



日本神経治療学会

標準的神経治療：高齢癡症とんかん

編集：日本神経治療学会治療指針作成委員会



日本神経治療学会
治療指針作成委員会

緒 言

てんかんは神経疾患の中では最も頻度が高い疾患の一つとされ、1,000人当たり5～10人の割合でみられる。欧米では人口の約1.2%の患者数と推定され、てんかんは患者数が非常に多いcommon diseaseである。

高齢（65歳以上）発症てんかんが最近注目されている。高齢発症てんかんの有病率は1～2%と推定されているが、我が国では正確な疫学データはない。発病率でみると英国のデータでは、65～70歳では年間10万人に90人、80歳以上では10万人当たり150人といわれている。Hauser, W.A.ら（Epilepsia 1993）の疫学研究では、高齢になると成人期で低下していたてんかんの発病率incidenceが再び増加に転じることを明らかにしている。

また、てんかんが高齢者で初発するときには、約30%がてんかん重積状態をきたすといわれている。この理由は、急性脳病変によるてんかん発作のため、病初期からてんかん原性が高いことと関連していることが推測されている。

高齢発症てんかんは、稀な病態ではないことも示されている。てんかんの病因は、脳卒中後遺症をはじめとする加齢に伴う脳の器質性病変を原因としていることが多い。日本の高齢者人口は現在約2,600万人（人口の約20%）であり、2055年には約3,600万人と推測されている。この様に我が国では高齢化社会を迎える現況なので、高齢発症てんかん患者が増加し、てんかん診療は今後ますます必要性が高くなる。更には、一般臨床医が高齢者てんかんを診療する機会が増加すると予測される。

高齢者のてんかん診療にあたってはいくつかの特殊性を理解しておく必要がある。高齢者においてもてんかんと失神や一過性脳虚血発作との鑑別が困難であり、高齢者のてんかん診断は容易ではないことが多い。多くは部分てんかんであり、器質性病変にもとづくことが多い。しかしながら、てんかん発症の原因は、明らかでないものが最も多く、明らかなものでは脳血管障害、脳腫瘍、中枢神経感染症が多い。認知症でもてんかんを合併する。また、複雑部分発作のようにけいれんのない意識減損発作では誤診されることがある。一方、適切な抗てんかん薬内服により、高齢発症てんかんの大部分は発作を抑制することができる。しかしながら、高齢者は併発症を有することが多いために他の薬剤を服用していることが多く、薬物代謝も低下しており、抗てんかん薬との相互作用を考慮する必要がある。併存症は、特に虚血性心疾患や不整脈などの心疾患が多く、抗血小板・凝固薬の使用頻度が高いため、抗てんかん薬との併用には注意が必要である。

てんかんが高齢者でも発症することを知らない人々が多く、子供の病気であるとの誤解があるため、高齢発症てんかんにおいては、身体的のみならず精神・心理的な影響をきたすことを考慮して治療にあたることが重要であり、心理的なケアも若年者とは異なる。

上記のように高齢者のてんかん治療は一筋縄ではいかない面があるが、高齢者てんかんの特性を理解することによって効果的な治療を行うことができる。

脳血管障害や脳炎などの急性期に、てんかん発作をきたすものは急性症候性発作acute symptomatic seizureと呼ばれる。急性病変にもとづく部分発作であるが二次性全般化をきたし全身けいれん発作を呈することも多い。脳血管障害が最も多い原因であるが、脳炎、代謝異常、電解質異常、重症感染症等も重要な病因である。これらの急性症候性発作では、原因となる病態が消失すれば、必ずしも発作は再発しないので、一時的には抗てんかん薬を投与するが、長期間の抗てんかん薬内服は必要としない。

高齢者では、一度てんかん発作を生じた場合には若年者よりもてんかん再発のリスクが高いとされているので、高齢発症てんかんでは、孤発発作後から抗てんかん薬治療を始めることが多い。日本神経治療学会も協力学会と

なっている、日本神経学会てんかん治療ガイドライン作成委員会による「てんかん治療ガイドライン2010」では、一般的原則として、孤発発作症例の5年以内での発作出現率は約35%であり、2回目の発作後の1年以内の再発率は73%と高率になるので、2回目の発作後よりてんかん治療を開始することを推奨している。しかしながら、若年者と比較して高齢者（65歳以上）では初回発作後の再発率が高い（66～90%）事実から、初回発作後に治療を開始することを推奨している。特に脳梗塞などの既往がある場合は再発発作のリスクが高くなる。

高齢発症てんかんのてんかんおよびてんかん症候群診断では、側頭葉てんかんが最も多く（72.5%）、次いで前頭葉てんかん（12.5%）である¹⁾。

予後に関する産業医科大学神経内科での疫学的研究¹⁾では、高齢発症てんかん（60歳以上初発てんかん40例、60歳未満初発てんかん36例の検討）は、抗てんかん薬の治療反応性は良好であり、1～2剤の少ない抗てんかん薬で、かつ低用量で発作を抑制（抑制率：90%）できることを明らかにしている。また、新規抗てんかん薬も有効であるとの報告もある。更に、我が国における高齢発症てんかん（65歳以上での発症）に対する治療開始後の長期経過の検討報告はないので、てんかん治療開始後108週間追跡調査可能であった117例で治療効果を検討した¹⁾。てんかん治療開始後108週間でのてんかん発作消失率および治療継続率は共に非常に高率（81.0%および88.5%）であり、長期予後は非常に良好であった。

しかしながら、我が国では高齢者の特性を考慮した治療の標準化についての知見や高齢者てんかんに対する治療ガイドラインはない。

「てんかん治療ガイドライン2010」では、「高齢発症での選択薬はなにか」というclinical questionをもうけ、推奨と解説を示している。

最近、国会の委員会でも高齢者てんかんに関する質問がでている。具体的には、第174回通常国会 衆議院・決算行政監視委員会第三分科会（2010年5月20日開催）で、高木美智子議員（公明党）からてんかんに関する多くの質問がなされている。詳細は衆議院・決算行政監視委員会第三分科会 第3号に報告され、高木分科員の質問および長妻国務大臣の回答が記載されている。高木分科員の質問の内容は、てんかんは小児期に発症する病気であると思っていたが、30～50歳代での発症率が減少して、高齢者で再び増加する病気であることを米国・アイスランドの例で示されている。この高齢発症てんかんに関連して、患者さんがどの医療機関を受診すべきか、精神科なのか神経内科なのか脳神経外科なのか、なかなか受診する先が見えないという質問である。更には、てんかん専門医という呼称が必要であるとの考えを示しておられる。長妻国務大臣は、関係学会から専門医の広告に関する届け出や相談があれば、適切に対応していきたいと述べている。

以上のように、高齢発症てんかんの治療は今後、日本神経治療学会でも重要と考え、標準的神経治療疾患の一つとして取り上げた。内容に関してはこの緒言でも少し述べたが、疫学的事項、診断・治療、てんかん重積状態および頻度の高い脳卒中後てんかんの治療について、それぞれ専門の先生方をお願いしている。

今後、この標準的神経治療：高齢発症てんかんが日常診療で役立つことを願っている。

文 献

- 1) 赤松直樹, 山野光彦, 辻 貞俊: 高齢者のてんかん, 医学のあゆみ 232: 973-977, 2010

2012年5月

産業医科大学 神経内科
辻 貞俊

執筆担当者一覧

緒言 辻 貞俊（産業医科大学神経内科）

I 高齢発症てんかん—疫学的事項
重藤 寛史（九州大学神経内科）

II 高齢発症てんかんの診断
赤松 直樹（産業医科大学神経内科）

III 高齢発症てんかんの治療
宇佐美清英（京都大学大学院医学研究科神経内科）
池田 昭夫（同上）

IV 高齢発症のてんかん重積状態
音成^{ねしげ} 龍司（音成神経内科・内科クリニック）

V 高齢者脳卒中後てんかんの治療
平野 照之（大分大学第三内科）

標準的神経治療：高齢発症てんかん

目次

I 高齢発症てんかん—疫学的事項

はじめに

1. てんかんの罹患率—WHO 108 カ国の集計から
2. 先進国でのてんかん発症率・罹患率の変化
3. 高齢発症てんかんの原因
4. 高齢発症てんかんのてんかん分類
5. 将来の高齢発症てんかんの増加

II 高齢発症てんかんの診断

はじめに

1. 初発発作とてんかん
2. 急性症候性発作とてんかん
3. 高齢者てんかんの診断
4. 複雑部分発作重積状態

III 高齢発症てんかんの治療

はじめに

1. Managementの要点
2. 薬剤治療
 - a. 部分発作に対する処方
 - b. 部分発作以外に対する処方、および抗てんかん薬の概説
3. 外科的治療

IV 高齢発症のてんかん重積状態

はじめに

1. 定義
2. 疫学
3. 病因

4. 死亡率

5. 発作型

6. 発作の初発の有無

7. 治療手順

- a. 用量
- b. 病脈確保ができないとき
- c. 初期SE
- d. 他の治療選択肢
- e. 難治性SE
- f. 非けいれん性SE

V 高齢者脳卒中後てんかんの治療

はじめに

1. 脳卒中後けいれん（poststroke seizure）の分類
 - a. Early seizure
 - b. Late seizure
2. 脳卒中後てんかんの頻度と発生関連因子
3. 臨床像：発作型
4. 診断と検査所見
 - a. 脳波
 - b. 画像所見
5. 治療
 - a. 予防的投与
 - b. Early seizure
 - c. けいれん重積
 - d. Late seizure
 - e. Poststroke epilepsy

I 高齢発症てんかん—疫学的事項

はじめに

特発性全般てんかんは小児～若年での発症が多く、症候性てんかんも周産期障害や外傷、感染症が多い発展途上国では小児での発症率・罹患率が高い。先進国では小児の人口に占める割合が減少し、かつ周産期管理や感染症治療が発達していることから小児のてんかんは発症率・罹患率とも減少している。一方、高齢者人口の増加に伴い、先進国での高齢者てんかん罹患率は増加している。日本も未曾有の高齢化社会に突入し、高齢者のてんかん罹患数は加速度的に増加していると思われるが、日本での疫学データは無い。この稿では海外の文献を参考にして疫学的側面を述べるが、引用した文献によっては高齢者 (elderly) を WHO の定義である 65 歳以上に限定していないものや¹⁾、発症の定義が国際抗てんかん連盟 (International League Against Epilepsy: ILAE) の定義である「24 時間以上あけて生じた 2 回以上の非誘発性けいれん (unprovoked seizure)」である場合や^{2,3)}、後にてんかと診断された人の初回発作である場合など様々であり発症率に差が出ている⁴⁾。罹患率にしても、活動性てんかんの定義が調査時直近の 5 年間に 1 回以上のてんかん発作があった場合や⁵⁾、2 年間に 1 回以上の発作があった場合など⁴⁾、調査によって微妙に異なる。いずれにしても高齢発症てんかんが増加しているデータとなっており、これら先進諸外国のデータを基に日本での高齢てんかんの罹患数を推定する。

1. てんかんの罹患率—WHO 108 カ国の集計から⁶⁾

2005 年、WHO からの報告によると、2005 年の世界人口約 65 億人の 85.4% をカバーする 108 カ国を対象とした集計では約 4,400 万人のてんかん罹患者が存在し、1,000 人あたり 8.93 人の罹患数であった。地域や収入によりてんかんの罹患率は異なっており、1,000 人あたりの患者数を地域別でみると、アメリカ 12.59 人、アフリカ 11.29 人、東南アジア 9.97 人、東地中海 9.4 人、ヨーロッパ 8.23 人、西太平洋 3.66 人となっており、収入別でみると、収入が高い国では 7.99 人であるのに対し、収入の低い国では 9.50 人となっている。地域別でみた場合は診断力、医療体制や集計方法の異なった様々な国が同一地域に含まれるため、どの地域の罹患率が高いとは断定できないが、収入の面からみると高収入の国では罹患率が低くなっている。

てんかんを引き起こす原因を 5 つ答えるアンケート形式での集計結果を **Table 1** に示している。149 カ国からの回答を収入別に分けてみると、高収入の国では外傷以外に脳血管障害や脳腫瘍が原因の上位にランクされるのに対し、低収入の国では外傷に次いで中枢神経感染症、出産時の障害が多くなっている。ただし、てんかんの原因は 30～60% で不明であり、診断を下すための臨床力の違いや画像装置の有無もこの違いに関与していると思われる。

2. 先進国でのてんかん発症率・罹患率の変化

先進国では小児のてんかん発症率は低下しつつあり、アメリカ合衆国からの報告では 0～9 歳の 1 回以上の非誘発潜因性てんかん発作の発症数は 1935～1944 年の間は 85/10 万人・年であったが、1975～1984 年には 60/10 万人・年に低下し⁶⁾、イギリスからの報告では 20 歳未満でのてんかんの発症数は 1974～1983 年の 152.4/10 万人・年から 1984～1993 年には 60.9/10 万人・年に低下⁴⁾、フィンランドからの報告では 15 歳以下での発症数は 1986 年の 113.5/10 万人・年から 2002 年には 71.7/10 万人・年に低下している⁷⁾。小児期発症のてんかんが減少する原因は明確にはなっていないが、産科領

Table 1 てんかんの原因 (多い原因 5 つを答えるアンケートから集計) —収入での比較

原因疾患	全体 (149 カ国)	高収入国 (32 カ国)	低収入国 (43 カ国)
外傷	92.0	87.5	93.0
中枢神経感染症	60.4	40.6	79.1
周産期障害	57.7	34.4	76.7
脳血管障害	55.0	75.0	25.6
特発性	54.4	53.1	39.5
脳腫瘍	40.9	56.3	23.3
先天性	27.5	40.6	11.6
寄生虫	22.1	0.0	44.2

