

【第131回生涯教育講座】

増加する高齢者てんかん：診療上の問題点

なが	い	あつし	あ	べ	さと	し	いな	がき	さと	し
長	井	篤	安	部	哲	史	稻	垣	諭	史
か	とう	よし	え	あり	たけ	しゅん	た	はら	な	お
加	藤	芳	恵	有	竹	洵	田	原	奈	生
いわ	さ	けん	いち	かな	い	ゆ	た	はら	だい	すけ
岩	佐	憲	一	金	井	由貴枝	田	原	大	資
あさ	やま	こう	すけ	あお	き	よし	み	たき	しん	ご
朝	山	康	祐	青	木	慶	三	瀧	真	悟

キーワード：高齢者，症候性てんかん，側頭葉てんかん，意識消失焦点発作，
非痙攣性てんかん重積状態 (nonconvulsive status epilepticus : NCSE)

要　旨

てんかんの有病率は日本で100万人以上とされ、脳神経内科外来のみならず一般臨床でも多く診ることのある疾患である。60歳を超えると年齢とともに発症率が増加するため、高齢化の進む現代社会では実際に遭遇した場合の診断・治療の重要性が増すと思われる。そして、高齢者てんかんの特徴として、症候性てんかんが大部分と推定され、一過性の意識混濁や自動症などが前景となり、必ずしもけいれん発作を伴わないことも多いため気付かれ難いことが多く、認知症と間違えられることもあるので注意を要する。潜在的な脳血管障害や認知症などが原因となっていることが多い。一部では非けいれん性てんかん重積状態という重篤な病態を引き起こしたり、難治性となるため、診断を誤ることなく早期から適切な治療を行うことが必要である。高齢者のてんかん治療においては、栄養低下や肝腎機能低下を背景とした副作用や薬剤相互作用が出やすいことを念頭に置いて診療にあたるべきである。

は　じ　め　に

てんかんの有病率について全国規模の調査はないが、日本人における有病率は、1000人に8人程

Atsushi NAGAI et al.

島根大学医学部内科学講座内科学第三
連絡先：〒693-8501 島根県出雲市塩冶町89-1
島根大学医学部内科学講座内科学第三

度と見積もられ、100万人程度と推測される程高い。てんかんを有する人の運転免許制度が改正され、厳密に運用されるようになっているが、高齢者は年齢とともにてんかんの有病率が増加するため、認知症やフレイルの合併も相まって、大きな問題を含有したままである。

てんかんは、慢性、反復性に起こる大脳ニュー

ロン由来の過剰な活動であり、発生する部位や広がりによって症状に違いが生じ、けいれんや意識減損の程度も異なることを知っておきたい。

本稿では、一般外来診療でどのような点に留意が必要か、診断のプロセスや高齢者てんかんの特徴などに重点を置いて、当科の現況を踏まえて説明を行いたい。

痙攣性てんかんの診断

てんかんが発症する典型例としては、全身性または部分的けいれん発作を生じ、意識消失を伴う時に疑われることが多いと思う。けいれん発作

を主訴として救急車で来院することも多いが、けいれんは来院時に消失していることも多く、原因を突き止めるためには、発作時の詳細な聞き取りが必要である。意識障害を伴う場合には、けいれんの目撃者から状況について聴取する。まずは、失神（迷走神経反射や心原性など）との鑑別が最も重要で、状況や不整脈の有無、低血圧の有無を確認する。脳神経細胞の過剰な興奮をけいれんの原因と考えた場合、急性疾患に伴う急性症候性発作が鑑別に必要で、図1のように身体所見やスクリーニング検査で確認する。反復性に生じる発作ということであればてんかんの診断が重要となり、

身体所見	予想される疾患	スクリーニング検査
・発熱	熱性けいれん、脳炎、髄膜炎	CBC、CRP
・顔面紅潮	CO中毒、薬物中毒、アルコール	動脈血液ガス
・精神状態	ヒステリー、過換気症候群	動脈血液ガス
・肝脾腫の有無	肝性脳症	アンモニア
・不整脈、徐脈の有無	Adams-Stokes発作、心原性脳塞栓、甲状腺疾患	心電図
・皮下出血	出血傾向(TTP)	CBC(血小板)
・蝶形紅斑、関節痛	SLE	血沈
・母斑症の有無	てんかん	
・眼底	頭蓋内圧亢進	MRI
・脳局所徵候	脳卒中	
・髄膜刺激徵候	髄膜炎	CBC、CRP

