

依頼総説

側頭葉てんかんにおける記憶障害

向野 隆彦*

九州大学病院脳神経内科

要旨：側頭葉てんかんは、様々な認知機能障害を呈することが知られている。その中でも記憶障害は、患者の訴えとしても多い。記憶障害には、神経心理検査で異常を認めるような海馬性健忘と呼ばれるものと、一般的な検査で異常を検出できないような、加速的長期健忘や自伝的記憶障害などがある。記憶障害には脳の構造的異常や発作間欠期てんかん性放電、薬剤や心理状態などが複合的に関与していると考えられている。根本的な治療法は乏しいが、環境整備やリハビリテーションなど介入する余地もある。本総説では、側頭葉てんかんに見られる記憶障害のタイプと病態、介入方法に関して概説する。

Key words：側頭葉てんかん、記憶障害、認知機能障害、加速的長期健忘、病態

はじめに

側頭葉てんかん (temporal lobe epilepsy, 以下 TLE と略記) は、てんかん患者の約 30% を占め、最も多いてんかんであり、同時に記憶障害が重要な併存症となるタイプでもある¹⁾²⁾。TLE と記憶障害の関連性は 1957 年の Milner らの報告により初めて明らかにされた。その報告によれば症例 H.M. は内側側頭葉てんかん (mesial TLE, 以下 MTLE と略記) に対して両側海馬を切除する手術を受け、てんかん発作は軽減したものの、重度の前向き健忘を呈したとされている。この報告以後、TLE に関しては特に記憶障害に対する知見が蓄積されてきた³⁾。

本稿では、TLE に見られる記憶障害について、最近の知見も踏まえて、その種類と病態を概説する。なお、TLE は ILAE1989 分類の用語であり、ILAE2017 分類では焦点てんかんに分類されるが、本稿では過去の研究との整合性を保つため、TLE をそのまま使用する。また、本稿では詳しく触られていないものの、ILAE2017 分類の病因によっても記憶障害の程度は異なることも注意が必要である。

記憶の種類と分類

一口に記憶と言っても、様々な観点からいくつかの分類があり、本稿を進めるにあたり記憶の種類と分類を概説したい。まず、記憶する過程の分類では、情報を受けて脳内で視覚や言語情報を処理して記憶を形成する過程である“符号化 (encoding)”，記憶を定着させる“固定化 (consolidation)”，保存する“保持 (storage)”，そして保存した記憶を引き出す“想起 (retrieval)”と四つの過程に分類する (Fig. 1) (固定化を保持に含め 3 過程とする分類もある)⁴⁾。記憶の保持時間の分類では、即時記憶、近時記憶、遠隔記憶、短期記憶、長期記憶といった用語が存在する⁵⁾。即時・近時・遠隔記憶は臨床神経学で用いられ、それ

ぞれの記憶の持続時間や干渉の有無が異なる。具体的には、即時記憶は数分以内、近時記憶は数分から数日の記憶に相当する。遠隔記憶は、過去の出来事や体験など、さらに長い期間にわたる記憶を指す。一方、本稿で主に用いる短期記憶と長期記憶は心理学領域での用語で、短期記憶は約 1 分以内、長期記憶はそれよりも長く保持される記憶を指す。臨床神経学の用語との対応では、短期記憶は即時・近時記憶の一部を含み、長期記憶はその残りとして遠隔記憶に相当する。記憶される情報に基づいた分類では、大きく分けて陳述記憶と非陳述記憶があり、陳述記憶はさらに意味記憶とエピソード記憶に分けられる⁶⁾。意味記憶は、知識や概念などの記憶を指す。エピソード記憶は日々の生活に関連する記憶であり、時間、場所、感情などと関連づけて記憶されている。非陳述記憶は、言語化されない、無意識下で行われる運動や知覚技能、習慣、単純な条件付けなどが含まれる。また、陳述記憶の中でも、言語性記憶と非言語性記憶が一般的に区別される。

記憶形成のメカニズム

日常生活に当てはめて考えると、例えば、電話で伝えられた電話番号を暗記する場合など、短期記憶を使用する。この際、前頭前野が中心的な役割を担っている。より長期に保持される長期記憶ではシナプスや細胞レベルの変化により情報が保持され、すぐに忘れることはなくなる (記憶の固定化)。例えば、前日の食事や同席者を記憶できるのは長期記憶の働きである。この記憶の固定化には、脳の様々な部位が関わるが、特に海馬が重要な役割を果たしている。海馬は長期記憶においてハブのような役割を果たし、様々な感覚や認知に関わる大脳皮質と相互に作用し、海馬を介したネットワークによって記憶が形成される。このネットワークは記憶の痕跡と呼ばれ、この痕跡が再び呼び起こされることで我々は記憶を想起することができる⁷⁾。

(Received May 9, 2023; Accepted January 19, 2024; Published online in J-STAGE on June 22, 2024)

This article is available in Japanese with an abstract in English at www.jstage.jst.go.jp/browse/clinicalneuroi.

