

3. 脳卒中登録システムと統計調査成績

小林 祥泰

脳卒中データバンクシステムとは

疫学調査と異なり、脳卒中急性期患者データバンクは病院ベースであり、正確な病型診断、発症-入院時間、重症度、画像診断、治療内容、機能予後といった脳卒中診療チームによる詳細な臨床データを連続例で集積するものである。Henriques¹⁾は、脳卒中の臨床症候群と機序の多様化により、脳卒中データバンクが脳卒中に関する臨床情報を更新していくための最適の道具として重要であると述べている。病院単位の登録は、急性期の症候や特殊検査に関する脳卒中診療チームからの詳細な情報が得られる利点がある。これらの情報は、より早期の臨床的および病巣診断を促進し、急性期の治療可能時間内の臨床試験への組み込みも容易にするとしている。

米国のNational Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) Stroke Data Bankに関与していたSacco²⁾は、脳卒中データバンクの利点として、

- 1) 介入試験と異なり、治療効果に対する答えはだせないが、臨床試験のデザインや実施に際して重要な情報を提供する。
- 2) データバンクの情報解析により、治療や結果として起こるイベントの頻度、対象症例数の算出に関する仮説を立てることが可能である。

こばやし しょうたい / 島根医科大学第3内科教授

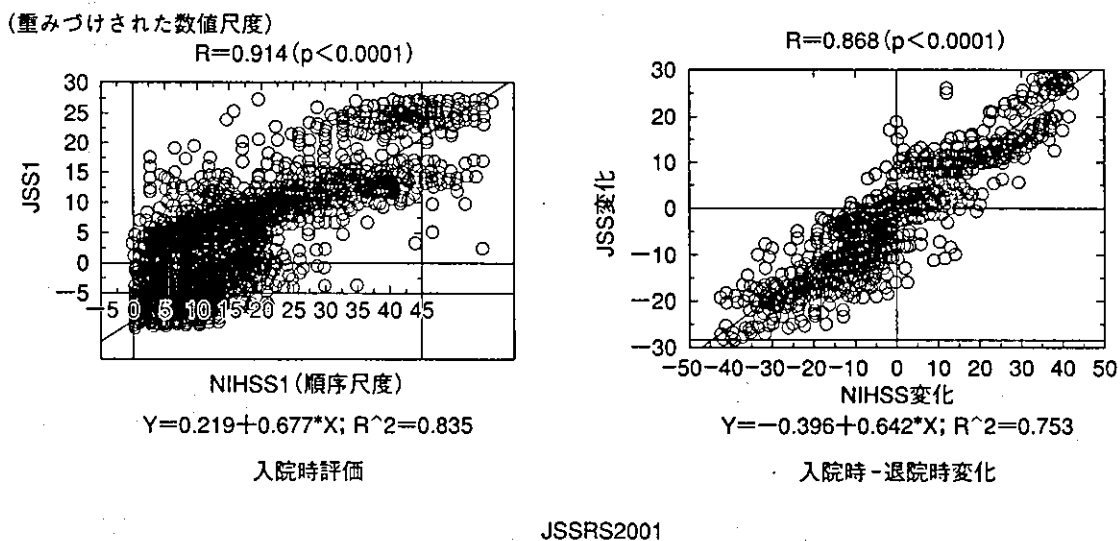


図1 JSSとNIHSSの入院時スコアの相関(左)および入院時と退院時の変化(右)の相関図

3) 臨床試験に必要なプロトコルの項目を選定し、選択基準や除外基準を決定するのに役立つ。

という3点を強調している。また、標準化されたデータは病院間のみならず、脳卒中の実態に関する国際比較に用いることが可能であり、臨床試験、特に欧米で開発された薬剤のbridging試験の際に試験デザインを検討するために有用な情報を提供する。

わが国における脳卒中データバンク構築

筆者ら³⁾は、1999年から脳卒中急性期患者データベース構築研究 (Japan Standard Stroke Registry Study: JSSRS) を開始し、2001年にデータベースソフトを完成し、約50施設で連続症例の登録を行った。脳卒中重症度評価は日本脳卒中学会で作成した定量的脳卒中スケール (Japan Stroke Scale: JSS) と国際的なNIH Stroke Scale (NIHSS) を採用した。JSSとNIHSSの相関をみたのが図1である。JSSは意識レベルに重みが大いいため、JCSの一桁、二桁、三桁に相当する団塊がNIHSSの方にできている。入院時-退院時の変化に関しては良好な相関を認めた。診断分類はNINDS-IIIを用いた。病歴・診断画面では脳卒中既往歴や危険因子などの入力漏れがないよう必須項目として内容を選択するように設定している(図2)。予後はmodified-Rankin Scaleを用いている。このデータベースは各病院のデータベースとして機能し、定期的に患者個人情報をすべて消去したデータを電子情報として事務局に送り集積する。

データ解析結果

2001年度までに集積した約8,000例のデータ解析⁴⁾による脳卒中病型別頻度では、急性期脳卒中救急診療の拠点病院が多いため、ラクナ梗塞よりもアテローム

図2 病歴・診断や危険因子、脳卒中既往歴・家族歴などの入力画面

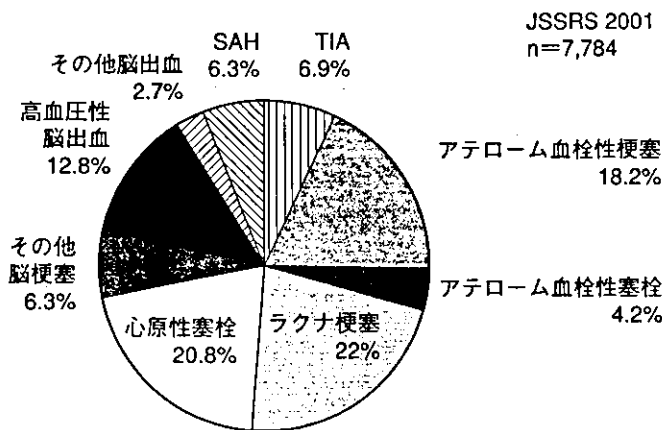


図3 厚生科学研究事業 (JSSRS 2001) で集積した脳卒中の病型別頻度

血栓性梗塞がやや多い結果となっている(図3)。アテローム血栓性梗塞には頸動脈や大動脈弓のアテローム潰瘍などからの塞栓すなわちartery to artery embolismも含まれる。この診断は、頸部エコー検査や経食道心臓超音波検査まで行わないと困難な場合が多い。したがって、この集計で4%にアテローム血栓性塞栓症が認められたことは、本研究参加施設の診断レベルの高さを示している。年齢別頻度の中央値は約70歳であった。急性期脳梗塞における発症から来院までの時間の分布をみると、3時間以内が38%、6時間以内で50%を占めていた。脳卒中既往

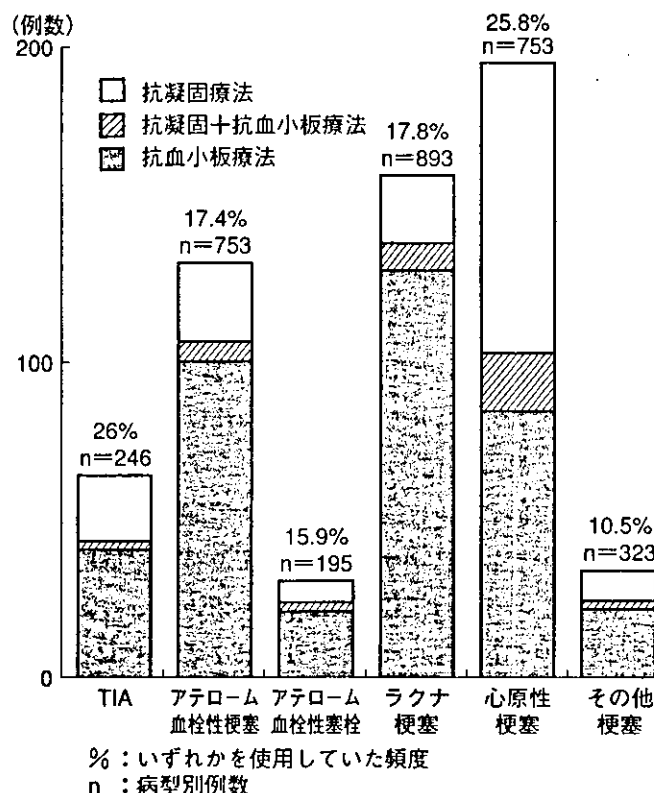


図4 虚血性脳卒中の病型別にみた入院前の抗凝固療法・抗血小板療法の頻度

についてみると、TIAでは37.8%と最も高く、アテローム血栓性梗塞で34.5%、アテローム血栓性梗塞塞栓で33.2%、ラクナ梗塞で29.8%、心原性塞栓で29%、その他梗塞で27%と約1/3近くが再発例であった(対象例数4,658例)。これらについて、発症前の抗凝固療法・抗血小板療法の頻度について各病型別に比較したのが図4である。やはり、TIAと心原性塞栓でいずれかの治療の頻度が高く、後者では抗凝固療法の頻度が明らかに高率であった。

わが国では、MRI等の先進検査機器の普及率が世界のトップレベルにあり、医学的にきわめて精度の高いデータが蓄積できる。これに国際的に通用する定量評価を加えれば、国際的に最高水準の脳卒中臨床研究が可能となり、脳卒中急性期治療および二次予防に関するglobal standardを日本から提供することも可能と考えられる。今年度からは日本脳卒中協会のデータバンク部門として継続しており、今後さらに症例の蓄積を行っていく予定である。

文献

- Henriques IL, Bogousslavsky J. Value of stroke data banks for the analysis of clinical syndromes. *Neuroepidemiology* 1994; 13: 296-300.
- Sacco RL. Interactions between stroke data banks and clinical trials. *Neuroepidemiology* 1994; 13: 275-82.
- 小林祥泰. 脳卒中急性期患者データベースの構築に関する研究. 健康科学総合研究事業平成12年度研究報告書. 2001.
- 小林祥泰. 脳卒中急性期患者データベースの構築に関する研究. 健康科学総合研究事業平成13年度研究報告書. 2002.

