

原 著

## 一過性全健忘の病態機序 — 12例の画像所見からの検討 —

昭和大学医学部内科学講座（神経内科学部門）

水間 啓太\* 矢野 怜

村上 秀友 河村 満

昭和大学江東豊洲病院脳神経内科

山岸 慶子 栗城 綾子

抄録：一過性全健忘（Transient Global Amnesia: TGA）は急性発症の前向性健忘と逆行性健忘を主徴とし、見当識や自己認識は比較的保たれる疾患である。近年、TGA 症例は頭部 MRI 拡散強調画像にて海馬 CA1 領域の異常を呈することが報告されているが、発症機序は不明である。今回われわれは TGA 患者 12 症例の画像所見を検討し、病態について考察した。2009 年 1 月から 2014 年 7 月までに昭和大学病院および関連病院に TGA の診断で入院した患者を対象とした。頭部 MRI 拡散強調画像を撮像した患者の MRI 所見を発症からの経過時間（発症から 24 時間未満、24 時間以上 72 時間未満、72 時間以降）ごとに検討した。TGA の診断で入院した 33 症例のうち頭部 MRI での検討を行えた 12 例について検討した。頭部 MRI 拡散強調画像で海馬 CA1 領域の高信号域を発症から 24 時間未満に撮像した 8 例のうち 1 例（左側病変）、発症 24 時間以上 72 時間未満に撮像した 10 例のうち 8 例（左側病変 3 例、右側病変 2 例、両側病変 3 例）、72 時間以降に撮像した 9 例のうち 1 例（右側病変）で認めた。経時的に 2 回以上頭部 MRI を撮像しえた 7 例では全例で 72 時間以降に病変の消失を認めた。病変側の相違による臨床症状の違いはみられなかった。TGA は海馬 CA1 領域が発症および一連の症状に関与し、左右どちらの病変でも臨床症状に相違はない。TGA を診断するための頭部 MRI 検査は発症から 24 時間以上 72 時間未満での評価が特に検出頻度が高い。TGA の病態について、画像所見からは局所の細胞障害性浮腫が病態に関与している可能性があり、画像所見の経時的な変化より皮質拡延性抑制（Cortical Spreading Depression: CSD）の関与が示唆された。

キーワード：海馬 CA1 領域、細胞障害性浮腫、皮質拡延性抑制

一過性全健忘（Transient Global Amnesia: TGA）は急性発症の強い前向性健忘と逆行性健忘を主徴とし、見当識や自己認識は比較的保たれる疾患である。発作中は質問を繰り返し、記憶障害は一過性で多くは 24 時間以内に消失する。また、随伴する神経学的徴候は認めないことが特徴である。1882 年の Ribot<sup>1)</sup> の報告に TGA を示唆する臨床的特徴が初めて記載されており、その後 1958 年に Fisher<sup>2)</sup> により最初に TGA の疾患概念が提唱され、以後多くの症例が報告されるようになった。TGA の発症機序として大脳皮質拡延性抑制（Cortical Spreading Depression: CSD）、静脈うっ滞、動脈性虚血、てんかん、代謝異常などが推定されてきたが不明な点

が多い。また、約 50% の症例で精神的ストレスや valsalva 負荷など様々な誘因を有することが報告されているが<sup>3,4)</sup>、病因は解明されていない。近年、画像検査の進歩により発症から時間をおいて撮像した頭部 MRI 拡散強調画像にて、海馬 CA1 領域に病変が見られることが知られている<sup>4)</sup>。今回われわれは TGA 患者 12 症例の患者背景、画像所見を検討し、TGA の病態について考察した。

### 研究方法

2009 年 1 月 1 日から 2014 年 7 月 31 日までの間に昭和大学病院および関連病院にて一過性の健忘発作で入院した患者を対象とした。Hodges<sup>5)</sup> の診

