

脳動脈瘤クリッピング術後に血漿コルチゾール高値を 伴うせん妄を認めた1例

奈良県立医科大学精神医学教室

洪 基 朝, 森 川 将 行, 徳 山 明 広,
芳 野 浩 樹, 大 澤 弘 吉, 岸 本 年 史

奈良県立医科大学看護短期大学部

飯 田 順 三

奈良県心身障害者リハビリテーションセンター

岩 坂 英 巳

A CASE OF DELIRIUM WITH HYPERCORTICOIDISM AFTER ANEURYSMAL CLIPPING

MOTOASA KOU, MASAYUKI MORIKAWA, AKIHIRO TOKUYAMA,
HIROKI YOSHINO, HIROYOSHI OHSAWA and TOSHIFUMI KISHIMOTO

Department of Psychiatry, Nara Medical University

JUNZO IIDA

College of Nursing, Nara Medical University

HIDEMI IWASAKA

Department of Psychiatry, Nara Prefectural Rehabilitation Center

Received April 16, 2001

Abstract : The effects of cortisol on psychiatric symptoms (feeling, sleep, attention, memory, and so on) have been well known in the psychiatric field. We report a case of delirium with hypercorticism after aneurysmal clipping. The 74-year-old male who had been treated with synthetic estrogen for 3 years demonstrated psychiatric symptoms, which consisted of disorientation, memory disturbance, delusion of observation, depressive state with markedly high cortisol level in plasma (115.4 μ g/dl) following clipping of cerebral aneurysm. When synthetic estrogen (fosfesrol, 400mg/day) that he had received was discontinued and he was treated with haloperidol (1.5mg/day), the mental symptoms showed a marked improvement. In this case, we found that long-term administration of synthetic estrogen had caused prolonged delirium in the patient and that exogenous effect (brain surgical invasion) with synthetic estrogen had caused the specifically elevated plasma cortisol level. It was suggested that for patients who received steroid therapy of long duration there is a need to monitor plasma cortisol levels and carry out careful observation for the occurrence of psychiatric symptoms.

Key words: hypercorticism, cerebral aneurysm, delirium, synthetic estrogen

はじめに

精神科領域では、コルチゾールの精神症状への影響(気分、意欲、睡眠、注意、記憶へのコルチゾールの作用)はよく知られている。今回我々は脳動脈瘤クリッピング術後に、注察妄想、意欲低下、認知機能障害など、せん妄に随伴する精神症状と、著明な血漿コルチゾール高値を認め、投薬中の合成エストロゲン剤の中止と少量のhaloperidolを投与したところ精神症状が著明に改善した稀な1例を経験したので報告する。

症 例

主訴：わけのわからないことを言う

家族歴：同胞5人中第2子。同胞3人は、直腸癌、肺癌、乳癌で死亡している。また、父親は脳出血、母親は脳梗塞でそれぞれ死亡している。精神科的遺伝負因は認めない。

既往歴：70歳時に前立腺癌と胃癌の手術そして74歳時に左中大脳動脈瘤クリッピング手術を施行された。

生活歴：頑固で几帳面な性格。済んだことにはよくよせず、いつも前向きであった。完璧主義で他罰的な面と自責的な面をもちあわせていた。教育大学卒業後、小学校の教師を定年まで勤め、定年後は教育振興会で機関誌の発行や講演活動を71歳までおこなっていた。また72歳までゴルフも月1回程度嗜んでいた。

現病歴：元来健康で、70歳になるまで大きな怪我や病氣はしたことがなかった。平成X年(70歳)頃から両足の浮腫が目立ち、頻尿もみられるようになったため近医を受診したところエコーで前立腺癌を疑われた。平成X年8月当院泌尿器科に検査入院したところ前立腺癌と胃癌を発見され、それぞれに対して手術を行うが退院後の平成X+1年4月頃から気分の落ち込みがひどく、食欲もなくなってきたため同年5月当科受診となった。初診時「周りの人に見られているような気がする」などの注察感や気分の落ち込みなどがあったが、外来にて抗うつ薬を中心とした薬物療法が奏功し、気分の落ち込みや意欲低下などは改善した。日常生活でも問題なく過ごせるようになったため以降当科での治療は中断となった。