©2024 Japanese Society of Neurology



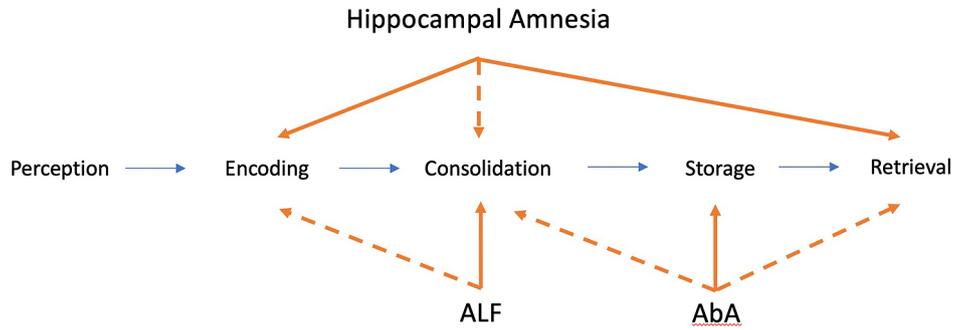


Fig. 1 Mechanisms of amnesia in temporal lobe epilepsy.

In memory processes, there are four stages: 'encoding', where information is processed in the brain; 'consolidation', for solidifying memory; 'storage', for preserving it; and 'retrieval', for recalling stored memories. Hippocampal amnesia is characterized by primary impairments in encoding and retrieval processes, with potential contributions from consolidation deficits. ALF mainly involves defective consolidation processes, but encoding impairments may also play a role. AbA can result from memory degradation or erasure, especially for remote memories; however, both loss of access (which impairs retrieval) and ALF (which affects consolidation) can contribute as well (Baker et al., 2021, modified from original figure). ALF, accelerated long-term forgetting; AbA, autobiographical amnesia.

長期記憶は当初は海馬に依存しているが、徐々に大脳皮質に記憶が移行し、海馬を介さずとも記憶の想起ができるようになると考えられている (system consolidation theory)⁶⁾。

記憶の評価方法

記憶の評価方法は記憶の種類や検査目的に応じて様々なものが存在しているが、てんかん患者の日常診療でよく用いられる検査として、Wechsler Memory Scale (WMS) がある。短期記憶と長期記憶、言語性記憶と非言語性記憶など総合的な測定が可能であることから広く用いられている (本邦では WMS-R が最新版)。しかし、検査時間が 60 分程度かかるため、簡易的に行う際には、標準言語性対連合学習検査などが用いられている。いずれの検査も 30 分程度までの記憶しか評価は行えず、それ以上の長期記憶を測定する手法は確立されていない。

TLE 患者の発作間欠期の記憶障害

TLE 患者では、一過性てんかん性健忘のように発作時の前向き健忘が主体となる病態もあるが、外来診療で患者からの訴えが多いのが、発作間欠期の記憶障害である。発作が抑制されているような患者でも記憶障害で困ることが少なくない。本稿では、主に発作間欠期の言語性記憶について説明している。

古典的な記憶障害 (海馬性健忘)

TLE に見られる古典的な記憶障害は、TLE の病態の中心である海馬や海馬に関連する脳領域の障害によって引き起こされると考えられている。海馬性健忘 (hippocampal amnesia) とも呼ばれることもあり⁹⁾、ここでは、その他の記憶障害と区別するために、古典的な記憶障害を“海馬性健忘”と呼称する。

TLE の患者に神経心理検査を行うと大半で健常者よりも成績が低下しており、とりわけ海馬硬化症を伴う MTLE で顕著である¹⁾。発症年齢¹⁰⁾ やてんかん罹病期間¹¹⁾、海馬病理¹²⁾、海馬の容積や機能画像¹³⁾、発作頻度¹⁴⁾ は記憶検査の成績と相関すると