図1 けいれん発作・意識障害の患者を診る際に注意する身体所見と鑑別診断

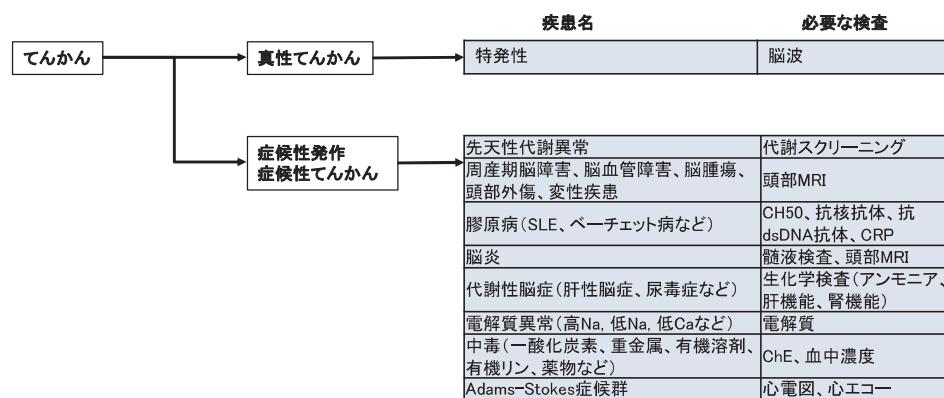


図2 けいれん発作の患者を診る際に注意する身体所見と鑑別診断

表1 てんかんの国際分類（1981）

焦点発作	
A.	単純部分発作(意識障害なし)
B.	複雑部分発作(意識障害あり)
C.	部分発作から全身性強直性間代性発作へ進展するもの
全般発作	
A.	欠伸発作
B.	ミオクロニー発作
C.	間代性発作
D.	強直発作
E.	強直性間代性発作
F.	脱力発作

図2のように症候性に生じる疾患を鑑別していく。てんかんの病歴聴取に際して、2017年に新たなてんかん分類が提唱されているところではあるが、現在でも発作分類としてわかりやすい1981年の国際分類の病型（表1）を念頭において、どの発作型に分類されるのか意識しながら病歴を整理すると、局所から広がる焦点発作や側頭葉てんかんなどが想起されやすい。

てんかんの最終的な診断は脳波でのてんかん性放電を特定することである。簡易脳波装置も入手可能となってきているが、一般診療で脳波検査を行うことは難しいと思われるが、簡単に特徴を述べておく。脳波とはヒトの脳から生じる電気活動を頭皮上からモニターするものであり、脳の活動を評価できる。てんかんの診断に用いられることが多く、てんかん病型に特異的な波形が得られた時は診断的価値が高い。意識障害時にタイムリーにモニターができ苦痛などないため、中枢神経の障害を捉えるのに重要な検査である。脳波を判読する際には、てんかん性放電である棘波（spike）、鋭波（sharp wave）、棘徐波複合（spike & wave complex）などの突発波がないかに着目する。脳波の多くを占める基礎波において、徐波・速波、左右差がないかを注意する。開閉眼、光刺激、過

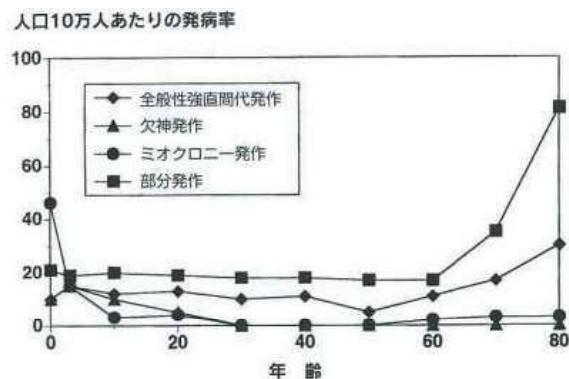


図3 年齢別てんかん発症率

(Hauser WA, et al. Mayo Clin Proc. 71, 576-586; 1996)