*疾患を回答した国の割合を表示 (%) (文献 2) より)

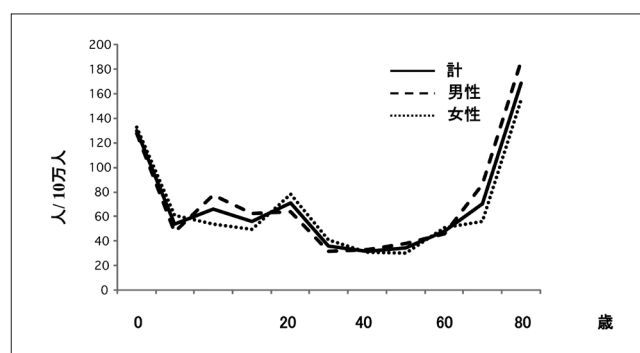


Fig. 1 年齢別てんかん発症数 (文献 3) より改変)

域での診療レベルの向上や両親のケアの改善、ワクチンの広範囲にわたる使用や小児期感染症の治療率の上昇などが要因として考えられている⁷⁾。また、外傷は上述したようにてんかんの大きな原因であるが、例えばフィンランドでは 1971 と 1995 年の外傷発生率は男児の場合 250/10 万人・年から 120/10 万人・年に、女児の場合も 150/10 万人・年から 100/10 万人・年に減少している⁸⁾。これら複数の要因が重なって小児期のてんかん発症が減少しつつあると考えられる。

一方先進国での高齢者のてんかん発症率は増加しつつある。フィンランドからの報告では 65 歳以上のてんかん発症数は 1986 年には 62.7/10 万人・年であったが、2002 年には 76.9/10 万人・年と増加している⁷⁾。1997 年のアメリカ合衆国からの報告では初回発作の発症率は 50 歳以降で増加し、60 歳を超えると年間 127/10 万人・年であった^{1,9,10)}。アイスランドでは初回発作を生じる人は全年齢で 56.8/10 万人であり最低発症率の 35～44 歳が 31.9/10 万人であるのに対し、65～74 歳では 70.5/10 万人、75～84 歳では 168.5/10 万人と高齢で増加していた³⁾。このように先進国での 65 歳以上のてんかんの発症率は高く、特に高齢男性で高くなる^{3,11,12)} (**Fig. 1**)。

てんかんの発症率が高齢で増加することと、元々てんかんを有する人の高齢化で、高齢者のてんかん罹患率も増加する^{9,10,13)}。1997 年のアメリカ合衆国からの報告では 65 歳以上の活動性てんかんの罹患率は 1.5% で、65 歳未満の成人の 2 倍であった^{1,9,10)}。オランダからの報告では 55 歳から 64 歳までのてんかん罹患率は 0.7% である

のに対し、85～94歳では1.2%と高齢で増加していた¹⁴⁾。

3. 高齢発症てんかんの原因

若年成人の症候性てんかんとして割合が多いのは出産時外傷や、脳皮質形成異常、脳炎後遺症、頭部外傷、脳腫瘍などであるが、高齢者の場合最も多いのは脳卒中で、原因の30～40%を占める^{9, 15)}。脳卒中後2週間以内に起こる早期けいれん (early seizure) は2～8%に生じ、主に24～48時間以内に起こるが、早期けいれんの32%が遅発性けいれん (late seizure) を生じる。14日以上経ってから起こるけいれんを再発も含めて遅発性けいれんと称するが、遅発性けいれんは再発することが多く^{16, 17)}、半数は最初の3年間のうちに症候性てんかんを生じる。脳出血、心原性塞栓、血栓性脳梗塞の順にてんかんになりやすく、また皮質に損傷があった方がてんかんになりやすい。脳卒中後に症候性部分てんかんを生じる頻度は総じて2～4%である¹⁶⁾。てんかんを有する人がどれくらい脳卒中を発症するかを見た場合、60歳を超えた年齢でてんかんを初発する人は、てんかんを生じない人に比べ脳卒中を起こすリスクは2.89倍であるという報告がある^{18, 19)}。脳卒中自体の死亡率や発生率は低下しつつあり脳卒中後遺症の程度も軽くなりつつあるが、脳卒中後も生存する人が増加していることがてんかん発症増加の一つの要因と考えられる。また初発脳卒中の年齢が高齢方向に偏移してきているため、高齢で発症してしまうとより重症となり、てんかんの発症リスクも高くなると考えられる⁷⁾。

Alzheimer病の場合は、注意障害や昏迷がてんかんによるものか否かの診断が困難であり、認知障害やAlzheimer病におけるてんかん発作の発症率は5%から64%と報告により差がある。Scarmeasらは、てんかん専門医が診断を行った前向きコホートでは、けいれん、失神、意識変容を含む新たな発作は418/10万人・年に生じ、これは5年間で2%のAlzheimer患者に相当し、Alzheimer病を有しない場合の約8倍の発症率であると報告している²⁰⁾。アミロイドβ蛋白を過剰発現するAlzheimerモデルラットでは非けいれん性自発てんかん発作を生じることから、Alzheimer病と海馬関連のてんかんには共通の病態が存在するのでは、と推測されている^{21, 22)}。

脳卒中や神経変性疾患以外に外傷や脳腫瘍も高齢発症の症候性てんかんの原因となるが、原因が特定できない場合が25～40%あり、原因不明のてんかんは脳卒中に次いで多い^{10, 11, 23)} (Fig. 2)。

4. 高齢発症てんかんのてんかん分類

前述したてんかんの原因からもわかるように、高齢発症のてんかんはほとんどが症候性部分てんかんである²³⁾。ただし稀ではあるが全般てんかんが高齢で初発することもある^{24～27)}。部分てんかん、全般てんかん、いずれの場合でも高齢者の場合、全般性強直間代発作を生じる割合は26%と、若年者の65%に比べて少なく¹²⁾、意識の変容、一過性の記憶障害やめまいといったけいれんを伴わない発作が多い^{18, 28)}。また、高齢では重積が多いのも特徴的であり、アメリカ合衆国からの報告では重積を呈するてんかんは61歳以上で62.5/10万人・年と60歳以下の成人での発症5.3/10万人・年に比べて高く²⁹⁾、ドイツからの報告でも60歳以上で54.5/10万人・年に発症し、18～59歳が4.2/10万人・年であるのに対し10倍以上の発症率になっている³⁰⁾。

5. 将来の高齢発症てんかんの増加

アメリカ合衆国において高齢者の人口は最も急峻に増大するセグメントであり、2000年には3,570万人 (総人口の12.4%) であった65歳以上の人口が、2010年には4,130万人 (同13.0%)、2030年に

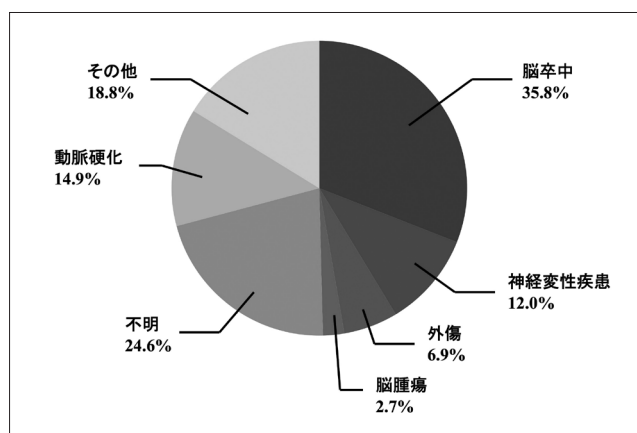


Fig. 2 高齢者てんかんの病因 (文献12) より改変)

は7,330万人 (同19.8%) に増加する³¹⁾。日本でも65歳以上の人口は2000年2,200万人 (同17.3%)、2010年2,940万人 (同23.1%)、2030年3,660万人 (同31.8%) と急峻に増加し、しかも総人口に占める高齢者の割合はアメリカ合衆国に比べてはるかに高い³¹⁾。高齢者でのてんかん罹患率を単純に1.2～1.5%として計算すると、日本における高齢てんかん患者数は2010年に35.3～44.1万人であったものが2030年には43.9～54.9万人に増加すると予想される。

文 献

- 1) Hauser WA : Epidemiology of seizure in the elderly. In : Rowan AJ, Ramsay RE, eds : Seizure and epilepsy in the elderly. Boston MA : Butterworth-Heinemann, pp. 7-20, 1997
- 2) Commission on Epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy : Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. *Epilepsia* 34 : 592-596, 1993
- 3) Olafsson E, Ludvigsson P, Gudmundsson G et al : Incidence of unprovoked seizures and epilepsy in Iceland and assessment of the epilepsy syndrome classification : a prospective study. *Lancet Neurol* 4 : 627-634, 2005
- 4) Cockerell OC, Eckle I, Goodridge DM et al : Epilepsy in a population of 6000 re-examined : secular trends in first attendance rates, prevalence, and prognosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 58 : 570-576, 1995
- 5) *Epilepsy Atlas, epilepsy care in the world*, WHO, Switzerland, 2005
- 6) Annegers JF, Hauser WA, Lee JR et al : Secular trends and birth cohort effects in unprovoked seizures : Rochester, Minnesota 1935-1984. *Epilepsia* 36 : 575-579, 1995
- 7) Sillanpää M, Kälviäinen R, Klaukka T et al : Temporal changes in the incidence of epilepsy in Finland : nationwide study. *Epilepsy Res* 71 : 206-215, 2006
- 8) Parkkari J, Kannus P, Niemi S et al : Childhood deaths and injuries in Finland in 1971-1995. *Int J Epidemiol* 29 : 516-523, 2000
- 9) Leppik IE : Epilepsy in the elderly. *Epilepsia* 47 Suppl 1 : 65-70, 2006
- 10) Leppik IE, Birnbaum AK : Epilepsy in the elderly. *Ann N Y Acad Sci* 1184 : 208-224, 2010
- 11) Hauser WA : Seizure disorders : the changes with age. *Epilep-*

- sia 33 Suppl 4 : S6-14, 1992
- 12) Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT : Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota : 1935-1984. *Epilepsia* 34 : 453-468, 1993
 - 13) Cloyd J, Hauser W, Towne A et al : Epidemiological and medical aspects of epilepsy in the elderly. *Epilepsy Res* : 68 Suppl 1 : S39-48, 2006
 - 14) de la Court A, Breteler MM, Meinardi H et al : Prevalence of epilepsy in the elderly : the Rotterdam Study. *Epilepsia* 37 : 141-147, 1996
 - 15) Hauser WA, Hesdorffer DC, eds. *Epilepsy, frequency, causes and consequences*. Demos Publications, New York, 1990, p. 1-51
 - 16) Lossius MI, Rønning OM, Slapø GD et al : Poststroke epilepsy : occurrence and predictors--a long-term prospective controlled study (Akershus Stroke Study). *Epilepsia* 46 : 1246-1251, 2005
 - 17) The joint committee on guidelines for the management of stroke : Japanese guidelines for the management of stroke 2009, Shinohara Y et al eds, 2009, p14
 - 18) Ramsay RE, Rowan AJ, Pryor FM : Special considerations in treating the elderly patient with epilepsy. *Neurology* 62 : S24-29, 2004
 - 19) Cleary P, Shorvon S, Tallis R : Late-onset seizures as a predictor of subsequent stroke. *Lancet* 363 : 1184-1186, 2004
 - 20) Scarmeas N, Honig LS, Choi H et al : Seizures in Alzheimer disease : who, when, and how common? *Arch Neurol* 66 : 992-997, 2009
 - 21) 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 : 697-711, 2007
 - 22) Palop JJ, Mucke L : Epilepsy and cognitive impairments in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 66 : 435-440, 2009
 - 23) Werhahn KJ : Epilepsy in the elderly. *Dtsch Arztebl Int* 106 : 135-142, 2009
 - 24) Fernández-Torre JL, Rebollo M : Typical absence status epilepticus as late presentation of idiopathic generalised epilepsy in an elderly patient. *Seizure* 18 : 82-83, 2009
 - 25) Shorvon S, Walker M : Status epilepticus in idiopathic generalised epilepsy. *Epilepsia* 46 Suppl 9 : 73-79, 2005
 - 26) Marini C, King MA, Archer JS et al : Idiopathic generalised epilepsy of adult onset : clinical syndromes and genetics. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74 : 192-196, 2003
 - 27) Loiseau J, Crespel A, Picot MC et al : Idiopathic generalized epilepsy of late onset. *Seizure* 7 : 485-487, 1998
 - 28) Bilo L, Meo R, Ruosi P et al : Transient epileptic amnesia : an emerging late-onset epileptic syndrome. *Epilepsia* 50 Suppl 5 : 58-61, 2009
 - 29) Hesdorffer DC, Logroscino G, Cascino G et al : Incidence of status epilepticus in Rochester, Minnesota, 1965-1984. *Neurology* 50 : 735-741, 1998
 - 30) Knake S, Rosenow F, Vescovi M et al : Incidence of status epilepticus in adults in Germany : a prospective, population-based study. *Epilepsia* 42 : 714-718, 2001
 - 31) 総務省ホームページ統計データ第2章人口 (<http://www.stat.go.jp/data/sekai/02.htm>)

II 高齢発症てんかんの診断

はじめに

てんかんは小児期に発症して、高齢者ではほとんど発症することがないという誤解がある。近年の疫学調査の集積により、てんかん発症率は高齢者で最も高いことが明らかになっている¹⁻⁴⁾。高齢者は疫学的には一般に65歳以上と定義されている。老年人口の急激な増加に伴い、高齢者のてんかん患者を診療する機会が増加している。さらに高齢者では、てんかん発作が身体的および精神的に患者に与える影響が大きい⁵⁾、一方、適切に診断・治療すれば、抗てんかん薬による治療効果がよいことも知られている。今後本邦が超高齢化社会を迎えるにあたり、高齢てんかん患者の病態、診断およびその特殊性等を理解することは非常に重要である。

