

---

---

# もの忘れを主訴に メモリークリニックを受診した てんかん性記憶障害

Treatment of elderly patients with partial epilepsy who visited  
a memory clinic with a chief complaint of forgetfulness

済生会横浜市東部病院脳神経センター神経内科／部長

村松和浩\*

---

---

## 1. はじめに

我々は既に第28回日本認知症学会学術集会(2009)で「治療可能な認知症としての部分てんかん7症例の検討」を報告した<sup>1)</sup>。最近の国際抗てんかん連盟 International League Against Epilepsy (ILAE) 分類・用語(2005-2009年)<sup>2)</sup>では、焦点発作の各発作型の区別(例:複雑部分発作 complex partial seizure (CPS) と単純部分発作 simple partial seizure (SPS))が削除され、意識障害を伴う焦点発作として「認知障害発作」が提案されている。このような発作を呈する内側側頭葉てんかんは、海馬、海馬傍回など Alzheimer 病 (Alzheimer's disease: AD) と共通の領域に病的基盤を有し、発作間欠期及び発作期において示す記憶障害や認知障害などの症状は、「もの忘れ」を主訴として AD と類似の病像を呈する症例がある。Zemanらは、このような疾患概念を満たす一群の病態を一過性てんかん性健忘 transient epileptic amnesia (TEA) と提唱した(1998)<sup>3)</sup>。また、最近では、杉本らは TEA を含めた更に大きな概念として、てんかん性高次脳機能障害 epilepsy with higher brain dysfunction (E-HBD) を提唱している<sup>4)</sup>。

わが国では人口の高齢化が叫ばれて久しく、認知症患者の増加のみならず、高齢発症てんかん(65歳以上)の有病率も1-2%と推定されている<sup>5)</sup>。高齢発症部分てんかんでは「もの忘れ」が主症状となるこ

とがある。当院メモリークリニックを「もの忘れ」を主訴として受診し、部分てんかんによる TEA と診断した26例を治療も含めて後方視的に検討した。

## 2. 対象・方法

対象は平成20年7月に開設した当院メモリークリニックを平成24年2月までに「もの忘れ」を主訴として受診した連続400例の中で Zeman らの診断基準<sup>2)</sup>により部分てんかんによる TEA と診断した26例(男2例、女24例、平均年齢73.0歳、48-88歳)である。用いた TEA の診断基準は、(1)繰り返す一過性健忘、(2)その間に他の認知障害は認めない、(3)てんかんの証拠:脳波、口部自動症、幻臭等の側頭葉てんかんを示唆する症状、抗てんかん薬への反応、の3つを満たすものである。

方法はカルテから経過、神経心理テスト (mini mental state examination (MMSE)、Hasegawa's dementia scale revised (HDS-R)、Rivermead behavioral memory test (RBMT)・standard profile score (SPS))、血液検査、脳波、頭部 MRI・voxel-based specific regional analysis system for Alzheimer's disease (VSRAD) plus、<sup>99m</sup>Tc-ethyl cyctanate dimer (ECD) -single photon emission computed tomography (SPECT)・easy Z-score imaging system (eZIS)、<sup>123</sup>I-Iomazenil (IMZ) -SPECT、及び治療経過を抽出し、後方視的に検討した。

---

\* Kazuhiro Muramatsu: Department of Neurology・Chief, Department of Neurology, Brain Nerve Center, Saiseikai Yokohamashi Tobu Hospital. 現) 東京歯科大学市川総合病院神経内科部長 教授

本検討は、厚生労働省の疫学研究に関する倫理指針のうち、人体から採取された試料を用いない観察研究の指針に従った。

### 3. 結果・成績

当院メモリークリニックを「もの忘れ」を主訴として受診した連続 400 例の中で 26 例 (6.5%) が部分てんかんによる TEA と診断された。

26 例全例の神経心理テストの成績、精神症状、臨床症状を Table 1、複雑部分発作の症状、脳波異常、自覚症状を Table 2、抗てんかん薬による治療、治療経過を Table 3 にまとめた。

頭部 MRI・VSRAD、ECD-SPECT は 26 例全例で施行され、IMZ-SPECT は 26 例中 12 例で施行された。脳波異常の分布と MRI の異常所見 (皮質萎縮、海馬萎縮・腫脹、陳旧性脳梗塞) とが一致した症例は 26 例中 8 例 (30.8%) 認められ、ECD-SPECT (局所脳血流低下) と一致した症例は 26 例中 5 例 (19.2%)、IMZ-SPECT 集積低下と一致した症例は 12 例中 4 例 (33.3%) であった。VSRAD にて海馬傍回の萎縮 (Z スコア>1) が認められた症例は 26 例中 13 例 (50%)

