

高血圧ラットの認知機能障害

Cognitive impairment in hypertensive rats

医長

八尾 博史

Hiroshi YAO

助教授

井林 雪郎*

Setsuro IBAYASHI

国立肥前療養所臨床研究部, 九州大学大学院医学研究院病態機能内科学*

KEY WORDS

高血圧
高血圧自然発症ラット
認知機能障害
降圧治療
加齢

SUMMARY

高血圧のみで認知機能障害がもたらされるのかという検討では高血圧自然発症ラット(SHR)が用いられるが, 単純な正常血圧ラットとの比較で得られた結果が高血圧によるものなのか種差によるのかはわからない。十分な降圧治療の効果を検討する必要があるが, いまだ成績は多くなく, 一致した見解には至っていない。長期間持続する高血圧により認知機能障害が発症する詳細な機序を検討するために, SHRは有用なモデル動物である。

はじめに

高血圧自然発症ラット(SHR)は高血圧に関連した臓器障害のモデルとして広く使用されている。SHRは京都大学のWistarラット〔Wistar-Kyotoラット(WKY)〕のなかから, 血圧の高いものを選択的に交配して作製された¹⁾。SHRは高血圧発症後は安定した血圧値で老齢期まで経過し, Sprague-Dawley(SD)ラットやWistarラットのような加齢に伴う著明な体重増加がなく, 高血圧と加齢が脳血管や脳虚血病態に及ぼす影響に関する検討に向いている²⁾。食塩水を負荷したSHR-stroke prone(SP)は高率に脳卒中を発症するが, 通常のSHRでは高齢のものでも脳血管障害病変は少ない^{3,4)}。老齢のSHRは高齢高血圧患者の認知機能障害の動物モデルとされている。様々な年齢(3~24ヵ月齢)において, オペラント行動(autoshaping learning)はWKYに比しSHRで成績が悪い^{5,6)}。放射状迷路課題

でも老齢SHRは老齢WKYより障害のあることが示されている³⁾。SHRの正常血圧対照群としては, 遺伝的に近いことからWKYが用いられてきた。しかし, 正常血圧対象群としてのWKYにむしろ遺伝的多様性のあること⁷⁾や, 学習や運動機能に障害のあること⁸⁾が示されてきた。

動物の学習・記憶試験法には表1のようなものがある。受動的回避反応では, 例えばマウスやラットの狭くて暗い場所を好む習性を利用し, 獲得試行では実験箱の明室に動物を置き, 暗室に入ると電気ショックを与える。もし動物がこの体験を記憶していれば, その後の再生試行において暗室内にはなかなか入らないはずであり, 反応潜時は延長する。一方, 能動的回避反応は動物が特定の環境下で行動を起こした時, 環境の変化が起こり, これが動物にとって好ましい結果をもたらす場合にはその行動を反復するようになる。この種の行動はオペラント行動と呼ば

表1 動物の学習・記憶試験法

1. 受動的回避反応
2. 能動的回避反応
レバー押し型, シャトル型など
3. 迷路試験
TもしくはY迷路, 水迷路, 放射状迷路など
4. その他

れ, 動物が能動的に環境に順応し, 自己の生存にとって有利な事態を獲得したり, 逆に不利な事態を避けるために形成されるもので, 学習行動を意味する。水迷路や放射状迷路は視覚を介した空間記憶(認知)を検査するもので, 主に海馬の機能を反映する。

本稿では, SHRの認知機能をみた実験について概説し, 高血圧によって認知機能障害が起こるのか否かについて考察してみたい。

高血圧自然発症ラットにおける 認知機能障害

小動物の学習記憶能力の検討方法については一般の読者にはなじみが少ないものが多いと思われるので, ここではまず代表的な2つの検査法である水迷路試験と放射状迷路課題の実験についてやや詳しくみてみたい。

1. 水迷路試験(Diana⁹⁾)

6, 12, 20ヵ月齢のSHRとWKY及びSDラットを実験に用いて, 水迷路は直径140cm, 高さ50cmの円形のプールで便宜上4区画に分け, 32cmまで室温の水を満した。4区画の1つ, プールの壁とプールの中央の中間に高さ30cm, 直径11cmの円筒を配置し, 水面から2cmの深さのプラットフォームとした。プラットフォームは全実験期間中一定の位置に置いた。5

日間に9ブロック(1ブロックは連続した3試行よりなる)の試験をした。各試行の初めにラットは, 頭を壁に向けて水につけ, プラットフォームに到達し, はい上がるまで泳がせた。70秒をカットオフ値とし, この最終時点では実験者がラットをプラットフォームに上げた。各試行の終わりには行動強化のためラットは10秒間プラットフォーム上に留まるようにした。ラットの出発点はプラットフォームが設置された区画以外の区画の壁の中央部とした。

若いSHRが最も速く泳いだ。WKYの平均水泳速度は動かない時間のために低かった。この「固まった」期間は訓練開始の若いラットにより多くみられた。老齢ラットでは水泳速度は低下したが, 体重の最も重たいSDに顕著であった。有意なthymotaxis(迷路の壁づたいに泳ぐ傾向)は最高齢群のSD1匹に認められた。20ヵ月齢の3群には避難潜時・水泳距離はほぼ同等であった。若年群では避難潜時の順位はSD>SHR>WKYであった。WKYには加齢による悪化はなかった。水泳距離で解析するとSHRとWKYの差は有意ではなくなった。

以前の報告で, 3つの種の間で加齢に伴う認知機能低下の速度にかなりの差があることが見出されている⁹⁾。特に若いWKYは若いSHRに比し機能低下があり, 12ヵ月齢までそのような状態にある。しかし, 避難潜時を測定した場合, これは運動機能を反映するのでバイアスがかかる。むしろ避難距離の方がより正確に学習能力を反映すると思われる。WKYは認知機能と運動機能に欠損があり, WKYをSHRの正常血圧対照群として用いることには注意を要する。以上のように, WKY

との比較のみでSHRを高血圧に伴う認知機能障害のモデルとして扱うことに注意を喚起したい。SHRもWKYも早期から学習障害があるので, 高血圧以外の要因が学習障害に関与している可能性がある。したがって, SHRにおける認知機能障害は高血圧のみでは説明できない。

2. 放射状迷路課題(Moriら⁹⁾)

3~4ヵ月齢と16~17ヵ月齢のSHRとWKYを実験に用いた。放射状迷路は長さ70cm, 幅15cm, 6cmの高さの壁に囲まれた8本の通路からなり, 通路の先端には直径2.5cm, 深さ1cmの餌入れを置いた。迷路は床から50cmの高さで, 中央に直径41cmのプラットフォームがあり, 各通路への入り口はギロチンドアで仕切られている。学習試験の1週間前から体重を前値の80~85%まで減少させるために餌を引き上げ, 体重は実験期間中一定に保った。学習試験に先立って, ラットを迷路に慣れさせるために連続3日間毎回15分迷路に置き, 餌を探させた。本試験では, ラットをプラットフォームに置いてから, 1分後にギロチンドアを上げた。各試行はラットが8つの餌をすべて取るか, 30分経過するまでとした。最初の8回ラットが通路に入った時点で餌のある通路に入った回数を正選択数とした。既に餌を取った通路に行った回数を誤選択数とした。ラットは1日1回, 週6日試行をさせ, 連続3試行を1ブロックとし, 合計12ブロック行った。学習獲得の定義は, 連続9回の通路進入で8回正選択数があり, これを連続3日間達成した場合とした。

