

レビー小体型認知症とてんかんの関連について —当院例での検討—

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

アルツハイマー型認知症 (AD) とてんかんの関連についてはよく知られている。今回、レビー小体型認知症 (DLB) とてんかんの関連について当院例で検討した。当科通院中の 627 例の患者のうち DLB と AD の患者を抽出し、各認知症とてんかんの合併頻度を比較した。また、DLB とてんかんを合併したこれまでの自験例について臨床的な特徴を検討した。DLB は 33 例、AD は 46 例であった。てんかんの合併は DLB で 5 例 (15.2%)、AD で 0 例であり、DLB では AD に比べて有意にてんかんを合併していた ($P < 0.01$)。これまでに経験した DLB の合併例は男 4 例、女 2 例であった。DLB の症状として認知機能の変動 6 例、幻視 4 例、パーキンソニズム 4 例、レム期睡眠行動異常症 2 例で認めた。てんかんの発作型は全例が焦点てんかんであり、焦点意識減損発作 4 例、焦点起始両側強直間代発作 2 例であった。DLB にてんかんを合併する患者が有意に多く存在し、両疾患の関連が示唆された。

キーワード

アルツハイマー型認知症, レビー小体型認知症, てんかん, 焦点意識減損発作, 焦点起始両側強直間代発作

はじめに

アルツハイマー型認知症 (Alzheimer's disease; AD) とてんかんの関連については多くの報告がある¹⁾⁻⁴⁾。AD 患者ではてんかんの合併頻度が高く¹⁾、アミロイドベータ (amyloid beta protein; A β) 沈着がてんかん発作を惹起すること²⁾からてんかん原性を獲得するのではないかと考えられている。また AD 患者ではてんかん発作により、認知機能の低下をまねくことが報告されている³⁾。すなわち、AD とてんかんとは相互に発症や進行に関与していることが推測されている。

AD と同じく認知症であり、変性疾患であるレビー小体型認知症 (dementia with Lewy bodies; DLB) にてんかんを合併した症例を経験したこと⁵⁾から、今回、DLB とてんかんの関

連について当院例で検討した。

対象・方法

- ①当科通院中 (2019 年 6 月 6 日現在) の 627 例の患者のうち DLB と AD の患者を抽出し、各認知症とてんかんの合併頻度を比較した。
- ② DLB とてんかんを合併した 2010 年以降の自験例について、診療録から後方視的に臨床的な特徴を調査した。
有意差検定は χ^2 検定を用いた。

結 果

- ① 627 例中 DLB は 33 例、AD は 46 例であった。DLB は男性 21 例、女性 12 例で、年齢は 55~92 歳で、平均年齢は 79.8 歳であった。AD は男性 21 例、女性 25 例で、年齢は 71~94 歳で、平均年齢は 83.7 歳であった。(表 1) てんかん

表1 当院外来通院中のDLBとAD患者

	DLB	AD
症例数(例)	33	46
性別(例)	男21,女12	男21,女25
年齢(歳)	55~92	71~94
平均年齢(歳)	79.8	83.7

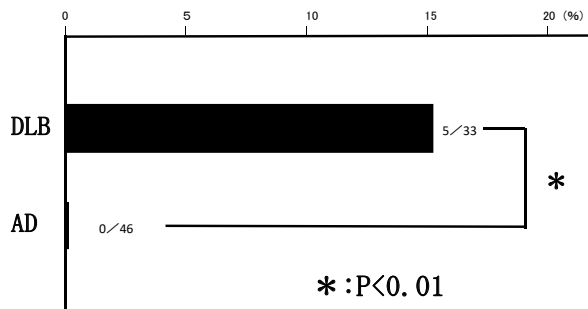


図1 DLBとADにおけるてんかんの合併率

の合併はDLBで5例(15.2%)に認められたが、ADでの合併は0例(0%)であった。(表2) DLBではADに比べて有意にてんかんを合併していた($P < 0.01$) (図1)。