であった。脳波異常と VSRAD で示される側方性が一致した症例は 26 例中 8 例 (30.8%) 認められた。eZIS にて AD パターンを認めた症例は 26 例中 9 例 (34.6%) であった。

対象 26 例全例の年齢分布は 48-88 歳 (平均 73.0 ± 11.0 歳) で、男性 2 例 (7.7%)、女性 24 例 (92.3%) と比較的高齢で、女性が多かった。主訴は全例「もの忘れ」であり、繰り返す一過性健忘を認め、「記憶が飛ぶ」という表現が 10 例 (38.5%) に認められた。うつ、不安、不眠、易興奮性などの精神症状を 19 例 (73.1%) で認めた。動作停止、口部自動症、常同動作などを伴う CPS を 13 例 (50.0%) で認めた。間欠期神経心理テストの成績は、平均 MMSE24.0 ± 4.9 (S.D.)、HDS-R23.1 ± 5.8 (S.D.)、RBMT (SPS) 12.2+7.2 とほぼ正常範囲内であった。発作間欠期脳波異常は、前頭部、中心部、頭頂部中心に小棘波が 24 例 (93.3%) で認められた。治療は少量の抗てんかん薬 (carbamazepine (CBZ) 50-200mg/日、lamotrigine (LTG) 50mg/日、levetiracetam (LEV) 500-1000mg/日) の投与で、臨床症状、脳波所見ともに 23 例 (88.5%) が改善した (Table 1, 2, 3)。

Table 1. case sheet: neuropsychiatry battery, psychological symptoms

Case No.	Sex	Age	Onset	MMSE	HDS-R	RBMT	Psychological symptoms	Somnolouquy	RBD*	Dozing	Bradykinesia	Lossing one's way
1	F	57	56		28		depression, insomnia	-	-	-	+	+
2	F	85	82	15	11	2	irritability	-	-	+	+	-
3	F	83	81	29	27	15	-	+	-	-	+	+
4	F	64	64	27	26	19	insomnia, anxiety	-	-	-	-	-
5	F	81	80	26	24	12	irritability	-	-	-	-	-
6	F	66	65	25	24	18	-	-	-	-	-	-
7	F	56	55	29	30	21	anxiety attack	-	-	-	-	-
8	F	65	60		28		depression, insomnia	+	+	-	-	-
9	F	54	53	24	27	21	-	-	-	-	-	-
10	F	76	74	29	28	15	decrease in volition	-	-	-	-	-
11	M	48	46	30	30	24	-	+	+	+	-	-
12	F	76	72	12	14	0	dispirited	-	-	-	-	-
13	F	75	73	28	25	12	-	-	-	+	-	-
14	F	80	75	22	15	5	depression, insomnia, hallucination	+	+	+	+	-
15	F	71	70	28	27	22	Insomnia	-	-	-	-	-
16	F	88	87	20	18	8	decrease in volition	+	-	-	+	-
17	F	80	77	20	16	11	Insomnia	-	-	+	+	-
18	F	84	83	27	24	13	irritability, insomnia	-	-	+	+	-
19	M	75	74	25	20	7	delusion of jealousy, irritability	-	-	-	+	+
20	F	67	66	22	21	8	depression	-	-	+	-	-
21	F	84	81	22	23	12	insomnia	-	-	+	-	-
22	F	79	78	25	28	5	irritability	-	-	-	-	+
23	F	62	60	27	27	22	-	-	-	-	-	-
24	F	81	80	24	22	4	-	-	-	-	+	-
25	F	85	84	14	10	2	irritability, insomnia	-	+	+	+	-
26	F	75	75	24	27	15	hallucination, anxiety, depression	-	-	-	+	-

