

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

てんかんをめぐって (2015) 34:1-4.

てんかん学の新たな領域－高齢発症てんかん

千葉 茂

巻頭言

「てんかん学の新たな領域 —高年齢発症てんかん—



日本てんかん学会北海道地方会会長
北海道てんかん懇話会代表幹事 千葉 茂

(旭川医科大学精神医学講座)

最近、高年齢になって初めて発症するてんかん、すなわち、「高年齢発症てんかん new-onset epilepsy in the elderly」が諸学会で取り上げられている。本稿では、高年齢発症てんかんの臨床について概説するとともに、本症がてんかん学の新たな領域となる可能性について述べる。

■上昇する高年齢化率

日本社会は、急速に高年齢化している。社会の高年齢化を表す指標として、「高年齢化率」がある。これは、65歳以上の人口が総人口に占める割合をいう。高年齢化率が21%を超えた社会は、「超高齢社会」と呼ばれる。2007年、日本は人類史上初めて超高齢国家となった。その後もわが国の高年齢化率は上昇しつづけ、2014年には高年齢化率は26.0%に達した¹⁾。高年齢化率の上昇とともに、高年齢者人口も、約2,500万人(2007年)から約3,300万人(2014年)に膨らんでいる。

■てんかんは発達期だけでなく高年齢期にも発症しやすい

てんかんの80歳までの累積罹病危険率は、3.1%である²⁾。一方、てんかん発病率は、成壮年期よりも発達期(10歳未満)と高年齢期(60歳以上)で高いU字形を示す^{2,3)}。また、高年齢期におけるてんかん発病率は、年齢が増加するにつれて上昇し、80歳では成壮年期の4-5倍となり、

生涯で最も高値となる^{2,3)}。すなわち、高年齢期にはてんかんが発症しやすい。

一方、高年齢者のてんかん有病率(1.5%)は、若年者(0.5%)よりも高い³⁾。これには、高年齢者ではてんかん発病率が高いことが関連していると思われる。

■わが国の高年齢者てんかんの患者数

残念ながら、これを推定するためのわが国固有の疫学データはない。しかし、もし65歳以上の人口(約3,300万人)¹⁾の有病率が1.5%³⁾と仮定すれば、国内における高年齢期てんかん患者数は、現在約50万人いると試算できる。さらに、2040年(高年齢者人口が約3,900万人というピークを迎える年)には、高年齢者てんかんの患者数は約60万人になると予想される。

■高年齢発症てんかんの臨床的特徴

高年齢発症てんかんの原因をみると、特発性はまれで、大部分は症候性または潜因性である。すなわち、30-40%が脳卒中(脳出血は脳虚血の約2倍高率である)、10-20%が脳腫瘍、頭部外傷、アルツハイマー病(AD)などの脳器質性疾患で、残る50%が潜因性であると考えられる³⁾。

患者ごとに高年齢発症てんかんの発作型を解析した研究⁴⁾によれば、複雑部分発作(47%)と

A new field of epileptology: new-onset epilepsy in the elderly.

CHIBA Shigeru

Department of Psychiatry and Neurology, Asahikawa Medical University, Asahikawa 078-8510, Japan.

Key words: dementia, aging, elderly, epilepsy, anti-epileptic drugs

二次性全般化発作（40%）で約90%を占め、全般発作は7%と少なかった。また、てんかん症候群で最も多くみられるのは側頭葉てんかん（74%）で、次いで前頭葉てんかん（9%）であった。

一方、高齢発症てんかんではてんかん重積が30%にみられ、その多くはけいれん性である⁵⁾。しかし、けいれんを伴うことなく、意識減損や認知・行動障害を呈する非けいれん性てんかん重積（Non-convulsive status epilepticus）⁵⁾も少なくない。

なお、発作間欠期において、健忘以外の高次脳機能障害や不活発、動作緩慢、パーソナリティの変化（アパシー、多幸、易怒性など）が長期にわたって持続的することがある。

■ 認知症と誤診されやすい高齢発症 てんかん

なぜ高齢発症てんかんは、ADをはじめとする認知症と誤診されやすいのであろうか。それは、高齢発症てんかんでは、けいれんを伴うことなく、動作停止、呼名反応消失、高次脳機能障害（とくに健忘）や理解できない行動などがみられるため、横断的な症状学でいえば、認知症にきわめて類似する症状群がみられるからである。

発作症状としては、側頭葉てんかんの複雑部分発作が多くみられる。

他覚的には、一点凝視と動作停止、呼名に対する無反応、口部自動症などがみられること、および、そのような状態を呈したことを患者が覚えていないこと（健忘）が特徴である。ただし、けいれんや粗大な四肢の動きが随伴しないため、発作が見逃されることも少なくない。

