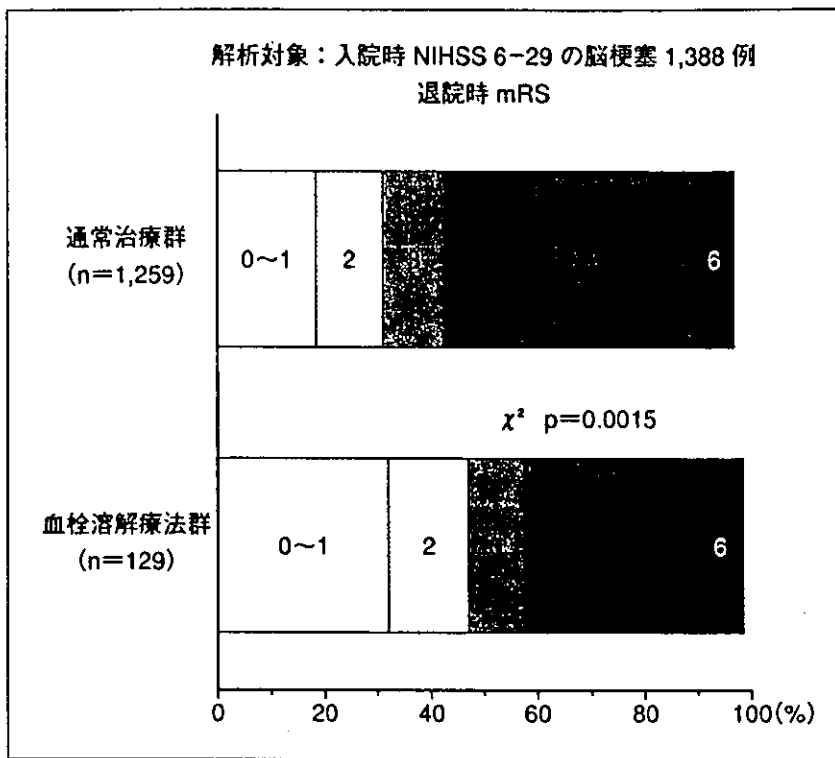


図5 脳梗塞急性期患者（入院時重症度 NIHSS 6-29）における血栓溶解療法（rt-PA 静注・動注，UK 動注・大量静注）の効果を通常治療群と比較したもの（JSSRS 2001）



略語：巻末の「今月の略語」参照

ばくだいなものになる。しかもこの中には、rt-PA 投与やウロキナーゼ大量投与をされた症例が約 15% も含まれている。そこで、これらの血栓溶解療法の効果を非血栓溶解療法群と比較してみた。その結果、図5のように mRS 0～1 のほぼ全快率が非投与群よりも 14% 増加し、mRS 4 以上の重症群が 15% 減少し有意差を認めた。この結果は年齢、性、入院時 NIHSS を調整した多変量解析でも確認された。すなわち、現在臨床試験が進行中でもある rt-PA は、中等症群において日本人でもやはり有効であることが JSSRS で示された³⁾。

ブレイン アタックとしての脳梗塞治療

ブレイン アタックとは、発症 3 時間以内の可及的速やかな血栓溶解療法が行われることを前提とした言葉である。どんなに早く来

院しても、この治療なくしては治療効果は運任せである。米国では血栓溶解療法の適応例を増やすべく、ブレイン アタック連合を形成し、脳卒中センター化促進や診断治療の標準化を進める一方で、市民はもちろん、かかりつけ医、救急隊への啓蒙キャンペーンを大々的に行っている。それでも rt-PA 投与率は 20% 以下と言われている。我が国ではいまだ脳梗塞に対する rt-PA の保険適応は認められていないが、JSSRS の集計によると、前述した血栓溶解療法は治療法の記載のある脳梗塞 5,874 例中 226 例 (3.9%) に施行されており、発症 3 時間以内で中等症の 665 例に限ると 15.5% の例で施行されていた。その結果は前述したとおりで、明らかに有効である。筆者らは、ウロキナーゼ 30～42 万単位単回静注だけでなく、医の倫理委員会承認を受けて研究医療費で rt-PA に

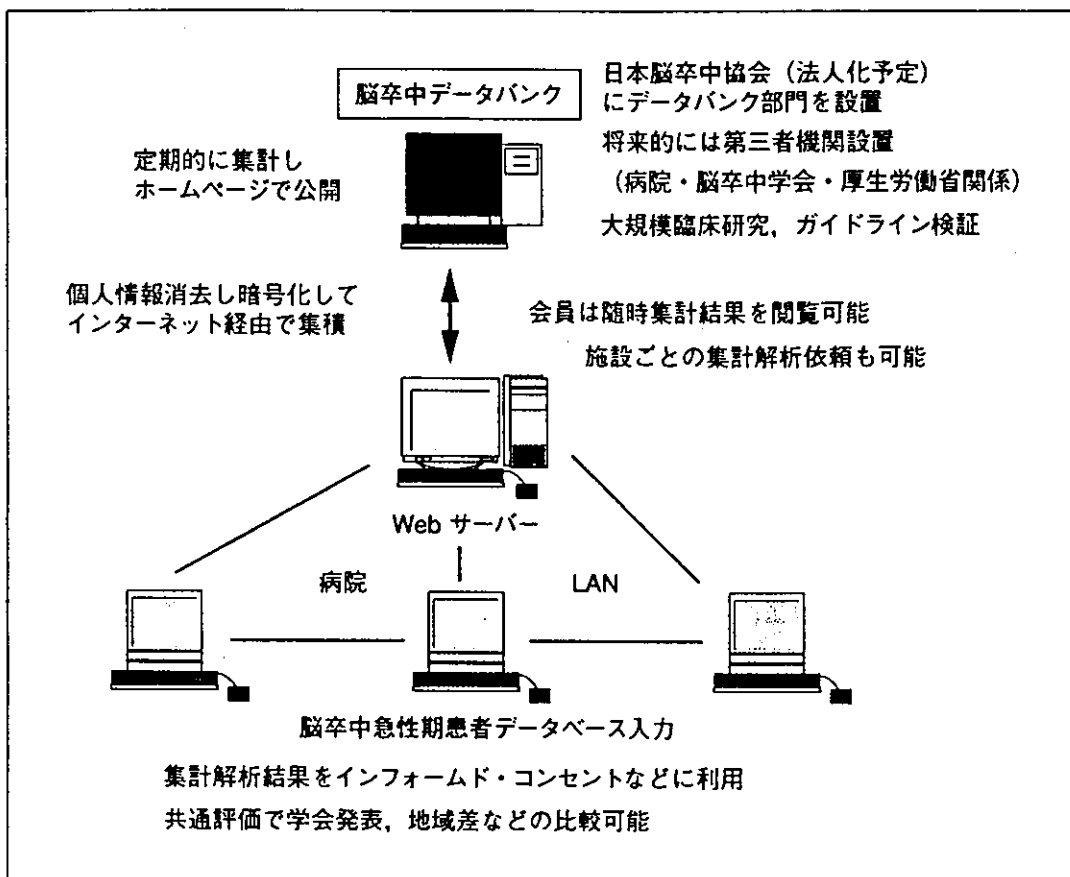
よる血栓溶解療法を積極的に行っている。適応さえ誤らなければ、若年者だけでなくかなりの高齢者でも、有効例が多いという印象を持っている。実際に劇的な改善例を目の当たりにすると、超急性期血栓溶解療法が近い将来の脳梗塞治療の中心になるであろうことを実感する。もちろん診断を誤って不適切な例に投与すれば脳出血で悪化する両刃の剣であることは事実であるが、米国の試験などで危険因子が十分に検討されているので、それをしっかり認識して対応すればまず心配はない⁷⁾。今後 rt-PA が保険適応になっても、マニュアル違反をしないことが安全性を維持するために肝心であり、血栓溶解療法については、やはり脳卒中救急になれた専門医が超急性期治療に当たる脳卒中センター方式が望ましい。この意味からも Stroke Care Unit の充実が望まれる。これはいわゆる ICU のような脳卒中重症室を意味するものではない。設備の整った病室といったハードよりも、脳卒中を専門とする内科医、外科医、看護師、リハビリテーション担当者、画像診断などの検査技師などがチームを組んでガイドラインにのっとった医療を行うという、ソフトを重視した概念である。超急性期の積極治療から、合併症予防、早期リハビリテーションまでセットになったスムーズな専門的治療は、脳卒中の予後を有意に改善することが立証されている⁸⁾。

