDs を認めた。IDD は少なくとも 1 つ以上の PDs を併発し、てんかんの若年発症、難治の複雑部分発作、向精神薬服用、抗てんかん薬による有害事象、抑うつ尺度の高得点と関連していた。IDD は自殺リスクの増大、QOL 低下に関与し、てんかん患者の心理社会的負担を増していた。

本研究における IDD 有病率は 19.5%であった。Mula らはイタリアまたはドイツにおける大学病院神経内科外来通院中のてんかん患者 117 名を対象とした調査で IDD 有病率を 17%と報告し¹³⁾、Amiri と Hansen はデンマークの大学病院神経内科外来通院中のてんかん患者 169 名を対象とした調査で IDD 有病率は 19%と報告している²⁵⁾。すなわち、本邦のてんかん患者においても IDD はほぼ同じ頻度で見られ、重要な病態である可能性が示唆された。

以上の 2 つの研究は、IDDI と MINI を用いててんかん患者における IDD と PDs の併発を調査した先行研究の例である。Mula らの研究では、てんかん患者における PDs の有病率は 64.1%であり、さらに IDD 群の約 7 割が気分障害を、約 5 割が不安障害を併発していた¹³⁾。Amiri と Hansen の研究では、IDD 群の 57%に何らかの PDs を認め、53%が気分障害を、22%が不安障害を併発していた²⁵⁾。本研究では、IDD を有する患者の 68%に気分障害を、52%に不安障害を併発しており、このことは過去の 2 つの研究と同様に IDD が気分障害および不

安障害を併発しやすいことで、てんかん患者の心理社会的生活に悪影響を与えていることを示唆する。また、本研究の結果で興味深いのは、IDD が気分障害、不安障害のみならず、精神病性障害とも関連していた点である。本研究で得られた精神病性障害の有病率 (18.0%) はこれらの先行研究 (Mula ら 2.6%, Amiri ら 13.3%) に比して高く、これは調査対象が精神科の外来患者であることや、除外基準の違いに起因するのかもしれない。一方で Blumer は単なる気分障害の枠組みを超えた概念として IDD を再定義し、移ろいやすい不快気分症状から急性精神病症状、さらには慢性精神病にまで連なる広汎な疾病スペクトラムの存在を想定していた⁹⁾。したがって、この結果は Blumer の仮説を支持するものと言えるかもしれない。そして気分障害、不安障害、精神病性障害の非 IDD 群に対する IDD 群のオッズ比が 7.72~8.81 と高値を示したことは、臨床上留意すべき結果と考える。

ここまで述べたように、IDD は気分障害や不安障害を併発しやすいため、併発する精神障害の存在がてんかん患者の心理社会的生活に悪影響を与えると考えられるが、それにとどまらず IDD の存在は、IDD/PDs 併発群と PDs 単独群の比較、多変量解析により、単独で局在関連てんかん患者の自殺リスクを高め、QOL を低下させることが示唆された。IDD 群は非 IDD 群と比較して併発する PDs の数も有意に多いため、併発する PDs の影響も考慮する必要があるが、こ

の併発数の多さはむしろ IDD の症状の多形性を示しているとも考えられる。そして PDs の併発数の違いはあるにせよ、IDD を有する患者は PDs のみを有する患者に対して自殺リスクのオッズ比は約 4 倍であり、QOL 得点も有意に低かった。このように IDD の併発そのものが患者の自殺リスクを増大させ、QOL を低下させ、心理社会的生活に悪影響を与える可能性が示されたことが、本研究における最も重要な点と考える。

IDD では多形性の感情症状が繰り返し生じるものの、持続が数日以内と短いために実地臨床においては見過ごされがちである。しかし IDD そのものが心理社会的生活に悪影響を与えるという今回の結果は、局在関連てんかん患者の診療において、IDD の存在に注目し積極的に診断することの重要性を示していると考えられる。Blumer らは、抗てんかん薬に少量の抗うつ薬を併用することで IDD が軽快した例を複数報告しており⁹⁾、これは今後 IDD を積極的に診断する中で介入方法の一選択肢になり得るかもしれない。

さらに今回の研究で明らかになったこととして、IDD を有する患者は複雑部分発作の頻度や抗てんかん薬による有害事象が有意に多く、IDD がてんかん発作の治療抵抗性や忍容性の悪化といったてんかんの治療そのものに悪影響を及ぼしている可能性が示された。

