

# 高齢者てんかん診療の現況

Epilepsy in the elderly in Japan

宇佐美清英<sup>1)</sup> 池田 昭夫<sup>2)</sup>

## 要約

急速に高齢化が進行する日本において、Common diseaseでありかつ増加傾向にある高齢者てんかんの診療に精通することの重要性は益々高まっている。他の年代と異なり、脳卒中後や認知症を原因とする症候性の部分てんかんが多く、けいれん以外の症候を呈するもの、一過性てんかん性健忘（TEA）や非けいれん性てんかん重積状態（NCSE）のように診断や治療方針に迷う症例も稀ではなく、鑑別疾患も多岐に渡る。また、入院・外来治療を問わず、併存する内科的合併症や様々な身体的脆弱性、併用内服薬の存在、社会的側面など、高齢者特有の諸々の問題点に気を配る総合的な視点が診療に必要とされる。しかしながら、確実な診断のもとに治療を行えば少量の抗てんかん薬で発作抑制が可能な症例が多く、医療者がその効果を実感できる場合も多い。高齢者のてんかん発作は再発のリスクが高いため、1回目のてんかん発作後に治療を開始することがむしろ推奨されるが、薬剤は若年者よりも少量を用い、より緩徐な漸増が望ましい。新規抗てんかん薬は、既存薬より発作抑制率が高いことを示すデータはない上に一般に高価であるものの、副作用や他剤との相互作用が少ないものが多いため、また単剤用法も可能となっており、高齢者にとっては重要な選択肢となる。

**Key words** 脳卒中, 認知症, 非けいれん性てんかん重積状態, 一過性てんかん性健忘, 新規抗てんかん薬  
(日老医誌 2015; 52: 102-114)

## はじめに

てんかんは、「慢性の脳の病気で、大脳の神経細胞が過剰に興奮するために、脳の症状（発作）が反復性（2回以上）に起こるもの」と定義され、患者の大脳皮質の発作閾値が病的に低下している状態である<sup>1)2)</sup>。図1に示すように、世界の先進国に共通の現象として、各年代でのてんかんの発症率のグラフは壮年期を最低値とするU字型のカーブを示す<sup>3)4)</sup>。高齢者（以下、断りのない限り一般的な定義に基づいて65歳以上を指す）では加齢に伴いてんかん発症率が増加することに加え、幼少時以降でてんかに罹患する患者が累積していくことで、高齢者におけるてんかん有病率は高くな

り、実にその1%強が罹患するといわれている<sup>5)</sup>。本邦独自の有病率の統計はないものの、諸外国に比べて類を見ない速さで高齢化が進行している我が国では、さらに多くの患者数が推定され、今後も増加していくと予想される。

したがって、診療場面（診療所レベルの外来、一般病院の救急外来、入院等）を問わず、高齢者診療に当たる本邦の医療者が、高齢者てんかん診療を適切に実践することは喫緊であるとともに、その診療経験を発信するミッションも秘めており、その重要性が益々理解されるようになってきている。高齢者てんかんは、他の年代で遭遇するてんかんとは異なる診療上の問題点を有しており、その特殊性を理解したうえでの診療が望

1) 洛和会音羽病院神経内科

2) 京都大学大学院医学研究科てんかん・運動異常生理学講座

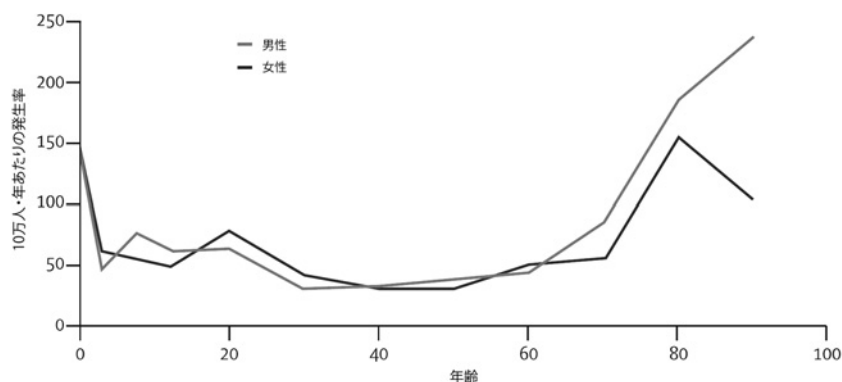


図1 1995～1999年のアイスランドにおける年代別の全非誘発性発作の発生率 (Olafsson E, Ludvigsson P, Gudmundsson G, Hesdorffer D, Kjartansson O, Hauser WA. Incidence of unprovoked seizures and epilepsy in Iceland and assessment of the epilepsy syndrome classification : a prospective study. The Lancet Neurology 2005 ; 4 : 627-634<sup>3)</sup> の図1を改変引用)

まれる<sup>6)</sup>。しかし、適切な診療により治療反応性も良好となる症例が多く、医師が患者のQOL (quality of life) を維持させることが可能である。かつては既存薬とされるフェノバルビタール (PB)、フェニトイン (PHT)、テグレトール (CBZ)、バルプロ酸 (VPA)、ベンゾジアゼピン系薬剤、エクセگران (ZNS) などによりてんかんの治療が行われていた。最近の約10年間で、ガバペンチン (GBP)、トピラマート (TPM)、ラモトリギン (LTG)、レベチラセタム (LEV) など、既存薬と異なる作用機序を持ついわゆる新規抗てんかん薬 (以下、新規薬と略す) の上市と治療に関するエビデンスも蓄積されて、治療選択肢が増えた。さらに、高齢者では診断に難渋する非けいれん性てんかん重積状態 (non-convulsive status epilepticus : NCSE) や、てんかん発作症状の亜群として一過性てんかん性健忘 (transient epileptic amnesia : TEA) の概念が提唱され、その病態仮説が注目されるようになってきた。

本総説では、本邦における現在の高齢者てんかん診療に関して、高齢者てんかんと関連の深い脳卒中後てんかんや認知症・認知障害に伴うてんかん、そして高齢者特有の問題点を踏まえた薬剤の使い方も含めて概説し、さらに上記のNCSEやTEAについても適宜触れたい。

## 高齢者てんかんの原因と病型

病態評価や薬物選択に密接にかかわる発作型分類は、未だに国際てんかん連盟 (International League Against Epilepsy : ILAE) のてんかん発作型国際分類 (1981年)<sup>7)</sup>が臨床上有用である。ここではてんかん発作を大きく部分発作、全般発作にわけ、表1に高齢者の発作の原因を示すが、慢性のてんかん症候群、急性症候性発作 (急性かつ一時的に脳機能が障害され、その最中のみ結果として発作が出現する状態) に拘わらず、原因の半数以上を脳局所性病変が占めるため、高齢者の発作は部分発作とその二次性全般化が多い<sup>8)</sup>。