将来展望

脳卒中急性期医療は日進月歩である。最も近い将来の治療の展望は rt-PA による血栓溶解療法、そして抗酸化薬であるエダラボンの先行投与による rt-PA 療法の therapeutic window の拡大および再開通後の脳浮腫の抑制である。この rt-PA 自体も、すでにさらに強力な第3世代へと進化している。その先には現在臨床試験中の抗酸化薬をはじめ、ア

ストロサイトに作用する脳保護薬など、幾つかの脳保護薬に分類される治療薬が開発中である。今後の脳梗塞治療において革命を起こしそうなものと言え、神経幹細胞などによる再生医療であろう。まだ動物実験段階ではあるが、脳梗塞モデルで運動麻痺や学習障害が改善したという報告も次々と出ている。ヒトに応用するには今しばらく時間がかかりそうではあるが、自己の骨髄中の幹細胞を用いる方法が確立されれば倫理上の問題や拒絶反応などの問題がなくなり、飛躍的な進歩を遂げる可能性がある。そのときに初めて、脳卒中医療は ① 予防医学（戦争抑止）、② 超急性期医療（水際作戦）、③ 再生医療（修復作戦）の3本柱がそろって、治せる病気になると期待している。その日のためにも、日本における全国的な大規模脳卒中急性期患者データベースを構築し、リアルタイムで脳卒中の実態が把握でき、治療効果などが分析できるシステムを作り上げる必要がある。脳卒中学会などが主導して作成する治療ガイドラインも、このデータベースで検証していく必要がある。また、新しい治療のエビデンスを作成してガイドラインに取り入れていくことも可能である。欧米の大規模臨床研究のデータばかり参考にしないで、そろそろ日本独自のエビデンスによるガイドライン作成に向けて準備を始めるべき時が来ている。4年前から厚生科学研究費補助金で作成してきた脳卒中急性期患者データベースも最終版が完成し、2001年度から、北海道から沖縄までの脳卒中センター病院を中心とする44施設で連続例の登録を行い、延べ8,000例以上のデータを集積している。その結果は、前述したように脳卒中急性期治療の実態把握や臨床試験の予測に極めて有用である。2002年度から日本脳卒中協会の脳卒中データベース部門として症例登録を継続している。今後もさらに症例の蓄積を続け、脳卒中診療のEBMを推進

図6 日本脳卒中協会脳卒中データベース模式図



していく予定である（図6）。2002年の12月に脳卒中データベースのホームページを作成したので、研究内容など脳卒中データベースに関心のある方はホームページを参照していただきたい。参加申し込みも可能である。
 (URL: <http://cvddb.shimane-med.ac.jp/>)

文 献

- 1) 小林祥泰: 脳卒中急性期患者データベース構築に関する研究. 平成13年度厚生科学研究費補助金. 21世紀型医療開拓推進研究事業 平成13年度研究報告書. 2002.
- 2) Takahashi K, et al: The differences of clinical parameters between small multiple ischemic lesions and single lesion detected by diffusion-

- weighted MRI. *Acta Neurol Scand* 106: 24-29, 2002.
- 3) The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group: Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 333 (24): 1581-1587, 1995.
- 4) Wardlaw JM, et al: Thrombolysis for acute ischaemic stroke (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 1999.
- 5) Evans A, et al: Randomized controlled study of stroke unit care versus stroke team care in different stroke subtypes. *Stroke* 33: 449-455, 2002.
- 6) 小林祥泰: 日本における Brain attack の現状と将来の予測. *脳神経* 41: 1049-1051, 2001.

■学会セミナー

脳卒中における高次脳機能障害

小林祥泰

要旨：脳卒中における高次脳機能障害で最も頻度が高いのは失語症で、筆者らの脳卒中急性期患者データベースの集計では脳梗塞の14%を占めていた。神経心理学の中で失語症は最も重要なテーマではあるが、日本も高齢社会になり、痴呆が重要な社会問題となってきた。その中で脳血管性痴呆における前頭葉機能障害が注目され、高次脳機能面でのアルツハイマー病との相違が明らかにされてきた。また、「脳卒中後うつ病」という疾患カテゴリーが提唱され、脳卒中により器質的うつ病が生じることが明らかにされた。このように脳卒中における高次脳機能障害では、いわゆる皮質症状だけでなく、感情や実行機能障害など見逃されやすいが社会生活に不可欠な高次脳機能の重要性を認識する必要がある。

神経心理学 19 ; 35-40, 2003

Key words : 脳卒中, うつ状態, やる気低下, 前頭葉機能, Wisconsin Card Sorting Test
Stroke, depression, apathy, frontal function, Wisconsin Card Sorting Test

