
アルツハイマー型認知症における てんかんとの関係性について

Relationship between Alzheimer disease and epilepsy

1) 上善神経医院

2) 稚内市立病院精神科

伊藤 ますみ¹⁾* 栗田 紹子²⁾**

はじめに

認知症とてんかとの間に関連があることが周知されつつある。アルツハイマー型認知症 (AD) においててんかん発作の合併率は 10-22%といわれ¹⁾、一般人口の 2-10 倍に上るとされる^{2,3)}。また、臨床発作のみならず脳波上てんかん性異常波 (epileptiform discharge, ED) の併存も指摘されている。しかし、発作ならびに ED の合併率は研究によりばらつきが大きく、さらに本邦では研究が少ないため実際の合併率ならびに関連する臨床因子はなお明らかではない。

本稿では、自施設で行った AD 患者の脳波所見および臨床因子との関連について調べたので報告する。

対象と方法

対象は、物忘れを訴えて上善神経医院および北海道大学精神科を受診し、脳波検査を行った患者のうち AD と診断された 177 例 (男性 41 例、女性 136 例) とした。AD の診断は臨床症状および画像所見から行った。対象選択にあたり、抗てんかん薬、抗精神病薬、抗認知症薬を服薬している例、粗大な脳器質異常のある例、脳波検査時に意識障害が疑われた例を除外した。

次に年齢、発症年齢、発症から受診までの罹病期間、認知症周辺症状 (BPSD)、認知症家族歴、Mini-Mental State Examination (MMSE) を診療録から後方視的に調べた。さらに意識消失またはけいれんの既往の有無を調べ、該当する例を発作ありとみなした。

脳波検査は 10-20 法により電極を設置し、通常脳波 (開閉眼、光刺激、過呼吸、睡眠) を行った。検査に際して本人または家族から同意を得た。ED は背景より突出した棘波または鋭波とし、担当医が判読した後、患者情報をブラインドにした医師 1 名が判読し、判定が一致したものを ED とした。

統計学的検定には t 検定、ロジスティック回帰分析および χ^2 検定を用いた。

本研究は各施設の倫理審査の承認を得た。

結果

てんかん発作は 11 例 (6.2%) に認められた。発作型は、全身強直間代発作 1 例以外は全例意識消失発作であった。発作頻度は 1 例のみ複数回出現していたが、他は 1 回であった。表 1 に発作の有無と各臨床因子との関連を示す。発作の有無と有意に関連する因子は認められなかった。

ED は 38 例 (21.4%) に認められた。出現部位は、側頭部が 16 例 (42.1%) と最も多く、次いで中心頭頂部 7 例 (18.4%) ならびに頭頂後頭・後側頭部が 6 例 (15.7%) であった。

ED と臨床因子との関連を表 2 に示す。ED と臨床因子との間に有意な関連は認められなかった。ED と発作の両方を合併していた例は 4 例 (10.5%) であった。

* Masumi Ito : Jozen Clinic

** Tsugiko Kurita : Department of Psychiatry, Wakkanai City Hospital

表 1 てんかん発作と臨床因子の関係

	発作あり n=11	発作なし n=166
発症年齢	76.5±7.6 歳	77.4±7.6 歳
罹病期間	2.5±2.1 年	2.0±1.6 年
脳波時年齢	78.2±8.1 歳	79.3±8.0 歳
認知症家族歴	3 例(27.3%)	27 例(16.3%)
認知症周辺症状	3 例(27.3%)	51 例(30.7%)
MMSE	23.3±4.6	21.6±4.2

表 2 ED と臨床因子の関係

	ED あり n=38	ED なし n=139
発症年齢	78.1±8.9 歳	77.0±7.7 歳
罹病期間	2.3±2.0 年	1.9±1.5 年
脳波時年齢	80.7±9.1 歳	78.8±7.7 歳
認知症家族歴	4 例(10.5%)	26 例(18.7%)
認知症周辺症状	12 例(31.6%)	42 例(30.2%)
MMSE	21.7±4.1	21.7±4.2
発作あり	4(10.5%)	7(5.0%)

考察

ADにおけるてんかん合併率の報告はばらつきが大きい、最近の大規模研究からは1-4%といわれている^{4,8)}。本研究のてんかん発作合併率は6%であり、ほぼ一致していた。ADの発作症状は意識消失や自動症等の焦点(部分)発作が多く、発作頻度は少なく抗てんかん薬への反応性が高いなど、一般の高齢者てんかんと共通するといわれる^{3,5)}。本研究でも発作症状は意識消失が主体であり、全身けいれんおよび反復出現する例は稀であった。臨床因子では、若年発症または家族性ADにてんかん合併が高率と報告されている^{3,6,7)}が、本研究では発症年齢、検査時年齢ならびに認知症家族歴を含めた臨床因子に特徴は認められなかった。以上より、いずれのAD例においてもてんかンを併存する可能性があり、日常診療上発作を見逃さないよう注意が求められる。

