

原 著

高齢者てんかんに関する検討

—認知症や抗てんかん薬との関連を中心に—

昭和大学医学部内科学講座（神経内科学部門）

石垣征一郎* 四郎丸あずさ 野元 祥平
小口 達敬 森 友紀子 水間 啓太
二村 明德 黒田 岳志 村上 秀友
河 村 満

抄録：本邦において、認知症患者の増加は周知のとおりである。さらに、てんかんの年齢別年間発症率は60歳以上で増加し、てんかん発症率は高齢者で高いことが明らかになっている。てんかんを発症する認知症患者が増加していることが予測されているが、本邦における詳細な検討はなく、その傾向や特徴を検討した。2007年1月1日から2013年12月31日（7年間）に、当院神経内科に入院したてんかん患者、およびてんかん発作を主訴に入院した患者357名を対象に、年齢、性別、てんかん発作型、基礎疾患、抗てんかん薬（anti-epileptic drugs: AEDs）、認知症の病型を、退院要約を用いて後方視的に調査した。また、65歳以上（高齢者）群と65歳未満群に分類し比較した。結果は、高齢者のてんかん患者数は年々増えている傾向にあり、65歳以上群に初発例が多く、高齢者になるほどその割合は高くなっていった。発作型は、65歳以上群で複雑部分発作をはじめとした、非けいれん性発作の割合が高かった。基礎疾患は、脳血管障害が最も多く、65歳以上群においては認知症も多かった。認知症の病型は、アルツハイマー型認知症（AD）が約65%を占めたが、認知症の中でADは最も多く、ADがてんかんを起しやすいか否かの検討が今後必要である。AEDsの使用状況は、単剤治療を受けている割合が高く、65歳以上群で特に高かった。使用薬剤は、バルプロ酸、カルバマゼピン、レベチラセタム（LEV）の使用頻度が高かった。高齢者に対してAEDsの反応は良好で、LEVをはじめ新規AEDsは、高齢者にも使いやすいといえる。

てんかんは高齢者で発症することが多く、基礎疾患として認知症を有することも多い。超高齢社会である本邦において、てんかんと認知症との関連、また、それらの傾向や特徴を理解することは大切である。

キーワード：てんかん、認知症、高齢者、超高齢社会

てんかん（epilepsy）は、その発作の焦点および広がりにより、様々な症状を生じうる。最も典型的な症状は手足の“けいれん（seizure）”であるが、意識障害を伴う複雑部分発作をはじめ、非けいれん性の場合も多い。非けいれん性発作を主体とするてんかんは高齢者で多く、特に側頭葉てんかんは近時記憶障害を呈することもあるため、認知症と勘違いされ、もの忘れ外来などを受診する例も多い。日本は超高齢社会であり、総務省統計局のまとめによると、2014年の65歳以上人口は3,296万人とされている¹⁾。総人口に占める割合は25.9%で、4人に1

人は高齢者である。また、認知症患者も増加の一途をたどり、厚生労働省の発表では、2025年に470万人に達すると推測されている²⁾。てんかんの発症率は高齢者で高いことが明らかにされており³⁾、老年人口の増加に伴い高齢者てんかん患者数も増加することが予測され、てんかんと認知症の関連や、その特徴を理解することは重要である。

研究方法

2007年1月1日から2013年12月31日の7年間に、当院神経内科に入院したてんかん患者、およびてん

*責任著者

かん発作を主訴に入院した患者 357 名を対象とした。年齢、性別、てんかん発作型、基礎疾患、認知症の病型、抗てんかん薬 (anti-epileptic drugs: AEDs) を、退院要約を用いて後方視的に調査し、65 歳以上 (高齢者) 群と 65 歳未満群に分類し比較を行い、ピアソンのカイ二乗検定および対応のない t 検定を用いて検定した。また、年齢別と年度別の分布を調査した。なお、本研究は昭和大学医学部医の倫理委員会の承認 (承認番号 287 号) を得て行った。

結 果

患者背景 (表 1) は、65 歳未満群は 164 人のうち 78 人 (47.6%) が、65 歳以上群は 193 人のうち 131 人 (67.9%) が初発例であり、65 歳以上群において初発のてんかん患者の割合が有意に高かった ($p < 0.001$)。平均年齢、男女比は表 1 に示した通りである。

年齢別分布 (図 1) は、てんかん患者数は 70 歳代、80 歳代の高齢者で多く、高齢者ほど初発例が多いという結果であった。

年度別分布 (図 2) では、近年てんかん患者数が増えており、また高齢者のてんかん患者数も増えていた。

発作を起こし入院したてんかん患者の発作型 (表 2) は、両群ともに全般発作の割合が高かった。65 歳以上群では、複雑部分発作や非けいれん性てんかん重積 (nonconvulsive status epilepticus: NCSE) といった非けいれん性発作が多かった。しかし、非けいれん性発作で両群間を検定すると有意差は得られなかった ($p = 0.058$)。

