

てんかんと認知症の色々な関係

谷口 豪

国立精神・神経医療研究センター病院 てんかん診療部
国立精神・神経医療研究センター病院 てんかんセンター



2022年6月26日 NCNP 市民公開講座

本日の話の内容

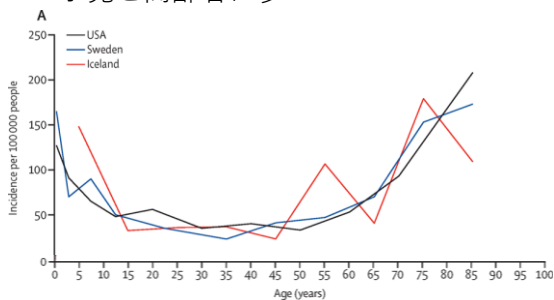
- ・ 高齢発症てんかんの総論
- ・ 高齢発症てんかんの診断
- ・ 高齢発症てんかんの治療
- ・ 高齢発症てんかんと認知症

本日の話の内容

- ・ 高齢発症てんかんの総論
- ・ 高齢発症てんかんの診断
- ・ 高齢発症てんかんの治療
- ・ 高齢発症てんかんと認知症

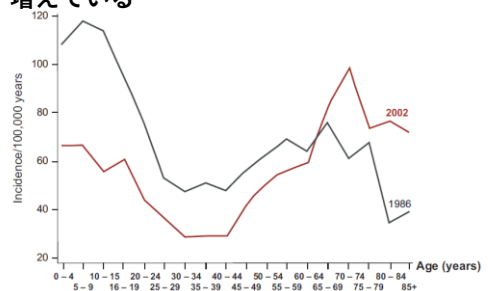


てんかんの年齢別発病率: 二峰性 小児と高齢者に多い



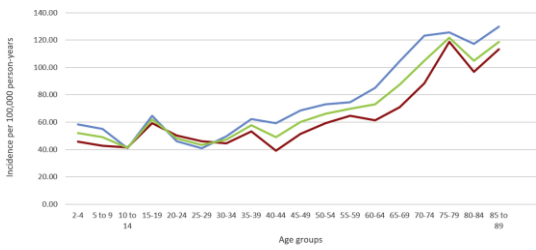
Sen A. Lancet 2020;395:735-48

Finlandにおけるてんかん発症年齢の経時的変化： 平均寿命が延びるにつれて、**高齢てんかん患者も 増えている**



Stefan. Acta Neurol Scand 2011;124:223-237

U字カーブからJ字カーブへ



年齢別てんかん有病率 (カナダ サスカチュワン州 2005~2010)

Hernández-Ronquillo L. Seizure 60; 8-15, 2018

総務省統計局 2021年12月確定値より

日本の総人口：125,380,000人
65歳以上の人口：36,227,000 (29%)

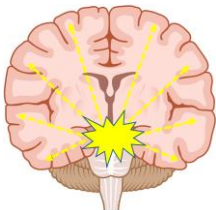
有病率1%で計算

日本の高齢者てんかんは
36万人と推定される

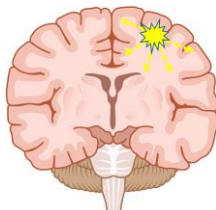
新宿区の人口：32万人
那覇市の人口：32万人
65歳以上の認知症：約600万人

てんかん発作は「発作の起こり方」で大きく2種類に分類される

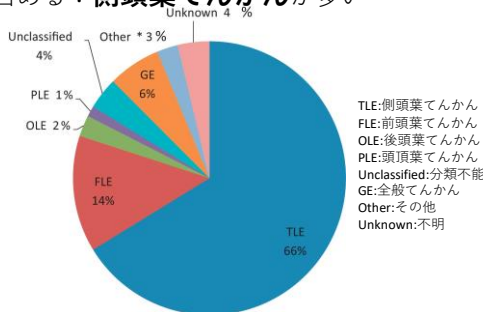
全般発作



部分発作 (焦点発作)

