

ているが、その有効性については今後の検討が必要である。

B. 出血発症例の治療

5) 解離性動脈瘤の破綻によるくも膜下出血例は急性期の再出血により転帰不良となる例が多いので、何らかの外科的治療が必要である。現在までに解離性動脈瘤に対する外科的治療として試みられている治療法には、手術療法と血管内治療があるが、その優劣を比較した成績はない。

6) 手術療法には proximal occlusion (ligation), trapping, wrapping, clipping などの方法があるが、各手術法の適応や有効性については議論が多い。proximal occlusion は最も単純な手術法で、頭蓋内椎骨動脈解離によるくも膜下出血例に対して行われることが多いが、術後再出血の頻度が比較的高いこと（特に PICA 分岐部より遠位の動脈瘤）が難点である。Trapping は最も理想的な手術法と考えられるが、trapping の範囲内に穿通枝が存在する場合には脳梗塞発症の危険性がある。術後脳梗塞発症の危険性が高い症例では同時に血行再建術が行われることがある。

7) くも膜下出血発症例に対する血管内治療としては、コイルによる塞栓術が最も行われている。特に比較的術後再出血の危険性が低い PICA 分岐部より近位の動脈瘤はコイルによる椎骨動脈塞栓術の良い適応である。

慢性期の再発予防

慢性期の治療、特に再発予防の必要性や有効性についても、これまでに明らかな evidence はない。脳動脈解離は動脈硬化性の脳血管障害に比べ再発率は低いことが知られているので、長期にわたる再発予防対策の必要性には疑問がある。上述の Savor らの方針のごとく、虚血発症例では画像所見の推移をみて抗血栓療法の種類、治療期間を決める考え方が現段階では最も合理的と思われる（図 2）。いずれにしても解離所見が完全に消失した例では抗血栓療法は不要である。

<謝 辞>

本手引きの作成にあたって、特に脳動脈解離の画像診断について、貴重なご教示、ご助言をいただいた山形大学放射線科 細矢貴亮教授に深謝いたします。

参考文献

ここでは脳動脈解離についての総説ならびに本手引きを作

成する上で参考にした主要論文を発表年代順に掲げる。各治療法についての詳細な文献リストは、本手引き添付の各治療法についての文献的考察の論文を参照されたい。

- 1) Mokri B, Houser W, Sandok BA, et al : Spontaneous dissection of the cervical internal carotid artery. *Stroke* 1986 ; 19 : 126-138.
- 2) Mokri B, Houser W, Sandok BA, et al : Spontaneous dissections of the vertebral arteries. *Neurology* 1988 ; 38 : 880-885.
- 3) Uchino A, Ohnari N, Ohno M : MR imaging of the intracranial vertebral artery occlusion. *Neuroradiology* 1989 ; 31 : 403-407.
- 4) Caplan LR, Baquis GD, Pessin MS, et al : Dissection of the intracranial vertebral artery. *Neurology* 1988 ; 38 : 868-877.
- 5) Culebras A, Hodge CJ, Petro GR : Carotid and vertebral dissecting hematomas. In *Handbook of Clinical Neurology, Vol 10 : Vascular disease Part II*, Elsevier Science Publisher B. V., pp271-285, 1989.
- 6) Mokri B : Traumatic and spontaneous extracranial internal carotid artery dissections. *J Neuro* 1990 ; 237 : 356-361.
- 7) Lane JJ, Flanders AE, Doan HT, et al : Assessment of carotid artery patency on routine spin-echo MR imaging of the brain. *AJNR* 1991 ; 12 : 819-826.
- 8) Caplan LR, Tetteborn B : Vertebrobasilar occlusive disease : Review of selected aspects. 1. Spontaneous dissection of extracranial and intracranial posterior circulation arteries. *Cerebrovasc Dis* 1992 ; 2 : 256-265.
- 9) Bui LN, Brandt-Zawadzki M, Verghese P, et al : Magnetic resonance angiography of cervicocranial dissection. *Stroke* 1993 ; 24 : 126-131.
- 10) Shievink WI, Mokri B, O'Fallon WM : Recurrent spontaneous cervical-artery dissection. *N Engl J Med* 1994 ; 330 : 393-397.
- 11) Levy C, Laissy JP, Raveau V, et al : Carotid and vertebral artery dissections : Three-dimensional time-of-flight MR angiography and MR imaging versus conventional angiography. *Radiology* 1994 ; 190 : 97-103.
- 12) Kitanaka C, Tanaka J, Kuwahara M, et al : Magnetic resonance imaging study of intracranial vertebrobasilar artery dissections. *Stroke* 1994 ; 25 : 571-575.
- 13) Zuber M, Meary E, Meder JF, et al : Magnetic resonance imaging and dynamic CT scan in cervical artery dissections. *Stroke* 1994 ; 25 : 576-581.
- 14) Provanzale JM, Barboriak DP, Taveras JM : Exercise-related dissections of craniocervical arteries : CT, MR, and angiographic findings. *J Comput Assist Tomogr* 1995 ; 19 : 268-276.
- 15) Silbert PL, Mokri B, Shievink WI : Headache and neck pain in spontaneous internal carotid and vertebral artery dissections. *Neurology* 1995 ; 45 : 1517-1522.
- 16) Provanzale JM : Dissection of the internal carotid and vertebral arteries : Imaging features. *AJR* 1995 ; 165 : 1099-1104.
- 17) Bassetti C, Carruzzo A, Sturzenegger M, et al : Recur-

- rence of the cervical artery dissection. A prospective study of 81 patients. *Stroke* 1996 ; 27 : 1804-1807.
- 18) 山浦 晶, 小野純一, 久保田基夫: 頭蓋内解離性動脈瘤について—本邦例の分析と外国例の比較— *Neurosurgons* 1996 ; 15 : 54-61.
 - 19) Yoshimoto Y, Wakai S : Unruptured intracranial vertebral artery dissection. Clinical course and serial radiologic imagings. *Stroke* 1997 ; 28 : 370-374.
 - 20) Savor JL, Easton JD : Dissections and trauma of the cervical arteries. In *Stroke* 3rd ed., Barnett HJM, Mohr JP, Stein BM et al ed., Churchill Livingstone, New York, pp769-786, 1998.
 - 21) 山浦 晶, 吉本高志, 橋本信夫, 小野純一: 非外傷性頭蓋内解離性動脈病変の全国調査 (第1報). *脳卒中の外科* 1998 ; 26 : 79-86.
 - 22) 山浦 晶, 吉本高志, 橋本信夫, 小野純一: 非外傷性頭蓋内解離性動脈病変の全国調査 (第2報). *脳卒中の外科* 1998 ; 26 : 87-95.
 - 23) 細矢貴亮, 安達真人, 山口昂一: 椎骨・脳底動脈解離の診断. *臨床放射線* 1999 ; 44 : 1393-1404.
 - 24) Hosoya T, Adachi M, Yamaguchi K, et al : Clinical and neuroradiologic features of intracranial vertebrobasilar artery dissection. *Stroke* 1999 ; 30 : 1083-1090.
 - 25) 米村公伸, 木村和美, 長谷川泰弘ほか: 50歳以下発症の脳梗塞の検討. *臨床神経* 2000 ; 40 : 881-886.
 - 26) Brandt T : Cervical artery dissection : Update and new results of research of the pathogenesis. *Cerebrovasc Dis* 2000 ; 10 (suppl 4) : 5-8.
 - 27) Lyrer P, Engelter S et al : Antithrombotic drugs for carotid artery dissection (Cochrane Review). In *The Cochrane Library, Issue4, Oxford : Update Software, 2001.*
 - 28) Brandt T, Orberk E, Weber R, et al : Pathogenesis of cervical artery dissections. Associations with connective tissue abnormalities. *Neurology* 2001 ; 57 : 24-30.
 - 29) Shievink WI : Spontaneous dissection of the carotid and vertebral arteries. *N Engl J Med* 2001 ; 344 : 898-906.
 - 30) Brandt T, Orberk E, Hacke W : Cervical artery dissection syndromes. In *Stroke syndromes*, 2nd ed. Bogousslavsky J, Caplan LR ed. Cambridge Univ Press, Cambridge, pp660-666, 2001.
 - 31) Mokri B : Cervicocephalic arterial dissections. In *Uncommon causes of stroke*. Bogousslavsky J, Caplan LR ed. Cambridge Univ Press, Cambridge, pp211-229, 2001.
 - 32) 高木 誠: 本邦における椎骨脳底動脈解離の特徴とその診断・治療の現状と問題点. *脳神経* 2002 ; 54 : 203-211.
 - 33) Ohkuma H, Suzuki S, Ogane K et al : Dissecting aneurysms of intracranial carotid circulation. *Stroke* 2002 ; 33 : 941-947.