加齢に伴ってSHRはWKYより成績が悪くなった。正選択数は老齢群で低下し, WKYに比しSHRで若干低下し

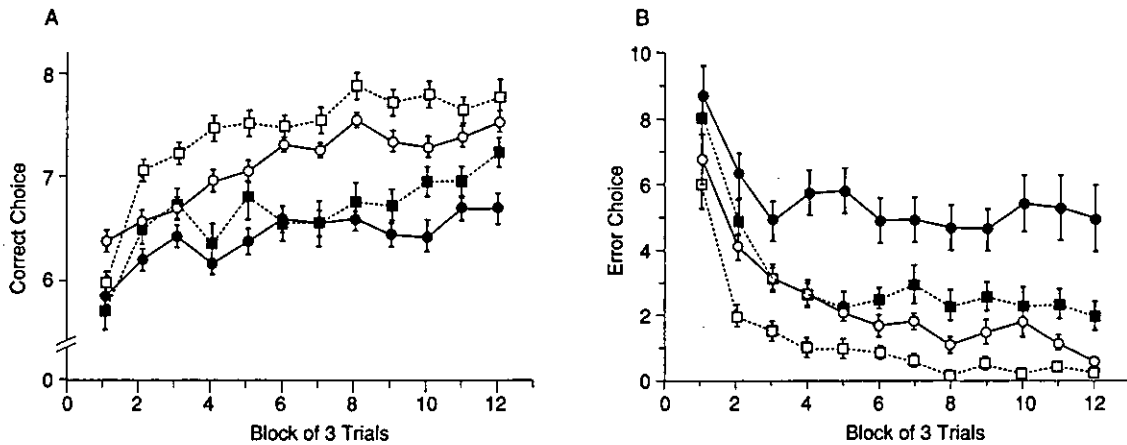


図1 八方向放射状迷路課題の成績
Aは正選択数を、Bは誤選択数を示している。
□：若年成熟 WKY、■：老齢 WKY、○：若年成熟 SHR、●：老齢 SHR

ていた。特に顕著であったのは老齢の SHR の誤選択数が多いことであった (図 1)。つまり障害は若い時期 (3~4 ヶ月齢) でも生じているが、老齢期 (16~17 ヶ月齢) により顕著であり、高血圧の影響は加齢と相加的に作用することを示唆している。したがって、老齢 SHR における認知機能障害は高血圧が長期間持続することによる。上述の水迷路試験の結果とは異なるが、その理由として一部は学習課題の違いによることが考えられる。ただし図 1 をみると、老齢 SHR と WKY の正選択数はそれほど差がないにもかかわらず、誤選択数が大きく異なっている。SHR は活動性が高い割には学習行動が不良であることが示されており、ヒトの注意欠陥・多動性障害 (attention-deficit hyperactivity disorder) のモデルであるという意見もある¹⁰⁾。SHR が注意欠陥・多動性障害のモデルとしての要件を満たしているか否かに関しては否定的な報告もある¹¹⁾が、正選択数はそれほど差がないにもかかわらず、誤選択数が多いという結果は SHR の衝動性の

亢進による可能性もあるので、結果の解釈には注意を要する。

降圧治療の効果

SHR の認知機能をみるうえで、対照群としての WKY に上述したような問題があることから、SHR と WKY を単純に比較するのみでは高血圧による認知機能障害であるとはいえない。したがって降圧治療により認知機能に改善がみられるか否かを検討することが必要となる。Wyss ら¹²⁾は、3 及び 12 ヶ月齢の SHR と SD ラットを用いて、放射状迷路により検討した。3 ヶ月齢では SHR のほうが学習はむしろ良好であったが、老齢 SHR では学習獲得に要する日数及び学習の保持は不良であった。アンジオテンシン変換酵素阻害薬カプトプリルにより 12 週~12 ヶ月齢まで治療すると、老齢 SHR にみられた学習障害は著明に改善した。一方、Gattu ら¹³⁾¹⁴⁾は、4~12 週齢まで SHR と WKY に血管拡張薬ハイドララジンを投与して血圧を正常域に保ち、水迷路試験と

受動回避行動をみたが、降圧による改善はなかった。むしろ SHR におけるニコチン型アセチルコリン受容体の減少が学習障害に関与することが示唆された。この 2 つの実験においては、検討した年齢、降圧薬の種類、用いられた行動試験の違いなどがあり、明確な結論は得られない。Meneses ら⁶⁾は 3~24 ヶ月齢の SHR と WKY を用いて、オペラント学習により学習行動を評価した。実験の 1 週間前から徐々に餌を減らして体重を 15% 減少させた。カルシウム拮抗薬ニモジピンは 12 ヶ月齢の SHR と WKY に 3 週間投与した。投与開始後 1 週目では血圧は減少したが、その後降圧効果はみられなかった。ニモジピン投与群では、WKY は 20 ± 5 (SEM) から 37 ± 6 へ、SHR では 7 ± 1 から 26 ± 2 まで % conditioned response (学習獲得) が増加して学習成績が改善したが、降圧効果によるとは考えられなかった。

まとめ

SHRの認知機能について概説した。現時点ではSHRの認知機能障害が高血圧によるとは結論できないが、長期間持続する高血圧により脳のどの部位(神経細胞, グリア, 脳血管, 血液脳関門)がどのように障害され, 認知機能障害に関与するのかについて詳細な機序を検討するうえで, SHRは有用なモデル動物であろう。

文献

- 1) Okamoto K, Aoki K : Development of spontaneously hypertensive rats. *Jpn Circ J* **27** : 282-293, 1963
- 2) Mori S, Kato M, Fujishima M : Impaired maze learning and cerebral glucose utilization in aged hypertensive rats. *Hypertension* **25** : 545-553, 1995
- 3) Ogata J, Fujishima M, Morotomi Y, et al : Cerebral infarction following bilateral carotid artery ligation in normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Stroke* **7** : 54-60, 1976
- 4) Yao H, Sadoshima S, Ooboshi H, et al : Age-related vulnerability to cerebral ischemia in spontaneously hypertensive rats. *Stroke* **22** : 1414-1418, 1991
- 5) Meneses A, Castillo C, Ibarra M, et al : Effects of aging and hypertension on learning, memory, and activity in rats. *Physiol Behav* **60** : 341-345, 1996
- 6) Meneses A, Hong E : Spontaneously hypertensive rats. A potential model of identify drugs for treatment of learning disorders. *Hypertension* **31** : 968-972, 1998
- 7) Rapp JP : Use and misuse of control strains for genetically hypertensive rats. *Hypertension* **10** : 7-10, 1987
- 8) Diana G : Does hypertension alone lead to cognitive decline in spontaneously hypertensive rats? *Behav Brain Res* **134** : 113-121, 2002
- 9) Wyss JM, Chambles BD, Kadish I, et al : Age-related decline in water maze learning and memory in rats : strain differences. *Neurobiol Aging* **21** : 671-681, 2000
- 10) Sagvolden T : Behavioral validation of the spontaneously hypertensive rat (SHR) as an animal model of attention-deficit/hyperactivity disorder (AD/HD) . *Neurosci Biobehav Rev* **24** : 31-39, 2000
- 11) Bull E, Revill C, Hagan JJ, et al : Evaluation of the spontaneously hypertensive rat as a model of attention deficit hyperactivity disorder : acquisition and performance of the DRL-60s test. *Behav Brain Res* **109** : 27-35, 2000
- 12) Wyss JM, Fisk G, van Groen T : Impaired learning and memory in mature spontaneously hypertensive rats. *Brain Res* **592** : 135-140, 1992
- 13) Gattu M, Pauly JR, Boss KL, et al : Cognitive impairment in spontaneously hypertensive rats : role of central nicotinic receptors. Part I. *Brain Res* **771** : 89-103, 1997
- 14) Gattu M, Terry AV, Pauly JR, et al : Cognitive impairment in spontaneously hypertensive rats: role of central nicotinic receptors. Part II. *Brain Res* **771** : 104-114, 1997



Renin- Angiotensin System

特集◇脳とRAS

I. 脳血管系とRAS

Small Vessel(穿通枝・皮質髄質枝など)とRAS —RASの脳循環調節への関与—

高田潤一, 井林雪郎

九州大学大学院医学研究院病態機能内科学・脳循環代謝研究室

末梢血管における強力な血管収縮物質であるアンジオテンシンIIは、脳細小動脈においては必ずしも収縮反応を示すわけではなく、種や部位によって大きく異なり、また、脳血管には血液脳関門が存在するため、実験方法によってもさまざまな反応を示す。脳細小動脈にも、平滑筋細胞だけでなく内皮細胞にAT₁やAT₂受容体が存在することが示唆されているが、不明な点も少なくない。内因性のアンジオテンシンIIは安静時の脳血流にはほとんど関与していないようであるが、アンジオテンシン変換酵素(angiotensin-converting enzyme: ACE)阻害薬やアンジオテンシンII受容体拮抗薬(AT₁ receptor blocker: ARB)を用いた研究から、脳血流自動調節能への関与が示唆され、また、アンジオテンシンII受容体を介した作用にはプロスタノイドやブラジキニン、血管内皮型一酸化窒素合成酵素(endothelial nitric oxide synthetase: eNOS)による一酸化窒素(NO)が作用している可能性が示されている。

Key words

脳細小動脈, 血液脳関門, 脳血流自動調節能, プロスタノイド, ブラジキニン, 一酸化窒素

はじめに

一般にアンジオテンシンIIは、末梢血管に対し強力な収縮作用を有し、昇圧効果をもたらす。しかし、脳血管においては、収縮作用が弱く、かえって拡張作用を示すとの報告も少なくない。脳には、物質交換を厳しく制御するための血液脳関門や、血管周囲を取り巻くアストロサイトや神経終末による血管支配の作用である脳代謝にあわせた脳血流の調節などの特殊性が存在するため、脳における血管反応はほかの臓器とは異なり、いまだ不明な点も多い。

本稿では、アンジオテンシンIIに対する脳血管や脳血流の反応、アンジオテンシン変換酵素(angiotensin-converting enzyme: ACE)阻害薬やアンジオテンシンII受容体拮抗薬(AT₁ receptor blocker: ARB)などの使用による、それらの変化に関する実験を中心に、脳小

