

1. 高齢者のせん妄の機序

藤澤 大介¹⁾²⁾ 横尾実乃里³⁾

要 約 高齢者のせん妄の多くは、多要因で個人のせん妄への脆弱性（準備因子）と、有害な外的要因（誘発因子）が影響しあって発症する。せん妄の病態生理も単一ではなく、むしろ複数の生物学的要因が絡み合っており、神経ネットワークの機能異常を来とし、せん妄という急性の認知機能障害を発症すると考えられている。主たる機序には、神経伝達物質異常、炎症、生理的ストレス、代謝異常、電解質異常、遺伝因子があげられる。

Key words : せん妄, 高齢者, 準備因子, 誘発因子, 病態生理

(日老医誌 2014 ; 51 : 417-421)

はじめに

高齢者のせん妄の多くは多要因である。個人のせん妄への脆弱性（準備因子）と、有害な外的要因（誘発因子）が相互に複雑に影響しあって発症する。脆弱性の高い人、例えば、認知症患者には、通常ならばさして有害でない刺激（例：通常量の睡眠薬）を引き金に容易にせん妄を発症する。逆に、健康な若年者では、全身麻酔、大手術、向精神薬の多剤併用、集中治療室（ICU）入院、睡眠剝奪などといった複数の大きな侵襲がない限りせん妄を発症することは少ない。このことは、一つの要因だけに対応してもせん妄が改善することが少なく、複数の要因に対する予防と治療が重要という意味で臨床的に重要である。

せん妄には多くのリスクファクターが特定されている。表1、2に様々な治療状況におけるせん妄の準備因子・誘発因子を示す¹⁾。様々な状況で一貫して準備因子としてのリスクとなるのは認知症、認知機能障害、機能障害、視覚障害、アルコール使用障害の既往、高齢（70歳以上）、併存症の多さ、特定の併存疾患（例：脳血管障害、うつ病）である。誘発因子は背景により異なる。

血液データ異常はあらゆる治療状況で誘発因子にあげられる。内科疾患においては、多剤併用、向精神薬の使用、身体拘束があげられる。

せん妄の病態生理

せん妄の原因が多因子であることから明確なように、その病態生理も単一ではないと想定される。むしろ複数の生物学的要因が絡み合っており、神経ネットワークの機能異常を来とし、せん妄という急性の認知機能障害を発症すると考えられている²⁾。主たる機序には、神経伝達物質異常、炎症、生理的ストレス、代謝異常、電解質異常、遺伝因子があげられる（表3）。神経伝達物質の中ではさまざまな経路が想定されている。特にアセチルコリン欠乏とドパミン過剰が、抗コリン薬やドパミン刺激薬によるせん妄の観察の中で最もよく指摘されている。他の機序はより間接的なものである。例えば、敗血症などの全身の炎症は炎症性サイトカイン、血管内皮の活性化、血流障害、神経性アポトーシスを介して脳内の神経炎症カスケードを活性化し、神経炎症はミクログリアの過活動を引き起こし、さらなる神経損傷を来す³⁾。局所炎症は、迷走神経、前炎症サイトカインの全身への循環、血管内皮の活性化と血液脳関門の破たん、ミクログリアの活性化などの複数の経路を介して中枢神経を刺激する可能性がある⁴⁾。

脳画像によって、敗血症によるせん妄下での全体・局所脳循環の低下が観察されている⁵⁾。心拍出量の低下と脳の調節障害の影響があるようである。

高齢者ではニューロン、樹状突起、受容体、ミクログ

Hypothetical mechanism of delirium in the elderly

1) Daisuke Fujisawa : Massachusetts General Hospital 精神腫瘍学・行動科学部門

2) Daisuke Fujisawa : 慶應義塾大学医学部精神・神経科

3) Minori Yokoo : 独立行政法人労働者健康福祉機構横浜労災病院心療内科

表1 せん妄の準備因子

	一般内科	外科 (非心疾患)	外科 (心疾患)	ICU
認知症	2.3 ~ 4.7	2.8		
認知機能障害	2.1 ~ 2.8	3.5 ~ 4.2	1.3	
せん妄の既往		3.0		
機能障害	4.0	2.5 ~ 3.5		
視覚障害	2.1 ~ 3.5	1.1 ~ 30.		
聴覚障害		1.3		
併存症/重症度	1.3 ~ 5.6	4.3		1.1
抑うつ	3.2		1.2	
TIA ないし脳血管障害の既往			1.6	
アルコール使用障害	5.7	1.4 ~ 3.3		
≥75 歳	4.0	3.3 ~ 6.6		1.1