原因中最多の脳卒中に関しては、まず脳卒中後の後遺症としてのてんかん発作は全体の3～12%でみられ<sup>9)</sup>、くも膜下出血>脳出血>脳梗塞の順に危険性が高い<sup>10)</sup>。健常人と比較しててんかん発作発症率のオッズ比は3.3とする報告がある<sup>11)</sup>。脳出血後はヘモジデリン沈着がてんかん原性に関わるといわれており<sup>12)</sup>、これは難治部分てんかんの原因となった海綿状血管腫の切除術でヘモジデリン沈着部位が完全に切除されたもののほど、術後の発作抑制率が高いという報告<sup>13)</sup>と符合する。脳梗塞では、皮質病変や広範な病変、特に前方循環系の重症の脳梗塞において発作合併の危険性が高い<sup>10)12)</sup>。急性脳血管障害発症2週間未満に生じるてんかん発作は一般にearly seizureと定義され、急激に増大する占拠性病変、局所の虚血による興奮性細胞障

表1 高齢者の急性（症候性）発作とてんかんの原因

原因	割合 (%)
急性症候性発作	
脳卒中急性期	50
代謝性脳症	6-30
薬剤	10
その他（外傷，感染）	5-20
てんかん	
脳血管疾患	30-50
認知症	9-17
その他（腫瘍，外傷）	5-15
潜因性	30-50

(Jane G. Boggs. Seizures and epilepsy in the elderly patient : Etiology, clinical presentation, and diagnosis. In : Timothy A. Pedley., Kenneth E. Schmader, eds. UpToDate, 2014<sup>8)</sup> の表1を和訳して改変引用)  
上記の急性症候性発作以外の鑑別としては、一過性脳虚血発作 (transient ischemic attack : TIA), 一過性全健忘 (transient global amnesia : TGA), 片頭痛, 睡眠時無呼吸症候群やレム睡眠行動障害などの睡眠障害, せん妄, ミオクローヌスなどの不随意運動, 失神 (神経調節性, 心原性), 心因性発作, 過呼吸やパニック障害など。

害性伝達因子の遊離, 血液分解産物による刺激が関わりとされる。一方, それ以降に生じる late seizure においては, 細胞障害後の瘢痕組織がてんかん原性に関係すると考察する報告もある<sup>12)</sup>。

認知症の高齢者では, 健常対照群と比較し, てんかん発作合併のオッズ比が6~8程度になる<sup>14)</sup>。アルツハイマー型認知症では5~10のオッズ比の上昇があり<sup>14)15)</sup>、経過中, 特に病状末期において9~16%が発作を起こす<sup>16)</sup>。アルツハイマー型認知症に伴う発作型は79~100%が全般発作と言われる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<sup>17)</sup>。なお, 高齢者てんかんの部分てんかんの焦点は, 本邦の報告では側頭葉が最多 (66%) で, 次に前頭葉 (14%) が続いた<sup>18)</sup>。本報告では, 高齢者発症の側頭葉てんかんの大半は頭部MRIで病変を検出できず, 加齢や変性に伴うてんかん原性の獲得が推測された<sup>18)</sup>。

臨床では, 上記のような高齢者の併存疾患を踏まえて, 注意深く症状の訴えや既往歴を聴取し, 症候を丁

寧に拾い上げることが診断に役立つ。

## 高齢者のてんかん発作の鑑別診断と その実際

表1に挙げた急性症候性発作との鑑別が主体であり, 表2の発作の原因となりえる薬剤の一覧も参考に。一般論として, ①てんかん発作は秒から分の単位で, 症状が急速に進行してピークを迎えた後に終息すること, ②各々の患者毎で, 単一の発作焦点であれば毎回の発作の症候とその進展様式は同一であること (常同性 stereotype) が重要である。特に高齢者てんかんは, 上記のごとく側頭葉てんかんが多いために, 四肢や顔面のけいれん発作とならず, 複雑部分発作 (一点凝視したまま反応が減損あるいは消失する, 口・手の自動症を認めるなど) の症状の他に, 先行する単純部分発作 (上行性上腹部不快感, 未視感や既視感などの精神症状や単純幻視など) あるいはそれぞれが独立して出現することも多い。複雑部分発作では本人が発作中の記憶がなく, 発作の目撃者や家族から情報を積極的に聴取すること, 可能であれば携帯用の動画記録装置を用いて発作時の様子を記録してもらうことは大変有用である。診断的意義が高い側方徴候 (症状により焦点が左右半球のいずれにあるかを正しく推測できる) も有用である<sup>19)</sup>。なお, 高齢者の発作後もうろう状態は数日から1週間に及ぶことがあり<sup>20)</sup>、急性でかつ遷延する意識障害の原因の重要な鑑別疾患である。

急性症候性発作の鑑別のために, 一般内科的な採血検査, 心電図などの生理学的検査を病歴に基づいて施行する。急性症候性発作を含めててんかん発作の診断には, 発作症状を説明する脳部位からのてんかん性放電 (棘波, 鋭波) の同定を脳波検査によって行うことが肝要である。しかし, 一回の検査でてんかん性放電を補足できるのは全体の50%程度以下といわれており<sup>21)</sup>、繰り返し検査を行ったり, 睡眠脳波を行ったりすれば陽性率が上がる。また, 側頭葉てんかんでは基準導出記録での耳朶電極の活性化がよく起こるので適切なモニタージュを選択して判読するように気をつける (図2)。

頭部画像検査は, 高齢者てんかんが局在病変に伴う

表2 発作を誘発しうる薬剤の例

種類	薬剤名
鎮痛薬	フェンタニル, メフェナム酸, ベンタゾシン, トラマドール
抗生物質, 抗菌薬	βラクタム系 (イミペネムなど) やニューキノロン系の一部, イソニアジド, メトロニダゾール
抗うつ薬	アミトリプチリン, マプロチリン, ミアンセリン, ノルトリプチリン, イミプラミン
抗腫瘍薬	メトトレキサート, ビンクリスチン, プスルファン, カルムスチン (BCNU), シトシンアラビノシド
抗精神病薬	クロルプロマジン, ハロペリドール, ペルフェナジン, プロクロペラジン, チオリダジン, トリフロペラジン
気管支拡張薬	アミノフィリン, テオフィリン
全身麻酔薬	エンフルラン, ケタミン
局所麻酔薬	リドカイン, プピバカイン, プロカイン
交感神経作動薬	エフェドリン
その他	アルコール, アンフェタミン, 抗ヒスタミン薬, バクロフェン, シクロスポリン, ドンペリドン, フルマゼニル, ホスカルネット, 高圧酸素, インスリン, リチウム, メチルフェニデート, メチルキサンチン, オンダンセトロン, オキシトシン, タクロリムス (FK506)

(Jane G. Boggs. Seizures and epilepsy in the elderly patient : Etiology, clinical presentation, and diagnosis. In : Timothy A. Pedley., Kenneth E. Schmader, eds. UpToDate, 2014<sup>8)</sup> の表2, 「てんかん治療ガイドライン」作成委員会編集. てんかん治療ガイドライン 2010 第1版, 2010<sup>2)</sup> を参考に作成.)