血管におけるレニン・アンジオテンシン系(renin-angiotensin system: RAS)の役割について検証する。

脳血管にかかわるRAS

血管においては、これまでの知見から、古典的な循環RASつまり肝臓で産生されたアンジオテンシノーゲンが、腎臓で合成されたレニンによって切断を受け、アンジオテンシンIとなり、さらにACEによって切断されて生じた血行性由来のアンジオテンシンIIの作用よりも、血管平滑筋細胞のような独立した組織RASによる局所でのアンジオテンシンII産生系や、レニンに依存しない局所のACEやキマーゼなどの別の産生系によるアンジオテンシンIIの作用のほうが主体であろうと考えられるようになってきた。血管内皮上にはACEが豊富に存在しており、脳血管局所においてもアンジオテンシンIをアンジオテンシンIIに変換し、作用している可能性

21(21)

があるが、脳内の小血管においては、8アミノ酸からなる蛋白、アンジオテンシンIIが、血管内腔側から血液脳関門の本態である内皮細胞のタイトジャンクションを通過して平滑筋細胞や中枢神経へ作用することは容易でない⁶⁾と考えるのが妥当であろう。したがって、脳血管内のアンジオテンシンIIの多くは内皮細胞の受容体に結合して作用すると推察される。また、脳血管周囲では、アンジオテンシノーゲンを含有するアストロサイトが存在すること⁷⁾や、神経終末が脱分極刺激によりレニンを放出すること⁸⁾が知られており、平滑筋細胞にはアンジオテンシノーゲン、レニン、ACEすべてが存在する。平滑筋細胞へのアンジオテンシンIIの作用は、おもに平滑筋細胞自身やアストロサイト、神経細胞による組織RASによってもたらされるものと考えられる。実際、*in vivo*の実験で、アンジオテンシンIIを血管内側から投与した場合と、血管外側つまり脳室から投与した場合とでは、相反する反応が報告されている。このことから、それぞれ別の系によって、血管内のアンジオテンシンIIは内皮細胞に作用し、血管外のアンジオテンシンIIは平滑筋細胞に作用していることが推察される。

脳細小血管におけるアンジオテンシンII受容体の分布

一般に、末梢血管においては、AT₁受容体が刺激されると収縮反応や細胞増殖が生じるが、AT₂受容体が刺激されるとそれに拮抗する作用を示す。血管壁に発現しているアンジオテンシンII受容体の多くはAT₁受容体であり、また、多くは平滑筋細胞に発現しているようである。通常AT₂受容体は、ごく一部の血管を除いてはほとんど発現しておらず、末梢の細小血管床や傷害された血管においてのみ発現が認められるとされている。しかし、ラットの腸間膜動脈⁹⁾や骨格筋の細動脈⁹⁾では、平滑筋細胞だけでなく、内皮細胞にもAT₂受容体の発現が認められることが報告されている。脳血管において、各アンジオテンシンII受容体の局在を直接示した報告は少ない。ラットの前大脳動脈に対するアンジオテンシンIIの結合についての検討では、AT₂受容体の選択的ナリガンドであるCGP-42112 AがアンジオテンシンIIの血管壁に対する結合を完全に抑制したが、AT₁受容体拮抗薬ロサル

タンは有意な影響を及ぼさなかったことから、同血管のアンジオテンシンII受容体はすべてAT₂受容体と結論づけている⁹⁾。しかし、種々の薬理的検討によって、脳血管におけるAT₁受容体の存在を支持する報告も多く、また、ラット中大脳動脈での検討で、AT₁受容体拮抗薬カンデサルタンの存在の有無別にアンジオテンシンIIの結合をみた結果、ほとんどがAT₁受容体への結合で、10%がAT₂受容体への結合であったとの報告がみられる⁹⁾。このように脳血管においても、AT₁受容体だけでなくAT₂受容体の存在が示唆されるものの、脳血管内皮細胞上の受容体の存在は明確には確認されていない。

アンジオテンシンIIによる脳細小血管の反応

アンジオテンシンIIは末梢血管に対する強力な収縮作用を有するが、脳血管においては収縮作用だけでなく拡張作用も報告されている(表1)。頭窓法を用いた*in vivo*の実験では、アンジオテンシンIIの外膜側からの投与による脳軟膜動脈の反応は、種によって異なる。これまでの報告で、ネコ⁷⁾⁻⁹⁾では収縮反応が起こるが、ラット¹⁰⁾やウサギ¹¹⁾では拡張反応がおきることが示されている。これらはアンジオテンシンIIの局所投与によるもので、静脈内投与などと異なり、ほかの部位に反応が起こることはなく、局所血管のみの反応と考えられる。しかし、血管外からの投与のため、内皮細胞に作用しているかが不明であることと、神経細胞やアストロサイトへの効果が除外できないことなどが問題として残る。超音波ドップラー法や放射性同位元素を用いた脳血流量測定実験においても、ラットに対するアンジオテンシンIIの静脈内投与の場合、脳血流量は増加¹²⁾、無変化¹³⁾と、同種のなかでも異なった報告がなされている。頸動脈内投与の場合の脳血流量は、ラット¹⁴⁾では低下、ウサギ¹⁵⁾では増加と報告されている。ヒトでの検討ではアンジオテンシンIIを静脈内投与しても脳血流量に有意な変化はみられていない¹⁶⁾¹⁷⁾。アンジオテンシンIIの脳循環への影響について、これほど報告によって結果に違いが生じる理由としては、動物種、血管部位によるアンジオテンシンII受容体サブタイプの発現の違いが大きく関与していると考えられ、また、個々の血管部位の多彩な反応の総和としての脳血流量であることから、実験ごとに異なった結果が生

表① アンジオテンシンIIによる脳血管反応の違い

	種	実験系	投与方法	反応	文献
脳軟膜動脈	ネコ	頭窓法	外膜側	収縮	7, 8, 9
	ラット	頭窓法	外膜側	拡張	10
	ウサギ	頭窓法	外膜側	拡張	11, 29
脳血流	ラット	オートラジオグラフィ法	血管内	上昇	12
	ラット	オートラジオグラフィ法	血管内	無反応	13
	ラット	超音波ドップラー法	頸動脈内	低下	14
	ウサギ	マイクロスフィア法	頸動脈内	上昇	15
	ウサギ	マイクロスフィア法	血管内	無反応	36
	ヒト	超音波ドップラー法	血管内	無反応	16, 17

じたものと考えられる。また、外因性に投与されたアンジオテンシンIIに対する反応では、アンジオテンシンIIの生理的役割の直接の理解にはならず、その阻害薬の投与による反応の変化から、内因性のアンジオテンシンIIの作用を推察する必要がある。ACE阻害薬の脳血流量に及ぼす効果についての検討では、急性投与によって血圧低下がみられるレベルでも脳血流量には変化がなかったとする報告¹⁸⁾¹⁹⁾が多く、長期投与の実験でもあまり変化はみられていない^{20)~22)}。アンジオテンシンII受容体拮抗薬の急性単回投与による脳血流量への効果についても、AT₂受容体拮抗薬としてPD 123319を用いたラット²³⁾²⁴⁾やネコ²⁵⁾の実験で脳血流量に変化がなかったとしている。また、AT₁受容体拮抗薬については、ロサルタンを投与したラット²³⁾の実験では血圧低下を伴った脳血流量低下が観察されているものの、カンデサルタンを用いたラット²⁶⁾やネコ²⁵⁾の実験では脳血流量に変化がなかったと報告されている。これらの報告から、安静の状態では脳血流量調整にアンジオテンシンIIはほとんど関与していないことが示唆され、アンジオテンシンIIの産生が増大するような病態の存在が作用発現に必要と考えられる。

アンジオテンシンIIによる脳血管反応について、関与する受容体サブタイプの検討はきわめて少ない。アンジオテンシンIIによるラット前大脳動脈の収縮反応は、AT₁受容体拮抗薬ロサルタンによって完全に抑制され、AT₂受容体拮抗薬PD 123319やCGP 42112では影響されなかったことから、その収縮反応にはAT₁受容体が関与していると報告されている²⁷⁾が、アンジオテンシンII

によるラット脳血流量の変化についての2つの報告をみると、AT₁受容体拮抗薬としてロサルタン、AT₂受容体拮抗薬としてPD 123319を用いているものの、一方ではAT₁受容体が関与するとし¹⁴⁾、他方ではAT₂受容体が関与すると結論がなされている²⁸⁾。また、ネコでは逆にアンジオテンシンIIによって脳血流量が増加すると報告されているが、この反応はAT₁受容体拮抗薬カンデサルタンを前投与しておくで完全に抑制され、AT₂受容体拮抗薬PD 123319の前投与では逆にまったく抑制されなかったことから、AT₁受容体のみが関与するとしている²⁵⁾。さらに、アンジオテンシンIIによるウサギ脳軟膜動脈拡張反応の報告では、AT₁受容体拮抗薬ロサルタンあるいはAT₂受容体拮抗薬PD 123319によって拡張反応の60%前後の阻害がみられ、両剤の併用によって約80%の阻害がみられたことからAT₁受容体とAT₂受容体の両者が関与しているとしている²⁹⁾。このように、実験によって関与しているとされる受容体サブタイプの報告に違いがある理由として、実験系の諸条件の差異やAT₁およびAT₂受容体拮抗薬の受容体選択性の差異などが考えられる。AT₁受容体拮抗薬は選択性の問題から、わずかではあるがAT₂受容体とも結合がみられ、とくに、AT₂受容体リガンドについては最近拮抗薬として認識されているものの、アンジオテンシンIIに対する拮抗薬としてAT₂受容体への作用を阻害しているのか、あるいは刺激薬としてAT₂受容体の作用増強に関与しているのか、いまだ明確にはされていない。また、前述のように実験系の条件の違いが、反応自体の違いを招き、各受容体サブタイプの作用の解釈を複雑なものとしていると考えられる。この