1. 初発発作とてんかん

初発の明らかな誘因のないてんかん発作first unprovoked seizureをきたした場合、その時点では理論的にはてんかんとは診断できない。なぜなら、てんかんは慢性疾患でありてんかん発作を繰り返して生じる病態と定義されるからである。しかしながら、高齢者では一度発作を生じた場合、若年者よりも再発のリスクが高いとされている。特に脳梗塞の既往がある場合は再発発作のリスクが高く、16.4倍になるという報告もある³⁾。最初の発作では抗てんかん薬を開始しないことが原則であるとされているが、脳波でてんかん波がある、もしくは原因となる脳病変があるような場合は再発のリスクが高いと判断して、初発発作後から治療を始めることも多い。

2. 急性症候性発作とてんかん

高齢初発のてんかんは大部分が症候性てんかんである。ここで症候性てんかんと急性症候性発作の区別が重要となる。脳血管障害や脳炎などの急性期に、てんかん発作をきたすものは急性症候性発作acute symptomatic seizure（急性反応性発作）と呼ばれる。刺激により誘発された発作provoked seizureと呼ばれることもある。急性病変にもとづく焦点性発作であり、二次性全般化をきたし全身けいれん発作を呈することも多い。単純部分発作、複雑部分発作のこともある。脳血管障害が最も多い原因であるが、脳炎、代謝異常、電解質異常、重症感染症等も重要な病因である。向精神薬、抗うつ薬、theophylline、抗生物質、なども原因としてあげられる。これらの急性症候性発作では原因となる病態が消失すれば、かならずしも発作は再発しないので、一時的には抗てんかん薬を投与することがあっても長期間必ず抗てんかん薬が必要というわけではない。脳血管障害や脳炎は、脳の破壊性病変をきたすので後遺症としててんかんを発症することがある^{5,6)}。脳出血やくも膜下出血はヘモジエリン沈着がてんかん原性となるので、てんかんの頻度が脳梗塞より高い。

3. 高齢者てんかんの診断

高齢者がてんかんを発症した場合の診断手順をFig. 1に示した⁵⁾。発作の目撃者から発作時の症候を聴取する。診断に病歴が最も重要であることはいうまでもない。複雑部分発作はけいれんをきたさない（二次性全般化発作を生じない場合）、てんかんの診断が遅れることがしばしばある。一見初発発作にみえても、よく病歴を聞くと以前から部分発作があることが判明することもある。てんかん発作との鑑別が必要な疾患をTable 1に示した。

てんかん発作型は、国際抗てんかん連盟（International League Against Epilepsy : ILAE 1981）の発作型分類を用いる。発作型診断は、その後の患者への対応、抗てんかん薬の選択に重要である。

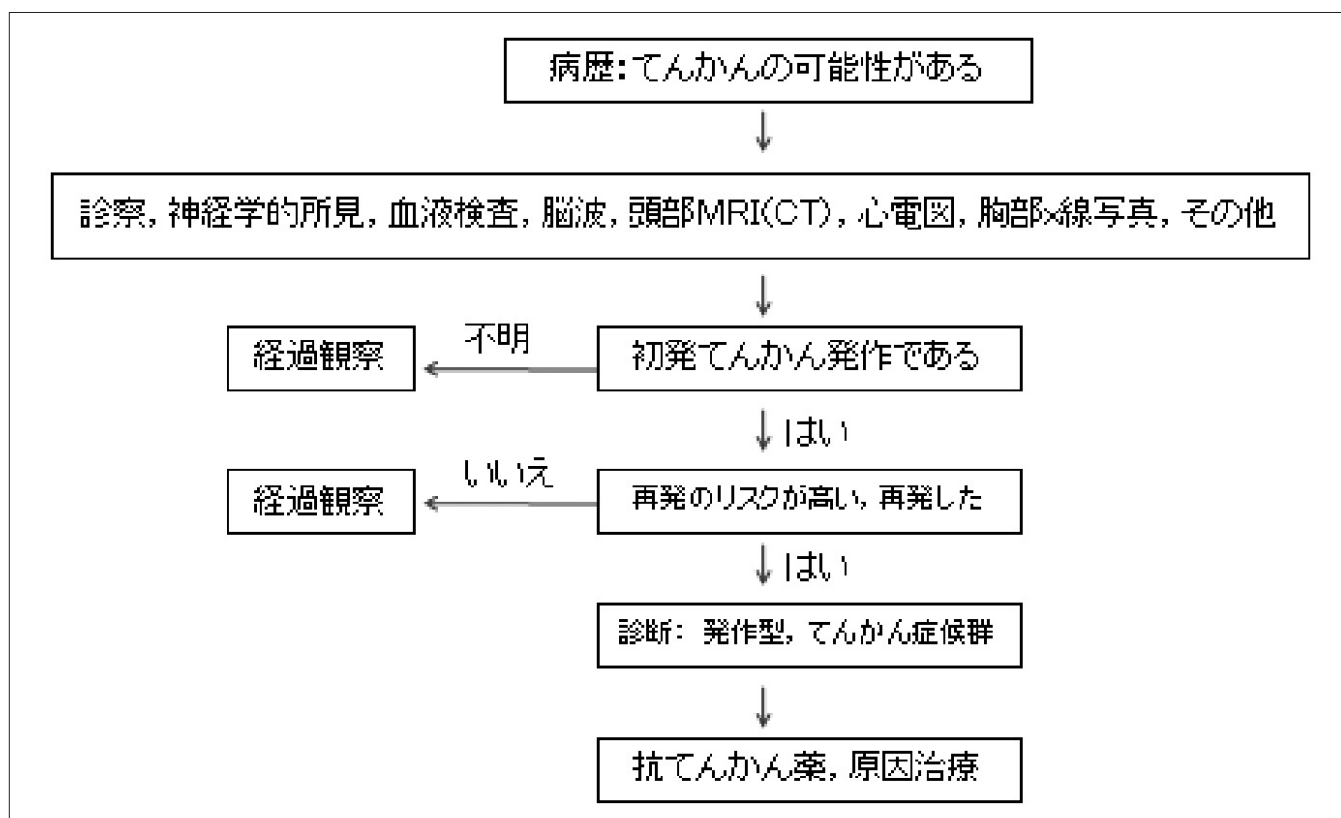


Fig. 1 高齢者てんかんの診断と治療の流れ

高齢者てんかんの診断と治療の流れを示した。診断には病歴と脳波がもっとも重要であるが、高齢者では、心肺疾患等鑑別疾患を十分考慮する。初発てんかん発作は、必ずしも抗てんかん薬治療を必要としないが、高齢者では発作がもたらす身体的影響が大きいので再発リスクを考慮した上で初発発作から、抗てんかん薬治療を開始することもある。

Table 1 高齢者におけるてんかん発作の鑑別診断

神経疾患	代謝・内分泌疾患
・一過性脳虚血発作 (TIA)	・低血糖
・一過性全健忘 (TGA)	・低ナトリウム血症
・片頭痛	・低カリウム血症
・ミオクロヌス	・高カルシウム血症
	睡眠異常症
	・睡眠時無呼吸症候群
	・REM睡眠行動異常症
	・入眠時ミオクロヌス
循環器疾患	精神・心理的疾患
・神経調節性失神	・非てんかん性心因発作
・起立性低血圧	・パニック発作
・不整脈 (Adams-Stokes 症候群)	・過呼吸発作
・弁膜症, 心筋症	
・頸動脈洞症候群	

高齢者では、他の疾患による発作も典型的でない場合があり、表の鑑別診断を念頭において診断を行う。

てんかんの診断は患者にとって、身体的、精神的、社会的、経済的に重要な意味をもつので、てんかん診断に習熟している医師が行うべきである。

身体診察は、心血管系の診察と神経学的検査が重要である。血液検査を行い、貧血、電解質異常、低血糖、肝機能障害、腎不全など

の評価をする。胸部X線写真、心電図検査は心血管系の疾患の鑑別に必要である⁶⁾。必要に応じてHolter心電図検査を行う。

脳波検査はてんかんの診断に最も重要な検査であることは言うまでもない^{7,8)}。臨床的に発作があり、脳波でてんかん性放電(棘波、鋭波)が確認されればてんかんの診断はほとんど確実である。しかしながら、高齢者てんかんにおいては脳波でてんかん波捕捉の感度は必ずしも高くなく、30~70%とされている。ルーチン脳波でてんかん波がないという理由でてんかんの診断を否定することはできない。繰り返して脳波検査をする、睡眠脳波を記録するといったてんかん放電を捕捉するための工夫が必要である。ルーチン脳波でてんかん放電がなくて診断に苦慮する場合は、長時間連続ビデオ脳波モニター検査のできるてんかん専門施設に紹介することを考慮する⁷⁾。

高齢者で初発のてんかん発作の場合、脳画像検査を行う必要がある。脳出血等の緊急処置が必要な場合はCT検査を行うが、通常はMRI検査を行うべきである。てんかんの原因診断としては、MRIは最も有力な検査である。加齢によってしばしば認められる脳萎縮、ラクナ梗塞等とてんかん発作は必ずしも関連がない。画像検査で病変が確認された場合、てんかんの原因となる病変かどうかは慎重に判断する。FDG-PET、脳血流SPECTなどの機能画像検査は焦点性てんかんの焦点検索には有用であるが、てんかんか否かの検査としては有用性が低い。MEG検査によるてんかん波の検出は、てんかんの診断に有用であるが、非常に限られた施設でのみ可能な検査

法である。

4. 複雑部分発作重積状態

複雑部分発作重積状態は、非けいれん性てんかん重積状態のひとつである。高齢者で原因がよくわからない意識障害の患者の場合、鑑別診断に複雑部分発作重積状態を思い浮かべることが必要である。意識障害以外の特徴的な臨床徴候がないため、脳波を検査しないと診断は困難である。一度全身けいれん発作を生じた後に意識が回復しない場合も、発作後朦朧状態との鑑別のために脳波検査を行うべきである。脳波は、複雑部分発作重積状態では持続性のてんかん発作パターンを示す。

文 献

- 1) Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT : Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota : 1935-1984. *Epilepsia* 34 : 453-468, 1993
- 2) Hauser WA : Epidemiology of seizures and epilepsy in the elderly. Rowan AJ, Ramsay RE, eds., *Seizures and Epilepsy in the Elderly*. Newton, MA : Butterworth-Heinemann, 1997, p7-18
- 3) Annegers JF, Hauser WA, Lee JR-J et al : Incidence of acute symptomatic seizures in Rochester, Minnesota, 1935-1984. *Epilepsia* 36 : 327-333, 1995
- 4) Loiseau J, Loiseau P, Duche B et al : A survey of epileptic disorders in southwest France : seizures in elderly patients. *Ann Neurol* 27 : 232-237, 1990
- 5) Sirven JI : Acute and chronic seizures in patients older than 60years. *Mayo Clin Proc* 76 : 175-183, 2001
- 6) Nei M, Ho RT : Transient loss of consciousness : syncope and seizure. In : Sirven JI, Malamut BL, eds. *Clinical Neurology of the Older Adult*. Philadelphia, PA : Lippincott Williams & Wilkins ; 2002, p76-89
- 7) McBride AE, Shih TT, Hirsch LJ : Video-EEG monitoring in the elderly : a review of 94 patients. *Epilepsia* 43 : 165-169, 2002
- 8) Van Cott AC : Epilepsy and EEG in the elderly. *Epilepsia* 43 (suppl 3) : 94-102, 2002

III 高齢発症てんかんの治療

はじめに

同じてんかんという疾患であっても、高齢者（以下断りが無い限り、基本的には65歳以上を指す）は、若年者と異なり、併存疾患や内服している薬剤も多様であり、認知機能、身体機能が様々な面で低下している。このことは高齢者のてんかん治療に特有の問題をもたらす。具体的には、認知機能の低下は、薬剤の自己管理が不確実になってしまうこと、病歴聴取が難しく治療効果の判定も困難になるといったことにつながり、また、身体機能の低下は、薬物動態が変化することによって同じ投与量でも効果が出やすくなること、逆に副作用が発現しやすくなることにつながる。

本稿では、上記を踏まえた上で、まず個々の高齢者のてんかん患者でmanagementを行うときの要点を述べ、その後、実際に推奨される、薬剤を含む治療につきこれまでに得られたエビデンスも含めて述べる。

1. Managementの要点

治療を開始する前に、以下のことを確認しておきたい。

① てんかんの診断は確実か？ 病因、発作分類は確実か？

高齢者のてんかんはその多くは局所性病変に伴うもので部分発作をもたらす¹⁾。失神や一過性脳虚血発作など他の鑑別診断を想起することなく、一過性に生じた意識障害や麻痺を安易にてんかんと診断し、抗てんかん薬を処方しようとすることは厳に慎まねばならない。

いったん診断が定まったら、高齢者の場合、一度目の発作後から治療を開始することを推奨する²⁾。高齢者のてんかんは初回発作後に再発しやすいことが知られているからである。