IDD 群は非 IDD 群に比して直近 3 か月間の複雑部分発作頻度が有意に高かった。このことは、IDD の存在がてんかん発作の治療抵抗性に寄与している可能性を示唆するかもしれない。しかし、この結果の解釈には以下の 2 つの理由から注意を要する。第 1 に、発作頻度の中央値は両群でともに 0 であり、有意性を示したのは IDD を有する患者の一部に発作が多かったことを示しているにすぎない可能性がある。第 2 に、難治性複雑部分発作の患者は実際には大うつ病エピソードによく似た遷延性の発作後抑うつ²⁶⁾を経験していながら、発作そのものの自覚がないために、それらを IDD とみなしてしまう可能性がある。とはいえ、IDD と遷延性の発作後抑うつを明確に鑑別することは現状では極めて難しい。実際 Blumer は、IDD 患者の一部では発作の抑制後やてんかん手術後に不快気分を呈していたことを報告しており、その理由を脳波の正常化に伴って挿間性精神病が生じるとする「強制正常化」に関連付けている²⁷⁾。今回我々が調査したのは IDDI に基づく過去 1 年間の不快気分症状であり、それは必ずしも調査時点の不快気分症状とは一致しないため、脳波所見と IDD の関係については調べなかった。しかし今後経時的な精神症状と脳波所見の変化を追跡することができれば、IDD と遷延性の発作後抑うつとの鑑別が可能になるかもしれない。

AEP 得点の解析結果より、IDD 群は非 IDD 群に比して、抗てんかん薬による有害事象が多く見られた。最近、米国食品医薬品局は、抗てんかん薬の副作用と自殺念慮の関連性について警告を発した²⁸⁾。また、てんかん患者の調査では抗てんかん薬による不快気分症状の誘発例が報告されている^{29),30)}。実際、一部の抗てんかん薬では、焦燥感、易疲労感、易刺激性、易怒性、集中困難、抑うつなどの有害な向精神作用が報告されており、これらがてんかん患者の QOL 低下に寄与することも分かっている^{31),32)}。本研究でも、AEP 得点は自殺リスク増大および QOL 低下に関連していた。しかし、AEP 得点の影響を補正しても IDD が自殺リスク増大、QOL 低下に関与していたという点を考慮すると、IDD が単に抗てんかん薬の有害事象を反映したものであるとは考えにくい。逆に、この結果は IDD が自殺念慮をはじめとした抗てんかん薬の有害事象の増加に寄与していることを意味するかもしれない。

IDD 群は非 IDD 群に比しててんかん発症年齢が有意に低かったが、てんかんの罹病期間には差を認めなかった。これは、若年発症の局在関連てんかん自体が発育途上の中枢神経系に何らかの影響を及ぼし³³⁾、IDD の発症準備性を高めることを示唆しているのかもしれない。

本研究で IDD を有する患者にみられた特徴について、いくつかは併発する PDs の影響が強いと考えられるものもある。まず、IDD 群は非 IDD 群に比して

向精神薬の服用率と抑うつ尺度得点が有意に高かった。しかし、これらの項目は併発する PDs の影響を強く受けていると考えられる。本研究では IDD を有する患者は全例が何らかの PDs を有していたため、IDD の実態を調査する上で以降の解析においてこれらの項目は除外した。また IDD 群で婚姻率が有意に低かったことも、併発する PDs が影響している可能性はあるが、婚姻歴は共分散分析において QOL 得点と関連していなかった。

IDD 群で気分障害、不安障害、精神病性障害の併発率が高い理由として、IDD がこれらの精神障害の随伴症状であるということは考えられる。確かに、IDD の症状分類を構成する変動性抑うつ症状、変動性感情症状、特異的症状はそれぞれ気分障害、不安障害、精神病性障害の症状と関連しているため、IDD がこれらの精神障害の随伴症状を反映している可能性は否定できない。一方で、IDD を有するてんかん患者は様々な精神障害に対して脆弱であること、あるいは発症準備性を有していることを示唆しているのかもしれない。IDD が他の精神障害の随伴症状ではなく、DSM-IV など既存の精神科診断体系から独立した臨床単位であるか否かを明らかにするためには、今後てんかんのない精神障害患者における不快気分症状についても調査する必要がある。これにより同時に、IDD に関する残された疑問の 1 つである IDD のてんかん特異性についても何らかの知見が得られる可能性がある。

また IDD の発症に関わる病態生理は依然不明である。これを説明し得る 1 つの可能性として Tebartz van Elst らによる形態画像研究がある。彼らは、比較的精神症状が持続する気分障害や不安障害などで扁桃体の体積が増加している一方で、気分の易変性を特徴とする境界性パーソナリティ障害や IDD で扁桃体の体積が減少していることを指摘し、IDD の病態には感情を制御する扁桃体の機能異常が関与しているという仮説を提唱した³⁴⁾。すなわち IDD と気分障害や不安障害との差異は横断的な精神症状ではなく経時的な気分の易変性にあるとし、これにより IDD が既存の精神科診断体系に合致しない理由を説明できる可能性を示した。この仮説の検証のためにも、今後の研究では形態学的アプローチを併用しながら縦断的な精神症状の変化を追跡することが望まれる。