基礎疾患 (表 3) は脳血管障害が多いが、65 歳以上群においては、40.9% にあたる 79 人が脳血管障害、21.8% にあたる 42 人が認知症であった。

認知症を有する高齢者てんかんの内訳 (図 3) は、アルツハイマー型認知症 (Alzheimer's dementia: AD) が 57% と最も多く、血管性認知症 9.5%、混合型は 7.1% であった。その他は、レヴィ小体型認知症 7.1%、前側頭型認知症 2.1%、MCI を含めた不明例は 14.0% であった。混合型を含めると AD は約 65% を占めた。

AEDs の使用状況 (表 4) は、単剤療法を受けている割合が高く、65 歳以上群においてその割合は高かった ($p = 0.036$)。

AEDs の使用内訳 (表 5) は、バルプロ酸 (VPA)、

カルバマゼピン (CBZ)、レベチラセタム (LEV) の順で使用頻度が高かった。

考 察

年齢分布から、てんかんは高齢者に多く、初発例も多い傾向を示した。なお、当院は小児科を有するため 10 歳代の患者数は少なく、また、90 歳代の患者数が少ないことは、2014 年厚生労働省の発表で日本人の平均寿命が男性 80.21 歳、女性 86.61 歳とされており、人数そのものが少ないと考えられる。Pohlmann-Eden B (2005 年) の報告では、60 歳以降で初発のてんかん患者数が増加しており⁴⁾、当科でも類似の傾向を示した。

発作型は 65 歳以上群で、複雑部分発作や NCSE といった非けいれん性発作が多くみられたが、両群間で有意差は得られなかった。しかし、産業医科大学神経内科のてんかん専門外来における高齢者てんかん 80 例の発作型内訳では、複雑部分発作 45%、二次性全般化発作 45% であり、9 割以上が部分発作であったとされている⁵⁾。本研究では、入院の原因となった発作型で分類しているため、二次性全般化を全般発作に含めており、有意差が得られなかったと考えられる。複雑部分発作は高齢者に多いとされ³⁾、当科においても複雑部分発作の実際の割合はさらに高いものと推測される。

基礎疾患は、高齢者群で脳血管障害と認知症が多かったが、Stefan らの報告では、高齢者てんかんの原因別内訳として、脳血管障害 (17 ~ 69%) が最も多く、次いで脳腫瘍 (2 ~ 36%)、頭部外傷 (2 ~ 21%)、認知症 (2 ~ 14%) であった⁶⁾。尚、報告されている認知症のてんかん有病率は 1.5 ~ 64% とさまざまで⁷⁾、なんらかの認知症と診断されている場合は、けいれん発作を起こすリスクが 6 倍になると報告されている⁸⁾。認知症のなかで最も多いのは AD であり、血管性認知症が次に続くが、AD と血管性認知症の混合型も存在する⁹⁾。AD におけるてんかん発作の病態生理学的機序として、アミロイド関連物質の蓄積、神経細胞の変化、潜在性脳血管病変の存在などがあげられている¹⁰⁾。本研究からも、基礎疾患で脳血管障害をもつ患者は多く、てんかん発作の原因として、潜在性を含めた脳血管障害の影響は大きいと思われる。

AEDs の使用状況は高齢者で単剤療法を受けてい

表1 患者背景

年齢	< 65	≥ 65	p-value
人数	164人	193人	
初発	78人(47.6%)	131人(67.9%)	<0.001
平均年齢(歳) ± SD	42.7 ± 15.3	79.5 ± 7.5	<0.001
男:女	101人:63人	95人:98人	0.002

