

一過性全健忘

多根総合病院 神経内科¹ 多根脳神経リハビリテーション病院²

吉田 智子¹ 柳原 武彦¹ 江並 朋美¹ 田中 なつき¹
 松原 靖子¹ 西田 福子¹ 北村 絵未¹ 杉山 慎太郎¹
 邊見 名見子¹ 白石 翔一¹ 青池 太志¹ 奥田 佳延²

要 旨

一過性全健忘 (Transient global amnesia; TGA) は、その劇的な症状が周囲の人々を驚かせるが、症状の改善も劇的である。この病態の発症機序については、これまで複数の説が提唱されてきたが、いまだ結論が得られていない。日常的に施行される通常の脳波検査や頭部 CT / MRI 検査では異常が存在しないことが特徴であり、ベッドサイドでの臨床診断が重要である。症状の特徴をつかみ、病態を把握することが診断とベッドサイドでの対応の一助となる。

Key words : 一過性全健忘 ; 記憶障害 ; 脳血管障害 ; エピソード記憶

はじめに

一過性全健忘 (Transient global amnesia; TGA) においては、患者が同じ質問を幾度も繰り返すことで周囲の人が気付いたり、少し前に起こった事象を覚えていなかったりすることで発覚するため、救急車を呼んだり、患者を救急室に連れてくることが多いが、その劇的な症状は周囲の人々を驚かせ、この病態に熟知していない医療関係者が対応にとまどうことがある。またこの病態の発症機序については、これまで複数の説が提唱されてきたが、いまだ結論が得られていない。本稿では、病態の理解のためにまず典型的な症例を提示し、続いて TGA の診断基準、臨床的特徴、記憶障害の特徴、発症機序、臨床的問題点、治療につき述べる。

症 例

62歳の女性が記憶障害により X 年 7 月某日夫に伴われて来院した。高血圧、脂質異常症、脂肪肝があり、内服加療中であった。日常生活に支障はなく、喫煙歴も飲酒歴もなく、週日は工場で働いていた。その工場の経営者である夫の話では、同日朝10時に工場に出勤

した際には普段通りに見えた。10時10分頃に「頭がおかしい」と言い始め、事務所で休んでいたが、「頭がおかしい、記憶がない」と繰り返して訴えたため近医を受診し、当院へ紹介となった。理学的所見で特記すべきことはなし。血圧は181/90mmHg、脈拍は72/分で不整脈はなかった。神経学的には脳神経と運動系に異常なく、感覚系と協調運動にも異常はなかった。意識は清明で失語はなく、名前、生年月日、住所は答えられたが、日付は答えられず、遅延再生が不能 (2～3分前に教えた日付の想起)、何度病状を説明しても「なんでわたしはここにいるの」を繰り返していた。夫の病状描写、意識障害の欠如と健忘に限定された認知機能障害から一過性全健忘が疑われ、入院での経過観察となった。入院後は同日22時頃から日付を正答できるようになった。しかし、翌日朝になっても入院当日の朝食頃 (7時頃) から記憶が曖昧であり、自転車に乗って工場に向かったことは覚えているが、自転車を降りて工場に入った頃から記憶がないとのことであり、入院当日の就寝前 (22時) 頃からは記憶が存在した。その後、意識障害や記憶障害の再発はなかったが、入院中にこれ以上の記憶は戻らなかった。

来院時検査では血算、凝固機能、一般生化学検査に

異常は認めなかった。頭部 CT では右基底核に低吸収域があり、陳旧性脳梗塞が疑われた。頭部 MRI 拡散強調画像では異常信号はなく、FLAIR 画像では右基底核の陳旧性脳梗塞を認めるのみ、頭蓋内外の MR 血管造影で基幹動脈の明らかな狭窄は認めなかった。脳波検査では背景活動は α 波で突発波の混入は認めなかった。以上の病歴、所見、経過から一過性全健忘と診断され、患者は第4病日に退院した。