※数字はオッズ比を示す

TIA: 一過性脳虚血

表2 せん妄の誘発因子

	一般内科	外科 (非心疾患)	外科 (心疾患)	ICU
薬剤	多剤併用 2.9 向精神薬 4.5			鎮静薬/睡眠薬 4.5
身体拘束	3.2 ~ 4.4			
尿カテーテル	2.4			1.1
BUN 上昇	5.1			
BUN/Cr 比上昇	2.0	2.9		
Alb 値異常			1.4	
Na, K, Glu 値異常 (いずれか)		3.4		
代謝性アシドーシス				1.4
感染症				3.1
医原性イベント	1.9			
手術		動脈瘤 8.3 胸部 3.5		脳外科手術 4.5
外傷による入院				3.4
緊急入院				1.5
昏睡				1.8 ~ 21.3

※数字はオッズ比を示す

リアへの損傷の蓄積や脳血管性障害や頭部外傷がせん妄への脆弱性を形成する可能性がある。以下に仮説の詳細を記述する。

(1) 神経伝達物質のアンバランス

せん妄は意識障害 (注意・集中力低下) を伴うことから、中枢の覚醒メカニズムに生理学的変化が生じていると考えられており、現在、最も重要視されているのはアセチルコリン活性の欠乏である。覚醒メカニズムにおいて、神経解剖学的に最も重要な部位は脳幹網様体であるが、せん妄に関与する主な経路は脳幹網様体から視床を介して大脳皮質に投射される背側経路といわれており、これはアセチルコリン作動性ニューロンであることが分かっている⁶⁾。また、前脳基底核内のマイネルト核底部

も意識の維持に重要な部位とされているが、ここからも皮質へ投射するアセチルコリン作動性ニューロンがあり、せん妄への関与が考えられている。

Mussi らは長期入院中の老年患者 61 人を対象に血漿中の抗コリン活性を測定し、せん妄を発症している患者はそうでない患者と比較して、血漿中の抗コリン活性が有意に高かったと報告している⁷⁾。しかし、血漿中の抗コリン活性とせん妄との関連性は、関連性ありと無しの報告が混在しており、さらに、血漿中の抗コリン活性と中枢のコリン活性を常に反映しているかどうかは今後の検討が待たれる。

ドパミン活性の亢進も、せん妄の病態生理に関与する神経伝達物質のひとつと考えられている。これは臨床上、

表3 病態生理の関連因子

神経伝達物質		生理的ストレス	
アセチルコリン	対照研究・観察研究	コルチゾル	観察研究のみ
ドーパミン	対照研究・観察研究	S100β	観察研究のみ
GABA	対照研究・観察研究	ネオプテリン	観察研究のみ
メラトニン	対照研究・観察研究	低酸素症	観察研究のみ
トリプトファン・セロトニン	観察研究のみ	代謝性疾患	
グルタミン酸	観察研究のみ	乳酸アシドーシス	対照研究・観察研究
エピネフリン・ノルエピネフリン	仮説のみ	低血糖・高血糖	観察研究のみ
前炎症マーカー		IGF1	観察研究のみ
インターフェロンα・β	対照研究	高二酸化炭素血症	仮説のみ
インターロイキン6	対照研究	電解質異常	
インターロイキン8	対照研究	Na, Ca, Mg	対照研究・観察研究
インターロイキン10	対照研究	遺伝因子	
腫瘍崩壊因子 TNF-α	仮説のみ	Apolipoprotein E	観察研究のみ
インターロイキン1β	仮説のみ	グルココルチコイド受容体	観察研究のみ
プロスタグランジン E	仮説のみ	ドーパミン・トランスポーター/ドーパミン受容体	観察研究のみ
		Toll-like receptor 4	仮説のみ

文献1)より著者が作成

抗パーキンソン病薬のようなドーパミンアゴニストがせん妄を誘発し、ハロペリドールのようなドーパミンアンタゴニストがせん妄症状をコントロールするのに有効であることから推測可能であるし、ドーパミントランスポーター遺伝子やドーパミン D2 受容体遺伝子の特定の遺伝子型とせん妄との関連が指摘されている⁸⁾。

ノルアドレナリン、セロトニン、γアミノ酪酸 (GABA)、グルタミンなどの神経伝達物質がせん妄症状を惹起し、相互に作用していると考えられているが、その全体像はまだつかみきれていない。

(2) 神経炎症

感染や術後など、全身性の炎症を伴う身体負荷時には免疫系が賦活され、IL-1, IL-6, IL-8, IFN, TNF-αなどの末梢サイトカインが産生され、さらに、血液脳関門の破綻、脳内の免疫をつかさどるミクログリアの活性、脳内の炎症性サイトカインの上昇と炎症をへて、各神経伝達物質の生成やバランスに異常をきたす⁹⁾。Van Munsterらは、大腿骨骨折のため入院した120名の高齢者を対象として、術前に末梢血サイトカインとコルチゾールを測定し、せん妄を発症した患者としなかった患者とで比較し、IL-8とコルチゾールがせん妄発症前に最も高値となっており、せん妄の予測因子となる可能性を示した¹⁰⁾。他方、いずれのサイトカインもせん妄の発症と関連がなかったとする報告もある。せん妄の活動性と末梢サイトカインの関連は一定の共通見解があり、特にIL-6とIL-8は、せん妄発症後の病態生理に何らかの関与を