されている。特に、左海馬硬化症を有する MTLE 患者では、言語性記憶の成績が顕著であり、WMS の論理的記憶などの言語性課題の即時再生や遅延再生の成績低下と、左海馬や海馬傍回の容積低下や細胞密度減少が関連していると多くの研究で報告されている²⁾。一方で、非言語性記憶課題においては、このような側方性の関連性は明確ではない。

加速的長期健忘と自伝的記憶障害

海馬性健忘は、一般的な記憶検査の成績低下で特徴づけられる⁹⁾。しかし、記憶障害の自覚がある患者で必ずしも検査異常を認めないことがある¹⁵⁾。そういった患者において認められる記憶障害として、近年着目されているのが加速的長期健忘 (Accelerated Long-term Forgetting, 以下 ALF と略記) と自伝的記憶障害である¹⁶⁾。

ALF

ALF は 30 分程度までの記憶を評価する通常の記憶検査では全く正常であるものの、それ以上の期間において、加速的に忘却が進む記憶障害である (Fig. 2)。一般的に数日から数週間の間に健常者と比べて明らかな低下を来することが知られている¹⁷⁾。海馬性健忘とは異なり、後述する記憶の固定化障害が本態と考えられているが、本質的に海馬性健忘と異なるのかどうかは未だに専門家の間でも意見が分かれている⁹⁾。当初、ALF は一過性てんかん性健忘という TLE の一亜型で報告され、注目されるようになったが、その後の研究で、一過性てんかん性健忘以外の TLE¹⁸⁾ や外側側頭葉てんかん¹⁹⁾、特発性全般てんかん²⁰⁾、その他の神経障害である外傷性脳損傷²¹⁾、辺縁系脳炎²²⁾、発症前アルツハイマー型認知症²³⁾ などでも同様の症候がみられることが報告されている。TLE を含めた焦点てんかんでは、約 18% に認めたと報告があり、比較的多く認められる症候である²⁴⁾。また、ALF は自覚的な記憶障害の程度と関連性が高いとされている²⁵⁾。

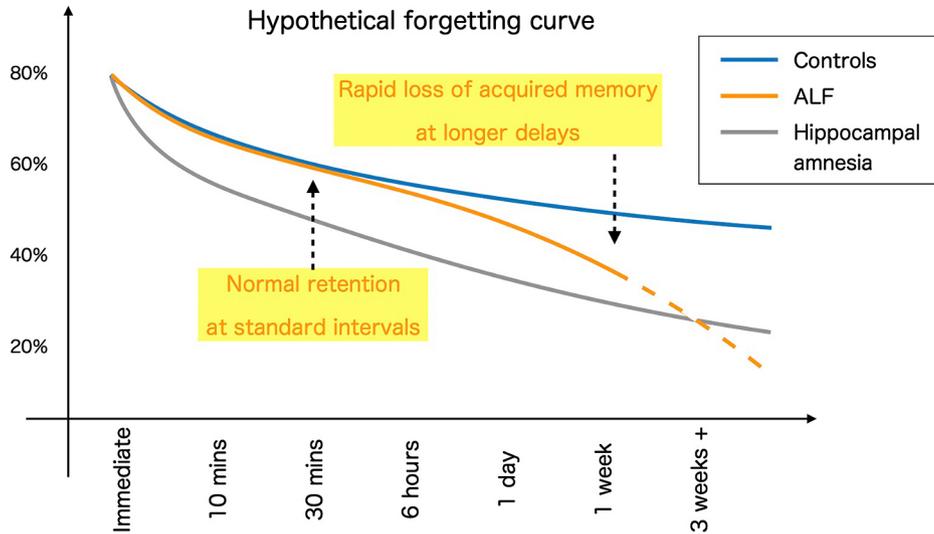


Fig. 2 Hypothetical forgetting curve for accelerated long-term forgetting (ALF).

While patients with ALF do not display obvious abnormalities in standard memory tests, they experience a faster memory decline over hours to weeks compared to normal individuals. Reprinted and modified from the figure in the article of 9 with permission.

