

認知症とてんかんについて

金澤 恭子
国立精神・神経医療研究センター 脳神経内科

てんかん診療支援コーディネーター研修会
2024.7.21

本日の内容

1. 急性症候性発作、てんかん
2. 認知症とてんかんの関連
3. てんかん発作の発症様式、発作型、症候学
4. てんかん発作の評価、診断

成人における
疾患等に起因する
急性症候性発作、てんかん



加齢に伴い増加

(Li et al, 1997)

急性症候性発作(直接的な誘発因子あり)

- 全身疾患や新たに起こった脳傷害と密接な時間的關係がある
 - ✓ 脳梗塞、脳出血の後1週間以内、くも膜下出血発症時 50%
 - ✓ 重篤な代謝異常 6-30%
 - ✓ 脳挫傷の後1週間以内 } 5-20%
 - ✓ 中枢神経感染症の活動期
 - ✓ 薬剤性、アルコール 10%
 - ✓ 無酸素脳症、頭蓋内手術の後1週間以内
- 原因がなくなれば発作は再発しない

(Beghi et al, 2010)

てんかん(直接的な誘発因子なし)

- 発作は反復性にかかる
- 治療しなければ発作は再発する

てんかんの病因

- 素因性
- 構造的
- 代謝性
- 免疫性
- 感染性
- 病因不明

(Scheffer et al, 2017)

高齢者におけるてんかんの主な病因

- 脳血管障害 30-50%
 - 認知症 9-17%
 - 頭蓋内腫瘍
 - 頭蓋内外傷
 - 頭蓋内感染症
 - 病因不明 30-50%
- } 5-15%

(Loiseau et al, 1990, Tchalla et al, 2011, Hauser et al. 1993, Stephen et al. 2000)

病因に関わらず

てんかん発症のリスクは原因疾患の発症後1-2年が最も高い

(Hauser, 1997)

急性症候性発作、てんかん:まとめ

- 加齢に伴い急性症候性発作、てんかんは増加する
- 急性症候性発作は、全身疾患や新たに起こった脳傷害と密接な時間的關係がある
- てんかんでは、直接的な誘発因子なく発作が反復性に起こる
- 高齢者におけるてんかんの病因において、認知症が占める割合は9-17%
- 病因に関わらず、てんかん発症のリスクは原因疾患の発症後1-2年が最も高い

本日の内容

1. 急性症候性発作、てんかん
2. 認知症とてんかんの関連
3. てんかん発作の発症様式、発作型、症候学
4. てんかん発作の評価、診断

認知症

- アルツハイマー病(AD) > レビー小体型認知症
- mild cognitive impairment (MCI)
 - 認知症の前段階にあたる状態
 - 認知機能や記憶力の低下
 - 認知症に近い症状が現れる
 - 日常生活への影響は認知症ほどではない
- 従来の記憶障害に重きを置いたMCI: amnesic MCI
遂行機能障害や注意障害が主のMCI: non-amnesic MCI

認知症とてんかん

- アルツハイマー病(AD)はてんかんの重要なリスク因子
 - てんかん発作の発症率 10-20%
 - リスクは10倍程度まで上がる
- 初発の非誘発性発作の患者の発症前診断のodds ratio(OR)
(年齢を一致させた入院患者群をコントロールとして比較)
 - AD OR 6
 - AD以外の認知症 OR 8

(Imfeld et al, 2013, Vossel et al, 2017, Neri et al, 2022, Mendez et al, 1994, Hommet et al, 2008, Pandis et al, 2012, Hesdorffer et al, 1996)

- 前向きコホート研究で見出されたてんかん発症の独立したリスク因子
 - 若年発症
 - 重度の認知機能障害
- amnesic MCI、ADの患者
 - てんかんを合併していると認知機能低下が早く進行
- 高齢のてんかん患者における認知症の合併率： 8-18%

(Hesdorffer et al, 1996, Romanelli et al, 1990, Vossel et al. 2013, Choi et al. 2021, Subota et al. 2017)

- Population-based study
 - > 1000 てんかんの高齢者
 - てんかんのない高齢者に比し、開始時における認知症の頻度が高かった(hazard ratio 7.39, 95% CI 5.21-10.50)

(Subota et al, 2021)

認知症とその他のてんかんの病因との関連

- 認知症はその他のてんかんの病因に合併し、互いに影響しあう可能性がある
- 前向きコホート研究
 - 元々認知症があると脳卒中後てんかんのリスクが高くなる
- 後方視的症例シリーズ報告
 - 認知症とてんかん発作を合併した患者の40%に、てんかん原性となりうる構造異常(通常は脳卒中)を認めた