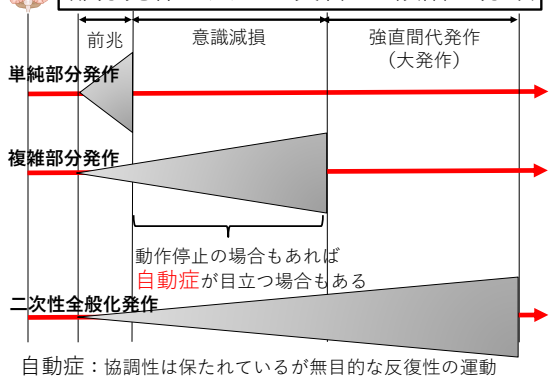


高齢発症てんかんは、**部分てんかん**が大部分を占める：**側頭葉てんかん**が多い

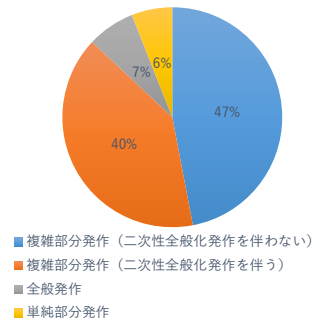


Tanaka A. Seizure 2013. 22:772-5

部分発作：広がり具合で3段階に分類



高齢てんかんでは**複雑部分発作**が多い

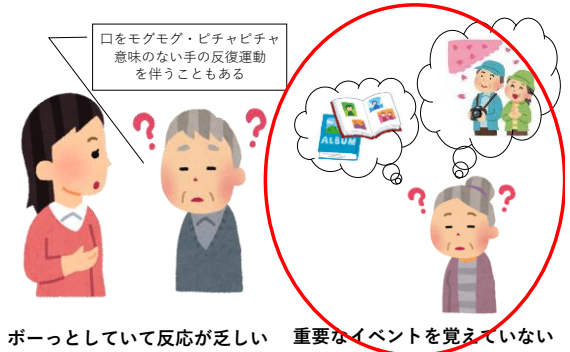


Tanaka A. Seizure 2013. 22:772-5より作成



<https://www.youtube.com/watch?v=z7W9i6MNC18>

高齢者てんかん-重要な症状-



ボーっとしていて反応が乏しい 重要なイベントを覚えていない

てんかん患者の記憶障害：
てんかん発作自体の記憶障害と
「発作と発作の間の」記憶障害がある

- | | |
|--|--------|
| 1) 複雑部分発作 (意識減損発作)
(complex partial seizure) (focal onset impaired awareness seizure) | } 発作症状 |
| 2) 一過性てんかん性健忘
(transient epileptic amnesia: TEA) | |
| 3) 加速的長期健忘
(accelerated long-term forgetting: ALF) | |
| 4) 遠隔記憶障害
(remote memory impairment) | |
- } 発作間欠期症状

渡辺裕貴, 老年精神医学雑誌29: 56-62, 2018より作成

遠隔記憶障害 (remote memory impairment)

発作間欠期にみられる特徴的な健忘症状

てんかん発作が出現する数か月～数年～10年以上前までに及ぶ遠隔記憶障害が生ずることがある

社会的な出来事に関する記憶に比べて、個人的な出来事に関する遠隔記憶は障害されやすい

Milton et al. Brain. 2010;133:1368-1379

高齢発症てんかんの発作症状の特徴

- ・複雑部分発作が多いが、自動症などの特徴的な症状が**目立たない**事もある
- ・前兆がないことが多い
(本人の**自覚症状が乏しい**)
- ・発作後もうろうろ状態が遷延しやすく、**不注意や健忘などの非特異的な症状が目立つ**
- ・**記憶障害**が合併しやすい

本日の話の内容

- ・ 高齢発症てんかんの総論
- ・ **高齢発症てんかんの診断**
- ・ 高齢発症てんかんの治療
- ・ 高齢発症てんかんと認知症

【てんかんの診断】

臨床症状 >>>> 脳波 >>> MRI

- ・てんかん診断で一番重要なのは**臨床症状**
(てんかん発作として矛盾しないかどうか、
どのような発作症状なのか)
- ・てんかんに似た発作をてんかん発作と誤診することの
不利益は大きい
- ・脳波に異常が出ないてんかんもあるし、健常者でも
脳波異常のある人はいる
- ・MRIで異常がでないてんかんは沢山ある