一方、ADにおけるEDの出現率は通常脳波では2-10%と報告され^{4,8-10)}、終夜脳波検査や脳磁図を組み合わせると22-42%に上ると報告されている^{1,10)}。本研究では21%にEDが認められ、従来研究と矛盾はなかった。出現部位は側頭部が最も多く、従来報告^{1,9,11)}と一致した。一方、後頭部および頭頂部においても出現頻度が高く、ADの病理部位と関連する可能性があった。

次に、EDが検出された例のうち臨床発作を併せ持つ例は10%のみであった。てんかん合併ADにおけるEDはてんかンを合併しないADより高率に合併し、53-83%に上ると報告がある一方^{1,11)}、Liedorp et al¹⁰⁾は発作を持つ認知症におけるED検出率は26%に過ぎず、発作とEDの乖離を指摘している。本研究においてもEDと発作との一致例は少なく、EDから発作を予測することは困難であった。従って、臨床発作とEDとの直接的な関連は薄く、むしろ発現機序が異なる可能性もあった。

ADにてんかんが合併する要因として、Aβおよび

タウ蓄積により神経の過剰興奮が惹起されることが報告されている¹²⁾。形成された神経過剰興奮は、神経変性や細胞死を促進すると同時に神経回路の機能異常をもたらし、認知機能障害に寄与する。一方、神経細胞興奮はAβ産生および放出を増強することが示されており、いわば「悪循環サイクル」の仮説が提唱されている¹³⁾。こうした悪循環を断つことで異常な神経活動を阻害し、認知機能障害の改善または進行を抑制させる効果が期待され、各種抗てんかん薬投与が試みられている。その結果、一部認知機能改善が得られており^{14,15)}、今後の進展が期待されている。

まとめ

認知症におけるてんかん病態は認知症病態理解に新たな視点を加え、研究が増大している領域である。認知症とてんかんの相互関係をより明らかにするために、日常臨床において認知症に併存するてんかんの存在が周知され、症例集積されることが望まれる。

文献

- 1) Lam AD, Sarkis RA, Pellerin KR, et al. Association of epileptiform abnormalities and seizures in Alzheimer disease. *Neurology* 95:e2259-e2270, 2020
- 2) Stefanidou M, Beiser AS, Himali JJ, et al. Bidirectional association between epilepsy and dementia. The Framingham study. *Neurology* 95:e3241-3247, 2020
- 3) Tombini M, Assenza G, Ricci L et al. Temporal lobe epilepsy and Alzheimer's disease: From preclinical to clinical evidence of a strong association. *J Alz Dis Reports*:243-261, 2021
- 4) Brunetti V, D'Atri A, Marca GD, et al. Subclinical epileptiform activity during sleep in Alzheimer's

- disease and mild cognitive impairment. Clin Neurophysiol 131:1011-1018, 2020
- 5) Arnaldi D, Donniacquio A, Mattioli P et al.: Epilepsy in Neurodegenerative dementias: A clinical, epidemiological, and EEG study. J Alzheimer Dis 74:865-874, 2020.
 - 6) Horvath A, Sxucs A, Barcs G et al.: Epileptic seizures in Alzheimer disease A review. Alzheimer Dis Assoc Disord 30:186-192, 2016
 - 7) DiFrancesco JC, Tremolizzo L, Polonia V et al. Adult-onset epilepsy in presymptomatic Alzheimer's disease: A retrospective study. J Alz Dis 60:1267-1274, 2017
 - 8) Zhao B, Shen LX, Ou YN, et al: Risk of seizures and subclinical epileptiform activity in patients with dementia: A systematic review and meta-analysis. Ageing Res Rev 72:101478, 2021
 - 9) Vossel KA, Beagle AJ, Rabinovici GD, et al: Seizures and epileptiform activity in the early stages of Alzheimer disease. JAMA Neurol 70:1158-1166, 2013
 - 10) Liedorp M, Stam CJ, van der Flier AM et al.: Prevalence and clinical significance of epileptiform EEG discharges in a large memory clinic cohort. Dement Geriatr Cogn Disord 29:432-437, 2010
 - 11) Vossel KA, Ranasinghe KG, Beagle AJ, et al: Incidence and impact of subclinical epileptiform activity in Alzheimer's disease. Ann Neurol 80:858-870, 2016
 - 12) Palop JJ, Chin J, Robertson ED, et al: Aberrant excitatory neuronal activity and compensatory remodeling of inhibitory hippocampal circuits in mouse models of Alzheimer's disease. Neuron 55:697-711, 2007
 - 13) Zott B, Simon NM, Hong W, et al: A vicious cycle of β amyloid-dependent neuronal hyperactivation. Science 365:559-565, 2019
 - 14) Bakker A, Krauss GL, Albert MS, et al: Reduction of hippocampal hyperactivity improves cognition in amnesic mild cognitive impairment. Neuron 74:467-474, 2012
 - 15) Vossel K, Ranasinghe KG, Beagle AJ et al: Effect of levetiracetam on cognition in patients with Alzheimer disease with and without epileptiform activity: A randomized clinical trial. JAMA Neurol 78:1345-1354, 2021

この論文は、2022年7月23日（土）第35回老年期認知症研究会で発表された内容です。