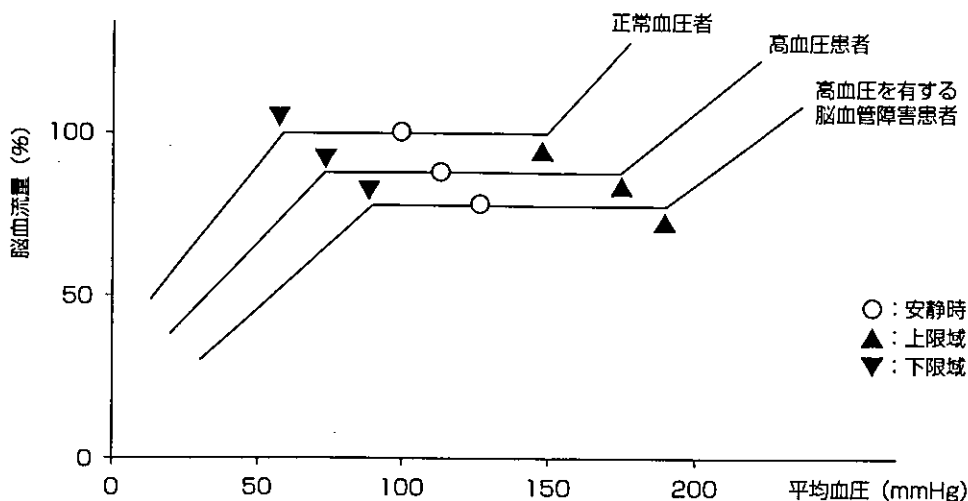


図1 脳血流自動調節能曲線

正常血圧者では、血圧が60~150 mmHg (平均血圧) のあいだで変動しても、脳血流量はほぼ一定に保たれる。高血圧患者や高血圧を有する脳血管障害患者では曲線が右方へ偏位しているため、過度の降圧によって容易に脳血流が低下する危険性がある。

ようなことから、*in vivo* 実験におけるアンジオテンシンIIによる脳細小血管の反応については、どのように各受容体サブタイプが関与し、作用しているかが解明されるには、まだ時間を要するであろう。

アンジオテンシンIIの脳血流自動調節能へのかわり

正常血圧者では、たとえ血圧が、平均血圧で60~150 mmHgの範囲で変動したとしても、脳血流量はほぼ一定に保たれるようになっており、この機構は脳血流自動調節能とよばれている(図1)。脳は血流から糖と酸素の供給を受け、糖の代謝によって得られる多くのエネルギーを消費するが、そのエネルギー源である糖を貯蔵しておくことができない。そのため、血圧の変動にかかわらず、絶えず一定の血流量を受ける機構が必要であり、これが脳血流自動調節能である。高血圧患者では脳血流自動調節能の下限域および上限域が高い血圧レベルへ上昇(右方偏位)していることが実験的にも示されている。Barryら¹⁰⁾はACE阻害薬カプトプリルの投与によって、高血圧自然発症ラット(spontaneously hypertensive rat: SHR)の脳血流自動調節曲線が左方(低い血圧レベル)へ偏位することを示した。このようなACE阻害薬の効果はその後いくつかの追試によって確認されており、その効果を説明する機序として以下の仮説が示されてい

る。アンジオテンシンIIは比較的大きい脳血管を収縮させるが、ACE阻害薬によってアンジオテンシンIIの産生が抑えられ、脳の大血管は収縮が減弱し、逆に拡張する。その変化に伴って末梢の脳細小動脈は代償的に収縮し脳血流を一定に保つ。脳細小動脈は収縮によってその拡張予備能を高め、血圧低下時により強い血管拡張を起こし、低い血圧レベルでも脳血流が保たれるという仕組みである。しかし、この仮説にはいくつかの疑問点があげられる。まず第1に、カプトプリルは脂溶性に乏しいため、血液脳関門を通過しにくく、血管内皮細胞のACE活性は抑制できても、血管平滑筋細胞や神経組織におけるACE活性を抑制するのはむずかしいと考えられる。アンジオテンシンIIも血液脳関門を通過しにくいものと考えられ、血管平滑筋を収縮させるアンジオテンシンIIが血管内皮細胞表面で産生されたものである可能性は低い。したがって、血行由来のカプトプリルが脳血管を収縮させるアンジオテンシンIIを抑制することができるかは疑問である。第2に、ベースラインの細小動脈が太い動脈の拡張に見合う収縮をした状態だとしても、最終的に脳循環全体としての最大の拡張は大きい動脈も細小動脈もすべてが最大に拡張した状態で、その拡張能は血管の構造や反応性が変化しないかぎり変わらないのではないかと考えられることである。このような問題から、われわれの研究グループではACE阻害薬による脳血流自動調

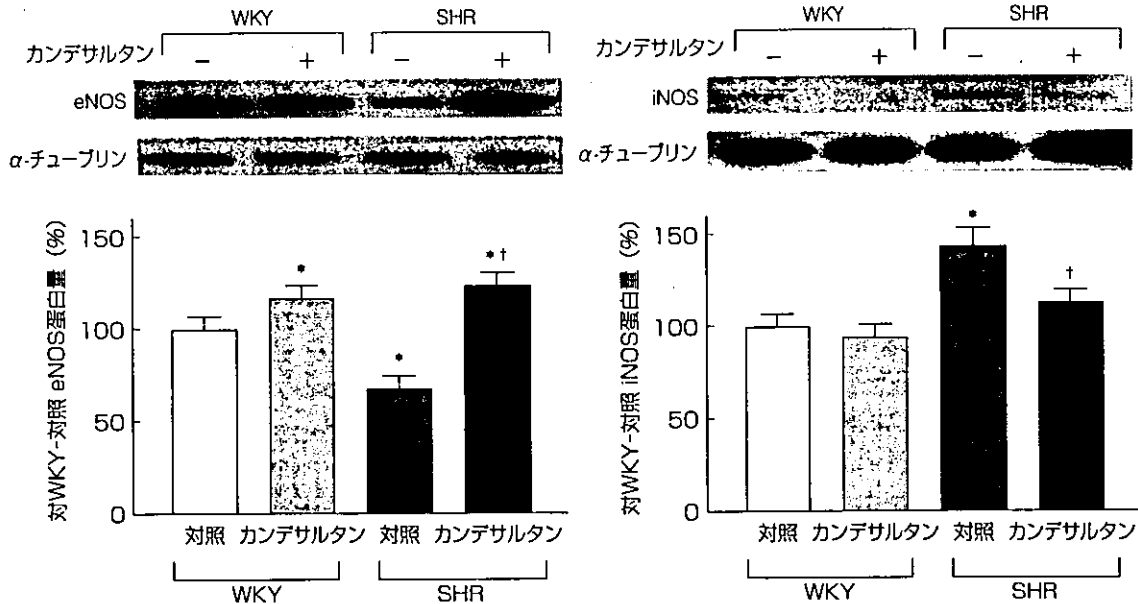


図2 ARB カンデサルタンによる脳細小動脈における endothelial nitric oxide synthetase (eNOS) と inducible nitric oxide synthetase (iNOS) 発現の正常化
 高血圧自然発症ラット (SHR) では正常血圧ラット (WKY) と比較して血管での eNOS 産生が低下している (* p<0.05 対 WKY 対照). しかし, ARB カンデサルタンで 28 日間皮下持続投与をおこなうと, eNOS 産生能が改善された († p<0.05 対 SHR 対照). この効果は WKY においても確認された. また, iNOS の産生は SHR で増加しており, カンデサルタンによる治療で改善した.
 (Yamakawa H *et al*, 2003³²⁾より改変引用)

節曲線への作用が別の機序による可能性を検討した. ACE 阻害薬にはアンジオテンシン I からアンジオテンシン II への変換を阻害する作用だけでなく, 一酸化窒素 (NO) を介した血管拡張をもたらすブラジキニンを不活化するキナーゼの阻害作用も有することから, ブラジキニン受容体拮抗薬の存在下で ACE 阻害薬の脳血流自動調節能曲線への作用を調べたところ, ブラジキニンの作用を阻害することで ACE 阻害薬の自動調節能曲線左方偏位効果が抑制されることがわかり, ACE 阻害薬の効果には, ブラジキニン分解抑制作用によるところが大きいものと考えられた³⁰⁾.

