

レビー小体病にてんかんを合併した4例

高松赤十字病院 神経内科¹⁾, 慶應義塾大学病院 精神・神経科²⁾

峯 秀樹¹⁾, 荒木みどり¹⁾, 武井 茂樹²⁾

要 旨

レビー小体型認知症とてんかんを合併した3例, 同じくレビー小体病であるパーキンソン病にてんかんを合併した1例, 計4例を経験したので報告する. 症例1は78歳, 男性. 前医で認知症の診断あり. 意識障害と不随意運動で受診し, てんかんと診断. DAT スキャンで線条体の集積低下あり, レビー小体型認知症と診断した. 症例2は71歳, 男性. 側頭葉てんかんで加療中, すくみ足で紹介され, レビー小体型認知症と診断した. 症例3は86歳, 女性. もの忘れあり, 意識障害で受診. 痙攣を生じ, 側頭葉てんかんと診断. 幻視あり, レビー小体型認知症と診断した. 症例4は83歳, 女性. パーキンソン病で加療中. 6週前に痙攣あり, 近医でゾニサミド処方. その後も痙攣あり, 当院に紹介. ペランパネルを追加し, 発作は消失. 振戦が軽減し, 食事が円滑に行えるようになり, 退院した. レビー小体病にてんかんを合併した4例を経験し, 両疾患の関連が示唆された.

キーワード

レビー小体病, レビー小体型認知症, パーキンソン病, てんかん

はじめに

アルツハイマー型認知症 (AD) とてんかんと関連については多くの報告があり¹⁾⁻⁴⁾, AD 患者ではてんかんの合併頻度が高く¹⁾, またてんかん発作が認知機能の低下をまねくこと²⁾が知られている.

今回, レビー小体型認知症 (DLB) 患者にてんかんを合併した3例, 同じくレビー小体病であるパーキンソン病 (PD) にてんかんを合併した1例, 計4例を経験したので報告する.

症 例

症例1 (表1)

【患者】78歳, 男性

【主訴】意識障害, 左上肢の不随意運動

【家族歴】特記事項なし (てんかんなし)

【既往歴】39歳腰椎椎間板ヘルニア手術, 78歳頸髄症手術

【現病歴】前医にて認知症で加療中. 6月前, 3月前に一過性の意識障害発作 (不随意運動なし)

があり, 原因ははっきりしなかったものの, 症状は改善していた. 今回, 意識障害, 歩行障害があり, 救急外来を受診した.

【入院時身体所見】

一般理学的所見; 血圧: 190/90mmHg, 体温: 38.4℃, 呼吸音: 清, ラ音 (-), 腹部: 平坦, 軟, 圧痛なし

神経学的所見; 意識: 清明 (来院時), 時に指示が通らない, 上肢: 左上肢不随意運動 (左手でシーツをめくるような動作あり)

【検査所見】血液検査でCRPは14.87mg/dlと高値. 長谷川式簡易知能スケール (HDS-R) は20点と低下していた. 脳波では右側頭中部~中心部に棘波および棘・徐波複合を認めた (図1). 胸部CTでは右肺下葉に浸潤影を認めた. 脳MRIでは脳萎縮のみで急性期病変を認めなかった (図2). DAT スキャンでは線条体の集積低下を認めた (図3).

【経過】持続時間が数分以内の繰り返す意識減損発作, 左上肢の運動発作があり, 脳波で右側頭中部~中心部に棘波および棘・徐波複合があり, 側

表1 当院で経験した DLB とてんかんの合併例

症例	性別	DLB 発症年齢 (歳)	HDS-R (点)	DLB の 症状	DAT スキャン	DLB の 加療	てんかんの 型	てんかん 発症年齢 (歳)	てんかんの 加療	てんかん 経過
1	男	77	20	認知機能の変動 意識障害	集積低下	ドネペジル 塩酸塩	右側頭葉 ～前頭葉 てんかん 複雑部分 発作	78	レベチラ セタム	軽快
2	男	71	21	認知機能の変動 集中力低下 パーキンソニズム レム睡眠行動障害	集積低下	ドネペジル 塩酸塩	右側頭葉 てんかん 複雑部分 発作	61	カルバマ ゼピン ↓ レベチラ セタム ラコサミド 併用	軽快
3	女	86	9	認知機能の変動 意識障害 幻視 パーキンソニズム	未検	なし	左側頭葉 てんかん 二次性 全般化	87	カルバマ ゼピン	軽快