脳卒中における高次脳機能障害の頻度

脳卒中における高次脳機能障害で最も頻度が高いのは優位半球障害による失語症である。失語症の発症数については日本失語症学会で定期的に調査をしているが、母集団の例数は把握できないので正確な頻度は分からない。そこで筆者らの脳卒中急性期患者データベース構築研究班 (JSSRS)¹⁾ のデータから脳梗塞患者に占める頻度を集計してみた。JSSRSは全国の脳卒中中核病院の急性期患者を連続的にコンピューター登録し、日本の脳卒中の実態把握、通常行われている治療効果の解析等を通じて Evidence based Medicine (EBM) に役立つデータを継続的に作り出していこうという研究である。2000年から2001年に登録された7,784例の病型別頻度をみると脳梗塞が78.4%, 脳出血が15.3%, くも膜下出血が6.3%であった。このうち、高度の意識障害を除いて、症状記載のあった脳梗塞4,313例について皮質症状の頻度を検討した。その結果、やはり失語症が全体の

14%と最も多く、半側無視は4%と失語症の3分の1以下で半盲と同程度であった。このデータベースでは半側無視はNIH Stroke ScaleやJapan Stroke Scaleに評価項目として含まれているので見落としは少ないと思われるが、意識障害から回復した時点でどこまできちんと評価されているかは疑問である。また半側無視は軽快しやすいので退院時評価ではすでにはっきりしなくなっている可能性もある。一方、失語症は日常会話で分かるので見落とす率は低い。したがって本当にこれだけの差があるかどうかは検討を要する。半側無視以外の失認や種々の失行の頻度は極めて低い。いずれにせよ失語症が急性期脳梗塞全体の14%を占めていることは重要である。

脳卒中における高次脳機能障害の特徴

脳卒中患者では障害部位に応じて、失語症、半側無視や失認、失行などの皮質症状が出現するが、これらについてはすでによく知られていることなので今回は省略する。

Higher brain function in stroke patients

島根医科大学第3内科, Shotai Kobayashi : Department of Internal Medicine III, Shimane Medical University
(別刷請求先: 〒693-8501 島根県出雲市塩冶町 89-1 島根医科大学第3内科 小林祥泰)

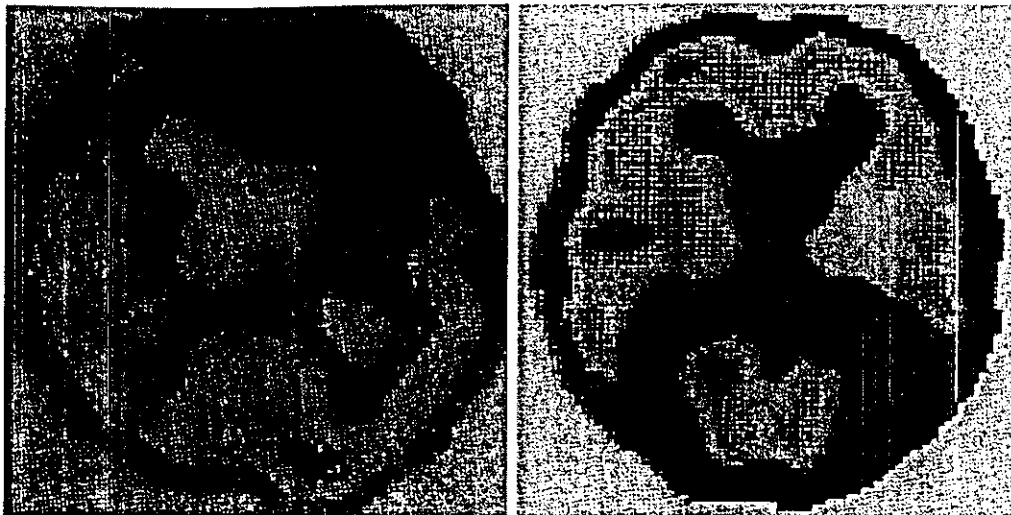


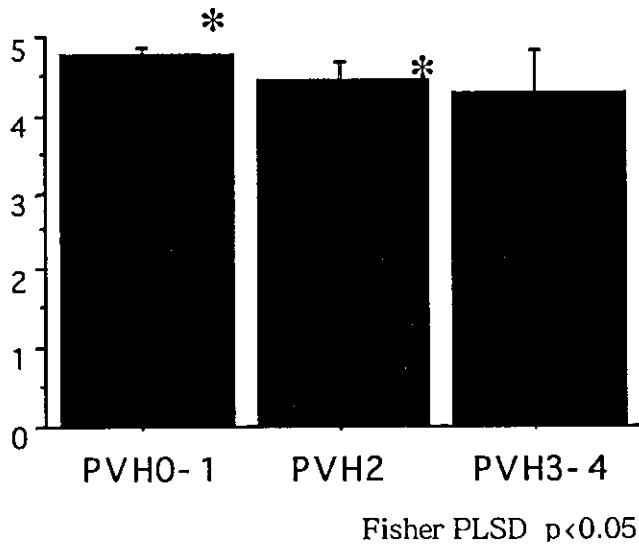
図1 脳血管性痴呆とアルツハイマー型痴呆の典型例における脳血流分布の相違
前者では前頭葉連合野中心に、後者では側頭—頭頂—後頭葉連合野中心に低下することを示す。したがって脳血管性痴呆では前頭葉機能検査が重要である。

高齢社会になり重要な社会問題となっている痴呆症の二大原因は脳血管性痴呆とアルツハイマー病である。これらは同じ痴呆症でも高次機能障害のパターンは大きく異なっている。DSM IIIまでの痴呆の定義はアルツハイマー病に偏りすぎており、記憶障害と失語などの皮質症状を重視しすぎていた。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。すなわち脳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²⁾。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方が全く異なる。すなわち脳血管障害では皮質病変は血管支配領域に限局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限局するものが多く、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。したがって脳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。脳血管性痴呆の脳血流パターンの特徴は前頭葉血流低下であり、側頭—頭頂—後頭葉低下パターンのアルツハイマー型痴呆とは対照的である(図1)。すなわち、まず前頭知性(将来への展望・計画、自分の行動・感情のコントロール、判断力・決断力、他人の心の理解、知性を束ねる自我、人間性等)が低下してくるのが特徴である。前頭知性はIQには直接関与しないとされている。

臨床に役立つ前頭葉機能検査

前頭前野機能は大脳後半部が主として認知、記憶に関与しているのに比し、これらの情報を統合



多変量分散分析結果

	自由度	F値	P値	ラムダ	検出力
PVH群	2	3.129	0.0444	6.258	0.594
年齢	1	6.737	0.0097	6.737	0.743
PVH×年齢	2	3.258	0.0391	6.515	0.613
残差	653				