\*RBD: rapid eye movement sleep behavior disorder

Table 2. Case sheet: complex partial seizure, electroencephalogram, complaints

Case No.	Ictal symptoms	localization of EEG*1 spikes	complaints
1	-	rt*2 temporal	memory break off
2	-	bil*3 central	memory loss
3	-	bil front-central	memory loss
4	-	lt front-central	memory missing
5	-	rt front-central	memory missing, vomiting
6	motion arrest, oral automatisms	generalized positive wave	memory missing once a week
7	motion arrest	bil cento-parietal, HV*4 surplus reaction	fainting
8	motion arrest	lt dominant front-centro-temporal	brank on head
9	motion arrest, aphasia	normal	memory missing, headache
10	motion arrest, oral automatisms	bil front-central	memory missing
11	-	lt centro-parietal	memory break off, traffic accident
12	confusion, stereotyped behavior	bil front-centro-occipital(HV, PS*5)	memory loss, falling
13	Steady gaze, motion arrest	lt dominant centro-parietal	memory loss
14	-	lt dominant front-temporal, generalization at HV	memory loss, vomiting
15	-	normal	visual illusion
16	stereotyped behavior	lt dominant front-central, bil frontal	memory loss
17	motion arrest, confusion, oral automatisms	bil front-centro-parietal	memory loss
18	oral automatisms	bil centro-parietal	memory loss
19	-	bil front-central	memory loss
20	-	bil front-central	memory missing
21	motion arrest	bil front-centro-temporal	memory loss, urinary incontinence
22	-	generalized (EO*6, PS)	memory break off
23	-	lt front-central, generalization at HV	memory loss, memory missing
24	-	bil occipito-parieto-central	memory loss
25	motion arrest	bil front-central	memory loss, urinary incontinence
26	confusion, motion arrest	rt dominant front-central	vertigo, vomiting

\* 1.EEG: electroencephalography \* 2.Rt: right \* 3.bil: bilateral \* 4.HV: hyperventilation \* 5.PS: photic stimulation \* 6.EO: eye opening

Table 3. case sheet: anticonvulsant therapy, effects

case No.	anticonvulsant therapy	effects
1	CBZ200mg/day	improved of depression, insomnia, memory break off
2	CBZ100mg/day	improved of memory loss, leaving behind
3	CBZ100mg/day	improved of memory loss
4	CBZ200mg/day, LMT50mg/day	improved of memory loss, EEG*1
5	CBZ200mg/day	improved of memory loss, EEG
6	CBZ200mg/day	improved of memory loss, CPS*2
7	CBZ200mg/day	improved of memory loss, fainting
8	CBZ200mg/day, LEV1000mg/day	Improved of memory loss, disappear nightmare, good sleep
9	CBZ200mg/day	improved of memory missing, CPS
10	CBZ100mg/day	improved memory break off, motivation
11	CBZ200mg/day	improved of memory break off, EEG
12	CBZ300mg/day, LEV500mg/day	Improved of memory loss, CPS, expression
13	CBZ200mg/day	Improved of memory loss, CPS
14	LEV1000mg/day	Improved of memory loss, vomiting disappear
15	CBZ100mg/day→withdrawal	(-)
16	CBZ200mg/day	Improved of memory loss, doze, talking in sleep disappear
17	CBZ200mg/day, LEV500mg/day	Improved of memory loss, CPS, doze disappear
18	LEV750mg/day	Improved of memory loss, become spirit
19	LEV500mg/day→withdrawal	(-)
20	CBZ100mg/day	Improved of memory loss, become spirit and clear, doze disappear
21	CBZ100mg/day	Improve of memory loss, disappear urinary incontinence
22	CBZ100mg/day	Improved of memory loss
23	CBZ100mg/day	disappear memory loss
24	(-)	(-)
25	CBZ50mg/day	Improved of memory loss
26	CBZ100mg/day	disappear memory loss, improved expression, increase conversation, become positive

\* 1.EEG: electroencephalogram \* 2.CPS: complex partial seizure

#### 4. 症例呈示

症例：57 歳、右利き女性、教育歴 14 年、自営業 (Table case no.1)

主訴：もの忘れ (認知症精査目的でかかりつけ医から紹介)

現病歴：生来健康。1 年程前から何のきっかけもなく不安、恐怖、寂しさが発作的に起こる様になった。メンタルクリニックにてうつ病と診断されて治療された。抗うつ薬に反応せず、徐々に表情は乏しくなり、味覚が不良となり食欲も低下して、1 年程で 10kg の体重減少があった。半年程前からはもの忘れを自覚する様になった。人に会ったこと、どこかに出かけたことなどをすぐに忘れてしまう。仕事で車を運転していて道に迷うようになった。自分では、「もの忘れというよりは記憶が途切れるような感じがしばしばあり、記憶できない」と訴えた。家族は、しばしば患者がじっとしているときに意味のない動作を続けていたり、夢遊、もうろう状態になることを目撃している。

既往歴、家族歴：特記すべきものはない。

初診時所見：意識清明で診察に協力的。一般身体所見に異常を認めなかった。HDS-R28/30 点で、正常範囲内であった (数字の逆唱、遅延再生で 1 点ずつ失点した)。