② 基礎疾患は？ 併用薬剤は？ 介護者は？ ⇒総合的managementの重要性

高齢者の抗てんかん薬に関して薬理学的に検討した研究は乏しく、年齢が肝臓での薬剤代謝に与える影響ははっきりしない³⁾。しかし、治療の主体であり、かつ、ある意味脳の活動を抑制してしまう抗てんかん薬という薬剤は、患者の持つ基礎疾患によっては、思いもよらない合併症、副作用をもたらす可能性がある。後の各論でも述べるが、高齢者は低アルブミン血症になっていることが多い⁴⁾。蛋白結合率の高いphenytoin (PHT)、carbamazepine (CBZ)、valproate (VPA) などの薬剤は低アルブミン血症下では結合率の低い薬剤より遊離濃度が増加する傾向にあるため、血中濃度から示唆される以上に効果が出やすく、ひいては副作用を発現しやすくなるといわれる。

抗てんかん薬の処方によって認知障害が増悪し、これまで自力で生活していたのにできなくなってしまう、また、他疾患のために処方されていた薬剤を内服できなくなってしまうといったことや、抗てんかん薬のせいでふらつきが出て、転倒しやすくなり、ここにもともと骨量減少があれば骨折するということも予想される。また、抗てんかん薬は肝臓で代謝されるものが多く、抗てんかん薬同士、また他の薬剤同士で代謝を変化させるため、薬効の変化、合併症や副作用の出現には十分気を付けるべきである。代表的な薬剤に関し相互作用をFig. 1に示す。

Managementは単に薬剤を処方するのみではない。抗うつ薬や抗精神病薬などの併用薬剤、電解質異常、低血糖などの内科的問題はてんかん発作の閾値を下げる可能性があるので、併診科とも連携し

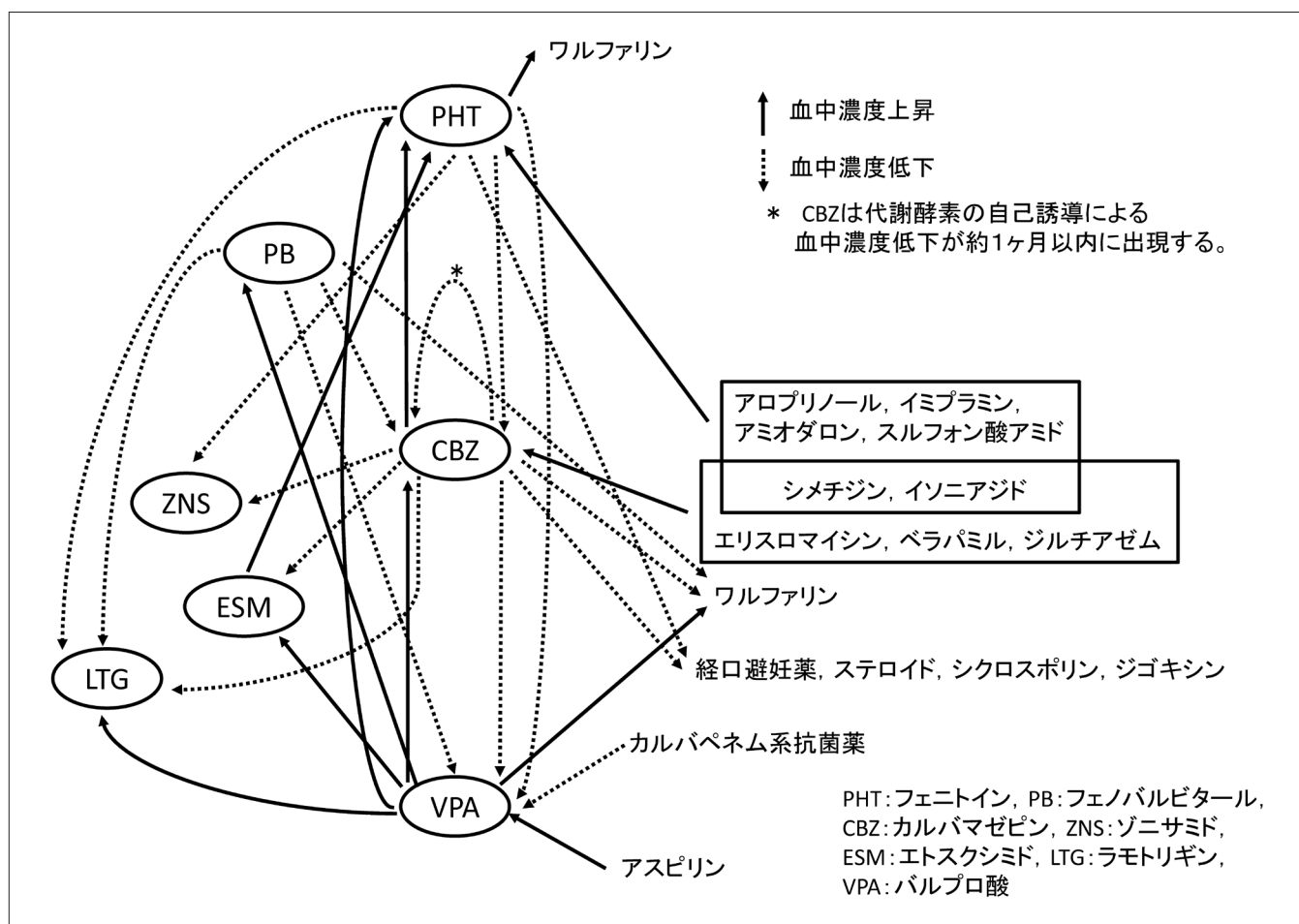


Fig.1 各種抗てんかん薬同士および他剤との相互作用

図の上下関係からも関係が推測できるように作ってある。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, 中外医学社, 東京, 2002, p20-33より改変引用)

て、これらの問題にかかわること自体も重要な治療の一環である。また、服薬確認や状態確認のために患者の家族に協力を依頼したり、患者が独居であれば介護保険によるサービスを利用したりする。

2. 薬剤治療

てんかん治療のゴールとして、発作の消失・軽減を目指すことは当然であるが、これに関しては高齢者では少量の抗てんかん薬で達成されることが多い⁵⁾。基本的には少量から開始し、増量は徐々に行う必要がある。先にも述べたように、高齢者においては、患者の quality of life (QOL) を高めるために、治療にまつわる合併症、副作用をも可及的に低減させると意識が必要である。

高齢者のてんかんの薬物治療における本邦のエビデンスは存在せず、現在の日本において保険診療上第一選択で処方できる薬剤と、海外で得られた実際のエビデンスから推奨される薬剤との間には乖離が存在し、臨床上戸惑うことも多い。本稿ではこれを踏まえた上で、日本神経学会の「てんかん治療ガイドライン2010」⁶⁾、日本てんかん学会の「高齢者のてんかんに対する診断・治療ガイドライン」²⁾をもとに、海外のエビデンスを主に概説しながら、日本における適用を示す。

a. 部分発作に対する処方

部分発作では lamotrigine (LTG), gabapentin (GBP), CBZが

推奨される²⁾。これらの薬剤の二重盲検無作為化試験 (LTG: 150mg/日, GBP 1,500mg/日, CBZ 600mg/日) では、発作抑制率に差はなかったが、耐用性はCBZが最も低かった⁷⁾ (エビデンスレベル Ib-推奨度 A)。他の LTG と CBZ の効果を比較した試験では LTG 100mg/日と CBZ (一つは徐放製剤の試験) 400mg/日で、発作の抑制率に差はないが耐用性はCBZのほうが低かった^{8,9)} (エビデンスレベル Ib-推奨度 A)。Levetiracetam (LEV) も効果的⁹⁾で、特に内科的合併症の多い高齢者には推奨される²⁾ (エビデンスレベル IV-推奨度 C1) が、新しい薬剤ということもあり、他の薬剤と比較しエビデンスが少ない。上記以外の薬剤では topiramate (TPM) もあり、高齢者では若年者より少量の投与が望まれる²⁾。60歳以上の高齢者を対象とし、TPM投与目標値 50mg/日と 200mg/日 (最終的には 39~200mg/日) を比較した試験では、単剤では発作抑制効果に差はなかった¹¹⁾ (エビデンスレベル Ib-推奨度 B)。

なお、海外のエキスパートオピニオンを見ると、第一選択薬として、2005年の米国では、健康な高齢者の部分てんかんでは LTG, LEV, GBP, CBZ の順に推奨され (エビデンスレベル IV-推奨度 C1)、内科的合併症を有する高齢者においては、LEV, LTG, GBP の順に推奨している¹²⁾ (エビデンスレベル IV-推奨度 C1)。また 2006年の International League Against Epilepsy (ILAE) は level

A (本稿における grade A に相当) として GBP, LTG を推奨している¹³⁾ (エビデンスレベル Ia-推奨度 A)。

上記薬剤の中で現在の日本で単剤使用が認められているのは CBZ しかないことを踏まえて、患者の背景を見ながら考えられる処方を検討する。

b. 部分発作以外に対する処方、および抗てんかん薬の概説

高齢者の部分発作以外の発作型に関するエビデンスレベルの高い研究は存在しない。成人の抗てんかん薬のガイドライン¹⁴⁾などを参考にしつつ個々の患者の状況に合わせて処方を検討していく必要がある。下記にそれぞれの抗てんかん薬についての注意点を特に記した。

VPA は、広域スペクトラムであり、成人の全般発作の第一選択薬である¹⁴⁾。また、これも上記の CBZ, PHT と同様に蛋白結合率が高く (90% 以上)、低アルブミン血症があるときには注意が必要である。その他、動作時振戦、体重増加、Parkinson 症候群の副作用にも注意する。なお、気分安定化作用もあるので、精神症状が併存しているときには好ましい処方となる可能性がある¹⁾。

CBZ は加齢に伴いクリアランスが 20～40% 低下するといわれるので¹⁵⁾、使用する際は若年者への処方量より少量がよい。皮疹、SIADH、不整脈の惹起に注意する必要がある。

PHT は、上に述べたように蛋白結合率が高齢者では一般人の 90% より低下を示し、低アルブミン血症で遊離血中濃度が上がりやすい。また、20 µg/ml 前後の高濃度になると非線形代謝になるので、副作用の発現には特に注意が必要である。定常状態の投与量としては若年者の 5mg/kg より少ない 3mg/kg が推奨されており、投与量の調節は 10% 以下の量で変更することが望ましい¹⁶⁾。副作用が出やすいことに加え、CBZ 同様に心伝導系の障害があるので、もともとそのようなリスクのある患者では使う際は細心の注意を払う¹⁵⁾。

GBP は薬剤相互作用が少なく、アレルギー反応も少ないため、多剤併用中の高齢者には使いやすい。ただ、腎障害でクリアランスが低下するため、調節が必要である。ミオクロヌスや鎮静、体重増加といった副作用にも注意を要する。

なお、PHT、GBP などでも副作用として骨量減少や骨折が言われている¹⁵⁾が、その原因に関しては酵素誘導の問題以外にも、薬剤内服による鎮静や失調に伴う運動量の減少・転倒が関わっていることも否定できない¹⁾。

Phenobarbital (PB) は 1 日 1 回投与でよいことは好ましいが、鎮静、認知障害、うつ症状の悪化などの副作用があり、耐用性の問題がある。

LTG は広域スペクトラムで薬剤相互作用も少なく、グルクロン酸抱合での肝代謝のため加齢でのクリアランス低下がないことから、高齢者に使いやすい。ただ、徐々に増量することが必要で、使用初期には高濃度での皮疹があること、他の抗てんかん薬との併用で血中濃度が変化しやすく、用量調節を行う必要があることに注意する。

TPM は広域スペクトラムである。徐々に増量することが必要であり、副作用として、認知機能への影響や体重減少、腎臓結石があると同時に、PHT との併用時に PHT の血中濃度が上昇することがあるので注意が必要である。

ZNS は広域スペクトラムで、かつ 1 日 1 回投与でもよく、薬剤相互作用が少なく、しかし、副作用で精神・行動障害が指摘されており、体重減少もある。慢性使用患者の 1～2% で腎結石が出るという報告がある¹⁷⁾。国内では 1989 年の発売であるが、海外では近年

の発売であり高齢者のデータが少ない。

LEV はアレルギー反応が少なく、維持量に速く到達できることは利点であるが、副作用として鎮静や行動障害に注意が必要である。

3. 外科的治療

現在 65 歳以上のてんかん患者を主な対象としたてんかん外科的治療のエビデンスは存在しない。日本でてんかん学会のてんかん外科的治療の適応に関する指針¹⁸⁾にあるように、一般的には、手術適応は薬物抵抗性の症例に限られ、2～3 種類の抗てんかん薬による薬剤治療がなされ、かつ、発作が抑制されていない状態が 2 年以上持続しているということを基準に判断される。上にも述べたように、高齢者のてんかん発作は、少量での抗てんかん薬でコントロールが良好になる例が多いこと、手術が高齢者にとってはかなり侵襲性の高い治療手段であることなどを考慮すると、実際にてんかん外科的治療として手術適応があると判断される例はかなり稀であると考えられる。しかしながら、日本でてんかん学会は「単に年齢のみで手術適応外とみなされる必要はない」としており、治療法の選択肢の一つとして考慮しておくことが望ましい。