診断基準：一過性全健忘(transient global amnesia: TGA) は Bender¹⁾により1956年に報告され、1958年に Fisher と Adams²⁾によって命名された病態である。その後 TGA に関する個々の報告の症例数が限られ、診断基準が統一されていなかったが、1985年の Caplan³⁾による文献症例のレビュー、1987年の Miller ら⁴⁾による単独施設からの277例の解析、1990年の Hodges and Warlow⁵⁾による153例の解析では、持続時間以外は同じような基準が用いられ、これらは『最近の頭部外傷歴がなく、てんかんの既往歴もない人に、突然新しい記憶形成の障害が起こり、意識は清明で他の認知機能障害がなく、明らかな痙攣も伴わない病態で15分以上続き、発作が信頼できる第三者により観察されて、発作中に神経疾患に精通した医師の観察により他の神経徴候のないことが確認された病態』にまとめられ、画像(特に MRI)検査や脳波検査で他の疾患を疑う所見がなければ診断がつけられる。持続時間は24時間以内⁵⁾が診断基準としてよく用いられているが、研究では対象症例の集団を均一にするか症例数を重視するかによっても設定が変わるため、上記3篇の論文では、制限なし(最長7日)³⁾、48時間⁴⁾、24時間⁵⁾と設定された。しかし、日々の診療ではその様な制約はなく、発作の多くは12時間以内に治まるが、上記の条件を満たせば、発症3～4日後の記憶障害も報告されていることから⁶⁾、持続時間が48時間以内であれば診断をつけて経過観察することが妥当であろう。

臨床的特徴：単一施設で1964年から1981年にかけて平均6年8ヵ月間観察し、発症率や再発率の記載がある Miller ら⁴⁾のデータを中心に臨床的特徴を紹介する。TGA は中高年に多くみられる疾患で、75%が51～70歳に最初の発作を経験した。人口動態が明らかな米国の小都市における発症頻度は人口10万人につき年間5.2であったが、50歳以上の人口に限定すると10万人につき年間23.5と頻度が高くなった⁴⁾。またフィンランドの都市部においては人口10万人につき年間10で、50歳以上の人口では年間32という報告がある⁷⁾。TGA は短期の観察では再発は稀とされるが、平均6年8ヵ月の経過観察期間中に85%の症例には再発が見られなかった

ものの、残りの15%に再発が見られた⁴⁾。発作の平均持続時間は約6時間で、大半の発作は12時間以内に回復する。上記の症例には無かったが、約33%の TGA 発作で、先行する様々な身体的緊張(肉体的運動や Valsalva 効果を誘発する動作)や精神的ストレスが誘因として報告されており、図1に示されるように、いきみ(62例)が全体の56%を占め、性交(16例)と精神的ストレス(14例)が全体の13%と12%を占めた。TGA の併存疾患としては片頭痛が39例(14.1%)あり、うち12例では TGA が典型的な片頭痛の発作中に起こった。脳血管障害は31例(11.2%)にみられ、そのうち脳梗塞4回と一過性脳虚血発作(TIA)5回が TGA 発作の前にあり、脳梗塞12回と TIA13回が TGA 発作の後に起こった。てんかん発作は8例(2.9%)にみられ、記憶障害が複数回起こる症例ではその可能性を考えるべきである。TGA 発作中の脳波は60%が正常で、その他が軽度から中等度の非局在性の異常を示すのに対し、てんかん誘発性の異常はてんかん発作をもつ症例に限られるため、両者の鑑別が可能である⁸⁾。

記憶障害の特徴：TGA ではエピソード記憶の障害が特徴で、記憶のコード化/保存の障害が考えられるが⁹⁾、既に完成された遠隔記憶や意味記憶は障害されず¹⁰⁾、前頭葉機能は正常とされているが¹⁰⁾、異常との報告もある¹¹⁾。また TGA では順行性健忘が特徴であり、回復後に発作中の記憶が殆ど残らないが、上記の症例のように最近のイベントの逆行性健忘も起こり得る⁴⁾。順行性記憶/エピソード記憶の障害が両側側頭葉切除後に起こることは1950年代から知られていたが¹²⁾、1986年には両側海馬 CA1領域の選択的損傷により、順行性記憶障害が他の認知機能障害なしに起こることが心停止/蘇生後の患者とその剖検脳において示された¹³⁾。これらの症例から海馬 CA1領域の損傷とエピソード記憶の