していることが示唆されている。例えばRooijらは、救急病棟に入院した185名の高齢者のサイトカインを測定し、せん妄を発症している患者のほうが有意にIL-6とIL-8が高値であったと報告している¹¹⁾。一方で関連を見出せなかったという報告も散見される。Neuroinflammation (神経炎症) がすべてのせん妄にあてはまるパスウェイではないことが推測されるが、特定のどのような状況にあてはまるパスウェイなのかについては議論が固まりきれていない状況である。

(3) 急性ストレス反応

強い身体負荷がかかると、カテコールアミンが分泌され、視床下部-下垂体-副腎系が活性化される。この時、副腎から分泌されたコルチゾールが脳に影響をおよぼして、せん妄を誘発するという仮説である。临床上、グルココルチコイドによってせん妄が惹起されるのはよく知られていることである。コルチゾールの中枢神経系への作用については、コルチゾールそのものによる神経伝達系への作用や、セロトニン5-HT1A受容体を介した海馬の変化などが考えられている。Kudohらは、腹部手術後の患者80名を対象に血中コルチゾールを測定し、術後せん妄患者では有意にコルチゾール値が高値であったと報告している¹²⁾。また、Robertssonらは、認知症患者178名を対象にデキサメサゾン抑制テストを実施し、せん妄患者では有意に抑制されず、視床下部-下垂体-副腎系が活性化していることを示した¹³⁾。

(4) 神経傷害

低酸素や低血糖などの代謝異常や虚血性病変は直接ニューロンの傷害を生じ、神経伝達物質の産生やバランス異常をきたして、せん妄を惹起すると推測されている。S100βは、グリア細胞のひとつであるアストロサイトに発現する蛋白であり、神経傷害を反映し、脳損傷や各種神経疾患において末梢血中で高値となることが報告されている。せん妄との関連も報告されており¹⁴⁾、せん妄のバイオマーカーとして最も確立しやすいもののひとつではないかと予測されている。

ニューロイメージング法によるアプローチ

せん妄においても、ニューロイメージングを用いた機能形態学的なアプローチにより病態生理をとらえようとする研究が増えている。しかし、知見はいまだ乏しい。

Koponenらは、ケースコントロール研究を行い、精神科病院に入院中の老人でせん妄を生じた69名と認知機能低下のない外来患者31名にCTを実施し、せん妄患者では脳室の拡大と頭頂後頭葉における低吸収域が対照群より著明であったと報告している¹⁵⁾。Figielらは、電気痙攣療法を受けた患者87名を対象にMRIを実施し、せん妄を発症した患者における基底核と白質の高信号を指摘した¹⁶⁾。脳がなんらかのダメージを受けているとせん妄が惹起されやすく、せん妄患者では脳室の拡大、脳萎縮、白質の変化などが共通に認められる傾向にある。しかし、臨床においてはCTやMRIで目に見える病変を伴わないせん妄も頻繁に認めており、特定の脳病変とせん妄との関係は明らかでなく、脳形態画像からのみせん妄の病態生理を推測することは不可能とする意見が多い。

脳機能画像の研究も散見される。せん妄においては一過性の脳循環障害が生じるといわれているが、Fongらは、複数の原因によるせん妄患者22名と健常人11名にSPECTを実施し、せん妄患者の半数で前頭葉および側頭葉の血流の低下を認めた¹⁷⁾。他にも、脳血流低下が起こると報告が散見されるが、研究ごとに、デザイン、サンプル数、撮像方法、測定方法の相違があることから確固たる結論を導くのは難しく、せん妄とどの脳部位が関連しているか結論は出しにくいというのが現状である。今後は脳領域をつなぐ神経線維のダメージなどを評価する拡散テンソルイメージング、fMRIによる無活動時や薬物投与時の脳血流の評価、脳内のアセチルコリンやドーパミン活性のイメージングなど、脳機能画像の側面からせん妄の病態生理を技術が期待される。

おわりに

せん妄の病態生理について、関連する臨床研究とともに最近の知見を概説した。せん妄の病態生理については残念ながら断片的な理解にとどまっているのが現状である。せん妄に関する臨床研究は、意識障害下において同意取得が難しい、身体・精神状況が重篤で試験完遂が難しいといった問題がある。せん妄を生ずる背景状況が多様であるため、結果の解釈や臨床への応用を一般化することが困難なこともしばしば認められる。今後、背景状況の統一や多施設共同によるサンプル数の確保などの工夫から、質の高い知見が蓄積されることが期待される。