ことが多いことを鑑みて、初回発作や明らかに急性症候性発作と断言できない場合では基本的に行う。CTで粗大な病変を検出でき、それが患者の発作症候を十分説明できるのであれば追加の画像検査は必要でないと思われるものの、そうでない場合は検出感度の高さからMRIまで行う。

高齢者てんかんに限らず、最近、海馬萎縮や硬化を伴わない側頭葉てんかんで扁桃体腫大を認める一群が報告された<sup>23)</sup>。そのような症例の2/3は抗てんかん薬治療に反応し扁桃体腫大が有意に改善したという<sup>24)</sup>。皮質形成異常やグリオーマなどの良性腫瘍、一部は慢性的のくすぶり型自己免疫性脳炎を含む炎症性変化がその原因として疑われている<sup>23)</sup>。自己免疫性脳炎は扁桃体腫大以外にも様々な画像所見、抗てんかん薬治療抵抗性の病態を呈することもあるが、免疫療法が奏功する可能性もあることから頻度は高くないものの注意を要する<sup>25)26)</sup>。以上のように精査を行っても診断が困難で難治に経過する症例では、専門機関への紹介と、長時間ビデオ脳波モニタリング検査、機能イメージング、免疫的検索等を検討する。

### 一過性てんかん性健忘 (TEA : transient epileptic amnesia)

発作性の健忘症状を来す病態であり、中年後期に好発する<sup>27)</sup>。認知障害を主訴に物忘れ外来を訪れることも多い。一過性全健忘 (transient global amnesia : TGA) と異なり、平均30~60分程度にとどまる発作が1回/月程度の頻度で繰り返される。朝の起床後に起きやすい。TGAと異なり、前向き記憶が完全に障害されることは少ない<sup>27)</sup>。多くの患者が発作間欠期にも自伝的エピソード記憶が障害されたと訴え、いわゆる「物覚え」が悪くなる (ALF : accelerated long-term forgetting) ことも報告されている<sup>27)</sup>ことから、長期記憶の固定化 (consolidation) の神経ネットワークがてんかん性放電により障害される可能性が指摘されている<sup>28)29)</sup>。頭蓋内深部電極を用いた研究など<sup>30)~32)</sup>から、内側側頭葉の発作性発射による部分発作が原因と考えられ、症候としては50%に嗅覚・味覚性幻覚、口部自動症を伴う<sup>27)</sup>。頭皮上脳波でてんかん性放電を側頭部に認めるのは症例の1/3程度にとどまる<sup>29)</sup>。形態学的には健常対照群と比較して海馬容積が軽度低下している報告<sup>33)</sup>もあり、アルツハイマー型認知症の病態との関連も議論される。治療に関しては、発作は抗てん

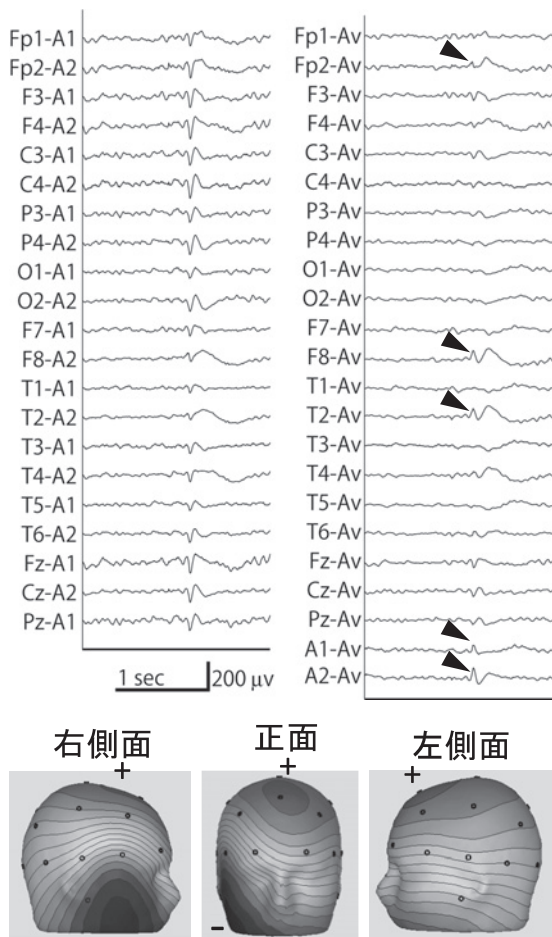


図2 耳電極の活性化の例。右内側側頭葉てんかんの26歳女性。全般性の陽性波にみえるため、基準電極誘導 (a) では見逃されやすい右前側頭部の局所性の鋭波が、平均電位誘導 (b) では明瞭となる。これは、右内側側頭葉由来の鋭波が作る陰性の電場が、下段の等電位マップでもわかるように、頭部底面を介して対側耳電極 (A1) にも及んでいるためである。(宇佐美清英, 池田昭夫. 脳波検査からわかる脳の病態と疾患—脳波は局在情報を有する「機能」検索の gold standard. 日本精神科病院協会雑誌 2013; 32: 119-128<sup>22)</sup> を改変引用)

かん薬単剤で奏功するが<sup>34)</sup>, ALF など慢性の記憶障害も改善するかは不明である<sup>29)</sup>.

### 高齢者てんかんの治療

高齢者に対する薬剤の使用に関しては、併存疾患の

存在、認知機能・身体機能の低下といった高齢者特有の問題点を考慮する必要がある。例えば抗てんかん薬で頻発する眠気やふらつき、認知機能の悪化は、転倒・骨折や、他疾患に対して処方されている薬剤も含めて服薬が困難となるといった事態を招きうる。また、薬物代謝が様々な面で他の年代と異なる (肝・腎代謝の低下に加え、胃腸運動の低下や胃粘膜萎縮による内服薬の吸収低下、体脂肪率の変化で薬剤の分布容積が変動することも関係すると考察する文献もある<sup>17)</sup>) 上に、多剤内服状況下での相互作用 (代表的な抗てんかん薬の相互作用を図3に示す)<sup>35)</sup>により、薬剤の副作用や効果不良が出現しうる。すなわち、一つの治療介入が他の病態へ及ぼす影響の程度の判定が難しいため、高齢者の他疾患の場合と同様に、薬剤を用いる時は少量開始と漸増で効果をみることを心がける。なお、抗認知症薬との関係では、抗アセチルコリンエステラーゼ阻害薬 (ドネペジル, リバスタグミン, ガランタミン), NMDA 受容体拮抗薬のメマンチンはてんかん発作の閾値を下げうることに注意を要する。

### てんかん重積状態を含む急性期の治療について

一般に、てんかん発作の中で、30分以上持続するけいれん発作や (近年では5分以上発作が持続すれば治療を始めることが推奨されている)、けいれん発作の終了後に意識が回復しないままけいれん発作を反復する状態をけいれん性てんかん重積状態 (convulsive status epilepticus : CSE) と呼び<sup>2)</sup>, 高齢者ではてんかん発作初発時の30%を占めるといわれる<sup>8)</sup>. 死亡率は小児の3%に比し、高齢者では22%と非常に高率で、81歳以上では、50%近くにもなる<sup>36)</sup>.