自覚的には、患者は、一定期間（数分間、数時間、あるいは数日間）の記憶がないと訴える（全健忘または部分健忘）。発作中の自覚症状を尋ねても、患者は覚えていないことが多く、何か異常なことが自分に起きたという病感もないことが多い。時には、胸部苦悶感や幻味・幻嗅などの発作の前駆症状を覚えていることもあるが、成年期よりもまれである。

高齢発症てんかんの大部分は、側頭葉内側部、

とくに海馬・扁桃核を中心とするてんかん性発射に基づくと推定されることから、患者が呈する健忘について「一過性てんかん性健忘 transient epileptic amnesia（TEA）」⁶⁾という概念が提唱されてきた。

特殊な発作症状として、記憶以外の認知機能が保持された状況で、健忘状態が出現することがある。私どもは、TEAとして、記憶以外の認知機能が保持された状況において短時間のワーキングメモリの障害（例：外出先で行動目的を忘れる）を呈した老年期側頭葉てんかんの症例を報告した⁷⁾。この症例は、ワーキングメモリの障害を呈した時間帯について、全健忘を残していた。

■ 認知症と高齢発症てんかんの鑑別

前述したように、横断的な症状学では、両疾患には類似点が多い。しかし、縦断的な症状学でみると、健忘が一過性・反復性で、健忘が消失した正常な時期があれば、てんかんが疑われる。また、脳波検査でてんかん性発射が存在すれば、てんかんが疑われる。

以下に、ADと誤診された自験例を呈示する。

症例は77歳、男性。60歳頃から某内科で高血圧と糖尿病の治療を受けている。11年前（66歳時）から、もの忘れが多くなり、また、身悶えるような行動が出現するエピソード（数十秒間）が年に数回の頻度でみられるようになった。75歳頃より、覚醒時や睡眠中に胸部不快感が月に数回出現するようになった。日常生活では、家族と温泉に1泊旅行に行ったことをまったく覚えていないことがあった。また、もの忘れが多くなり、活動性が低下した。脳MRIでは軽度の皮質性萎縮がみられた。某内科ではADと診断され、ドネペジル5mgが開始された。一方、胸内不快感については狭心症が疑われ、薬物治療が行われたが改善されなかったため、当科が紹介された。

初診時、意識は清明であったが、動作が緩慢で表情に活気がなく、思考が迂遠であった。MMSEは28/30点。血液生化学検査所見に異常はなかった。臨床経過を含めて高齢発症てんか

んを疑い、Full montage EEGでVideo-Polysomnographyを施行した結果、発作間欠期のノンレム・レム睡眠において右側の側頭部にてんかん性発射がみられた。また、ノンレム睡眠（stage 2）から開始する右側の側頭部からてんかん性発射が起始する複雑部分発作（突然覚醒して、吐気がある時のように口に手を当てる、身悶えるような行動自動症、口部自動症、発語が出現する発作）が捉えられた。

以上の臨床症状と検査所見から、本患者は側頭葉てんかん（右側）と診断され、Valproate 200 mg/dayが投与された。その結果、投薬後4年間にわたって、胸内不快感、身悶えるような行動などの発作性エピソード、もの忘れ、緩慢な動作、活気のない表情、および、迂遠な思考は消失している。

要約すると、本症例は、66歳時から発症した高齢発症てんかん（右側側頭葉てんかん）である。発作には、①胸内不快感（狭心症様の症状）、口部・行動・自動症、発語からなる複雑部分発作、および、②健忘のみからなる発作（もの忘れ）の2つがあり、また、行動・表情・思考面の異常は側頭葉てんかんに関連する精神症状と考えられた。

■高齢発症てんかんの健忘はなぜ起こるか

本症における健忘の神経生理学的メカニズムについては、側頭葉内側部のてんかん性病態から、大きく2つの機序が推定される。

i) 側頭葉内側部におけるてんかん性発射の発作性かつ持続性の出現によるという仮説である。すなわち、側頭葉内側部のてんかん発作によるという考えである。側頭葉内側部にてんかん性発射が頻発する場合も、同様に健忘が起ころう。私どもは、21-25カ月齢の老ラットの扁桃核キンドリング形成過程を検討した。その結果、老ラットでは、成ラットと比較して、てんかん性発射（後発射）が著明に延長するものの、部分発作から全般発作に進展しにくいこと（二次性全般化が起ころいらいこと）を見いだした⁸⁾。すなわち、老ラットでは、扁桃核の発作準備性が亢進してい

るものの、同部位に局限して全脳に拡張しづらいことが示唆された。この実験結果から、高齢発症てんかんにおいても、側頭葉内側部に局限する発作性・持続性てんかん性発射が健忘の発現に関与している可能性がある。

ii) 側頭葉内側部におけるてんかん性発射による発作後抑制によるという仮説である（健忘はてんかん発作後のTodd's paralysisのようなものであるという仮説⁹⁾）。高齢者では、若年者よりもてんかん発作後の抑制が遷延することが知られている。