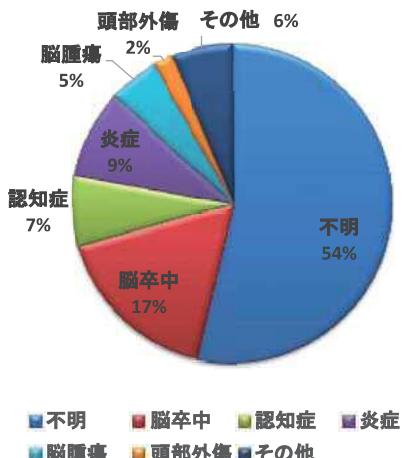
呼吸賦活での脳波の変化を見る。てんかん患者の約50%は1度の脳波検査で正常脳波と言われており、留意が必要である。一方、異常を検出できた場合は特異度が高い。さらに診断確定や発作型診断のために、長時間ビデオ脳波モニタリングが行われることがある。脳波に加えて、症候性てんかんの原因を特定するものとして、画像検査としてCT、MRIなどの形態検査、SPECTなどの脳血流検査、神経心理検査が行われる。

高齢者てんかんの特徴：非痙攣性てんかん

図3にあるように、60歳以上になるとてんかんの発症率は高くなるが、部分発作の割合が高いのがわかる¹⁾。これは高齢になって初めててんかんを生じる場合に、脳にてんかん放電をきたす新たな病変が生じることが推察される。原因疾患として考えられるものとして、図4aにあるように、脳卒中、認知症、炎症、脳腫瘍、頭部外傷などが挙がるが、原因不明の場合も多い。

年齢とともに、脂質異常症や高血圧などの動脈硬化の危険因子は高齢発症てんかんの独立した危険因子でもあることは古くから知られたエビデンスである^{1,2)}。実際、脳卒中を生じた場合に病巣を起源としたてんかん発作が起こる。脳出血後に遲

4a.原因疾患



4b.発作源



図4 高齢者てんかんの原因疾患（4a）と発作源（4b）

れててんかんを発症するリスクを検討した研究では、皮質領域における出血、65歳未満発症、出血ボリューム、出血イベントから7日以内にearly seizureが起きたかどうかの4つの因子を得点化したCAVEスコアが発症リスクに関与していることが報告された³⁾。脳梗塞後てんかんの発症については、梗塞の重症度、大血管の動脈硬化、early seizure、皮質領域、中大脳動脈領域の5つの因子をスコア化したSeLECTスコアが予測因子になり得ることが報告されている⁴⁾。このように、一定以上のサイズの大脳皮質に関連した脳卒中病変がある場合に症候性てんかんが生じることは自明であるが、図4aにあるように検査をしてもてんかんの原因疾患が明確でないことが多い。例として繰り返す意識混濁発作で入院した患者のMRIを図5に示すが、両側側頭葉内側面の萎縮をベースにもつアルツハイマー型認知症疑い病理に加え、高血圧症に伴う脳小血管ベースの細動脈硬化、ラクナ梗塞がみられており、脳波検索でわずかに鋭波が見られる程度であった。同様の所見は、当院にてんかんで入院する高齢者で多くみら

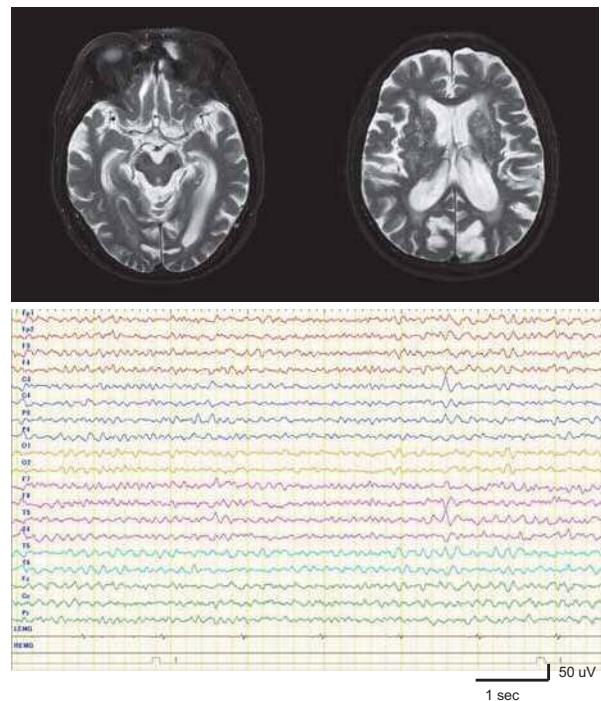


図5 高齢者てんかんの頭部MRI(T2強調画像)と脳波

れる状況である。

そして、てんかんの特徴をみてみると、側頭葉起源によるものが多くを占めている（図4b）⁵⁾。その場合明らかな原因病巣を特定できない場合が多く、アルツハイマー病変化や脳虚血との関連性