図4の日本神経学会のてんかん治療ガイドライン2010を少し改変した一般的な治療アルゴリズムとともに、この時用いられる点滴静注薬に関して高齢者で注意すべき点<sup>37)</sup>を表3に示す。これらの図表を補足すると、けいれんの重積状態では、カテコラミン放出によって心筋障害や肺水腫を、横紋筋融解や乳酸アシドーシスによって腎障害や代謝系の異常を来しうる。内科的合併症の多い高齢者では、それらが致死的な結

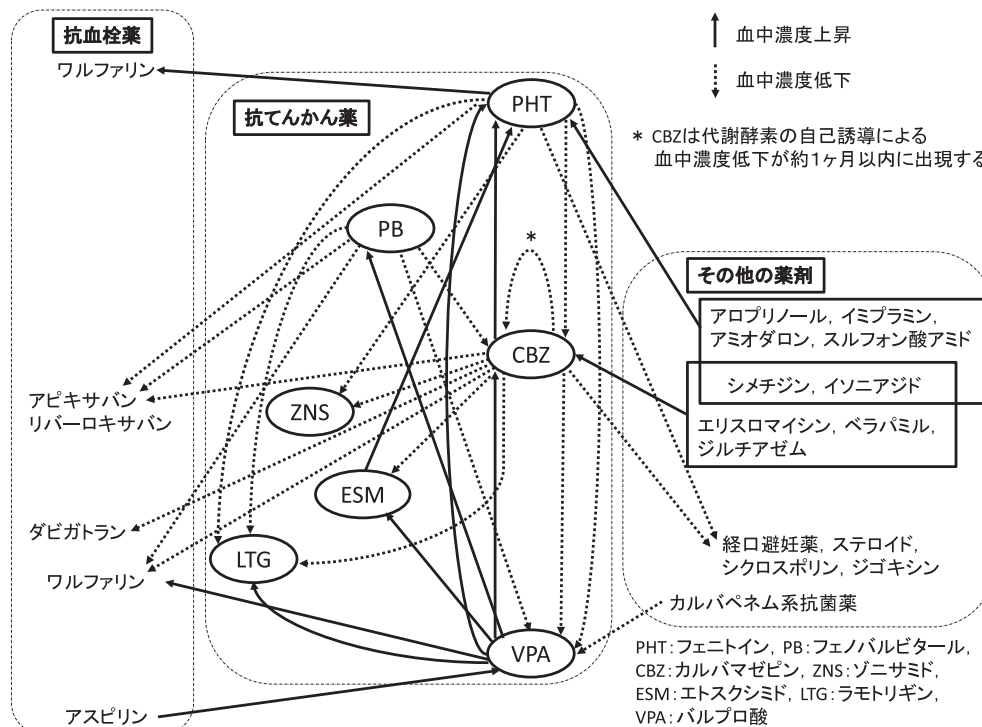


図3 各種抗てんかん薬同士および他剤との相互作用。図の上下関係から薬剤同士の関係が推測できる。例：PHTは下にある薬剤の濃度を下げ、上げるのはワルファリンのみ。  
[佐藤岳史, 池田昭夫, 柴崎 浩. 症候と治療, てんかん. 脳神経外科診療指針, 橋本信夫編, 東京: 中外医学社; 2002. p20-33<sup>35)</sup>より LTG やいわゆる新規経口抗凝固薬 (novel oral anticoagulant: NOAC) など追加して改変引用.]

果をもたらすので、全身麻酔薬を使用した人工呼吸管理の適応を早急に検討する必要がある。高齢者では塩酸チアミン静注後のブドウ糖投与は重要である。低血糖が発作重積の原因となりえて、さらに、高齢者では低栄養状態であることが多いため、ブドウ糖の細胞内取り込みによりビタミンB<sub>1</sub>が過剰消費され、治療に伴いウェルニッケ脳症を来しやすく、けいれんの初期の高血糖の2時間後には低血糖が併発するといわれているためである<sup>38)</sup>。ホスフェニトイン (fos PHT) はPHTと血行動態への影響が同等と報告されていることから、滴下速度に関しては注意深く調節する。LEVやVPAの静注薬 (本邦では両者ともに未発売) を勧める報告もある<sup>39)40)</sup>が、明白なエビデンスはない。また、薬剤以外の注意点としては、高齢者は口腔衛生が不良であることが多いため、誤嚥性肺炎に注意し口腔ケアを積極的に行っておく方がよいであろう。

### 非けいれん性てんかん重積状態 (non-convulsive status epilepticus: NCSE)

NCSEは30分以上持続する脳波上の発作活動により非けいれん性の臨床的神経徴候を来す病態であるが<sup>41)</sup>、高齢者においてはてんかん重積発作全体の20~25%を占め<sup>42)43)</sup>、他の意識変容状態と比較し予後不良で30%が死亡した報告もある<sup>44)</sup>。脳波検査が診断に必須であり、神経画像検査や各種のバイオマーカーは診断に寄与することは少ないが、かすかな体のびくつき (特に脳神経領域)、ミオクローヌスや瞬目、眼振が昏迷状態にある高齢者にみられた時や、薬剤の離脱やてんかん発作の既往がある場合などに積極的に疑う<sup>41)</sup>。高齢者になって初発し診断された、あるいは思