自伝的記憶障害

個人の生活史などのエピソード記憶が障害されることを自伝的記憶障害と呼ぶ¹⁶⁾。前向き健忘を生じた結果として起こることもあるが、逆行性に記憶が失われる場合もあり、発病から数十年前の記憶にも影響が出ることがある。例えば、病前に家族と旅行に行った時の写真を見てもその詳細を思い出せなかったり、行ったこと自体に実感がなかったりするような記憶障害である。TLE 以外に、外傷性脳損傷²⁶⁾、自己免疫性辺縁系脳炎²⁷⁾²⁸⁾、脳卒中²⁹⁾などで起こることが報告されているが、これらの疾患ではてんかん発作や脳波所見との関連は十分評価されておらず、今後の検討が望まれる。

側頭葉てんかんにおける記憶障害の仕組みと原因

TLE におけるこれらの記憶障害では、符号化、固定化、保持、そして想起の四つの過程のうち、どの過程が障害されるかに違いがある (Fig. 1)。

また、TLE の記憶障害の主な原因として、以下のように脳の構造的な異常、発作間欠期てんかん性放電 (interictal epileptiform discharge, 以下 IED と略記)、気分障害、抗てんかん発作薬 (antiseizure medication, 以下 ASM と略記) が挙げられる。

脳の構造的な影響

TLE 患者の脳には構造的な異常があり、これと記憶機能の関連は、MRI を用いて広く研究されている。構造的 MRI の研究では、長期記憶検査の成績と内側側頭葉の容積に相関が見られること、特に言語性記憶と左内側側頭葉の関連性が強いことが数多く報告されている²⁾。拡散テンソル画像による研究では、焦点側の前頭側頭領域、視床、海馬といった大脳白質の神経ネットワークが変化しており、それらが記憶機能と関連していることが示唆されている³⁰⁾³¹⁾。また、機能的 MRI の研究では、左

TLE では左海馬と同側の楔前部、下頭頂葉の安静時機能的結合が増加していると言語性記憶の低下が見られた。一方、健常者ではこれらの部位の機能的結合が増加している場合、記憶成績は向上していたことが示されている³²⁾。これらの MRI の知見から、脳の構造的および機能的異常が記憶機能に影響を与えることが明らかである。

以上の結果は海馬性健忘に関して行われた研究であるが、ALF に関しては構造的 MRI での異常は明らかではないとされてきた³³⁾。しかし、最近我々は海馬亜領域に着目し、ALF に CA1 容積が関連することを報告した³⁴⁾。

IED

IED と記憶機能に関する研究では、脳波解析の時間的分解能が高いこともあり、符号化、固定化、想起に関して、どの過程が障害されているか検証が行われている。

符号化・想起への影響

焦点てんかん患者に頭蓋内脳波を用いた研究で、符号化や想起への IED の影響を検証した報告が複数ある。頭蓋内電極の研究で左半球にてんかん発作起始域 (seizure onset zone, 以下 SOZ と略記) を持つ患者に、符号化のタイミングで SOZ 中ではなく、SOZ 以外の部位に IED が出現すると、単語を想起する記憶課題の正答率が低下した³⁵⁾。また、符号化の際の IED が正答率を下げた部位は、左海馬、左下側頭回、左中側頭回、左上側頭回、左紡錘状回であった³⁵⁾³⁶⁾。また、同じく単語を想起する記憶課題で、想起のタイミングで SOZ と対側もしくは両側の海馬に IED が出現すると、正答率が低下した³⁷⁾。これらの現象は、IED が正常な脳機能ネットワークを一過性に障害し、瞬間的な認知機能障害・記憶障害を引き起こすためと考えられる³⁶⁾。

記憶の固定化への影響

記憶の固定化には睡眠が重要な役割を担っており、健常者でも学習後の睡眠によって記憶課題の成績が向上したことが複数報告されている³⁸⁾³⁹⁾。これは学習によって獲得された記憶は、初期に個々の細胞レベルでシナプス結合によって維持され、その後、海馬と大脳皮質の連関によってシステムレベルで維持され、より強固な記憶となるが、この過程が睡眠中に起こっているためである⁴⁰⁾。睡眠には、レム睡眠とノンレム睡眠があるが、ノンレム睡眠は特に記憶の固定化に重要であり、ノンレム睡眠中に出現する IED は記憶の固定化に影響することが報告されている⁴¹⁾。睡眠中には、海馬の ripple、大脳皮質の δ 波、spindle が同期することが、記憶の固定化に必要な⁴²⁾、IED はこれらの活動を阻害し、記憶の固定化を障害すると考えられている。

気分障害

TLE では生涯のうち病発症率は約 30%とされており、合併頻度の高い精神障害である⁴³⁾。抑うつは全般的な認知機能へ影響を及ぼすが、特に記憶障害との関連が指摘される⁴⁴⁾。また、抑うつスコアは自覚的な記憶障害とも関連すると報告されている⁴⁵⁾。