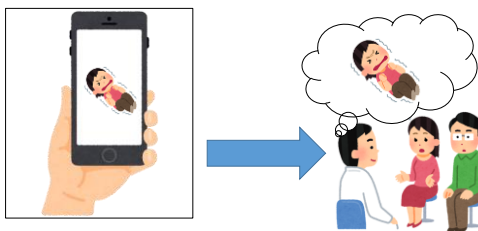
てんかん診断の肝は**問診**

患者さんと目撃者（家族）からの情報の両方が大事



患者さんと目撃者の情報から医師は頭の中で発作症状を「映像化」する

発作症状の動画記録は問診に役立つ



動画記録

* 事前に本人のその必要性を理解して同意していただく必要があります。あくまでも発作時は安全確保が優先されることも説明しておきます。

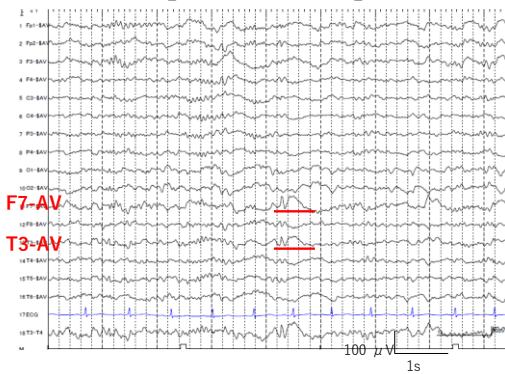


てんかん診療における**脳波**（ルーチン脳波）の役割：
問診から考えた仮説（てんかん発作の診断）の検証

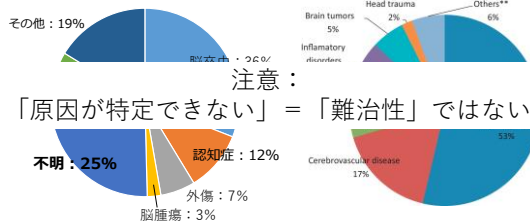


てんかん診療における**MRI**の役割：
てんかんの病因検索
焦点てんかん：根治外科の可能性

【発作間欠期脳波】



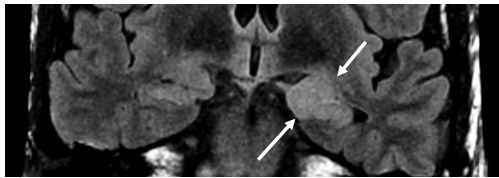
高齢発症てんかんの原因：
脳血管障害、認知症が多いがMRIで原因が特定できないことも多い。



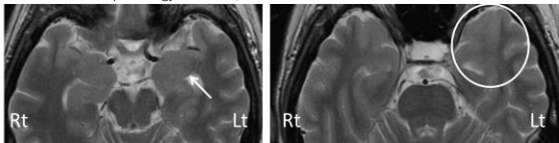
Cloyd J. Epilepsy Res 2006. 68(Suppl):39-48

Tanaka A. Seizure 2013. 22:772-5

扁桃体肥大を伴うてんかん（自験例）



Sone D. Neuropathology 2018. 38;154-8



Tamune H. Epilepsy Behav Case Rep 2017. 27;37-41

高齢者てんかんの治療の基本①：

発作再発のリスクが高い（66～99%）
 ので**初回発作から治療開始**

Tanaka A. Seizure 22, 772-5, 2013

注意点：

高齢者以外のてんかんの場合は2回目の発作から治療を開始することが多い

てんかん治療ガイドライン2018:高齢発症てんかん

焦点てんかん（合併症なし）	CBZ、LTG、LEV、GBP
焦点てんかん（合併症あり）	LEV、LTG、GBP
全般てんかん	LTG、VPA、LEV、TPM

CBZ = カルバマゼピン, LEV = レベチラセタム, LTG = ラモトリギン,
 TPM = トピラマート, VPA = バルプロ酸ナトリウム, GBP = ガバペンチン