文 献

- 1) Leppik IE, Birnbaum AK : Epilepsy in the elderly. *Ann N Y Acad Sci* 1184 : 208-224, 2010
- 2) 池田昭夫 : 高齢者のてんかんに対する診断・治療ガイドライン。てんかん研究 28 : 509-514, 2011
- 3) Dawling S, Crome P : Clinical pharmacokinetic considerations in the elderly. *Clin Pharmacokinet* 17 : 236-263, 1989
- 4) Greenblatt DJ : Reduced serum albumin concentration in the elderly : a report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program. *J Am Geriatr Soc* 27 : 20-22, 1979
- 5) Cameron H, Macphee GJ : Anticonvulsant therapy in the elderly, a need for placebo controlled trials. *Epilepsy Res* 21 : 149-157, 1995
- 6) 「てんかん治療ガイドライン」作成委員会。てんかん治療ガイドライン 2010, 第 1 版, 医学書院, 東京, 2010 : 24-39, 86-97
- 7) Rowan AJ, Ramsay RE, Collins JF et al : New onset geriatric epilepsy : a randomized study of gabapentin, lamotrigine, and carbamazepine. *Neurology* 64 : 1868-1873, 2005
- 8) Saetre E, Perucca E, Isojärvi J et al : An international multicenter randomized double-blind controlled trial of lamotrigine and sustained-release carbamazepine in the treatment of newly diagnosed epilepsy in the elderly. *Epilepsia* 48 : 1292-1302, 2007
- 9) Brodie MJ, Overstall PW, Giorgi L et al : Multicentre, double-blind, randomised comparison between lamotrigine and carbamazepine in elderly patients with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Res* 37 : 81-87, 1999
- 10) Alsaadi TM, Koopmans S, Apperson M et al : Levetiracetam monotherapy for elderly patients with epilepsy. *Seizure* 13 : 58-60, 2004
- 11) Groelj J, Guerrini R, Van Oene J et al : Experience with topiramate monotherapy in elderly patients with recent-onset epilepsy. *Acta Neurol Scand* 112 : 144-150, 2005
- 12) Karceski S, Morrell MJ, Carpenter D : Treatment of epilepsy in adults : expert opinion, 2005. *Epilepsy & Behavior* 7 : S1-S64, 2005
- 13) Grauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B et al : ILAE treat-

ment guidelines : evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial mooththerapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 47 : 1094-1120, 2006

- 14) 井上有史. 日本てんかん学会ガイドライン作成委員会: 成人てんかんにおける薬物治療ガイドライン. *てんかん研究* 23 : 249-253, 2005
- 15) Leppik IE, Cloyd JC : General principles, epilepsy in the elderly. In : *Antiepileptic drugs*, 5th edition, Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, Perucca E, eds, LWW, Philadelphia, 2002, pp153-158
- 16) Leppik IE, Birnbaum AK : Drug treatment in the elderly, In : *Epilepsy : a comprehensive textbook*, 2nd edition, Engel JJr, Pedley T, eds. LWW, Philadelphia, 2008, pp1269-1277
- 17) Wroe S : Zonisamide and renal calculi in patients with epilepsy : how big an issue? *Curr Med Res Opin* 23 : 1765-1773, 2007
- 18) 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* 26 : 114-118, 2008

IV 高齢発症のてんかん重積状態

はじめに

高齢社会を迎え、高齢者医療が重要になっているにも関わらず、高齢者発症のてんかん重積状態 (Status Epilepticus, 以下SEと略す) に対するエビデンスレベルの高い報告はない。しかし、高齢者発症のSEは、明らかに、小児～壮年とは異なる原因、発作像、経過、治療、結末をきたすことが知られている。

1. 定義

国際抗てんかん連盟 (International League Against Epilepsy : ILAE, 1981) によれば、SEとは、「発作がある程度の長さ以上に続くか、または、短い発作でも反復し、その間の意識の回復がないもの」と定義されている¹⁾。これまで持続時間については、30分とするのが一般的である。本論文も、この定義に基づいて疫学、病因、死亡率について言及した。しかし、持続時間は、短くなり10分²⁾、さらに5分³⁾とする報告がある。5分以上続けばSEと診断し、治療を始めるように推奨されている。また、本稿では高齢者とは65歳以上を指す。

2. 疫学

SEの大規模な疫学調査は最近行われていない。SEの年齢別頻度は、乳児と高齢者で高く、2峰性の年齢分布が見られる。年齢別では、1歳未満が最大頻度であるが、乳児を除外して、年齢を1ヵ月～15歳、16歳～59歳、60歳以上の3つに分類すると、高齢者での発症率が最大となる (DeLorenzo et al, 1996)⁴⁾。カリフォルニアでも、全身性けいれんSEの頻度は、10万人あたり6.2であり、年齢別では、5歳未満は7.5、75歳以上が22.3と最大頻度であった⁵⁾。

非けいれん性SEは高齢者で多くなる^{6,7)}。Privitera et al (1994)⁸⁾は意識障害だけで、明らかな痙攣のない患者から、脳波を記録したところ、37%に非けいれん性SEを認めたと報告している。非けいれん性SEの診断には脳波は必須である。しかし、マンパワーの問題などから、脳波を急性期に記録できる施設は多くないことを考慮すると、高齢発症のSEの頻度はさらに高いことが推測される (Fig. 1)。

3. 病因

Richmondにおける調査 (1995)⁹⁾では、60歳以上におけるSEの病因は脳卒中の頻度が高い。急性期が35%、古い脳卒中が26%で、合わせて61%であった。一方、小児の主要な病因は、全身性感染症が51%以上、てんかん患者における抗てんかん薬血中濃度低下が31%であった。

別の調査では、非けいれん性SEを起こした65歳以上10名の病因は4名が脳卒中、2名が全身性代謝性疾患であった¹⁰⁾。さらに、70歳以上になると、複雑性部分SEが多くなり、病因も多因性で、全身の代謝性疾患 (60%)、薬物誘発性 (51%)、認知症関連 (44%) が、脳血管障害 (37%) よりも多くなる¹¹⁾。高齢者のSEは多くは症候性であるが、稀に特発性の欠神発作様状態 (de novo of late onset absence, spike & wave stupor) が初発することがあることも留意する¹²⁾。

4. 死亡率

SEによる小児の死亡率は3%であったのに対し、高齢者の死亡率は22%であった。81歳以上だと、死亡率は50%に近くなる (DeLorenzo et al, 1996)⁴⁾。このように、年齢にしたがって、SEの死亡率は高くなる (Fig. 2)。高齢者のSEの最大頻度の原因に脳卒中があ

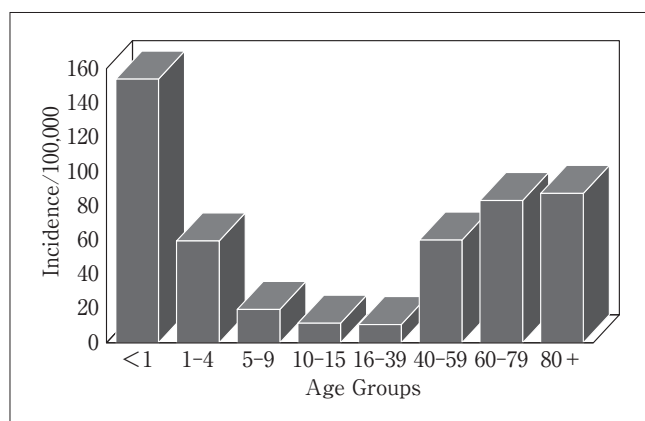


Fig. 1 SEの年齢別頻度, 10万人あたりSEを初めて起こした患者数
再発の場合は除外されている。(文献4)より引用)

る。死亡率は、急性期の脳卒中にSEを合併すると39%, 急性期の脳卒中だけでSEを起こさないと14%, 古い脳梗塞が原因のSEは5%であった¹³⁾。

5. 発作型

Richmondにおける高齢者の調査^{4, 14)}では、部分発作グループ74% (部分発作のみ: 29%, 部分発作の全般化: 45%), 全般発作が26%であった。一方、小児の部分発作グループは50%であった。高齢者では小児に比べ、部分発作が多くなる。

6. 発作の初発の有無

てんかんの既往があるのは、小児では38%, 青・壮年では54%, 高齢者では70%であった⁴⁾。高齢者SEの場合、3割は過去にてんかん発作を起こしていない。

7. 治療手順

a. 用量

高齢者では臓器機能や免疫力が低下していることから薬の副作用が生じやすい。高齢者では、効果の増強、効果持続の延長などが起こり得る。ただ、その程度には個人差が大きく、予測がつかない。高齢者の薬用量は青・壮年者の1/2～1/3より開始したほうが良いであろう。

Fig. 3は、日本神経学会が中心となり作成した、てんかん(けいれん)重積状態の治療フローチャート¹⁵⁾を一部改編したものである。標準的な用量を含む治療法はなく、あくまでも目安であり、患者の状態を考慮した加減が必要である。

b. 静脈確保ができないとき

Diazepam注射液 5～20mgを注腸する。Diazepam注射液の注腸は、有効で、呼吸抑制などの副作用も起きにくく、静注に比べて、安全である¹⁶⁾。Diazepamを注腸した場合、多くは10分以内に効果をあらわし、少なくとも8時間は治療域にある。ただし、SEに有効なのは、座薬ではなく、注腸製剤としてのゲル、あるいは注射液を代用して使用した場合である(ゲルは本邦では未発売である)。Diazepam座薬は即効性に乏しい。また、diazepamの筋肉注射は、効果発現が遅く、ばらつきが大きいので、勧められない。

Midazolam注射液(SEに対しては保険適用外) 5～10mgの鼻腔・口腔内投与、注腸、筋注も推奨されている。Midazolamの有効性は高く、10分以内に全身けいれんが止まったのは、midazolam

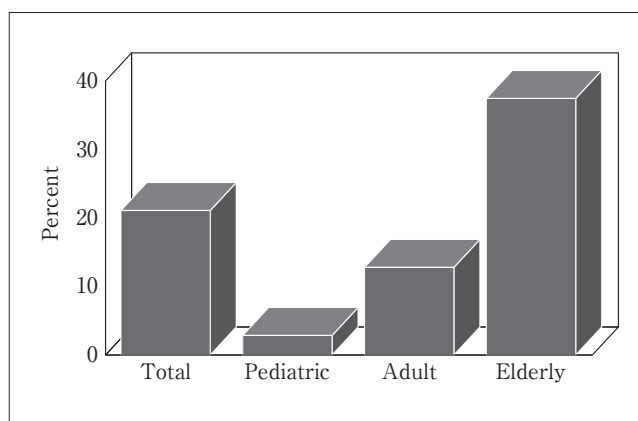


Fig. 2 SEによる死亡率
(文献4)より引用)

10mgの口腔粘膜注入では40例中30例(75%), diazepam 10mgの注腸では39例中23例(59%)であった¹⁷⁾。

c. 初期SE

SEでは、初期は高血糖になり、普通2時間後に低血糖が併発するために、全症例に50%ブドウ糖の静注が望ましい。しかし、栄養障害性急性脳症であり、ビタミンB₁の急速な消費により惹起されるWernicke脳症では、ブドウ糖の投与がけいれんを増強することがあるために、低栄養状態でWernicke脳症が疑われるときは、まずビタミンB₁ 100mgを静注した後に、糖液を静注する¹⁸⁾。

Diazepamが第一選択薬である。Diazepam 5～10mgを筋注ではなく、静注する¹⁹⁾。Diazepamは、生理食塩水、ブドウ糖で混濁するので、希釈せずに、2mg/分で緩徐に静注する。無効ならば、5～10分後に追加できる。呼吸抑制に十分注意する。Diazepamを静注した場合、けいれん抑制効果は20～30分と言われている。そこで、発作が止まれば、すぐに作用時間が長いphenytoinを静注しなければならない。

Phenytoinは、第二選択薬に位置づけられている。欠神発作SE・ミオクロニー発作SE以外の、多くのSEに有効である。Phenytoinは、作用時間は長い、効果発現まで約20分を要し、さらに緩徐に静注する必要があるため、目の前の発作に対しては、即効性のdiazepamが使われ、その直後にphenytoinを静注する。Phenytoin投与は再発予防と考えるべきである。Phenytoin静注液は糖などで沈殿を起こすため、比較的大きな血管に、希釈せずに、25～50mg/分以下の速度で緩徐に投与する。静注の前後に輸液ラインを生理食塩水によってフラッシュする。Phenytoinは心循環系障害(主に低血圧、不整脈)による心不全を起こしやすい。最小限、血圧、脈拍はモニターする。心電図モニターも必要である。また、注射液が血管外に漏れたときに、壊死を起こしやすい。

これらを改善する目的で、phenytoinのプロドラッグである fosphenytoinが開発され、米国ではphenytoinに取って代わっている。わが国でも2012年1月に市販された。Fosphenytoinは生理食塩液、5%ブドウ糖液などの輸液に希釈して投与でき、phenytoinと比較して、早い速度で静注が可能であり、組織障害性も少ない。今後phenytoinに代わって使用することが望ましい。