\*責任著者

Table 1 TGA 診断基準

Hodges の診断基準 <sup>5)</sup>
発作が目撃されて、観察者から発作の内容について十分な情報が得られる。
発作中、明瞭な前向き健忘が存在する。
意識障害や自己認識の障害は存在せず、認知障害は健忘に限られる（失語、失行などがない）。
他の局所神経症状や機能関連徴候を伴わない。
てんかんの徴候がない。
発作は 24 時間以内に消失する。
最近外傷のあった患者や活動性のてんかん（治療中、過去 2 年間に発作があったもの）患者は除外する。

Table 2 TGA 12 例の患者背景

	比率 (%)	
平均年齢 (歳)	62.8 ± 0.7	
発作の平均時間 (時間)	13.8 ± 11.3	
性別 (男性 / 女性)	2/10	17/83
喫煙 / 飲酒	2/0	17/0
高血圧 / 脂質異常 / 糖尿病	1/1/4	8/8/33
脳血管障害の既往	1	8
片頭痛の既往	0	0

断基準 (Table 1) に基づいて外傷やてんかんによる健忘発作を除外し、TGA と診断した症例のうち MRI を撮像しえた症例で検討を行った。患者背景として性別、年齢、嗜好歴 (喫煙、飲酒)、脳血管障害リスク因子 (高血圧、脂質異常症、糖尿病、心疾患、脳血管障害の既往) の有無に加え、既報告<sup>6)</sup>で TGA の発症機序との関連が指摘されている片頭痛の既往についても検討した。また、TGA の発症誘因として発症時の精神的ストレス、疼痛刺激、Valsalva 負荷などの有無を検討した。頭部 MRI 拡散強調画像は発症から撮像までの経過時間 (24 時間未満、24 時間以上 72 時間未満、72 時間以降) ごとに分類し、病変の有無や所見の経時的な変化を検討した。

## 結 果

本検討の対象期間に 33 例が TGA の診断で入院し、そのうち頭部 MRI 拡散強調画像を撮像しえた 12 例で検討した。12 例の患者背景を Table 2 に示す。患者 12 例の平均年齢は 62.8 歳、発作の平均時間は 13.8 時間で、男女比は 1 : 5 と女性が多かった。片

Table 3 TGA 12 例の発症誘因

	症例数 (例) (男, 女)	比率 (%) (男, 女)
精神的ストレス	7 (1, 6)	58 (8, 50)
疼痛刺激	1 (0, 1)	8 (0, 8)
Valsalva 負荷	7 (1, 6)	58 (8, 50)

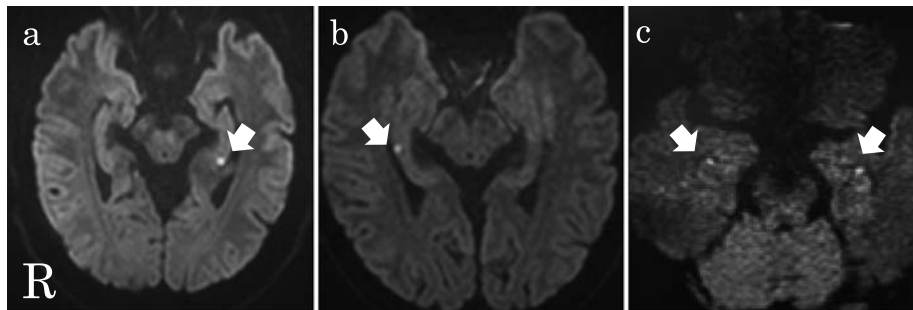
頭痛の既往のある患者は含まれなかった。脳血管障害リスク因子の有病率について、高血圧は 1 例 (8%)、脂質異常症は 1 例 (8%)、糖尿病は 4 例 (33%) の患者に認めた。TGA の発症誘因を Table 3 に示す。精神的ストレスは 7 例 (58%)、疼痛刺激は 1 例 (8%)、Valsalva 負荷は 7 例 (58%) にみられた。対象症例の TGA 発作の持続時間と頭部 MRI 拡散強調画像の撮像時期ごとの海馬病変の有無と病変側を Table 4 に記す。発作は 28 時間持続した 1 例 (症例 9) を除いて発症から 24 時間以内に改善した。発症から 24 時間未満に頭部 MRI 拡散強調画像を撮像した症例は 8 例あり、そのうち 1 例 (症例 1) のみ海馬病変を認めた。24 時間以上 72 時間未満では 10 例で MRI を撮像し、8 例 (症例 2 ~ 9) に海馬病変を認めた。海馬病変は右側病変が 3 例 (症例 8 ~ 10)、左側病変が 4 例 (症例 1 ~ 4)、両側病変が 3 例 (症例 5 ~ 7) であり、全病変が海馬 CA1 領域に限局していた (Fig. 1)。72 時間以降に MRI を撮像した 9 例のうち 1 例 (症例 10) のみ海馬病変を認めた。また、頭部 MRI 拡散強調画像で高信号を認めた全例で ADC 値の低下を認めた (Fig. 2)。経時的に 2 回以上 MRI を撮像しえた症例 (症例 1, 2, 4 ~ 9, 11, 12) では全例で病変の消失を認めた (Fig. 3)。