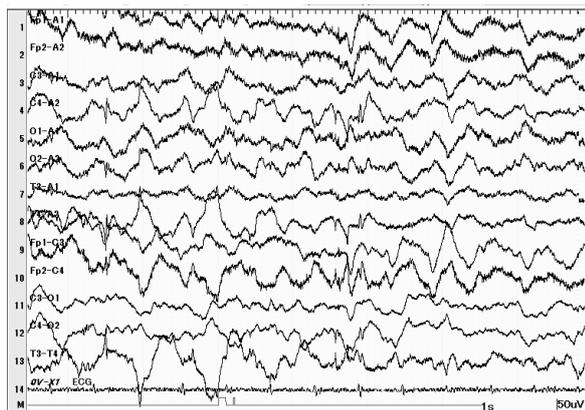


図1 症例1の脳波：右側頭中部 (T4) ～中心部 (C4) に棘波と棘・徐波複合を認める。

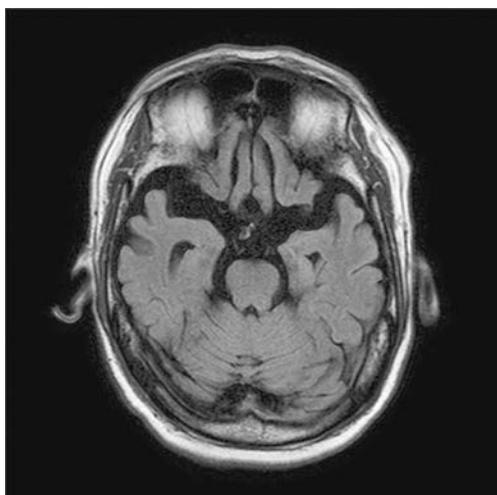


図2 症例1の脳 MRI (FLAIR 像)：特に急性期病変なし。

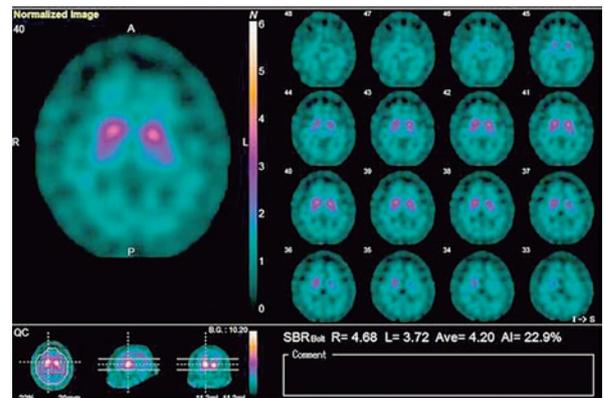


図3 症例1の DAT スキャン：両線条体の集積低下を認める。

頭葉～前頭葉てんかんと診断し、レベチラセタムを投与した。その後、発作は消失し、脳波上も異常波は消失した。

近医で加療中の認知症については認知機能に変動があり、HDS-R20点と低下しており、DAT スキャンで線条体の集積低下があり、DLB と診断し、ドネペジル塩酸塩を投与した。

症例2 (表1)

【患者】71歳, 男性

【主訴】すくみ足, 寝言, 短時間の異常行動

【家族歴】特記事項なし (てんかんなし)