血管性痴呆最近の話題

小林祥泰, 長井 篤

Key words

vascular dementia, mixed dementia, Binswanger type dementia, depressive state, CADASIL

はじめに

血管性痴呆は記憶障害などのいわゆる痴呆症状としてはアルツハイマー型痴呆に比して軽度なため内科を受診している例が多く, また高度痴呆例は脳卒中発症後から寝たきり状態が多いためにアルツハイマー型痴呆に比して精神科領域では関心度が比較的低いように思われる。しかし, 軽度から中等度痴呆に占める頻度は高く, また早期発見によって進行抑制が可能な疾患であることを認識する必要がある。

1. 血管性痴呆の頻度

高齢者の痴呆の2大原因は血管性痴呆とアルツハイマー型痴呆であり, 高齢化と共に増加することは世界中共通である。しかしその比率には大きな差があり, 欧米ではアルツハイマー型痴呆が圧倒的に多く, 我が国では近年の急激な高齢化によりアルツハイマー型痴呆が増加しつつあるとはいえ, まだ血管性痴呆の頻度が高い。我が国の代表的コホート研究である久山町研究¹⁾では痴呆例における血管性痴呆の頻度が43%とアルツハイマー型痴呆に比して2倍と高率である。さらに828名の非痴呆高齢者を1985年から7年間追跡した結果, 年齢調整後の1000人・年当たりの発生頻度は男性で19.3, 女性で20.9で, そのうち血管

性痴呆は男性で12.2, 女性で9.0, アルツハイマー型痴呆は各々5.1, 10.9であったという。血管性痴呆で最も多かったのが多発ラクナ梗塞(42%)であったが, 約半数は脳卒中既往のない例であった。これに比して, デンマークの65-84才の地域在住高齢者における軽度なものも含めた痴呆の発生頻度は1000人・年当たり29.5, 有病率は7.1%と従来の報告よりも高く, 内訳はアルツハイマー型痴呆が66.7%, 血管性痴呆が18.3%, その他が15%であり, 我が国に比して圧倒的にアルツハイマー型痴呆が多い²⁾。

カナダにおける8623名の高齢者を5年間追跡した研究³⁾では血管性痴呆の年間発生頻度は1000人当たり2.52とされており, 久山町に比して数分の一である。アジアにおいては北京の65才以上人口3,728の断面調査⁴⁾でアルツハイマー型痴呆が1.85%, 血管性痴呆が1.37%であり, 久山町研究などに比べると診断精度は格段に劣るが東京における断面調査に近い頻度である。

2. 血管性痴呆の危険因子

脳卒中患者における検討では, Barbra⁵⁾は急性期脳卒中251例の追跡で3ヶ月後に30%が痴呆を呈したが, 脳卒中後痴呆は梗塞, 出血といった病型や左右内頸動脈系, 椎骨脳底動脈系といった病変部位, 単発か多発, 血栓か塞栓とい

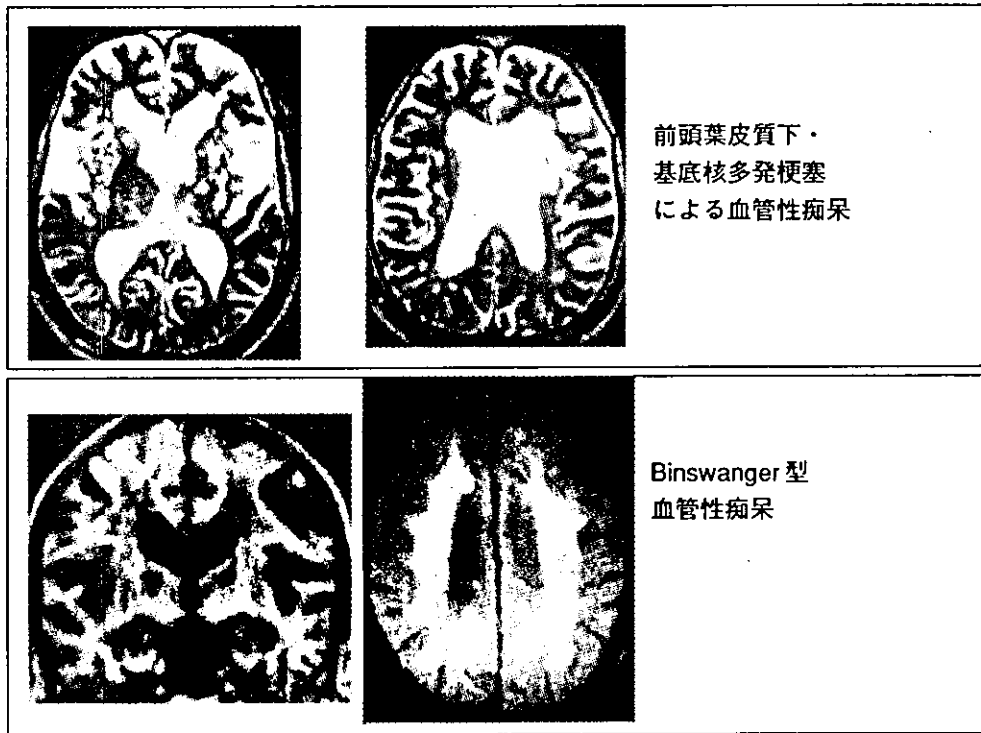


図1 血管性痴呆の典型例のMRI所見。上段は前頭葉皮質下・基底核多発梗塞によるもの。下段はBinswanger型血管性痴呆で広範なびまん性高信号域と多発性ラクナ梗塞、脳萎縮が認められる。

った因子と有意な関係を示さなかったという。発症前の痴呆を除いた解析では年齢（オッズ比 [OR]:1.1）、腎疾患合併（6.1）、心房細動（4.4）、退院時知能スケール低得点（1.1）が危険因子であったという。

久山町研究における血管性痴呆の有意な危険因子は脳卒中既往、収縮期高血圧、飲酒量であったとしている。アルツハイマー型痴呆では年齢と長谷川痴呆スケールの低スコアのみが有意な危険因子であったという¹⁾。

カナダでの疫学研究²⁾では、危険因子は年齢（OR：1.05）、田舎在住（2.03）、施設在住（2.33）、糖尿病（2.15）、うつ状態（2.41）、アポ蛋白E4（2.34）、高血圧（女性）（2.05）、心疾患（男性）（2.52）、アスピリン服用（2.33）、職業的農薬、化学肥料暴露（2.05）であり、魚介類摂取（0.46）および女性における運動（0.46）が血管性痴呆の予防因子であったという。

Cervillaら⁶⁾は高齢者の認知機能低下の予知因子を探索するため1983-1984年に行った高血圧治

療研究対象群1083名のうち387名を9-12年追跡した結果、加齢、痴呆の家族歴、血圧高値、追跡開始時のIQ、禁酒が独立した危険因子であり、高血圧の管理と適度な飲酒が予防因子として重要である。適度な飲酒が有意な予防因子であると云う点が久山町研究と異なっている。

イタリア縦断的老化研究⁷⁾では3425名の65-84才の高齢者を対象にMMSEでスクリーニングして24点未満で痴呆の定義を満たさない認知機能障害（cognitive impairment, no dementia:CIND）を検出した。その結果、10.7%がCINDと診断され、加齢と共に増加し、かつ女性に多かった。有意な危険因子としては、加齢が相対危険度（OR）1.09、脳卒中が2.05、心不全が1.73であった。教育年数と喫煙は各々0.61、0.72と負相関を示したという。またCINDはADL低下と相関していた（OR, 1.88）。この研究では高齢者の軽度な認知機能障害には心血管性障害が危険因子として重要であると結論している。これとは逆の面から見た研究でも同様な結果が得られてい

る。

スウェーデンで1551名の脳卒中既往や症状のない75才以上の地域住民を3年間追跡した結果、脳卒中発症は1000人・年当たり26.8であり、軽度の痴呆例では脳卒中発症の相対危険度が2.6(95%CI, 1.2 to 5.7)と高かったという。脳卒中発症例には高血圧例が多かったことなどから、軽度の痴呆は潜在的な脳血管障害による可能性が強いと結論している⁸⁾。この結果は筆者ら^{9,10)}が健常成人において無症候性脳梗塞(OR: 8.98)や無症候性高度白質障害(OR: 10)の存在が脳卒中発症の最も重要な危険因子であることを確認した成績とも関連している。