高齢者特有の問題を考慮して治療薬を選択

- ・少量でも効果（副作用）が出やすい
- ・他の薬との飲み合わせ（相互作用）
- ・筋力低下（転倒リスク）
- ・認知機能への影響

本日の話の内容

- ・ 高齢発症てんかんの総論
- ・ 高齢発症てんかんの診断
- ・ 高齢発症てんかんの治療
- ・ 高齢発症てんかんと認知症

日本で使用可能な抗てんかん薬: 約25種類

1868年 プロム
 1916年 フェノバルビタール (PB)
 1940年 フェニトイン (PHT)
 1956年 プリミドン (PRM)
 1959年 アセトゾファミド (AZM)
 1963年 スルチアム
 1964年 エトサクシマイド (ESM)
 1964年 ジアゼパム (DZP)
 1965年 カルバマゼピン (CBZ)
 1975年 バルプロ酸 (VPA)
 1981年 クロキサピム (CXP)
 1989年 ソキサミド (ZNS)
 1999年 ビラセタム
 2000年 クロバザム (CLB)
 2006年 ガバペンチン (GBP)
 2007年 トピラマート (TPM)
 2008年 ラモトリギン (LTG)
 2010年 レベチラセタム (LEV)
 2012年 スチリペンツール (ST)
 2013年 ルフィナミド (RUN)
 2016年 ビガバトリン (VGB)
 2016年 ペランパレル (PER)
 2016年 ラコサミド (LCM)

従来抗てんかん薬
 (いわゆる”従来薬“)

新規抗てんかん薬

高齢者てんかんの治療の基本②：

- ・ 初期投与量は標準の1/3～1/2から開始し、副作用の発現に注意しながら徐々に増量する
- ・ 発作が止まったら、標準よりも少ない量のままでよい
- ・ 添付文書の通りに増量・使用すると副作用が強くなることもある

高齢者てんかん：
比較的容易に発作抑制されることが多い

高齢発症てんかん(54症例：日本) Tanaka A. Seizure 22, 772-5, 2013

- 発作抑制：97%
- 抗てんかん薬単剤治療 78%
- 抗てんかん薬2種類 13%
- 抗てんかん薬3種類 4%

年齢ごとに発作消失率

- 15歳以下：76%
- 16-20歳：65%
- 20-64歳：53%
- 65歳以上：85%

渡辺裕典, 老年精神医学29:56-62, 2018

65歳以上で新規発症のてんかん患者の研究 (英国)

201人中158人が発作抑制 (78.6%)

発作抑制患者の大部分は1, 2種類目の抗てんかん薬で発作抑制

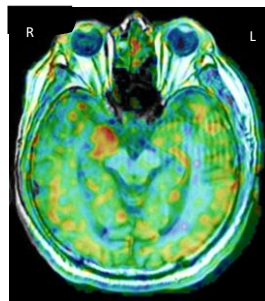
Aistfouk BAA. Epilepsia 2020;61: 2720-8

高齢者特有の心理社会的問題にも配慮を

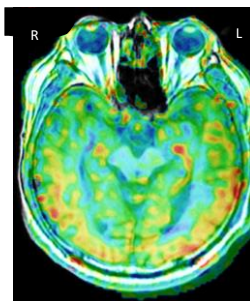
- ・ 高齢者はてんかんへの偏見が強い
(Martin R. Epilepsy and Behav 7: 297-300,2005)
→診断を受け入れられない、服薬の必要性を理解できない、対人関係に消極的になる
- ・ 高齢者てんかん (特に高齢発症てんかん) は非高齢者てんかんに比べて抑うつや不安の合併多い
(Baker GA. Seizure 10: 92-99, 2001)
- ・ 高齢者てんかんは経済的な問題 (医療費負担・失職による収入減少) を抱えている
(Martin R. Epilepsy and Behav 7: 297-300,2005)

高齢発症てんかん：「くすぶり型脳炎」に注意

くすぶり型脳炎：非感染性で、自己免疫性の機序が想定される亜急性・慢性的脳炎
ステロイドパルスなどの免疫抑制療法が必要なこともある。



ステロイドパルス前



ステロイドパルス治療後

本日の話の内容

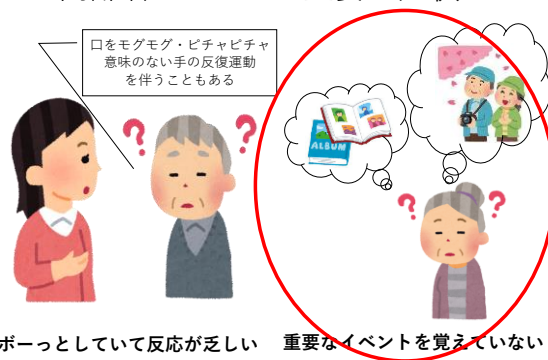
- ・ 高齢発症てんかんの総論
- ・ 高齢発症てんかんの診断
- ・ 高齢発症てんかんの治療
- ・ **高齢発症てんかんと認知症**