□ VI. 脳血管障害

3. apo E と脳血管障害

大阪大学大学院病態情報内科学, 同 医学部附属病院神経内科・脳卒中科 北川一夫

key words apo E, polymorphism, amyloid angiopathy, carotid atherosclerosis, cerebral ischemia

動 向

アポリポ蛋白質 E (apo E) は脂質運搬に重要な蛋白質であり, その欠損は著明な高脂血症を呈し動脈硬化を引き起こす。脳は脂質に富む臓器であり, apo E蛋白質は脳細胞, 主としてアストロサイトで産生され, 脳内での脂質運搬, コレステロールの再利用に関与していると想定されている。apo Eには3つのアイソフォーム (E2, E3, E4) を規定する $\epsilon 2$, $\epsilon 3$, $\epsilon 4$ の3つのアレルが存在する。脳での apo E の役割が注目されたのは, apo E $\epsilon 4$ の存在が Alzheimer 病の危険因子であることが報告されてからのことである。その後, 脳外傷後の予後不良要因にも $\epsilon 4$ が関与していることが報告され, 詳細なメカニズムは不明であるものの, apo E が脳内で重要な役割をはたしていることが推察される。

一方, 脳血管障害と apo E の関連についても, 臨床的, 基礎的研究が進められてきた。実験的には apo E が虚血侵襲に対して保護的に働くことや脳梗塞修復に関与することが示されてきているが, 臨床的な apo E 遺伝子多型と脳血管疾患との関連については不明な点も多い。本稿では, apo E 遺伝子多型と脳血管障害, 特に脳梗塞とアミロイドアンギオパチーとの関連, 頸動脈硬化との関連, 実験的脳虚血モデルを用いた検討でわかって

きている apo E の脳虚血病態における意義について概説する。

A. apo E 遺伝子多型と脳梗塞

apo E は血液や細胞での脂質運搬に関わる蛋白質で, その遺伝子には, $\epsilon 2$, $\epsilon 3$, $\epsilon 4$ の3つのアレルが存在する。80~90%と大部分を占めるのが $\epsilon 3$ で, 10%程度が $\epsilon 3$ の112番目のシステインがアルギニンに置換した $\epsilon 4$, 最も頻度が少なく5%程度存在するのが $\epsilon 3$ の158番目のアルギニンがシステインに置換した $\epsilon 2$ である。 $\epsilon 4$ アレルは LDL コレステロールの上昇に, 反対に $\epsilon 2$ アレルは LDL コレステロールの低下に関与している。またこれらアイソフォームはアミロイド β 蛋白質への結合能, 抗酸化能力, 神経細胞生存維持, 神経突起進展機能にも差があることが報告されている。冠動脈疾患と $\epsilon 4$ アレルの関連については, 14報の臨床研究結果をメタアナリシスした解析で, $\epsilon 4$ の存在が冠動脈疾患のリスクを1.26倍高めていることが報告されている¹⁾。脳卒中についても, 1999年に MaCarron らが, 9報の case-control 研究に含まれる926例の虚血性脳卒中例と890例の年齢, 性別を一致させたコントロール例をメタアナリシスした解析を行い, 虚血性脳卒

中症例では $\epsilon 4$ アレルを有する割合が有意に高く、 $\epsilon 4$ は虚血性脳血管障害の危険因子であると提唱した²⁾。しかしその後報告された研究結果をみても、必ずしも $\epsilon 4$ の脳梗塞危険因子としての関与は確立されていない。71歳以上1,664症例を対象として5年間追跡調査したコホート研究では、 $\epsilon 4$ と脳卒中との関連はなく、むしろ $\epsilon 2$ が脳卒中発症に抑制的に働くことが示唆された³⁾。イタリアで行われた100例の虚血性脳卒中症例を、非脳卒中例、健常人と比較した検討では $\epsilon 4$ の脳卒中症例での頻度が高いことが報告されているが⁴⁾、Catto⁵⁾、Frikke-Schmidt⁶⁾、MacLeodら⁷⁾は $\epsilon 4$ アレルは虚血性脳血管障害と関連がないと報告している。わが国での研究では、新潟県新発田市でのcase-control研究では脳卒中322例と対照1,126例を比較し、 $\epsilon 2$ 、 $\epsilon 4$ アレルともに脳卒中の危険因子であると報告している⁸⁾。またわが国では脳梗塞の予備段階とも考えられるMRI検査で捉えられる無症候性脳梗塞の研究が盛んだが、無症候性脳梗塞や白質病変へのapo E $\epsilon 4$ の関与はないと報告されている⁹⁾。

一旦発症した脳卒中患者の生命予後、機能予後へのapo E遺伝子多型の関連も調べられている。脳出血症例においては $\epsilon 4$ が生命予後、機能予後不良の予測因子であることが報告されているが¹⁰⁾、脳梗塞症例においては、McCarronらが1998年に640例の脳梗塞症例の3カ月後の生存率、機能予後がむしろ $\epsilon 4$ アレルを有する方が良好であると報告している¹¹⁾。しかし、その後MacLeodらは、 $\epsilon 4$ アレルは機能予後と関連しないと報告している⁷⁾。apo Eの脳梗塞後の機能回復への関与の様式は、脳外傷や脳出血の場合とは異なっていることが示唆される。またapo E遺伝子多型により脳梗塞治療への反応性が異なる可能性も報告されている。脳梗塞は3時間以内であれば血栓溶解療法の適応が考えられ、すでに米国では組織プラスミノゲンアクチベーターが臨床応

用されている。NINDS t-PA研究でapo E遺伝子多型を調べた解析では、遺伝子多型にかかわらずt-PA治療群ではその恩恵を受けているが、特に $\epsilon 2$ アレルを有する例では、t-PAによる機能予後改善効果大きいことが報告され(図1)¹²⁾、テーラーモード医療の面からも興味深い。 $\epsilon 4$ アレルと脳卒中の間には強い関連がないものの、両者はおのおの認知機能低下の独立した危険因子であり、オランダのZutphen研究¹³⁾で69～89歳男性353例、Longitudinal Aging Study Amsterdam研究¹⁴⁾では62～85歳の住民1,224例をおのおの3年間追跡して、認知機能の低下には、脳卒中の既往歴と $\epsilon 4$ アレルの存在がおのおの独立して関与していることが報告されている。

以上の結果をまとめると、apo E遺伝子多型の脳梗塞発症への関与、一旦発症した症例での機能

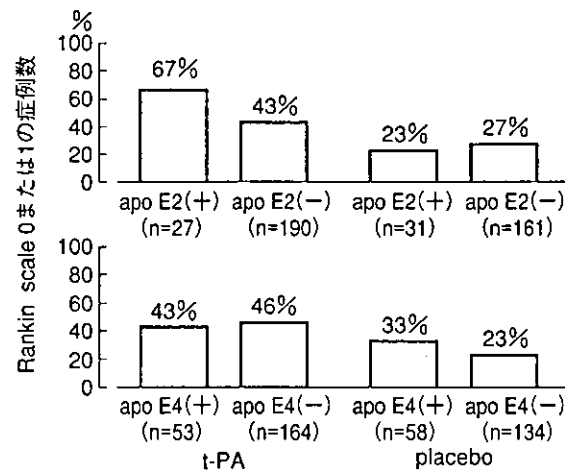


図1 急性期脳梗塞症例におけるapo E遺伝子多型別にみた血栓溶解療法の効果¹²⁾

米国NINDS-t-PA研究で、組織プラスミノゲンアクチベーター(t-PA)投与群とプラセボ群をapo E $\epsilon 2$ 、 $\epsilon 4$ の有無で機能予後(Rankin scale)を解析した。apo E遺伝子多型にかかわらず、t-PA治療群はプラセボ治療群より3カ月後にRankin scaleで0または1の機能予後良好例が多かった。一方apo E遺伝子多型に関しては、上段に示すように $\epsilon 2$ を有する例は $\epsilon 2$ を有さない例よりも血栓溶解療法後の機能予後の回復が良好であった。一方、下段に示すように $\epsilon 4$ の有無では、t-PA治療群で機能予後に差がなかった。

回復への関与に関する報告は、対象とした症例の人種、年齢、性別などにより一致した見解が得られておらず、関与の様式は強くないと推察される。

B. apo E 遺伝子多型とアミロイドアンギオパチー

Alzheimer 病が脳実質に β アミロイドが沈着する疾患であるのに対し、脳血管に β アミロイドをはじめとした各種アミロイドが沈着する疾患がアミロイドアンギオパチーである。高齢者での脳出血特に脳葉型出血または皮質下出血の主要な原因疾患であり、有効な治療法、対策が不明な疾患である。Alzheimer 病に apo E $\epsilon 4$ アレルが危険因子であるのと同様に、剖検でアミロイドアンギオパチーと組織診断のついた例、臨床的に脳葉型出血を再発しアミロイドアンギオパチーと臨床診断された例では、 $\epsilon 4$ アレルを有する割合が有意に高いことが Greenberg らにより報告されている¹⁵⁾。そのうち、apo E $\epsilon 4$ が必ずしもアミロイドアンギオパチーと関連していないとの報告¹⁶⁾もなされ、人種により関与の様式が異なる可能性もある。またアミロイドアンギオパチーを呈していても実際に脳出血を呈するのはそのうちごく一部の例だけであり、アミロイドアンギオパチーに伴う脳出血を呈する例には、apo E $\epsilon 2$ アレルを有する割合が高いことが報告されている¹⁷⁾。前述の Greenberg らは、 $\epsilon 4$ アレルは脳血管へのアミロイド沈着に、 $\epsilon 2$ アレルはアミロイド沈着した血管が破綻し出血する過程に関与しているのではないかと提唱している¹⁸⁾。米国 Greater Cincinnati 地域でのコホート調査では脳出血のうち約 1/3 が脳葉型出血であり、apo E $\epsilon 2$ または $\epsilon 4$ アレルを有することが脳葉型出血の危険因子であることが報告されている¹⁹⁾。アミロイドアンギオパチーの臨床的特徴の 1 つに高血圧性脳出血と異なりしばしば再発する点があげられるが、脳葉

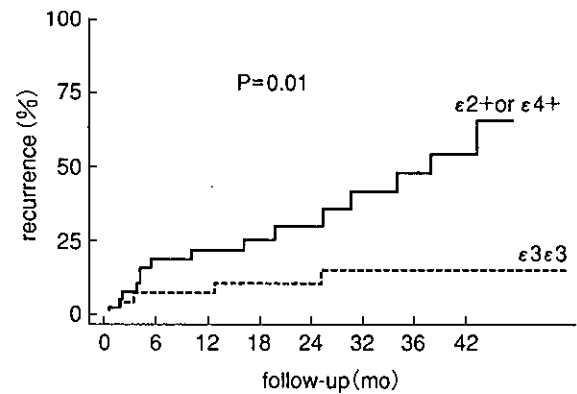


図2 脳葉型脳出血症例の再発における apoE 遺伝子多型の関与¹⁹⁾

アミロイドアンギオパチーが原因と考えられる脳葉型出血 71 症例を平均 2 年間追跡し、再出血の頻度を apoE 遺伝子多型別に検討した。 $\epsilon 2$ または $\epsilon 4$ アレルを有する例は、 $\epsilon 3\epsilon 3$ を有する例より約 3 倍再出血の頻度が高かった。