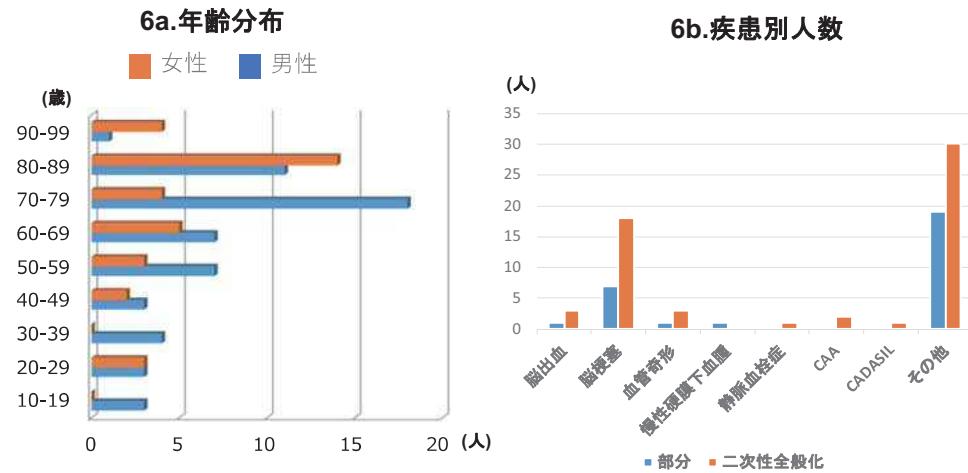


図6 当院のてんかん入院(2016-2019) 年齢(6 a) と主な原疾患(6 b)

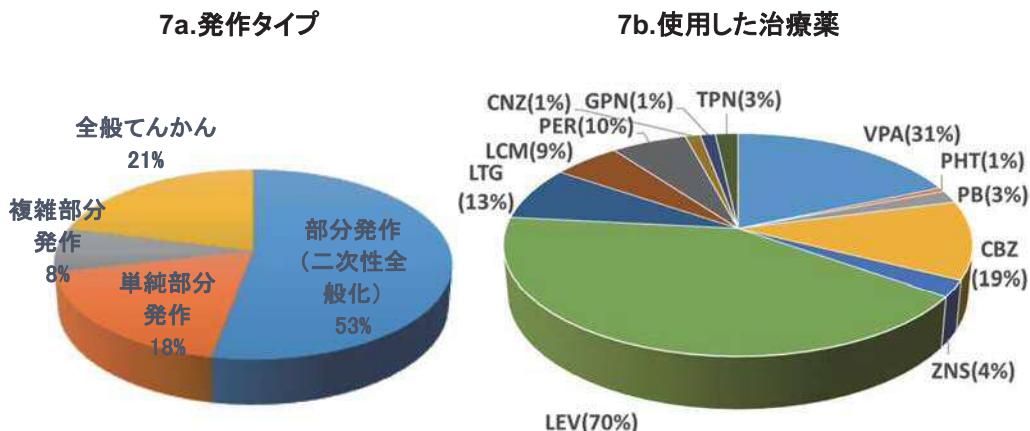


図7 当院のてんかん入院(2016-2019)の発作タイプ(7 a)と治療薬(7 b)

- VPA(バルプロ酸) ■ PHT(フェニトイン) ■ PB(フェノバルビタール)
- CBZ(カルバマゼピン) ■ ZNS(ゾニサミド) ■ LEV(レペチラセタム)
- LTG(ラモトリギン) ■ LCM(ラコサミド) ■ PER(ペランパネル)
- CNZ(クロナゼパム) ■ GPN(ガバペンチン) ■ TPN(トピラマート)

が推測されており、再発する場合が多い^{6,7)}。図6に当院にてんかんの診断で入院した患者の背景を示す。入院する場合は、けいれんや意識消失を生じて救急外来を受診後に精査加療目的となることが大部分である。60歳以上の高齢者が多くを占め、脳血管性疾患が原因となり、症候性から二次性全般化を生じている(図7 a)が、はっきりとした