図2 島根難病研究所脳ドックにおける白質障害 (PVH) の程度別にみた WCST-KFS の達成カテゴリー数 (CA) 年齢を考慮した多変量分散分析でも有意差を認め、脳ドックで検出されるような白質病変においても WCST-KFS は感度がよいことを示している。

して判断し実行する高度なもので、人間が人間たる所以の最高次機能である。しかし、神経心理学的検査では実際の生活で使っている高度な機能は検査不能であり、その機能の基本となる working memory や認知的柔軟性、概念形成、カテゴリーセット変換、フィードバックの利用、抽象的思考、プランニング、習慣的行為や認知の適切な抑制、マルチタスク機能、保続などをみるものである。国際的ではないが我が国で最も普及している「かなひろいテスト」³⁾ は主として working memory とマルチタスク機能を見るものである。この他 Trail making test やロンドンの塔、迷路など多くの検査があるが一般にはあまり普及していない。Stroop test は比較的簡便であるが種類が多く標準化されていないので比較するのが困難である。一方、Wisconsin Card Sorting Test

(WCST) は前頭前野機能検査のカテゴリー分類検査の代表格かつ国際標準であり、多くの賦活研究が行われ、PET⁴⁾ や機能的 MRI⁵⁾ により前頭葉背外側部の賦活が確認されている。機能的 MRI による研究では前頭前野中部と背外側部 (Brodmann 44, 45, 46) が両側性に賦活されるが右半球の方が優位であるとされている⁶⁾。筆者らは JSSRS の中で検査標準化の一環として WCST の慶應短縮版⁶⁾ をコンピューター化した WCST-慶應-F-S version (WCST-KFS) を作成し実用化した⁷⁾。これは従来手間がかかりすぎて敬遠されていた本検査を手軽なルーチン検査に変身させ全国に普及している。これにより前頭葉機能を専門家でなくても同じ評価で比較できる意義は大きい。

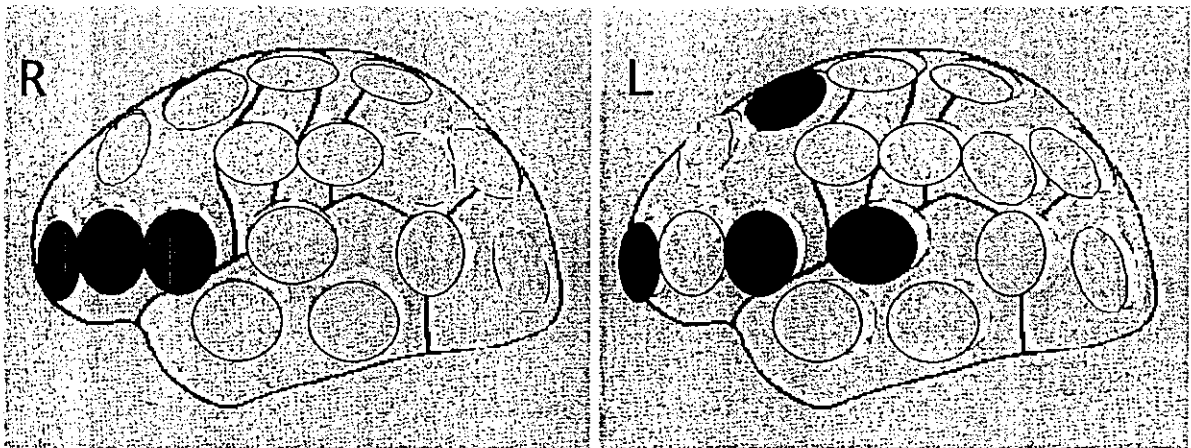


図3 脳血管障害46例(平均69.8歳)におけるやる気あり群とやる気低下群の局所脳血流の差の模式図(やる気スコア16以上を意欲低下) 黒丸はやる気低下群で有意に低下していた部位を示す($p < 0.05$). やる気低下は前頭葉血流低下と関連することを示している。



図4 73歳女性。本態性振戦で受診。通常の家生活に支障なし。SDS44, やる気スコア20と軽度のうつ状態とやる気低下を認め、長谷川式簡易知能評価スケールも20と軽度低下, さらに語想起(し)3, かなひろい正答数16, WCST-KFS: CA0, PEN 31, DMS 3(所要時間14分)と前頭葉機能の低下を認めた。MRI(左)で左前頭葉皮質下に潜在性梗塞を認め、SPECT(右)で同部の血流低下を認めた。

脳ドックにおける潜在性白質障害と認知機能

前頭葉機能検査は脳卒中後の痴呆がないか比較的軽い時期に脳血管性痴呆への進展を予測するのに有用な可能性がある。すなわち、画像診断で明らかな白質障害や多発梗塞があり、記憶障害が軽

度なのに前頭葉機能が低下していれば脳血管性痴呆の初期と診断でき、予防的治療が可能となる。脳血管性痴呆は進行抑制が可能なので出来るだけ早く発見することが重要である。超早期発見の機会としては脳ドックがある。筆者らは脳ドックにおいてMRI上の白質障害や無症候性脳梗塞の認

知機能への潜在的な影響を最も鋭敏に検出する検査法を見出すためにいくつかの検査を比較してみた。比較したのは筆者らの島根難病研究所脳ドックで実施している岡部式簡易知的評価尺度⁷⁾(記憶を主とする言語性知能), Kohs's Block Design Test (動作生知能), かなひろいテスト(前頭葉機能検査)そしてWCST-KFSである。このような認知機能検査を比較する際に最も重要なのは年齢を考慮することである。これらの検査はすべて加齢により成績が低下することが分かっている。したがってどの検査も白質病変(ここでは脳室周囲高信号域: PVH)の程度が強くなるにつれて成績が有意に低下する。しかし、年齢を加えて多変量分散分析を行うとWCST-KFS以外の検査はすべて有意差がなくなり、WCST-KFSのみが白質障害の影響を検出することが示された(図2)。無症候性脳梗塞についても同様に検討したが、多変量解析ではすべて有意差なく、従来の報告通り無症候性脳梗塞よりも白質障害が認知機能に影響を与えていることが確認された。すなわち、白質障害がある程度以上の例では年齢補正をしても前頭葉機能が潜在性に低下している可能性が示唆された。

脳血管性痴呆におけるうつ状態と apathy

脳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脳血管性痴呆を比較した成績では、後者で明らかなうつ状態が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⁸⁾の検討でも脳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Zungのself-rating Depression Scale (SDS)スコアよりも

apathyの指標であるやる気スコア(Starksteinらの短縮版を元に作成した島根医科大学第3内科版)^{9) 10)}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。Bokuraら¹¹⁾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。実際に脳血管障害46例(平均69.8歳)を対象にやる気あり群とやる気低下群に分けて局所脳血流の差を比較してみたところ、図3のようにやる気低下群では前頭葉血流低下が明らかで、やる気と前頭葉の関係が証明された¹⁰⁾。