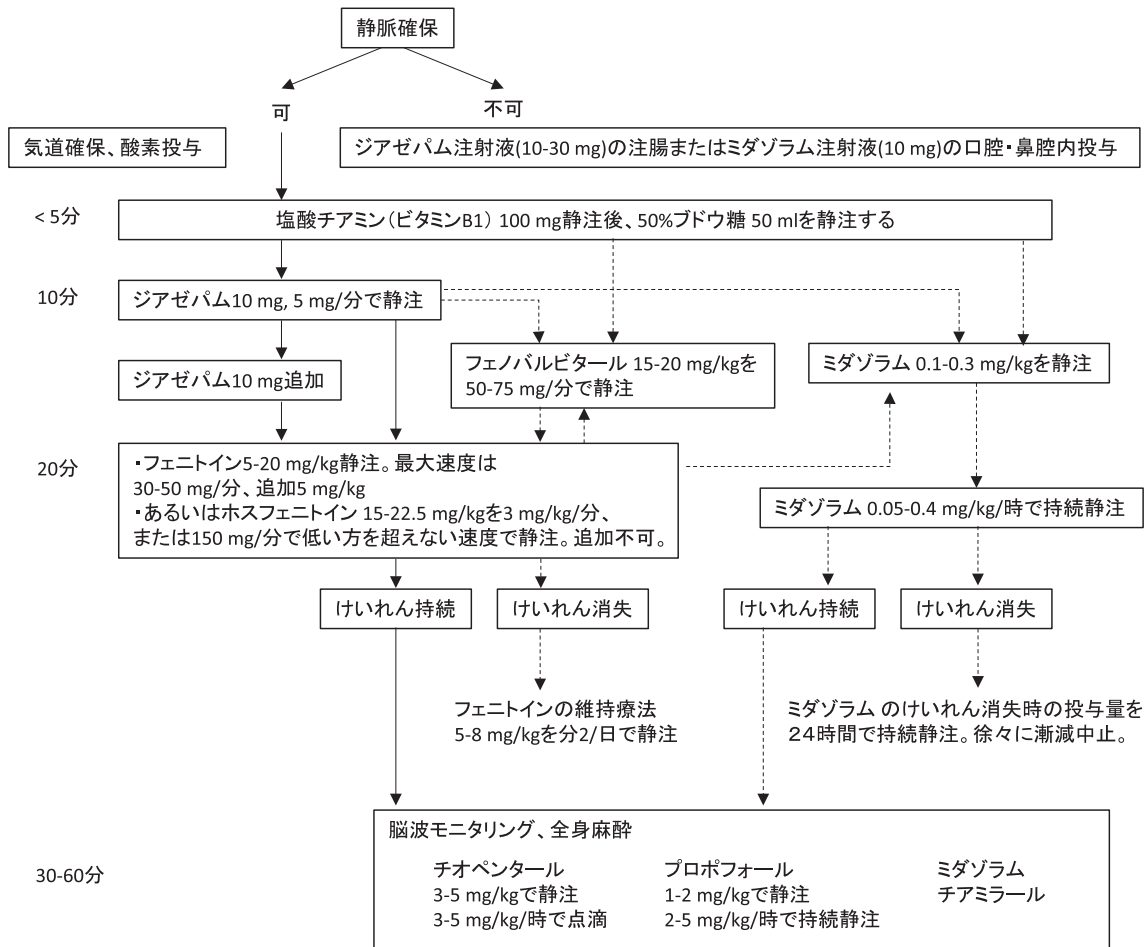


図4 てんかん重積状態の治療フローチャート

〔てんかん治療ガイドライン〕作成委員会編集. てんかん治療ガイドライン 2010 第1版. 2010<sup>2)</sup>を改変引用)

血中濃度増加分 (mg/L) = 投与量 (mg) ÷ 体重 (kg) ÷ 分布容量 (Vd) (L/kg) である. フェニトインの Vd は 0.7 (L/kg) であり, 希望する血中濃度と体重からフェニトインの投与量は算出できるが, 実際の血中濃度の推移は個体差が大きい. 実線は標準的な治療, 破線は別の選択肢を示す.

春期以降寛解して高齢で再燃した欠神発作の重積状態 (absence status epilepticus : ASE) もある<sup>45)~47)</sup>. 抗てんかん薬によって臨床症状や脳波変化が急速に改善すれば診断に寄与する. 高齢者においては complex partial status epilepticus (CPSE) が多く, 時に反応性が乏しく自動症を来すような混乱状態を呈し, 脳波は局所性の発作活動を示すことが多い<sup>41)</sup> (発作間欠期にてんかん性放電は側頭部や前頭部にみられる<sup>48)</sup>).

上記のように NCSE は死亡率が高いと報告されているものの, 治療方針に関しては議論がある. NCSE は独立した予後不良因子であり, 発作状態の持続によ

る神経細胞障害があることから CSE と同様の治療を推奨する見解もある<sup>49)50)</sup> 一方で, CSE ほど救急的な発作抑制を必要としないとする見解もある<sup>41)51)</sup>. 後者の見解を支持するのは, 高齢者の重症例では抗てんかん薬を増やしても予後が変わらなかったとする報告<sup>52)</sup> や, 意思決定モデル計算上は, 怠薬や, 重症度や死亡率が低い良性のてんかん症候群 (欠神てんかんなど) が病因の場合は, 静注麻酔薬を使用して ICU 管理するのはむしろ避けたほうがよいとする報告<sup>51)</sup> である. 発作自体がもたらす神経細胞障害以外に, 挿管人工呼吸管理時の麻酔薬, 抗てんかん薬使用に伴う循環動態

表3 抗てんかん薬（静注薬）を高齢者に用いるときの注意事項

薬剤	注意事項
ジアゼパム (DZP) ミダゾラム (MDL)	覚醒度低下⇒誤嚥に注意。せん妄の誘発 ジアゼパムの方が効果発現は速い。(いずれも<1分) ミダゾラムの方が循環動態へ与える影響は少ない*。持続静注にそのまま移行できる。
フェニトイン (PHT) (フォスフェニトイン) (fos PHT)	20 µg/ml前後の高濃度になると非線形代謝となり副作用が出現しやすい。低アルブミン血症時、腎障害時に要注意**。 心伝導系副作用あり、心電図・血圧モニター下が安全。 30-50 mg/分より遅い滴下速度を心がける。 フェニトインは血管痛、静脈炎を起こしえるので貴重な静脈ルートの破たんにご注意 コカイン、テオフィリンなどによる発作を悪化させる
フェノバルビタール (PB)	呼吸抑制、血圧低下
プロポフォール バルビツレート系 チオペンタール チアミラール	呼吸抑制、血圧低下 (特にバルビツレート系)。 (チオペンタールとプロポフォールではチオペンタールの方の効果が高かった)

fos PHT は PHT のプロドラッグ (分子量は後者の 1.5 倍)。静脈炎の副作用は少なく、静注速度は PHT の 3 倍程度まで可能だが、血行動態への影響は PHT と同様であると報告されている。

\*Kumar A, Bleck TP: Intravenous midazolam for the treatment of refractory status epilepticus. Crit Care Med 1992; 20: 483-488

\*\*補正式として下記のようなものも知られているが、実際の濃度と乖離する例もあるのであくまで参考程度に用いる。

補正濃度 (参考)

=実測値/[a×アルブミン濃度 (g/dl) + 0.1]

a=0.2 (低アルブミン時), 0.1 (腎不全時: Ccr<10 mL/min)

(宇佐美清英, 池田昭夫. 高齢者のけいれん. 救急・集中医療 2013; 25: 1262-1269<sup>37)</sup> の表 2 を改変引用)

の急激な変化による脳組織や全身への悪影響、誤嚥性肺炎のリスクが高齢者にとっては重要と考えられ、現状では患者の ADL、内科的合併症、脳血管予備能、発作持続により予想される脳神経細胞障害の程度を含めて、個々の症例で慎重に適応を判断せざるを得ないであろう。今後のエビデンスの蓄積が待たれる。

## 慢性期の内科的治療と外科的治療の検討について

2014 年、ILAE によって臨床上の新たなてんかんの運用上の定義が提案された。そこでは、現行のように慢性で反復性の発作 (=24 時間以上の間隔で 2 回以上の発作) の場合にてんかんと診断するわけではなく、1 回の発作後に少なくとも 60% 以上の確率で再発が予想される持続的な病態もてんかんと診断してよいと

している<sup>1)</sup>。高齢者のてんかん発作に当てはめて考えると、これが再発しやすい (66~90%)<sup>53)~57)</sup> ことを踏まえれば、発作の診断が確実であれば初回発作後から抗てんかん薬を開始して発作抑制を試みるのは妥当であり<sup>58)</sup>、それは、少量の抗てんかん薬で十分達成されることが多い<sup>59)</sup>。実際にわが国の報告では 1 年以上経過観察している患者の 77.8% が少量の抗てんかん薬単剤投与で発作の抑制は可能であった<sup>18)</sup>。なお、前述した急性症候性発作の原因となる電解質異常などの代謝障害や投与薬剤が発作閾値を低下させる時があるので、採血の施行や、他科処方薬の薬剤変更にも注意を払い、併診科と協力することが重要である。抗てんかん薬の怠薬による発作出現を予防するには、定期的な血中濃度のチェックや、同居家族や介護者による服薬アドヒアランスの確認も重要である。