本研究により、IDD は局在関連てんかんに併発する精神障害として本邦において多く観察され、多発して合併する PDs の影響を差し引いても独立して患者の心理社会的生活を悪化させ、てんかん治療にも影響を与えることが示され、てんかん診療において極めて重大な病態と考える。

第 6 章 総括

IDD は局在関連てんかん患者の約 2 割にみられ、不安障害、気分障害、精神病性障害を併発しやすい。局在関連てんかん患者において、IDD は併発する一

般精神障害のみならず，抗てんかん薬の有害事象を含む他の因子から独立して自殺リスクを増大させ QOL を低下させるため，IDD を早期に発見し介入することで患者の心理社会的予後が改善することが期待できる。

謝辞

本稿を終えるにあたり，御指導，御校閲を賜りました，防衛医科大学校精神科学講座教授 吉野相英博士，防衛医科大学校衛生学公衆衛生学講座教授 角田正史博士，防衛医科大学校内科学講座准教授 海田賢一博士に衷心より感謝申し上げます。

本研究の実施にあたり御指導いただきました防衛医科大学校精神科学講座講師 立澤賢孝博士に深甚なる謝意を表します。

また，本研究に御協力いただきました防衛医科大学校精神科学講座の各先生方に深謝申し上げます。

引用文献

1. Hesdorffer DC, Krishnamoorthy ES. Neuropsychiatric disorders in epilepsy: epidemiology and classification. In: Trimble MR, Schmitz B, editors. Neuropsychiatry in epilepsy. 2nd ed. New York: Cambridge University Press; 2011. p 3-13.
2. Harris EC, Barraclough B. Suicide as an outcome for mental disorders. A meta-analysis. *Br J Psychiatry* 1997;170:205-28.
3. Christensen J, Vestergaard M, Mortensen PB, Sidenius P, Agerbo E. Epilepsy and risk of suicide: a population-based case-control study. *Lancet Neurol* 2007;6:693-8.
4. Johnson EK, Jones JE, Seidenberg M, Hermann BP. The relative impact of anxiety, depression, and clinical seizure features on health-related quality of life in epilepsy. *Epilepsia* 2004;45:544-50.
5. Kanner AM, Barry JJ, Gilliam F, Hermann B, Meador KJ. Anxiety disorders, subsyndromic depressive episodes, and major depressive episodes: do they differ on their impact on the quality of life of patients with epilepsy? *Epilepsia* 2010;51:1152-8.
6. Boylan LS, Flint LA, Labovitz DL, Jackson SC, Starner K, Devinsky O.

Depression but not seizure frequency predicts quality of life in treatment-resistant epilepsy. *Neurology* 2004;62:258-61.

7. Luoni C, Bisulli F, Canevini MP, De Sarro G, Fattore C, Galimberti CA, et al. Determinants of health-related quality of life in pharmaco-resistant epilepsy: Results from a large multicenter study of consecutively enrolled patients using validated quantitative assessments. *Epilepsia* 2011;52:2181-91.
8. Kanner AM. Depression in epilepsy: prevalence, clinical semiology, pathogenic mechanisms, and treatment. *Biol Psychiatry*. 2003;54:388-98.
9. Blumer D, Montouris G, Davies K. The interictal dysphoric disorder: recognition, pathogenesis, and treatment of the major psychiatric disorder of epilepsy. *Epilepsy Behav* 2004;5:826-40.
10. Kraepelin E. *Psychiatrie*. 8th ed. Leipzig: Barth; 1923.
11. Blumer D, Montouris G, Hermann B. Psychiatric morbidity in seizure patients on a neurodiagnostic monitoring unit. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1995;7:445-56.
12. Mula M, Trimble MR. What we know about mood disorders in epilepsy.

In: Kanner AM, Schachter S, editors. *Psychiatric Controversies in Epilepsy*. New York: Elsevier; 2010, p. 49-66.

13. Mula M, Jauch R, Cavanna A, Collimedaglia L, Barbagli D, Gaus V, et al. Clinical and psychopathological definition of the interictal dysphoric disorder of epilepsy. *Epilepsia*. 2008;49:650-6.
14. ILAE CoCaTo. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989;30:389-99.
15. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method of grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189-98.
16. Pezzotti P, Scalmana S, Mastromattei A, Di Lallo D, Progetto Alzheimer Working Group. The accuracy of the MMSE in detecting cognitive impairment when administered by general practitioners: a prospective observational study. *BMC Fam Pract* 2008;9:29.
17. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23:56-62.
18. Baker GA, Jacoby A, Francis P, Chadwick DW. The Liverpool adverse drug events profile. *Epilepsia* 1995;36 Suppl 3:S59.

19. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry* 1998; 9 Suppl 20: 34-57.
20. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.
21. WHOQOL Group. Development of the World Health Organization WHOQOL-BREF quality of life assessment. *Psychol Med* 1998;28:551-8.
22. 中根允文, Williams JBW. HAM-D 構造化面接 SIGH-D. 東京: 星和書店; 2004. p.20-29.
23. Otsubo T, Tanaka K, Koda R, Shinoda J, Sano N, Tanaka S, et al. Reliability and validity of Japanese version of the Mini-International Neuropsychiatric Interview. *Psychiatry Clin Neurosci* 2005;59:517-26.
24. 田崎美弥子, 中根允文. WHOQOL26 手引 改訂版. 東京: 金子書房; 1997.

25. Amiri M, Hansen CP. The interictal dysphoric disorder in patients with epilepsy: A doubtful disorder lacking diagnostic tools. *Seizure* 2015;24:70-6.
26. Kanner AM, Soto A, Gross-Kanner H. Prevalence and clinical characteristics of postictal psychiatric symptoms in partial epilepsy. *Neurology* 2004;62:708-13.
27. Blumer D. Dysphoric disorders and paroxysmal affects: recognition and treatment of epilepsy related psychiatric disorders. *Harv Rev Psychiatry* 2000;8:8-17.
28. Mula M, Hesdorffer DC. Suicidal behavior and antiepileptic drugs in epilepsy: analysis of the emerging evidence. *Drug Healthc Patient Saf* 2011;3:15-20.
29. Gillham R, Bryant-Comstock L, Kane K. Validation of the side effect and life satisfaction (SEALS) inventory. *Seizure* 2000;9:458-63.
30. Saetre E, Abdelnoor M, Perucca E, Taubøll E, Isojärvi J, Gjerstad L. Antiepileptic drugs and quality of life in the elderly: results from a randomized double-blind trial of carbamazepine and lamotrigine in patients with onset of epilepsy in old age. *Epilepsy Behav*

2010;17:395-401.

31. Perucca P, Carter J, Vahle V, Gilliam FG. Adverse antiepileptic drug effects: toward a clinically and neurobiologically relevant taxonomy. *Neurology* 2009;72:1223-9.
32. Gilliam F. Optimizing health outcomes in active epilepsy. *Neurology* 2002;58 Suppl 5:S9-20.
33. Berg AT, Langfitt JT, Testa FM, Levy SR, DiMario F, Westerveld M, et al. Global cognitive function in children with epilepsy: a community-based study. *Epilepsia* 2008;49:608-14.
34. Elst LT, Groffmann M, Ebert D, Schulze-Bonhage A. Amygdala volume loss in patients with dysphoric disorder of epilepsy. *Epilepsy Behav* 2009;16:105-12.

表 1 IDD の有無による各種指標の比較

関連因子	IDD 群	非 IDD 群	Fisher の	
	n = 25	n = 103	直接確率法	
	N (%)	N (%)	p 値	
女性	17 (68.0)	52 (50.5)	.12	
熱性けいれんの既往	8 (32.0)	25 (24.3)	.34	
側頭葉てんかん	14 (56.0)	62 (60.2)	.70	
前頭葉てんかん	6 (24.0)	28 (27.2)	.75	
寛解	9 (36.0)	56 (54.4)	.10	
就労歴	20 (80.0)	88 (85.4)	.50	
婚姻歴*	7 (28.0)	53 (51.5)	.04	
てんかん家族歴	2 (8.0)	9 (8.8)	.94	
精神障害家族歴	4 (16.0)	11 (10.9)	.48	
抗精神病薬処方あり*	8 (32.0)	11 (10.7)	< .01	
抗うつ薬処方あり	1 (4.0)	3 (2.9)	.78	
抗不安薬処方あり	3 (12.0)	7 (6.8)	.38	
睡眠薬処方あり*	4 (16.0)	2 (1.9)	< .01	

関連因子	IDD 群		非 IDD 群	Mann-Whitney の U 検定	
	平均 ± 標準偏差 (中央値)	平均 ± 標準偏差 (中央値)		Z 値	p 値
年齢	37.6 ± 10.4 (37)	43.8 ± 14.7 (40)		1.8	.07
単純部分発作回数 ^a	3.4 ± 14.2 (0)	1.5 ± 7.1 (0)		-0.5	.60
複雑部分発作回数 ^{a*}	4.2 ± 9.2 (0)	0.9 ± 2.5 (0)		2.7	< .01
強直間代発作回数 ^a	0.4 ± 1.2 (0)	0.2 ± 1.2 (0)		1.6	.10
抗てんかん薬の数*	2.3 ± 1.0 (2)	1.9 ± 1.0 (2)		2.1	.04
てんかん発症年齢*	13.3 ± 9.2 (12)	21.2 ± 14.7 (18)		-2.7	<.01
てんかん罹病期間, 年	24.3 ± 11.2 (25)	22.6 ± 12.7 (23)		0.8	.42
教育年数	12.7 ± 2.6 (13)	13.0 ± 2.2 (12)		-0.4	.71
同居人数	2.2 ± 1.2 (2)	2.6 ± 1.3 (3)		-1.0	.31
MMSE 得点	26.6 ± 3.0 (28)	27.2 ± 2.8 (28)		-1.0	.31
AEP 得点*	32.8 ± 10.2 (31)	23.1 ± 5.9 (21)		4.6	< .01
HAMD-17 得点*	9.6 ± 5.7 (9)	2.2 ± 3.1 (1)		6.2	< .01