ここで脳血管性痴呆に進展する可能性のあるごく早期例を図4に呈示する。症例は73歳女性、本態性振戦で受診しMRIで左前頭葉皮質下に潜在性梗塞を認めた例である。SPECTで同部の血流低下を認めた。軽度のうつ状態とやる気低下を認め、WCST-KFSで明らかな前頭葉機能の低下を認めた。このように通常見逃されている軽度なうつ状態、やる気低下を含む前頭葉機能低下を早期に発見し対処することは脳血管性痴呆への進行抑制に有用である。

注) WCST-慶應-F-S version (WCST-KFS) は、脳卒中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
URLは<http://cvddb.shimane-med.ac.jp/>

文 献

- 1) 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
- 2) 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
- 3) 金子満雄: 痴呆早期診断のためのスクリーニングテスト。老年期痴呆 5: 41-48, 1991
- 4) Berman KF, Ostrem JL, Randolph C et al: Physiological activation of a cortical network during performance of the Wisconsin card sorting test: a positron emission tomography study. Neuropsychologia 33: 1027-1046, 1995
- 5) Mentzel HJ, Gaser C, Volz HP et al: Cognitive

- stimulation with the Wisconsin Card Sorting Test : functional MR imaging at 1.5 T. *Radiology* 207 : 399-404, 1998
- 6) 加藤元一郎：前頭葉損傷における概念の形成と変換について。一新修正 Wisconsin card sorting test を用いた研究— 慶應医学 65 : 861-885, 1988
- 7) 小林祥泰, 山口修平, 木谷光博ら：正常老人における岡部式簡易知的評価尺度の有用性について。神経心理学 3 : 67-72, 1987
- 8) 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
- 9) 岡田和悟, 小林祥泰, 青木 耕ら：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
- 10) Okada K, Kobayashi S, Yamagata S et al : Post-stroke Apathy and Regional Cerebral Blood Flow. *Stroke* 28 : 2437-2441, 1997
- 11) Bokura H, Robinson RG : Long-term cognitive impairment associated with caudate stroke. *Stroke* 28 : 970-975, 1997

Higher brain function in stroke patients

Shotai Kobayashi

Department of Internal Medicine III, Shimane Medical University

Aphasia is the most common cortical symptom in stroke patients. The incidence of aphasia was 14% of 4,313 acute brain infarction patients who was registered by Japan Standard Stroke Registration Study (JSSRS). Aphasia is important research theme but dementia becomes big social problem now. Frontal dysfunction is

characteristic in vascular dementia in contrast to Alzheimer's disease. Recently, a new category "vascular depression" was presented, and it should be one of the organic depression. In higher brain function disorders of stroke patients, it should be considered emotion and executive function that is important in social life.

(*Japanese Journal of Neuropsychology* 19 ; 35-40, 2003)

2. Vascular depression の疫学

小林 祥泰*

Robinson¹⁾の報告をきっかけに脳卒中後うつ状態が注目されてからすでに20年になるが、最近では潜在性脳血管障害も含めた血管性うつ状態 (vascular depression) という概念が普及してきている。しかし、この定義には曖昧な点もあり、血管性うつ状態の疫学までは至っていない状況である。また、脳卒中後うつ状態にはアパシーの要素が強いことも知られている。ここでは脳卒中後うつ状態を中心に疫学的データをレビューすると共に、筆者らのアパシーも含めたデータを加えて、述べてみたい。

I. 日本における脳卒中後うつ状態の頻度

脳卒中後のうつ状態は家庭復帰や社会復帰を遅らせ、患者のQOL (quality of life) を低下させる重要な要因である。その頻度については我が国でも20数年前から報告があるが、調査対象となる脳卒中患者集団の背景因子によりその頻度が大きく異なることはすでに指摘されている。脳卒中後うつ状態の頻度をまとめた伊藤²⁾の報告から、100例以上を対象とした我が国の主要な調査結果を表1に示す。表に示すように脳卒中後うつ状態の頻度は最低15%から最大46%、平均25%であった。この他に、脳卒中後遺症に対する脳代謝改善薬の第Ⅲ相臨床試験の対象におけるうつ状態の頻度をまとめた伊藤³⁾の報告では、7345例中抑うつは65.3%の高率にみられ、自発性低下の78.6%に次いで

高率であったとしている。しかし、これらの対象例は自発性低下等の何らかの精神症状を有することが選択条件で選ばれた症例であり、うつ状態の頻度が高いのは当然の結果である。また、同じ臨床試験でも精神症状を標的とせず、自発性低下を選択条件に加えなかった脳循環改善薬の第Ⅲ相試験対象者643例では、抑うつは39.3%と一般の脳卒中患者における頻度に近くなることを指摘している。ただし、この当時の臨床試験では抑うつ度スケールは使用されておらず、医師の印象で軽度、中等度、重度という大まかな分類で評価されていたので、Zungのself-rating depression scale (SDS) やHamiltonのdepression rating scale (HDRS) 等のスケールを用いた他の評価に比べ精度に問題がある可能性は否定できない。SDSを用いた伊藤³⁾の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スコアが50以上を呈したという結果が得

* Shotai Kobayashi 島根医科大学第3内科教授

表1 日本における脳卒中後うつ状態の頻度

報告者	報告年度	調査例数	頻度%
雨宮	1975	100	15%
長谷川	1977	109	15%
平井	1979	107	20%
菊本	1990	118	21%
伊藤・長江	1990/1992	663	46%
平井ら	1994	396	34%
佐藤ら	1995	318	23%

(文献2より引用改変)

表2 欧米における脳卒中後うつ状態の頻度

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	Cut-off score			48
Sinyor	1986	リハビリ病院	35	Cut-off score			36
Finset	1989	リハビリ病院	42	Cut-off 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カ月)	91	看護師評価			26
Robinson	1982	外来(6カ月-10年)	103	Cut-off score			29
Collin	1987	外来	111	Cut-off score			42
Astrom	1993	外来(3カ月)	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カ月)	77	PSE-DSM-III	20	13	33
		外来(6カ月)	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	Cut-off 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	Cut-off 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 cut-off	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 rating scale, Cut-off score: on the general health questionnaire

(文献5より引用改変)

られている。この調査が我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¹⁾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。