焦点が特定できないことが多いことがわかる(6 b)。

以上より、高齢者に生じるてんかんでは原因不明の側頭葉てんかんが多くを占めることより、けいれん発作は伴わず、自動症(無意識に動作を行う、動作が止まる)、精神症状、自律神経症状があり、発作後にもうろうとして歩き回るなどの症



図8 せん妄の誘発背景

状を伴う特徴があるため、一見てんかんとはわからにくく注意が必要である。また、特に高齢者については、容易にせん妄状態を生じやすいことが知られており⁸⁾、鑑別が重要であるため、図8のような要因について常に留意しておく。

非けいれん性てんかん重積状態 (nonconvulsive status epilepticus : NCSE)

けいれんを生じるてんかんは診断が容易であるが、NCSEのような病態がある。高齢者のてんかんは焦点性が多く、約半数はけいれんを来さない意識消失焦点発作であることに注意が必要であり、非けいれん性にてんかん重積状態をきたすこともある。

図9に症例を呈示する。75歳女性。心房細動でNOAC内服中であるが、ADLは自立。深夜うなり声をあげてけいれんが生じたとのことで、救急車で来院した。来院時けいれんは消失して座位であったが、もうろうとして問い合わせに返答なし。モニター脳波のため基線に動搖はあるが、右前頭葉中心にsharp waveが出現（図9矢頭）しておりNCSEと考えられた。ジアゼパム静注後は、sharp waveが減少し一時的に從命が可能となるが、しばらくするとまたボーとして意識が混濁する。入院して抗てんかん薬加療を行い、意識状態に日内変動はみられたが徐々に改善した。頭部

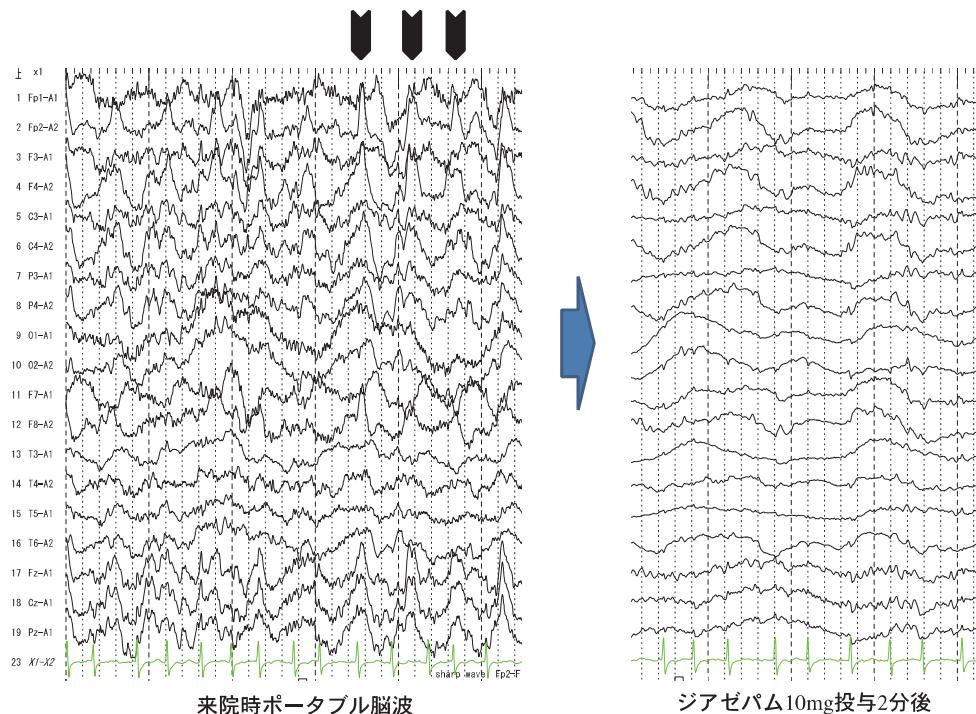


図9 非けいれん性てんかん重積状態の脳波

MRIでは、大脳に多発微小出血とラクナ梗塞が見られ、原因であったと思われた。

NCSEは、興奮、自動症、精神症状、失語、健忘、昏迷、凝視などの多彩な症状を呈することが知られており、けいれん後に生じることもあるが、そうで無いこともあります。特に高齢者などでは認知症と間違えられることもあるので注意が必要な病態であり、意識の変容が疑われるような場合には脳波で確認することが重要である。