【既往歴】特記事項なし

【現病歴】短時間の異常行動があり, 前医を受診

し、脳波で棘波あり、右側頭葉てんかんによる異常行動としてカルバマゼピンを投与された。その後も寝言やすくみ足などの多彩な症状があり、当院に紹介された。

【身体所見】

一般理学的所見；血圧：120/74mmHg，呼吸音：清，ラ音（-），腹部：平坦，軟，圧痛なし
神経学的所見；意識：清明，上下肢：明らかな麻痺なし

【検査所見】血液検査では特に異常なし。HDS-R21点と低下傾向がみられた。脳波では右側頭中部に棘波および棘・徐波複合を認めた。脳MRIで右海馬が左側に比べて軽度萎縮していたが、急性期病変は認めなかった。DAT スキャンでは線条体の集積低下を認めた。

【経過】HDS-R21点であり、認知機能の変動、集中力低下、レム睡眠行動障害があり、DAT スキャンで線条体の集積低下があり、DLBと診断し、ドネペジル塩酸塩を開始した。

前医でのてんかん加療は継続していた。約4年後、口部自動症を伴う意識減損発作が約10分あり、複雑部分発作と考えられた。カルバマゼピン投与で便秘の訴えもあったことからレベチラセタムに変更した。その後約1年は安定していたが、夜勤の仕事を始めたところ、複雑部分発作の症状があり、ラコサミドを併用した。以後、発作はなく、安定している。

症例3（表1）

【患者】86歳，女性

【主訴】もの忘れ，徘徊，意識障害

【家族歴】特記事項なし（てんかんなし）

【既往歴】82歳慢性硬膜下血腫，不安神経症

【現病歴】約1年前からもの忘れがあり，反応が鈍くなることがあり，前日に徘徊があり，家人に連れられて受診した。

【身体所見】

一般理学的所見；血圧：132/74mmHg，呼吸音：清，ラ音（-），腹部：平坦，軟，圧痛なし
神経学的所見；意識：清明，上下肢：明らかな麻痺なし

【検査所見】血液検査では特に異常なし。HDS-R9点と低下していた。脳MRIでは両側慢性硬膜下水腫があり、海馬の萎縮を認めたが、急性期病変は認めなかった。脳血流シンチでは両側頭頂葉と内側側頭葉の血流低下があり、加えて後頭葉の

血流低下も認めた。

【経過】HDS-R9点と低下があり、海馬の萎縮と脳血流シンチの所見などからADと診断し、加療していた。約半年後に一過性の意識障害で救急外来を受診したが、すぐに症状は改善し、帰宅した。10日後に意識障害が再発した。入院中に全般性間代発作を認め、脳波で左側頭中部に突発波を認め、それによる二次性全般化と診断し、カルバマゼピンを投与した。

認知機能の変動、一過性の意識障害、集中力低下、幻視、パーキンソニズムがあり、脳血流シンチで後頭葉の血流低下があり、DLBと最終診断した。

症例4

【患者】83歳，女性

【主訴】手指振戦，歩行障害，痙攣発作

【家族歴】特記事項なし（てんかんなし）

【既往歴】右骨盤骨折（82歳），網膜色素変性症，慢性腎不全

【現病歴】64歳の時に手指振戦があり，大学病院でPDと診断され，以後L-DOPA等で加療されていた。83歳頃から時に上肢のピクツキを生じるようになり，その5ヵ月後に痙攣発作を生じ，前医でてんかんと診断され，ゾニサミドを投与された。その1月後に痙攣発作が2回あり，当院に紹介され，入院した。

【入院時身体所見】

一般理学的所見；血圧：120/70mmHg，呼吸音：清，ラ音（-），腹部：平坦，軟，圧痛なし
神経学的所見；意識：清明，両上肢：手指振戦あり，固縮：あり

【検査所見】血液検査ではBUN25.8mg/dl，Cre2.62mg/dlと腎障害を認めた。脳波では明らかな突発波は認めなかった。脳CTでは右小脳半球に小さな陳旧性脳梗塞を認めたが急性期病変は認めなかった。DAT スキャンでは線条体の集積低下を認めた。