しかし, 近年, ARB によってラット脳血流自動調節能に変化が生じることがいくつかの研究で報告されており, アンジオテンシン II の作用が脳循環調節に関与していることが改めて示唆されている. 正常血圧ラット (Sprague-Dawley ラット) において ARB ロサルタンが脳血流自動調節能上限域を右方偏位させることが示されている³¹⁾. 一方, 脂溶性の高い ARB カンデサルタンは正常血圧ラット (Wistar-Kyoto ラット: WKY) と SHR

の両モデルにおいて, 自動調節曲線を左方偏位させ, 上限域も下限域も低い血圧レベルへ偏位させることが報告されている⁶⁾²⁶⁾. この ARB の 2 剤の作用の相違には, 薬剤の受容体サブタイプの選択性の違いよりも, 脂溶性の違いから血液脳関門を通過するか否かで血管内の受容体に作用するか血管外の受容体に作用するかの違いが生じることが要因の 1 つとして重要なかもしれない. また, AT₂ 受容体のリガンド PD 123319 や CGP 42112 は自動調節曲線を右方偏位させることが報告されているもの²³⁾, 前述のように, これらのリガンドが拮抗薬として作用しているのか刺激薬として作用しているのかが不明瞭なため, この報告のみで AT₂ 受容体がどのように関与しているかは判断できず, 今後の更なる研究が期待される.

アンジオテンシン II に対する脳細小血管反応のメカニズム

最近, 心臓や大血管, 培養細胞を用いて, あるいは AT₁ 受容体や AT₂ 受容体のノックアウトマウスやトランスジェニックマウスを用いて, アンジオテンシン II 受容体

からどのような情報伝達がなされ、何を介していかなる血管反応を示すかが解明されてきており、脳血管反応においてもそれをふまえた研究結果が報告されている。ラットにおいて、アンジオテンシンIIが脳軟膜動脈を拡張させることが報告されているが¹⁰⁾、その反応はインドメタシンで抑制されることから、血管拡張性プロスタノイドを介するものと考えられる。また、血管内皮を障害することで収縮反応に転じることから、この血管拡張性プロスタノイドは血管内皮に由来するもので、アンジオテンシンIIは血管平滑筋に対し収縮作用を有するものと考えられる。また、WKYにくらべ、SHRにおいて低下がみられた脳細小血管での endothelial nitric oxide synthetase (eNOS) の発現が、ARBカンデサルタンによって増加されることが報告されており、その効果はWKYにおいても示されている(図2)³²⁾。このことからアンジオテンシンIIがAT₂受容体を介して内皮細胞由来のNOによる血管拡張を起こすことが示唆される。また、他臓器の血管において、AT₂受容体を介した血管拡張作用にはブラジキニンによるNO産生が関与することが示されており³³⁾³⁴⁾、同様のメカニズムが脳血管の反応にも存在することを示す報告がなされている³⁵⁾。このように、アンジオテンシンIIが血管平滑筋だけでなく血管内皮のアンジオテンシンII受容体に作用することで脳血流を調節する機構が存在する可能性が明らかになりつつある。

おわりに

アンジオテンシンIIの脳細小血管反応への関与、とくに脳循環調節への関与が、さまざまな報告によって示されつつあるが、その詳細な役割、作用のメカニズムについては、いまだ不明な点も多く、より特異的な各受容体サブタイプのアンジオテンシンII受容体拮抗薬の開発や最近活発になってきた遺伝子操作モデルを用いた研究などにより、更なる解明を期待したいところである。

文 献

- 1) Imboden H *et al*: Localization of angiotensinogen in multiple cell types of rat brain. *Brain Res* 410:74-77, 1987
- 2) Saavedra JM: Brain and pituitary angiotensin. *Endocr Rev*

- 13:329-380, 1992
- 3) Matrougui K *et al*: Activation of AT₂ receptors by endogenous angiotensin II is involved in flow-induced dilation in rat resistance arteries. *Hypertension* 34:659-665, 1999
- 4) Nora EH *et al*: Localization of the ANG II type 2 receptor in the microcirculation of skeletal muscle. *Am J Physiol* 275:H1395-H1403, 1994
- 5) Tsutsumi K *et al*: Characterization of AT₂ angiotensin II receptors in rat anterior cerebral arteries. *Am J Physiol* 261:H667-H670, 1991
- 6) Nishimura Y *et al*: Angiotensin II AT₁ blockade normalizes cerebrovascular autoregulation and reduces cerebral ischemia in spontaneously hypertensive rats. *Stroke* 31:2478-2486, 2000
- 7) Wei EP *et al*: Vasoconstrictor effect of angiotensin on pial arteries. *Stroke* 9:487-489, 1978
- 8) Whalley ET *et al*: Cerebrovascular reactivity to angiotensin and angiotensin-converting enzyme activity in cerebrospinal fluid. *Brain Res* 438:1-7, 1988
- 9) Mayhan WG *et al*: Responses of cerebral arteries after ischemia and reperfusion in cats. *Am J Physiol* 255:H879-H884, 1988
- 10) Haberl RL *et al*: Angiotensin II induces endothelium-dependent vasodilation of rat cerebral arterioles. *Am J Physiol* 258:H1840-H1846, 1990
- 11) Haberl RL *et al*: Angiotensin degradation products mediate endothelium-dependent dilation of rabbit brain arterioles. *Circ Res* 68:1621-1627, 1991
- 12) Chodobski A *et al*: The role of angiotensin II in the regulation of blood flow to choroid plexuses and cerebrospinal fluid formation in the rat. *J Cereb Blood Flow Metab* 15:143-151, 1995
- 13) Faraci FM *et al*: Effects of arginine vasopressin on cerebral microvascular pressure. *Am J Physiol* 255:H70-H76, 1988
- 14) Kramar EA *et al*: Angiotensin II- and IV-induced changes in cerebral blood flow roles of AT₁, AT₂, and AT₄ receptor subtypes. *Regul Pept* 68:131-138, 1997
- 15) Tamaki K *et al*: Effects of angiotensin and atrial natriuretic peptide on the cerebral circulation. *J Cereb Blood Flow Metab* 12:318-325, 1992
- 16) Demolis P *et al*: Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on cerebral blood flow autorregulation in healthy man. *J Cardiovasc Pharmacol* 22:373-380, 1993

- 17) Krejcy K *et al*:Characterization of angiotensin-II effects on cerebral and ocular circulation by noninvasive methods. *Br J Clin Pharmacol* 43:501-508, 1997
- 18) Barry DI *et al*:Effects of captopril on cerebral blood flow in normotensive and hypertensive rats. *Am J Med* 76:79-85, 1984
- 19) Sadoshima S *et al*:Inhibition of angiotensin-converting enzyme modulates the autoregulation of regional cerebral blood flow in hypertensive rats. *Hypertension* 23:781-785, 1994
- 20) Clozel JP *et al*:Effects of cilazapril on the cerebral circulation in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 14:645-651, 1989
- 21) Kawakami N *et al*:Effect of angiotensin converting enzyme inhibitor on chronic ischemic patients. *Acta Neurol Scand (Suppl)* 166:93-95, 1996
- 22) Cai H *et al*:Effects of long-acting angiotensin-converting enzyme inhibitor, imidapril, on the lower limit of cerebral blood flow autoregulation in hypertensive rats. *Eur J Pharmacol* 341:73-77, 1998
- 23) Naveri L *et al*:Angiotensin II AT₂ receptor stimulation extends the upper limit of cerebral blood flow autoregulation:agonist effects of CGP 42112 and PD 123319. *J Cereb Blood Flow Metab* 14:38-44, 1994
- 24) Estrup TM *et al*:No effect of angiotensin II AT(2)-receptor antagonist PD 123319 on cerebral blood flow autoregulation. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2:188-192, 2001
- 25) Takao M *et al*:Dilatation of cerebral parenchymal vessels mediated by angiotensin type 1 receptor in cats. *Neurosci Lett* 318:108-112, 2002
- 26) Vraamark T *et al*:Angiotensin II receptor antagonist CV-11974 and cerebral blood flow autoregulation. *J Hypertens* 13:755-761, 1995
- 27) Naveri L *et al*:Angiotensin II AT₁ receptor mediated contraction of the perfused rat cerebral artery. *Neuroreport* 5:2278-2280, 1994
- 28) Naveri L *et al*:Angiotensin II AT₂ receptor stimulation increases cerebrovascular resistance during hemorrhagic hypotension in rats. *Regul Pept* 52:21-29, 1994
- 29) Haberl RL *et al*:Role of angiotensin receptor subtypes in the response of rabbit brain arterioles to angiotensin. *Stroke* 25:1476-1479, 1994
- 30) Takada J *et al*:Bradykinin mediates the acute effect of an angiotensin-converting enzyme inhibitor on cerebral autoregulation in rats. *Stroke* 32:1216-1219, 2001
- 31) Stromberg C *et al*:Nonpeptide angiotensin AT₁ and AT₂ receptor ligands modulate the upper limit of cerebral blood flow autoregulation in rats. *J Cereb Blood Flow Metab* 13:298-303, 1993
- 32) Yamakawa H *et al*:Normalization of endothelial and inducible nitric oxide synthase expression in brain microvessels of spontaneously hypertensive rats by angiotensin II AT₁ receptor inhibition. *J Cereb Blood Flow Metab* 23:371-380, 2003
- 33) Hornig B *et al*:AT₁-receptor angiotensin improves endothelial function in coronary artery disease by a bradykinin/B2-receptor-dependent mechanism. *Hypertension* 41:1092-1095, 2003
- 34) Katada J *et al*:AT₂ receptor-dependent vasodilation is mediated by activation of vascular kinin generation under flow conditions. *Br J Pharmacol* 136:484-491, 2002
- 35) Sosa-Canache B *et al*:Role of bradykinins and nitric oxide in the AT₂ receptor-mediated hypotension. *J Hum Hypertens* 14:S40-S46, 2000
- 36) Maktabi MA *et al*:Effects of angiotensin II on blood flow to choroids plexus. *Am J Physiol* 258:H414-418, 1990