^a直近 3 か月間 ; *統計学的有意差あり (p < .05)

AEP, the Adverse Event Profile; HAMD, the Hamilton Rating Scale of Depression; IDD, Interictal dysphoric disorder; MMSE, Mini-Mental State Examination

表 2 IDD の有無による DSM-IV 精神障害有病率の比較

精神障害の種類	IDD 群	非 IDD 群	Fisher の
	n = 25	n = 103	直接確率法
	N (%)	N (%)	p 値
DSM-IV 精神障害あり*	25 (100.0)	46 (44.7)	< .01
気分障害あり*	17 (68.0)	21 (20.4)	< .01
大うつ病性障害, 生涯*	8 (32.0)	14 (13.6)	.04
大うつ病エピソード, 現在	3 (12.0)	3 (2.9)	.09
双極性障害*	8 (32.0)	5 (4.9)	< .01
双極 I 型障害, 生涯	2 (8.0)	1 (1.0)	.10
大うつ病エピソード, 現在	1 (4.0)	0 (0)	.20
躁病エピソード, 現在	0 (0)	0 (0)	
双極 II 型障害, 生涯*	6 (24.0)	4 (3.9)	< .01
大うつ病エピソード, 現在*	3 (12.0)	0 (0)	< .01
軽躁病エピソード, 現在	0 (0)	0 (0)	
気分変調症, 現在	2 (8.0)	2 (1.9)	.17
不安障害あり*	13 (52.0)	13 (12.6)	< .01
パニック障害, 生涯	2 (8.0)	6 (5.8)	.65
パニック障害, 現在	0 (0)	2 (1.9)	1.00
広場恐怖, 現在*	6 (24.0)	6 (5.8)	.01
社交不安障害, 現在*	8 (32.0)	3 (2.9)	< .01
強迫性障害, 現在	1 (4.0)	4 (3.9)	1.00
全般性不安障害, 現在*	7 (28.0)	1 (1.0)	< .01
精神病性障害, 生涯*	12 (48.0)	11 (10.7)	< .01
精神病性障害, 現在*	9 (36.0)	3 (2.9)	< .01
精神病性の特徴を伴う気分障害, 現在	0 (0)	0 (0)	
心的外傷後ストレス障害	0 (0)	1 (1.0)	1.00
アルコール依存	1 (4.0)	7 (6.8)	1.00
アルコール乱用	0 (0)	0 (0)	
薬物依存	0 (0)	0 (0)	
薬物乱用	0 (0)	0 (0)	
神経性無食欲症	0 (0)	0 (0)	
神経性大食症	1 (4.0)	0 (0)	.20
反社会性パーソナリティ障害	2 (8.0)	1 (1.0)	.10
併存精神障害の数 (平均 ± 標準偏差)*	2.2 ± 1.4	0.6 ± 0.8	< .01

* 統計学的有意差あり (p < .05)

DSM-IV, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition; IDD, Interictal dysphoric disorder

表 3 IDD/PDs 併発群, PDs 単独群, 精神障害非併発群による MINI-SM 得点の比較

	IDD/PDs 併発群 n = 25	PDs 単独群 n = 46	精神障害 非併発群 n = 57	Kruskal-Wallis 検定 (df =2)	
				H 値	p 値
MINI-SM 得点 中央値 (範囲)	4 (0-31)	0 (0-16)	0 (0-4)	38.25	< .001

Post-hoc 群間比較 : Steel-Dwass 検定

群間比較	Z 値	p 値
IDD/PDs 併発群 > PDs 単独群	3.38	< .01
IDD/PDs 併発群 > 精神障害非併発群	6.24	< .01
PDs 単独群 > 精神障害非併発群	3.70	<.01

IDD, Interictal dysphoric disorder; MINI-SM, suicidality module of the Mini-International Neuropsychiatric Interview; PDs, Psychiatric disorders