一過性全健忘の病態機序

Table 4 TGA 発作の持続時間と頭部 MRI 拡散強調画像の撮像時期、海馬病変の有無と病側の有無と病側

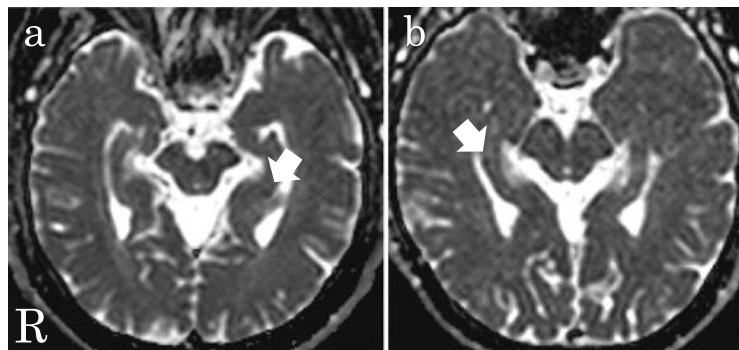
症例	年齢 (歳)	発作の持続時間 (時間)	海馬病変			病側
			～ 24 時間未満	24 時間～ 72 時間未満	72 時間～	
1	62	24	+	N.A.	-	左側
2	69	8	-	+	-	左側
3	55	5	N.A.	+	N.A.	左側
4	62	8	N.A.	+	-	左側
5	59	6	-	+	N.A.	両側
6	69	< 24	-	+	-	両側
7	57	20	-	+	-	両側
8	67	9	-	+	-	右側
9	67	28	-	+	-	右側
10	50	5	N.A.	N.A.	+	右側
11	76	20.5	N.A.	-	-	-
12	63	8	-	-	N.A.	-

+ : 海馬病変あり, - : 海馬病変なし, N.A. : not available



(a : 症例 2, b : 症例 9, c : 症例 6)

Fig. 1 頭部 MRI 拡散強調画像での病変部位の左右差  
発症 24 時間から 48 時間で撮像した頭部 MRI 拡散強調画像を示す。CA1 の病変は左右のどちらにも認められた (矢印)。a (症例 2) のように左病変は 4 例, b (症例 9) のように右病変は 3 例, c (症例 6) のような両側病変も 3 例で認めた。



(a : 症例 2, b : 症例 9)

Fig. 2 頭部 MRI 拡散強調画像での ADC 値の低下  
症例 2, 9 の頭部 MRI 拡散強調画像 ADCmap を示す。Fig. 1a および 1b での左海馬の点状の高信号域は, ADCmap では低信号を認めている (矢印)。