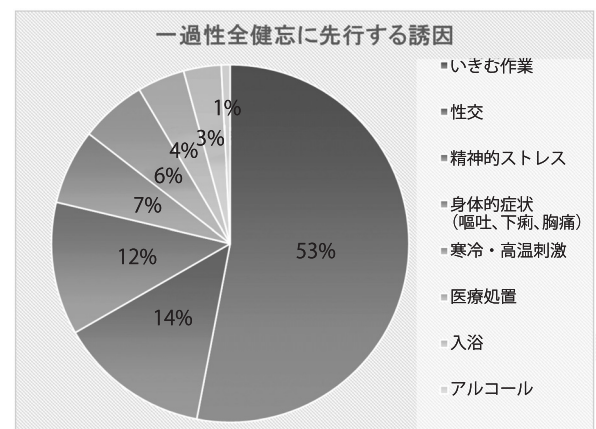


図1 一過性全健忘に先行する誘因の割合(J.Miller et al¹⁴⁾のデータに基づく)

障害の関係が明らかとなり、同領域の一過性の機能不全が TGA を惹起する可能性が示された。

発症機序：併存疾患として挙げた片頭痛、脳血管障害、てんかん発作では記憶障害が起こるため、TGA の病因としても考えられる。特に虚血性脳血管障害には一過性脳虚血発作 (TIA) があり、いずれも一過性であることから、当初から TGA の原因と考えられたが、現在でも TGA の病因は脳血管障害と考えられることが多い。しかし Miller ら⁴⁾のデータが示すように、TGA の前に脳梗塞または TIA を経験した症例は277例中9例 (3.2%)、TGA 後平均6年8ヵ月以内に脳梗塞または TIA を発症した症例が25例 (9.0%) であり、危険因子も高血圧34.4%、喫煙11.9%、糖尿病5.4%と低かったことから、片頭痛やてんかん発作は勿論のこと、通常のアテローム血栓性/塞栓性の脳血管障害は TGA 共通の病因にならないことが明らかであった。以下に TGA の発症機序に関連した SPECT (単一光子放射断層撮影)、MRI、超音波検査の所見を述べる。

1) SPECT による脳灌流の検索：TGA の病態は発作中と回復後に SPECT を用いた脳血流測定によって検討され¹¹⁾¹⁴⁾¹⁵⁾、一連の報告から TGA では片側または両側の側頭部¹¹⁾¹⁴⁾あるいは海馬¹⁵⁾に低灌流が起こり、例外はあるが、再検査の時期により、発作の翌日から1週間¹⁵⁾あるいは3ヵ月以内¹⁴⁾に正常化することが示されている。これらの灌流低下が一次的なものか代謝障害による二次的のものは明らかでない。

2) MRI による病巣の検索：MRI は解像能に優れ、拡散強調画像 (DWI) は急性期の異常に敏感であるため、TGA の研究にも DWI が導入され、MRI 機器の進歩もあって、それまで TGA 急性期に見えなかった病巣が可視化されるようになった。その間の経緯を表1に示す。1998年には側頭葉内側部に瀰漫性の DWI 高信号が報告された¹⁶⁾。一方 T1強調画像 (T1WI) や T2強調画像 (T2WI) の異常は認められず、著者らは TGA

