

てんかんと認知機能障害

Epilepsy and cognitive impairment

札幌医科大学脳神経外科／教授

三國 信啓*

はじめに

てんかん (epilepsy) とは「種々の成因によってもたらされる慢性脳疾患であり、大脳ニューロンの過剰な発射に由来する反復性てんかん発作を主徴とし、種々の臨床症状ならびに検査所見を呈する」と定義されている。けいれん (convulsion) とは症状であり、随意筋の発作的かつ不随意的単発または連続的収縮である。てんかんの原因は多種多様であり、その有病率は0.5-1%、10歳まで、10-65歳、65歳以上でそれぞれ人口10万人当たり50-120人、25-50人、50-100人と過去の報告があり¹⁾、現在も小児と高齢者での発症が多い。

てんかんの外科治療

てんかんは、正確な診断と予後予測、適切な薬物その他の治療が行われたことを前提として外科的治療が検討される。薬物治療では約70%の患者で発作コントロールが得られる反面、残る約30%の患者では薬物治療に抵抗性とされる²⁾。薬剤難治性てんかんとは、適切な抗てんかん薬2-3種類以上の単剤或いは多剤併用でかつ十分量で2年以上治療しても日常生活に支障をきたす発作が月平均1回以上1年以上続く状態をさす。小児例、特に乳幼児期から発作が頻発して精神運動発達の停滞や退行を来す破滅型てんかん (catastrophic epilepsy)、てんかん脳症を生じる場合、典型的な側頭葉てんかん、器質病変によるてんかんでは薬物治療2年間を待たずに手術治療を検討する。手術対象となるてんかんを表1に、現在日本で薬機法適応のある手術術式を表2に示す。迷走神経刺激療法や脳深部刺激療法は開頭手術の適応とはならない場合の緩和的治療である。

表1 外科手術が可能なたんかん

薬剤難治性の症候性局在関連性 (焦点性) てんかんの中で
内側側頭葉てんかん
器質病変が検出された部分てんかん
器質病変を認めない部分てんかん
一側半球の広範な病変による部分てんかん
失立発作をもつ難治てんかん
一部の症候性全般てんかん
視床下部過誤腫、West 症候群や MRI/PET の限局異常を示す Lennox-Gastaut 症候群

表2 外科手術方法

切除術 (焦点・腫瘍性病変・脳葉切除)
遮断術 (脳梁離断、半球離断、軟膜下皮質多切)
凝固 (視床下部過誤腫)
迷走神経刺激療法
脳深部刺激療法

てんかんと認知機能低下

小児のてんかん、特に薬剤難治性てんかんで治療経過中に発達が遅れる、さらに高次脳機能が低下していくことをしばしば経験する。抗てんかん発作薬の副作用も関係しているが、小児では早期手術介入を検討すべき理由の一つである。高齢者のてんかんでも脳機能が障害されることが報告されており、てんかんは発作だけではなく、発作間欠期のてんかん性放電もが脳機能を低下させるネットワーク機能障害と考えられている³⁾。てんかんと認知症疾患との関連についてはアルツハイマー病患者での研究が

* Nobuhiro Mikuni: Professor, Department of Neurosurgery, Sapporo Medical University

進んでいる。てんかん発作の既往はないアルツハイマー病患者 33 例で頭皮上脳波と脳磁図検査を行うと 42% が脳波でてんかん性異常あり、さらに 5 年間の経過観察では認知機能悪化が加速していた⁴⁾。てんかん発作の既往はないアルツハイマー病患者 2 例で卵円孔からの電極挿入を行い脳波測定したところ、海馬近傍からてんかん性の発作波と発作間欠期棘波が測定された⁵⁾。軽度認知障害の時期に海馬興奮性が上昇し、海馬から投射を受ける皮質のてんかん性が獲得されると考えられている。てんかんと認知症の合併はよく知られており、いずれの疾患の経過でも併存となる率は数パーセントから 20% まで報告されており、さらにそれぞれが発症リスクでもある。

てんかんの外科治療による認知機能障害の変化

アルツハイマー病患者に合併するてんかん（脳波上の異常）を治療することによって、認知機能低下の改善が得られるか、という直接の回答は持ち合わせていないが、てんかん外科治療がてんかん患者の記憶機能の改善につながることを紹介する。

てんかん合併の低悪性度脳腫瘍 23 例に対して早期手術加療を行い、術前後 Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R) にて検討を行ったところ、中央値で verbal memory（術前 92 から術後 100）、general memory（術前 91 から術後 103）、and delayed recall（術前 88 から術後 102）（ $p < 0.001$, $p < 0.001$, and $p = 0.0055$ ）と改善を認めた。てんかんに対する早期の外科治療が低下した記憶機能を改善する可能性を示した⁶⁾。

次いで手術アプローチの選択が脳機能低下の改善に寄与するかの検討について紹介する。薬剤難治側頭葉てんかんでは外科的治療による発作抑制と生活の質改善が報告されている⁷⁾。様々なアプローチによる側頭葉内側部摘出があり、発作抑制に関する効果は同等で発作消失が 70% 程の割合で得られる。手術合併症の一つとして優位半球での手術後 30-50% に言語性記憶低下が、非優位半球での手術後 20-30% に視空間性記憶低下が生じることが報告され、特に術前知的レベルの保たれている場合には合

併症としての高次記憶障害は重大な問題となるため、術前後の神経心理や和田テストによる評価を要する。側頭幹を通る鉤状束、下後頭前頭束、マイネルト基底核からのコリナージック繊維、側頭葉底部言語野などの高次脳機能に関係する全ての脳を温存しててんかん焦点となっている海馬扁桃体を切除するアプローチを開発した⁸⁾。本法では WMS-R の verbal memory, delayed recall, attention/concentration が術後優位に改善しており⁹⁾、FDG-PET では対側まで及ぶ広い代謝上昇が確認された¹⁰⁾。

結語

てんかんは認知機能を低下させうるネットワーク病で脳の広い範囲に抑制をかけている。外科手術を行う際には適切な早期時期と手術方法を選択することによって、発作抑制のみならず低下した認知機能を改善させる可能性がある。高齢者の認知機能障害でてんかんを合併する場合、或いはてんかん症状はないがてんかん性特に海馬近傍の脳波異常が存在している場合に、抗てんかん発作薬が有効なのか、さらに薬剤抵抗性の場合に外科的治療は効果があるのか、を明らかにすることが今後の課題と考える。

文献

- 1) Juel-Jensen: *Epilepsia* 9: 11, 1968
- 2) Kwan P, Brodie MJ: *N Engl J Med* 342:314, 2000
- 3) Gelinas JN, et al.: *Nat Med*. 22:641, 2016
- 4) Vossel KA, Et al.: *Ann Neurol*. 80: 858, 2016
- 5) Lam AD, et al., *Nat Med*. 23:678, 2017
- 6) Hirano T, et al., *Neurol Med Chir*. 62:286, 2022
- 7) Wiebe S, et al., *N Engl J Med*. 345:311, 2001
- 8) Miyamoto S. et al., *Neurosurgery*. 54:1162, 2004
- 9) Mikuni N. et al., *Epilepsia*. 47: 1347, 2006
- 10) Takaya S. et al., *Brain* 132: 185, 2008

この論文は、2023年7月22日（土）第36回中央老年期認知症研究会及び、2023年11月11日（土）第25回北海道老年期認知症研究会で発表された内容です。