【経過】PDについてはL-DOPA等を継続投与した。てんかんに関しては脳波では明らかな突発波は指摘できなかったが，ペランパネルを併用した。発作はその後消失し，振戦が軽減し，食事が円滑に行えるようになり，退院した。

考 察

てんかんは乳幼児から高齢者まで幅広い年齢で

発症するが、乳幼児期での発病が多く、成人になるにつれて減少し、60歳を超えると再び増加することが知られている⁵⁾。高齢者てんかんの原因としては脳血管障害、認知症、外傷などがある⁶⁾。脳血管障害や外傷などの器質的疾患によるてんかんの場合には既往歴や画像所見により類推することが可能であるが、認知症によるてんかんでは画像所見が非特異的であることが多く、診断を困難にしている。また、高齢者てんかんの発作型は複雑部分発作が最も多く、全般発作が少ないことが特徴である⁶⁾。複雑部分発作の症状は意識が徐々に減衰し、指示が通らない、その時の記憶がないといったことから認知症と間違われることも多く、また非痙攣性で転倒も生じないことからてんかんと認識されるのに時間を要し、診断が遅れることも多い。人口の高齢化を迎えた日本⁷⁾において今後てんかん患者の増加が懸念されるため、てんかんの症状を意識した問診、自動症などの症状について詳細な病歴聴取を行うことが重要である。

ADとてんかんの発症との関連については多くの報告がある。AD患者ではてんかんの合併頻度が高く¹⁾、またADのトランスジェニックマウスであるhAPPではてんかん発作を生じる³⁾。一方てんかんが認知機能の低下をまねくことも報告されており²⁾、両疾患が相互に発症や進行に関与されているのではないかと考えられている。今回、ADと同じ脳の変性疾患の一つであるレビー小体病にてんかんを合併した4例を経験し、その発症への関与が示唆された。レビー小体病は特殊な蛋白質であるレビー小体が中枢神経や末梢自律神経系を中心に沈着し、神経の変性や脱落を生じて、それに伴う種々の障害をもたらす疾患である。レビー小体が、中脳黒質を中心に沈着しパーキンソニズムを生じるのがPDであり、大脳皮質に広範に出現し、認知障害をきたすのがDLBである。DLBは症状が多彩であり⁸⁾、診断に苦慮することが多い。

今回の経験例のうちの3例がDLBである(表1)。3例のてんかんの発作型はいずれも側頭葉てんかんの発作を伴うものであった。またDLBとてんかん発症の順番は症例により様々であった。症例1と症例3においては両疾患の診断年齢はほぼ同時であり、約1年DLBが先行していた。一方、症例2については部分てんかんの発症後約10年経過してDLBと診断された。ADに

おいては、まだ認知機能が正常のうちからアミロイド β が脳内に沈着しており、軽度認知障害の段階には海馬の過活動を生じ、てんかん活動の増加がみられると考えられている⁴⁾。DLBにおいても発病以前の認知機能がまだ正常のうちから脳内にレビー小体が沈着し、神経の変性や脱落を介して、てんかん活動の増加がみられていることが考えられ、またてんかん発作によってさらに認知機能の低下を生じると推測される。ADと同様に、DLBとてんかんについてもその発症にそれぞれが相互に関与している可能性がある。

また症例3については海馬の萎縮や脳血流シンチの結果からアルツハイマー病理の併存が示唆され、いわゆるDLB通常型であると考えられた。DLBは発症年齢や初発症状などから純粋型と通常型の2つのタイプに分けられる。純粋型は発症年齢が比較的若く、パーキンソン症状で発症することが多く、記憶障害が初発症状のことが少ない。一方、通常型DLBは高齢発症でもの忘れを初発症状にすることが多く、AD病理を伴っている⁹⁾。このため症例3についてはAD的な要素がてんかんの発症に関与している可能性も示唆される。