厚生労働科学研究費補助金
循環器疾患等総合研究事業

脳血管疾患の再発に対する高脂血症治療薬の
HMGCoA阻害剤の予防効果に関する研究

(H14-効果(生活)-023)

(H15-効果(生活)-020)

(H16-循環器(生習)-003)

平成14年度～16年度 総合研究報告書

5/7

雑誌(Ⅲ)

主任研究者 松本昌泰
(広島大学大学院脳神経内科学 教授)

平成17年(2005年)3月

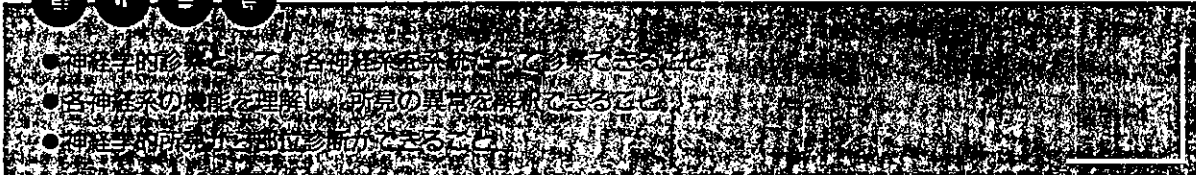
Ⅲ. 研究成果の刊行物・別刷

雑 誌 (Ⅲ)

(平成15年度 つづき)

神経学的診察

■ 星野 晴彦・高木 誠



経験すべき
診察法・検査・手技

基本的な身体診察法

診察法の手順

神経学的診察は、すべての神経系の異常を見落とさないように系統だて順番に行うことが重要である。繰り返し診察法を行うことで、実際の診察で短時間のうちに行うことができるようになる。

日常行う神経検査法としては、

- ① 意識状態, 言語, 見当識, 記憶, 計算
- ② 頸(頸部の触診や聴診), 項部硬直
- ③ 脳神経
- ④ 運動機能
- ⑤ 感覚機能
- ⑥ 反射
- ⑦ 小脳機能・協調運動
- ⑧ 自律神経機能
- ⑨ 歩行と姿勢

が挙げられる。頭部から下肢に向かって診察を行っていくが、部位ごとに上記の各神経機能をまとめて診察するよりも、各神経機能ごとに全身部位を繰り返し診察したほうが、診察漏れの防止や所見の解釈が容易である。

1. 意識状態

臨床経過を聞く際の間診から、意識の程度、言

語機能は大まかにわかることが多い。意識障害がある場合には、3-3-9度方式によって、その意識障害の程度を記載する(後述の記載法を参照)。言語に関しては、その障害が構音障害であるのか失語であるのかを見極める。失語が疑われた場合には、発語が流暢性かどうか、言語復唱、物品の呼称、読み、書きを行い、失語症のタイプをみる。また、問診中に時間・場所・人物に関する見当識を確認しておく。つまり、「今日が何年の何月何日であるか」「ここはどこか」「一緒についてきた人は誰か」といった点を問診してみる。また、記憶に関しては、最近のこと・昔のことを覚えているか、記銘力検査としては、数字の順唱と逆唱、さらに計算として100から順に7を引いていく計算をやってもらう。この検査は、注意力の障害でも障害される。精神機能の低下が疑われるようであれば、長谷川式簡易知能検査やMMSE(Mini Mental State Examination)を行えば、その後の経過をみるうえでも役に立つ。

2. 頭頸部の診察

特に脳卒中患者のように動脈硬化の危険因子を有する患者では、脳を灌流する頸動脈の狭窄の有無を知るために、頸動脈分岐部を中心に雑音の有無を聴診する。

項部硬直は、臥位の状態で、頭部を前後に受動

ほしのはるひこ, たかぎ まこと: 東京都済生会中央病院神経内科 ☎ 108-0073 東京都港区三田 1-4-17

的に動かした場合に抵抗があることで診断するが、必ず頭部を左右に回旋させてみて、筋固縮でないことを確かめるようにする。

3. 脳神経

1～12番の脳神経を順番に診察する。

1) 嗅神経

鼻腔に近付けた臭いがわかるかどうか。嗅覚障害の原因としては、副鼻腔病変が多く、その臨床経過・既往を問診することが必要である。

2) 視神経

左右眼球のそれぞれについて、視力・視野を調べる。視力は通常の日常生活レベルでの異常がないかどうかを調べるが、詳細な視力に関しては眼科的に視力検査を行う必要がある。視力障害が強い場合には、眼前で指の本数が数えられるか(指数弁)、光を感じるか(光覚弁)を記載する。視野は、対面法と呼ばれる方法により、検者の鼻を凝視させた状態で、左右上下各方向で、指を動かした際に、それがわかるかどうかで判断する。この場合に右上、左上、右下、左下というように1/4盲を見落とさないように注意すること、必ず片眼ずつで評価することが大切である。

次に、瞳孔の大きさ、対光反射を診察する。瞳孔は左右差に注意し、その大きさを数値で記載しておくことよい。対光反射は、光を投影した側の眼球の瞳孔反応ばかりでなく、反対側の瞳孔が素早く縮瞳することも確認する必要がある。対光反射で、光の感覚路の左右差がある場合(RAPD: relative afferent pupillary defect)には、ペンライトによって対光反射を見ながら、素早く対側の瞳孔に光を移動させると、瞳孔が逆に開く場合がある。これは、移動した眼球の光覚が対側よりも弱い場合に瞳孔収縮が保てずに開いてしまうことによる(swinging flashlight test)。

3) 動眼・滑車・外転神経

眼球運動に関する脳神経をまとめて診察する。左右眼球の正中視でのずれの有無、左右上下斜めの8方向への眼球の運動制限の有無、眼振の有無をみる。指標を追視させて眼球運動がスムーズに

動く(pursuit)かどうかで眼球運動制限の有無をみる。複視を訴える場合には、像が垂直方向を含めてどのようにずれて見えるかに注意する。また、どの方向を見た場合にずれが大きくなるか、虚像は中心よりも外側に見えることから、片眼を遮蔽した場合にどちらの像が消えるかで、大体の眼球運動障害の部位を知ることができる。正確に定量化するためにはHessによる眼科的な定量検査が必要である。

意識障害患者においては、瞳孔とともに眼球運動の診察はきわめて重要な所見である。これは、眼球運動障害が脳幹の機能を反映する所見だからである。意識障害のために眼球運動を指示によって診察できない場合には、頭部を他動的に左右に回旋させることによって眼球運動制限がないかどうかを見る(oculocephalic reflex)。前庭機能を刺激することにより眼球運動を見るには、外耳道に冷水を注入することによって眼球変位が起こるかどうか(oculovestibular reflex)を見ることもできる。これらにより、眼球運動に制限がないかを知ることができ、脳幹機能障害の有無を推定することができる。

4) 三叉神経

感覚系のみでなく、運動系も検査する必要がある。運動系としては、歯を噛みしめたときの咬筋の筋肉を触知してみることや、開口させたときに顎が左右に偏位しないことをみる(外側翼突筋)。感覚系は、触覚・温痛覚を三叉神経の各枝、つまり、眼神経・上顎神経・下顎神経の支配領域を考えて、前額・頬部・下顎部に分けて、左右差を見ながら感覚異常がないかどうかを検討する。触覚と温痛覚では、その神経核と神経路が異なることから、両者を必ず別々に検査する必要がある。