ところが平成X+2年11月ふらつきを認めたためA病院脳外科で検査をしたところ脳動脈瘤を発見され平成X+3年1月13日左中大脳動脈瘤に対して、クリッピング手術を施行された。術後当初は軽度の意識障害、言語障害等を認めたが、術後2週間目には意識も改善し食べたり歩いたりすることも十分できるようになった。しかし、1月29日(術後16日目)の外泊時に、通っている車

をさして、「あの車が指令をだしている。2台の車ははさんで交信している。」などと言うことがあった。さらに、2月4日(術後22日目)頃からは奇妙な言動が目立つようになった。「誰かが追ってくる。俺は宇宙に行って来る。食料が3年分足りない。海の中にいるから沈んでしまう。」などと言ったり、突然ベットから起きあがり同室の患者に向かって、「その人!! 一歩後ろへ!!」と大声で叫んだり、コンピューターのキーボードを叩くしぐさを続けたりした。さらに食事が減少し横になることが目立ち、わけのわからないことを口走ることが多くなるなど、せん妄状態に随伴した症状が毎日にひどくなり、精神科的加療が必要とのことで平成X+3年2月8日(術後26日目)当科へ転院となった。

入院時現症：

入院時、「えらいことになりました。これ以上迷惑かけたらいけません。すべて私が悪いんです。もう生きる資格はありません。」などと自責的、罪責的な発言が多く多弁気味で落ちつきがなく、うろろうとしていた。

神経学的には種々の腱反射は正常で、病的反射を認めず局所の神経症状や徴候は認めなかった。

検査結果：

血液一般生化学検査では、血漿コルチゾールの異常高値(115.4 $\mu\text{g}/\text{dl}$: 正常値 20.0 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 以下)、炎症反応(WBC 10,200/ μl , CRP 1.1 mg/dl)を認めた。甲状腺機能の異常や電解質異常などはみられなかった。

画像所見では、頭部CTで両側に慢性硬膜下血腫像、頭部MRI(Fig.1)では右のレンズ核、左の放線冠にlacunar infarctionを認めた。また頭部SPECT(Fig.2)で両側の前頭葉領域の血流低下を認めた。脳波検査では全般性に不規則徐波化(特に後頭領域の徐波化)がみられ、意識障害が疑われた。

入院後経過：

入院当初はせん妄状態にあり壁にむかって「そこに子供がいます」という幻視、「周りの人達に監視されている」といった注察妄想、「全部私が悪いんです、本当に申し訳ないことをしてしまいました」などの罪業妄想がみられ自発性の欠如を強く認めた。改訂長谷川式簡易知能評価スケール(HDS-R)では9点と記憶障害、見当識障害が著しかった。また、ビニール袋を頭にすっぽり被って死のうとしたり、突然動けなくなるなど昏迷状態を呈することもあった。

治療としてはまず、せん妄状態にたいして抗精神病薬を中心とした薬物療法を試みた。また入院前から服用していた薬物について調べたところ平成X年9月に前立腺癌の手術をうけた後から抗癌剤の合成エストロゲン

(fosfestrol)が1日400mg投与されていたことがわかった。ステロイドの精神症状への影響^{1,2,3)}を考え入院と同時にこの薬剤を中止した。抗精神病薬としてはhaloperidolを1日0.75mgから徐々に増量していき入院後2週間目に1日1.5mgとし、入院後2週間目のHDS-Rは24点と見当識障害は改善し、疎通性も良好となるなどせん妄状態は著明に改善されたため以降は同等量で経過をみた。入院後4週間目には、ほとんど意識清明で活動性も上昇し意欲もでてくるようになった。その後定期的な外泊を繰り返し自宅での療養も可能となったため平成X+3年3月15日退院となった。入院時115.4 μ g/dlであった血漿コルチゾールは精神症状の改善とともに12日後には30.2 μ g/dl, 20日後には20.9 μ g/dlに減少した(Fig. 3)。