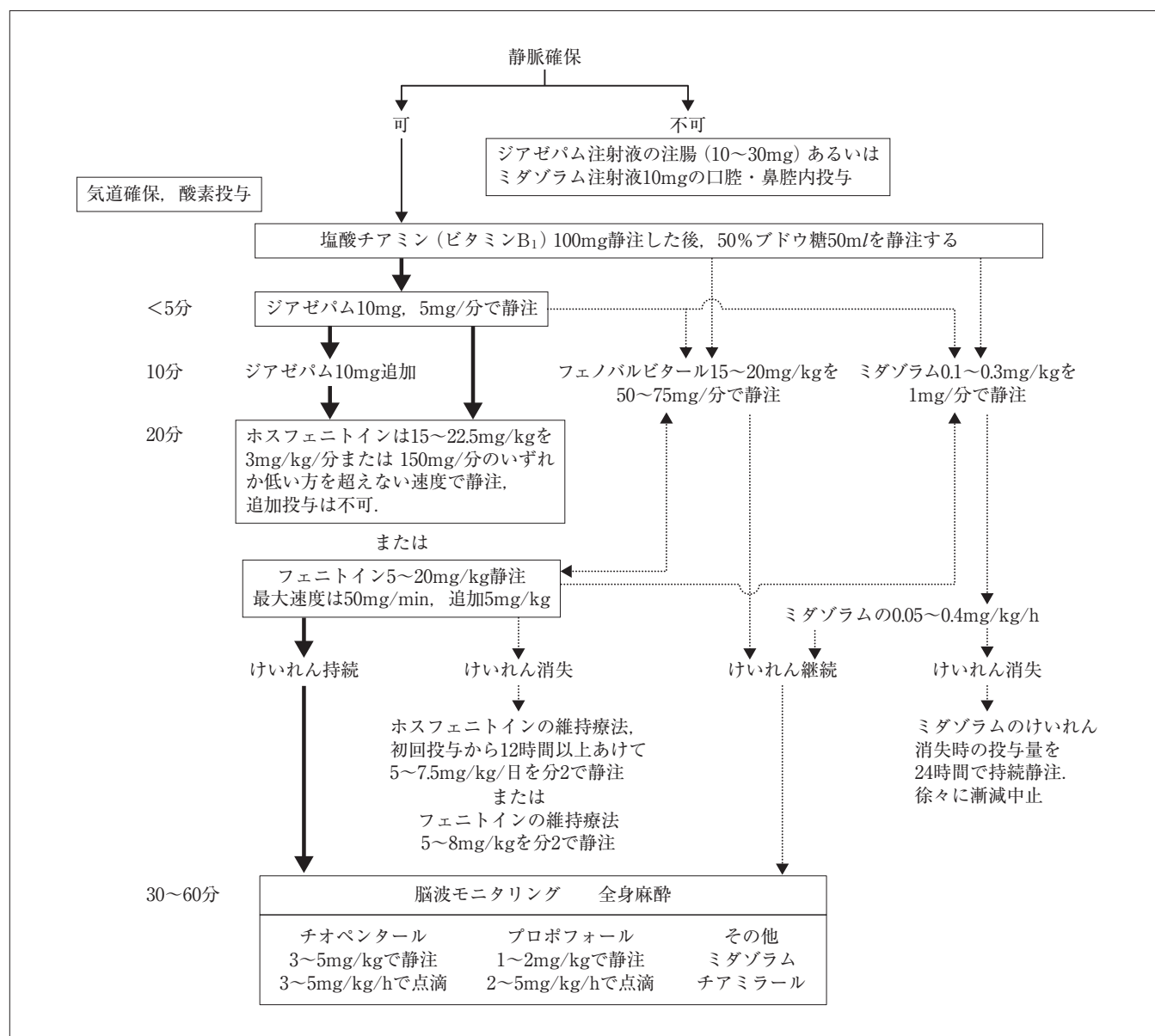


Fig. 3 てんかん (けいれん) 重積状態の治療フローチャート
括弧内は青・壮年の用量
用量はさらに少なく使用するのが安全である.

d. 他の治療選択肢

Diazepamは呼吸抑制が強く, phenytoinは心循環系の副作用を起こしやすいという欠点がある. 薬物の特性より, 高齢者に, 第一選択肢として, パルプロ酸⁷⁾やlevetiracetam²⁰⁾の静注を勧める報告があるが, 日本では静注製剤は未発売である.

Midazolamは, 日本の小児科領域では第二選択薬として推奨されている²¹⁾. 高齢者でも使用できる. その他, 第一選択薬, 全身麻酔としても使用される. ただし, 二重盲検試験はされておらず, 我が国では保険適応外である. ベンゾジアゼピン系薬剤であり, 静注ないし持続点滴で使われる. 即効性で, 抗けいれん作用も強力である. 呼吸抑制や心循環系障害も起こしにくい. 半減期が短いため, 無効の場合, 時間を浪費することなく, 他の薬剤に切り替えることができる.

Phenobarbitalは, 第一あるいは第二選択薬のオプションの1つで, 日本でも静注用製剤が発売された. Diazepamとphenytoinの組み合わせとphenobarbitalとのオープン試験では, 後者の方が, けいれんの持続時間, 効果発現時間 (平均5.5分) のすべてにおいて, 若干勝っており, 副作用には差がなかった²²⁾. Diazepamの後にphenobarbitalを使う場合, 呼吸抑制の頻度が高くなる.

e. 難治性SE

全身麻酔療法: 難治性SEとは, 第一と第二選択薬 (diazepam, phenytoinなど) で抑制されないSEと定義される. 第一と第二選択薬で発作が抑制されない全身性けいれんSEの場合, 早急に全身麻酔療法を施す必要がある. 約30分で全身麻酔に移るのが理論的である. しかし, このタイミングだけでなく, どの全身麻酔薬を, どの程度の麻酔の深度で, どれくらいの長さ, 麻酔をかけるか, に

ついでのエビデンスの高い報告はなく、明確な基準はない。全身麻酔には、barbiturates, propofol, midazolamが使われている。バルビツール系薬剤には、thiopental, thiamylalがある。けいれん発作を抑制するという意味では、thiopentalが、propofolやmidazolamに勝っているが、これらの麻酔薬と疾患予後 (outcome) との関係はみられなかったという報告がある²³⁾。

Propofolは、抗てんかん作用は強く、多くの患者に有効である。しかも即効性で、半減期も短いので、他の麻酔薬に切り替えるときにも、時間の無駄がない。致死的な副作用が報告されているが、5 mg/kg/時 (青・壮年量) を超えず、48時間以内に終了するならば、その可能性は低い²⁴⁾。

Thiopentalは、効果発現は早い、中止した後の覚醒に時間を要す。麻酔中の副作用 (低血圧、感染症など) の頻度が高い²⁴⁾。Thiamylalについてはthiopentalに準じる。

脳波モニターが必要なことは論をまたない。脳波検査は、1) psychogenic nonepileptic seizure (PNES) などの非てんかん発作との鑑別、2) 全般発作と部分発作の鑑別、3) 非けいれん性SEの診断、4) 脳機能の判断、5) 予後の推定、に重要である。

全身麻酔にて、麻酔深度を深くし、脳波で平坦脳波 (flat EEG) や群発抑圧交代 (burst-suppression) を維持した方がSEの予後がよいとする報告は多いが、Rossettiら (2005) の127回のSEのretrospective cohort studyでは、burst suppressionと疾患予後 (outcome) に相関は見られずと報告している²⁵⁾。

1日に1度全身麻酔をきり、脳波で発作が再発するときは、さらに24時間全身麻酔を続ける。これを繰り返すという方法もある。

その際、胃管より、抗てんかん薬を注入しておく。エキスパートオピニオン (2005)²⁶⁾によると、合併症を有する高齢者のてんかんにおいてlevetiracetam, lamotrigine, gabapentinの順に推奨している。ただし、日本では、これらの薬剤は併用でのみ認められている。至急単剤使用を許可すべきである。

f. 非けいれん性SE

高齢者では頻度が高く、予後が悪い²⁷⁾ことから、見逃してはいけない。脳波なくして診断できない。非けいれん性SEは4つに分類できる。① SE of late onset absence, ② simple partial SE, ③ complex partial SE, ④ subtle SEの4つである。非けいれん性SEに対する標準的な治療法はない。SE of late onset absenceは、一般にdiazepam 5~10mgの静注で治療できる。バルプロ酸の内服でもよい¹²⁾。その他のグループ (②-④) は、GCSEに準じる。難治となっても、全身麻酔などの集中治療は否定的である^{6, 27)}。

文 献

- 1) Commission on classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 22 : 489-501, 1981
- 2) Riviello Jr JJ, Ashwal S, Hirtz D et al : Practice parameter : Diagnostic assessment of the child with status epilepticus (an evidence-based review). *Neurology* 67 : 1542-1550, 2006
- 3) Treiman DM, Meyers PD, Walton NY et al : A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. *N Engl J Med* 339 : 792-798, 1998
- 4) DeLorenzo RJ, Hauser WA, Towne AR et al : A prospective population-based epidemiologic study of status epilepticus in Richmond, Virginia. *Neurology* 46 : 1029-1035, 1996
- 5) Wu YW, Shck DW, Garcia PA et al : Incidence and mortality of generalized convulsive status epilepticus in California. *Neurology* 58 : 1070-1076, 2002
- 6) Litt B, Wityk RJ, Hertz SH et al : Nonconvulsive status epilepticus in the critically ill elderly. *Epilepsia* 39 : 1194-1202, 1998
- 7) Waterhouse EJ, DeLorenzo RJ : Status epilepticus in older patients, Epidemiology and treatment options. *Drugs Aging* 18 : 133-142, 2001
- 8) Privitera M, Hoffman M, Moore JL et al : EEG detection of nontonic-clonic status epilepticus in patients with altered consciousness. *Epilepsy Res* 18 : 155-166, 1994
- 9) DeLorenzo RJ, Pellock JM, Towne AR et al : Epidemiology of status epilepticus. *J Clin Neurophysiol* 12 : 316-325, 1995
- 10) Labar D, Barrera J, Solomon G et al : Nonconvulsive status epilepticus in the elderly : a case series and a review of the literature. *J Epilepsy* 11 : 74-78, 1998
- 11) Darcel G, Verstichel F, Herbaud S et al : Status epilepticus in the elderly patients. retrospective study of 63 in-patients. *Rev Neurol* 164 : 935-942, 2008 (Articles in French)
- 12) Fernandez-Torre JL, Rebollo M : Typical absence status epilepticus as late presentation of idiopathic generalized epilepsy in an elderly patient. *Seizure* 18 : 82-83, 2009
- 13) Waterhouse EJ, Vaughan JK, Barnes TY et al : Synergistic effect of status epilepticus and ischemic brain injury on mortality. *Epilepsy Res* 29 : 175-183, 1998
- 14) DeLorenzo RJ : Clinical and epidemiologic study of status epilepticus in the elderly. Luders H, Noachtar S, eds, *Epileptic seizures : pathophysiology and clinical semiology*. Harcourt Brace & Company, Florida, pp191-205, 1997
- 15) 日本神経学会, てんかん治療ガイドライン作成小委員会 : てんかん治療ガイドライン2010, てんかん重積状態, 医学書院, pp72-85, 2010
- 16) Remy C, Jourdil N, Vilemain D et al : Intrarectal diazepam in epileptic adults. *Epilepsia* 33 : 353-358, 1992
- 17) Scott RC, Besag FMC, Neville BGR : Buccal midazolam and rectal diazepam for treatment of prolonged seizures in children and adolescence : a randomized trials. *Lancet* 353 : 623-626, 1999
- 18) Working group on status epilepticus : Recommendations of the epilepsy foundation of America's working group on status epilepticus. *JAMA* 270 : 854-859, 1993
- 19) Leppik IE, Derivan AT, Homan RW et al : Double-blind study of lorazepam and diazepam in status epilepticus. *JAMA* 249 : 1452-1454, 1983
- 20) Fattouch J, Bonaventura CD, Casciato S et al : Intravenous levetiracetam as first-line treatment of status epilepticus in the elderly. *Acta Neurol Scand* 121 : 418-421, 2010
- 21) 大澤真木子, 林北見, 山野恒一 : けいれん重積の治療ガイドライン. *小児内科* 38 : 236-243, 2007
- 22) Shaner DM, McCurdy SA, Herring MO et al : Treatment of status epilepticus, a prospective comparison of diazepam and phenytoin versus Phenobarbital and optional phenytoin. *Neurology* 38 : 202-207, 1988
- 23) Parviainen I, Kalviainen R, Ruokonen E : Propofol and barbiturates for the anesthesia of refractory convulsive status epi-

lepticus : pros and cons. Neurol Res 29 : 667-671, 2007

- 24) van Gestel JPJ, van Oud-Alblas B, Malingre M et al : Propofol and thiopental for refractory SE in children, Neurology 65 : 591-592, 2005
- 25) Rossetti AO, Logroscino G, Bromfield EB : Refractory status epilepticus, Effect of treatment aggressiveness. Arch Neurol 62 : 1698-1702, 2005
- 26) Karceski S, Morrell MJ, Carpenter D : Treatment of epilepsy in adults : expert opinion. Epilepsy & Behav 7 : S1-S64, 2005
- 27) Bottaro FJ, Martinez OA, Pardal MM et al : Nonconvulsive status epilepticus in the elderly : a case-control study. Epilepsia 48 : 966-972, 2007

V 高齢者脳卒中後てんかんの治療

はじめに

成人（35歳以上）がてんかんを新規発症した場合、最も多い原因は脳卒中である¹⁾。特に高齢者（65歳以上の新規てんかん患者）における症候性てんかんの原因疾患では、脳卒中が最も多く30～50%を占める。脳腫瘍、頭部外傷、変性疾患（Alzheimer病など）がこれに次いで多い。また、脳卒中の後遺症としてのてんかん（post-stroke epilepsy）も、脳卒中罹患者の3～12%にみられ、脳卒中の高い有病率から考えると決してまれな病態ではない。

その治療は抗てんかん薬の使用を中心として行われ、一般的なてんかん治療と変わるところはないが、脳卒中が高齢者に多いこと、併存疾患や抗血栓薬をはじめとする服用薬剤との相互作用、けいれん発作の出現時期や原因疾患（脳梗塞か脳出血か）によるてんかん移行率の違いなど、いくつか注意すべき点がある。

脳卒中後にみられるけいれん発作（convulsion）と脳卒中後てんかん（epilepsy）とは同義ではないが、歴史的に脳卒中患者にみられるけいれん発作はpoststroke seizureとして研究されてきた経緯があるため、poststroke seizureという用語で概説する。