ASM

ASM による記憶への影響についてはフェノバルビタール、カルバマゼピン、フェニトイン、バルプロ酸、トピラマート、ゾニサミドなどが挙げられており、旧世代薬に影響が指摘される薬剤が多い⁴⁶⁾。一方で、ガバペンチン、ラモトリギン、レベチラセタム、ラコサミド、ペランパネルといった新規薬剤の方が比較的影響が少ないと考えられている^{46)~48)}。また、単剤療法よりも多剤併用療法の方が記憶への悪影響も大きくなりやすい⁴⁹⁾。

記憶障害に対する治療介入

発作を認めているか、あるいは IED が頻発する TLE 患者の記憶障害の治療としては ASM が挙げられる。IED が符号化や想起、睡眠中の記憶の固定化を阻害するため、薬物治療の強化により IED を抑制することは一定の効果がある。実際に ASM によって、一過性てんかん性健忘や ALF の症状が改善することが報告されている⁵⁰⁾。この際、新規薬剤を選択することが望ましく、睡眠の状態にも配慮する必要がある。しかし、既に発作や脳波所見が安定している場合、薬物治療を強化すべきかどうかは、ASM 自体の認知機能への負の影響も加味しなければならず、判断は難しい。また、薬剤抵抗性 TLE 患者における発作症状の改善にはてんかん外科手術が行われることがある。ただし、手術は言語や記憶障害のリスクも伴う。特に言語優位側の左側頭葉で行われる前側頭葉切除術 (anterior temporal lobectomy, 以下 ATL と略記) は、言語性記憶の顕著な低下を引き起こす可能性がある。そのため近年では、言語優位側での手術に際し、記憶機能低下リスクが少ない選択的扁桃体海馬切除術などが一般的に行われるようになってきている⁵¹⁾。さらに、海馬多切除⁵²⁾や定位的レーザー焼灼術⁵³⁾も従来法よりも記憶機能を温存できる術式として提唱されている。一方、非言語優位側の右 ATL では記憶の改善が報告されている⁵⁴⁾。非言語優位側に SOZ を有する

患者では術後の記憶機能の改善を期待できるかもしれない。なお、手術前には、WAIS や WMS などの神経心理学的検査を実施し、Wada テストや機能的 MRI を用いて記憶や言語優位側を特定し、術後の言語・記憶障害のリスク評価や手術選択を行うことが一般的である。

記憶障害の社会的影響と支援方法

記憶障害は職場での評価低下に繋がったり、円滑な人間関係構築に支障を来したりするなど、患者が社会生活を営む上で多大な影響を与える。月 1 回以上の全身痙攣発作と同程度 QOL へ影響を与えるという報告もある⁵⁵⁾。このように患者にとってはてんかんに関わる問題の中で最も関心度が高い事項の一つであるが、医師側の関心度は低く、患者医師間の認識のギャップが最も大きい事項でもある⁵⁶⁾。我々が意識的に、患者の記憶障害について目を向け、適切に記憶障害を評価し、QOL への影響を少しでも減らす介入を行うべきである。ALF や自伝的記憶障害のケースでは記憶の検査では症状を十分に把握できないことから、問診から判断する必要がある。また、周囲の無理解が患者自身のストレス要因となっていることもあり、同時に周囲のサポートを得られるよう家族や職場との連携も必要である。更に、記憶障害の程度に応じて精神障害福祉手帳など福祉制度の利用も検討する。

リハビリテーション及び患者への指導

TLE 患者に対する記憶リハビリテーションとして、認知戦略 (視覚的イメージ、語呂合わせ、リズムや物語を使用して覚えるべき情報を組み込むなどの一般的な暗記方法) や外部記憶補助具 (日記やスマートフォンに日々の記録を残す)、コンピュータを用いた記憶訓練、仮想現実を用いた訓練などの手法がある⁵⁷⁾。一般的には認知戦略の指導を行ったり、外部記憶補助具を勧めたりすることが多いと思われる。こういったリハビリテーションは高次脳機能障害に対するリハビリテーションの一環として実施されている。てんかんに対してのリハビリテーションの保険適応はないが、脳の器質的疾患や高次脳機能障害を診断された例を対象に保険診療内で実施できる場合がある。