考 察

A) 診断について。

本症例でみられた脳動脈瘤クリッピング術後の軽度の意識混濁、興奮、幻覚、認知機能障害などの臨床経過はせん妄の診断基準(DSM-IV⁴⁾)に一致する。せん妄の診断基準は、①周囲を認識する清明度が低下する意識障害があり注意を集中、維持、転換する能力の低下を伴う。②記憶欠損、失見当識、言語障害などの認知機能の変化や知覚の障害が出現するが、これは痴呆によるものではない。③症状は数時間から数日の短期間で出現し、1日

のなかでも動揺しやすい。④病歴、身体所見、臨床検査結果から、症状が身体疾患の直接的結果によるという根拠がある、となっており、これらは本症例でみられた臨床症状にあてはまる。また、せん妄の原因として考慮す



Fig. 2. Brain SPECT (^{99m}Tc-ECD) shows hypovolemia in bilateral frontal lobe.



Fig. 1. Brain MRI (T₂ weighted image) shows multiple lacunar infarction.

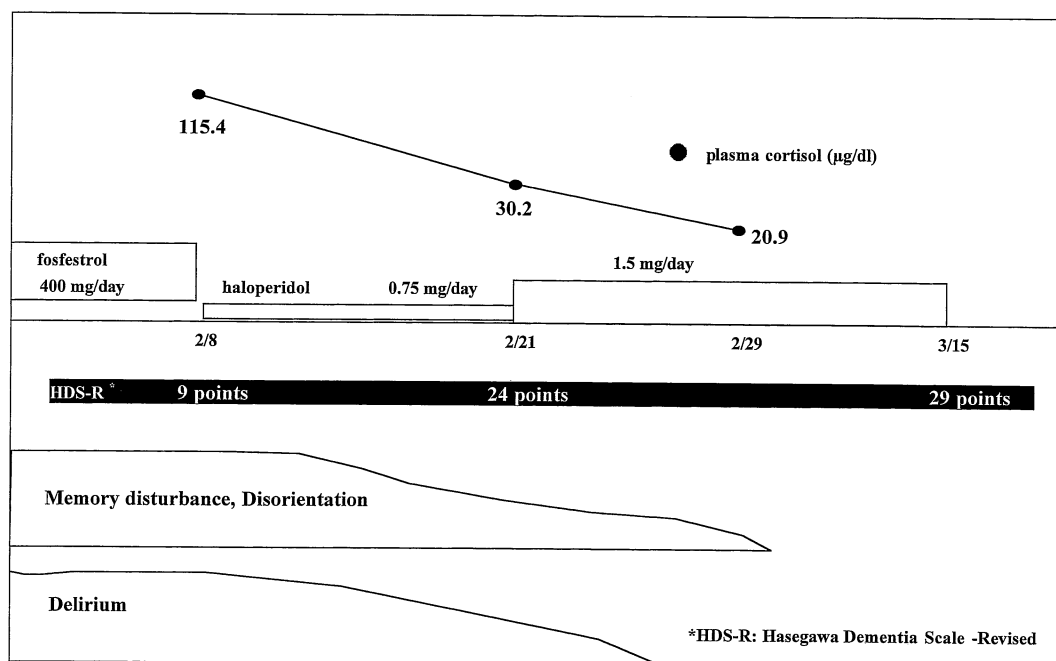


Fig. 3. Plasma cortisol level and Psychiatric symptoms

べき疾患には痴呆性疾患，脳血管障害，薬物性，代謝障害，アルコール症，内分泌疾患などがある。本症例は74歳と高齢であり痴呆性疾患を合併している可能性もあり，せん妄による精神症状か痴呆に伴う精神症状かどうかを鑑別することは重要である。本症例の場合，記憶障害や認知機能障害の持続は1ヵ月で退院後も記憶障害や認知機能障害はみられず日常生活レベルの低下もないことから痴呆性疾患は除外できる。また高橋⁵⁾が述べたように本症例では発症が急激であったこと，症状の持続が数週間であったこと，せん妄の発現前後で見当識障害・記憶力障害に改善がみられたことなどから本症例は，せん妄による精神症状と考えられた。