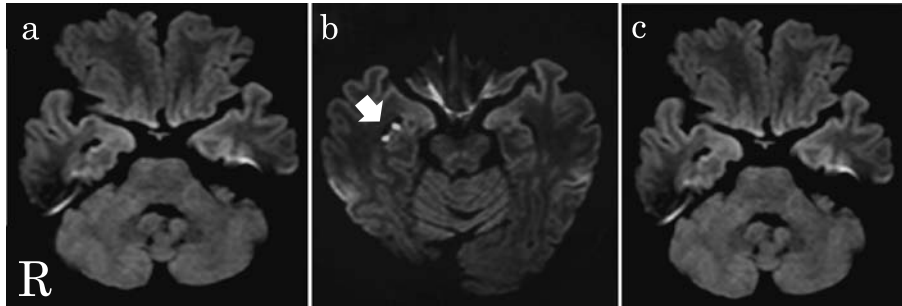


Fig. 3 頭部 MRI 拡散強調画像所見の経時的変化  
症例 8 の経時の変化を示す. a は発症 4 時間での DWI 画像で病変の描出はない. 発症 48 時間で撮像した画像では右海馬に点状の高信号域を認める (b). また, 2 か月後に撮像した画像では同病変の消失が確認できた (c).

Table 5 TGA 症例における海馬病変の既報告例

報告者 (報告年)	症例数	海馬病変	左病変	発症から撮像までの時間
Andrew R., <i>et al.</i> <sup>8)</sup> (1997)	1	1	0	6 時間
Strupp M., <i>et al.</i> <sup>9)</sup> (1998)	10	10	7	2 ~ 38 時間
Gass A., <i>et al.</i> <sup>10)</sup> (1999)	8	0	0	2 ~ 8 時間
Huber R., <i>et al.</i> <sup>11)</sup> (2002)	10	0	0	6 ~ 44 時間
Sedlaczek O., <i>et al.</i> <sup>12)</sup> (2004)	31	26	20 (両側: 15)	24 ~ 48 時間
Matsui Y., <i>et al.</i> <sup>13)</sup> (2005)	1	1	1	30 時間
Barsch T., <i>et al.</i> <sup>14)</sup> (2006)	41	29	19 (両側: 5)	48 時間以内
Lee H Y., <i>et al.</i> <sup>15)</sup> (2007)	34	14	6	8 ~ 96 時間
Christian E., <i>et al.</i> <sup>16)</sup> (2008)	86	10	7 (両側: 1)	22 ~ 116 時間
Adam C., <i>et al.</i> <sup>17)</sup> (2012)	1	1	0	48 時間

## 考 察

TGA の年間発症率は 3 ~ 8 人 / 10 万人で, 50 歳代から 70 歳代までの発症が全体の約 75% を占め, 40 歳代より若年での発症はまれで明らかな性差はないとされている<sup>7)</sup>. 一方, 本検討では全例 50 ~ 70 歳代で既報告に一致するが, 女性に多く認めた点が特異的である.

TGA の発症の約 50% に何らかの背景因子があり, 発症を誘発している可能性があると考えられている<sup>4,5)</sup>. 既報告では精神的ストレス, 疼痛刺激, 性交中, カラオケや合唱中などの心肺に valsalva 負荷がもたらされる時の発症が多く, Thorsten ら<sup>7)</sup> は男性では身体的ストレス下での発症が, 女性では精神的ストレス下での発症が多いと報告している. 本検討でも女性 10 例の内, 6 例が精神的ストレスを発症誘因としており, これを支持している.