5) 顔面神経

眼球を上転させたときの前額部のしわの左右差、鼻唇溝の左右差、歯を見せるように指示した際の口角の上がり具合の左右差をみる。また、味覚に関しては左右で差がないかを問診で確かめてみる。角膜に綿などで軽くふれると瞬目が起こる角膜反射は、三叉神経による感覚系と顔面神経に

よる運動系による反射であり、この系の異常を知ることができる。涙腺の分泌、聴力の調整を行っている神経線維もあるため、これらの症状にも注意すると、顔面神経のどの部位での障害かが推測できる。

6) 聴・前庭神経

両側の聴力障害の有無、前庭神経障害では多くの場合、眼振の有無をみるのが大切である。Dix Hallpikeの頭位変換試験は比較的簡単に行うことができ、典型的な後半器官障害によるBPPV(benign paroxysmal positional vertigo)は容易に診断可能である。

7) 舌咽神経・迷走神経

軟口蓋を刺激した際の、口蓋の上方への動きと口蓋垂の偏位、咽頭後壁の左右への動き、発声時の嘔声の有無に注意する。

8) 副神経

胸鎖乳突筋と僧帽筋の左右差を見る。頭部を左右に回旋させた場合の胸鎖乳突筋の筋力の左右差、萎縮の程度を診察し、肩を挙上させて僧帽筋の筋力と筋萎縮を見る。

9) 舌神経

舌挺出時の舌尖の左右への偏りを見る。また、舌の筋萎縮の有無、線維束萎縮の有無にも注意する。舌で頬の内側を押させ、頬の外側から指で検者が押したときの抵抗を左右それぞれで見ると、筋力低下がわかる。

4. 運動機能

運動機能では、筋力とともに筋萎縮と線維束萎縮、筋緊張の程度にも注意する。四肢の遠位と近位に分けて大まかに検討できるようにしておき、必要なときには、成書を見ながら各筋肉の筋力と筋萎縮の有無を個別に検討すればよい。

まず、首の筋力に関しては、臥位で頭部挙上ができるかを確かめる。筋肉疾患などでは、近位筋筋力低下の徴候として頸部筋力の評価が必要である。

上肢に関して、簡単に麻痺を見るには、Barré徴候が最も簡便で有用である。手掌を上に向けた

状態で上肢を水平前方に伸展挙上した場合に、麻痺があると回内しながら下がるのが典型的な所見である。近位筋として肩関節周囲の運動として上肢の外転、肘関節での伸展屈曲、手関節での伸展屈曲、手指の内転と外転、さらに握力計によって握力を計測しておくといよい。

下肢に関しては、^{せんまよ}踵踞からの立ち上がり、その際につま先立ちと踵立ちができるか、臥位になって下肢伸展での挙上、膝関節での伸展屈曲、足関節での伸展屈曲を見る。腹臥位で膝関節を曲げて、下腿を挙上させたときの保持が可能かどうかで、麻痺を見ることもできる。詐病をはじめとした機能的な麻痺の鑑別には、Hoover徴候が有用である¹⁾。臥位で片足ずつを挙上させた際に、他方の踵を下にどの程度押すかを調べる方法である。

運動機能として、不随意運動の有無にも注意すべきである。不随意運動に関しては、①安静時、②姿勢保持時、③運動時、のどれで出現し、どのような不随意運動かを見極めることが大切である。不随意運動のなかでは、振戦は一般内科医でも診察する機会が多い。姿勢性振戦を見るには、両手の人差し指を眼前で軽くつける姿勢にすると、指先が揺れてじっと静止してつけることができない(決闘者徴候)。ほかに、筋肉が不随意に急に収縮するものとしてミオクローヌスがある。腎不全のときに全身の筋肉にミオクローヌスが出現しやすい。また、Barré徴候をみる際に、手首を屈曲させて手のひらを前に突き出すよう保持させると、急に手首の筋肉の緊張がとれて手のひらが下垂してしまうことを繰り返すasterixisを認めることができる。asterixisは肝性脳症をはじめとした代謝性脳症で出現しやすく、意識障害患者では重要な徴候の一つである。

筋肉の易疲労性が疑われる場合には、同じ筋収縮を持続あるいは繰り返してみると、次第に筋力が低下していくことで確かめることができる。重症筋無力症で、上方視を続けていると、次第に眼瞼が下垂していくのが有名であるが、全身型の重症筋無力症では、握力を繰り返して測定したり、

上肢の筋力測定を繰り返し行くと、次第に筋力が低下していくことが確かめられる。

5. 感覚系機能

触覚と温痛覚は経路が異なることから、別々に検査する必要がある。さらに、二点識別、皮膚書字、立体認知といった複合知覚に関しても症状によっては調べる必要がある。この場合、触覚や温痛覚に異常がないことが大前提となる。

少なくとも左右上肢・下肢に関して大まかに検査した後、異常があれば、感覚レベルを見極められるように細かく所見をとる必要がある。感覚の検査で注意すべきことは、

- ① C1 は皮膚の感覚支配領域がない。
- ② 三叉神経の第2枝と接するのはC2領域である。
- ③ C5～6 は上腕、前腕、手の橈側。
- ④ C8～T1 は前腕と手の尺側。
- ⑤ T4 は乳頭レベル。
- ⑥ T10 は臍のレベル。
- ⑦ L5 は足甲、下腿外側、親趾。
- ⑧ S1 は小趾、足底、踵部。

と、目安となる感覚レベルの支配領域を知っておく必要がある。

位置覚の診かたとしては、以下のような診察のしかたがある。

- ① 閉眼で患者の単肢をある姿勢に受動的にとらせた後に、同じ姿勢ができるか。
- ② 閉眼で、指や手首などの関節を受動的に動かした際にわかるか。
- ③ 手を伸展させた際に、波様あるいはアテトーゼ様に不随意に動いてしまうか。
- ④ 指鼻試験や膝踵試験で鼻や膝に的確に触れることができるか。
- ⑤ Romberg 徴候があるか。

温痛覚を診る場合には、刺激に対して、素早く、正確に指摘できるかどうかに注意する。刺激後、数秒間たたないと指摘できないようであると、異常である可能性がある。また、感覚障害のレベルを診るために診察する場合には、感覚の落

ちているほうから正常なほうに向かって診察する。

手根管症候群のような末梢神経の圧迫による障害では、障害部位を叩打すると痛みが末梢に放散することで、障害部位を診断することができる。

6. 反射

上肢では、二頭筋反射、三頭筋反射、腕橈骨筋反射、下肢では膝蓋腱反射、アキレス腱反射を検査する。腱反射が出にくい場合には、Jendrassik 手技で出やすくなる。反射の記載に関しては、NINDS の基準に従って記載するのがよい(後述)。

正常では出現しない病的反射として最も重要な Babinski 反射は、必ず検査するようにする。Babinski 反射は、足底の外足を踵方向から足趾方向に向かってこすり、先端で母趾のほうに曲げてこすった際に、母趾が強直性に緩徐に背屈した際に陽性と判断する。Babinski 反射は錐体路の障害を示唆する最も信頼できる異常である。Babinski 反射の変法として、外果の下方を後ろから前へこする Chaddock 反射も一緒に検査しておく。Chaddock 反射は Babinski 反射ほどの錐体路徴候としての特異性は低いが、左右差がある場合には、錐体路徴候を示唆する病的所見である。

各反射の中枢レベルと求心性・遠心性神経を表1に示す。

7. 小脳機能・協調運動

上肢に関しては、Finger Nose Finger Test と手の回内と回外を繰り返す dysdiadochokinesis を見る。下肢に関しては Heel Shin Test を行う。体幹の失調は見逃されやすく、立位、歩行時、片足立ちにて検討する必要がある。また、立位時には Romberg 徴候の有無をチェックすると感覚障害による失調との鑑別に有用である。

8. 自律神経機能

膀胱直腸障害の有無、起立性低血圧の有無、発汗障害の有無を検討する。皮膚を触知することに

表2 各反射の中枢レベル・求心性・遠心性神経

	反 射	中枢レベル	求心性神経	遠心性神経
腱反射	下顎反射	橋	三叉神経	三叉神経
	上腕二頭筋反射	C 5, 6	筋皮神経	筋皮神経
	上腕三頭筋反射	C 6, 7, 8	橈骨神経	橈骨神経
	腕橈骨筋反射	C 5, 6	橈骨神経	橈骨神経
	膝蓋腱反射	L 2~4	大腿神経	大腿神経
	アキレス腱反射	S 1, 2	脛骨神経	脛骨神経
表在反射	角膜反射	橋	三叉神経	顔面神経
	咽頭反射	延髄	舌咽神経	迷走神経
	腹壁反射	胸髄 5~12	5~12 胸神経	5~12 胸神経
	足底反射	L 5, S 1, 2	脛骨神経	脛骨神経

より発汗の状態や温度を知ることができる。起立性低血圧の有無は臥位から起立位をとらせ、3分間で収縮期血圧が20 mmHg以上、拡張期血圧で10 mmHg以上下がる場合に陽性とする。膀胱障害に関しては、排尿の開始、排尿中に随意的に止められるか、残尿の有無、などを調べるが、定量的な検査が必要な場合には泌尿器科的に精査する必要がある。