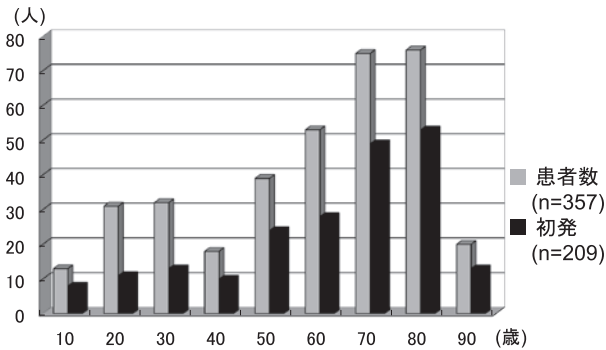


図1 年齢分布

10歳代から90歳代にかけての、てんかん患者数と初発例の年齢分布を示す。高齢者でてんかん患者数が多く、また初発例も多い。

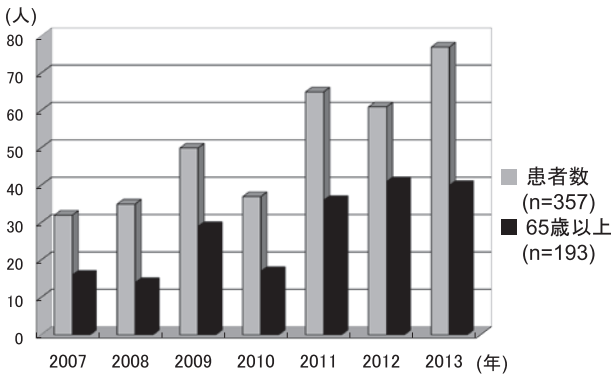


図2 年度別分布

2007年から2013年にかけての、てんかん患者数と高齢者(65歳以上)てんかん患者数の年度別分布を示す。近年、てんかん患者数の増加とともに、高齢者てんかん患者数も増加している傾向にある。

る割合が高く、AEDsの治療反応性は良好であることが示唆される。高齢者におけるAEDsの薬物動態は若年者と異なり、少量で効果が得られやすい。これは、高齢になると血清アルブミン濃度が低下

表2 発作をおこして入院したてんかん患者における65歳未満群と65歳以上群での発作型の比較

	< 65 (n = 149)	≥ 65 (n = 181)	p-value
単純部分発作	24 (16.1%)	40 (22.1%)	0.171
複雑部分発作	24 (16.1%)	31 (17.1%)	0.805
全般発作(二次性全般化を含む)	89 (59.7%)	80 (44.2%)	0.005
その他(NCSE等)	12 (8.0%)	30 (16.6%)	0.021

表3 65歳未満群と65歳以上群の基礎疾患

	< 65 (n = 164)	≥ 65 (n = 193)
脳血管障害	28	79
認知症	1	42
炎症性疾患	13	6
悪性腫瘍(頭蓋外)	1	10
アルコール関連	10	1
外傷性	4	6
脳腫瘍	3	7
脳性麻痺	7	1
熱性痙攣	4	0
代謝性	3	1
その他	9	3

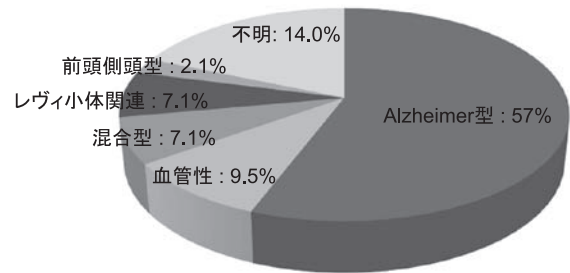


図3 認知症の内訳 (n = 42)

基礎疾患として認知症をもつてんかん患者の、認知症病型の内訳を示す。ADが最も多く、混合型を含めると約65%を占めた。

し、抗てんかん作用を有する血清蛋白と結合しない遊離型の割合が増加することが影響しているとされる¹¹⁾。また、高齢者は他の薬剤を服用していることが多く、薬物間の相互作用や副作用に注意する必要

表4 65歳未満群と65歳以上群の抗てんかん薬の使用状況の比較

	< 65 (n = 164)	≥ 65 (n = 193)	p-value
治療群	118	157	
単剤療法	80 (68.8%)	124 (79%)	0.036
多剤療法			
2剤	31 (26.3%)	32 (20.4%)	
3剤以上	7 (5.9%)	1 (0.6%)	
無投薬	46	36	

がある。

新規 AEDs である LEV は有効性と安全性が高いだけでなく、薬物相互作用も生じにくい。また、認知機能を低下させにくいという報告もあり¹²⁾、高齢者や認知症患者にも使いやすい薬と思われる。

本研究は退院要約を用いた後方視的な検討であり、各々の医師の診断や記載内容にばらつきはあると思われるが、高齢者てんかんのある一定の傾向は示されたものと考えられる。

以上のように、てんかんは高齢者で発症することが多く、基礎疾患として認知症を有することも多い。高齢者てんかんは複雑部分発作をはじめ、非けいれん性発作が多く、それらの症状が認知症と紛らわしい場合がある。また、杉本らは持続性の高次脳機能障害が AEDs を投与することで改善する、てんかん性の病態があることを指摘し、てんかん性高次脳機能障害という概念を提唱している¹³⁻¹⁵⁾。超高齢社会である本邦において、てんかんと認知症との関連、また、それらの傾向や特徴を理解することは大切である。

利益相反

本研究に関し開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) 総務省統計局. 高齢者の人口. 2015年1月9日. (2015年1月20日アクセス)
<http://www.stat.go.jp/data/topics/topi841.htm>
- 2) 厚生労働省. 「認知症高齢者の日常生活自立度」Ⅱ以上の高齢者数について. 2012年8月25日. (2015年1月20日アクセス)
<http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r9852000002iaul-att/2r9852000002iavi.pdf>
- 3) Hauser WA. Seizure disorders: the changes