1. 脳卒中後けいれん（poststroke seizure）の分類

脳卒中発症からの時期によってpoststroke seizureはearly-onsetかlate-onsetに区別する。報告によって定義は様々であり、明確な根拠があるわけではないが、脳卒中発症から14日以内に生じたものをearly seizure、それ以後に発症するものをlate seizureとするものが多い²⁾。また、early seizureのうち発症24時間以内に（症例によっては初発症候として）発症するものはonset seizureと呼称される場合もある³⁾。

a. Early seizure

脳卒中に起因する大脳皮質への刺激症状と考えられ、多くは発症から1～2日に出現する。国際多施設共同前向き研究であるSeizures After Stroke Study⁴⁾では、poststroke seizureの43%は24時間以内に出現していた。

局所脳虚血による急速な代謝変化によって、細胞膜の脱分極、抑制性シナプス伝達の阻害、細胞外グルタミン酸の増加が生じ、けいれん閾値が低下すること。また、病巣近傍の細胞死を免れた、いわゆる虚血性ペナンプラ組織が高濃度のグルタミン酸に曝され、発作の焦点となることも指摘されている。また、低灌流による低酸素性脳症も原因の一つ（anoxic seizure）であり、重積発作をきたし致命的になることもある。

脳出血やくも膜下出血では、血液分解産物が大脳皮質を直接刺激すると推定されている⁵⁾。

b. Late seizure

脳卒中後の皮質の瘢痕化が原因と考えられている。健全な脳皮質がグリオースや炎症細胞に置き換わることで、瘢痕組織がてんかん原性焦点となる。脳卒中からけいれん発作初発までの期間が長いほど、脳卒中後てんかんへ移行する可能性も高い⁴⁾。

2. 脳卒中後てんかんの頻度と発生関連因子

これまでに報告されている脳卒中後てんかんの発症頻度を、early seizure, late seizureの発症率と比較してTable 1にまとめた^{3, 4, 6-20)}。報告によって研究デザイン、early seizureの定義、対象とした脳卒中病型は様々であるが、脳梗塞よりも脳出血、くも膜下出血での発症率が高い。

Table 1 Poststroke seizureの頻度とてんかん移行率

	脳卒中 病型	例数	年齢	early seizure の定義	early seizure 発症率	けいれん 重積	late seizure 発症率	てんかん 移行率	抗てんかん薬
Population based study									
So et al (1996)	脳梗塞	535	平均 71.6 (8-99)	≤ 1週	6.2%		6.2%	4.1%	early seizure 発症後 17/33 例に使用
Burn et al (1997)	脳梗塞	545	平均 72.2	≤ 1日	1.8%*		3.1%	3.3%	
	脳出血	66			3.0%*		4.5%	6.1%	
	SAH	33			6.1%*		9.1%	9.1%	動脈瘤手術を受けた 5/10 例に PHT 使用
Labovitz et al (2001)	脳梗塞	704	平均 70.5 (22-99)	≤ 1週	3.1%	0.9%			
	脳出血	150	平均 63.7 (22-101)		7.3%	2.0%			発症 24 時間以内に限った予防的抗てんかん薬 使用
	SAH	50	平均 51.3 (21-94)		8.0%	2.0%			
Hospital based registry									
Faught et al (1989)	脳出血	123	平均 61.8 (23-85)	≤ 30 日	18.6%	2.4%	6.5%		57% の症例に PHT, PB, PHT+PB のいずれ かを使用
Kilpatrick et al (1990)	脳梗塞	508	ND	≤ 2 日	4.7%			11.4%	ND
	脳出血	132			7.6%				
	SAH	71			8.5%				
	TIA	189			2.1%				
Arboix et al (1997)	脳梗塞	1,012	ND	≤ 2 日	2%				ND
	脳出血	208			4.3%				
平田 (1999)	脳梗塞	1,947		≤ 2 週	0.9%	0.3%	3.0%		
	脳出血	680			1.6%		3.2%		
	SAH	373			3.2%		8.3%		
Bladin et al (2000)	脳梗塞	1,632	平均 72.3	≤ 2 週	4.8%		3.8%	2.1%	ND
	脳出血	265			7.9%		2.6%	2.6%	
Rumbach et al (2000)	ND	3,205	平均 67.1 (9-102)	≤ 2 週	1.8%	1.0%	3.2%		
Berges et al (2000)	脳梗塞	2,742	平均 67.1 (19-102)	≤ 2 週	1.1%		3.1%	2.0%	102/135 例に抗てんかん薬を使用 ES の 51.2%, LS の 86.2%
	脳出血	463			5.8%		3.5%	2.8%	
Dhanuka et al (2001)	全て	269	平均 45.4 (0.5-76)	≤ 2 週	13.0%		3.0%	1.5%	CBZ, PHT, PB の monotherapy
Velioglu et al (2001)	全て	1,174	平均 62.2 (17-103)	≤ 1 週	0.6% (重 積発作の み)	1.4%			ND
Passero et al (2002)	脳出血	761	平均 65.6	≤ 1 日	4.2%	1.1%	3.8%	0.9%	予防的 PB 投与 (65.1%), 脳葉型出血でリス ク低減効果
Arboix et al (2003)	脳梗塞	452	ND	≤ 2 日	2.2%				ND
Lamy et al (2003)	脳梗塞	581	平均 42.5 (18-55)	≤ 1 週	2.4%	0.3%	3.4%	1.9%	ES: VPA 5, CBZ 2, PHT 1, none 6
Vespa et al (2003)	脳出血	63	平均 61.5	≤ 1 日	28.6% **				全例に PHT を予防的投与 (血中濃度: 14-18mg/dL) 発作時には PHT 増量, あるいは lorazepam, PB を追加
	脳梗塞	47	平均 62.7		6.4% **				
岡本ら (2004)	脳梗塞	1,956	平均 72 (16-94)	≤ 2 週	1.0%				

*onset seizure と記載されている; **脳波モニターでてんかん波の確認

SAH: くも膜下出血, TIA: 一過性脳虚血発作, ND: not described, ES: early seizure, LS: late seizure, PHT: phenytoin, PB: phenobarbital, CBZ: carbamazepine, VPA: valproate, CLB: clobazam

Table 2 けいれんを起こす可能性のある薬剤

抗生物質	ニューキノロン系, ペニシリン系, カルバペネム系
抗不整脈薬	リドカイン, β 遮断薬
解熱・鎮痛薬	非ステロイド抗炎症薬, フェンタニル, コカイン
抗うつ薬	イミプラミン, アミトリプテン, 軽度ながらSSRI
向精神薬	ハロペリドール, リチウム, フェノチアジン系
気管支拡張薬	アミノフィリン, テオフィリン
抗腫瘍薬	ビンクリスチン, メトトレキサート
筋弛緩薬	バクロフェンなど
その他	抗ヒスタミン薬, カフェイン, アルコール離脱

発生関連因子のうち最も重要なものは、病巣が皮質に波及することである⁴⁾。脳梗塞では内頸動脈系での頻度が椎骨脳底動脈系よりも高く^{3,6)}、より細かい検討では、前頭頭頂葉病変や島皮質を含む病変を有する症例に多い⁴⁾。脳出血では皮質型（脳葉）出血での頻度が深部出血より高い⁸⁾。この他には、高齢、錯乱、病巣の大きさ、神経学的・内科的合併症が関連因子として報告されている⁴⁾。

3. 臨床像：発作型

多くの脳卒中後てんかんは局所癇痕病巣に起因するため、部分発作あるいは部分発作の二次性全般化による全身性強直間代けいれんが多い。時にけいれんがなく、麻痺等の神経脱落症状を示す発作（inhibitory seizure）を起こすことがあり、脳卒中再発との鑑別が必要である²¹⁾。けいれん重積は、脳卒中中の経過中1%前後にみられる¹⁵⁾（Table 1）。

4. 診断と検査所見

けいれん発作を目撃した場合、臨床診断は容易であるが、post-stroke seizureと種々の疾患に伴う二次性けいれんの鑑別が必要である。脳疾患のみならず、高血糖や電解質異常、不整脈、薬剤使用に伴うけいれん（Table 2）なども念頭におき、原因検索を行う。また、けいれん発作の原因が脳梗塞や脳出血の再発（onset seizure）である可能性もあり、再度CT、MRIでの評価を行うことが望ましい。

一方、early seizureには臨床症状としてのけいれん発作が観察されない非けいれん性てんかん重積（nonconvulsive status epilepticus）も少なくない²²⁾。脳卒中患者109例における脳波連続モニターでのてんかん波の頻度は、臨床的に認められるけいれん発作よりも高いことも報告されている¹⁹⁾。

a. 脳波

Periodic lateralized epileptic discharges (PLEDs) を認める例でけいれん発症率が高い。脳波所見とpoststroke seizureの関係は、focal spikeの存在で78%、広範囲の脳皮質病巣を反映するfocal slowingやdiffuse slowingはそれぞれ20%、10%、normal findingsでは5%、と報告されている²³⁾。

脳梗塞後けいれん110例（early seizure 12例、late seizure 98例）の脳波所見を、けいれんのなかった脳梗塞275例と比較すると、frontal intermittent rhythmic delta activities (FIRDAs) が24.6% vs. 1.1%、diffuse slowingが21.7% vs. 5.1%の頻度で検出されたのに対し、PLEDsは5.8% vs. 0%と少なかった²⁴⁾。

b. 画像所見

頭部CTあるいは頭部MRIでonset seizure、すなわち脳卒中中の再発か否かを判断する。ただし、MRI拡散強調画像では、けいれん重積後に一時的に大脳皮質、海馬などが高信号を呈することがあり、急性期脳梗塞と鑑別に注意を要する²⁵⁾。

脳血流SPECTを用いると、てんかん原性焦点は、発作間欠時には血流低下、発作時には血流増加を示す²⁶⁾。脳波所見とあわせonset seizureやinhibitory seizureの鑑別を進める。

5. 治療

Early seizureとlate seizureのいずれについても抗てんかん薬予防的投与の有効性は十分検証されていない（Table 1）。特にearly seizureは、脳卒中後てんかんへ移行することは少なく、初回発作を経験後直ちに抗てんかん薬を投与することの意義は明確にされていない。2000年以降、poststroke seizureを対象とした薬物療法に関する報告をTable 3に示す^{16, 27-31)}。後ろ向き研究ではあるが、脳梗塞後のearly seizureに対し初回発作時から抗てんかん薬を使用しても、その後のてんかん移行率に差がなかったと報告されている（4.8% vs. 6.2%）²⁷⁾。一方、脳出血例では予防的なphenobarbitalの投与によって、early seizureの発症率が38%低下したという報告もある¹⁶⁾。

薬剤間の効果を比較した報告として、carbamazepineとlamotrigineの比較研究²⁷⁾がある。この報告ではlamotrigineはcarbamazepineよりも有効性に優れ（71.9% vs. 43.8%）、副作用も少なかった（6.3% vs. 37.5%）。

a. 予防的投与

けいれんは急性期死亡に関係する独立した危険因子であるため³²⁾、皮質を含む大きな出血性梗塞を有する高齢者に限って、数日間の予防的治療を考慮しても良い（推奨度C1）。抗てんかん薬の多くは、脳卒中後の神経機能回復にとって抑制的に作用するため、リスクとベネフィットを勘案して決定する¹⁰⁾。

b. Early seizure

発作時はルートを確認して、diazepam 10mg/2mlの静注を行う。呼吸抑制を伴うのでバグバルブマスクなどを準備し、注意しながら5mg/分の速度で投与する。5分経過しても発作が止まらない場合、diazepamを再度同量投与する。

発作が持続するときにはphenytoin 5～20mg/kgを静注する。できれば生理食塩水で確保した別ルートから投与し、速度は50mg/分を超えないようにする。その間、心電図と血圧をモニターする。Phenytoin 20mg/kgに達してもてんかん発作が持続する場合は、phenytoin 5mg/kgを追加投与する。それでも持続する場合は、けいれん重積状態として治療する。

Early seizureが再発し、脳卒中後てんかんに移行する率は低く^{4, 13, 14)}、脳卒中の予後にも影響はなかった^{9, 14)}（エビデンスグレードIII）。継続的な抗てんかん薬の使用は必ずしも必要ではない。

c. けいれん重積

第一選択薬として、ベンゾジアゼピンのdiazepamを静注する（推奨度A）。Diazepamのけいれん抑制効果は20分と言われており³³⁾、けいれん重積例では、直ちに作用時間の長いphenytoinを静注する（推奨度A）。投与法は前述の通りであるが、発作が停止している場合もphenytoinは再発予防を目的として使用する。

Diazepam, phenytoinを投与してもけいれん発作がコントロールできないときには、気管内挿管、人工呼吸器での管理の下、静脈

Table 3 Poststroke seizureに対する治療研究

	研究デザイン	対象		患者数	年齢	評価薬	投与量	追跡期間	有効率	脱落率		副作用
Gilad et al (2001)	比較研究	ES	2週 間 以 内, 1 回の発作で治療介入	35	65.6±13.6	CBZ 24, VPA 9, PHT 2	ND	67.7± 31.5 ヲ月	85.0%	－		CBZ 8/24→過敏症で薬剤変更 (VPA 5, PHT 3) VPA 2/9→副作用でCBZに変更
			2週間以内に発作があっても2 回目の発作まで 介入せず	26	64.7±7.3	none	－	50.3± 17.0 ヲ月	61.0%	－		
Passero et al (2002)	観察研究	ES	脳出血例に予防的投与	423	65.6±12.4	PB	34.9%は発症後に1 回のみ投与	30 日	ES発症率 38%低下	－		
Alvarez-Sabín et al (2002)	観察研究	LS	18歳以上でLSを1回確認	71	63.9±13.3	GBP	900～1,800 mg/d (最頻 1,200mg/d)	30.0± 11.4 ヲ月	81.7%	2.8%	38.0%	drawnsiness (17%), dizziness (14%), headache (7%), fatigue (7%), nauzea or vomitting (6%)
Gilad et al (2007)	比較研究	ES +LS	脳出血, SAH, てんかん関連疾患合併, 重積発作は除外	32	67.2±2.4 (38～85)	LTG	50～ 200mg/d	12 ヲ月	71.9%	3.1%	6.3%	somnolence (3.1%), dizziness (3.1%)
				32	67.7±2.6 (42～90)	CBZ	200～ 600mg/d		43.8%	31.3%	37.5%	nausea and vomitting (9.4%), skin eruptions (9.4%), confusion (6.3%), somnolence (3.1%)
García-Escrivá et al (2007)	観察研究	LS	60歳以上でLSを1回確認	25	75.2±7.6	LEV	ND	6 ヲ月	68.0%	24.0%	28.0%	ND
Kutlu et al (2008)	観察研究	LS	60歳以上で2 回以上のLS	34	69.8±6.4 (61～81)	LEV	1,000～ 2,000mg/d	17.7± 3.2 ヲ月	82.4%	8.8%	20.6%	dizziness (8.8%), somnolence (8.8%), headache (2.9%)