近年, 頭部 MRI 拡散強調画像において TGA 発作後の海馬 CA1 領域に微小な高信号域が出現するという報告がみられる. 頭部 MRI 拡散強調画像での海馬病変についての既報告を Table 5 にまとめた. 1997 年の Andrew ら<sup>8)</sup> の報告以来, 24 時間以上経過してから撮像した症例で拡散強調画像における異常信号を認めるとすることが多い. また, 発症当日と発症 3 日目での MRI での異常信号検出率を比較した Ryoo らの検討<sup>18)</sup> では, 発症当日の 6 時間以内では 34% と検出率は低いが, 時間が経過するほど検出率が増加し, 発症 3 日目では 75% と有意に高かった. 本検討では 12 例中 8 例で 24 時間から 72 時間で病変が検出され, 一方で 24 時間以内では 1 例のみであり Ryoo らの報告を支持する結果であった. さらに, 本検討で病変が検出された全例で ADC 値の低下を認め細胞障害性の病変が示唆された. また, 冠状断で検討した症例ではすべて CA1



領域に局限した点状の病変を認めており既報告における所見と矛盾しなかった。病変は右側例、左側例、両側例と様々であったが臨床症状に病変側による相違はなかった。

海馬を栄養する海馬動脈は後大脳動脈から分岐し、上海馬動脈と下海馬動脈により血管支配されている。CA1領域はこの分水嶺に位置している為、血行力学的な脆弱性により低酸素や代謝異常で障害を来しやすい部位であると考えられる。そのため、動脈性虚血による病態が想定されている。しかし、脳血管障害リスク因子との関連を検討した報告<sup>4,21)</sup>では、TGA群と年齢調整を行った正常対照群でリスク因子に有意差は認めなかった。また、TGA、TIA、片頭痛、てんかんの患者でそれぞれの脳梗塞の既往の頻度を比較した検討<sup>22)</sup>でもTGAは有意に発症頻度が低かった。本検討においても、脳血管障害リスク因子の有病率は高くなかった。さらに、TGAの好発年齢が中年であり、より脳血管障害のリスクが高いと考えられる高齢者での報告が少ない点や、再発が少ない点、血管支配領域と一致しない点状の異常信号を認める点もTGAが動脈性虚血によるとする説を支持しない。このことから、動脈性虚血はTGAの病態ではない可能性が高い。一方、TGAの発症誘因にValsalva負荷が報告されていることからLewis<sup>5)</sup>は静脈うっ滞を病態として考察している。また、坂井ら<sup>23)</sup>はTGA患者に対してmagnetic resonance venography (MRV)や頸静脈エコーを用いて検討を行った。MRVでは横静脈洞の低形成を認め、頸静脈エコーではValsalva負荷時に内頸静脈逆流を認めたことから、TGA患者の内頸静脈弁機能不全が病態に関与している可能性を示唆した。また、Nedelmannら<sup>24)</sup>はTGA患者では静脈弁の機能不全の頻度が有意に高いと報告し、静脈うっ滞説を支持している。しかし、弁機能異常は永続的であるが、実際にはTGAでは再発が少ない。そのため弁機能異常による静脈うっ滞がTGAを発症させることは考えにくい。さらに、本検討で頭部MRI拡散強調画像において全症例でADCの低下を認めており、静脈うっ滞の画像所見としては非典型的であった。これらのことから、静脈うっ滞もTGAの病態ではない可能性が高い。TGA発作時に、片頭痛前兆期にみられる脳局所の乏血に類似した脳虚血を来している可能性が指摘