(Cordonnier et al, 2005, Rao et al, 2009)

認知症とてんかんの関連:まとめ

- アルツハイマー病 > レビー小体型認知症
- アルツハイマー病を含め、認知症はてんかんの重要なリスク因子
- 若年発症、重度の認知機能障害はてんかん発症の独立したリスク因子
- 認知症はその他のてんかんの病因に合併し、互いに影響しあう可能性がある

本日の内容

1. 急性症候性発作、てんかん
2. 認知症とてんかんの関連
3. てんかん発作の発症様式、発作型、症候学
4. てんかん発作の評価、診断

てんかん発作の発症様式

- 発作性
- 定型的
- 一過性の症状や徴候
 - 運動
 - 感覚
 - 経験
 - 行動
- 短い持続時間

通常、焦点起始発作か全般起始発作か(*)に関わらず、臨床症状は突然起こり、その後数秒かけて急速に進展する



高齢者では発症様式が異なることが多い

*焦点起始発作: 大脳の片側の一部から発作が始まる発作

全般起始発作: 大脳の両側が同時に一気に興奮して始まる発作

高齢者でてんかん発作の可能性を考えるべき状況

- 混乱、行動変容、無応答
- 原因が思い出せない、あるいは前触れのない突然の転倒
- 異なる体位や状況でも再発する
- 目覚めたときの混乱や失見当識

高齢者でてんかん発作が見逃される原因

- 前兆や前触れがない
(あっても「めまい」、「混乱」といった非特異的な症状)
- けいれん等の運動症状を伴わない
 - 600人近い新規発症てんかんの高齢者を登録した無作為化試験
→意識減損を伴う焦点起始発作が最も頻度の高い発作型(38%)
 - 高齢者の焦点起始発作は、若い患者でよくみられる口部や手の自動症のような特徴的な症状を欠くことが多い

(Rowan et al, 2005)

- 認知症の合併
- せん妄(*)と誤診される
 - ✓ 家族や介護者の訴えは、混乱、無応答、突然の眠気等といったエピソード
 - ✓ これらの変動する症状は、せん妄との鑑別が難しい場合がある

*身体的異常や薬物の使用を原因として急性に発症する意識障害(意識変容)を本態とし、失見当識などの認知機能障害や幻覚妄想、気分変動などのさまざまな精神状況を呈する病態

(Tinuper et al, 1996, Kellinghaus et al, 2004)

てんかん重積状態

多くの場合、以下のいずれかに基づく臨床診断

- 5分以上持続する、全身性の強直性及び/あるいは律動的な間代性の運動活動
- 反復するけいれん性発作で、次の発作までの間に意識が普段のレベルにまで回復しない

てんかん重積状態は高齢者でも少なからず起こる

- 病院における検討
 - 高齢者の初発発作の30%はてんかん重積状態
- 高齢者人口におけるてんかん重積状態の頻度
 - 90/100,000人
 - より若い成人人口における頻度の2-4倍

(Hauser, 1997, Sung et al, 1989, Waterhouse et al, 2001, Govoni et al, 2008, Leitinger et al, 2019)

高齢者のてんかん重積状態の原因

- 脳卒中(急性あるいは陳旧性) 約1/3の患者
- てんかんの既往歴
- 認知症
- 電解質異常

(Kong et al, 2022, Canoui-Poitrine et al, 2011)

高齢者のてんかん重積状態の致死率が高い

- メタアナリシス
 - 致死率: 高齢者 約28%
 - 全ての対象症例 約15%
- 死亡に関連する因子
 - 発作の持続時間
 - 合併症の数

(Lv et al, 2017, Canoui-Poitrine et al, 2011)

てんかん発作の発症様式、発作型、症候学:まとめ

- 高齢者では、前兆がない、運動症状を伴わない、認知症を合併している、せん妄と誤診されるなどの理由でてんかん発作が見逃されることがある
- 高齢者で混乱、行動変容、無応答、突然の転倒が異なる体位や状況でも再発する場合はてんかん発作の可能性を考える
- 高齢者でもてんかん重積状態は少なからず起こり、致死率は高い
- 高齢者のてんかん重積状態の原因には、認知症も含まれる