高齢者におけるてんかん発作の鑑別診断

神経疾患	代謝・内分泌疾患
<ul style="list-style-type: none"> ・ 一過性脳虚血発作 (TIA) ・ 一過性全健忘 (TGA) ・ 片頭痛 ・ ミオクローヌス 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 低血糖 ・ 低ナトリウム血症 ・ 低カリウム血症 ・ 高カルシウム血症
循環器疾患	睡眠異常症
<ul style="list-style-type: none"> ・ 神経調節性失神 ・ 起立性低血圧 ・ 不整脈 (Adams-Stokes症候群) ・ 頸動脈洞症候群 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 睡眠時無呼吸症候群 ・ REM睡眠行動異常症 ・ 入眠時ミオクローヌス
薬物中毒	精神・心理的疾患
<ul style="list-style-type: none"> ・ アルコール離脱 ・ 各種中枢神経作用薬 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 心因性非てんかん性発作 ・ パニック発作 ・ 過呼吸発作
感染症	認知症
<ul style="list-style-type: none"> ・ 急性脳炎 ・ 慢性脳炎 	<ul style="list-style-type: none"> ・ アルツハイマー病 ・ DLB

日本てんかん学会：高齢者てんかんガイドラインより作成

高齢者てんかん -重要な症状-



AD (アルツハイマー病)とてんかん

アルツハイマー病 (AD)では5~10のオッズ比の上昇があり、経過中、特に**病状末期**において9~16%が発作を起こす。

(Hauser WA. Neurology 1986:1226-1230)

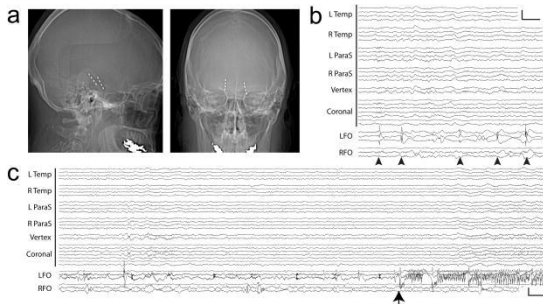
ADに伴う発作型は79~100%が全般発作と言われていたが、軽微な複雑部分発作が見逃されている可能性は否定できない。

(Mendez M. Drugs Aging 2003:791-803)

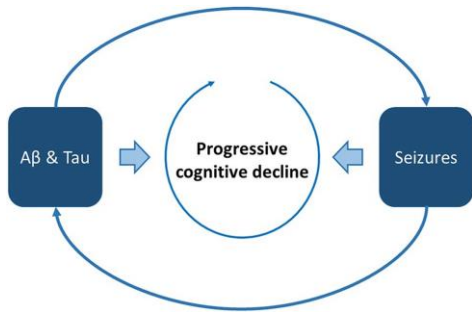
AD発症の初期段階からてんかん性の脳波異常が起きている。そのような脳波異常は認知症の進行を早める。

(Vossel KA. JAMA Neurology 2013:1158-1166)

AD初期の患者において、卵円孔電極のみで確認された subclinical epileptic seizure



Lam AD. Nature Med 23,678-680,2017



Cretin B. Drugs Aging 38,1810192,2021

AD (アルツハイマー病)とてんかん

初期のADないしMCIの患者に起こるてんかん発作は47%が複雑部分発作で、そのうち55%は非けいれん性のてんかん発作だった。

(Vossel KA. JAMA Neurology 2013:1158-1166)

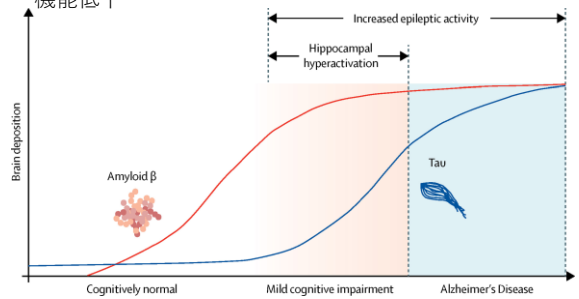
認知症センター受診の**初期**のADないしMCIの患者において脳波 (ルーチン、長時間、複数回) 施行したところ62%のてんかん性異常波が見つかった。大部分は側頭部ないし前頭部の棘波だった。