Baxendale らは、英国のてんかんクリニックで、てんかん患者に対して記憶障害のリハビリ介入する際、次のような手法をとっている⁵⁸⁾。まず、てんかんと記憶障害は共通した病態基盤によって生じているという点を患者に対して教育し、理解してもらい。次に、記憶障害を“治す”ことを目指すのではなく、病態の一部であることを受容してもらい。そして日々の患者の興味・感心を記憶障害から逸らし、達成しようとしている目標に移させるようにする。最終的に、社会生活への適応に重点を置き、リハビリテーションを行う、としている。このようなアプローチは、私たちの外来でも実践していく価値があると考えられる。

おわりに

本稿では TLE に見られる記憶障害について概説した。本稿で紹介した記憶障害のタイプや病態は、TLE に限らず、その他のてんかんや神経疾患でも共通する部分がある。てんかん発作お

よび IED の抑制，睡眠状態の改善は有用と考えられる。また，患者自身や周囲の理解を促し，リハビリテーション，社会的サポートが得られるような介入を行うことが重要である。

文 献

- 1) Helmstaedter C, Elger CE. Chronic temporal lobe epilepsy: a neurodevelopmental or progressively dementing disease. *Brain* 2009;132:2822-2830.
- 2) Zeman A, Kapur N, Jones-Gotman M. *Epilepsy and Memory*. Oxford University Press; 2012.
- 3) Scoville WB, Milner B. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. 1957. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2000;12:103-113.
- 4) Baker J, Savage S, Milton F, et al. The syndrome of transient epileptic amnesia: a combined series of 115 cases and literature review. *Brain Commun* 2021;3:fcab038.
- 5) Fujii T. Memory and its disorders. *High Brain Funct Res* 2010; 30:19-24.
- 6) Milner B, Squire LR, Kandel ER. Cognitive neuroscience and the study of memory. *Neuron* 1998;20:445-468.
- 7) Barry DN, Maguire EA. Remote memory and the hippocampus: a constructive critique. *Trends Cogn Sci* 2019;23:128-142.
- 8) Rasch B, Born J. About sleep's role in memory. *Physiol Rev* 2013;93:681-766.
- 9) Mayes AR, Hunkin NM, Isaac C, et al. Are there distinct forms of accelerated forgetting and, if so, why? *Cortex* 2019;110: 115-126.
- 10) Saykin AJ, Gur RC, Sussman NM, et al. Memory deficits before and after temporal lobectomy: effect of laterality and age of onset. *Brain Cogn* 1989;9:191-200.
- 11) Jokeit H, Ebner A, Arnold S, et al. Bilateral reductions of hippocampal volume, glucose metabolism, and Wada hemispheric memory performance are related to the duration of mesial temporal lobe epilepsy. *J Neurol* 1999;246:926-933.
- 12) Coras R, Pauli E, Li J, et al. Differential influence of hippocampal subfields to memory formation: Insights from patients with temporal lobe epilepsy. *Brain* 2014;137:1945-1957.
- 13) Trenerry MR, Jack CR, Ivnik RJ, et al. MRI hippocampal volumes and memory function before and after temporal lobectomy. *Neurology* 1993;43:1800-1805.
- 14) Bell B, Lin JJ, Seidenberg M, et al. The neurobiology of cognitive disorders in temporal lobe epilepsy. *Nat Rev Neurol* 2011;7: 154-164.
- 15) Piazzini A, Canevini MP, Maggiori G, et al. The perception of memory failures in patients with epilepsy. *Eur J Neurol* 2001; 8:613-620.
- 16) 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.
- 17) Elliott G, Isaac CL, Muhlert N. Measuring forgetting: a critical review of accelerated long-term forgetting studies. *Cortex* 2014; 54:16-32.
- 18) Mameniškienė R, Puteikis K, Jasionis A, et al. A review of accelerated long-term forgetting in epilepsy. *Brain Sci* 2020; 10:1-24.
- 19) Ricci M, Mohamed A, Savage G, et al. Disruption of learning and long-term retention of prose passages in patients with focal epilepsy. *Epilepsy Behav* 2015;51:104-111.
- 20) Puteikis K, Wolf P, Mameniškienė R. Accelerated long-term forgetting in adult patients with genetic generalized epilepsy. *Epilepsia* 2022;63:474-482.
- 21) Lah S, Black C, Gascoigne MB, et al. Accelerated long-term forgetting is not epilepsy specific: evidence from childhood traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2017;34:2536-2544.
- 22) Helmstaedter C, Winter B, Melzer N, et al. Accelerated long-term forgetting in focal epilepsies with special consideration given to patients with diagnosed and suspected limbic encephalitis. *Cortex* 2018;110:58-68.
- 23) Weston PSJ, Nicholas JM, Henley SMD, et al. Accelerated long-term forgetting in presymptomatic autosomal dominant Alzheimer's disease: a cross-sectional study. *Lancet Neurol* 2018;17:123-132.
- 24) Miller LA, Mothakunnel A, Flanagan E, et al. Accelerated long term forgetting in patients with focal seizures: Incidence rate and contributing factors. *Epilepsy Behav* 2017;72:108-113.
- 25) Fitzgerald Z, Thayer Z, Mohamed A, et al. Examining factors related to accelerated long-term forgetting in epilepsy using ambulatory EEG monitoring. *Epilepsia* 2013;54:819-827.
- 26) Levine B, Black SE, Cabeza R, et al. Episodic memory and the self in a case of isolated retrograde amnesia. *Brain* 1998; 121:1951-1973.
- 27) Lad M, Mullally SL, Houston AL, et al. Characterizing memory loss in patients with autoimmune limbic encephalitis hippocampal lesions. *Hippocampus* 2019;29:1114-1120.
- 28) Witt JA, Vogt VL, Widman G, et al. Loss of auto-noetic consciousness of recent autobiographical episodes and accelerated long-term forgetting in a patient with previously unrecognized glutamic acid decarboxylase antibody related limbic encephalitis. *Front Neurol* 2015;6:1-8.
- 29) Miller LA, Caine D, Harding A, et al. Right medial thalamic lesion causes isolated retrograde amnesia. *Neuropsychologia* 2001;39: 1037-1046.
- 30) Balachandra AR, Kaestner E, Bahrami N, et al. Clinical utility of structural connectomics in predicting memory in temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2020;94:e2424-e2435.
- 31) Girardi-Schappo M, Fadaie F, Lee HM, et al. Altered communication dynamics reflect cognitive deficits in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2021;62:1022-1033.
- 32) Ives-Deliperi V, Butler JT. Mechanisms of cognitive impairment in temporal lobe epilepsy: a systematic review of resting-state functional connectivity studies. *Epilepsy Behav* 2021;115: 107686.
- 33) Wilkinson H, Holdstock JS, Baker G, et al. Long-term accelerated forgetting of verbal and non-verbal information in temporal lobe epilepsy. *Cortex* 2012;48:317-332.
- 34) Mukaino T, Uehara T, Yokohama J, et al. Atrophy of the hippocampal CA1 subfield relates to long-term forgetting in focal epilepsy. *Epilepsia* 2022;63:2623-2636.
- 35) Ung H, Cazares C, Nanivadekar A, et al. Interictal epileptiform activity outside the seizure onset zone impacts cognition. *Brain* 2017;140:2157-2168.