本日の内容

1. 急性症候性発作、てんかん
2. 認知症とてんかんの関連
3. てんかん発作の発症様式、発作型、症候学
4. てんかん発作の評価、診断

詳細な病歴聴取が最も重要

- エピソードの特徴を明らかにし、他の診断を除外する
- 過去に同様のエピソードがあったか確認する
- エピソードがてんかん発作として合致するか検討する
- てんかん発作であればその原因を検索する

目撃者や介護者からの病歴聴取も重要

- 高齢者はしばしば認知機能低下を合併
→ 正確な病歴を述べるのが難しい
- 本人は発作を自覚していないこともある
- 認知機能低下が疑われる場合にはスクリーニングを行う
 - ✓ MMSE (Mini-Mental State Examination)
 - ✓ MoCA (Montreal Cognitive Assessment)

(Brodie et al, 2009)

エピソードについて確認すべき項目

- エピソードが起こる状況
- エピソードの前、最中、後の患者の行動
- 持参動画の確認は役立つことが多い

てんかん発作の原因に関し確認すべき項目

- 薬歴、アルコールや違法薬物の使用歴
- その他のてんかん発作のリスク因子となる既往歴
 - ✓ 頭部外傷
 - ✓ 認知症
 - ✓ 頭蓋内腫瘍、感染
 - ✓ 免疫抑制状態
 - ✓ 癌
 - ✓ リウマチ性疾患
 - ✓ 血液疾患

てんかん発作の評価、診断:まとめ

- 詳細な病歴聴取が最も重要
- 目撃者や介護者からの病歴聴取も重要
- 持参動画の確認は役立つことが多い
- 認知症を含め、てんかん発作のリスク因子となる既往歴について聴取する

結語

- 高齢者におけるてんかんの病因において、神経変性疾患としての認知症が占める割合は9-17%
- アルツハイマー病を含め、認知症はてんかんの重要なリスク因子
- 高齢者では、前兆がない、運動症状を伴わない、認知症を合併している、せん妄と誤診されるなどの理由でてんかん発作が見逃されることがある
- 高齢者のてんかん重積状態の原因には、認知症も含まれる
- 認知症を含め、てんかん発作のリスク因子となる既往歴について聴取する

References

Li X, Breteler MM, de Bruyne MC, Meinardi H, Hauser WA, Hofman A. Vascular determinants of epilepsy: the Rotterdam Study. *Epilepsia*. 1997; 38: 1216

Beghi E, Carpio A, Forsgren L, Hesdorffer DC, Malmgren K, Sander JW, Tomson T, Hauser WA. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia*. 2010; 51: 671

Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, Hirsch E, Jain S, Mathern GW, Moshé SL, Nordli DR, Perucca E, Tomson T, Wiebe S, Zhang YH, Zuberi SM. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017; 58: 512

Loiseau J, Loiseau P, Duché B, Guyot M, Dartigues JF, Aublet B. A survey of epileptic disorders in southwest France: seizures in elderly patients. *Ann Neurol*. 1990; 27: 232

Tchalla AE, Marin B, Mignard C, Bhalla D, Tabailoux E, Mignard D, Jallon P, Preux PM. Newly diagnosed epileptic seizures: focus on an elderly population on the French island of Réunion in the Southern Indian Ocean. *Epilepsia*. 2011; 52: 2203

Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935–1984. *Epilepsia*. 1993; 34: 453

Stephen LJ, Brodie MJ. Epilepsy in elderly people. *Lancet*. 2000; 355: 1441

Hauser WA. Epidemiology of seizures and epilepsy in the elderly. In: *Seizures and Epilepsy in the Elderly*, Rowan AJ, Ramsay RE (Eds), Butterworth–Heinemann, Boston 1997. p.7

Imfeld P, Bodmer M, Schuerch M, Jick SS, Meier CR. Seizures in patients with Alzheimer’s disease or vascular dementia: a population-based nested case-control analysis. *Epilepsia*. 2013; 54: 700

Vossel KA, Tartaglia MC, Nygaard HB, Zeman AZ, Miller BL. Epileptic activity in Alzheimer’s disease: causes and clinical relevance. *Lancet Neurol*. 2017; 16: 311

Neri S, Mastroianni G, Gardella E, Aguglia U, Rubboli G. Epilepsy in neurodegenerative diseases. *Epileptic Disord.* 2022; 24: 249

Hommet C, Mondon K, Camus V, De Toffol B, Constans T. Epilepsy and dementia in the elderly. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2008; 25: 293

Pandis D, Scarmeas N. Seizures in Alzheimer disease: clinical and epidemiological data. *Epilepsy Curr.* 2012; 12: 184