型出血を発症した患者では、 $\epsilon 2$ または $\epsilon 4$ アレルを有すると、有さない例に比し約 3 倍再出血する危険性が高いこともコホート研究から明らかになっている (図 2)²⁰⁾。

C. apo E 遺伝子多型と頸動脈硬化

アテローム血栓性脳梗塞の最も多い罹患血管の 1 つが頸動脈分岐部であり、同領域での動脈硬化程度が頸動脈超音波検査で非侵襲的、再現性よく計測されるため、頸動脈硬化に関与する因子の研究は盛んに行われている。apo E 遺伝子多型と頸動脈硬化の関連については、これまで結果がまちまちであり統一した見解は得られていない。apo E 遺伝子アレルは動脈硬化と関連がないとするもの^{21,22)}、 $\epsilon 4$ アレルが動脈硬化促進的に関与しているというもの^{23,24)}、 $\epsilon 2$ アレルが動脈硬化促進的に働くというデータ^{25,26)}、反対に $\epsilon 2$ アレルが動脈硬化に対して抑制的に働くというデータ²⁷⁾ など様々であるが、その中でも 5,401 例を対象とした Rotterdam 研究の結果²⁸⁾ は最も参考にする価値があると思われる。同研究では $\epsilon 2$ アレルを

総頸動脈内中膜肥厚度
($\epsilon 3\epsilon 3$ を基準として)

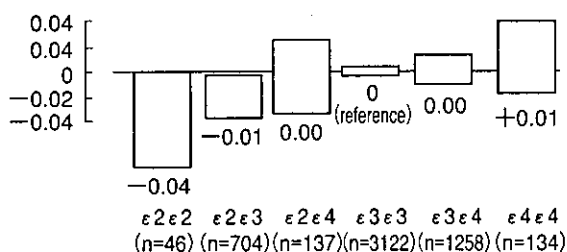


図3 頸動脈硬化における apo E 遺伝子多型の関与²⁸⁾
オランダ Rotterdam 研究に参加した 5,401 例に頸動脈超音波検査を施行し、総頸動脈の動脈硬化の程度を内中膜肥厚度 (IMT) で評価し、apo E 遺伝子多型別に評価した。各遺伝子型での IMT は、最も頻度の多い $\epsilon 3\epsilon 3$ 型との比較で表示し、平均値と 95%CI 区間を示す。 $\epsilon 2\epsilon 3$ 型では、 $\epsilon 3\epsilon 3$ 型に比べわずかではあるが (-0.01mm) 有意に IMT が小さい。

有する例は最も多い $\epsilon 3\epsilon 3$ アレルよりわずかではあるが有意に内中膜肥厚度が少なく、かつアテローム性プラークの個数も少なかった (図3)。一方 $\epsilon 4$ アレルの動脈硬化への関与はみられなかった。しかし動脈硬化が喫煙、飲酒といった生活習慣に関連が深い点から、apo E $\epsilon 4$ アレルを有する例では喫煙の動脈硬化への関与が強いことが報告され興味深い²⁹⁾。以上の結果から apo E 遺伝子多型の中では $\epsilon 2$ アレルが弱いながらも動脈硬化に対して抑制的に作用しているものと考えられる。

D. 脳虚血病態における apo E 蛋白質の意義

冒頭で述べたように正常脳では、apo E 蛋白質はアストロサイトで産生されている。ラットをはじめとした実験的脳虚血モデルで、虚血脳での apo E の発現がアストロサイト、変性した神経細胞、梗塞領域に集積したマクロファージにみられることも明らかになってきた。内因性に存在する apo E 蛋白質は、虚血脳にとって保護的に働くこ

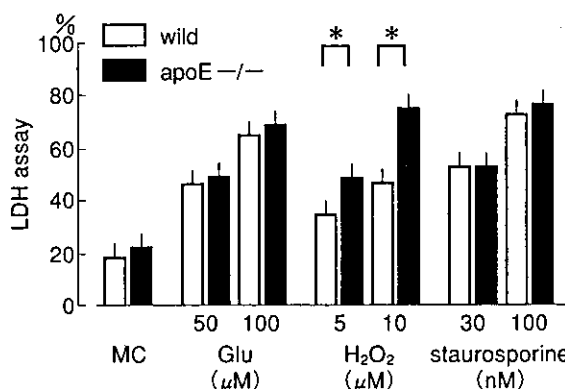


図4 興奮性アミノ酸毒性、酸化ストレス、アポトーシス誘発負荷に対する apo E の保護効果³⁴⁾

虚血に対する神経細胞の脆弱性には興奮性アミノ酸毒性、酸化ストレス、アポトーシスが関与していると考えられている。apo E 欠損マウスと野生型マウスから作成した培養神経細胞に、上記各ストレスを加える目的でグルタミン酸負荷、過酸化水素負荷、スタウロスポリン負荷を行い神経細胞障害の程度を LDH アッセイで評価した。グルタミン酸負荷、スタウロスポリン負荷に対しては、apo E 欠損マウス、野生型マウス間に細胞障害の程度に差はみられなかったが、過酸化水素負荷に対しては apo E 欠損マウス由来の神経細胞は、野生型マウス由来の神経細胞に比し脆弱であった。(* P < 0.05)

とが、apo E 欠損マウスと野生型マウスに中大脳動脈閉塞モデル³⁰⁾ や一過性前脳虚血モデル³¹⁾、apo E 蛋白質を脳室内投与したのち脳虚血を作成した実験³²⁾ などから明らかになってきている。また apo E アイソフォームについても、apo E を欠損させたマウスにヒト apo E $\epsilon 3$ または $\epsilon 4$ アイソフォームを発現させた動物の中大脳動脈を閉塞すると、E4 発現マウスでは E3 発現マウスに比し梗塞サイズが大きくなることが示されている³³⁾。apo E には、神経栄養因子様作用、細胞内 Ca 緩衝作用、抗酸化作用などが報告されているが、我々は apo E 欠損マウスから作成した培養神経細胞は、アポトーシス、グルタミン酸刺激には野生型マウスに比しその脆弱性に差を認めないが、酸化ストレス負荷に対しては apo E 欠損マウス由来の神経細胞は脆弱であることを明らかにし (図

4) ³⁴⁾, apo Eの虚血脳に対する保護効果は主としてその抗酸化作用を介してみられるものと想定している。

さらに虚血脳での apo Eの発現は、梗塞完成1週間後をピークとして主としてマクロファージに顕著に認められることを我々は明らかにした³⁵⁾。しかも、apo E欠損マウスでは、野生型でみられる梗塞発症2週間後の病変吸収機転すなわち修復機転が遅延していることが明らかになった(図5)。一旦発症した脳損傷に対する修復機構はヒト臨床

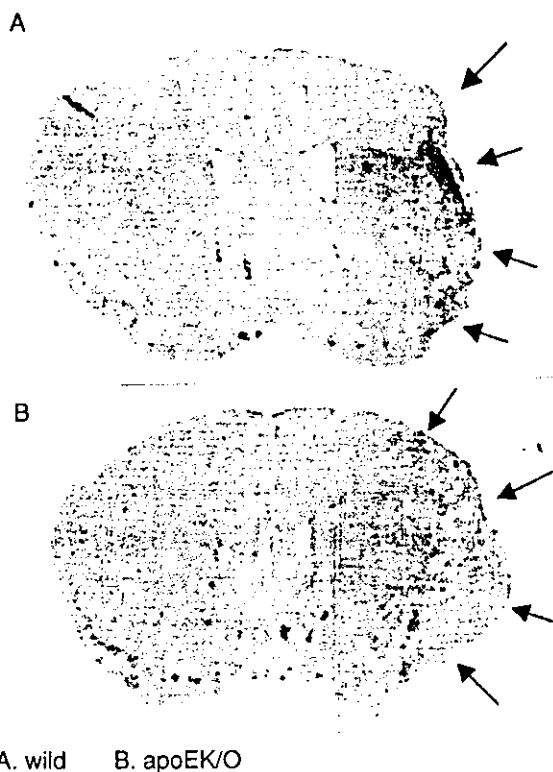


図5 脳梗塞修復過程における apo Eの関与³⁵⁾
実験的脳梗塞モデルにおいて、梗塞領域に集積するマクロファージに apo E蛋白質が発現する。apo Eの脳梗塞修復過程における関与を明らかにするため、apo E欠損マウスと野生型マウスに中大脳動脈閉塞モデルを作成し、2週間後の梗塞病変の吸収過程を比較した。野生型マウスでは梗塞領域(矢印で示す)の約50%がすでに吸収されているのに対して、apo E欠損マウスでは梗塞領域の大部分が吸収されずに残存している。

例での機能回復との関連も考えられる。apo E遺伝子多型により脳外傷をはじめとした脳損傷後の機能予後が異なる報告と併せ考えると、apo Eの脳血管障害をはじめとした損傷脳の修復過程における役割についても今後の研究成果が期待される。