表 4 自殺リスクの有無による各種指標の比較

関連因子	自殺リスク		Fisher の直接確率法 p 値
	あり	なし	
	n = 30 N (%)	n = 98 N (%)	
女性*	22 (73.3)	47 (48.0)	.02
熱性けいれん既往	10 (33.3)	23 (23.5)	.34
側頭葉てんかん	14 (46.7)	62 (63.3)	.06
前頭葉てんかん	7 (23.3)	27 (27.6)	.81
寛解	14 (46.7)	51 (52.0)	.68
就労歴あり	26 (86.7)	82 (83.7)	.78
婚姻歴あり	11 (36.7)	49 (50.0)	.22
てんかん家族歴	2 (6.7)	9 (9.4)	1.00
精神障害家族歴	4 (13.3)	11 (11.5)	.75

関連因子	あり	なし	Mann-Whitney の U 検定	
	平均 ± 標準偏差 (中央値)	平均 ± 標準偏差 (中央値)	Z 値	p 値
年齢	39.9 ± 9.5 (39)	43.4 ± 15.3 (39)	-0.65	.52
単純部分発作回数 ^a	1.5 ± 5.1 (0)	2.0 ± 9.8 (0)	-0.26	.79
複雑部分発作回数 ^a	2.9 ± 8.4 (0)	1.1 ± 2.9 (0)	1.12	.26
強直間代発作回数 ^a	0.2 ± 1.1 (0)	0.2 ± 1.3 (0)	-0.24	.81
抗てんかん薬の数	2.2 ± 0.9 (2)	2.0 ± 1.0 (2)	1.15	.25
てんかん発症年齢	15.3 ± 9.9 (13)	21.0 ± 15.0 (18)	-1.91	.06
てんかん罹病期間, 年	24.6 ± 12.0 (24)	22.4 ± 12.5 (23)	1.00	.32
教育年数	12.7 ± 2.5 (12)	13.0 ± 2.2 (12)	-0.58	.56
同居人数*	2.1 ± 1.1 (2)	2.7 ± 1.3 (3)	-2.07	.04
MMSE 得点	27.4 ± 2.4 (28)	27.0 ± 2.9 (28)	0.21	.83
AEP 得点*	29.2 ± 9.1 (28)	23.7 ± 7.1 (21)	3.83	<.01

^a 直近 3 か月間 ; *統計学的有意差あり (p < .05)

AEP, the Adverse Event Profile; MMSE, Mini-Mental State Examination

表 5 自殺リスクに寄与する因子：多重ロジスティック回帰分析^a

関連因子	未調整オッズ比			調整オッズ比		
	OR	95% CI	p 値	OR	95% CI	p 値
群間比較			< .01			< .01
IDD/PDs 併発 vs. PDs 単独	4.79	1.70-13.48	< .01	4.04	1.18-13.84	.02
IDD/PDs 併発 vs. 非併発	96.00	11.30-815.93	< .01	105.31	10.17-1090.41	< .01
PDs 単独 vs. 非併発	20.06	2.51-160.22	< .01	26.08	3.06-221.94	<.01
女性	2.98	1.21-7.35	.02	3.91	1.29-11.89	.01
同居人数	0.69	0.49-0.97	.03	0.62	0.40-0.96	.03
AEP 得点	1.08	1.03-1.14	< .01	1.00	0.93-1.07	.96

^a df = 5, $\chi^2 = 50.67$, $r^2 = 0.36$, $p < .001$

AEP, the Adverse Event Profile; CI, confidential interval; IDD, Interictal dysphoric disorder;

OR, odds ratio; PDs, Psychiatric disorders

表 6 IDD/PDs 併発群, PDs 単独群, 精神障害非併発群による WHOQOL26 得点の比較

目的変数	IDD/PDs 併発群 n = 25	PDs 単独群 n = 46	精神障害 非併発群 n = 57	一元配置分散分析 (df = 2, 125)	
				F 値	p 値
WHOQOL26 得点 平均 ± 標準偏差	2.78 ± 0.39	3.09 ± 0.51	3.32 ± 0.42	12.59	< .001

B. Post-hoc 群間比較 (Scheffe 検定)

群間比較	p 値
IDD/PDs 併発群 < PDs 単独群	.02
IDD/PDs 併発群 < 精神障害非併発群	< .01
PDs 単独群 < 精神障害非併発群	.04

IDD, Interictal dysphoric disorder; PDs, Psychiatric disorders; WHOQOL26, 26-item World Health Organization QOL questionnaire