B) せん妄発症の要因について。

本症例におけるせん妄の要因をi) 脳外科的侵襲によるもの，ii) 血漿コルチゾール高値によるものと2つの観点から考察した。

i) 脳外科的侵襲による影響について。

脳動脈瘤クリッピング手術と精神症状との関係についての今までの報告では，前交通動脈動脈瘤破裂によるクモ膜下出血に対してクリッピング手術を施行後，健忘症状の特徴とされる自発想起の障害に，記憶内容と文脈情報の統合の障害が認められたもの⁶⁾，前交通動脈瘤術後に健忘症候群がみられ，監視や指示がないと目的動

作ができなかったもの⁷⁾，そして前交通動脈動脈瘤破裂によるクモ膜下出血に対してクリッピング手術を施行後，自発的な合目的動作がなく，見当識障害と作話が認められたもの⁷⁾などがある。

本症例では左中大脳動脈瘤クリッピング手術後2週間目には一旦意識清明となったのだが術後16日目に注察妄想などの精神症状がみられ，術後22日目には興奮，幻覚，認知機能障害などを認めた。臨床経過からこれらはせん妄の特徴的な症状であり，脳外科的侵襲もせん妄発症に影響を与えた可能性が考えられた。

ii) 血漿コルチゾール高値の影響について。

一般的に，血漿コルチゾールが上昇する原因にはCushing症候群，ステロイド剤の投与，外科的侵襲などがある。本症例ではコルチゾールの日内変動の消失はなく(Fig. 4)，デキサメサゾン抑制試験で血漿コルチゾールが抑制されていること(Fig. 5)からCushing症候群は否定された。これらのことから，本症例における特異的な血漿コルチゾール高値が生じた大きな要因の1つとしては，薬剤性の影響が推定された。本症例では前立腺癌に対して，合成エストロゲン剤(fosfestrol)が3年にわたり使用されていたが，脳外科的侵襲の影響に加えこの薬剤により血漿中のコルチゾールがかなり上昇したと考えられた。実際にfosfestrolで血漿コルチゾールの血中

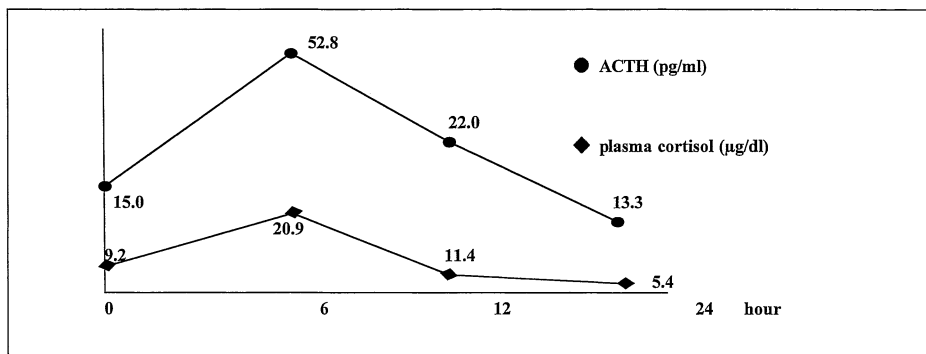


Fig. 4. Diurnal variation of plasma cortisol, adrenocorticotrophic hormone (ACTH)

	3 hours after administration of dexamethazone	6 hours after administration of dexamethazone
plasma cortisol(µ g/dl)	3.8	2.6
ACTH(pg/dl)	<4.0	<4.0

Fig. 5. Dexamethazone suppression test

濃度が3～4倍になることが報告されている⁸⁾。

また、精神科領域ではコルチゾールの精神症状への影響(気分、意欲、睡眠、注意、記憶に対するコルチゾールの作用)はよく知られている^{1,2,3,9)}。うつ病患者で高コルチゾール血漿を認めた例¹⁰⁾や高コルチゾール血症と記憶障害との関連¹¹⁾、うつ病患者ではシナプス前部および後部の α_2 アドレナリン受容体の低感受性があり、シナプス後部の α_2 アドレナリン受容体の低感受性はうつ病患者の高コルチゾール血症と深く関わっていること¹²⁾などが報告されている。

