
認知症と高齢者てんかん

Dementia and Epilepsy in the Elderly

国際医療福祉大学医学部神経内科
福岡山王病院脳神経内科・てんかんセンター

赤松直樹*

Key words:

認知症、てんかん、側頭葉てんかん、高齢者

要旨

高齢者はてんかんの好発年齢で、高齢者の1%以上がてんかんを有する。本邦では約40万人の高齢者がてんかに罹患している。高齢初発てんかんは、痙攣をきたさない焦点意識減損発作 focal impaired awareness seizure (複雑部分発作 complex partial seizure) が多い。1-5分間の意識変容をきたす発作であり前兆や自動症を伴うことが多い。全身痙攣発作で発症した場合は、焦点発作からの両側性強直間代発作への進展が大部分である。非痙攣性てんかん発作重積状態は持続する意識障害を呈するが、脳波検査をしないと診断は困難である。認知症外来に意識消失焦点発作の患者が受診することがあるので、日常臨床では留意する必要がある。

はじめに

ヒトの脳で最もてんかん焦点となりやすい脳領域は何処であろうか。成人のてんかんで最も頻度の高いてんかんは側頭葉てんかんであり、多くは海馬が発作起始となっていることから、海馬が最もてんかん焦点になりやすい脳領域と言える。高齢者に新規発症するてんかんにおいても同じで、側頭葉てんかんが多くを占める。側頭葉てんかんでは、焦点意識減損発作 focal impaired awareness seizure (複雑部分発作 complex partial seizure) が典型的発作である。

高齢者はてんかんの好発年齢である。日本では老年人口の急激な増加に伴い、高齢者のてんかん患者

数が増加している¹⁾。高齢者では、てんかん発作が身体的および精神的に患者に与える影響が大きいが、一方、適切に診断・治療すれば、抗てんかん薬による治療効果が高い。超高齢化社会の日本においては、高齢てんかん患者の病態、診断、およびその治療の特殊性等を理解することは臨床的・社会的に重要である^{2,3,4,5)}。

てんかん発作分類用語には変遷がある。意識減損と自動症を主な症状とするてんかん発作は、以前には精神運動発作 psychomotor seizure と呼ばれていた。その後、国際抗てんかん連盟 ILAE は1981年分類で複雑部分発作 complex partial seizure という用語を採用し、2017年には焦点意識減損発作 focal impaired awareness seizure に変更している。

高齢者てんかんの疫学

65歳以上でのてんかん有病率は一般人口の1%を超えることが報告されている⁶⁾。令和3年9月時点では日本の65歳以上の人口は3,640万人、高齢化率は29.1%である。したがって、現在高齢者てんかん患者数は約40万人と推定される。超高齢化社会を迎え今後てんかん患者総数がさらに増えることが予想される。また、疫学データからは、高齢者でてんかんが初発するときに約30%でてんかん重積状態をきたすとされている。てんかん発作重積状態は、重篤な病態であり死亡率が20-40%とされている。急性の脳病変によるてんかん発作のため病初期にてんかん原性が高いことが関連しているためであると考えられている。

* Naoki Akamatsu; Department of Neurology, School of Medicine, International University of Health and Welfare
Division of Neurology, Epilepsy Center, Fukuoka Sanno Hospital

認知症と高齢者てんかんの双方向性関係

アルツハイマー病の経過中に側頭葉てんかんを合併することが約5%の頻度であることが知られている⁷⁾。一方、側頭葉てんかん患者が後に認知症を発症することもある。海馬の電氣的過剰興奮がアルツハイマー病の病態に関連しているという説もある。疫学的には、認知症では側頭葉てんかん発症リスクが非認知症の約2倍であり、側頭葉てんかんでは認知症発症リスクが非側頭葉てんかんの約2倍であることが報告されている⁸⁾。

高齢者てんかんの診断 —医療面接・病歴—

てんかん診断には病歴が最も重要である。患者は発作があったことを認識できないことが多いので、病識がないことも珍しくない。家人等の発作目撃者から病歴を得ることが肝要である。高齢初発発作の意識消失焦点発作は半数以上でけいれんをきたさないことを認識する必要がある。意識消失発作が認知症と見誤られることも珍しくない。側頭葉起始の意識消失焦点発作が頻発すると、てんかん焦点領域である側頭葉とくに海馬が機能低下をきたすので記憶障害が持続する。そのため認知症と同じような状態になり、アルツハイマー病と誤診される場合もある。

焦点発作では半数の患者で発作の前兆という症状がある。患者にとってはこの症状は意識を失う直前の症状であるため前兆ということになるが、病態生理学的にはてんかん発作（焦点意識保持発作）に他ならない。上腹部不快感 epigastric aura、既視感 déjà vu、恐怖感 ictal fear といった側頭葉てんかんに特徴的な発作症状の病歴聴取は診断に重要である。

身体診察は、心血管系の診察と神経学的検査が重

要である。血液検査を行い、貧血、電解質異常、低血糖、肝機能障害、腎不全などの評価をする。胸部レントゲン写真、心電図検査は心血管系の疾患の鑑別に必要である。必要に応じてホルター心電図検査をおこなう。