治療の状況

高齢者の症候性てんかんの場合、手術適応とならないため、基本的に薬剤治療の適応となる。一般にてんかんの治療目標は、発作抑制と発作焦点の消失であり、治療過程で脳波を経時的にとり、てんかん放電の出現様式や頻度について変化をみていくことが重要である。抗てんかん薬は血中濃度測定が可能であるが、反応性には個人差があるので、個人に対する治療域の血中濃度を確定する必要がある。高齢者のてんかんは比較的少量の抗てんかん薬でコントロールが可能な場合が多いとされるが、治療に際しては、薬剤の副作用が生じやすいため留意すべきである。その理由として、

アルブミンが低値であると、遊離型分画が増加するため、血中濃度が治療域であっても効果が強したり、中毒症状が出現しやすい。また、肝臓の体積が少ないために代謝が低下し、腎機能が年齢とともに低下することでクリアランスが低下し、血中濃度が知らない間に高値をとったりする。このことは薬剤併用に際しても留意したい。

図7bに当院で入院加療したてんかん患者92名の治療薬使用状況を示す。従来から、それぞれ全般性発作、部分発作に頻用されてきたバルプロ酸、カルバマゼピンなどが高齢者では前述した副作用や相互作用、精神症状を懸念する立場から、比較的副作用の少ないレベチラセタム、ラモトリギン、ラコサミド、ペランパネルといった新規抗てんかん薬の使用頻度が高くなる傾向にある。

結語

てんかんについて、高齢者で増加する病型の特徴や病態について、当科のデータを交えて解説させて頂いた。高齢化社会が進展する現代において、一般診療の現場で対面することも増加していくと思われるため、常に念頭において頂けると診療の助けになると考える。

文献

- 1) Hauser WA, Annegers JF, Rocca WA (1996) Descriptive epidemiology of epilepsy: contributions of population-based studies from Rochester, Minnesota. *Mayo Clin Proc* 71, 576-586.
- 2) Ng SK, Hauser WA, Brust JC, Susser M (1993) Hypertension and the risk of new-onset unprovoked seizures. *Neurology* 43, 425-428.
- 3) Haapaniemi E, Strbian D, Rossi C, Putala J, Sipi T, Mustanoja S, Sairanen T, Curtze S, Satopaa J, Roivainen R, Kaste M, Cordonnier C, Tatlisumak T,

文献

- Meretoja A (2014) The CAVE score for predicting late seizures after intracerebral hemorrhage. *Stroke* 45, 1971-1976.
- 4) Galovic M, Dohler N, Erdelyi-Canavese B, Felbecker A, Siebel P, Conrad J, Evers S, Winklehner M, von Oertzen TJ, Haring HP, Serafini A, Gregoraci G, Valente M, Janes F, Gigli GL, Keezer MR, Duncan JS, Sander JW, Koepf MJ, Tettenborn B (2018) Prediction of late seizures after ischaemic stroke with a novel prognostic model (the SeLECT

- score): a multivariable prediction model development and validation study. *Lancet Neurol* 17, 143-152.
- 5) Tanaka A, Akamatsu N, Shouzaki T, Toyota T, Yamano M, Nakagawa M, Tsuji S (2013) Clinical characteristics and treatment responses in new-onset epilepsy in the elderly. *Seizure* 22, 772-775.
- 6) Gourmaud S, Shou H, Irwin DJ, Sansalone K, Jacobs LM, Lucas TH, Marsh ED, Davis KA, Jensen FE, Talos DM (2020) Alzheimer-like amyloid and tau alterations associated with cognitive deficit in temporal lobe epilepsy. *Brain* 143, 191-209.
- 7) Sarkis RA, Beers L, Farah E, Al-Akaidi M, Zhang Y, Locascio JJ, Properzi MJ, Schultz AP, Chhatwal JP, Johnson KA, Sperling RA, P BP, Marshall GA (2020) The neurophysiology and seizure outcomes of late onset unexplained epilepsy. *Clin Neurophysiol* 131, 2667-2672.
- 8) Wilson JE, Mart MF, Cunningham C, Shehabi Y, Girard TD, MacLullich AMJ, Slooter AJC, Ely EW (2020) Delirium. *Nat Rev Dis Primers* 6, 90.