- 36) Camarillo-Rodriguez L, Leenen I, Waldman Z, et al. Temporal lobe interictal spikes disrupt encoding and retrieval of verbal memory: a subregion analysis. *Epilepsia* 2022;63:2325-2337.
- 37) Kleen JK, Scott RC, Holmes GL, et al. Hippocampal interictal epileptiform activity disrupts cognition in humans. *Neurology* 2013;81:18-24.
- 38) Mednick SC, Cai DJ, Kanady J, et al. Comparing the benefits of caffeine, naps and placebo on verbal, motor and perceptual memory. *Behav Brain Res* 2008;193:79-86.
- 39) Schabus M, Hödlmoser K, Pecherstorfer T, et al. Influence of midday naps on declarative memory performance and motivation. *Somnologie—Schlafforsch und Schlafmedizin* 2005; 9:148-153.
- 40) Gais S, Albouy G, Boly M, et al. Sleep transforms the cerebral trace of declarative memories. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:18778-18783.
- 41) Lambert I, Tramoni-Negre E, Lagarde S, et al. Hippocampal interictal spikes during sleep impact long-term memory consolidation. *Ann Neurol* 2020;87:976-987.
- 42) Maingret N, Girardeau G, Todorova R, et al. Hippocampocortical coupling mediates memory consolidation during sleep. *Nat Neurosci* Published Online First: 2016.
- 43) Gaitatzis A, Trimble MR, Sander JW. The psychiatric comorbidity of epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2004;110:207-220.
- 44) Trivedi MH, Greer TL. Cognitive dysfunction in unipolar depression: Implications for treatment. *J Affect Disord* 2014; 152-154:19-27.
- 45) Feldman L, Lapin B, Busch RM, et al. Evaluating subjective cognitive impairment in the adult epilepsy clinic: effects of depression, number of antiepileptic medications, and seizure frequency. *Epilepsy Behav* 2018;81:18-24.
- 46) Lin JJ, Mula M, Hermann BP. Uncovering the neurobehavioural comorbidities of epilepsy over the lifespan. *Lancet* 2012;380: 1180-1192.
- 47) Piña-Garza JE, Lagae L, Villanueva V, et al. Long-term effects of adjunctive perampanel on cognition in adolescents with partial seizures. *Epilepsy Behav* 2018;83:50-58.
- 48) Meador KJ, Loring DW, Boyd A, et al. Randomized double-blind comparison of cognitive and EEG effects of lacosamide and carbamazepine. *Epilepsy Behav* 2016;62:267-275.
- 49) Witt J-A, Elger CE, Helmstaedter C. Adverse cognitive effects of antiepileptic pharmacotherapy: each additional drug matters. *Eur Neuropsychopharm* 2015;25:1954-1959.
- 50) Midorikawa A, Kawamura M. Recovery of long-term anterograde amnesia, but not retrograde amnesia, after initiation of an anti-epileptic drug in a case of transient epileptic amnesia. *Neurocase* 2007;13:385-389.
- 51) Massot-Tarrús A, White K, Mirsattari SM. Comparing the Wada test and functional MRI for the presurgical evaluation of memory in temporal lobe epilepsy. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2019;19:31.
- 52) Shimizu H, Kawai K, Sunaga S, et al. Hippocampal transection for treatment of left temporal lobe epilepsy with preservation of verbal memory. *J Clin Neurosci* 2006;13:322-328.
- 53) Donos C, Breier J, Friedman E, et al. Laser ablation for mesial temporal lobe epilepsy: Surgical and cognitive outcomes with and without mesial temporal sclerosis. *Epilepsia* 2018;59: 1421-1432.
- 54) Lee PS, Pardini J, Hendrickson R, et al. Short-term neurocognitive outcomes following anterior temporal lobectomy. *Epilepsy Behav* 2016;62:140-146.
- 55) de la Loge C, Dimova S, Mueller K, et al. PatientsLikeMe® online epilepsy community: patient characteristics and predictors of poor health-related quality of life. *Epilepsy Behav* 2016;63:20-28.
- 56) McAuley JW, Elliott JO, Patankar S, et al. Comparing patients' and practitioners' views on epilepsy concerns: a call to address memory concerns. *Epilepsy Behav* 2010;19:580-583.
- 57) Del Felice A, Alderighi M, Martinato M, et al. Memory rehabilitation strategies in nonsurgical temporal lobe epilepsy. *Am J Phys Med Rehabil* 2017;96:506-514.
- 58) Baxendale S, Heaney D. Memory complaints in the epilepsy clinic. *Pract Neurol* 2020;21:practneurol-2020-002523.