3. 血管性痴呆は皮質下性痴呆

血管性痴呆とアルツハイマー型痴呆の基本的な違いは痴呆をきたす病変部位の相違にある。すなわち血管性痴呆の大半は皮質下性痴呆であり、アルツハイマー型痴呆などの変性性痴呆の発現機序は大脳皮質神経細胞自体が広範に脱落することが主な原因とみなされている皮質性痴呆である。皮質下性痴呆は大脳皮質神経細胞脱落はないか軽度で背外側前頭前野回路を中心とする基底核、視床などの諸核やその投射路である白質が障害されて起こるものである¹¹⁾。皮質下性痴呆には脳血管障害以外に基底核、視床等の変性疾患やびまん性白質障害をきたすAIDS脳症などが含まれる。脳血管障害では皮質・皮質下合併病変、皮質下病変のみのいずれも生じるが、この場合の皮質病変とアルツハイマー型痴呆の皮質病変とはその広がり

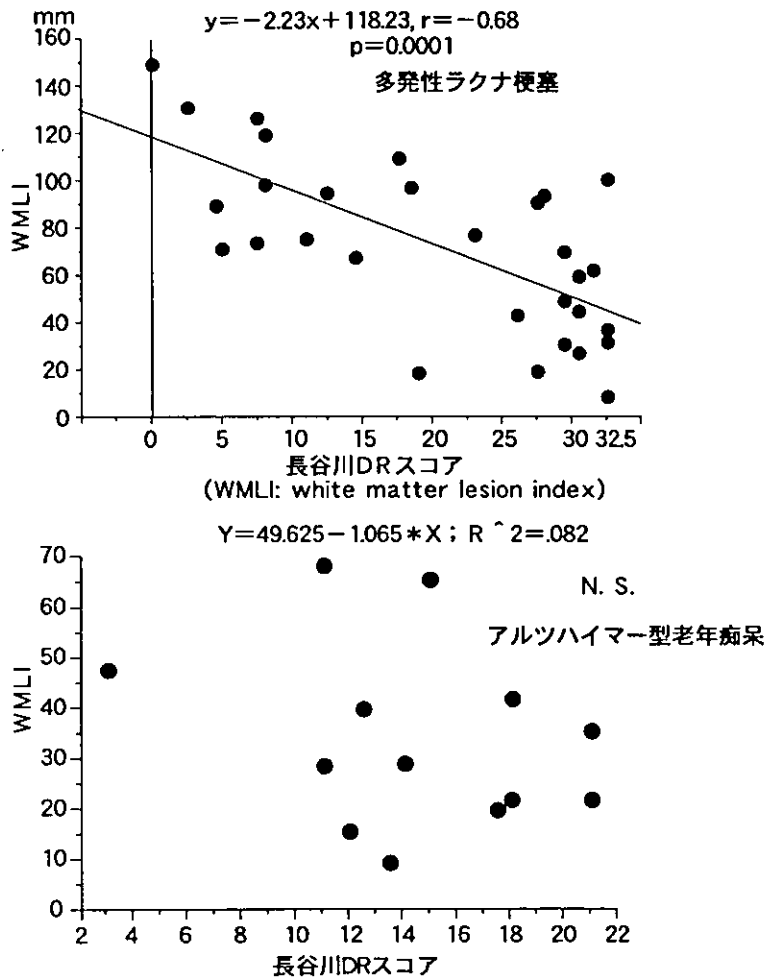
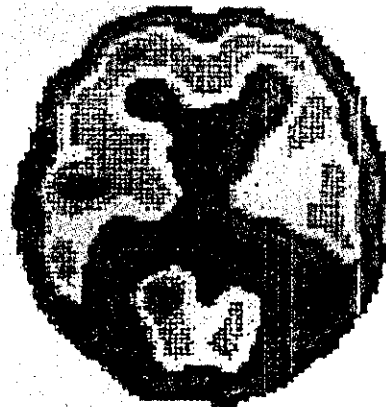


図2 白質病変(WMLI)の程度と長谷川式簡易知能評価スケールの相関
上段は多発性ラクナ梗塞, 下段はアルツハイマー型老年痴呆群
前者では両者間に負相関がみられるが, 後者では有意な関係はみられない

が全く異なる。すなわち脳血管障害では皮質病変は血管支配領域に局限し必ず白質病変を伴うが、アルツハイマー病では一次的には大脳皮質のびまん性病変である。脳血管障害における一側性半球障害の多くは中大脳動脈領域など一つの主幹脳動脈領域に局限するものが多く、多発しない限りは痴呆になることは少ない。それ以上の半球全体に及ぶような広範病変では殆どが死に至るか高度の痴呆と鑑別困難な遷延性意識障害となるものが多い。したがって血管性痴呆の多くは基底核、視床、深部白質に多発する梗塞や出血、またはびまん性白質障害による皮質下性痴呆である。多発ラクナ梗塞でも図1上段



血管性痴呆



アルツハイマー型痴呆

図3 SPECTでみた血管性痴呆とアルツハイマー型痴呆における脳血流分布の相違。前者は前方低下型、後者は後方低下型である。

表1 皮質下性痴呆と皮質性痴呆の特徴の比較
(Cummings & Benson から松下¹⁴⁾ が作成したものを引用)

		皮質下性痴呆	皮質性痴呆
精神状態	原語 記憶 認知	失語なし 失念（記憶の喚起困難） 障害（失念、緩慢、プランニング 障害などによる問題解決能力の 障害） 情報処理時間の遅延	失語 健忘（新しいことの学習困難） 著しい障害（失語、失認、失算、 健忘による） 反応時間は比較的 保たれている
	人格 気分	無感情 感情障害多し	無関心、多幸 正常
運動系	発語 姿勢 歩行 運動速度 運動障害	構音障害 異常 異常 緩慢 多い（振戦、固縮等）	正常 正常 正常 正常 なし
	病理	多くは保たれている 病変有り	病変有り 多くは保たれている
	大脳皮質 基底核・視 床・中脳		

に示した例のように前頭部皮質下病変を含む例が多く、特に尾状核、内包前脚を含む例に多い印象がある。図1下段に示すような高度なびまん性白質障害は後述するBinswanger型痴呆の特徴である。筆者ら¹²⁾の検討では多発ラクナ梗塞でも白質障害の程度が高度となるに従い長谷川スコアの低下を認めており（図2）、アルツハイマー

型痴呆とは明らかに異なっている。すなわち、多発ラクナ梗塞による痴呆には知能維持に関連した部位を含むタイプとびまん性白質障害が主体のタイプがあると考えられる。Esiriらは¹³⁾神経病理学的にアルツハイマー型痴呆変化のない血管性痴呆群と痴呆のない脳血管障害群、および痴呆も脳血管障害もない対照群を比較し、痴

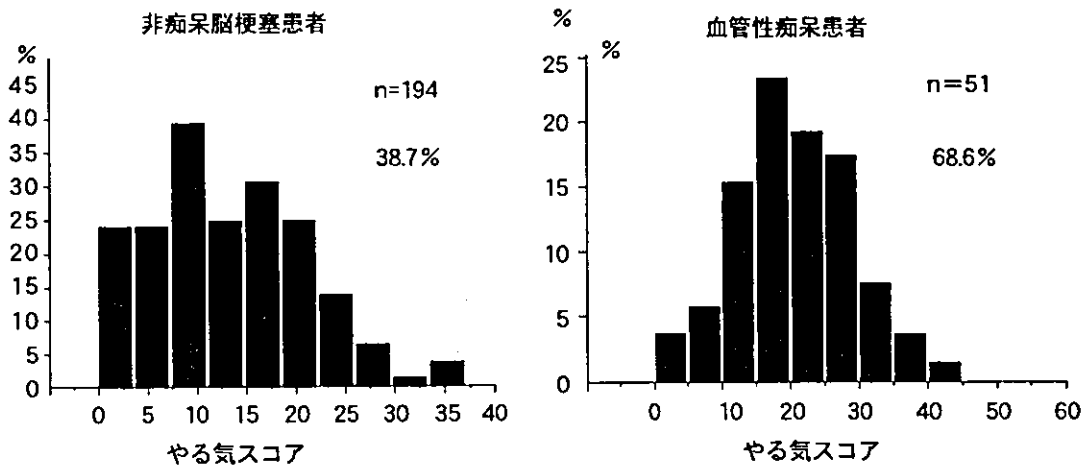


図4 非痴呆脳梗塞と血管性痴呆患者におけるやる気低下 (apathy) の頻度。血管性痴呆で明らかに高率にやる気低下が認められる。

呆を来す病変を検討した結果、血管性痴呆には篩状の高度な血管周囲腔拡大と深部白質/灰白質の多発性小梗塞が有意な関与を示し、逆に対照群では単一の比較的大きな梗塞が多かったとしている。最近注目されているアルツハイマー型痴呆における血管性因子の関与についても、この結果は多発性小梗塞が痴呆顕在化の閾値を低下させ、アルツハイマー型痴呆が合併した場合には早期に顕在化させる因子であることを示唆している。

血管性痴呆のSPECTによる血流分布パターンの特徴は図3左に示すような前頭葉血流低下であり、右に示したアルツハイマー型痴呆とは対照的である。痴呆が進行するにしたがってこのようなパターンの頻度が増加する。