の病態として提唱されていた拡延性抑制 (spreading depression) 仮説¹⁷⁾を支持する所見であると主張した。

この仮説は、海馬におけるグルタミン酸などの放出による TGA 発症の可能性を説明しやすくするが、側頭葉の瀰漫性の DWI 異常はその後報告されていないため再現性の確認がなく、この仮説を支持する最近の研究も定かでない。その後 TGA 急性期には、DWI によっても病巣が見つからないという報告が続いたが¹⁸⁾¹⁹⁾、2004年には、超急性期ではなく発症24~48時間後に、TGA31例中26例において片側または両側の海馬外側部に DWI が高信号で、見かけ上の拡散係数 (ADC) マップが低下する小さな点状の病巣が報告された²⁰⁾。更に性能が優れた3テスラ MRI 機器による研究では、2008年に TGA41例中29例において、発症48~72時間後に DWI による病巣が海馬に見られ、同じ部位に T2強調画像 (T2WI) による病巣も見られて浮腫様と表現された²¹⁾。大きさは1~5mm で、病巣の殆どが CA1領域

(Sommer sector) に局在しており、また発症後6時間以内に撮像した10例中8例では既に DWI 病巣が認められていたことから、TGA において、エピソード記憶と関連が深い海馬 CA1領域に局在性の小病変が起こることが明らかになった。しかも発症10~14日後の再検査では DWI でも T2WI でも病巣が消退しつつあり、1年後16例の再検査では DWI と T2WI による病巣は存在せず²¹⁾、可逆性の病巣であったことが示された。しかし3テスラ機器による前向き研究でも30%の症例では異常が発見できず、1.5テスラ機器で通常の撮像条件で得られた MRI 画像の後向き調査では DWI 病巣が僅か11.5%の症例にしか認められなかったことから²²⁾、現時点では臨床診断に替わる画像診断法にはならない。しかし、この様な小さな病巣の有無によっても、対照群との比較においても、心血管系危険因子に差が認められないことから、TGA はやはり通常のアテローム血栓性/塞栓性の脳血管障害ではないことが再

表1 拡散強調 MRI 画像による側頭葉および海馬の異常所見の変遷

著者	年	磁場	異常症例数	撮像時間 (h)	異常所見
M.Strupp et al ¹⁶⁾	1998	1.5T	10人中7人	1TGA中、6発症後18-38h	瀰漫性 CWI 高信号が左または左右側頭部、主に海馬に存在
A.Gass et al ¹⁸⁾	1999	1.5T	8人中0人	2急性期、6回復後1-8h	異常を認めず
R.Huber et al ¹⁹⁾	2002	1.5T	10人中0人	10発症後6-44h	異常を認めず
O.Sedlacek et al ²⁰⁾	2004	1.5T	31人中26人	2TGA中、26発症後24-48h	小さな点状の DWI 高信号が片側または両側海馬外側部に存在
T.Bartsch et al ²¹⁾	2006	3.0T	41人中29人	8/10発症後<6h, 29発症後48h	1-5mmのDWI高信号が片側または両側海馬CA1領域に存在

確認された²²⁾。これら MRI による研究の結果から、通常のアテローム血栓性/塞栓性の脳血管障害ではなくても、虚血脆弱性がある海馬 CA1 領域に灌流低下をきたす侵襲が短時間加わって神経細胞の機能低下を起こしたが、細胞死を来すレベルではなく回復した可能性が考えられる。海馬の血管支配は複雑で、CA1 領域には分水界（嶺）が存在するとされており、短時間の血管攣縮や脳圧亢進などが CA1 領域の機能不全を起こす可能性が考えられる。

3) 超音波検査による脳静脈流の検索：海馬の灌流低下には、動脈系だけでなく静脈系の関与も考えられ、TGA の誘因として頭蓋内静脈のうっ血説²³⁾が提唱されている。2010年には TGA 患者において静脈ドプラ法で内頸静脈弁の機能不全 (Valsalva 法による逆流0.8秒以上) が80%に見られ、対照群では25% (P < 0.01) にとどまったことから TGA への関与が提唱された²⁴⁾。しかし、2012年に頭蓋外および経頭蓋静脈エコーカラードプラ検査により、安静時と Valsalva 動作時に内頸静脈、Rosenthal 脳底静脈、Galen 大静脈の血流を測定したところ²⁵⁾、内頸静脈弁不全は TGA 症例の71%に存在したものの、頭蓋内静脈の静脈血流は安静時にも Valsalva 動作時にも TGA 症例と対照群に差がなく、Valsalva 動作時の頭蓋内静脈逆流にも両者間で差がなかったことから、静脈系のうっ血説も結論は出ていない。