- ② DLBとてんかんを合併した自験例は男4例、女2例、計6例であった。DLBの症状として全例で認知機能の変動があり、幻視4例、パーキンソニズム4例、レム期睡眠行動異常症(REM sleep behavior disorder; RBD)2例で認めた(図2)。ドパミントランスポーター画像(dopamine transporter imaging; DAT スキャン)は施行した5例中4例で線条体の集積が低下していた。6例のてんかんの発作型はいずれも焦点てんかんであり、4例で焦点意識減損発作、2例で焦点起始両側強直間代発作を生じていた。てんかんの加療に1例でカルバマゼピン、5例でレベチラセタムを使用し、発作は軽快した。またDLBとてんかんの発症の順番は症例により様々であった。(表3)

考 察

てんかんは乳幼児期だけではなく、60歳以上の高齢者での発症が多いことが知られている⁶⁾。高齢者てんかんの病因は、特定できないものが過半数を占めているが、特定できたものでは脳血管障害が多く、次いで認知症、炎症性疾患、腫瘍、外傷となっており、認知症が病因の10%を占めている⁷⁾。発作型は焦点てんかんがほとんどであ

表2 各認知症とてんかんの合併について

	DLB	AD
症例数(例)	33	46
てんかん合併数(例)	5	0
頻度(%)	15.2	0

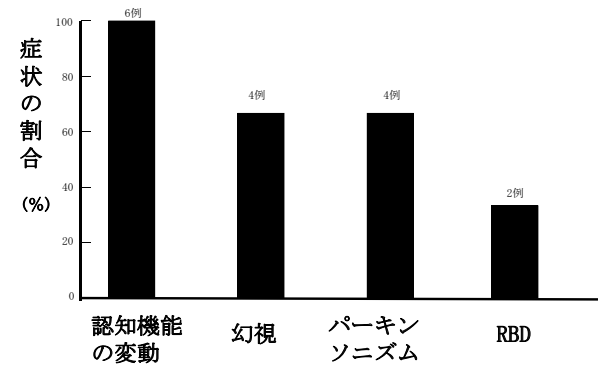


図2 DLBの症状の割合

り⁷⁾、非痙攣性のことが多く、一過性の記憶障害を生じて認知症との鑑別を要することがある。また、脳血管障害や腫瘍や外傷などとは異なり、認知症では画像が非特異的であることが多く、画像からてんかんの合併を推測することは困難である。

高齢化社会を迎え⁸⁾、認知症患者数は増加してきている⁹⁾。DLBは、変動する認知機能障害、パーキンソニズム、幻視、RBD等の症状を特徴とする1995年に提唱された比較的新しい疾患概念である¹⁰⁾。DLB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。症状が多彩で一様でない^{10)~13)}ことが診断を困難にしている。認知機能の変動や幻視、RBDだけではなく、随伴する自律神経障害に伴う起立性低血圧による失神が、てんかんと鑑別を要することがある。DLBでは様々なバイオマーカーの存在が知られている。DAT スキャンでの線条体の集積低下、MIBG 心筋シンチグラフィーでの集積低下、睡眠ポリグラフ検査での筋活動低下を伴わないレム睡眠、脳血流 SPECT/PET での後頭葉の集積低下、脳波での後頭部徐波化、FDG-PET での帯状回島兆候、CT/MRI での内側側頭葉が比較的保たれることなどが診断に活用されている¹²⁾。