具体的な薬剤の選択について日本神経学会の「てん



かん治療ガイドライン 2010<sup>2)</sup>では、

高齢者の多数を占める「部分発作」に対しては、

①合併症のない場合：CBZ, LTG, LEV, GBP の順に推奨される。

②合併症がある場合：LEV, LTG, GBP の順に推奨される。

また、合併症のない高齢者の「全般てんかん」に対しては、

LTG, VPA, LEV, TPM の順に推奨される。

としている。上記の新薬のうち LTG は 2014 年 8 月より、LEV は 2015 年 2 月から単剤投与が可能となった。GBP や TPM は他剤併用での使用が可能である。

新規薬と既存薬の効果について RCT (randomized controlled trial) での比較研究がある。60 歳以上の高齢者を最終的に対象とした Rowan らによる臨床研究 (GBP 1,500 mg/日, LTG 150 mg/日, CBZ 600 mg/日) では、発作抑制率に差はないものの、継続率は CBZ が最も低かった<sup>60)</sup>。他にも、高齢者において LTG と CBZ を比較した試験では LTG 100 mg/日と CBZ (一つの試験は徐放製剤を使っている) 400 mg/日で発作の抑制率に差はないが、継続率は CBZ の方が低かった<sup>61)62)</sup>。なお、これらの試験では CBZ の 1 日服薬量が本邦の高齢者に対する一般的使用量よりやや多い (中央値あるいは平均値が 400~600 mg) ことに注意を要する。SANAD 試験 [CBZ, GBP, LTG, オクスカルバゼピン (OXC), TPM] では、治療継続率は LTG が最も優れており、12 カ月の発作抑制効果は CBZ が最も優れ、特に GBP との差は有意であった<sup>63)</sup>。さらに QALY (quality adjusted life year: 質調整生存年) を考慮すると LTG は CBZ より臨床的に優れていた。新規発症てんかんに対して部分発作、全般発作も含めて LEV の効果を既存薬と比較した KOMET 試験 (LEV, CBZ 徐放製剤, VPA 除放製剤) では発作抑制率、継続率において LEV の優位性は示されなかった<sup>64)</sup>。なお、部分・全般発作に対して、LTG と LEV の単剤療法を比較した LaLiMo 試験 (LEV 2,000 mg/日, LTG 200 mg/日を基本に量を調節) では両者の発作抑制効果、継続率に差はなかった<sup>65)</sup>。

以上、新規薬について特徴をまとめると、高齢者にとっては、継続率において新規薬が優れる可能性があ

る。また、一般的に新規薬のうちで GBP は CBZ より効果が低いといえるが、一方、既存薬と比較し発作抑制率が高いことを証明した報告は現段階で存在しない。これらに加え、総じて新薬は既存薬よりも高価であるが、様々な合併症とともに多剤服薬が多い高齢者にとって、新規薬は既存薬に比して副作用や他剤との相互作用が少ないことは利点となるので、上記ガイドラインの推奨も参考にしながら当該患者の全身状態や予想される内科的・社会的耐用性を鑑みて内服薬を選択することが望ましい。各種抗てんかん薬と高齢者で注意する点<sup>66)</sup>について表 4 にまとめた。

65 歳以上のてんかん患者を主な対象とした外科治療のエビデンスは現在存在しない。一般的にてんかん外科の手術適応は、2~3 種類の抗てんかん薬による薬剤治療がなされても本人に支障を来す発作が抑制されない (月 1 回以上支障を来す発作があることが目安である) 状態が 2 年以上持続することが基準となる<sup>67)</sup>。高齢者のてんかん発作は少量の内服薬を含む内科的治療が奏功しやすく、また手術侵襲に不向きな例も多い。しかしながら、「年齢のみで手術適応外になることはない」ため<sup>58)</sup>、診断の确实性の確認、それに基づく適切な薬剤の選択をもってしても難治に経過する例では、治療法の一選択肢としててんかん外科を念頭におく。

また、てんかんという疾患に関連する社会的問題の理解が必要である。高齢者の中にはてんかんに対する誤解・偏見もあって、診断に対して拒否的、悲観的な反応を示し、精神的負担となり治療が軌道に乗らない患者もあり病状説明には個別の状況に応じた丁寧な対応と心理的なサポートが肝要である。

## おわりに

高齢者てんかん全般について日本の現状を概説した。本稿が高齢者診療に関わる医療関係者の日々の診療の一助となれば幸いである。

利益相反

本学会の投稿規定に則り、以下の COI 状態を記します。

講演料：池田昭夫 (大塚製薬, UCB ジャパン)

寄附講座：池田昭夫 (京都大学大学院医学研究科で

表4 抗てんかん薬（内服薬）の特徴と高齢者に用いるときの注意事項

	有効な発作型と症候群	利点	注意点, 副作用	コメント
既存薬				
フェノバルビタール (PB) 8.5 円/100 mg	GTC, PS	広域スペクトラム. 1日1回投与でよい. 安価.	鎮静. アレルギー反応. 認知障害. 行動障害. 骨量減少.	
フェニトイン (PHT) 12.7 円/100 mg	GTC, PS	過去に幅広く使用され. 豊富な使用経験あり.	鎮静. アレルギー反応. 高濃度で非線形薬物代謝になることに注意. 酵素誘導. 骨量減少. 心伝導系障害.	高齢者では 3 mg/kg が推奨される. 投与調節は 10% 以下の量で変更が望ましい. タンパク結合率が高い (約 90%).
カルバマゼピン (CBZ) 7.6 円/100 mg	GTC, PS	安価.	アレルギー反応. 自己酵素誘導. SIADH. 骨量減少. 心伝導系障害.	加齢によりクリアランスが 20-40% 低下. 欠神・ミオクロニー発作を増悪させる.
バルプロ酸 (VPA) 18.4 円/200 mg	GTC, PS, Ab, My, WS, LGS	広域スペクトラム. 急速に維持量に到達できる. 気分安定化作用.	振戦. 体重増加. 酵素阻害. パーキンソニズム. 骨量減少.	タンパク結合率が高い (約 90% 以上).
ゾニサミド* (ZNS) 32.2 円/100 mg	GTC, PS, My, WS, LGS	広域スペクトラム. 1日1回投与でよい. 薬物相互作用は少ない.	体重減少. 徐々に増量必要. アレルギー性の皮疹. 鎮静. 腎臓結石. 精神症状. 行動障害.	高齢者のデータは少ない.
新薬 (全体として薬剤の相互作用が少ない.)				
ラモトリギン (LTG) 102.3 円/25 mg	GTC, PS, My, WS, LGS	広域スペクトラム. 抗うつ作用あり.	徐々に増量必要. 用量依存性の皮疹 (2 か月以内が多い.). 不眠.	従来薬との相互作用注意 (表 2 参照.).
ガバペンチン (GBP) 40.4 円/200 mg	GTC, PS	アレルギー反応が少ない.	鎮静. ふらつき. 体重増加. ミオクロノス.	腎障害でクリアランス低下. 欠神・ミオクロニー発作を増悪させる.
トピラマート (TPM) 105.6 円/50 mg	GTC, PS, My, WS, LGS	広域スペクトラム.	体重減少. 徐々に増量必要. 認知・精神症状. 腎臓結石.	PHT との併用で PHT の血中濃度が上昇することあり.
レベチラセタム (LEV) 145.5 円/250 mg	PS	アレルギー反応が少ない. 維持量に早く到達できる.	鎮静. 行動障害.	腎障害でクリアランス低下.