血液検査：甲状腺機能、ビタミン B1、B12、葉酸、アンモニア、ホモシステイン含め正常範囲内。

脳波 (Figure)：発作間欠期脳波にて右前頭、側頭部を中心に小棘波が頻繁に出現。

画像：頭部 MRI にては右側頭葉優位に FLAIR 画像にて高信号を呈した。VSRAD による Zscore は、0.00 であり、海馬の萎縮は認めらず、側頭葉内側の腫脹が疑われた。神経受容体 SPECT (<sup>123</sup>I-iomazenil (IMZ)) にて右内側側頭葉に集積低下を認めた。



Figure. electroencephalography

治療経過：臨床症状、経過、脳波、頭部 MRI、SPECT から内側側頭葉てんかんによる複雑部分発作と診断した。そこで、部分てんかんの抗てんかん薬として第 1 選択薬である CBZ を 200mg/日・分 2 で内服開始した。CBZ 開始後、4-5 日で不安、恐怖、寂しさなどを感じる発作が消失した。夢遊、もうろう状態になることもなくなった。自覚的に記憶が途切れることがなくなり、記憶がしっかり出来るようになった。味覚が改善し、食欲が回復した。抑うつ的な表情の乏しさも解消した。

CBZ 開始 3 週後の再診時には自覚的にも、家族から見ても全く問題なく、発症する前の状態に戻ったとのことだった。自営業の仕事も支障なくできるようになった。6 週後の経過観察の脳波にて、右前頭、側頭部に認められた小棘波は消失していた。2 ヶ月後の再診では、体重が 5-6kg 増加した。

#### 5. 考察

Zeman ら<sup>3)</sup> は、初老期以降に好発し、繰り返す一過性の記憶障害を発作の主症状とする TEA を提唱した。その際には前向性健忘、逆行性健忘の両者がみられ、明らかな意識障害を伴わず、患者は一見正常な行動をしているように見えるが、記憶が抜け落ちる。発作間欠期にも記憶障害を自覚することがあるが、神経心理学テストではほぼ認知障害は認められない<sup>6)</sup>。当院メモリークリニックでは、原則としてかかりつけ医からの紹介で「もの忘れ」を主訴とする患者の認知症疾患の精査をしている。当クリニック開設以来連続 400 例の中で 26 例 (6.5%) が上記 TEA の診断基準に合致した。発症年齢は中高年から老年 (48-88 歳) で幅が広く、女性が 24 例と多かった。発作間欠期脳波異常は、前頭部、中心部、頭頂部中心に小棘波が 24 例 (93.3%) で認められ、また、健忘発作は日中の覚醒時に起こり、常同動作、動作停止、口部自動症などの CPS を伴うことが多く、側頭葉てんかんの 1 型と考えられる。また、このような典型的な CPS のみならず、病歴聴取においては意識減損を疑わせる居眠り、馴れている道に迷う、動作緩慢等の所見、また寝入りばなに起こる発作を疑わせる寝言、レム睡眠行動異常症 (rapid eye movement sleep behavior disorder, RBD) を疑わせるような所見もてんかんの診断に重要と考えた。低用量の抗てんかん薬による治療で、発作性健忘及び発作間欠期の記憶低下も改善し、CPS および脳波異常も消失した。

一方、主訴がいわゆる普通の「もの忘れ」のみで

健忘が発作様式をとらずに持続し、CPS等の明らかな発作を認めない症例が26例中6例認められた。このような症例は、メモリークリニックを「もの忘れ」で受診する認知症患者と臨床像からは鑑別が難しい。ZemanらがTEAを提唱した同時期にKapurら<sup>7)</sup>は、てんかん発作による記憶障害にはTEAのような一過性の記憶障害のみならず、長期記憶の障害が伴う長期的な前向き健忘、限局性焦点性健忘があることを報告している。これらは、けいれん発作を繰り返すことにより側頭葉に軽微な解剖学的異常が起こることによると考えられている<sup>8)</sup>。このような持続性記憶障害を呈するてんかん性健忘があり、多彩な認知症状を伴うことが報告されている<sup>9, 10, 11)</sup>。病態機序としては海馬を含む内側側頭葉が繰り返すてんかん発作のためにダメージを受けて高齢になって局所的に萎縮も認められるという報告がある<sup>12, 13)</sup>。Table1で示したように診断時の年齢と発症年齢の間には平均1.7年(最大5年)の時間差があった。今回検討した26例についての海馬傍回萎縮の検討では、平均年齢73歳と高齢で加齢の影響、及びVSRADによる海馬傍回のZscoreは平均1.36でやや萎縮が見られるというようなアルツハイマー型認知症の併存(症例2, 12, 25)も影響があると考えられた。また、持続性記憶障害を呈する症例においては、非痙攣性部分てんかん重積<sup>14, 15)</sup>も鑑別診断として挙げられる。