II. 欧米におけ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2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%で我が国の平均よりやや高い傾向にある。Robinsonら²⁾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%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 Sinyorら³⁾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⁴⁾は発症3カ月では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⁵⁾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カ月後さらに6カ月後にも増加していたことから発症後6カ月間の間にもっとも多く発症している。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みられたとしている。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¹⁰⁾。うつ状態の持続期間については Wadeら¹¹⁾が976例の多数例で追跡調査し、発症後3週目または6カ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。

これらの報告をみると、ばらつきはあるが一般的には地域住民すなわち家庭復帰例で最も低く、次いで外来通院患者すなわち家庭復帰例、急性期病院入院例、リハビリテーション病院すなわち長期入院例の順に高率となっていく傾向がある。脳卒中後うつ状態は必ずしも運動麻痺の重症度や ADL (activity of daily living) の低さに比例するものではないが、家庭復帰例では ADL が比較的良好であると共に、家庭に戻ったことで患者自身の QOL が長期入院例よりも高くなっていることが関係している可能性がある。

III. 高齢者大うつ病患者における潜在性脳梗塞の頻度

最近の画像診断の進歩により、明らかな脳卒中発作

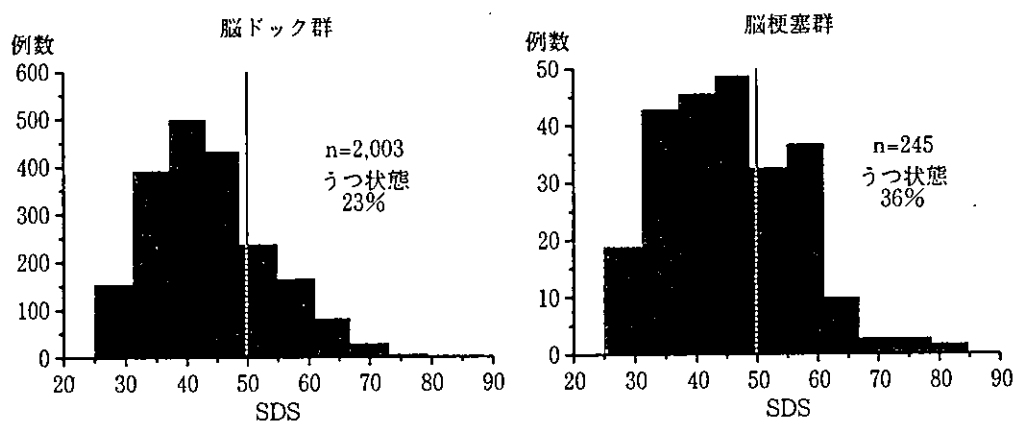


図1 脳ドック受診健常成人群と脳梗塞群における SDS スコア得点分布ヒストグラム
脳ドック受診健常成人群でも23%に軽度の潜在性うつ状態がみられたが、脳梗塞群では36%と明らかに高率であった。

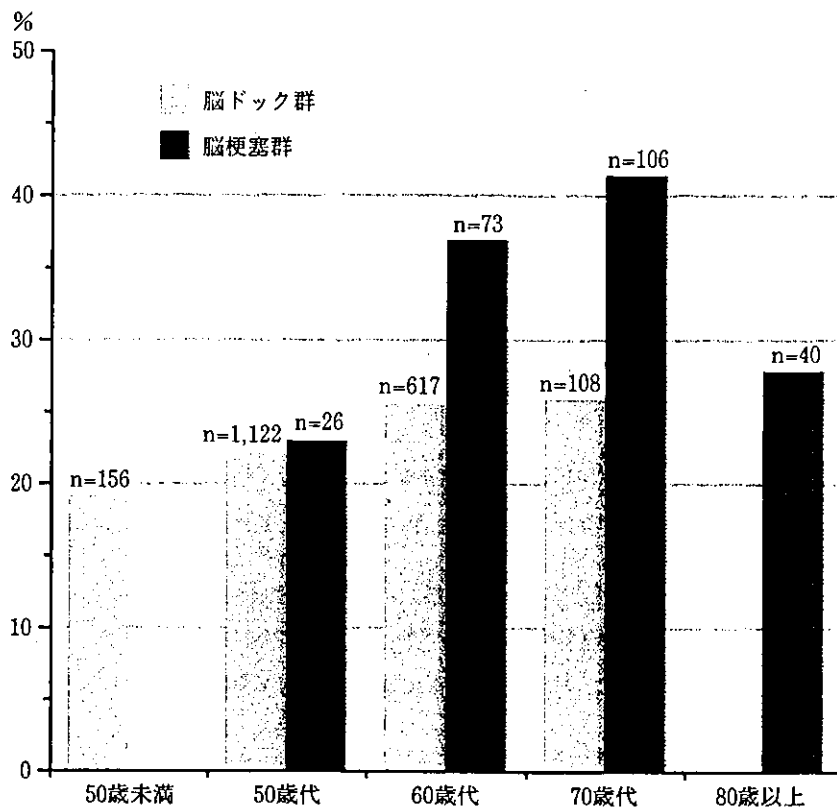


図2 脳ドック受診健常成人群と脳梗塞患者群におけるうつ状態の頻度〔SDS スコア(素点×5/4)が50以上〕の年代別頻度

脳梗塞群では50歳未満がなく、脳ドック群では80歳以上がないため、この年代では比較できず。

を認める脳卒中後うつ状態だけでなく、MRI (magnetic resonance imaging) 上の潜在性脳梗塞も含めた MRI-defined vascular depression¹³⁾ という概念も登場した。これらを含めたものが症候性うつ状態としての血管性うつ状態 (vascular depression)¹³⁾ である。その根拠を提供したのが Fujikawa ら¹⁴⁾ の1993年の報告である。精神科を受診した大うつ病の患者のMRIを評価し、発症年代とMRI検査時の年代により4つの群に分けて潜在性脳梗塞の頻度を検討している(ここで無症候性脳梗塞と言わないのはこれらの病変がうつ状態と因果関係があると考えられているからである)。その結果、若年発症で初老期患者31例(平均56.7歳)では潜在性脳梗塞の頻度は22.6%であったが、初老期発症で初老期患者70例(平均58歳)では51.4%、初老期発症老年期患者41例(67.6歳)では65.9%と増加し、老年期発症老年期患者63例(72.8歳)では

93.7%にも及んだと報告している。筆者らの島根難病研究所脳ドックにおける健常成人の無症候性脳梗塞の頻度は50代で17%、60代で21%であったので、それに比して初老期以降発症例では明らかに高率である。この結果から少なくとも初老期発症の大うつ病の半数は器質的うつ病の可能性が強いことを強調している。