すべての抗てんかん薬は程度の差はあれ傾眠, ふらつき, 認知障害を来しうることに注意.

薬価は 2015 年 1 月現在における各薬剤の標準的剤型のものである. 患者により用量が異なるのであくまで参考程度である.

\*ZNS は本邦では 1989 年の発売であるが, 海外での発売は 2000 年以降である.

GTC: 全般強直間代発作, PS: 部分発作, Ab: 欠神発作, My: ミオクロニー発作, WS: West 症候群, LGS: Lennox-Gastaut 症候群

(池田昭夫. 高齢者てんかんに対する診断・治療ガイドライン. てんかん研究 2011; 28: 509-514<sup>58)</sup>, Brodie MJ, Elder AT, Kwan P. Epilepsy in later life. The Lancet Neurology 2009; 8: 1019-1030<sup>66)</sup> を参考に作成)

んかん・運動異常生理学講座は, 大塚製薬, グラクソ スミスクライン, 日本光電, UCB ジャパンの寄付金にて支援されている.)

## 文献

1) Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al: ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014; 55:

475-482.

2) 「てんかん治療ガイドライン」作成委員会編: てんかん治療ガイドライン 2010 第 1 版, 2010.

3) Olafsson E, Ludvigsson P, Gudmundsson G, Hesdorffer D, Kjartansson O, Hauser WA: Incidence of unprovoked seizures and epilepsy in Iceland and assessment of the epilepsy syndrome classification: a prospective study. *The Lancet Neurology* 2005; 4: 627-634.

4) Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT: Incidence of

- epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia* 1993; 34: 453-468.
- 5) 重藤寛史：高齢発症てんかん—疫学的事項. *神経治療学* 2012; 29: 463-465.
  - 6) 宇佐美清英, 池田昭夫：高齢発症てんかんの治療. *神経治療学* 2012; 29: 467-470.
  - 7) Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1981; 22: 489-501.
  - 8) Boggs JG: Seizures and epilepsy in the elderly patient: Etiology, clinical presentation, and diagnosis. In: UpToDate, Pedley TA, Schumaker KE (eds), 2014.
  - 9) 平野照之：高齢者脳卒中後てんかんの治療. *神経治療学* 2012; 29: 474-479.
  - 10) Burn J, Dennis M, Bamford J, Sandercock P, Wade D, Warlow C: Epileptic seizures after a first stroke: the Oxfordshire Community Stroke Project. *Bmj* 1997; 315: 1582-1587.
  - 11) Li X, Breteler MM, de Bruyne MC, Meinardi H, Hauser WA, Hofman A: Vascular determinants of epilepsy: the Rotterdam Study. *Epilepsia* 1997; 38: 1216-1220.
  - 12) Bladin CF, Alexandrov AV, Bellavance A, Bornstein N, Chambers B, Cote R, et al.: Seizures after stroke: a prospective multicenter study. *Arch Neurol* 2000; 57: 1617-1622.
  - 13) Baumann CR, Schuknecht B, Lo Russo G, Cossu M, Citterio A, Andermann F, et al.: Seizure outcome after resection of cavernous malformations is better when surrounding hemosiderin-stained brain also is removed. *Epilepsia* 2006; 47: 563-566.
  - 14) Hesdorffer DC, Hauser WA, Annegers JF, Kokmen E, Rocca WA: Dementia and adult-onset unprovoked seizures. *Neurology* 1996; 46: 727-730.
  - 15) Hauser WA, Morris ML, Heston LL, Anderson VE: Seizures and myoclonus in patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 1986; 36: 1226-1230.
  - 16) Thomas J, Grabowski J: Clinical manifestations and diagnosis of Alzheimer disease. In: UpToDate, 2014.
  - 17) Mendez M, Lim G: Seizures in elderly patients with dementia: epidemiology and management. *Drugs Aging* 2003; 20: 791-803.
  - 18) Tanaka A, Akamatsu N, Shouzaki T, Toyota T, Yamano M, Nakagawa M, et al.: Clinical characteristics and treatment responses in new-onset epilepsy in the elderly. *Seizure* 2013; 22: 772-775.
  - 19) Loddenkemper T, Kotagal P: Lateralizing signs during seizures in focal epilepsy. *Epilepsy Behav* 2005; 7: 1-17.
  - 20) Theodore WH: The postictal state: effects of age and underlying brain dysfunction. *Epilepsy Behav* 2010; 19: 118-120.
  - 21) Krumholz A, Wiebe S, Gronseth G, Shinnar S, Levisohn P, Ting T, et al.: Practice Parameter: evaluating an apparent unprovoked first seizure in adults (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 2007; 69: 1996-2007.
  - 22) 宇佐美清英, 池田昭夫：脳波検査からわかる脳の病態と疾患—脳波は局在情報を有する「機能」検索のgold standard. *日本精神科病院協会雑誌* 2013; 32: 119-128.
  - 23) Mitsueda-Ono T, Ikeda A, Inouchi M, Takaya S, Matsumoto R, Hanakawa T, et al.: Amygdalar enlargement in patients with temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82: 652-657.
  - 24) Lv RJ, Sun ZR, Cui T, Guan HZ, Ren HT, Shao XQ: Temporal lobe epilepsy with amygdala enlargement: a subtype of temporal lobe epilepsy. *BMC Neurol* 2014; 14: 194.
  - 25) Lancaster E, Dalmau J: Neuronal autoantigens—pathogenesis, associated disorders and antibody testing. *Nat Rev Neurol* 2012; 8: 380-390.
  - 26) Toledano M, Britton JW, McKeon A, Shin C, Lennon VA, Quek AM, et al.: Utility of an immunotherapy trial in evaluating patients with presumed autoimmune epilepsy. *Neurology* 2014; 82: 1578-1586.
  - 27) Butler CR, Zeman AZ: Recent insights into the impairment of memory in epilepsy: transient epileptic amnesia, accelerated long-term forgetting and remote memory impairment. *Brain* 2008; 131: 2243-2263.
  - 28) 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* 1998; 64: 435-443.
  - 29) Bartsch T, Butler C: Transient amnesic syndromes. *Nat Rev Neurol* 2013; 9: 86-97.
  - 30) Palmieri AL, Gloor P, Jones-Gotman M: Pure amnesic seizures in temporal lobe epilepsy. Definition, clinical symptomatology and functional anatomical considerations. *Brain* 1992; 115 (Pt 3): 749-769.
  - 31) Bridgman PA, Malamut BL, Sperling MR, Saykin AJ, O'Connor MJ: Memory during subclinical hippocampal seizures. *Neurology* 1989; 39: 853-856.
  - 32) Lee BI, Lee BC, Hwang YM, Sohn YH, Jung JW, Park