むすび

apo Eと脳血管障害との関連について、臨床的には apo E遺伝子多型、実験的には脳虚血モデルでの研究結果を中心に概説した。脳卒中の各病型の中では、Alzheimer病と同様にアミロイドが沈着するアミロイドアンギオパチーにおける脳葉型出血への apo E遺伝子多型の関与が最も強いと考えられる。また脳血管障害患者でしばしば問題となる認知機能の低下を考えるうえでは apo E遺伝子多型の評価は欠かせないものと考えられる。apo E遺伝子多型の脳卒中、頸動脈硬化自身の発症への関与はそれほど大きくないかもしれないが、apo E遺伝子多型別に薬剤への応答性、生活習慣の関与の様式が異なる可能性があり、今後の更なる研究が期待される。また実験的にも apo Eの虚血脳保護作用、病変修復作用が明らかになっており、apo Eと脳血管障害の関連について今後数年間に基礎、臨床面での研究が進展するものと期待される。

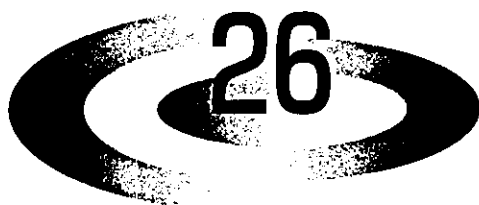
文献

- 1) Wilson PWF, Schaefer EJ, Larson MG, et al. Apolipoprotein E alleles and risk of coronary disease. A Meta-analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16: 1250-5.
- 2) McCarron MO, DeLong D, Alberts MJ. APOE genotype as a risk factor for ischemic cerebrovascular disease. A meta-analysis. *Neurology* 1999; 53: 1308-11.
- 3) Ferrucci L, Guralnik JM, Pahor M, et al. Apolipoprotein E ϵ 2 allele and risk of stroke in the older population. *Stroke* 1997; 28: 2410-6.
- 4) Margaglione M, Seripa D, Gravina C, et al.

- Prevalence of apolipoprotein E alleles in healthy subjects and survivors of ischemic stroke. An Italian Case-Control Study. *Stroke* 1998; 29: 399-403.
- 5) Catto AJ, McCormack LJ, Mansfield MW, et al. Apolipoprotein E polymorphism in cerebrovascular disease. *Acta Neurol Scand* 2000; 101: 399-404.
 - 6) Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG, Thudium D, et al. APOE genotype predicts AD and other dementia but not ischemic cerebrovascular disease. *Neurology* 2001; 56: 194-200.
 - 7) MacLeod MJ, De Lange RP, Breen G, et al. Lack of association between apolipoprotein E genotype and ischemic stroke in a Scottish population. *Eur J Clin Invest* 2001; 31: 570-3.
 - 8) Kokubo Y, Chowdhury AH, Date C, et al. Age-dependent association of apolipoprotein E genotypes with stroke subtypes in a Japanese rural population. *Stroke* 2000; 31: 1299-306.
 - 9) Hirono N, Yasuda M, Tanimukai S, et al. Effect of the apolipoprotein E ϵ 4 allele on white matter hyperintensities in dementia. *Stroke* 2000; 31: 1263-8.
 - 10) Alberts MJ, Graffagnino C, McClenny C, et al. ApoE genotype and survival from intracerebral haemorrhage. *Lancet* 1995; 346: 575.
 - 11) McCarron MO, Muir KW, Weir CJ, et al. The apolipoprotein E allele and outcome in cerebrovascular disease. *Stroke* 1998; 29: 1882-7.
 - 12) Broderick J, Lu M, Jackson C, et al. Apolipoprotein E phenotype and the efficacy of intravenous tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke. *Ann Neurol* 2001; 49: 736-44.
 - 13) Dik MG, Deeg DJH, Bouter LM, et al. Stroke and apolipoprotein E ϵ 4 are independent risk factors for cognitive decline. A population-based study. *Stroke* 2000; 31: 2431-6.
 - 14) Kalmijin S, Geskens EJM, Launer LJ, et al. Cerebrovascular disease, the apolipoprotein ϵ 4 allele, and cognitive decline in a community-based study of elderly men. *Stroke* 1996; 27: 2230-5.
 - 15) Greenberg SM, Rebeck GW, Vonsattel JPG, et al. Apolipoprotein E ϵ 4 and cerebral hemorrhage associated with amyloid angiopathy. *Ann Neurol* 1995; 38: 254-9.
 - 16) Yamada M, Itoh Y, Suematsu N, et al. Lack of an association between apolipoprotein E ϵ 4 and cerebral amyloid angiopathy in elderly Japanese. *Ann Neurol* 1996; 39: 683.
 - 17) Nicoll JAR, Burnett C, Love S, et al. High frequency of apolipoprotein E ϵ 2 allele in hemorrhage due to cerebral amyloid angiopathy. *Ann Neurol* 1997; 41: 716-21.
 - 18) Greenberg SM, Vonsattel JPG, Segal AZ, et al. Association of apolipoprotein E ϵ 2 and vasculopathy in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology* 1998; 50: 961-5.
 - 19) Woo D, Sauerbeck LR, Kissela BM, et al. Genetic and environmental risk factors for intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2002; 33: 1190-6.
 - 20) O'Donnell HC, Rosano J, Knudsen KA, et al. Apolipoprotein E genotype and the risk of recurrent lobar intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2000; 342: 240-5.
 - 21) Sass C, Zannad F, Herbeth B, et al. Apolipoprotein E4, lipoprotein lipase C447 and angiotensin-I converting enzyme deletion alleles were not associated with increased wall thickness of carotid and femoral arteries in healthy subjects from the Stanislas cohort. *Atherosclerosis* 1998; 140: 89-95.
 - 22) Kogawa K, Nishizawa Y, Hosoi M, et al. Effect of polymorphism of apolipoprotein E and angiotensin-converting enzyme genes on arterial wall thickness. *Diabetes* 1997; 46: 682-7.
 - 23) Cattin L, Fisicaro M, Tonizzo M, et al. Polymorphism of the apolipoprotein E gene and early carotid atherosclerosis defined by ultrasonography in asymptomatic adults. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 91-4.
 - 24) Terry JG, Howard G, Mercuri M, et al. Apolipoprotein E polymorphism is associated with segment-specific extracranial carotid artery intima-media thickening. *Stroke* 1996; 27: 1755-9.
 - 25) Hanon O, Girerd X, Luong V, et al. Association between the apolipoprotein E polymorphism and arterial wall thickness in asymptomatic adults. *J Hypertens* 2000; 18: 431-6.
 - 26) de Andrade M, Thandi I, Brown S, et al. Relationship of the apolipoprotein E polymorphism with carotid artery atherosclerosis. *Am J Hum Genet* 1995; 56: 1379-90.
 - 27) Ilveskoski E, Loimaala A, Mercuri MF, et al. Apolipoprotein E polymorphism and carotid artery intima-media thickness in a random sample of middle-aged men. *Atherosclerosis* 2000; 153: 147-53.

- 28) Slooter AJ, Bots ML, Havekes LM, et al. Apolipoprotein E and carotid artery atherosclerosis. The Rotterdam Study. *Stroke* 2001; 32: 1947-52.
- 29) Djousse L, Myers RH, Province MA, et al. Influence of apolipoprotein E, smoking, and alcohol intake on carotid atherosclerosis. National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study. *Stroke* 2002; 33: 1357-61.
- 30) Laskowitz DT, Sheng H, Bart R, et al. Apolipoprotein E deficient mice have increased susceptibility to focal cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 1997; 17: 753-8.
- 31) Sheng H, Laskowitz DT, Mackensen GB, et al. Apolipoprotein E deficiency worsens outcome from global cerebral ischemia in the mouse. *Stroke* 1999; 30: 1118-24.
- 32) Horsburgh K, Kelly S, McCulloch J, et al. Intraventricular infusion of apolipoprotein E ameliorates acute neuronal damage after global cerebral ischemia in mice. *J Cereb Blood Flow Metab* 2000; 20: 458-62.
- 33) Sheng H, Laskowitz Dt, Bennet E, et al. Apolipoprotein E isoform-specific differences in outcome from focal ischemia in transgenic mice. *J Cereb Blood Flow Metab* 1998; 18: 361-6.
- 34) Kitagawa K, Matsumoto M, Kuwabara K, et al. Protective effect of apolipoprotein E against ischemic neuronal injury is mediated through antioxidant action. *J Neurosci Res* 2002; 68: 226-32.
- 35) Kitagawa K, Matsumoto M, Kuwabara K, et al. Delayed, but marked, expression of apolipoprotein E is involved in tissue clearance after cerebral infarction. *J Cereb Blood Flow Metab* 2001; 21: 1199-207.