されており、発症機序として以下に述べるようなCSDの関与が示唆されている<sup>25,26)</sup>。TGAの発症誘因として報告されている精神的ストレス、Valsalva負荷、疼痛などは脳内へのグルタミン酸などの神経伝達物質の放出を引き起こす。その後、細胞の脱分極により脳血流が局所で一時的に増加し、時間をかけて再分極が周囲の細胞に波及することで徐々に血流が低下すると考えられている。この一連の変化が海馬にも生じ、緩徐な血流低下が脆弱なCA1領域に影響を及ぼし、一過性に細胞障害性浮腫が生じMRI拡散強調画像で病変として検出されることが示唆される。本検討でも発症誘因として精神的ストレスが7例(58%)、Valsalva負荷が7例(58%)とそれぞれ多く認めていることから、CSDの関与が示唆される。また、本検討では片側病変と両側病変で症状の相違は認めなかった。このことからTGAでのCSDは両側海馬に波及している可能性がある。一方、TGAの症状の特徴として「同じ質問を繰り返す」ことが知られており、これは恐怖や不安が強いことを示唆し、扁桃体の機能は保たれている可能性がある。CSDは扁桃体を含まない両側の海馬周囲へ波及し、遅発性にCA1領域の異常として捉えられている可能性がある。その病変は点状で微小なため、MRIでは片側でしか捉えられず、鋭敏に反映されていない可能性もある。今後より詳細なMRIでの検討が必要である。

TGAの病態には諸説あるが、いまだ不明である。近年MRIなど画像技術の進歩により病態の解明につながるかと期待される。われわれは今回12例のTGA患者について検討したが、TGAは既報告と同様に発症24時間未満の頭部MRI拡散強調画像では病巣をとらえにくく、診断には24時間以上72時間未満の間の頭部MRI拡散強調画像が有用である。同病変は海馬CA1領域の左右どちらにも出現するが、症状に相違はない。病態として、これまでの報告で想定されてきた動脈性虚血説や静脈うっ滞説よりもCSDが関与している可能性があると考えられる。

## 文 献

- 1) Ribot T. Diseases of memory. New York: D. Appleton and Company; 1882.
- 2) Fisher CM, Adams RD. Transient global amnesia. *Trans Am Neurol Assoc.* 1958;83:143-146.