- SC, et al: Prolonged ictal amnesia with transient focal abnormalities on magnetic resonance imaging. *Epilepsia* 1992; 33: 1042-1046.
- 33) Butler CR, Bhaduri A, Acosta-Cabronero J, Nestor PJ, Kapur N, Graham KS, et al: Transient epileptic amnesia: regional brain atrophy and its relationship to memory deficits. *Brain* 2009; 132: 357-368.
- 34) Butler CR, Graham KS, Hodges JR, Kapur N, Wardlaw JM, Zeman AZ: The syndrome of transient epileptic amnesia. *Ann Neurol* 2007; 61: 587-598.
- 35) 佐藤岳史, 池田昭夫, 柴崎 浩: 症候と治療, てんかん. 脳神経外科診療指針(橋本信夫編), 中外医学社, 東京, 2002, p20-33.
- 36) DeLorenzo RJ, Hauser WA, Towne AR, Boggs JG, Pellock JM, Penberthy L, et al: A prospective, population-based epidemiologic study of status epilepticus in Richmond, Virginia. *Neurology* 1996; 46: 1029-1035.
- 37) 宇佐美清英, 池田昭夫: 高齢者のけいれん. 救急・集中医療 2013; 25: 1262-1269.
- 38) 音成龍司: 高齢発症のてんかん重積状態. 神経治療学 2012; 29: 470-474.
- 39) Waterhouse EJ, DeLorenzo RJ: Status epilepticus in older patients: epidemiology and treatment options. *Drugs Aging* 2001; 18: 133-142.
- 40) Fattouch J, Di Bonaventura C, Casciato S, Bonini F, Petrucci S, Lapenta L, et al: Intravenous Levetiracetam as first-line treatment of status epilepticus in the elderly. *Acta neurologica Scandinavica* 2010; 121: 418-421.
- 41) Cheng S: Non-convulsive status epilepticus in the elderly. *Epileptic Disord* 2014; 16: 385-394.
- 42) Celesia GG: Modern concepts of status epilepticus. *Jama* 1976; 235: 1571-1574.
- 43) Dunne JW, Summers QA, Stewart-Wynne EG: Non-convulsive status epilepticus: a prospective study in an adult general hospital. *Q J Med* 1987; 62: 117-126.
- 44) Bottaro FJ, Martinez OA, Pardal MM, Bruetman JE, Reisin RC: Nonconvulsive status epilepticus in the elderly: a case-control study. *Epilepsia* 2007; 48: 966-972.
- 45) Fernandez-Torre JL, Rebollo M: Typical absence status epilepticus as late presentation of idiopathic generalised epilepsy in an elderly patient. *Seizure* 2009; 18: 82-83.
- 46) Fernandez-Torre JL: De novo absence status of late onset following withdrawal of lorazepam: a case report. *Seizure* 2001; 10: 433-437.
- 47) Thomas P, Beaumanoir A, Genton P, Dolisi C, Chatel M: 'De novo' absence status of late onset: report of 11 cases. *Neurology* 1992; 42: 104-110.
- 48) Walker M, Cross H, Smith S, Young C, Aicardi J, Appleton R, et al: Nonconvulsive status epilepticus: Epilepsy Research Foundation workshop reports. *Epileptic Disord* 2005; 7: 253-296.
- 49) Young GB, Jordan KG, Doig GS: An assessment of nonconvulsive seizures in the intensive care unit using continuous EEG monitoring: an investigation of variables associated with mortality. *Neurology* 1996; 47: 83-89.
- 50) 吉村 元, 高野 真, 川本未知, 別府美奈子, 尾原信行, 小林潤也ほか: 救急現場におけるてんかん重積状態の臨床的特徴～非痙攣性てんかん重積状態 nonconvulsive status epilepticus の重要性について～. 臨床神経 2008; 48: 242-248.
- 51) Ferguson M, Bianchi MT, Sutter R, Rosenthal ES, Cash SS, Kaplan PW, et al: Calculating the risk benefit equation for aggressive treatment of non-convulsive status epilepticus. *Neurocrit Care* 2013; 18: 216-227.
- 52) Litt B, Wityk RJ, Hertz SH, Mullen PD, Weiss H, Ryan DD, et al: Nonconvulsive status epilepticus in the critically ill elderly. *Epilepsia* 1998; 39: 1194-1202.
- 53) So EL, Annegers JF, Hauser WA, O'Brien PC, Whisnant JP: Population-based study of seizure disorders after cerebral infarction. *Neurology* 1996; 46: 350-355.
- 54) Heuts-van Raak L, Lodder J, Kessels F: Late seizures following a first symptomatic brain infarct are related to large infarcts involving the posterior area around the lateral sulcus. *Seizure* 1996; 5: 185-194.
- 55) Luhdorf K, Jensen LK, Plesner AM: Etiology of seizures in the elderly. *Epilepsia* 1986; 27: 458-463.
- 56) Sung CY, Chu NS: Epileptic seizures in thrombotic stroke. *J Neurol* 1990; 237: 166-170.
- 57) Paolucci S, Silvestri G, Lubich S, Pratesi L, Traballese M, Gigli GL: Poststroke late seizures and their role in rehabilitation of inpatients. *Epilepsia* 1997; 38: 266-270.
- 58) 池田昭夫, 日本てんかん学会ガイドライン作成委員会(藤原建樹, 池田昭夫, 井上有史, 亀山茂樹, 須貝研司): 高齢者てんかんに対する診断・治療ガイドライン. てんかん研究 2011; 28: 509-514.
- 59) Cameron H, Macphee GJ: Anticonvulsant therapy in the elderly—a need for placebo controlled trials. *Epilepsy Res* 1995; 21: 149-157.
- 60) Rowan AJ, Ramsay RE, Collins JF, Pryor F, Boardman KD, Uthman BM, et al: New onset geriatric epilepsy: a randomized study of gabapentin, lamotrigine, and carbamazepine. *Neurology* 2005; 64: 1868-1873.
- 61) Saetre E, Perucca E, Isojarvi J, Gjerstad L: An interna-

- tional multicenter randomized double-blind controlled trial of lamotrigine and sustained-release carbamazepine in the treatment of newly diagnosed epilepsy in the elderly. *Epilepsia* 2007; 48: 1292–1302.
- 62) Brodie MJ, Overstall PW, Giorgi L: Multicentre, double-blind, randomised comparison between lamotrigine and carbamazepine in elderly patients with newly diagnosed epilepsy. The UK Lamotrigine Elderly Study Group. *Epilepsy Res* 1999; 37: 81–87.
- 63) Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, Appleton R, Baker GA, Chadwick DW, et al: The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 1016–1026.
- 64) Trinka E, Marson AG, Van Paesschen W, Kalviainen R, Marovac J, Duncan B, et al: KOMET: an unblinded, randomised, two parallel-group, stratified trial comparing the effectiveness of levetiracetam with controlled-release carbamazepine and extended-release sodium valproate as monotherapy in patients with newly diagnosed epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84: 1138–1147.
- 65) Rosenow F, Schade-Brittinger C, Burchardi N, Bauer S, Klein KM, Weber Y, et al: The LaLiMo Trial: lamotrigine compared with levetiracetam in the initial 26 weeks of monotherapy for focal and generalised epilepsy—an open-label, prospective, randomised controlled multicenter study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83: 1093–1098.
- 66) Brodie MJ, Elder AT, Kwan P: Epilepsy in later life. *The Lancet Neurology* 2009; 8: 1019–1030.
- 67) 三原忠紘, 日本てんかん学会ガイドライン作成委員会: てんかん外科の適応に関する指針. *てんかん研究* 2008; 26: 114–118.
-