IV. 脳梗塞患者および脳ドックにおけるうつ状態の頻度

島根医科大学第3内科に入院もしくは通院中の亜急性期-慢性期脳梗塞患者245例を対象にSDSを評価し、SDSスコア(素点×5/4)が50以上の例をうつ状態とみなして、うつ状態の比率を検討した。寝たきり状態や中等度以上の痴呆は除外している。脳ドック受診者においても同様にSDSで評価した。脳ドック受診者の中から脳卒中既往がなく認知機能正常で社会生活

が正常な健常人 2003 名を対象とした。まず、SDS スコアの分布を両群で比較してみると、図 1 のように脳ドック群でも SDS50 以上が 23% にみられたが、脳梗塞群では 36% とさらに高率であった。脳ドック受診健常成人では予想以上にうつ状態の頻度が高かったが、これは SDS の cut-off point のみで評価したもので軽度な潜在性うつ状態と考えられる。これを年代別に比較してみたのが図 2 である。脳ドック群では SDS スコアに加齢による変化は殆ど認められない。一方、脳梗塞群では加齢と共に SDS スコアが高くなっていくが、80 歳代になると逆に低下した。この低下の要因は次に示すアパシーの年代別頻度と合わせて考察してみたい。さらに、無症候性脳梗塞の有無および脳室周囲高信号域を主とする中等度以上の白質病変の有無でも分類してうつ状態の頻度を比較してみたが、年齢を加味した多変量解析ではいずれも有意差がなくなり、健常成人において無症候性脳血管障害が潜在性うつ状態に関係するという結果は得られなかった。

V. 脳卒中後うつ状態とアパシーの頻度

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（やる気低下）が主体のものが含まれているので、一見うつ状態様にも見えても機序が異なるものもあることを念頭に置いて区別する必要がある。Starkstein ら¹⁵⁾ 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 例が（10%）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していたとしている。すなわち、うつ状態とアパシーはお互いに独立して存在するが、大うつ病ではアパシーの頻度が増加することが示されたとしている。

また、アパシーと関連する因子として加齢、認知機能障害、ADL 不良、内包後脚病変をあげている。筆者ら¹⁰⁾の脳梗塞患者 245 例におけるうつ状態とやる気低下の頻度を図 3 に示す。この対象群は Xe133 吸入法による脳血流を測定した際に SDS や認知機能等を評価した例であるので、高度な仮性球麻痺や運動障害例は含まれていない。うつ状態は Zung の自己記入式抑

うつ度スケール(SDS)を用いて評価した。また、やる気低下(アパシー)は Starkstein ら¹⁶⁾の apathy scale を翻訳改変した「やる気スコア」(島根医科大学第 3 内科版)^{17),18)}を用いて判定した。その結果、うつ状態のみは 10%、うつとやる気低下合併が 24%、やる気低下のみが 26.5%であった(図 3)。すなわち、脳血管障害では軽度なものも含めると 34%にうつ状態がみられるが、純粋なうつ状態というよりもむしろやる気低下の要素が大きい症例が多くを占めていることが分かる。筆者らの結果は Starkstein ら¹⁵⁾とは逆にうつ状態のみよりもアパシーのみの頻度の方が高くなっていた。この相違は、彼らの調査対象が入院中の急性期患者(入院 10 日以内)で筆者らが外来を含む慢性期患者を主として対象としたこと、うつ状態の評価法が彼らは精神科医の専門的な問診によっているのに比し、筆者らは SDS による cut-off point のみで行っていることなどから生じた可能性が考えられるが、今後の検討が必要である。今後、DSM-IV による大うつ病分類も含めた詳細な解析により、この点を明らかにしていく必要があると考えている。

これをさらに脳ドック受診健常成人と比較してやる気スコア得点分布のヒストグラムで示したのが図 4 で

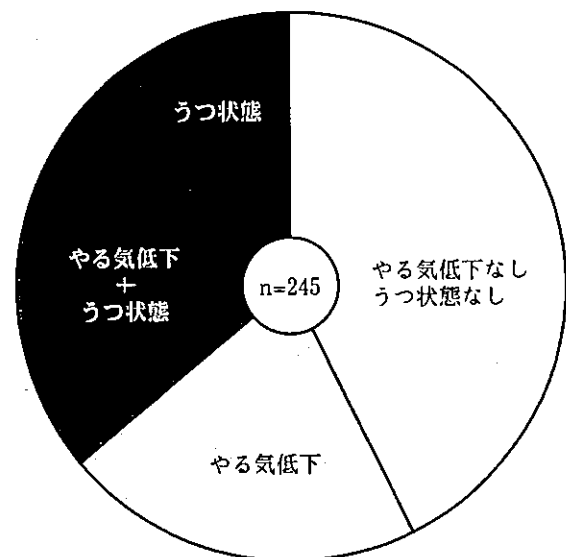


図 3 脳梗塞患者におけるうつ状態とやる気低下の頻度 (島根医科大学第 3 内科)
うつ状態は SDS スコア(素点×5/4)が 50 以上、やる気低下はやる気スコア 16 以上の cut-off point で分類。