皮質下性痴呆の臨床的特徴を皮質性痴呆の代表であるアルツハイマー型痴呆と比較したものを表1¹⁴⁾に示す。また、異常言動も血管性痴呆に多いことが報告されている。とくに側頭後頭葉皮質梗塞例では興奮、暴力、セン妄がよくみられる印象がある。

4. 血管性痴呆におけるうつ状態と apathy

血管性痴呆に代表される皮質下性痴呆ではうつ状態が高率にみられることが特徴である。ア

ルツハイマー型痴呆と血管性痴呆を比較した成績では、後者で明らかうつ状態が40%にみられたのに比し前者ではわずか17%と有意な差を認めたとされている。筆者ら¹⁵⁾の検討でも血管性痴呆におけるうつ状態の頻度はアルツハイマー型痴呆に比して明らかに高率であった。アルツハイマー型痴呆ではむしろ多幸的であることが特徴でうつ状態などの感情障害は少ないとされている。うつ状態が高度になると一見痴呆様になり、仮性痴呆と呼ばれていることは周知の事実である。しかし、筆者らが脳梗塞例でうつ状態、やる気低下と認知機能の関連について多変量解析により検討した結果では、うつ状態の指標であるSDSスコアよりも apathy の指標であるやる気スコア^{16,17)}の方が有意に関連していた。すなわち apathy の要素がうつ状態そのものよりも認知機能に大きな影響を及ぼしている可能性が考えられる。血管性痴呆では図4のごとく非痴呆脳梗塞群に比して明らかにやる気低下群が高率である。Bokuraら¹⁸⁾が尾状核病変例で認知機能が経年的に低下してくることを報告しているがこれは apathy が廃用性痴呆をきたすことを示唆するものと思われる。

5. 混合型痴呆とは

明確な定義はないが、一般的にはアルツハイマー型痴呆と血管性痴呆の合併例を指す。ここで重要なのはこれら2つの機序からなる痴呆症が存在するものを指すのであって、アルツハイマー病の病理所見や血管障害の病理所見が併存することを意味するものではないということである。しかし、どの程度の病理所見が臨床的な痴呆を引き起こす閾値なのかという点は極めて難しい問題である。なぜなら、同じ程度の病変を有する高齢者であっても、それまでの知的活動の違いによる神経ネットワークの発達の差があり、また、その時点での家庭環境、社会活動性や身体疾患など多くの因子に差があり、必ずしも同じように痴呆を呈さないからである。また、最近ではアルツハイマー病における血管性因子の関与が注目され始め、血管性因子が一次的な機序に関与しているとする意見もある。したがって、病理所見や血管性因子のレベルで考えると混合型痴呆の定義が混乱し訳が分からなくなる恐れがあるので、あくまでも臨床的な痴呆を重視すべきである。ところが、今度は痴呆とはなにかというもっと難しい問題が出てくる。痴呆の診断基準を十分満たすような状態なら問題はないが、軽度から中等度の病理所見と同じで、潜在性の痴呆はよほどの知能労働者か詳細な検査をしないと分からない。長谷川式簡易知能評価スケール(HDS-R)で18点前後でも畑仕事しかししない80才の女性ではどうみても普通のお婆さんである。このような例で脳梗塞を合併して比較的急に痴呆が顕在化したら、これを混合性痴呆と診断するであろうか、やはり血管性痴呆と考えるのが妥当であろう。混合性痴呆はどちらかの関与が明らかに強い場合、すなわち両者の比が6:4以上であれば大きい方が主体の痴呆と考えるべきであろう。したがって、混合性痴呆はこの比が5:5周辺のみとなり、一割程度と推測される。臨床病理学的研究による混合

型痴呆の頻度は欧米の多施設研究¹⁾によると、臨床診断でアルツハイマー病71%、病理診断で45%、血管性痴呆が各々6%、5%、混合型痴呆が10%、13%とされている。日本における痴呆施設の小阪¹⁹⁾による報告ではアルツハイマー病が30.8%、43.6%、血管性痴呆が55.1%、23.1%、混合型が7.7%、7.7%となっている。米国と日本では病型分布にかなり差があるが混合型はほぼ10%前後で推測と一致している。

最近、英国MRC CFASの神経病理グループから、地域コホート研究における痴呆に関する剖検脳の多施設共同研究結果が発表された²⁰⁾。これは長期に渡る疫学研究で定期的に検診を受けている住民を対象としているので、痴呆の有無も比較的正確に分かる点において優れている。我が国の久山町研究も同様の研究を行っているが、久山町研究グループがいくつも集まったように多施設で共同研究している点が異なっている。70-103才(死亡時平均85才)の209例の剖検脳を検討した結果、脳血管性病変が78%、アルツハイマー病変化が70%と大半にみられた。痴呆はこのうち100名(48%)で、そのうち64%がアルツハイマー病と診断された。しかし、痴呆のない109名でも33%にこれらと同等の皮質の老人斑がみられた。ある程度以上の神経原繊維性変化は痴呆例で61%、非痴呆例でも34%にみられた。血管性病変で痴呆に関係したのは多発性血管性病変で痴呆例で46%、非痴呆例で33%にみられた。この研究と以前の痴呆の神経病理学的研究結果の違いは、中等度までの老人斑の頻度が非痴呆群(49%)と痴呆群(53%)で大きく重なっていたことである。すなわち、加齢の影響が高度な地域住民を対象とした場合、従来のような皮質のアミロイド斑を病理診断の主体にすることは痴呆を反映しないことになる。海馬の神経原繊維性変化にしても中等度以上の頻度は痴呆群で91%、非痴呆群で60%と多変量解析では有意差を認めていない。血管性病変でもNun study²¹⁾では病理学的にアルツハイマー病診断基準に合致する例ではラクナ梗塞の存在が

痴呆のリスクを増大させていたが、この研究では small-vessel disease の頻度は非痴呆例で 64%、痴呆例で 75% と非常に高率で痴呆のリスクにはなっていなかった。多発性血管病変のみが関与していたがその差は 13% にすぎなかったとしている。これらの結果からアルツハイマー病におけるアミロイドカスケード仮説は再考の余地があると結論している。また、神経原繊維性変化も含めて病理診断基準も見直す必要があると述べている。このような報告をみると「混合性痴呆とはなんぞや」という前に「高齢者のアルツハイマー病とはなんぞや」と改めて考え込んでしまう。要するに高齢者においては純粋なタイプの痴呆は少なくなり、大半がいずれかの割合による混合性機序によって生じていると考えるべきであろう。痴呆ではないが脳の老化現象が進んでいるといわれるような痴呆予備軍の高齢者ではこのような潜在性病変がかなり進行している、すなわち、痴呆への閾値が低下している状態にあると考えるべきである²²⁾。

6. Binswanger 型血管性痴呆 (Binswanger 病)

1894 年に Binswanger²³⁾ によって “encephalitis subcorticalis chronica progressiva” として報告されたもので、我が国でも血管性痴呆のかなりの部分を占めると考えられる。臨床的に進行性の痴呆と種々の神経症状を呈し、病理学的に 1) U 線維を残す白質の広汎な髄鞘脱落 (不全軟化)、2) 白質、基底核、視床などの散在性小梗塞、3) 脳実質内の小・細動脈の硬化、4) 大脳皮質はおかされない、などの特徴がある²⁴⁻²⁷⁾。このような症状を呈する患者は血管性痴呆を呈する患者の多くを占め、石井ら²⁸⁾ によると約 6 割と報告されている。髄質動脈の線維性硝子様肥厚と内腔の狭窄がこのような病態をもたらす原因と考えられている。高血圧がラクナ梗塞や動脈硬化と関連している。

7. 遺伝性血管性痴呆: CADASIL

高血圧、糖尿病、高脂血症などの脳卒中危険因子を伴わない常染色体優性遺伝の再発性脳卒中発作の家系が 1970 年代より報告されてきた。再発性の皮質下小梗塞と進行性痴呆を呈し、1993 年より cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) といわれるようになった²⁹⁾。本邦では内野ら³⁰⁾ の報告の他、数家系の報告がみられる³¹⁾。

発症年齢は、30 - 50 歳で平均 45 歳である。50 - 60 歳に初発することもまれにある。発症前、20 - 30 歳に前兆を伴う頭痛を生じる例が 20 - 30% ある。皮質下性の脳虚血発作が頻回に繰り返され、40 歳代になると慢性進行性または階段状進行性の仮性球麻痺、痴呆が生じる。うつ状態を伴う情動異常症も 20% にみられる。

MRI-T1 強調画像で低信号、T2 強調画像で高信号を呈する小さな領域が、両側皮質下白質、基底核、視床にみられ、特に大脳白質の T2 高信号領域はびまん融合性にみられる。また高感度 T2* 強調画像ではラクナ梗塞の数に相関して微小出血がみられる³²⁾。頻度は 30% で視床に多い。CADASIL では側頭葉極の皮質下白質病変が他の梗塞に比べて特徴的で、外包や脳梁の病変の存在も補助的診断に役立つ³³⁾。脳は肉眼的に大脳白質のびまん性基質の粗鬆化があり、白質、基底核、視床、脳梁、脳幹の多発性深部小梗塞巣がみられる。皮質は保たれている。組織学的にも、白質のびまん性脱髄とグリオシスがあり、多発性の小軟化巣がみられる。主に白質の 100 - 400 μ m の穿通動脈の内膜が線維性に肥厚し、中膜の平滑筋細胞は変性腫大し、硝子様変性、フィブリノイド変性がみられる。血管には β アミロイド蛋白は陰性であるが、本疾患の原因遺伝子である Notch3 が血管平滑筋細胞に免疫組織学的に陽性である³⁴⁾。