疾患



急性の譫妄・錯乱状態も 局所神経症状

問題編

症例呈示

症例：72歳男性，右利き，そろばん塾経営

主訴：落ち着きがなくなった，いらいらしている，話が通じにくい。

既往歴：40歳頃より高血圧があり60歳頃より治療を受けている。67歳時左大腿動脈の閉塞性動脈硬化症のためバイパス術を受けた。半年前より左上肢の冷感がありsubclavian steal syndromeが疑われている。喫煙20本/日，飲酒2合/日。

現病歴：他院に狭心症の疑いで検査入院したところ，入院当日からベッド上で放尿する，他の病室に入り込む，隣の患者の点滴を止めてしまうなどの行動異常がみられるようになった。検査を行うこともできず，また強く帰宅したいと訴えるため数日で退院した。自宅に戻ってからも焦燥感が強く，一カ所に10分もじっとしてられない。夜間是不眠で廊下や室内を歩き回る。ときに攻撃的となり，妻に離婚届けを書けと要求したり，宗教的な言動がみられる。ときに目が見えにくいと訴え，言葉が出にくく，物忘れもみられる。紹介により来院した。

身体所見：脈拍73/分，整，左橈骨動脈拍動触知しない。血圧 右上腕121/75mmHg，左上腕 測定不可。頸動脈雑音なし。

神経所見：右同名半盲を認める以外異常を認めない。asterixis, myoclonus, 振戦なし。覚醒しているが，ときどき反応が鈍くなる。時・場所に関する見当識障害，注意障害，記憶障害があり，MMSE=14/30。会話は可能で，自発言語は流暢，構音障害はなく，言

語理解もほぼ保たれている。しかし語健忘が目立ち，物品呼称障害がみられる。書字，読字にも障害がみられ，また立方体の模写は不能である。

設問

問題1 病歴，診察所見から本例の行動異常や精神症状は何と考えられるか。

- a. 痴呆
- b. 譫妄
- c. ウェルニッケ失語
- d. うつ状態
- e. コルサコフ症候群

問題2 本例の行動異常や精神症状は譫妄であると考えられたが，最も疑われる疾患はどれか。

- a. ICU症候群
- b. 振戦譫妄
- c. ウェルニッケ脳症
- d. 左中大脳動脈領域梗塞
- e. 左後大脳動脈領域梗塞

問題3 譫妄で興奮を示す場合の考慮すべきものはどれか。

- a. 経過観察
- b. 説得や精神療法
- c. 身体的拘束
- d. ハロペリドール内服
- e. ジアゼパム内服

解 説 編

◀ ▶ 問題 1

本例にみられた行動異常や精神症状は譫妄 (delirium) あるいは急性錯乱状態 (acute confusional state) の特徴と一致している。譫妄および急性錯乱状態は日常臨床上きわめて遭遇する機会の多い病態であるが、しばしば痴呆や精神病と間違われている¹⁾。Geschwind²⁾ は、急性錯乱状態の特徴として、1) 脳損傷患者の中で最もよくみられる高次脳機能障害であること、2) 健常人にも起こる高次脳機能障害であること、3) 特徴的な臨床症状があること、4) 痴呆、失語、記憶障害、精神病としばしば誤診されること、5) 患者が冗談をいうようになる唯一の高次脳機能障害であり、これも患者の行動が故意にからかっているかのような態度のように誤解させるものであること、6) 簡単に実験的に起こすことができること、7) 疾病に対する無関知や否認の最も大きな原因であること、を挙げている。

急性錯乱状態という術語は譫妄とまったく同義に用いられることが多く^{3) 4)}、International Classification of Diseases, 10th edition : (ICD 10) などでは譫妄が意識や注意を冒す急性一過性器質性全般的高次脳機能障害を表す唯一の術語となっている。しかし、譫妄と急性錯乱状態とを異なった意味で使い、発現機序が異なっている可能性もあるとして区別する立場もある¹⁾。すなわち、覚醒水準が低下し不活発で情動も平坦化し、hypoactive/hypoalert の状態を示すものを急性錯乱状態と呼び、不眠、過動、激しい焦燥、興奮、攻撃性、幻覚妄想などが目立ち、hyperactive/hyperalert となっているものを譫妄と呼ぶ。

譫妄および急性錯乱状態において基本的に障害されているのは注意機能である。正常な注意機構は、選択性 (selectivity)、持続性 (coherence)、転導性 (distractibility)、多方向性 (universality)、感受性 (sensitivity) という特性を持っている²⁾。選択性とは多くの刺激のなかから生体にとって重要なものに注意を向けることで、持続性とは向けられた注意をそこに保ち続けることであり、有効な行動や思考にとって絶対的に必要なものである。また転導性とは、より重要な刺激が生じてきた場合にはそこへ注意を転ずる機能をいい、多方向性とは、そのために周囲全体にわたってモニターしている機能であり、さらに感受性とはそのモニターされているもののなかで生体にとって重要

である刺激には感度が高まっていることをいう。譫妄および急性錯乱状態では注意は選択性を失い、過剰に転導し、無関係な刺激に不適切に向くようになり、思考や行動は干渉や保続に脆弱となり、一貫性を欠き崩壊していく。

譫妄における一般障害として、行動や会話の一貫性の喪失、気分の障害、疾病に向けられる関心の欠如、反応の遅さ、傾眠傾向、従順で暗示にかかりやすいこと、保続、Witzelsucht、疾病否認があげられる⁴⁾。見当識障害は特に時間に関して強い。場所に関しては他の場所、特に患者にとって身近な場所と誤る。人物に関しては同様に患者にとって身近な人物と誤る。場所や人物に関して重複現象 (reduplication phenomenon) を呈することもある。気分の変化として、焦燥感、被刺激性亢進、攻撃性、不安、抑鬱、猜疑心、多幸、無感、困惑などがみられる²⁾。患者はときにきわめてひょうきんになり、場合によっては検者をからかっているかのようにみえることもある。疾病に対する態度の異常は頻繁にみられる。疾病に対する否認や無関心が生じる。思考は多少なりとも一貫性を失う。認知・洞察・判断力の異常から錯覚・誤認などが生じ、また幻覚・妄想が生じることもある。これらは組織化することではなく、状況により変化しやすい。錯覚や幻覚は視覚性のものが多い。運動維持困難もしばしばみられる症状であり、患者は一定の姿勢、例えば閉眼、開口、視線、上肢の拳上などを維持することができない。言語障害として、喚語障害、復唱や読字の際の語性錯語の傾向、語想起の低下、自発話を組織化することの障害、著明な失書がみられる。発話量は減少する場合と増加する場合がある。自発話は正常に近いが、語性あるいは音節性の言い誤りが比較的多く、躊躇、反復、迂遠を伴う喚語困難はかなり顕著にみられる。話の途中にしばしば他の考えが割り込み、話の構成は崩れてくる。話される文の構成は文法的には正しいが、文意に注意を払うことなくしばしば意味をなさなくなっている。言語理解はおおむね保たれている。書字はほとんどの例で多くの点で障害されており、書字速度は遅く、空間的配置は乱れ、誤字は多くなっている。また軽度の左右失見当、手指認知障害、計算障害はしばしばみられ、これらに書字障害を加えたゲルストマン症候群の4徴候を示すことがあり、頭頂葉障害と誤られることもありうる。構成障害もほとんどの例で伴われる。記憶障害はほぼ全例に生じ、一次的には即時記憶

の障害であり、記銘の段階がまず障害され、近時記憶もほとんどの例で冒されている。遠隔記憶は比較的保たれている。しかし記憶錯誤が特徴的で、記憶は失われるというより記憶にひずみが生じている状態がみられる。

◀ ▶ 問題 2

譫妄や急性錯乱状態は代謝性脳症、中毒、禁断状態、感染、頭部外傷、postictal stateなどの瀰慢性脳障害でみられることが多いが、脳幹部や視床下部、視床の網様賦活系、前大脳動脈領域（帯状回）、後大脳動脈領域（海馬）、右中大脳動脈領域、などの急性局所性損傷でも生じることがある（表1）。麻痺などの明らか

な神経徴候を伴っていない場合、瀰慢性脳障害や精神疾患と誤られがちである。また本例のように右同名半盲が唯一の神経所見である場合、それ自体が見落とされていることもある⁵⁾。

本例では右同名半盲があったことから左側頭後頭領域の病巣が疑われる。虚血性脳血管障害の危険因子を多く有し、中大脳動脈後方領域あるいは左後大脳動脈領域の梗塞が疑われる。左鎖骨下動脈の閉塞性病変の存在を考慮すると特に後者が最も疑われよう。MRIでは左後頭葉から側頭葉にかけて後大脳動脈領域にほぼ一致した梗塞巣が認められた。MR angiography (MRA)では左後大脳動脈が起始部の閉塞が示された。次に譫妄や急性錯乱状態をきたし得る部位について特徴をまとめておく。

表1 譫妄と急性錯乱状態の分類

I. 譫 妄	
A.	内科的・外科的異常（非局所性あるいは左右差のない神経学的徴候、脳脊髄液は正常）
	1. チ フ ス
	2. 肺 炎
	3. 菌 血 症
	4. 外科手術後、脳振盪後
	5. 甲状腺機能亢進、ACTH中毒
B.	局所性あるいは左右差のある神経学的徴候あるいは脳脊髄液異常を来す神経系疾患
	1. 特に右側頭葉を冒す、血管性、腫瘍性あるいはその他の疾患
	2. 脳 挫 傷
	3. 脳 炎
C.	禁断状態、薬物中毒、痙攣後
	1. アルコール（振戦譫妄）、バルビタール類、非バルビタール系鎮静剤の慢性中毒状態におけるそれらの禁断
	2. 薬物中毒（例えば、スコプラミンやアトロピン、アンフェタミン、コカイン）
	3. 痙攣後譫妄
II. 精神運動低下を伴う急性錯乱状態	
A.	内科的・外科的異常（非局所性あるいは左右差のない神経学的徴候、脳脊髄液は正常）
	1. 代謝障害；肝性脳症、尿毒症、低酸素、高炭酸ガス、低血糖、ポルフィリン症
	2. 感染症に伴う発熱（特にチフス）
	3. うっ血性心不全
	4. 外科手術後、外傷後、産褥精神病
B.	薬物中毒（非局所性あるいは左右差のない神経学的徴候、脳脊髄液は正常）；例えば麻痺、バルビタール類、他の鎮静剤、トリヘキシフェニジルなど
C.	神経系疾患に伴う急性混乱状態（局所性あるいは左右差のある神経学的徴候あるいは脳脊髄液異常）
	1. 特に右頭頂葉あるいは線条体前頭葉を冒す、脳血管障害、腫瘍、膿瘍
	2. 硬膜下血腫
	3. 髄 膜 炎
	4. 脳 炎
	5. くも膜下出血
III. 痴呆に伴うもの	
	痴呆に感染、薬物の影響、心不全あるいはその他の内科的・外科的異常を伴った時

(Adams RD, 1997¹⁾より改変引用)