ES : early seizure, LS : late seizure, ND : not described, CBZ : carbamazepine, VPA : valproate, PHT : phenytoin, PB : phenobarbital, GBP : gabapentin, LTG : lamotrigine, LEV : levetiracetam

麻酔を行う。全身麻酔薬は、thiopental, propofol, midazolamが使用できる (推奨度B)。

Thiopentalを使用する場合は、まず3～5mg/kgを静注し、その後3～5mg/kg/時で持続静注する。効果発現は早い、中止した後の覚醒に時間を要する。また麻酔中は低血圧や感染症などの合併症に注意する。

Propofolを使用する場合は、まず1～2mg/kgを静注し、その後2～5mg/kg/時で持続静注する。抗けいれん作用は強く、即効性で半減期も短い。多くの患者に有効であるが、血圧低下や横紋筋融解症といった致命的な副作用も報告されている。使用時は投与速度が5mg/kg/時を超えないこと、48時間以内に終了する³⁴⁾ことを心がける。

Midazolamは0.1～0.3mg/kgを1mg/分で静注し、その後0.05～0.4mg/kg/時で持続静注する。即効性で抗けいれん作用も強力であるため、第一選択薬あるいは第二選択薬としても使用できる。しかし、長期間の継続使用では徐々に効果が減弱し、同程度の効果を持続するためには投与量が増大し、覚醒も遅延する。できるだけ早期の離脱が望ましいが、漸減中止のスピードが速すぎるとかえってけいれん発作を誘発することがある。

d. Late seizure

脳卒中発症から14日以降にけいれん発作が起こった例では、発作を繰り返す可能性が高く、将来、症候性てんかんになる可能性がある^{4, 13, 14)} (エビデンスグレードIII)。このため継続的な抗てんかん

薬による治療が推奨される (推奨度C1)。

けいれん発作時は、early seizureにおける対応と同じく diazepam, phenytoinを用いてコントロールをはかる。てんかん発作がおさまった後も、経口摂取が可能になり次第、抗てんかん薬による薬物療法を開始する。使用薬剤は、発作型に応じて選択する。

e. Poststroke epilepsy

できる限り抗てんかん薬は単剤でコントロールを行う。脳卒中による皮質瘢痕組織がてんかん原性焦点となっていることを考慮すると、部分発作に有効性を示す薬剤を中心に選択する。合併症のない場合には、carbamazepine, lamotrigine, levetiracetam, gabapentinの順に推奨され、合併症のある場合には、levetiracetam, lamotrigine, gabapentinの順に推奨される (推奨度B)。全般発作の予防にはlamotrigine, valproate, levetiracetam, topiramateの順に推奨される (推奨度C1)。

高齢発症の新規てんかん患者593名を対象にした比較研究で、lamotrigine 150mg/日、gabapentin 1,500mg/日、carbamazepine 600mg/日を12ヵ月投与したところ、有効性評価である発作抑制率はcarbamazepineが64.3%、lamotrigineが51.4%、gabapentinが47.7%とcarbamazepineがやや上回ったが、耐容性はlamotrigine、gabapentinが有意に優れていた³⁵⁾ (エビデンスレベルIb)。

2005年時点でのエキスパート・オピニオンの集計では、高齢者の症候性てんかんへの推奨薬は、lamotrigine, levetiracetam, gabapentinの順であった³⁶⁾ (エビデンスレベルIV)。脳卒中後の高

Table 4 高齢者脳卒中後てんかんに処方可能な主要抗てんかん薬

抗てんかん薬	主な製品名 [®]	作用機序	一般投与量 (mg/日)	治療域 (μ g/ml)	半減期 (時間)	適応となる 発作型	主な副作用
Carbamazepine	テグレトール	電位依存性Na ⁺ Ca ²⁺ チャネルブロック, モノアミン系への効果	400～1,200	3～8	12～17	部分発作 全般発作	鎮静, めまい, 運動失調, 過敏症, 血球減少, 低Na血症
Phenytoin	アレビアチン, ヒダントール	電位依存性Na ⁺ Ca ²⁺ チャネルブロック	100～300	10～20	7～42	部分発作 全般発作	小脳萎縮, めまい, 運動失調, 歯肉増殖, 骨粗鬆症, 過敏症
Valproate	デパケン, セレニカR	神経伝達物質への作用を介して脳内抑制系の賦活, モノアミン系への効果	400～2,000	50～100	9～12	部分発作 全般発作	体重増加, 振戦, 血小板減少, 高アンモニア血症
Zonisamide	エクセグラン	電位依存性T型Ca ²⁺ チャネルブロック, モノアミン系への効果	100～600	15～25	28～70	部分発作 全般発作	腎結石, めまい, 眠気, 消化器症状, 精神症状
Clonazepam	リボトリール, ランドセン	GABA抑制系の賦活	0.5～4	0.02～0.08	20～80	全般発作	眠気, 鎮静, 過敏症
Gabapentin	ガバペン	電位依存性Ca ²⁺ - α 2- γ サブユニットチャネルブロック	300～2,400	2～12	4～6	部分発作の 付加的治療	眠気, 疲労, 運動失調, 体重増加, 血球減少
Topiramate	トピナ	GABA抑制系の賦活, 電位依存性Na ⁺ Ca ²⁺ チャネルブロック, グルタミン酸拮抗作用, モノアミン系への効果	200～400	4～10	18～30	部分発作の 付加的治療	腎結石, 緑内障, 食欲不振, アシドーシス
Lamotrigine	ラミクタール	電位依存性Na ⁺ Ca ²⁺ チャネルブロック	100～400	4～15	11～60	全般発作 部分発作の 付加的治療	Stevens-Johnson症候群, 悪心, 倦怠感, 頭痛
Levetiracetam	イーケプラ	高電位N型Ca ²⁺ チャネル電流の減少, 正確な機序は不明	500～3,000	5～40	6～8	部分発作の 付加的治療	鎮静, 興奮, 幻覚, 人格変化

高齢者では, aspirinやwarfarin等の抗血栓薬を服用していることも多く, 薬物間相互作用の少ない新規抗てんかん薬を推奨している。また, 高齢者では肝・腎機能が低下していること, 蛋白結合率の高い薬剤 (phenytoin など) は低蛋白血症によって血中濃度が不安定となりやすいことも考慮した, 投与量の調整が必要である。高齢者脳卒中後てんかんに対し, わが国で処方可能な主要な抗てんかん薬の投与量, 副作用を **Table 4** にまとめた。

文 献

- 1) Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT : Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota : 1935-1984. *Epilepsia* 34 : 453-468, 1993
- 2) Camilo O, Goldstein LB : Seizures and epilepsy after ischemic stroke. *Stroke* 35 : 1769-1775, 2004
- 3) Burn J, Dennis M, Bamford J et al : Epileptic seizures after a first stroke : the Oxfordshire community stroke project. *BMJ* 315 : 1582-1587, 1997
- 4) Bladin CF, Alexandrov AV, Bellavance A et al : Seizures after stroke. A prospective multicenter study. *Arch Neurol* 57 : 1617-1622, 2000
- 5) Silverman IE, Restrepo L, Mathews GC : Poststroke seizures. *Arch Neurol* 59 : 195-201, 2002
- 6) So EL, Annegers JF, Hauser WA et al : Population-based study of seizure disorders after cerebral infarction. *Neurology* 46 : 350-355, 1996
- 7) Labovitz DL, Hauser WA, Sacco RL : Prevalence and predictors of early seizure and status epilepticus after first stroke. *Neurology* 57 : 200-206, 2001
- 8) Faught E, Peters D, Bartolucci A et al : Seizures after primary intracerebral hemorrhage. *Neurology* 39 : 1089-1093, 1989
- 9) Kilpatrick CJ, Davis SM, Tress BM et al : Epileptic seizures in acute stroke. *Arch Neurol* 47 : 157-160, 1990
- 10) Arboix A, García-Eroles L, Massons JB et al : Predictive factors of early seizures after acute cerebrovascular disease. *Stroke* 28 : 1590-1594, 1997
- 11) 平田 温 : 脳卒中とてんかん発作. 脳卒中治療学 (田川皓一, 藤井清隆 編). 西村書店, 新潟, 1999, 228-231

- 12) Rumbach L, Sablot D, Berger E et al : Status epilepticus in stroke : Report on a hospital-based stroke cohort. *Neurology* 54 : 350-354, 2000
- 13) Berges S, Moulin T, Berger R et al : Seizures and epilepsy following strokes : recurrence factors. *Eur Neurol* 43 : 3-8, 2000
- 14) Dhanunka AK, Misra UK, Kalita J : Seizures after stroke : a prospective clinical study. *Neurol India* 49 : 33-36, 2001
- 15) Velioglu SK, Ozmenoglu M, Boz C et al : Status epilepticus after stroke. *Stroke* 32 : 1169-1172, 2001
- 16) Passero S, Rocchi R, Rossi S et al : Seizures after spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage. *Epilepsia* 43 : 1175-1180, 2002
- 17) Arboix A, Comes E, Garcia-Eroles L et al : Prognostic value of very early seizures for in-hospital mortality in atherothrombotic infarction. *Eur Neurol* 50 : 78-84, 2003
- 18) Lamy C, Domigo V, Semah F et al : Early and late seizures after cryptogenic ischemic stroke in young adults. *Neurology* 60 : 400-404, 2003
- 19) Vespa PM, O'Phelan K, Shah M et al : Acute seizures after intracerebral hemorrhage. A factor in progressive midline shift and outcome. *Neurology* 60 : 1441-1446, 2003
- 20) 岡本定久, 稲富雄一郎, 米原敏郎ほか : 脳梗塞における早期けいれん発作. *臨床神経* 46 : 307-311, 2006
- 21) De Reuck J, Van Maele G : Transient ischemic attacks and inhibitory seizures in elderly patients. *Eur Neurol* 62 : 344-348, 2009
- 22) Afsar N, Kaya D, Aktan S et al : Stroke and status epilepticus : stroke type, type of status epilepticus, and prognosis. *Seizure* 12 : 23-27, 2003
- 23) Holmes G : The electroencephalogram as a predictor of seizure following cerebral infarction. *Clin Electroencephalogr* 11 : 83-86, 1980
- 24) De Reuck J, Goethals M, Claeys I et al : EEG findings after a cerebral territorial infarct in patients who develop early- and late-onset seizures. *Eur Neurol* 55 : 209-213, 2006
- 25) Kim JA, Chung JI, Yoon PH et al : Transient MR signal changes in patients with generalized tonicoclonic seizure or status epilepticus : periictal diffusion-weighted imaging. *AJNR* 22 : 1149-1160, 2001
- 26) Matsuda H, Matsuda K, Nakamura F et al : Contribution of subtraction ictal SPECT coregistered to MRI to epilepsy surgery : a multicenter study. *Ann Nucl Med* 23 : 283-291, 2009
- 27) Gilad R, Lampl Y, Eschel Y et al : Antiepileptic treatment in patients with early postischemic stroke seizures : a retrospective study. *Cerebrovasc Dis* 12 : 39-43, 2001
- 28) Alvarez-Sabín J, Montaner J, Padró L et al : Gabapentin in late-onset poststroke seizures. *Neurology* 59 : 1991-1993, 2002
- 29) Gilad R, Sadeh M, Rapoport A et al : Monotherapy of lamotrigine versus carbamazepine in patients with post stroke seizure. *Clin Neuropharmacol* 30 : 189-195, 2007
- 30) García-Escrivá A, López-Hernández N : The use of levetiracetam in monotherapy in post-stroke seizures in the elderly population. *Rev Neurol* 45 : 523-525, 2007
- 31) Kutlu G, Gomceli YB, Unal Y et al : Levetiracetam monotherapy for late poststroke seizures in the elderly. *Epilepsy Behav* 13 : 542-544, 2008
- 32) Arboix A, Comes E, Massons J et al : Relevance of early seizures for in-hospital mortality in acute cerebrovascular disease. *Neurology* 47 : 1429-1435, 1996
- 33) Prasad K, Krishnan PR, Al-Room K et al : Anticonvulsant therapy for status epilepticus. *Br J Clin Pharmacol* 36 : 640-647, 2007
- 34) Rossetti AO : Which anesthetic should be used in the treatment of refractory status epilepticus? *Epilepsia* 48 : 52-55, 2007
- 35) Rowan AJ, Ramsay RE, Collins JF et al : New onset geriatric epilepsy : a randomized study of gabapentin, lamotrigine, and carbamazepine. *Neurology* 64 : 1868-1873, 2005
- 36) Karceski S, Morrell MJ, Carpenter D : Treatment of epilepsy in adults : expert opinion, 2005. *Epilepsy Behav* 7 : S1-S64, 2005