脳波検査がてんかんの診断に重要であることは言うまでもない。臨床的に発作があり、脳波でてんかん性放電（棘波、鋭波）が確認されればてんかんの診断はほとんど確実である。高齢者てんかんにおいて外来脳波での発作間欠期てんかん性放電捕捉の感度は我々の調査の70例では、約80%であった⁵⁾。

高齢者で初発のてんかん発作の場合、脳画像検査を行う必要がある。脳出血等の緊急処置が必要な場合はCT検査を行うが、通常はMRI検査を行うべきである。てんかんの原因診断としては、MRIは最も有力な検査法である。加齢によってしばしば認められる脳萎縮、ラクナ梗塞、白質信号変化等とてんかん発作は必ずしも直接関連がない。てんかんの原因となる病変かどうかは慎重に判断する。

高齢者てんかんの発作型

高齢初発てんかんは焦点発作が最も多く、ミオクロニー発作や一次性の強直間代発作もまれにみられる。焦点性発作には、意識保持発作、意識消失発作、焦点から両側性強直間代発作への進展がある。田中らの調査によれば、高齢初発てんかん発作の約半数が痙攣のない意識減損焦点発作、約4割が全身痙攣発作（焦点起始から両側性強直間代発作へ進展）、ミオクロニー発作等の全般発作は1割以下の頻度であった⁵⁾。またてんかんの原因は、脳血管障害が多く、脳外傷、脳炎、認知症など多岐にわたっていた。頭

2017ILAE 分類	意識消失焦点発作 FIAS Focal impaired awareness seizure	焦点起始両側強直間代進展発作 FTBTC, Focal to bilateral tonic clonic seizure
旧 名	精神運動発作、複雑部分発作	二次性全般化発作
症 状	前兆、意識消失、自動症、動作停止、一点凝視、発作後もうろう	運動・感覚症状から始まる全身痙攣、先行する焦点発作症状が明らかでない場合も多い
発作持続時間	30秒—3分が多い	60—90秒が多い
焦点部位	多くが側頭葉、特に海馬	前頭葉が多いが、どの皮質領域からの伝播・進展もみられる
原 因	脳炎後、外傷後、変性疾患に合併する場合や原因が同定できない場合など	脳卒中後てんかんに多い
ピットフォール	認知症と誤認しないようにする	全身痙攣発作がすべて全般発作ではない。
抗てんかん薬治療	焦点発作に効果のある薬剤 レベチラセタム、ラモトリギン、ラコサミド、ペランパネル、など	

図1 高齢者てんかんでみられる主な発作型（2大類型）とその治療

部MRIで病変のない、いわゆる non-lesional epilepsy も多く、田中らによると約半数を占めた⁵⁾。

複雑部分発作（意識消失焦点発作）は側頭葉焦点が最も多く、1-3分間の意識消失および自動症を特徴とする。約半数には前兆（焦点意識保持発作、アウラ aura）がみられる。前兆の代表的な症状は、上腹部不快感 epigastric aura、既視感 déjà vu などである。発作中は意識消失をきたし、呼びかけに反応がなくなり、発作中にあったことを覚えていない。周りの物を意味もなくさわる、口をクチャクチャとさせるといった、口部および手の自動症が特徴的である。本人は発作時に意識消失をきたしているため、発作の病歴は目撃者から聴取することが肝要である。

全身痙攣発作で発症する場合も多い。急性症候性発作との鑑別を最初に行う。高齢者のてんかんでは、全身痙攣発作は焦点から両側性強直間代発作への進展とまずは考えて検査・治療を行う。脳卒中後てんかんは、前頭葉にてんかん焦点があることが多く、焦点起始両側性強直間代発作をきたすことが多い。

非痙攣性てんかん重積状態 non-convulsive status epilepticus

高齢者の非痙攣性てんかん重積状態には、おもに意識消失焦点発作重積状態と欠神発作重積状態がある。非痙攣性てんかん重積状態は、全身痙攣発作後に引き続いて生じる場合と最初から意識障害で発症する場合がある。痙攣発作後に意識障害が遷延する場合と高齢者で原因がよくわからない意識障害の患者の場合、鑑別診断に非痙攣性てんかん重積状態を思い浮かべることが必要である。意識障害の程度は、軽度から昏睡まで様々である。意識障害以外の特徴的な臨床徴候がないため、脳波を検査しないと診断は非常に困難である。全身痙攣発作を生じた後に意識が回復しない場合は、発作後朦朧状態との鑑別のために脳波検査を行うべきである。脳波は、意識消失焦点発作重積状態では持続性のてんかん発作パターンを示す。頭部画像検査では、てんかん重積状態の神経組織の持続性過剰放電の結果として、MRI 拡散強調画像での高信号病変、かん流画像での高かん流等がみられることがある。

治療

抗てんかん薬治療は長期にわたるので、内服治療開始は重要な決定である。診断が確実で再発のリスクがあり、患者（介護者）が理解した場合に、内服治療を開始する。このときてんかんについて分かり