認知症とてんかんと関連については、ADとてんかんで多くの報告がある。AD患者ではてんかんの合併頻度が高いことが知られている¹⁾。ま

表3 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)	HDSR (点)	DLB の主な臨床症状	DAT スキャン	DLB の薬物治療	てんかんの型	てんかん発症年齢 (歳)	てんかんの薬物治療	てんかん経過
1	男	77	20	認知機能の変動 パーキンソニズム 意識障害	集積低下	ドネベジ ル塩酸塩	右側頭葉～前 頭葉てんかん 焦点意識減損 発作	78	レベチラセタム	軽快
2	男	71	21	認知機能の変動 パーキンソニズム RBD 集中力低下	集積低下	ドネベジ ル塩酸塩	右側頭葉てん かん 焦点意識減損 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 パーキンソニズム 幻視 意識障害	未検	なし	左側頭葉てん かん 焦点起始両側 強直間代発作	87	カルバマゼピン	軽快
4	男	80	13	認知機能の変動 パーキンソニズム RBD 幻視・尿失禁 繰り返す転倒	集積低下	ドネベジ ル塩酸塩	右頭頂葉てん かん 焦点起始両側 強直間代発作	81	レベチラセタム	軽快
5	男	79	13	認知機能の変動 幻視 尿失禁	集積低下	ドネベジ ル塩酸塩	左側頭葉てん かん 焦点意識減損 発作	83	レベチラセタム	軽快
6	女	78	23	認知機能の変動 幻視 不安	正常	なし	右側頭葉てん かん 焦点意識減損 発作	80	レベチラセタム	軽快

たヒトの変異型アミロイド前駆体蛋白質を過剰発現するトランスジェニックマウスである hAPP では A β の沈着により、大脳皮質と海馬に異常放電を生じ、てんかん発作を生じる²⁾。一方、AD 患者ではてんかん性放電があると、より認知機能の低下を生じることが報告されている³⁾。Vossel らは A β 、タウ蛋白沈着とてんかん性活動、認知機能への影響に関する関連の仮説を立てている¹⁴⁾。AD では、発症以前のまだ認知機能が正常のうちから A β は沈着しており、A β 沈着が進行してくると、軽度認知障害の段階にはタウ蛋白の沈着が関与している海馬の過活動を生じ、てんかん性活動の増加がみられ、また認知機能の障害が進行していくと推測されている。AD とてんかんを合併した患者において、その発症の順番は症例により様々であり、一定していなかった¹⁵⁾。これらのことから、AD とてんかんでは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る。

AD と同じく認知症であり、変性疾患である

DLB にてんかんを合併した 3 症例を経験したこと⁵⁾ から、今回、DLB とてんかんの関連について当院例で検討した。てんかんの合併は DLB では 33 例中 5 例 (15.2%) に認めたが、AD での合併は 0 例 (0%) であり、DLB では AD に比べて有意にてんかんを合併していた ($P < 0.01$)。既にてんかんの関連が報告されている AD 患者にてんかん合併例が存在しなかった理由としては、集団が 46 名と少ないことなどが考えられる。当院のような急性期病院における AD の外来通院患者は軽度から中等度がほとんどであり、そのことが影響している可能性もある。

DLB とてんかんの症状が酷似していることから鑑別に苦慮する症例の報告がある^{16) - 18)}。自験例ではてんかんの診断は、臨床症状とそれに合致する脳波所見、そして抗てんかん薬による症状消失から確定されている。DLB については臨床症状とバイオマーカーである DAT スキャンでの線条体の集積低下などにより診断した。

DLB とてんかんを合併した自験例は男 4 例、

女2例、計6例であった。DLBの症状として全例で認知機能の変動があり、幻視4例、パーキンソニズム4例、RBD2例であった。DLBの中核的特徴を高頻度に認めていた。DAT スキャンは施行した5例中4例(80%)で線条体の集積が低下していた。当院のDLB全体のDAT スキャンの感度は76.3%であり¹⁹⁾、ほぼ同様の感度であった。6例のてんかんの発作型はいずれも焦点てんかんであり、高齢者てんかんの特徴に合致していた。またDLBとてんかんの発症の順番は症例により様々であった。DLBとてんかんの発症年齢の差は-4歳から+10歳である。これはADとてんかんの合併例における発症年齢でみた関係と同様である¹⁵⁾。DLBとてんかんは相互に発症や進行に関与していることが推測される。ADに比べてDLBの方が、てんかんの発症頻度が高いという報告もある²⁰⁾。DLBにおいても発病以前のまだ認知機能が正常のうちから脳内にレビー小体は沈着しており、神経の変性や脱落を介して、てんかん性活動を誘発し、またてんかん発作によって認知機能の低下を生じるのではないかと推測される。