DLBとてんかんについては意識障害や夜中の奇声など両疾患に生じうる症状が酷似している。症例1に生じた意識障害については、既往の2回の意識障害については持続時間が比較的長く、特に不随意運動を伴わない反応が乏しい状態が持続しており、DLBに伴う意識レベルの変容の可能性が高いと考えられた。一方今回の意識障害の症状は左手でシーツをめくるような不随意運動とともに開眼したまま反応が鈍くなり、指示が通らないという短時間の発作を繰り返していた。その際に記録した脳波で不随意運動に一致して発作波を認め、てんかんの診断が得られた。また症例2についての夜間の奇声については家人に状況を聴取し、睡眠中のてんかん発作ではなくて、寝言の可能性が高く、レム睡眠行動障害と考えられた。両疾患で生じうる症状については酷似していることもあり、鑑別や診断に苦慮することも多いと考えられるが、家族からの情報を含めた症状の詳細な病歴聴取が肝要であると思われる。可能であればポリソムノグラフィが望まれる。

今回の経験例ではてんかん発作は薬物治療により、いずれも軽快した。最近経験した症例1,2においてはいずれも新規抗てんかん薬で加療し、特

に副作用もなく、効果が得られている。

症例4についてはPDの経過中にてんかんを発症した症例である。抗てんかん薬によってはパーキンソニズムの増悪の懸念もある¹⁰⁾ことからPDにも効果があるゾニサミドが前医で選択されていた。しかしその後も発作があり、当院に紹介された。新規抗てんかん薬であるペランパネルはAMPA受容体拮抗薬であるが、PDへの安全性に問題がないことが報告されている¹¹⁾。今回、ゾニサミドとの併用で使用したところ、てんかんの発作は消失し、PDの振戦も軽減した。特に動作時振戦に著効し、弱視と振戦で自力での食事に不自由を生じていたが、食事が円滑に行えるようになり、退院した。新規抗てんかん薬については安全性や効果について今後の集積が待たれるところである。

おわりに

ADとてんかんとに関連については多くの報告がある。今回DLBやPDなどのレビー小体病にてんかんを合併した4例を経験し、その発症に両疾患の相互関与が示唆された。

●文献

- 1) Amatniek JC, Hauser WA, DelCastillo-Castaneda C, et al: Incidence and Predictors of Seizures in Patients with Alzheimer's Disease. *Epilepsia* 47 (5) : 867-872, 2006.
- 2) Vossel KA, Ranasinghe KG, Beagle AJ, et al: Incidence and impact of subclinical epileptiform activity in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 80 (6) : 858-870, 2016.
- 3) Palop JJ, Chin J, Roberson ED, et al: Aberrant Excitatory Neuronal Activity and Compensatory Remodeling of inhibitory Hippocampal Circuits in Mouse Models of Alzheimer's Disease. *Neuron* 55 (5) : 697-711, 2007.
- 4) Vossel KA, Tartaglia MC, Nygaard HB, et al: Epileptic activity in Alzheimer's disease: causes and clinical relevance. *Lancet Neurol* 16 (4) : 311-322, 2017.
- 5) Anderson VE, Hauser WA, Rich SS: Genetic heterogeneity in the epilepsies. *Adv Neurol* 44 : 59-75, 1986.
- 6) Tanaka A, Akamatsu N, Shouzaki T, et al: Clinical characteristics and treatment responses in new-onset epilepsy in the elderly. *Seizure* 22 : 772-775, 2013.
- 7) 内閣府, 高齢社会白書, <https://www8.cao.go.jp/kourei/whitepaper/index-w.html>
- 8) McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, et al: Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology* 89 (1) : 88-100, 2017.
- 9) Kosaka K: Diffuse Lewy body disease in Japan. *J Neurol* 237 (3) : 197-204, 1990.
- 10) 大野浩太郎, 高江州義和, 瀧田千歌, 他: パルプロ酸長期服用中にパーキンソニズムを呈した1例. *精神科* 25 (1) : 103-107, 2014
- 11) Eggaert K, Squillacote D, Barone P, et al: Safety and Efficacy of Perampanel in Advanced Parkinson's Disease: A Randomized, Placebo-Controlled Study. *Movement Disorders* 25 (7) : 896-905, 2010.