本症では Joutel らにより Notch3 遺伝子の変異が確認された³⁵⁾。

Notchは1回膜貫通型の糖蛋白で、リガンドと結合することでプロテアーゼの分解を受けて、核内へ移行し転写を誘導する。Notchは発生・分化の過程でneuronへの分化を調節する因子であり、Notch3遺伝子の変異がCADASILの病態を引き起こすことは興味深い。Notch遺伝子変異が何故動脈中膜の変性を引き起こすのかは明確ではないが、数々の検討がされている。

Notch3の細胞外ドメインには34個のEGF(epidermal growth factor:上皮成長因子)に類似した遺伝子構造がみられる。遺伝子変異の検索で、変異部位はこのEGF-like repeats内のcysteine残基が奇数個増えるか失うように生じていることが多い。正常人ではそのようなtypeの遺伝子多型はまれである。対にならないcysteine残基が生じることでリガンドと結合するNotch3のreceptorとしての機能に異常をきたしたり他の蛋白と反応するようになる可能性があり、細胞内へのシグナル伝達に異常が生じることが推定される。

このNotch3のシグナルが血管平滑筋の生存に重要で、ERK/MARK pathwayのシグナルに関与してapoptosisの経路を調節している可能性が報告されている³⁶⁾。また、Notch3変異をもった患者の筋および線維芽細胞を使った実験でミトコンドリア機能異常が確認されている³⁷⁾。

以上のように、Notch3の遺伝子変異は動脈平滑筋の代謝異常、変性をもたらすGOMが形成され、一方ではNotch3自身も平滑筋周囲に蓄積して動脈病変を形成していくことが推定されている。

一方で、常染色体劣性遺伝で禿頭と腰痛を伴う脳細動脈硬化性皮質下梗塞・白質脳症(CARASILまたはCARASIL plus)³⁸⁾が報告されており、今後このような症例も検討が進むと思われる。

文献

- 1) Yoshitake T, Kiyohara Y, et al. : Incidence and risk factors of vascular dementia and Alzheimer's disease in a defined elderly Japanese population: the Hisayama Study. *Neurology* 45:1161-8, 1995
- 2) Andersen K, Lolk A, et al. : Prevalence and incidence of dementia in Denmark. The Odense study. *Ugeskr Laeger* 162: 4386-4390, 2000
- 3) Hebert R, Lindsay J, et al. : Vascular dementia : incidence and risk factors in the Canadian study of health and aging. *Stroke* 31: 1487-1493, 2000
- 4) Wang W, Wu S, et al. : Prevalence of Alzheimer's disease and other dementing disorders in an urban community of Beijing, China. *Neuroepidemiology* 19: 194-200, 2000
- 5) Barba R, Martinez-Espinosa S, et al. : Poststroke dementia: clinical features and risk factors. *Stroke* 31: 1494-501, 2000
- 6) Cervilla JA, Prince M, et al. : Long-term predictors of cognitive outcome in a cohort of older people with hypertension. *Br J Psychiatry* 177: 66-71, 2000
- 7) Di Carlo A, Baldereschi M, et al.: Cognitive impairment without dementia in older people: prevalence, vascular risk factors, impact on disability. The Italian Longitudinal Study on Aging. *J Am Geriatr Soc* 48:775-782, 2000
- 8) Zhu L, Fratiglioni L, et al. : Incidence of stroke in relation to cognitive function and dementia in the Kungsholmen Project. *Neurology* 54:2103-2107, 2000
- 9) Kobayashi S, Okada K, Koide H, et al.: Subcortical Silent Brain Infarction as a Risk Factor for Clinical Stroke. *Stroke* 28:1933-1939, 1997
- 10) 小林祥泰: 無症候性脳梗塞の臨床的意義. *神経研究の進歩* 45:450-460, 2001
- 11) Ross GW, Cummings JL: Cortical and subcortical dementias - differential diagnosis-. In Eds. Emery VOB & Oxman TE, *Dementia*, Johns Hopkins Univ Press, 1994, London, p141-161
- 12) Fukuda H, Kobayashi S, Okada K, et al.: Frontal white matter lesions and dementia in lacunar infarction. *Stroke* 21: 1143-1149, 1990
- 13) Esiri MM: Which vascular lesions are of importance in vascular dementia? *Ann N Y Acad Sci* 903: 239-243, 2000
- 14) 松下正明: 皮質下性痴呆. *日本臨床* 43:1462-1467, 1985
- 15) 小林祥泰: 血管性痴呆の診断と治療. *日本医師会雑誌* 128: 795-798, 2002
- 16) 岡田和悟, 小林祥泰, 青木 耕ほか: やる気スコアを用いた脳卒中後の意欲低下の評価. *脳卒中* 20:318-323, 1998
- 17) Okada K, Kobayashi S, Yamagata S, et al.: Poststroke Apathy and Regional Cerebral Blood Flow. *Stroke* 28: 2437-2441, 1997
- 18) Bokura H, Robinson RG: Long-term cognitive impairment associated with caudate stroke. *Stroke* 28: 970-975, 1997
- 19) 小阪憲司: び慢性 Lewy 小体病. *内科* 77: 838-841, 1996
- 20) Neuropathology Group of the Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study (MRC CFAS) : Pathological correlates of late-onset dementia in a multi-centre, community-based population in England and

- Wales. *Lancet* 357 (9251) : 169-175, 2001
- 21) Snowdon D, Greiner L, Morimer J, et al.: Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer's disease: the Nun study. *JAMA* 277: 813-817, 1997
- 22) 小林祥泰: 混合性痴呆の診断と位置づけ. *Cognition & Dementia* 1: 77-79, 2002
- 23) Binswanger O: Die Abgrenzung der allgemeinen progressiven Paralyse. *Berl. Klin. Wochenschr.* 52: 1180,1894.
- 24) Tomonaga M, Yamanouchi H, Tohgi H, Kameyama M: Clinicopathologic study of progressive subcortical vascular encephalopathy (Binswanger type) in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 30: 524-9., 1982.
- 25) Caplan LR, Schoene WC: Clinical features of subcortical arteriosclerotic encephalopathy (Binswanger disease). *Neurology* 28: 1206-15., 1978.
- 26) De Reuck J, Crevits L, De Coster W, et al.: Pathogenesis of Binswanger chronic progressive subcortical encephalopathy. *Neurology* 30: 920-8., 1980.
- 27) Olszewski J: Subcortical arteriosclerotic encephalopathy; review of the literature on the so-called Binswanger's disease and presentation of two cases. *World Neurol.* 3: 359, 1962.
- 28) 石井惟友, 堂園浩一朗, 古田晶子, 西原康雄: Binswanger 病の病理. *神経内科* 33 : 344-352, 1990.
- 29) Tournier-Lasserre E, Joutel A, Melki J, et al.: Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy maps to chromosome 19q12. *Nat Genet* 3: 256-9., 1993.
- 30) Uchino M, Uyama E, Maeda Y, et al.: CADASIL: clinical analysis of CADASIL and CADASIL-like disorders in Japan. *Rinsho Shinkeigaku* 40: 1247-50., 2000.
- 31) Uyama E, Tokunaga M, Suenaga A, et al.: Arg133Cys mutation of Notch3 in two unrelated Japanese families with CADASIL. *Intern Med* 39: 732-7., 2000.
- 32) Lesnik Oberstein SA, van den Boom R, van Buchem MA, et al.: Cerebral microbleeds in CADASIL. *Neurology* 57: 1066-70., 2001.
- 33) O'Sullivan M, Jarosz JM, Martin RJ, et al.: MRI hyperintensities of the temporal lobe and external capsule in patients with CADASIL. *Neurology* 56: 628-34., 2001.
- 34) Lammie GA, Rakshi J, Rossor MN, et al.: Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) - confirmation by cerebral biopsy in 2 cases. *Clin Neuropathol* 14: 201-6., 1995.
- 35) Joutel A, Corpechot C, Ducros A, et al.: Notch3 mutations in CADASIL, a hereditary adult-onset condition causing stroke and dementia. *Nature* 383: 707-10., 1996.
- 36) Wang W, Prince CZ, Mou Y, Pollman MJ: Notch3 Signaling in Vascular Smooth Muscle Cells Induces c-FLIP Expression via ERK/MAPK Activation. Resistance to FasL-induced apoptosis. *J Biol Chem* 277: 21723-9., 2002.
- 37) de la Pena P, Bornstein B, del Hoyo P, et al.: Mitochondrial dysfunction associated with a mutation in the Notch3 gene in a CADASIL family. *Neurology* 57: 1235-8., 2001:
- 38) Yamamura T, Nishimura M, Shirabe T, Fujita M: Subcortical vascular encephalopathy in a normotensive, young adult with premature baldness and spondylitis deformans. A clinicopathological study and review of the literature. *J Neurol Sci* 78: 175-87., 1987.