文 献

- 1) Inouye SK, Westendorp RG, Saczynski JS: Delirium in elderly people. *Lancet* 2014; 383 (9920): 911-922.
- 2) Maldonado JR: Neuropathogenesis of Delirium: Review of Current Etiologic Theories and Common Pathways. *Am J Geriatr Psychiatry* 2013; 21 (12): 1190-1222.
- 3) Hughes CG, Patel MB, Pandharipande PP: Pathophysiology of acute brain dysfunction: what's the cause of all this confusion? *Curr Opin Crit Care* 2012; 18: 518-526.
- 4) Van Gool WA, van de Beek D, Eikelenboom P: Systemic infection and delirium: when cytokines and acetylcholine collide. *Lancet* 2010; 375: 773-775.
- 5) Fong TG, Bogardus ST Jr, Daftary A, Auerbach E, Blumenfeld H, Modur S, et al.: Cerebral perfusion changes in older delirious patients using 99mTc HMPAO SPECT. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006; 61: 1294-1299.
- 6) Trzepacz PT, Scwabassi RJ, Van Thiel DH: Delirium: a subcortical phenomenon? *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1989 Summer; 1 (3): 283-290.
- 7) Mussi C, Ferrari R, Ascari S, Salvioi G: Importance of serum anticholinergic activity in the assessment of elderly patients with delirium. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1999 Summer; 12 (2): 82-86.
- 8) van Munster BC, de Rooij SE, Yazdanpanah M, Tienari PJ, Pitkala KH, Osse RJ, et al.: The association of the dopamine transporter gene and the dopamine receptor 2 gene with delirium, a meta-analysis. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2010; 153B (2): 648-655.
- 9) Cerejeira J, Firmino H, Vaz-Serra A, Mukaetova-Ladinska EB: The neuroinflammatory hypothesis of delirium. *Acta Neuropathol* 2010; 119 (6): 737-754.
- 10) van Munster BC, Bisschop PH, Zwinderman AH, Korevaar JC, Endert E, Wiersinga WJ, et al.: Cortisol, interleukins and S100B in delirium in the elderly. *Brain Cogn* 2010; 74 (1): 18-23.
- 11) de Rooij SE, van Munster BC, Korevaar JC, Levi M: Cytokines and acute phase response in delirium. *J Psychosom Res* 2007; 62 (5): 521-525.
- 12) Kudoh A, Takase H, Katagai H, Takazawa T: Postopera-

tive interleukin-6 and cortisol concentrations in elderly patients with postoperative confusion. *Neuroimmunomodulation* 2005; 12 (1): 60-66.

- 13) Robertsson B, Blennow K, Brane G, Edman A, Karlsson I, Wallin A, et al: Hyperactivity in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in demented patients with delirium. *Int Clin Psychopharmacol* 2001; 16 (1): 39-47.
- 14) van Munster BC, Korevaar JC, Korse CM, Bonfrer JM, Zwinderman AH, de Rooij SE: Serum S100B in elderly patients with and without delirium. *Int J Geriatr Psychiatry* 2010; 25 (3): 234-239.
- 15) Koponen H, Hurri L, Stenback U, Mattila E, Soininen H, Riekkinen PJ: Computed tomography findings in delirium. *J Nerv Ment Dis* 1989; 177 (4): 226-231.
- 16) Figiel GS, Coffey CE, Djang WT, Hoffman G Jr, Doraiswamy PM: Brain magnetic resonance imaging findings in ECT-induced delirium. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1990 Winter; 2 (1): 53-58.
- 17) Fong TG, Bogardus ST Jr, Daftary A, Auerbach E, Blumenfeld H, Modur S, et al: Cerebral perfusion changes in older delirious patients using ^{99m}Tc HMPAO SPECT. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006; 61 (12): 1294-1299.

理解を深める問題

問題 1. 以下のうち、せん妄のリスクファクターになりうるのはどれか。1つ選べ。

- a 認知機能障害
- b 視覚障害
- c アルコール使用障害の既往
- d 高齢（70歳以上）
- e すべて

問題 2. 以下のうち、せん妄のリスクファクターになりうるのはどれか。1つ選べ。

- a 電解質異常
- b 多剤併用
- c 睡眠薬・鎮静剤
- d 身体拘束
- e すべて

問題 3. 正しいものはどれか。2つ選べ。

- a 高齢者のせん妄は単一要因で起きていることが多い。
- b 抗コリン薬はせん妄の原因となる
- c ドパミン刺激薬はせん妄の原因となる
- d 脳形態画像はせん妄の診断に有用である
- e せん妄は心因性である