(Vossel KA. JAMA Neurology 2013:1158-1166)

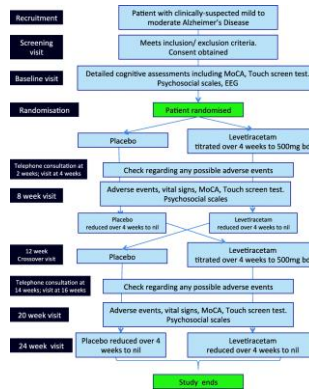
MCI: mild cognitive impairment
軽度認知障害

てんかん発症がADに先行することもある

アミロイド・タウ蛋白の蓄積→てんかん発作→認知機能低下

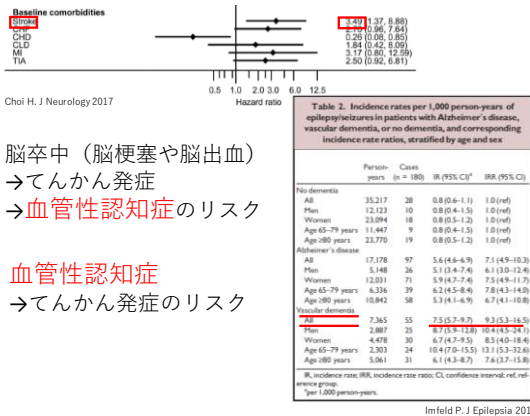


Vossel KA. Lancet Neurol 16,311-22,2017

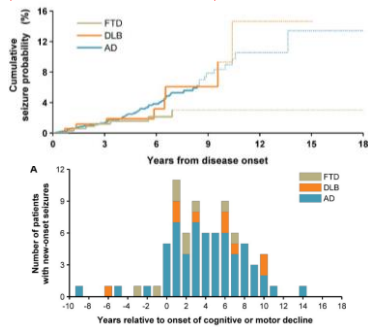


軽度~中等度のAD患者を対象とした抗てんかん薬の二重盲検ランダム化比較試験：米国で進行中

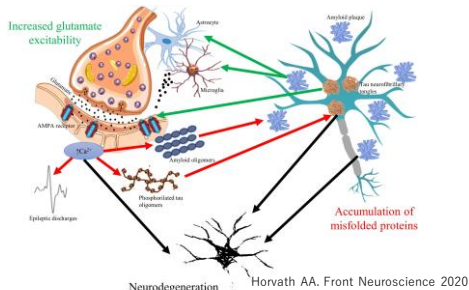
Sen A. Trials 2021: 22:508



DLB（レビー小体型認知症）、
FTD（前頭側頭型認知症）もてんかん発症リスク



てんかんと認知症の悪循環



てんかんと認知症は互いに影響している可能性
→早期診断、てんかん発作の抑制が大事

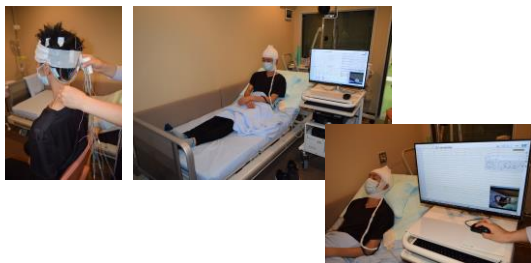
高齢発症てんか
を疑うポイント



- ・突然動作が止まり、開眼したまま声掛けに応じない
- ・数分たつと、何事もなかったように動きだす
- ・動き出したあとも数時間はぼーとした感じがある
- ・「状態の良い時」と「状態の悪い時」がはっきりしている
- ・アルツハイマー病などの認知症とは異なる物忘れ

長時間ビデオ脳波検査

脳波記録とビデオ撮影を同時に長時間行う検査
発作症状とその時の脳波を記録するのが目的
通常は3日～5日だが、状態に応じて調整可



Take-home message

- 高齢発症てんかんの増加が予想される
- 高齢発症てんかんの発作症状は目立たないことも多いが、発作に関連した認知機能障害や行動障害が目立つことがある
- 薬物治療による発作のコントロールはつきやすい症例が多い
- 高齢発症てんかんは認知症の鑑別として重要だが、認知症と合併、先行することもある
てんかん発作は認知症を増悪させる可能性