〈論文・投稿を歓迎します〉

- 原稿は原則的にワープロを使用し、打ちだし
原稿3部とフロッピーディスクをお送りください。
- 筆名、所属等は必ずお書きください。
- 採否は編集委員会で決定します。
詳しくは投稿規定をご覧ください。

(株) 世論時報社出版部・医書編集室

〒154-0005 東京都世田谷区三宿 2-11-32
TEL 03-3424-9090(代) FAX 03-3424-9079

脳卒中データバンク

小林 祥 泰

島根医科大学 第三内科 (教授)

はじめに

この10数年間に欧米では evidence based medicine (EBM) の重要性が強調され、臨床的有効性を裏付けるための大規模介入研究が次々となされてきた。その成果がEBMに基づいた新しいガイドラインに取り込まれ、英国や米国において発表されている。我が国は脳卒中大国であるにもかかわらず、厚生労働省の音頭取りで、ようやく2年前から脳卒中ガイドラインの作成を行っている状況である。筆者もその作成に関与している一人であるが、実際に調査してみても脳卒中の予防、治療などの評価と標準化に必要な日本人のエビデンスがきわめて乏しいことを実感している。全国レベルの脳卒中患者データバンクを構築することが、脳卒中のEBMを確立するためのインフラとして必要であると考え、脳卒中急性期患者データベース構築研究を行った。本稿では、その概要と研究結果の一部を紹介したい。

脳卒中データバンクの必要性

英国のガイドラインは国策医療実行のためという印象もあるが、Royal College of Physicians

が2年ごとの改訂を実際のデータに基づいてきっちり行っている。2000年度版ガイドラインの検証および改訂のために、2001~2002年にかけて全国の脳卒中を扱う主要な235病院から数10例ずつの連続例について入院から6ヵ月時状態までの資料を提出させ、合計8,200例について解析している。その詳細な解析結果をもとに、2002年度版が今年の7月にRoyal College of Physiciansのホームページ上に公表されている¹⁾。次の改訂は2004年の予定と明記されている。

たとえば「発症24時間以内にCTで画像診断を行うべきである」というガイドラインの実際の遵守状況を6,700例で調査した結果が、図1のように示されている。そのkey messageとして、17%の患者は全期間を通じて一度もCTを撮っていない。ガイドラインを遵守したのは58%に過ぎないことが記載されている。このような目的のためにも、継続的に脳卒中急性期症例を蓄積していく全国的なデータバンク構築といったインフラ整備がまず必須である。このようなデータバンクができれば、以前の治療成績と新しい治療法普及後の成績を比較し相対的な有用性を検証することも可能となり、医療経済につ

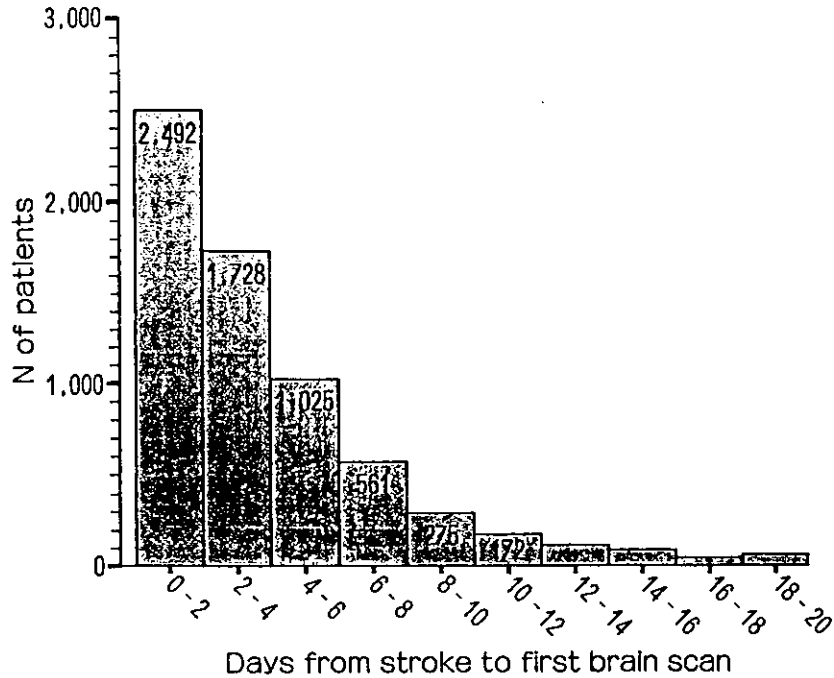


図 1. 英国脳卒中ガイドラインの検証結果 (2000/2001)

頭部CT検査の発症からの期間別実施状況のグラフ
(英国脳卒中ガイドラインホームページより引用)

いての大規模な解析に必要なデータの提供も可能である。

米国の National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) Stroke Data Bank に関与している Sacco²⁾ は、脳卒中データバンクの利点として、(1)介入試験と異なり、治療効果に対する答えは出せないが、臨床試験のデザインや実施に際して重要な情報を提供する、(2)データバンクの情報解析により、治療や結果として起こるイベントの頻度、対象症例数の算出に関する仮説を立てることが可能である、(3)臨床試験に必要なプロトコルの項目を選定し、選択基準や除外基準を決定するのに役立つ、という3点を強調している。実際に米国の NINDS Stroke Data Bank では、このような目的で多くの解析を行ってきている。しかし、NINDS のデータバンクは残念ながらその継続がすでに打ち切られている。

Moulin³⁾ は、Besancon stroke registry における CT や MRI の画像診断を入院後 2 回以上行った 1,776 例の急性期脳梗塞の解析で、発症 3 時間以内入院例は 28.3%、6 時間以内は 48.4% としている。これは山口⁴⁾ 厚生労働省研究班による 16,000 例の解析結果や、筆者ら⁵⁾ の脳卒中急性期患者データベースによる 38%、50% よりもやや低い。

我が国のデータバンク構築の現状

国際比較が重視される現在、国内の脳卒中の診断、治療に関しての評価の病院間比較もできない状況が現在の日本である。なぜできないか、それは個々の施設によって言葉が違うからである。同じ日本語でも用語を統一し、国際標準の診断基準に合わせる必要がある。さらに症候の重症度評価、画像診断の分類基準など多くの基準を統一しなければデータバンクは完成しな

表 1. 英国脳卒中ガイドラインの検証結果 (2000/2001)

Standard	Compliance with standard
There is evidence that the patient was weighed at least once during admission	49%
Assessment of Nutritional Needs is documented	78%
Pre-Stroke function is recorded (eg Barthel score)	63%
Functional level at discharge is recorded (eg Barthel score)	64%
there is evidence that the patient's mood has been assessed	52%

入院後24時間以内に実施すべきスクリーニング・機能評価の実施頻度
(英国脳卒中ガイドラインホームページより引用)

表 2. 脳卒中急性期患者データベース (JSSRS 2001) における主要項目の登録率 (n = 8,188)

項目	登録数	登録率(%)
来院時間	7,432	91
危険因子	7,402	90
Stroke scale	6,715	82
m-Rankin	7,575	93
確定診断	7,906	97

い。また、従来のように期限を限って調査用紙で集めるやり方では継続的なデータバンク構築は不可能である。この意味で筆者ら⁶⁾は、1999年から脳卒中急性期患者データベース構築研究 (Japan Standard Stroke Registry Study ; JSSRS) を開始した。当初18施設で仕様を検討し、試行を繰り返して2000年度にほぼ内容項目を固定し、2001年に version 3.0 を完成し、現在約50施設で連続症例の登録に入っている。脳卒中重症度評価は日本脳卒中学会で作成した定量的脳卒中スケール (Japan Stroke Scale ; JSS) と国際的に最もよく使用されている NIH Stroke Scale (NIHSS) を採用した。また評価の手間を省くため、JSS-NIHSS combined scale を作成し、ベッドサイドで評価したものをコンピュータ上で入力すると JSS と NIHSS に変換されて表示されるようにした。これにより複雑な JSS の計算が瞬時に可能となり、必須項目としての脳卒中スケ

ールの入力率はかなり高い。ちなみに英国のガイドライン遵守状況調査結果の一部である機能評価検査実施頻度を表 1 に、JSSRS の登録率を表 2 に示す⁹⁾。全国調査と班研究という違いはあるが、JSSRS の精度の高さが窺われる。診断分類は NINDS-Ⅲ を用い、病歴・診断画面では脳卒中既往歴や危険因子などの入力漏れがないよう必須項目として内容を選択するように設定している (図 2)。予後は国際的に最もよく使用されている modified-Rankin Scale を用いている。このデータベースは各病院のデータベースとして機能し、定期的に患者個人情報をすべて消去したデータを電子情報として事務局に送り集積する。近い内にホームページから暗号化して送信できるようになる。標準化された電子情報なので再入力する必要はなく、統計処理も容易である。2001年度までに集積した約8,000例のデータ解析による脳卒中病型別頻度では急性

診断・病歴

患者名 ID: 48-9603-3 男 70 歳

脳卒中暫定診断 **脳梗塞** 診断手引き

発症型 **急性発症** **定義** 入院時血圧 143 / 72 mmHg

主症状1 左片麻痺 基礎疾患
 主症状2 構音障害 心房細動 持続性
 主症状3
 主症状4 高血圧 なし
 糖尿病 なし
 高脂血症 高脂血症未治療
 心血管疾患 なし