COI : 著者全員に本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

***Corresponding author** : 向野隆彦

九州大学病院脳神経内科 (〒 812-8582 福岡県福岡市東区馬出 3-1-1)

Memory impairments in temporal lobe epilepsy

Takahiko Mukaino, M.D., Ph.D.

Department of Neurology, Kyushu University Hospital

Abstract: Temporal lobe epilepsy is known to present with various cognitive impairments, among which memory deficits are frequently reported by patients. Memory deficits can be classified into two types: classical hippocampal amnesia, which is characterized by abnormalities detected in neuropsychological assessments, and atypical memory deficits, such as accelerated long-term amnesia and autobiographical memory impairment, which cannot be identified using standard testing methods. These deficits are believed to arise from a complex interplay among structural brain abnormalities, interictal epileptic discharges, pharmacological factors, and psychological states. While fundamental treatments are limited, there are opportunities for interventions such as environmental adjustments and rehabilitation. This review article aims to provide a comprehensive overview of the types, underlying pathophysiology, and intervention methods for memory disorders observed in patients with temporal lobe epilepsy.

Key words: temporal lobe epilepsy, memory impairment, cognitive dysfunction, accelerated long-term forgetting, pathophysiology

Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2024;64:453-459

doi: 10.5692/clinicalneurol.cn-001886