図1 MRIおよびMR angiography

左側頭後頭葉に脳梗塞を認める。左後大脳動脈は閉塞し、左中大脳動脈下行枝の血流も低下している。

1. 中脳と視床

中脳網様体が損傷されたときさまざまな程度の意識障害が生じる⁹⁾。障害が強ければ昏睡や akinetic mutism となるが、比較的軽いときには譫妄や急性錯乱状態を呈する。ほとんどの場合眼球運動障害や瞳孔異常を合併している。また中脳の損傷では脳脚幻覚症として知られている特徴的な幻視がみられることがある。色のついた動きのある、風景、動植物、人物、あるいは模様など生き生きとした明瞭な幻視（幻聴は伴わない）で、夕方から夜に多い。一般に患者は幻視であることを自覚している。脳脚幻覚症の発現機序は明らかではないが、軽い意識障害、すなわち急性錯乱状態の関与も考えられている。

両側性に視床内側核群の梗塞をきたした場合、障害が強いときには akinetic mutism や痴呆をきたすが、障害が比較的軽い場合は急性期に急性錯乱状態をきたし、意欲低下、感情鈍麻、記憶障害、言語障害を伴う⁶⁾。一側性の視床損傷でも急性期には生じることがある。左視床梗塞では言語性の記憶障害、超皮質性失語を伴い、右視床梗塞では左半側無視や非言語性の記憶障害を伴うことがある。また右視床内側核群の梗塞で多弁、作話、多幸傾向を伴う躁状態に似た譫妄をきたした例の報告がある。

2. 尾状核

尾状核頭部の背外側部の損傷では感情鈍麻、意欲低下を伴う急性錯乱状態を示し、腹内側の損傷は多弁、興奮、多幸症を示し、両方を含む大きな損傷は感情障害や幻覚妄想を伴い譫妄をきたす⁷⁾。いずれの場合にも注意障害、記憶障害、問題解決能力の低下など前頭葉障害時にみられるのと同様の神経心理症状を伴い、精神症状の発現には尾状核と前頭葉および大脳辺縁系

との結びつきが関係していると考えられている。

3. 中大脳動脈領域

右中大脳動脈領域の梗塞では一側性の注意障害（左半側無視など）が生じるが、それとともに全般性の注意障害すなわち急性錯乱状態をきたしてくる⁸⁾。情動は平坦化するか多幸的になり、欠損（片麻痺）に対して無関心であったり否認したりする。ときには幻視や妄想も現われるが、その場限りで体系化することなく、作話、失見当、疾病否認、人物誤認などとの関連が深い。急性錯乱状態は右中大脳動脈の上行枝の領域または全領域の梗塞、すなわち前頭葉弓隆面を含む病巣で生じやすい。また、右中大脳動脈領域の梗塞で急性に注意障害とともに激しい精神運動興奮、すなわち譫妄を示すことがある^{9) 10)}。これは中大脳動脈の下行枝領域、すなわち側頭頭頂葉の損傷で生じる。特に中側頭回の損傷と関係深い⁹⁾。この部位は大脳辺縁系と密な線維連絡を有し、この領域の損傷は大脳辺縁系の一部である側頭葉底面と多の領域との離断を生じさせ、情動面での強い変化をもたらすと考えられている。譫妄をきたす病巣は急性錯乱状態のそれとは異なっていることは、両者の独立性を示しているとも考えられる。

4. 前大脳動脈領域

前大脳動脈はおもに前頭葉内側面を灌流している。この領域には前頭葉眼窩面、帯状回、補足運動野、脳梁が含まれる。この領域の損傷で急性期に急性錯乱状態をきたすことがある^{11) 12)}。帯状回は大脳辺縁系の一部でこの部位の損傷により強い情動異常、すなわち静穏状態や感情の平坦化あるいは逆に興奮状態や攻撃的傾向をきたすといわれている。

5. 後大脳動脈領域

後大脳動脈は後頭葉内側面と海馬・海馬傍回を含む側頭葉底面、および脳梁膨大部を灌流している。後大脳動脈領域の梗塞の急性期に譫妄をきたすことがあり、特に左側または両側の病巣で生じることが多いようである^{13) 14)}。責任病巣として紡錘状回、および鳥距溝周辺、あるいは海馬、海馬傍回があげられている。左側であれば純粹失読、右側であれば地誌的失見当、両側であれば皮質盲やAnton徴候を伴うことがある。また記憶障害を残すことが多い。

◀ ▶ 問題 3

本例では興奮が強く本人および周囲に危険があり、また安静が保てないためハロペリドール2.25～6.75mg/日の投与を行った。それによってようやく静穏が得られた。しかし、副作用として錐体外路徴候が出現するため、できるだけ少量にとどめるとともに抗ヒスタミン剤を併用した。抗コリン剤を併用するとかえって譫妄が増強した。譫妄は徐々に軽減したものの遷延し、4ヵ月後になってようやく消失した。

一般的に急性期の譫妄や急性錯乱状態は改善傾向を示し、多くは1～2週間で消失することが多い。しかし、局所損傷による譫妄や錯乱は遷延することもあり、

慢性期になっても種々の程度に注意障害や情動異常は残存し、リハビリテーションや社会的生活のうえで障害となる¹⁵⁾。長期間続き痴呆と鑑別が困難であることもある。感情鈍麻、意欲の欠如はほとんど常に回復し難い。また軽微な再発作や、脱水や感染などの全身状態の悪化にともない譫妄や急性錯乱状態が容易に生じてくる。

譫妄で興奮を示す場合、安静が守れず、呼吸循環系にも悪影響を及ぼし、転倒や転落事故の原因ともなり、治療手段もとりにくくするため速やかに鎮静をはかる必要がある。身体的拘束はかえって患者の興奮を引き起こしたりさらに強めることもなりかねず、尿の貯留は興奮の原因となるが、カテーテルの留置がまた興奮を引き起こし、説得などはよけいに興奮させることともなるというように対処は容易ではない。鎮静の方法としては、呼吸循環系に及ぼす影響が少なく、効果の確実な薬剤を確実な方法で投与することである。ハロペリドールやクロロプロマジン、あるいはリスペリドンやチアプリドなどの向精神病薬、ミアンセリンや塩酸トラゾドンなどの抗うつ薬は多くの場合有効である。ベンゾジアゼピン系薬剤は注意障害をもたらす、またかえって逆説的興奮をきたすことがあるので用いないほうがよい。譫妄の持続は多くは2週間ほどなので徐々に減量する。

◀ ▶ レベルアップをめざす方へ

Mental status examination

脳卒中では運動・感覚障害とともに、急性錯乱状態以外に認知障害や精神症状がしばしば生じる。それらは局所症状として、意識障害の部分症状として、代謝性脳症や薬剤の副作用、また心因的反応として起こりえる。いずれの場合でも急性期・慢性期を問わず神経症状の把握とともに認知障害や精神症状の評価 (mental status examination) が不可欠である。

mental status examinationには意識レベル、注意、見当識、言語・行為・認知・記憶などの高次脳機能の他、感情や気分、意欲などの検査も含まれる。まず検査中どの程度に開眼を維持できているのか、傾眠傾向はないかなどによって覚醒水準を判断し、刺激に対してどの程度に注意が集中できるかなどを患者の行動や表情から判断する。注意集中の程度は数唱テスト (digit span) である程度知ることができる。すなわち、1秒に一つずつ単調に数系列を唱え、患者に復唱させる。正常であれば6から7桁は可能である。言語を介してなされる検査は失語があるときは当然異常となりうる。結果の判断には注意を要する。感情、気分、あるいは情動の障害として脳損傷でよくみられるのはうつ状態 (depression)、多幸症 (euphoria)、ふざけ症 (Witzelsucht)、感情鈍麻 (apathy)、情動不安定 (emotional lability) である。脳損傷で真の躁状態がみられることは少ない。また、強迫泣きと強迫笑い、仮性球麻痺でしばしばみられるが、これらには感情の動きは伴わず真の情動変化ではなく、情動不安定とは区別される。mental stateを簡単かつ客観的に評価できるように考案されたテストの一つとしてMini-Mental State Examination (MMSE) がある。それは見当識、記銘、注意と計算、記憶再生、言語、3段階命令の遂行、図形模写のサブテストから構成され、結果は30点満点の得点で表される。患者の年齢や教育歴によって変動はあるが、一般に23点以下は異常とされており、われわれの基準でも23点以下を異常値であると考えている。約10分で施行できるが、その感度や信頼性はかなり高い。しか

し、感情や意欲を測ることはできないし、痴呆との鑑別もできない。当然、失語や記憶障害がある場合などにはその結果の解釈には留保が必要である。

参考文献

- 1) Adams RD, Victor M, Ropper AH : Principles of Neurology, ed 6, New York, McGraw-Hill, 1997
- 2) Geschwind N : Disorders of attention: a frontier in neuropsychology. Phil Trans R Soc Lond B298 : 173-185, 1982
- 3) Lipowski ZJ : Derilium (acute confusional states). JAMA 258 : 1789-1792, 1987
- 4) 森 悦朗 : Confusional stateの神経心理. 脳と精神の医学 4 : 425-430, 1993
- 5) Mori E : Acute behavioral derangement: impairments of awareness, attention, emotion, and motivation : Cerebrovascular Disease : Pathophysiology, Diagnosis, and Management (Ginsberg M, Bogousslavsky J, eds), Chapter 79, Vol 2, pp1145-1148, Blackwell, Cambridge, 1998
- 6) Bogousslavsky J, Ferrazzini M, Regli F, et al : Manic delirium and frontal-like syndrome with paramedian infarction of the right thalamus. J Neurol Neurosurg Psychiatry 51 : 116-119, 1988
- 7) Mendez MF, Adams NL, Lewandowski KS : Neurobehavioral changes associated with caudate lesions. Neurology 39 : 349-354, 1989
- 8) Mesulam M-M, Waxman SG, Geshwind N, et al : Acute confusional states with right middle cerebral infarction. J Neurol Neurosurg Psychiatry 39 : 84-89, 1976
- 9) Mori E, Yamadori A : Acute confusional state and acute agitated delirium. Occurrence after infarction in the right middle cerebral artery territory. Arch Neurol 44 : 1139-1143, 1987
- 10) Caplan LR, Kelly M, Kase CS, et al : Infarcts of the inferior division of the right middle cerebral artery: mirror image of Wernicke's aphasia. Neurology 36 : 1015-1020, 1986
- 11) Amyes EW, Nielsen JM : Clinicopathological study of vascular lesions of the anterior cingulate region. Bull Los Angeles Neurol Soc 20 : 112-130, 1955
- 12) Bogousslavsky J, Regli F : Anterior cerebral artery territory infarction in the Lausanne Stroke Registry. Clinical and etiologic patterns. Arch Neurol 47 : 144-150, 1990
- 13) Medina JL, Rubino FA, Ross A : Agitated delirium caused by infarction of the hippocampal formation and fusiform gyri: A case report. Neurology 24 : 1181-1183, 1974
- 14) Devinsky O, Bear D, Volpe BT : Confusional states following posterior cerebral artery infarction. Arch Neurol 45 : 160-163, 1988
- 15) Mullally WJ, Ronthal M, Huff K, et al : Chronic confusional state. N J Med 86 : 541-544, 1989