てんかんの加療に1例でカルバマゼピン、5例でレベチラセタムを使用し、発作は軽快した。一般的に高齢者てんかんでは治療反応性が高いことが知られており、77.8%が単剤投与で落ち着いている⁷⁾。また、高齢者では若年者に比べて、初回発作後の再発率が高いことから、初回発作後に抗てんかん薬の投与開始を検討することが多い²¹⁾。高齢者では合併症を持っていることが多く、既に他疾患に対して多剤内服していることも多い。各種抗てんかん薬同士および他剤との間で酵素誘導・抑制作用で血中濃度に相互作用を持つ薬剤もあり²²⁾、薬剤選択には注意が必要である。今回はDLB患者での抗てんかん薬の薬剤選択である。抗てんかん薬の中には認知機能に悪影響を及ぼす薬がある²³⁾。レベチラセタムはAD合併のてんかん患者に使用し、認知機能の改善がみられたという報告²⁴⁾やhAPPマウスにおいて学習・記憶障害を改善させた報告があり²⁵⁾、少なくとも認知機能に悪影響を及ぼさないと考えられる。ラコサミドも認知機能の改善がみられたという報告がある²⁶⁾。本研究の症例3は過去の自験例で、カルバマゼピンを使用して発作は落ち着いた。残りの5例が現在通院中の患者である。認知機能の影響や酵素誘導の懸念が少ないことから、新規抗てんか

ん薬のレベチラセタムを選択した。症例1、4-6は、レベチラセタムの初期用量で速やかに発作は消失した。症例2は10年以上前からてんかん発作があり、他院でカルバマゼピンを処方されていた。発作が完全に消失していなかったことに加えてカルバマゼピンによると思われる便秘の副作用があり、レベチラセタムに薬剤を変更した。一時的に発作は消失していた。1年後に夜勤の仕事を始めて寝不足があり、焦点意識減損発作を再発したことからラコサミドを併用投与し、発作は消失した。レベチラセタム投与中の患者が発作コントロールの不十分な場合に、次のステップとしてレベチラセタムを増量するのが良いのか、ラコサミドを上乗せするのが良いのかを調べた研究がある²⁷⁾。2群間で発作抑制効果やアドヒアランスは変わらなかったものの、レベチラセタムによると思われる副作用の精神症状の発現が増量群でラコサミド併用群に比べて多くみられた。ラコサミドは精神症状の副作用が少ない²⁸⁾。認知症患者では易怒性などの精神症状が問題となることがある。精神症状の副作用が少ない薬剤を選択することも重要である。高齢者てんかんでは副作用の発現に注意しながら、酵素誘導・抑制作用の少ない薬剤を発作型に応じて少量から単剤で投与することが望まれる。しかしながら、臨床的に問題となる他剤との相互作用の少ない薬剤であれば、副作用発現の軽減目的で合理的多剤併用療法を選択するのも一つであると考えられる。

おわりに

ADとてんかんと関連については多くの報告がある。今回DLBにてんかんを合併する患者が有意に多く存在し、その発症や進行に両疾患の相互関与が示唆された。

本論文の要旨は第117回日本内科学会総会(2020年8月、東京)にて発表した。

(倫理的配慮) 尚、本研究は高松赤十字病院の倫理審査委員会にて承認を得ている。(承認番号: 19-045)