表 7 WHOQOL26 得点と各種指標の関連性に関する検定

関連因子	Student の t 検定	
	t 値	p 値
女性	0.13	.89
熱性けいれんの既往あり	0.15	.88
側頭葉てんかん	1.91	.06
前頭葉てんかん	0.35	.73
寛解	1.82	.07
就労歴あり	0.18	.86
婚姻歴あり*	3.01	<.01
離婚歴あり	0.93	.35
てんかん家族歴あり	0.65	.52
精神障害家族歴あり	1.61	.11
関連因子	相関分析	
	相関係数	p 値
年齢*	0.19	.03
単純部分発作回数	0.00	.99
複雑部分発作回数	-0.17	.06
強直間代発作回数	0.00	1.00
抗てんかん薬の数	-0.13	.16
てんかん発症年齢*	0.19	.03
てんかん罹病期間, 年	0.01	.92
教育年数	0.15	.09
同居人数	0.08	.37
MMSE 得点*	0.30	<.01
AEP 得点*	0.37	<.01

^a 直近 3 か月間; *統計学的有意差あり ($p < .05$)

AEP, the Adverse Event Profile; MMSE, Mini-Mental State Examination; WHOQOL26, 26-item World Health Organization QOL questionnaire

表 8 QOL に寄与する因子 : WHOQOL26 得点に関する共分散分析^a

関連因子	df	F 値	p 値
IDD/PDs の併発に基づく分類	2	3.25	.04
年齢	1	0.27	.61
てんかん発症年齢	1	0.17	.68
婚姻歴	1	1.05	.31
MMSE 得点	1	8.09	<.01
AEP 得点	1	4.58	.03

^a $F(7, 121) = 6.67, p < .001$

AEP, the Adverse Event Profile; IDD, Interictal dysphoric disorder; MMSE, Mini-mental state examination; PDs, Psychiatric disorders; WHOQOL26, 26-item World Health Organization QOL questionnaire

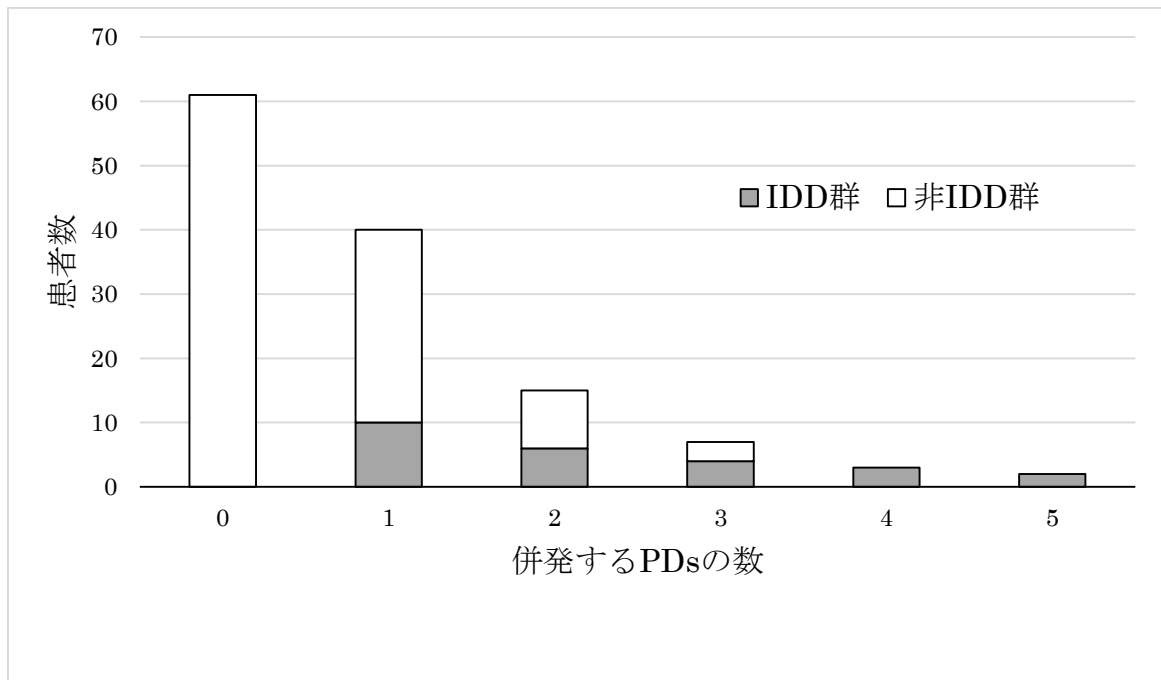


図1 IDD と併発する PDs の数との関係

IDD の有無と併発する DSM-IV 精神障害 (PDs) の数との関係を示す。IDD 群は少なくとも 1 つの PDs を併発しており、併発する PDs の数が増えるにつれ、IDD 群の占める割合が増えている。

DSM-IV, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition; IDD, Interictal dysphoric disorder