[森 悦朗]

IGT・糖尿病患者の動脈硬化を診る

IMT、PWV所見の特徴

山崎 義光 (大阪大学大学院医学系研究科病態情報内科学助教授)

脈波速度法

- ◆左室収縮時に駆出された血流塊が、大動脈弁口部を通過する時に振動波が発生し、大動脈血管壁を伝播し末梢動脈で脈波として捉えられる。
- ◆この伝播速度は、しなやかな大動脈では遅く、動脈硬化が進展した硬い大動脈では速くなる。
- ◆耐糖能正常者、境界型糖尿病患者、2型糖尿病患者でのbaPWVの比較検討では、PWVが境界型症例においてすでに有意に増加し、糖尿病患者ではさらに高値を示すことが報告されている。

IMT: Intima Media Thickness

- ◆頸動脈の動脈硬化は、大動脈に動脈硬化病変が出現する時期に一致して出現するといわれている。
- ◆著者らは1型および2型糖尿病患者のIMTを測定し、糖尿病患者では同年代の健常人に比し、著明に動脈壁肥厚が促進することを認めている。
- ◆耐糖能異常者でも同年代の糖尿病患者とほぼ同等にIMTの上昇を認めている。
- ◆空腹時血糖値よりもHbA_{1c}値が、HbA_{1c}値よりも糖負荷後2時間血糖値がよりIMTに相関する。

脈波速度法(PWV)による 動脈硬化度の評価

糖尿病患者では、死因における冠動脈疾患による死亡の割合が、非糖尿病患者に比べ有意に多いことが知られていた。さらに、近年、糖尿病発症の前段階の境界型糖尿病の時期に、すでに動脈硬化性疾患による死亡率が非糖尿病患者より高いことが、久山町研究でも知られ、また山形県舟形町研究でも明らかとなった。この境界型糖尿病および2型糖尿病の動脈硬化の危険因子として注目を集め出したのが、両者に共通してみられる食後高血糖である。

本稿では、境界型糖尿病の時期にみられる早期の動脈硬化を検索し得る非侵襲的検査法である、IMT(頸動脈壁肥厚計測法)とPWV(大動脈脈波伝播速度)についてその計測の特徴と、境界型糖尿病および2型糖尿病患者における早期動脈硬化について述べたい。

動脈硬化病変はまず大動脈に出現し、進展すると大動脈壁硬化度が増加する。大動脈硬化度は、脈波の伝達速度と正に相関することより、大動脈の脈波伝達速度を計測する大動脈脈波速度法(pulse wave velocity)は、大動脈の動脈硬化度を定量的に評価し得る方法となり得る。すなわち、左室収縮時に駆出された血流塊が、大動脈弁口部を通過する時に振動波が発生し、大動脈血管壁を伝播し末梢動脈で脈波として捉えられる。この伝播速度は、しなやかな大動脈では遅く、動脈硬化が進展した硬い大動脈では速くなる。

PWVは、頸動脈-橈骨動脈間、頸動脈-大

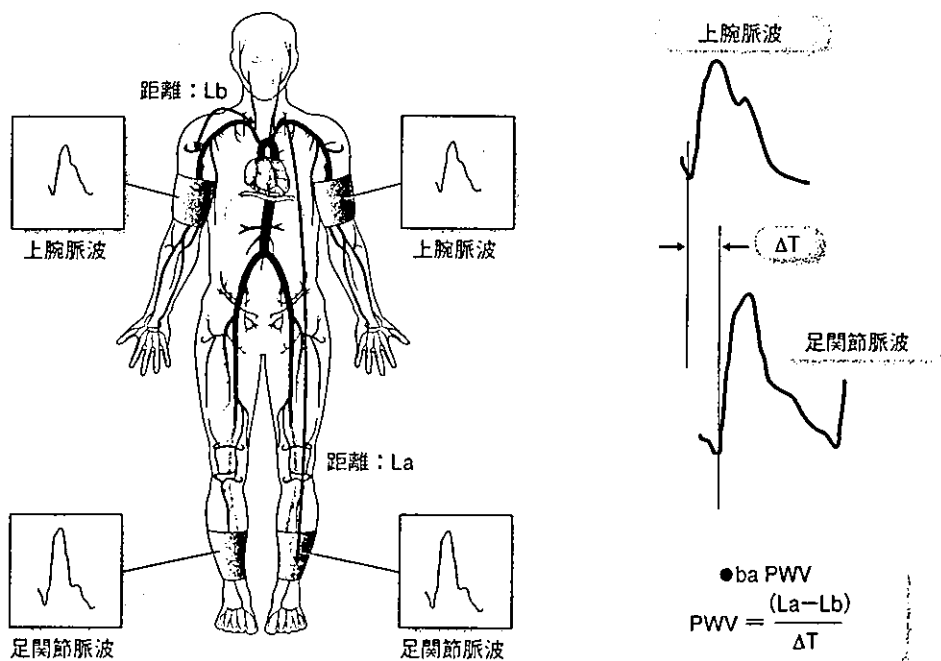


図1 上腕動脈-足背動脈間PWV(baPWV)測定法
 (新井富夫ほか; Mebio 18(12):135-139, 2001より改変引用)

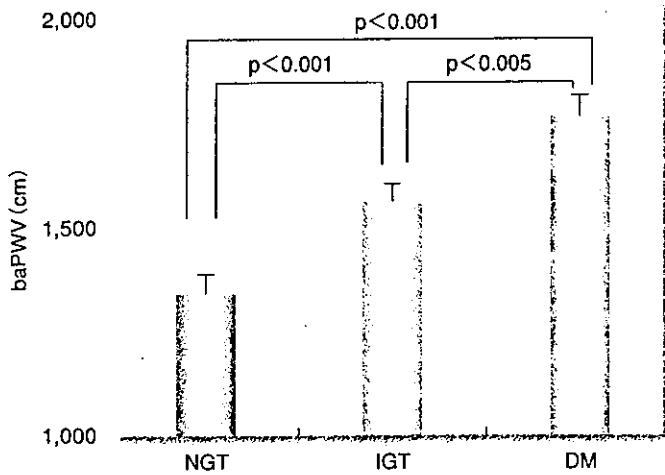
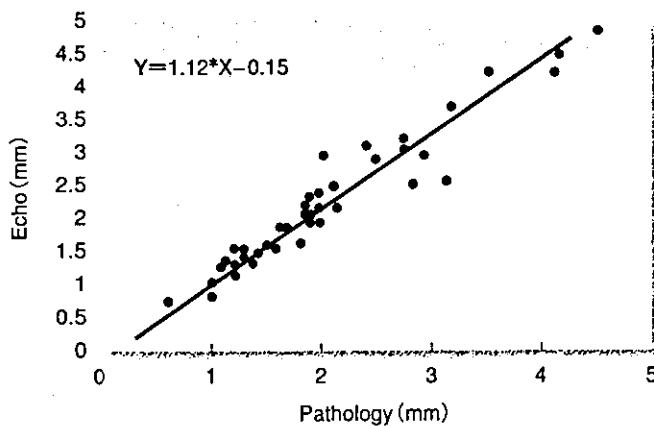


図2 耐糖能と大動脈脈波伝播速度の関係

NGT：正常群、IGT：耐糖能異常群、DM：糖尿病群

(島袋充生ら：耐糖能障害、糖尿病患者における大動脈脈波伝播速度。日本循環器病予防学会誌 37: 1-6, 2002. より引用)



- 病理所見とよく一致する
- 特殊な機器を必要としない
- 非侵襲的かつ定量的
- 測定範囲が広い
- 再現性がよい
- 動脈硬化疾患とよく相関する

図3 エコーBモード法で求めた動脈壁内膜中膜肥厚度と、実際にノギスで計測した剖検例の動脈肥厚度の相関(グラフ)とIMT計測の利点

mean IMT：左右の総頸動脈で最大の内膜中膜肥厚度(CCA-maxIMT)を示す部位を中心として、中樞側1cmおよび遠位側1cmの計3ポイントの肥厚度をmean IMTとする。左右の分枝部から内頸動脈で最大の内膜中膜肥厚度をICA-max IMTとする。
 Plaque Score (PS)：頸動脈を分枝部を基準として、15mmずつ4区画に区分し、各々の部位での1.1mm以上のプラーク厚の左右頸動脈両方での総和をプラークスコア plaque score とする。また、上述の3～4区画の各々の部位での1.1cm以上のプラークの数の総和を plaque number (PN) とよぶこともある。