脳卒中既往歴 1回 抗凝固療法等 抗血小板療法あり

入院後進行 (48時間以内) なし あり
 入院後再発 なし あり 詳細

脳卒中家族歴 (2親等以内) (必要時) 脳卒中なし 家族歴詳細

飲酒歴 腎疾患 なし
 (必要時) 飲酒換算表 g/day TIAその他 H12 :TIA

喫煙歴 喫煙あり (20-39本) 体重 56 kg
 25 本/日 45 年 喫煙指数 1125

既往歴、現病歴 本枠は必須項目

食事中に左手足の脱力出現し、茶碗を落とした。呂律も回りにくくなった。症状が進行するため、発症1時間後に救急車で来院した。

次の入力には、右のボタンでなく、下記ボタンを選択してください。

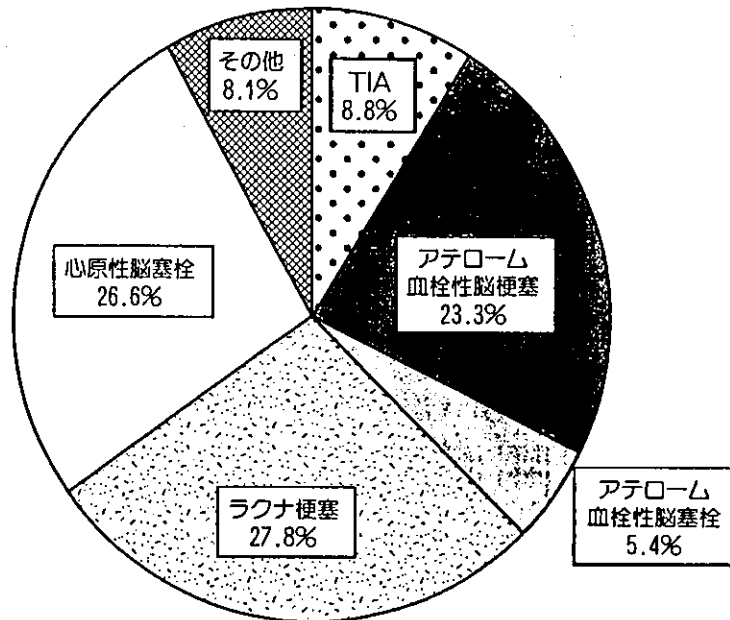
脳出血画像診断 脳梗塞画像診断 SAH入力画面 退院時入力

図2. 脳卒中急性期患者データベースの病歴・診断や危険因子、脳卒中既往歴・家族歴などの入力画面

期脳卒中救急診療の拠点病院が多いため、ラクナ梗塞よりもアテローム血栓性脳梗塞がやや多い結果となっている(図3)。急性期脳梗塞における発症から来院までの時間の分布をみると3時間以内が38%、6時間以内でほぼ半数を占めていた。

さらに病型別に血栓溶解療法を除いた急性期治療薬使用状況を分析したものが、図4である。実際にはこれらの併用が約1,000例あったが、分かりやすくするため併用例は除外して単独投与例に絞ってある。ラクナ梗塞ではオザグレルナトリウムが圧倒的に多く使用されており、ア

テローム血栓性脳梗塞ではアルガトロバンの使用頻度が高いことがよく分かる。また、脳塞栓ではヘパリン持続点滴が多いが、昨年発売された脳保護薬のエダラボンの頻度も高い。現在ではこの頻度はもっと高くなっていると考えられる。このような解析、さらにこれらの効果のスケールによる評価、併用効果などさらに詳細な解析が可能である。このようにJSSRSによって、多数例における治療効果を病型別や病期別に検証をすることが可能である。



JSSRS 2001 : 脳梗塞5,405例

図 3. 脳梗塞の病型別頻度分布 (JSSRS 2001)

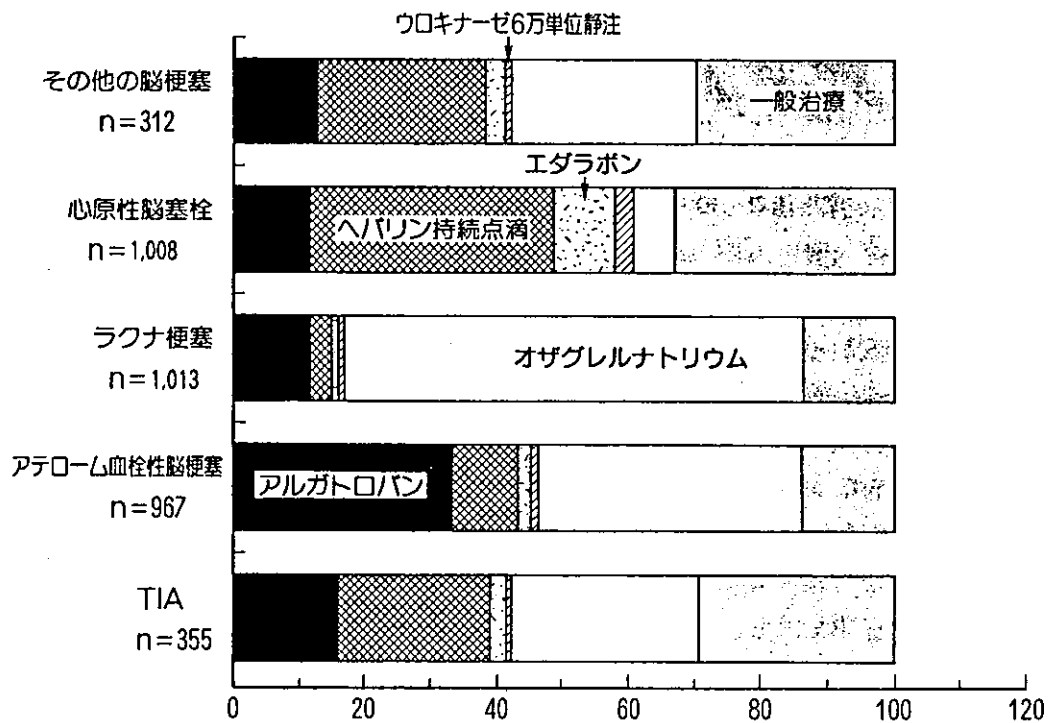


図 4. 虚血性脳卒中中の病型別にみた急性期治療薬 (単独) 使用頻度 (JSSRS 2001)

血栓溶解療法施行例, 上記薬剤併用例は除外した. グリセロールや低分子デキストラン併用などは上記薬剤の単独治療群とみなした.

日本脳卒中協会に脳卒中データバンク設置

脳卒中データバンクの目的は、脳卒中の病態、治療および予防に関して医学的見地のみならず、行政的な見地からも全国規模で脳卒中急性期医療の実態把握、治療効果に関する精度の高いデータが蓄積でき、かつ速やかに集計・解析できるようなシステムを構築することにある。

現在の調査票による断面調査では精度の高い大規模調査を行うことは不可能であり、長期にわたり継続的かつ前向きの急性期脳卒中実態調査を行うことを可能とするデータバンクは、医療レベル向上のみならず21世紀の医療行政においても必須のものである。

このシステムが行政との連携を保って全国の脳卒中を扱う主要拠点病院で定点調査的に稼働すれば、年間数万人規模の急性期脳卒中患者の実態を明らかにすることも不可能ではない。

また、我が国ではMRIなどの先進検査機器の普及率が世界のトップレベルにあり、医学的にきわめて精度の高いデータが蓄積できる。これに国際的に通用する定量評価を加えれば、国際的に最高水準の脳卒中臨床研究が可能となり、脳卒中急性期治療および二次予防に関する global standard を日本から提供することも可能と考えられる。

本システムは全国調査研究用のデータバンクとしてだけでなく、急性期脳卒中を扱う中核病院の臨床データベースとして継続的に機能する

ものであり、各施設において自らの脳卒中診療内容の正確な把握、全国標準の集計が容易となり、今後の医療情報開示、インフォームドコンセント推進に必要な資料作成に大きな威力を発揮すると考えられる。今後は学会主導のガイドライン検証研究などに役立つ、EBMのためのデータバンクとして活動を継続するため、日本脳卒中協会の中に「脳卒中データバンク」として平成14年秋から設置することが決定され、ホームページも完成している (<http://cvddb.shimane-med.ac.jp/>)。

文 献

- 1) 英国脳卒中ガイドラインホームページ：
http://www.rcplondon.ac.uk/college/ceeu/ceeu_stroke_home.htm
- 2) Sacco R L : Interactions between stroke data banks and clinical trials. *Neuroepidemiology* **13** : 275, 1994.
- 3) Moulin T, Tatu L *et al* : Role of a stroke data bank in evaluating cerebral infarction subtypes: patterns and outcome of 1,776 consecutive patients from the Besancon stroke registry. *Cerebrovasc Dis* **10** : 261, 2000.
- 4) 山口武典：脳梗塞急性期医療の実態に関する研究。健康科学総合研究事業平成12年度研究報告書，2001。
- 5) 小林祥泰：脳卒中急性期患者データベースの構築に関する研究。健康科学総合研究事業平成13年度研究報告書，2002。
- 6) 小林祥泰：脳卒中急性期患者データベースの構築に関する研究。健康科学総合研究事業平成12年度研究報告書，2001。