■高齢発症てんかんの治療

本症では初回発作後の再発率は66-90%と高い。したがって、初回発作であっても、脳波所見でてんかん性発射や、中枢神経疾患の既往がみられる場合には、抗てんかん薬（AED）を積極的に開始すべきである。また、大部分の発作は、AED単剤の少量投与で完全に抑制される。

AEDの種類を選ぶ際には、忍容性を重視する。内科的治療薬を服用していない場合には、カルバマゼピン、ラモトリギン、レベチラセタム、ガバペンチンの順で、また、内科的治療薬を服用している場合には、薬物相互作用の影響を念頭に置きながら、レベチラセタム、ラモトリギン、ガバペンチンの順でAEDを選択することが望ましい。

なお、抗認知症薬である抗アセチルコリンエステラーゼ阻害薬とNMDA受容体拮抗薬はてんかん発作閾値を低下させることがあるので注意する。

■ADとてんかんの密接な関連性

認知症の代表的疾患であるADは、高率にてんかんを合併する^{10,11)}。ADの経過中に少なくとも1回の発作を呈する累積発症率は10-22%であり、その発症時期は、ADが発症してからと比較的早期（0.4-9.3年）に発症する^{10,11)}。一方、てんかんやてんかん性発射が存在すると、ADやMCIの発症が早まることが示唆されている^{10,11)}。

ところで、易凝集性Aβが過剰発現している

ADモデルのマウスで、認知機能障害、および、脳波上てんかん性発射を伴う自発性発作が観察されている。このマウスでは、臨床発作が存在しなくても脳波上てんかん性発射が存在すれば認知機能障害（行動異常や学習障害）がみられること、また、レベチラセタム投与によって脳波上てんかん性発射が抑制されると認知機能障害も改善することが報告されている。これらの実験結果は、AD患者では、てんかん性発射が認知機能障害の発現に関与していることを示唆している¹⁰⁾。

■おわりに

わが国では、高齢化率の上昇とともに高齢者人口も増加している。てんかんは、発達期だけでなく高齢期にも高率に発症することから、今後、てんかんを有する高齢者が増加すると予想される。

高齢発症てんかんでは、側頭葉てんかんが多く、また、複雑部分発作が主たる発作型である。本症では、健忘を前景とする発作が多く出現するため、ADのような認知症と誤診されやすい。健忘が一過性・反復性であり、かつ、脳波上てんかん性発射が存在すれば、てんかんが疑われる。しかし、認知症がてんかんを合併しうることも念頭に置くべきである。

本症の大部分の発作はAED単剤の少量投与で完全に抑制されるため、てんかんの正しい診断が先決である。そのためには、かかりつけ医とてんかん専門医との間に診療ネットワークが形成されることが重要である。

認知症とてんかんは、両者の鑑別診断だけでなく、両者の密接な関連性についても研究される時代に入った。今後、高齢発症てんかんが、てんかん学の新たな領域になるものと考えられる。

文 献

1. 内閣府：平成27年版 高齢社会白書、2015.
2. Hauser WA, Kurland LT: The epidemiology of epilepsy in Rochester, Minnesota, 1935 through 1967. *Epilepsia* 16:1-66, 1975.

3. Leppik IE, Birnbaum AK: Epilepsy in the elderly. *Ann N. Y. Sci.* 1184:208-224, 2010.
4. Tanaka A, Akamatsu N, Shouzaki T, Toyota T, Yamano M, Nakagawa M, Tsuji S: Clinical characteristics and treatment responses in new-onset epilepsy in the elderly. *Seizure* 22:772-775, 2013.
5. 千葉 茂：非けいれん性てんかん重積。てんかん専門医のためのガイドブック 日本てんかん学会 編集 pp.173-175、診断と治療社、東京、2014.
6. Zeman AZ, Boniface SJ, Hodges JR: Transient epileptic amnesia: a description of the clinical and neuropsychological features in 10 cases and a review of the literature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 64:435-443, 1998.
7. 吉原慎祐、吉澤門土、松田美夏ほか：一過性てんかん性健忘を呈した老年期側頭葉てんかんの1例。 *精神医学* 54:1039-1042, 2012.
8. 千葉 茂、宗岡幸広、佐藤 譲ほか：老ラットのけいれん準備性について - pentylenetetrazole および扁桃核キンドリングによるけいれんの検討 -。 *Brain Nerve* 44: 559-564, 1992.
9. Gallassi R: Epileptic amnesic syndrome: an update and further considerations. *Epilepsy Res* 68S:S21-37, 2006.
10. Born HA: Neuroscience Forefront Review. Seizures in Alzheimer's disease. *Neuroscience* 286:251-263, 2015.
11. 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.