臨床的問題点：TGA は良性の神経疾患であり、臨床的特徴に精通していれば診断をつけるのに問題はないが、記憶障害を起こす精神神経疾患は多い。一方、TGA が通常のアテローム血栓性/塞栓性の脳血管障害によって発症することは極めて稀であるが、TGA であっても記憶障害で発症する急性脳血管障害や脳腫瘍が存在することから、これらの疾患や片頭痛および非けいれん性てんかんと鑑別は重要である。そのため MRI と脳波を含む検査も重要であるが、これらの検査で異常が見つからないのが TGA の特徴であることを理解することも重要である。MRI で海馬 CA1 領域に可逆性の病巣が出現することは前述の通りであるが、通常使われる1.5テスラの MRI 機器と通常の撮像条件で MRI 画像を TGA 発症中またはその直後に撮像すれば、後向き調査でも側頭葉内側または海馬の病巣が見つかりにくいことに留意すべきであり、高性能の3テスラ機器による検査でも、30%近くの症例で異常が認められなかったことにも留意すべきである。

治療：TGA に対する医療関係者の理解が重要であることは言うまでもないが、患者と家族に TGA の病態を理解させることも非常に重要である。医療施設を

訪れる患者と家族はパニック状態になっていることが多く、TGA は脳卒中ではなく良性の疾患であることを理解させ、TGA であれば異常が見つからないことが予想されることを MRI や脳波検査に先立って説明することも重要である。検査の過程で原因が明らかになった疾患には適切に対応し、誘因となる疾患や状況は除去または回避に努めるべきである。前述のごとく、TGA には少数ながら再発する症例があるが、患者に再発しても良性の経過をとることを説明して、再発予防のための不要な投薬は避けるべきである。特に虚血性脳血管障害の予防薬である抗血小板薬については、比較的若年で虚血性脳血管障害の既往も危険因子もない症例には、出血性合併症の可能性を説明して処方を控えることが望ましい。虚血性脳血管障害の既往はないが危険因子がある症例には、脳卒中の危険の程度と出血性合併症の危険を説明し、それでもまだ投薬を希望する場合には、2015年の日本の脳卒中治療ガイドライン(日本脳卒中学会)では一次予防は対象となっていないため、症例によっては抗血小板薬を考慮しても良いとする米国の脳卒中一次予防ガイドライン(Stroke 45:3754-3832, 2014)に従うか否かを決める必要がある。TGA 共通の病因がまだ解明されていない現時点では、TGA を複数の病因によって誘発される症候群として考え、個々の症例で対応することが適当であろう。

おわりに

TGA には確立された補助診断法がないため臨床診断が重要な疾患であり、まだ病因も確立されていないが、臨床的特徴と記憶障害の特徴を理解することで、TGA の診断をより確実におこなうことができる。

引用文献

- 1) Bender MB : Syndrome of isolated confusion with amnesia. J. Hillside Hospital, 5 : 212-215, 1956
- 2) Fisher CM, Adams RD : Transient global amnesia. Trans Am Neurol Assoc, 83 : 143-146, 1958
- 3) Caplan LR : Transient global amnesia. In Handbook of Clinical Neurology. Eds. PJ Vinken, GW Bruyn, HL Klawans. Elsevier Science Publishers. Amsterdam, Vol.1 (45) 205-218, 1985
- 4) Miller JW, Petersen RC, Metter EJ, et al. : Transient global amnesia: Clinical characteristics and prognosis. Neurology, 37 : 733-