脳卒中後うつ

小林 祥泰

はじめに

脳卒中後のうつ状態が稀ならず認められ、リハビリテーションや社会復帰の障害になっていることは周知の事実である。従来、このようなうつ状態は片麻痺などの機能障害に対する反応性のものとして捉えられてきたが、Robinsonら¹⁾が脳卒中後うつ状態をCT上の病巣も含めて詳細に検討し、脳病変と関連した精神症状の一つであることを報告して以来注目されている。しかし、脳の器質性障害における感情障害は症状が多彩で、かつ病前性格や社会環境など

こばやし しょうたい 島根医科大学教授/第3内科

脳局所病変以外の色々な因子が関与している。さらに脳卒中後うつ状態では抑うつ症状が軽く、アパシーの要素が強いことも知られている。

脳卒中後うつ状態の頻度

Robinson²⁾がまとめた欧米における頻度は表に示す如くで、最低16%から最大72%と4倍以上の開きがあるが、平均すると34%で、わが国の平均の25%よりやや高い傾向にある。Robinsonら³⁾は急性期病院入院患者の47%にうつ状態がみられ、その内訳は大うつ病が27%、小うつ病が20%

欧米における脳卒中後うつ状態の頻度 (Robinson²⁾より改変)

報告者	報告年度	患者背景	調査例数	診断根拠	大うつ病%	小うつ病%	合計%
Folstein	1977	リハビリ病院	20	PSE & items			45
Finklestein	1982	リハビリ病院	25	Cutoff score			48
Sinyor	1986	リハビリ病院	35	Cutoff score			36
Finset	1989	リハビリ病院	42	Cutoff score			36
Eastwood	1989	リハビリ病院	87	SADS-RDC	10	40	50
Morris	1990	リハビリ病院	99	CIDI-DSM-III	14	21	35
Shubert	1992	リハビリ病院	18	DSM-III-R	28	44	72
Schwartz	1993	リハビリ病院	91	DSM-III	40		40*
Feibel	1982	外来(6ヵ月)	91	看護婦評価			26
Robinson	1982	外来(6ヵ月~10年)	103	Cutoff score			29
Collin	1987	外来	111	Cutoff score			42
Astrom	1993	外来(3ヵ月)	73	DSM-III	31	記載なし	31*
		外来(1年)	73	DSM-III	16	記載なし	16*
		外来(2年)	57	DSM-III	19	記載なし	19*
		外来(3年)	49	DSM-III	29	記載なし	29*
Castillo	1995	外来(3ヵ月)	77	PSE-DSM-III	20	13	33
		外来(6ヵ月)	80	PSE-DSM-III	21	21	42
		外来(1年)	70	PSE-DSM-III	11	16	27
		外来(2年)	67	PSE-DSM-III	18	17	35
Wade	1987	地域住民	379	Cutoff score			30
House	1991	地域住民	89	PSE-DSM-III	11	12	23
Burvill	1995	地域住民	294	PSE-DSM-III	15	8	23
Robinson	1983	急性期病院	103	PSE-DSM-III	27	20	47
Ebrahim	1987	急性期病院	149	Cutoff score			23
Fedoroff	1991	急性期病院	205	PSE-DSM-III	22	19	41
Castillo	1995	急性期病院	291	PSE-DSM-III	20	18	38
Starkstein	1992	急性期病院	80	PSE-DSM-III	16	13	29
Astrom	1993	急性期病院	80	DSM-III	25	記載なし	25*
Herrmann	1993	急性期病院	21	RDC	24	14	38
Anderson	1994	急性期病院/外来	285	HDRS cutoff	10	11	21

PSE : present state examination, SADS : schedule for affective disorders and schizophrenia, RDC : research diagnostic criteria, CIDI : composite international diagnostic interview, HDRS : Hamilton depression scale, Cutoff score : on the general health questionnaire

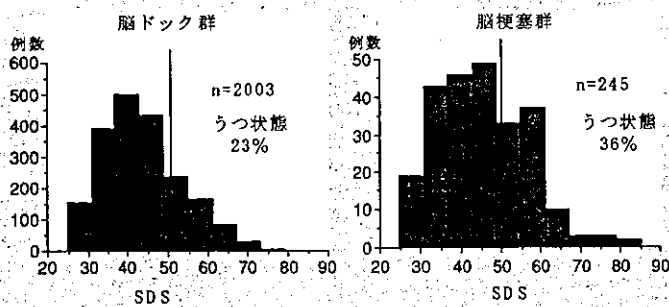


図1 島根難病研究所脳ドック健常成人群と自験脳梗塞群におけるSDSスコア(素点×5/4)得点分布ヒストグラム

であったとしている。これは地域人口での大うつ病の発症率の13%に比し明らかに高い頻度であるという。リハビリテーション病院における頻度として、Synyorら⁴⁾は軽度17%、中等度23%、重度9%としている。

評価時期について Astromら⁵⁾は発症3ヵ月では31%に認められ、1年目で16%、2年目で19%と減少するが、3年目で再び29%と増加したとしている。脳血管障害後のうつ状態の出現時期について Robinsonら⁶⁾は103例の脳血管障害患者の追跡調査を行い、大うつ病は3ヵ月後さらに6ヵ月後にも増加していたことから、発症後6ヵ月間の間にもっとも多く発症するとしている。また、Damら⁶⁾は発症後181日から360日の間の例でうつ状態が高率に見られたという。筆者らのうつ状態を認めた脳梗塞159例におけるSDS下位項目の検討では、うつ気分、身体症状、焦燥感、無力・絶望感のうち、身体症状スコアのみが発症後年数を経るにしたがって有意の低下を示していた⁷⁾。うつ状態の持続期間については、Wadeら⁸⁾が976例の多数例で追跡調査し、発症後3週目または6ヵ月後にうつ状態を示した患者のうち、半分以上は1年後もうつ状態が継続してみられたとしている。したがって、脳卒中発症後2年以内の患者にうつ状態の頻度が高いことを考慮する必要がある。

一方、わが国における脳卒中後うつ状態の頻度をまとめた伊藤⁹⁾の報告から100例以上を対象とした主要な調査結果をみると、脳卒中後うつ状態の頻度は最低15%から最大46%、平均25%である。Zungのself-rating depression scale(SDS)を用いた伊藤ら¹⁰⁾の全国の主要な国立病院における調査では、663例の脳卒中患者のうち46%がSDSスコア50以上(明らかなうつ)を呈したという結果が得られている。この調査がわが国では最大のものである。またうつ状態の経過については、長江ら¹¹⁾が発症2年目までの患者でSDSスコアが高く、5年を経過すると有意に低下すると報告している。

筆者ら¹²⁾は島根医科大学第3内科に外来通院もしくは入院した脳梗塞例で、明らかな痴呆や寝たきり状態を除いた

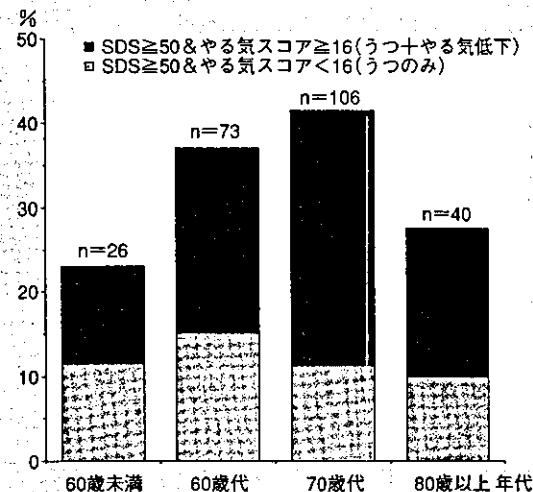


図2 脳梗塞患者自験245例における、うつ状態の頻度をアパシー合併例(塗りつぶし部分)も含めて、年代別に示したもの

245例を対象にSDSを評価し、うつ状態の頻度を検討した。まず、SDS素点の分布を島根難病研究所脳ドックを受診した健常者群と脳梗塞群で比較してみたのが図1である。SDSスコアは素点に5/4を乗じて算出するが、このスコアが50以上(素点で40以上)であればうつ状態とみなされる。SDSによるうつ状態の頻度は、脳ドックで23%に比して脳梗塞では36%と明らかに高率であり、高点数例の頻度も高かった。しかし、健常者でも潜在性うつ状態のような軽度なものは、かなりの頻度に存在することにも留意する必要がある。さらに、脳梗塞群におけるうつ状態の頻度を年代別に比較してみた。ここでは後述するアパシーの要素も含めて評価している。すなわち、図2に示すように、SDSスコアが50以上でやる気スコアが16未満すなわちうつ主体群と、それにやる気スコア16以上のやる気低下(アパシー)合併群を加えてうつ状態の頻度としている。図をみるとわかるように、70歳代までは加齢と共にうつ状態の頻度が増加しているのに、なぜか80歳代では急に減少している。

脳卒中後うつ状態とアパシー

前述したように、脳卒中後うつ状態とみなされているものの中に、アパシーが主体のものが含まれているので、一見うつ状態様に見える、機序が異なるものもあることを念頭において区別する必要がある。Starksteinら¹³⁾は80例の発症10日以内の急性期脳卒中患者で、apathy scaleを用いて、アパシーとうつ状態の有無を検討し、9例(10%)がアパシーを呈し、9例(10%)がアパシーとうつ状態を合併しており、18例(22.5%)がアパシーを呈さずにうつ状態を呈