●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) 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.
 - 3) 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.
 - 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) 峯 秀樹, 荒木みどり, 武井茂樹: レビー小体病にてんかんを合併した4例. *高松赤十字病院紀要* 6 : 34-38, 2018.
 - 6) Anderson VE, Hauser WA, Rich SS : Genetic heterogeneity in the epilepsies. *Adv Neurol* 44 : 59-75, 1986.
 - 7) 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.
 - 8) 内閣府, 高齢社会白書,
<https://www8.cao.go.jp/kourei/whitepaper/index-w.html>
 - 9) 朝田隆: 都市部における認知症有病率と認知症の生活機能障害への対応. 平成23年度-平成24年度総合研究報告書. 厚生労働科学研究費補助金認知症対策総合研究事業: 2013.
 - 10) Mckeith IG, Dickson, Galasko D, Kosaka K, et al: Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB) : report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology* 47 (5) : 1113-1124, 1996.
 - 11) Mckeith IG, Dickson, Lowe J, et al: Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Third report of the DLB consortium. *Neurology* 65 : 1863-1872, 2005.
 - 12) 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.
 - 13) 峯 秀樹, 荒木みどり, 武井茂樹: レビー小体型認知症の臨床的特徴について—当院での検討—. *高松赤十字病院紀要* 7 : 13-16, 2019.
 - 14) 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.
 - 15) Vossel KA, Alexander MSc, Beagle J, et al: Seizures and Epileptiform Activity in the Early Stages of Alzheimer's Disease. *JAMA Neurol*. 70 (9) : 1158-1166, 2013.
 - 16) 柏原健一, 河田幸波, 北山通朗, 他: てんかんが疑われたレビー小体型認知症3例. *てんかん研究* 36 (1) : 87-88, 2018.
 - 17) 柏原健一: 異常行動を示し, レビー小体型認知症が疑われた非けいれん性てんかん重積の73歳男性. *Epilepsy* 12 (1) : 24-26, 2018.
 - 18) 安東裕摩, 石津秀樹, 黒田重利, 他: てんかんと鑑別に難渋した若年性レビー小体型認知症の1例. *精神神経学雑誌* 120 (2) : 144, 2018.
 - 19) 峯 秀樹, 荒木みどり, 長嶋真祐美, 他: 当院におけるドパミントランスporter画像の有用性の検討. *高松赤十字病院紀要* 7 : 22-25, 2019.
 - 20) Beagle AJ, Darwish SM, Ranasinghe KG, et al: Relative Incidence of Seizures and Myoclonus in Alzheimer's Disease, Dementia with Lewy Bodies, and Frontotemporal Dementia. *J Alzheimers Dis*. 60 (1) : 211-223, 2017.
 - 21) Ramsy RE, Macias FM, Rowan AJ: Diagnosing of epilepsy in the elderly. *Int Rev Neurobiol* 81 : 129-151, 2007.
 - 22) 佐藤岳氏史, 池田昭夫, 柴崎浩: てんかん. 橋本信夫編. *脳神経外科診療指針*. 中外医学社: 20-33, 2002.
 - 23) Hanaya R, Arita K: The New Antiepileptic Drugs: Their Neuropharmacology and Clinical Indications. *Neurol Med Chir* 56 : 205-220, 2016.
 - 24) Cumbo E, Ligor LD: Levetiracetam, lamotrigine, and phenobarbital in patients with epileptic seizures and Alzheimer's disease. *Epilepsy & Behavior* 17 : 461-466, 2010.
 - 25) Sanchez PE, Zhu L, Verret L, et al: Levetiracetam suppresses neuronal network dysfunction and reverses synaptic and cognitive deficits in an Alzheimer's disease model. *PNAS* 109 (42) : 2895-2903, 2012.

- 26) Liguori C, Izzi F, Manfredi N, et al: Lacosamide may improve cognition in patients with focal epilepsy: EpiTrack to compare cognitive side effects of lacosamide and carbamazepine. *Epilepsy & Behavior* 10 : 35-37, 2018.
- 27) Lee JW, Alam J, Llewellyn N, et al: Open Label Trial of Add on Lacosamide Versus High Dose Levetiracetam Monotherapy in Patients With Breakthrough Seizures. *Clin Neuropharm* 39 : 128-131, 2016.
- 28) Stephen LJ, Wishart A, Brodie MJ: Psychiatric side effects and antiepileptic drugs: Observations from prospective audits. *Epilepsy & Behavior* 71 : 73-78, 2017.