- 3) Quinette P, Guillery-Girard B, Dayan J, *et al.* What does transient global amnesia really mean? Review of the literature and thorough study of 142 cases. *Brain*. 2006;129:1640-1658.
- 4) Lewis SL. Aetiology of transient global amnesia. *Lancet*. 1998;352:397-399.
- 5) Hodges JR, Warlow CP. The aetiology of transient global amnesia, a case-control study of 114 cases with prospective follow-up. *Brain*. 1990;113:639-657.
- 6) Lin KH, Chen YT, Fuh JL, *et al.* Migraine is associated with a higher risk of transient global amnesia: a nationwide cohort study. *Eur J Neurol*. 2014;21:718-724.
- 7) Bartsch T, Deuschl G. Transient global amnesia: functional anatomy and clinical implications. *Lancet Neurol*. 2010;9:205-214.
- 8) Woolfenden AR, O'Brien MW, Schwartzberg RE, *et al.* Diffusion-weighted MRI in transient global amnesia precipitated by cerebral angiography. *Stroke*. 1997;28:2311-2314.
- 9) 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*. 1998;43:164-170.
- 10) Gass A, Gaa J, Hirsch J, *et al.* Lack of evidence of acute ischemic tissue change in transient global amnesia on single-shot echo-planar diffusion-weighted MRI. *Stroke*. 1999;30:2070-2072.
- 11) Huber R, Aschoff AJ, Ludolph AC, *et al.* Transient global amnesia. Evidence against vascular ischemic etiology from diffusion weighted imaging. *J Neurol*. 2002;249:1520-1524.
- 12) Sedlacek O, Hirsch JG, Grips E, *et al.* Detection of delayed focal MR changes in the lateral hippocampus in transient global amnesia. *Neurology*. 2004;62:2165-2170.
- 13) 松井佑亮, 齋木英資, 富本秀和, ほか. MRI 拡散強調画像で経時変化を確認しえた一過性全健忘の1例. *脳と神経*. 2005;57:991-995.
- 14) Bartsch T, Alfke K, Stingle R, *et al.* Selective affection of hippocampal CA-1 neurons in patients with transient global amnesia without long-term sequelae. *Brain*. 2006;129:2874-2884.
- 15) Lee HY, Kim JH, Weon YC, *et al.* Diffusion-weighted imaging in transient global amnesia exposes the CA1 region of the hippocampus. *Neuroradiology*. 2007;49:481-487.
- 16) Enzinger C, Thimary F, Kapeller P, *et al.* Transient global amnesia: diffusion-weighted imaging lesions and cerebrovascular disease. *Stroke*. 2008;39:2219-2225.
- 17) Adler AC, Warum D, Sapire JM. Transient global amnesia caused by hippocampal infarct: case report and review of literature. *Clin Imaging*. 2012;36:584-586
- 18) Ryoo I, Kim JH, Kim S, *et al.* Lesion detectability on diffusion-weighted imaging in transient global amnesia: the influence of imaging timing and magnetic field strength. *Neuroradiology*. 2012;54:329-334.
- 19) 山鳥重. 記憶の神経心理学. 東京: 医学書院; 2002. (神経心理学コレクション).
- 20) 大里敦子. 一過性全健忘. 平山恵造, 田川皓一編. 脳血管障害と神経心理学. 第2版. 東京: 医学書院; 2013. pp83-88.
- 21) Hinge HH, Jensen TS, Kjaer M, *et al.* The prognosis of transient global amnesia. Results of a multicenter study. *Arch Neurol*. 1986;43:673-676.
- 22) Mangla A, Navi BB, Layton K, *et al.* Transient global amnesia and the risk of ischemic stroke. *Stroke*. 2014;45:389-393.
- 23) 坂井利行, 富本秀和. 神経画像検査にて脳静脈還流異常をみとめた一過性全健忘の39歳女性例. *臨神経*. 2012;52:769-773.
- 24) Nedelmann M, Eicke BM, Dieterich M. Increased incidence of jugular valve insufficiency in patients with transient global amnesia. *J Neurol*. 2005;252:1482-1486.
- 25) Gorji A. Spreading depression: a review of the clinical relevance. *Brain Res. Brain Res Rev*. 2001;38:33-60.
- 26) Olesen J, Jorgensen MB. Leao's spreading depression in the hippocampus explains transient global amnesia. A hypothesis. *Acta Neurol Scand*. 1986;73:219-220.

TRANSIENT GLOBAL AMNESIA  
— 12 CASE STUDIES —

Keita MIZUMA, Satoshi YANO,  
Hidetomo MURAKAMI and Mitsuru KAWAMURA

Division of Neurology, Department of Medicine, Showa University School of Medicine

Keiko YAMAGISHI and Ayako KURIKI

Department of Neurology, Showa University Koto-Toyosu Hospital

**Abstract** — Transient global amnesia (TGA) is a sudden and severe anterograde memory disturbance accompanied by various degrees of retrograde amnesia, not fully oriented in space and time. Characteristic punctate high-signal intensity lesions in the hippocampus CA1 on diffusion-weighted imaging (DWI) have been reported. Otherwise the pathology is not clear. We investigated the influence of the timing of DWI and considered its pathology. Patients diagnosed with TGA underwent DWI. They were divided into three subgroups according to the time lapse after the symptom onset to the first DWI (0-24 h, 24-72 h, and > 72 h). Between January 2009 and July 2014, 33 patients with TGA were identified and 12 underwent MRI. Of these 12 patients, 8 showed hippocampal CA1 punctate high intensities within 24 hours. Of these ten were within 24-72 h, and one at 72 h. Seven patients had reversible hippocampal punctate high intensities. Most DWI lesions were detectable 24 h-72 h after the onset of symptoms. Selective vulnerability of CA1 neurons to Cortical Spreading Depression and metabolic stress may play a role in the pathophysiology of TGA.

**Key words:** CA1 region of the hippocampus, cytotoxic edema, cortical spreading, depression

[受付 : 12 月 22 日, 2014, 受理 : 1 月 9 日, 2015]