Hesdorffer DC, Hauser WA, Annegers JF, Kokmen E, Rocca WA. Dementia and adult-onset unprovoked seizures. *Neurology.* 1996; 46: 727

Romanelli MF, Morris JC, Ashkin K, Coben LA. Advanced Alzheimer's disease is a risk factor for late-onset seizures. *Arch Neurol.* 1990; 47: 847

Vossel KA, Beagle AJ, Rabinovici GD, Shu H, Lee SE, Naasan G, Hegde M, Cornes SB, Henry ML, Nelson AB, Seeley WW, Geschwind MD, Gorno-Tempini ML, Shih T, Kirsch HE, Garcia PA, Miller BL, Mucke L. Seizures and epileptiform activity in the early stages of Alzheimer disease. *JAMA Neurol.* 2013; 70: 1158

Choi H, Thacker EL, Longstreth WT Jr, Elkind MSV, Boehme AK. Cognitive decline in older adults with epilepsy: The Cardiovascular Health Study. *Epilepsia*. 2021; 62: 85

Subota A, Pham T, Jetté N, Sauro K, Lorenzetti D, Holroyd-Leduc J. The association between dementia and epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*. 2017; 58: 962

Subota A, Jetté N, Josephson CB, McMillan J, Keezer MR, Gonzalez-Izquierdo A, Holroyd-Leduc J. Risk factors for dementia development, frailty, and mortality in older adults with epilepsy – A population-based analysis. *Epilepsy Behav*. 2021; 120: 108006

Cordonnier C, Hénon H, Derambure P, Pasquier F, Leys D. Influence of pre-existing dementia on the risk of post-stroke epileptic seizures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005; 76: 1649

Rao SC, Dove G, Cascino GD, Petersen RC. Recurrent seizures in patients with dementia: frequency, seizure types, and treatment outcome. *Epilepsy Behav*. 2009; 14: 118

Rowan AJ, Ramsay RE, Collins JF, Pryor F, Boardman KD, Uthman BM, Spitz M, Frederick T, Towne A, Carter GS, Marks W, Felicetta J, Tomyanovich ML, VA Cooperative Study 428 Group. New onset geriatric epilepsy: a randomized study of gabapentin, lamotrigine, and carbamazepine. *Neurology*. 2005; 64: 1868

Tinuper P, Provini F, Marini C, Cerullo A, Plazzi G, Avoni P, Baruzzi A. Partial epilepsy of long duration: changing semiology with age. *Epilepsia*. 1996; 37: 162

Kellinghaus C, Loddenkemper T, Dinner DS, Lachhwani D, Lüders HO. Seizure semiology in the elderly: a video analysis. *Epilepsia*. 2004; 45: 263

Sung CY, Chu NS. Status epilepticus in the elderly: etiology, seizure type and outcome. *Acta Neurol Scand*. 1989; 80: 51

Waterhouse EJ, DeLorenzo RJ. Status epilepticus in older patients: epidemiology and treatment options. *Drugs Aging*. 2001; 18: 133

Govoni V, Fallica E, Monetti VC, Guerzoni F, Faggioli R, Casetta I, Granieri E. Incidence of status epilepticus in southern Europe: a population study in the health district of Ferrara, Italy. *Eur Neurol.* 2008; 59: 120

Leitinger M, Trinkla E, Giovannini G, Zimmermann G, Florea C, Rohrer A, Kalss G, Neuray C, Kreidenhuber R, Höfler J, Kuchukhidze G, Granbichler C, Dobesberger J, Novak HF, Pilz G, Meletti S, Siebert U. Epidemiology of status epilepticus in adults: A population-based study on incidence, causes, and outcomes. *Epilepsia.* 2019; 60: 53

Kong WY, Marawar R. Acute symptomatic seizures and status epilepticus in older adults: A narrative review focusing on management and outcomes. *Front Neurol.* 2022; 13: 954986

Canouï-Poitrine F, Bastuji-Garin S, Alonso E, Darcel G, Verstichel P, Caillet P, Paillaud E. Risk and prognostic factors of status epilepticus in the elderly: a case-control study. *Epilepsia.* 2011; 52: 1849

Lv RJ, Wang Q, Cui T, Zhu F, Shao XQ. Status epilepticus-related etiology, incidence and mortality: A meta-analysis. *Epilepsy Res.* 2017; 136: 12

Brodie MJ, Elder AT, Kwan P. Epilepsy in later life. *Lancet Neurol.* 2009; 8: 1019