- 737, 1987
- 5) Hodges JR, Warlow CP : Syndromes of transient global amnesia : towards a classification. A study of 153 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 53 : 834-843, 1990
 - 6) Kessler J, Markowitsch HJ, Rudolf J, et al. : Continuing cognitive impairment after isolated transient global amnesia. *Int J Neurosci*, 106 : 159-168, 2006
 - 7) Koski KJ, Marttila RJ : Transient global amnesia : incidence in an urban population. *Acta Neurol Scand*, 81 : 358-360, 1990
 - 8) Miller JW, Yanagihara T, Petersen RC, et al. : Transient global amnesia and epilepsy. Electroencephalographic distinction. *Arch Neurol*, 44 : 629-633, 1987
 - 9) Eustache F, Desgranges B, Laville P, et al. : Episodic memory in transient global amnesia : encoding, storage, or retrieval deficit? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 66 : 148-154, 1999
 - 10) Hodges JR : Semantic memory and frontal executive function during transient global amnesia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 57 : 605-608, 1994
 - 11) Stillhard G, Landis T, Schiess R, et al. : Bitemporal hypoperfusion in transient global amnesia : 99m - Tc - HM - PAO SPECT and neuropsychological findings during and after an attack. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 53 : 339-342, 1990
 - 12) Scoville WB, Milner B : Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 20 : 11-21, 1957
 - 13) Zola - Morgan S, Squire LR, Amaral DG : Human amnesia and the medial temporal region : enduring memory impairment following a bilateral lesion limited to field CA 1 of the hippocampus. *J Neurosci*, 6 : 2950-2967, 1986
 - 14) Laloux P, Brichant C, Cauwe F, et al. : Technecium -99m HN - PAO single photon emission computed tomography imaging in transient global amnesia. *Arch Neurol*, 49 : 543-546, 1992
 - 15) Kazui H, Tanabe H, Ikeda M, et al. : Memory and cerebral blood flow in cases of transient global amnesia during and after the attack. *Behav Neurol*, 8 : 93-101, 1995
 - 16) Strupp M, Bruning R, Wu RH, et al. : Diffusion-weighted MRI in transient global amnesia: Elevated signal intensity in the left mesial temporal lobe in 7 of 10 patients. *Ann Neurol*, 43 : 164-170, 1998
 - 17) Olesen J, Jorgensen MB : Leao's spreading depression in the hippocampus explains transient global amnesia. *Acta Neurol Scand*, 73 (2) : 219-220, 1986
 - 18) Gass A, Gaa J, Hirsch J, et al. : Lack of evidence of acute ischemic tissue changes in transient global amnesia on single-shot echo-planner diffusion-weighted MRI. *Stroke*, 30 : 2070-2072, 1999
 - 19) Huber R, Aschoff AJ, Ludolph AC, et al. : Transient global amnesia. Evidence against vascular ischemic etiology from diffusion weighted imaging. *J Neurol*, 249 : 1520-1524, 2002
 - 20) Sedlacek O, Hirsch JG, Grips E, et al. : Detection of delayed focal MR changes in the lateral hippocampus in transient global amnesia. *Neurology*, 62 : 2165-2170, 2004
 - 21) Bartsch T, Alfke K, Stingele R, et al. : Selective affection of hippocampal CA -1 neurons in patients with transient global amnesia without long - term sequelae. *Brain*, 129 : 2874-2884, 2006
 - 22) Enzinger C, Thimary F, Kapeller P, et al. : Transient global amnesia. Diffusion - weighted imaging lesions and cerebrovascular disease. *Stroke*, 39 : 2219-2225, 2008
 - 23) Lewis SL : Aetiology of transient global amnesia. *Lancet*, 352 : 397-399, 1998
 - 24) Cejas C, Cisneros LF, Lagos R, et al. : Internal jugular vein valve incompetence is highly prevalent in transient global amnesia. *Stroke*, 41 : 67-71, 2010
 - 25) Baracchini C, Tonello S, Farina F, et al. : Jugular veins in transient global amnesia. Innocent bystanders. *Stroke*, 43 : 2289-2292, 2012