表5 65歳未満群と65歳以上群の抗てんかん薬の使用内訳

	< 65 (n = 153)	≥ 65 (n = 189)
Valproate (VPA)	56 (36.6%)	60 (31.7%)
Carbamazepine (CBZ)	30 (19.6%)	53 (28.0%)
Phenytoin (PHT)	14 (9.2%)	18 (9.5%)
Zonisamide (ZNS)	9 (5.9%)	13 (6.8%)
Phenobarbital (PB)	14 (9.2%)	3 (1.6%)
Clobazam (CLB)	8 (5.2%)	1 (0.5%)
Clonazepam (CZP)	3 (2.0%)	3 (1.6%)
Gabapentin (GBP)	2 (1.3%)	4 (2.1%)
Topiramate (TPM)	2 (1.3%)	2 (1.0%)
Lamotrigine (LTG)	4 (2.6%)	1 (0.5%)
Levetiracetam (LEV)	16 (10.5%)	31 (16.4%)

* n = 処方数

with age. *Epilepsia*. 1992;33:S6-14.

- 4) Pohlmann-Eden B. Issues when treating epilepsy in the elderly. *Acta Neurol Scand Suppl*. 2005;181:40-46.
- 5) 田中章浩. てんかんの疫学—高齢者てんかんを中心に—. *神経治療学*. 2013;30:296-300.
- 6) Stefan H. Epilepsy in the elderly: facts and challenges. *Acta Neurol Scand*. 2011;124:223-237.
- 7) Friedman D, Honig LS, Scarmeas N. Seizures and epilepsy in Alzheimer's disease. *CNS Neurosci Ther*. 2012;18:285-294.
- 8) Hesdorffer DC, Hauser WA, Annegers JF, et al. Dementia and adult-onset unprovoked seizures. *Neurology*. 1996;46:727-730.
- 9) Wada-Isoe K, Uemura Y, Suto Y, et al. Prevalence of dementia in the rural island town of Ama-cho, Japan. *Neuroepidemiology*. 2009;32:101-106.
- 10) Larner AJ. Epileptic seizures in AD patients. *Neuromolecular Med*. 2010;12:71-77.
- 11) 赤松直樹, 田中章浩, 辻 貞俊. 高齢初発てんかんの臨床的特徴. *神経治療学*. 2014;31:264-268.
- 12) Cumbo E, Ligori LD. Levetiracetam, lamotrigine, and phenobarbital in patients with epileptic seizures and Alzheimer's disease. *Epilepsy Behav*. 2010;17:461-466.
- 13) 杉本あずさ, 河村 満. てんかん患者の高次脳機能障害. *Mebio*. 2012;29:72-76.
- 14) 杉本あずさ, 二村明德, 河村 満. てんかんと認知症. *Brain Nerve*. 2012;64:1399-1404.
- 15) 杉本あずさ, 緑川 晶, 河村 満, ほか: てんかん性高次脳機能障害の検討. *Brain Nerve*. 2013;65:195-202.

ELDERLY ONSET EPILEPSY
—FOCUS ON DEMENTIA AND ANTI-EPILEPTIC DRUGS—

Seiichiro ISHIGAKI, Azusa SHIROMARU, Shohei NOMOTO,
Tatsunori OGUCHI, Yukiko MORI, Keita MIZUMA,
Akinori FUTAMURA, Takeshi KURODA, Hidetomo MURAKAMI
and Mitsuru KAWAMURA

Division of Neurology, Department of Medicine, Showa University School of Medicine

Abstract — It is known that the number of patients with dementia is increasing in Japan. Stratified by age, the incidence of epilepsy rises among patients aged ≥ 60 years, demonstrating a high incidence among the elderly. Therefore, an increased incidence of epilepsy among patients with dementia would be expected. However, no study has addressed this question in detail in Japan; thus, we investigated the trends and characteristics of epilepsy among elderly Japanese patients. We surveyed 357 patients (who had epilepsy or complained of epileptic seizures) admitted to the Department of Neurology at our hospital during a 7-year period between January 1, 2007 and December 31, 2013. We found that the number of elderly patients with epilepsy increased every year, with the proportion rising with increasing age. A greater proportion of elderly patients suffered from non-convulsive seizures such as complex partial seizures, and most suffered from underlying dementia. With regard to the antiepileptic drugs used, a higher proportion of elderly patients received monotherapy, suggesting that they responded well to the treatment. In addition, a novel antiepileptic Levetiracetam is increasingly being used, suggesting its suitability for elderly patients. The incidence of epilepsy is high among the elderly, and there are many patients with dementia as an underlying disease. In Japan which is a super-aged society, it is important to elucidate the association between epilepsy and dementia, and to determine the tendencies and characteristics.

Key words: epilepsy, dementia, elderly, super-aged society

〔受付：12月24日，2014，受理：1月20日，2015〕