腿動脈間 (cfPWV)、大腿動脈-足背動脈間、上腕動脈-足背動脈間 (baPWV) など、さまざまな部位で計測されるが、2点間の計測は決して容易ではない。これまでの脈波速度の臨床的報告は、ほとんどが頸動脈-大腿動脈間 (cfPWV) であるが、頸動脈と大腿動脈の2箇所脈波計を固定する必要があること、同時に血圧が計測できないことなどから、一般的なものとなっていない。

血圧測定カフは、同時に容積脈波も検出可能であることより、上腕および足首に巻いた血圧測定カフにより同時にABI (ankle brachial index) を測定し、上腕動脈-足背動脈間PWV (baPWV) を測定し得る機器 (API フォーム：日本コーリン社製) が急速に普及しつつある。この機器により簡便にbaPWVの測定が可能となり、また、測定術者間の誤差も少ないことが報告されている (図1)。

PWVは、加齢とともにほぼ直線的に増加するが、その他の血圧、性差、運動量、腎症などの影響が報告されている。血圧が高くなると同じ大動脈でもPWVの増加がみられるが、ACE阻害薬による降圧の程度以上にPWVが低下すること、腎症などでは降圧してもPWVの減少が起こりにくいことなど、血圧とPWVの関連性は病態により異なることが知られており、PWVを拡張期血圧で補正する必要性にも異論があり、ヨーロッパの研究者は、血圧で補正しない値を用いている。

糖尿病患者では、血管壁硬化が進むことが知られており、PWVの高値を示すことが報告されている。また、島袋らは、耐糖能正常者、境界型糖尿病患者、2型糖尿病患者でのbaPWVを比較検討し、PWVが境界型症例においてすでに有意に増加し、糖尿病患者ではさらに高値を示すことを報告、動脈壁の硬化が境界型糖尿病患者ですでに進んでいることを報告した (図2)。

頸動脈内膜中膜複合体 肥厚度測定法

頸動脈は、皮下の浅層を走行するため、高周波の超音波が到達可能であり、詳細な計測が可能である。頸動脈の動脈硬化は、大動脈に動脈硬化病変が出現する時期に一致して出現するといわれている。日本人の大動脈では、10歳代から早期の動脈硬化病変である脂肪線状などが80%以上の症例にみられる。

超音波断層装置は、7.5MHz以上の中心周波数のリニア型パルスエコープローブを有するものを使用する。被験者を坐位の状態とし、頸動脈を斜め前から観察する前斜位、横からの側面、斜め後方からの後斜位の各縦断像と横断像をルーチンに観察する。検査のはじめに側面横断像にて総頸動脈から内外頸動脈分岐部、さらに末梢側にスキャンし、病変の位置、広がり把握したうえで、縦断面を詳細に観察する。

血管壁は、血管内腔側の1層の低エコー輝度の部分と、その外の高エコー輝度の層の2

層構造としてエコー像上解析される。Pignoliらは、116例の病理標本との比較により、前者が内膜中膜複合体(Intimal Plus Medial Complex ; IMC)に、後者が外膜と血管周囲の結合組織からなることを報告し、超音波的に測定したIMCの肥厚度(Intima Media Thickness ; IMT)が病理的に検出したIMC

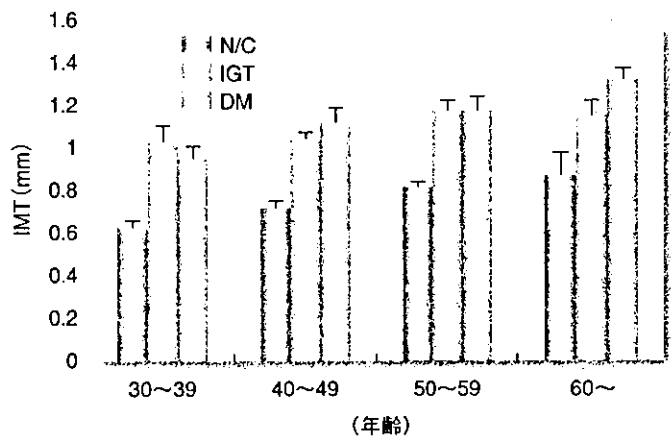


図4 耐糖能健常者、境界型糖尿病、2型糖尿病患者の各年代別の頸動脈肥厚度
N/C：耐糖能正常者、IGT：境界型糖尿病、DM：2型糖尿病患者

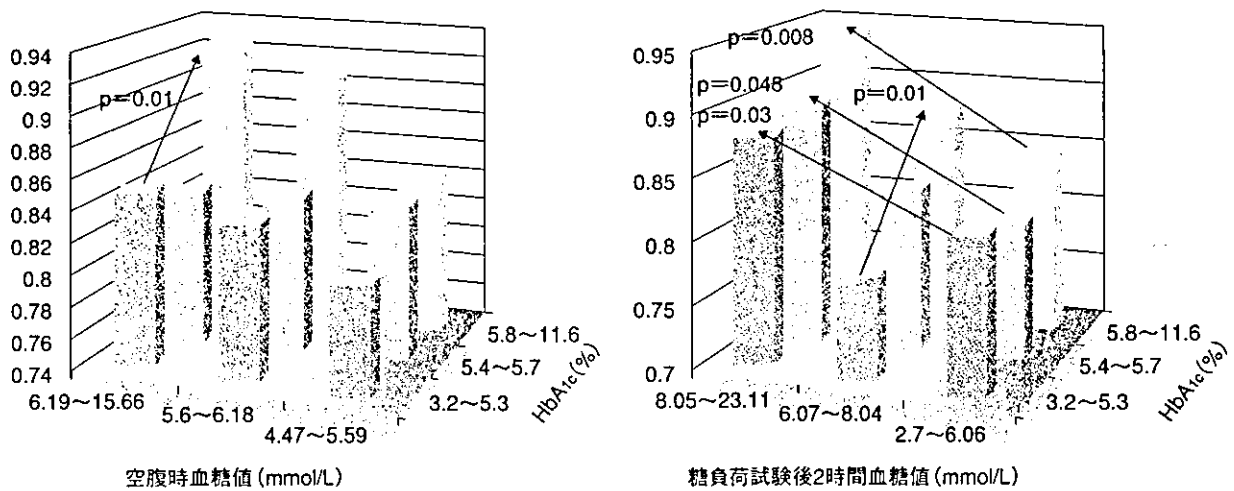


図5 IMTと空腹時血糖値、糖負荷試験後2時間血糖値、ヘモグロビンA1c値との相関
(Temelkova-Kurkts Chiev TS: Diabetes Care 23: 1830, 2000. より引用)



の肥厚度とよく相関することより、IMTが頸動脈の動脈硬化病変の優れた定量的指標に成り得ることを示した(図3)。著者らも104例の健常例の観察より、IMTが10歳代より70歳代まで加齢とともに増加し、その肥厚度は1.1mmを越えないことを確認しており、このIMTの健常人の上限は、各研究者の間でも1.0mmから1.2mmと意見が一致する。

著者らは1型および2型糖尿病患者のIMTを測定し、糖尿病患者では同年代の健常人に比し、著明に動脈壁肥厚が促進することを

認めている。また、耐糖能異常者でも同年代の糖尿病患者とほぼ同等にIMTの上昇を認めている(図4)。Suzukiらは、本態性高血圧患者の頸動脈肥厚度とSSPG(steady state plasma glucose)法でインスリン抵抗性を検索し、 $r=0.69$ とIMTと収縮期血圧の相関性($r=0.46$)よりもさらに強い相関性を認めている。

さらに、Temelkova-Kurktsらは、耐糖能異常者に糖負荷試験ならびにHbA_{1c}を測定し、IMTとの相関を検討した。その結果、空腹時血糖値よりもHbA_{1c}値が、HbA_{1c}値よりも糖負荷後2時間血糖値がよりIMTに相関することを認めている(図5)。

まとめ

糖尿病大血管症の診断に必要な検査法を表1にまとめた。PWVは、日本コーリン社製APIフォームが市販され、施設間誤差の少ない計測が可能となっている。血管内皮機能検査や頸動脈肥厚度測定は、測定術者間の誤差がまだ存在する。後者に関し、著者らは早期動脈硬化研究会を立ち上げ、ホームページ(<http://www.imt-ca.com/>)上でその計測方法の統一化に努めており、またコンピュータソフトウェアによる計測を可能とした超音波機器(島津製作所製SDU-1200/2200)を開発しており、これらが各施設に普及すれば施設間・術者間誤差を少なくすることができるかと期待されている。

1 血管内皮機能診断法

FMD: (Flow-mediated dilatation)

2 動脈硬化診断法

PWV (Pulse Wave Velocity)

頸動脈エコー

3 脳血管障害診断法

CT

MRI、MRA

頸動脈エコー(頸動脈の狭窄、閉塞、椎骨動脈の狭窄、閉塞、壁在血栓)

経頭蓋ドプラ超音波(TCD:Transcranial Doppler)

SPECT(single photon emission computer tomography)

PET(positron emission tomography)

脳血管撮影、DSA

4 冠動脈硬化診断法

心電図、負荷心電図

心エコー検査

ホルター心電図

心筋シンチグラフィ

心臓カテーテル検査

5 末梢動脈閉塞症診断法

ABI(ankle brachial pressure index)

MRA

血管撮影、DSA

表1 糖尿病大血管症診断法

文献

1) 西沢良記, 山科章, 庄司哲雄, 松尾汎, 監修「PWVによる動脈硬化早期診断—早期診断への非侵襲的アプローチ—」協和企画, 東京, 2002.

2) 山崎義光: IMTが教えるもの「糖尿病学2001」(岡芳知, 編). 診断と治療社, 東京, 2001.