やすく説明することが重要である。てんかんについて誤解や偏見をもっている高齢者もいるので、正しい知識の教育も必要である。

一般に初回のてんかん発作では、抗てんかん薬で治療を開始しないことも多いが、高齢者の初発てんかん発作の場合は再発率が高いので初回発作から治療を開始するが多い。疫学研究によると初回発作後1年間での発作再発頻度は約30%であるが、1) 発作間欠期脳波でてんかん性放電を認める、2) 頭部MRI/CTで原因となりうる病変がある 3) 局所脳障害を示唆する神経学的脱落症状がある 4) 発作が睡眠中に生じた、これらのリスク因子が1つでも存在すれば、発作再発リスクは約2倍になる。つまり、抗てんかん薬治療を開始する十分な根拠があるということになる。高齢者では、これらのリスク因子が存在することも多い。

外来での高齢者抗てんかん薬治療は、少量投与から始め漸増することが基本である。普通は標準的な投与量の半分ないし3分の1程度から開始する。例えば、高齢者てんかん治療における焦点性発作のファーストライン薬であるレベチラセタムであれば、1日量250-500mgで開始し、効果と副作用をみながら1-2週毎に増量するか検討する。ラモトリギンであれば添付文書通り少量から開始し、規定にそって漸増する。ラコサミドは開始量が一日100mgであるが、著者は50mgから開始することもある。高齢初発てんかんは、ほとんどが焦点（部分）てんかんであるので、焦点てんかんに効果のある薬剤を用いることが多い。

焦点発作の第一選択薬として、従来はカルバマゼピンやフェニトインが用いられてきた。近年ではこれらの薬剤は高齢者てんかん治療では酵素誘導の面から不利であるとされている。フェニトイン、カルバマゼピン等による肝酵素誘導により併用する多剤の濃度が低下してしまうことがある。さらに酵素誘導薬は骨粗鬆症の原因薬のひとつであり、ビタミンD代謝に影響する機序が考えられている。

高齢者の治療で考慮すべき重要な点に、忍容性 tolerability（副作用の少なさ）がある。高齢者てんかんではどの薬剤でも発作抑制効果が十分あるので、治療薬選択においてはその患者の個別条件を考えて副作用が少ない薬剤を選択の際に考慮すべきである。ガパベンチン、ラモトリギン、レベチラセタムは忍容性で有利な薬剤であり、現時点ではファーストライン薬とされている。ガパベンチンは他剤と比較して発作抑制効果は劣るが、他の薬剤との相互作用が

なくて副作用の心配が少ないので、てんかん原性の低いてんかんの治療に有用である。ラモトリギンも忍容性が高い薬剤で高齢者てんかんの治療に適している。レベチラセタムも他剤との相互作用がなく、過敏症（薬疹等）も少ない。ラコサミドは、酵素誘導作用がなく高齢初発てんかんの治療薬として有用である。

発作頻度、脳波所見、画像所見、抗てんかん薬による治療経過などから、てんかん発作の重症度（てんかん原性の強さ）を推定することも必要である。高齢発症で脳波にてんかん波の出現が少なくMRIでも器質病変がない場合は、てんかん原性が低く、少量の抗てんかん薬で発作抑制が可能であることが多い。

治療に当たっては心理的な側面にも配慮が必要である。てんかんは長らく誤解と偏見でみられてきたという歴史がある。高齢者の中には、てんかんと診断されることで精神的に苦痛を感じる人もいる。てんかんは医学的には病態の理解も進み、治療も進歩していることを話して、精神的な面でもケアを行うことが必要である。

文献

- 1) Hauser WA et al: Seizure disorders: the changes with age. *Epilepsia* 33(suppl 4):S6-14, 1992
- 2) 山野光彦他：高齢者のてんかん *Pharma Medica*. 26:19-22, 2008.
- 3) 赤松直樹他：高齢者のてんかん *臨床神経学*. 54(12):1146-7. 2014
- 4) Ramsay RE et al. Special considerations in treating the elderly patient with epilepsy. *Neurology* 62(suppl 2):S24-9, 2004.
- 5) Tanaka A, et al, Clinical characteristics and treatment responses in new-onset epilepsy in the elderly. *Seizure*. 2013:772-5.
- 6) Tanaka A, Hata J, Akamatsu N, Mukai N, Hirakawa Y, Yoshida D, Kishimoto H, Ohara T, Mizuno T, Tsuji S, Kitazono T, Ninomiya T. Prevalence of adult epilepsy in a general Japanese population: The Hisayama study. *Epilepsia Open*. 2019;4(1):182-186.
- 7) Subota A, Pham T, Jetté N, Sauro K, Lorenzetti D, Holroyd-Leduc J. The association between dementia and epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*. 2017;58(6):962-972.
- 8) Stefanidou M, Beiser AS, Himali JJ, Peng TJ, Devinsky O, Seshadri S, Friedman D. Bi-directional association between epilepsy and dementia: The Framingham Heart Study. *Neurology*. 2020; 95(24):e3241-e3247.

この論文は、2021年9月25日（土）第23回九州老年期認知症研究会で発表された内容です。