患者コード _____ 評価日 _____ 年 _____ 月 _____ 日

この 12 か月間に、あなたが経験されたことについてお尋ねします。

最もよく当てはまるものを選び、○印で囲んでください。

1. 1	時々、気力の低下を感じることはありませんでしたか。	0 いいえ	1 はい	
1. 2	それはどの位頻繁に起こりましたか。	1 まれに	2 たまに	3 しばしば
1. 3	それはいつもどの位の程度でしたか。	1 軽度	2 中等度	3 重度
1. 4	それに伴いどの位支障がでましたか。	1 軽度	2 中等度	3 重度
2. 1	時々、身体のどこかが痛むことはありませんでしたか。	0 いいえ	1 はい	
2. 2	それはどの位頻繁に起こりましたか。	1 まれに	2 たまに	3 しばしば
2. 3	それはいつもどの位の程度でしたか。	1 軽度	2 中等度	3 重度
2. 4	それに伴いどの位支障がでましたか。	1 軽度	2 中等度	3 重度
3. 1	時々、眠れなくなることがありませんでしたか。	0 いいえ	1 はい	
3. 2	それはどの位頻繁に起こりましたか。	1 まれに	2 たまに	3 しばしば
3. 3	それはいつもどの位の程度でしたか。	1 軽度	2 中等度	3 重度
3. 4	それに伴いどの位支障がでましたか。	1 軽度	2 中等度	3 重度
4. 1	時々、怖さやパニックを感じることはありませんでしたか。	0 いいえ	1 はい	
4. 2	それはどの位頻繁に起こりましたか。	1 まれに	2 たまに	3 しばしば
4. 3	それはいつもどの位の程度でしたか。	1 軽度	2 中等度	3 重度
4. 4	それに伴いどの位支障がでましたか。	1 軽度	2 中等度	3 重度

5.1	時々、くよくよ悩んだり、重圧感を味わったり、動揺したり、 または、不安を感じたりすることがありましたか。	0 いいえ	1 はい	
5.2	それはどの位頻繁に起こりましたか。	1 まれに	2 たまに	3 しばしば
5.3	それはいつもどの位の程度でしたか。	1 軽度	2 中等度	3 重度
5.4	それに伴いどの位支障がでましたか。	1 軽度	2 中等度	3 重度
6.1	時々、憂うつになったり、気分が落ち込んだり、または 大抵のことに興味がなくなったりすることはありましたか。	0 いいえ	1 はい	
6.2	それはどの位頻繁に起こりましたか。	1 まれに	2 たまに	3 しばしば
6.3	それはいつもどの位の程度でしたか。	1 軽度	2 中等度	3 重度
6.4	それに伴いどの位支障がでましたか。	1 軽度	2 中等度	3 重度
7.1	時々、訳もなく、楽しくなったり、幸せになったり、または 気力がみなぎったりすることはありましたか。	0 いいえ	1 はい	
7.2	それはどの位頻繁に起こりましたか。	1 まれに	2 たまに	3 しばしば
7.3	それはいつもどの位の程度でしたか。	1 軽度	2 中等度	3 重度
7.4	それに伴いどの位支障がでましたか。	1 軽度	2 中等度	3 重度
8.1	時々、イライラしたり、怒りっぽくなったり、些細なことで 自制心を失ったりすることはありましたか。	0 いいえ	1 はい	
8.2	それはどの位頻繁に起こりましたか。	1 まれに	2 たまに	3 しばしば
8.3	それはいつもどの位の程度でしたか。	1 軽度	2 中等度	3 重度
8.4	それに伴いどの位支障がでましたか。	1 軽度	2 中等度	3 重度

付録 上記の症状の出現時期に関する質問

- 9 これらのいくつかは一緒に現れましたか 0 いいえ・1 はい
- 10 一緒に現れやすい症状はどれですか
- 10_1 気力低下 0 いいえ・1 はい
- 10_2 痛み 0 いいえ・1 はい
- 10_3 不眠 0 いいえ・1 はい
- 10_4 恐怖・パニック 0 いいえ・1 はい
- 10_5 不安 0 いいえ・1 はい
- 10_6 抑うつ 0 いいえ・1 はい
- 10_7 多幸 0 いいえ・1 はい
- 10_8 易刺激性 0 いいえ・1 はい
- 11 症状と一緒に現れる場合、一連の症状はどの位頻繁に現れましたか。
1 今迄に一回・2 今迄に数回・3 年一回・4 年数回・5 月一回・6 週一回・7 それ以上
- 12 一連の症状はどの位続きましたか。今までで一番長かったときを思い出してください。
1 数時間・2 一日・3 数日・4 一週間・5 一週間以上・6 分からない
- 13 一連の症状はどのタイミングで現れましたか。
- 13_1 発作の前 0 いいえ・1 はい
- 13_2 発作の後 0 いいえ・1 はい
- 13_3 発作の最中 0 いいえ・1 はい
- 13_4 発作のない期間 0 いいえ・1 はい