脳波異常の分布との関連は、頭部MRIにおける陳旧性脳梗塞、VSRADにて観察できる脳表の萎縮では30.8%、ECD-SPECT・eZISでは19.2%、IMZ-SPECTでは33.3%で認められた。IMZ-SPECTは施行例12例と少ないが、本疾患に関しては有効である可能性が示唆される。また、脳波異常の側方性とVSRADの萎縮の左右差に関しては、30.8%で側方性が一致しており、診断の一助になる可能性が示唆される。

治療は高齢であっても新規発症の部分てんかんであるので、CBZが第1選択薬となる<sup>16)</sup>。しかし、高齢者に伴う特有の問題を把握して、個々の患者の合併症、併用薬を十分考慮して、副作用の少ない、特に薬剤相互作用が少ない抗てんかん薬を選択して、少量から漸増する必要がある。発作抑制-投与継続率を考慮すると部分発作では、高齢者が主体のこのような病態では、高血圧症、糖尿病、脂質異常症、心房細動など内科的合併症が多くの場合に併存するため、それらの治療薬との相互作用が少ないLTG、gabapentin、LEVが推奨されている<sup>17)</sup>。

## 6. 結語

「もの忘れ」を主訴として、一見認知症を疑わせる高齢者の中に部分てんかん(複雑部分発作が多い)が原因である症例が含まれている。その存在を認識し、目撃者である家族、介護者からの詳細な病歴聴取および脳波所見からのみ診断が可能である。診断が出来ればこのような高齢者の部分てんかんは、少量の抗てんかん薬に対する反応が良好で治療により「もの忘れ」が改善することが多いので、その診断が重要である。

## 文 献

- 1) 村松和浩, 齋藤充弘, 長島康洋ほか: 治療可能な認知症としての部分てんかん 7 症例の検討. *Demntia Japan* 23:154, 2009
- 2) Berg AT, Belkovic SA, Brodie MJ et al: Revised terminology and concepts for organization of seizures and epileptics: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia* 51:676-685, 2010
- 3) Zeman AZJ, 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* 64:435-443, 1998
- 4) 杉本あずさ, 二村明德, 河村満: てんかんと認知症. *Brain Nerve* 64:1399-1404, 2012
- 5) 日本神経治療学会治療指針作成委員会: 標準的神経治療: 高齢発症てんかん. *神経治療学* 29: 458-479, 2012
- 6) Butker CR, Graham KS, Hodges JR et al: The syndrome of transient epileptic amnesia. *Ann Neurol* 61:587-598, 2007
- 7) Kapur N, Millar J, Colbourn C et al: Very long-term amnesia in association with temporal lobe epilepsy: evidence for multiplestage consolidation processes. *Brain Cogn* 35:58-70, 1997
- 8) 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* 131:2243-2263, 2008
- 9) Palmini AL, Gloor P, Jonse-Gotman M: Pure amnesic seizures in temporal lobe epilepsy. *Brain* 115:749-769, 1992
- 10) Galassi R, Morreale A, Sarro RD et al: Epileptic

- amnesic syndrome. *Epilepsia* 33(suppl.6): s21-s25, 1992
- 11) Milton F, Muhlert N, Pindus DM et al: Remote memory deficit in transient epileptic amnesia. *Brain* 133:1368-1379, 2010
- 12) Kalviainen R, Salmenpera T, Partnen K et al:Recurrent seizures may cause hippocampal damage in temporal lobe epilepsy. *Neurology* 50: 1377-1382, 1998
- 13) Bulter CR, Bhaduri A, Acosta-Cabronero J et al: Transient epileptic amnesia: regional brain atrophy and relationship to memory deficits. *Brain* 132: 357-368, 2009
- 14) 緑川晶, 河村満: 記憶保持のメカニズムーてんかん性健忘の検討から. *BRAIN and NERVE* 60: 855-860, 2008
- 15) 永山正雄: 非痙攣性てんかん重積状態の臨床と病態. *BRAIN and NERVE* 65:561-572, 2013
- 16) 日本神経学会, CQ 3-3 新規発症の部分てんかんでの選択薬は何か, てんかん治療ガイドライン2010 (「てんかん治療ガイドライン」作成委員会), 第1版, 医学書院, 東京, 2010, 27-28
- 17) 池田昭夫, 日本てんかん学会ガイドライン作成委員会: 日本てんかん学会ガイドライン作成委員会報告 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

この論文は、平成26年7月26日(土)第28回老年期認知症研究会で発表された内容です。