本症例では平成X年から合成エストロゲン剤が長期投与され、この影響で抑うつ状態やせん妄などの精神症状が賦活されやすい状態にあり、さらに外科的な侵襲により血漿コルチゾールが急激に上昇し、せん妄を引き起こしたと考えられる。Fig.3に示したように、合成エストロゲン剤の中止とhaloperidolの投与で血漿コルチゾールの値が低下し精神症状が改善されている。

さらに、うつ病患者の頭部SPECT所見で前頭葉下部を中心とする脳血流低下がみられること¹³⁾、老年期にみられる感情障害や認知障害でlacunar infarctionがみられること¹⁴⁾はよくいわれている。本症例においても頭部SPECT所見で両側前頭葉の血流低下があったこと(Fig.2)、頭部MRI所見でlacunar infarctionがみられたこと(Fig.1)などから、もともと器質的に抑うつ状態、

認知障害そしてせん妄等の精神症状を呈しやすい状態にあったと考えられる。

以上の考察から本症例は、外科的侵襲による影響と合成エストロゲン剤の影響が相乗効果となって血漿コルチゾール高値とせん妄に随伴する多彩な精神症状を引き起こしたと推察された。

ま と め

- 1) 脳動脈瘤クリッピング術後に、著明な血漿コルチゾール高値を示し、せん妄を認めた稀な症例を報告した。
- 2) 合成エストロゲン剤の長期投与と外科的侵襲の相乗効果により、特異的な血漿コルチゾール高値を生じ精神症状が悪化することが推察された。
- 3) 長期的なステロイド剤の服用をしているケースでは、血漿コルチゾールの定期的な測定と精神症状を注意深く観察する必要があることが示唆された。

文 献

- 1) Ling M. H. M., Perry P. J and Tsuang M. T. : Side effects of corticosteroid therapy; Psychiatric aspects. Arch. Gen. Psychiatry **38** : 471-477, 1981.
- 2) Mullen R. S and Romans-Clarkson S. E. : Behavioral sensitization and steroid-induced psychosis. Br. J. Psychiatry **162** : 549-551, 1993.

- 3) 高橋三郎, 高橋清久, 本多 裕: 副腎皮質ステロイドによる精神障害, 16例の長期経過と精神症状の特徴. 臨床精神医学. **3**: 475-484, 1974.
- 4) **American Psychiatric Association**: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed. APA, Washington DC 1994.
- 5) 高橋三郎: 痴呆と紛らわしい病態—せん妄. *Medicina*. **33**: 1844-1846, 1996.
- 6) 大竹浩也, 月浦 崇, 藤井俊勝, 三浦利奈, 山鳥重: Cortex memory の障害が認められた前交通動脈瘤術後健忘の1例. 失語症研究. **19**: 33, 1999.
- 7) 羽田康司, 水島繁美, 三上真弘, 黒澤崇四, 稲川利光, 佐々木透, 大田仁史: 前交通動脈瘤術後の健忘障害. リハビリテーション医学. **32**: 973, 1995.
- 8) 岡 道基: 前立腺癌内分泌療法が副腎皮質機能におよぼす影響. 西日泌尿. **46**: 1315, 1984.
- 9) 安藤 進: グルココルチコイドと神経細胞障害. *Clinical Neurosci*. **15**: 63-65, 1997.
- 10) 三国雅彦: 脳とステロイドホルモン; グルココルチコイドと精神症状. 神経研究の進歩. **42**: 656-665, 1998.
- 11) 安藤 進: 脳とホルモン. *Clinical Neurosci*. **15**: 1247-1249, 1997.
- 12) 中村準一: アドレナリン性 α_2 受容体アゴニスト負荷によるうつ病者の神経内分泌反応と α_2 受容体機能について. 九州神経精神医学. **34**: 239-252, 1988.
- 13) **Kocmur M., Milcinski M and Budihna N. V.**: Evaluation of brain perfusion with technetium-99m bicisate single-photon emission tomography in patients with depressive disorder before and after drug treatment. *Eur. J Nucl. Med*. **25**: 1412-1414, 1998.
- 14) **Soares J. C and Mann J. J.**: The functional neuroanatomy of mood disorders. *J Psychiatr. Res*. **31**: 393-432, 1997.