9. 歩行、立ち上がり

まず、座位でのバランス、椅子から立ち上がる際の様子、立位での静止状態でのバランス、歩行の様子を観察するようにする。歩行として、一直線上でつま先に他方の踵をつけて歩く tandem gait は、軽微なバランス障害をみるのに有用である。また、歩行時には、わずかな片麻痺でも腕の振り方の左右差が生じることから、歩行中のバランスのみならず、腕の振り具合にも注意する。

よくみられる異常所見

神経学的所見の解釈は、錐体路や感覚路といった長神経路の障害と脳神経系の異常によくみられるような、そのレベルの障害とといったいくつかの異常所見を組み合わせることによって、障害の部位診断を行うことが、最初に必要なことである。脳神経系の障害や、筋萎縮や線維束攣縮といった下位運動ニューロンの障害、感覚低下のレベル

は、障害部位を直接示唆しうる所見であり、これに、運動麻痺を説明する錐体路の障害や障害された感覚の種類による感覚経路を重ね合わせて部位を推定していく。どの異常所見が最も異常部位を特定するのに有用かを考えていく。原則として、部位障害は単一箇所ですべての異常所見が説明できるかを考えた後に、複数部位病変の可能性を検討する。

部位診断がついた時点で、ほかの臨床経過や全身所見などから病気の鑑別診断を行っていく。

今回は、誌幅の都合で、意識障害時の責任病巣と重要な所見を表2にまとめておく。意識障害患者の診察では、瞳孔と眼球運動、そして運動機能(姿位)がきわめて重要な所見であり、意識障害患者の診察に関して、習熟しておくことが望ましい。

失語の分類については表3に示す。

陥りやすいピット

false localizing signとしていくつかの異常所見が部位診断時に注意すべきであると指摘されている²⁾。

1. 外転神経麻痺

頭蓋内圧亢進によって外転神経が錐体部の靱帯に圧迫された結果起こると説明されている。テント上・テント下の占拠性病変のみならず、静脈洞

表2 意識障害時の責任病巣と重要な神経学的異常所見

障害部位	疼痛刺激に対する反応	瞳 孔	眼球運動	呼 吸
両側皮質	払いのける	小さいが対光反射は正常	自発性の水平性の眼球運動(roving eye movement)	Cheyne Stokes呼吸
視 床	除皮質硬直	小さいが対光反射は正常	鼻尖をみる内下方への偏位, 斜偏位	Cheyne Stokes呼吸
中 脳	除皮質あるいは除脳硬直	中等度, 対光反応なし	内転障害, 動眼神経麻痺のため外転位, 斜偏位	Cheyne Stokes呼吸 中枢性過換気
橋	除脳硬直	小さい, 両側 pinpoint, 対光反射あり	水平眼球運動障害, 斜偏位, 眼球浮き運動	中枢性過換気, 群発呼吸, 無呼吸性呼吸
延 髄	弱い下肢屈曲あるいはなし	小さい, 外側病変で Horner 症候群	斜偏位, 前庭神経核障害による眼振	失調性呼吸

表3 失語症の分類

流暢性	復 唱	理 解	失語症のタイプ
非流暢	良 好	良 好	超皮質性運動性失語
		不 良	超皮質性運動性失語と感覚性失語の混合型
	不 良	良 好	運動性失語
		不 良	全失語
流 暢	良 好	良 好	健忘性失語
		不 良	超皮質性感覚性失語
	不 良	良 好	伝導性失語
		不 良	感覚性失語

血栓症のように占拠性病変がなくても頭蓋内圧の比較的急速な亢進の結果起こる。この場合、片側のことも両側のこともある。

2. Kernohan's notch

片側のテント上占拠性病変により鉤ヘルニアとなった場合に、小脳テントによって同側の大脳脚が圧迫される(Kernohan's notch)ことにより病巣と同側の麻痺を生じることがある。

3. 脊髄レベル

脊髄視床路が脊髄に入ってから2~3 髄節高い部分で左右に交差することから、予想より高いレベルに病巣があることがある。また、脊髄圧迫性病変では外側に位置する足方からの神経線維から障害されるために、下肢から麻痺が徐々に上行することがある。両下肢麻痺(対麻痺)で、腰部病変

を疑って検索している間に、麻痺が上行し、頸髄に圧迫病変があり、四肢麻痺となってしまうということが起こりうる。

高齢者・女性で注意

神経学的所見の多くは、本人の協力が得られないと正確な所見がとれないものも多いが、逆に、意識障害患者における正確な神経学的所見をとることが、診断に際して、きわめて重要なことである。意識障害患者においては、バイタルサイン(特に呼吸パターン)、意識障害のレベル、瞳孔、眼球運動、姿位を含めた運動機能を的確に評価して意識障害の原因となる部位診断を行う。

意識障害がない高齢者や、痴呆患者でも、神経学的所見をすべて網羅することは困難な場合が多い。主観的な所見と客観的な所見を見極める必要がある。高齢者では、一般に瞳孔が小さいこと、上方視が難しい場合が多いこと、アキレス腱反射にいたっては、65歳以上の6%では欠如する³⁾ことなどにも注意が必要である。

記載法

1. 意識障害の記載法

3-3-9 度方式の意識障害の記載法

I. 刺激しないでも覚醒している状態

1. だいたい意識清明だが、今ひとつはつき

りしない。

2. 見当識障害がある。
3. 自分の名前、生年月日が言えない。

II. 刺激すると覚醒する状態

10. 普通の呼びかけで容易に開眼する。合目的な運動(例えば、右手を握れ、離せ)をするし、言葉も出るが間違いが多い。
20. 大きな声または呼びかけで容易に開眼する。簡単な命令に応ずる。例えば離握手。
30. 痛み刺激を加えつつ呼びかけを繰り返すと辛うじて開眼する。

III. 刺激をしても覚醒しない状態

100. 痛み刺激に対し、払いのけるような動作をする。
200. 痛み刺激で少し手足を動かしたり、顔をしかめる。
300. 痛み刺激に反応しない。

2. 眼振の記載法(図1)

向かい合った向きで記載するため左右に注意。

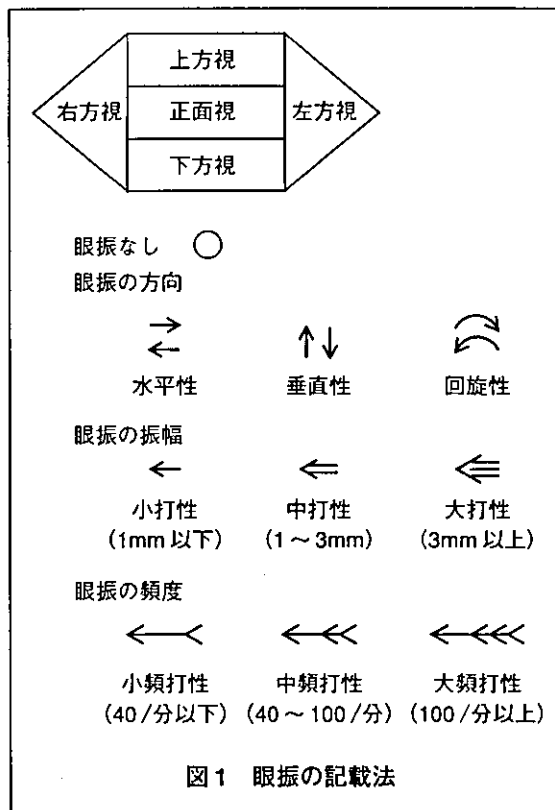


図1 眼振の記載法

3. 筋力の記載法

The Medical Research Council Rating が最もよく用いられている。

0. 筋の収縮が全くみられない
 1. 痕跡：筋のわずかな収縮は起こるが関節は動かない
 2. 不良：重力を除外してやれば完全に運動ができる
 3. やや不良：重力に抗して完全に運動ができる
 4. 良好：若干の抵抗に打ち勝って運動できる
 5. 正常：強い抵抗を与えても、完全に運動しうるもの

4. 腱反射の記載法

NINDS による scale⁴⁾

0. 反射消失

1. 軽度に出現：増強法によってのみ出現するものを含む
2. やや減弱するも正常範囲
3. やや亢進するも正常範囲
4. 亢進：クローヌスを含む

文献

- 1) Stone J, Zeman A, Sharpe M : Functional weakness and sensory disturbance. J Neurol Neurosurg Psychiatry 73 : 241-245, 2002
- 2) Larner AJ : False localising signs. J Neurol Neurosurg Psychiatry 74 : 415-418, 2003
- 3) Dick JP : The deep tendon and the abdominal reflexes. J Neurol Neurosurg Psychiatry 74 : 150-153, 2003
- 4) Hallett M : NINDS myotatic reflex scale. Neurology 43 : 2723, 1993