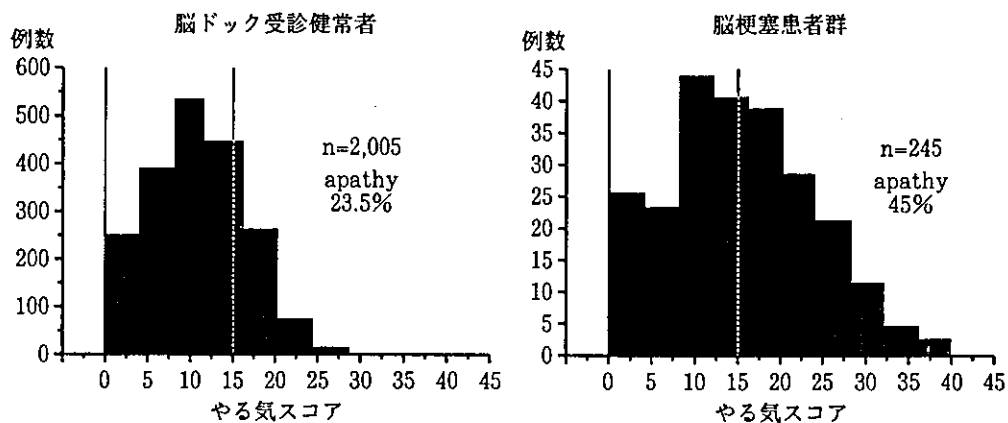


図4 脳ドック受診健常成人群と脳梗塞群におけるやる気スコア得点分布ヒストグラム
やる気スコア16以上がやる気低下(アパシー)とみなされる。

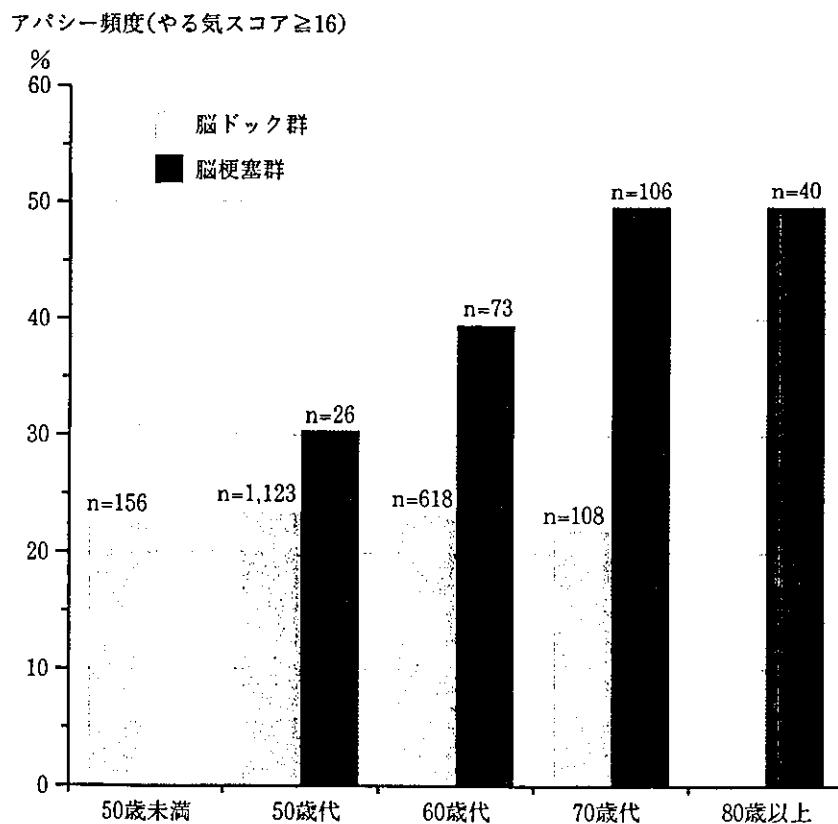


図5 脳ドック健常成人群と脳梗塞患者群におけるアパシー(やる気スコア16以上)の年代別頻度

脳梗塞群では50歳未満がなく、脳ドック群では80歳以上がないため、この年代では比較できず。

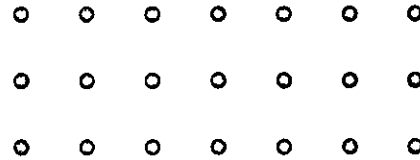
ある。脳ドックの健常成人でも軽度なアパシーは23.5%にみられたが、脳梗塞患者では45%と明らかに高率であった。なかでも20点以上の明らかなアパシーは脳ドック群では7.2%に過ぎなかったが、脳梗塞群では29.4%と高頻度にみられた。さらにアパシーの頻度を年代別に脳ドック群と脳梗塞群で比較してみると、図5のごとく、加齢と共に増加する傾向を認められた。さきほど脳梗塞群でうつ状態の頻度が80歳代で低下することを示したが、高齢ではうつよりもアパシーの要素が強くなっていくためにそのような結果になったものと思われる。また、筆者らがこのやる気スコアを用いて検討した結果では、認知機能との相関がSDSよりも強く、認知機能にかなりの影響を与えていることが示唆されている¹⁹⁾。Kuzisら²⁰⁾の研究でも前頭葉機能関連の認知機能はうつ状態よりもアパシーと相関することが明らかにされており、血管性痴呆の早期発見に簡便なやる気スコアが役立つ可能性も考えられる。今後、血管性うつ状態の疫学調査に当たってはうつ状態だけでなく、アパシーの評価も含めて行うべきことを強調したい。

文 献

- 1) Robinson RG, Price TR : Post-stroke depressive disorders : a follow-up study of 103 patients. *Stroke* 13 : 635-641, 1982
- 2) 伊藤栄一:内科における脳血管性うつ状態の頻度. 小林祥泰編著:脳血管性うつ状態の病態と診療. メディカルビュー社, 東京, 2001, pp33-46
- 3) 伊藤栄一, 長江雄二:脳卒中による運動障害の機能回復における阻害因子としての精神症候に関する研究—脳卒中後のうつ状態と不眠について—厚生省「精神・神経疾患研究委託費」元指—5 中枢神経病変による運動障害の回復促進に関する臨床的研究. 平成3年度研究報告集 : 85-96, 1992
- 4) 長江雄二, 伊藤栄一:脳卒中後のうつ状態の疫学および診断, 治療について. *日獨医報* 36 : 323-335, 1991
- 5) Robinson RG : Prevalence of depressive disorders. Robinson RG Eds: *The clinical neuropsychiatry of stroke*. Cambridge University Press, 1998, pp53-59
- 6) Robinson RG, Starr LB, Lipsey JR, et al : A two-year longitudinal study of post-stroke mood disorders : dynamic changes in associated variables over the first six months of follow-up. *Stroke* 15 : 510-517, 1984
- 7) Sinyor D, amato P, Kaloupek P : Post-stroke depression : relationships to functional impairment, coping strategies, and rehabilitation outcome. *Stroke* 17 : 1102-1107, 1986
- 8) Astrom M, Adolfsson R, Asplund K : Major depression in stroke patients : a 3-year longitudinal study. *Stroke* 24 : 976-982, 1993
- 9) Dam H, Pedersen HE, Ahlgren P : Depression among patients with stroke. *Acta Psychiatr Scand* 80 : 118-124, 1989
- 10) 小林祥泰:脳血管性うつ状態とやる気低下 (apathy). *臨床の歩* 48 : 14-24, 2001
- 11) Wade DT, Legh-Smith J, Hewer RA : Depressed mood after stroke : A community study of its frequency. *British J Psychiatry* 151 : 200-205, 1987
- 12) Krishnan KR, Hays JC, Blazer DG : MRI-defined vascular depression. *Am J Psychiatry* 154 : 497-501, 1997
- 13) Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, et al : Clinically defined vascular depression. *Am J Psychiatry* 154 (4) : 562-565, 1997
- 14) Fujikawa T, Yamawaki S, Touhouda Y : Incidence of silent cerebral infarction in patients with major depression. *Stroke* 24 : 1631-1634, 1993
- 15) Starkstein SE, Fedoroff JP, Price TR, Leiguarda R, Robinson RG : Apathy following cerebrovascular lesions. *Stroke* 24 : 625-630, 1993
- 16) Starkstein SE, Mayberg HS, Preziosi TJ, et al : Reliability, validity, and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 4 : 134-139, 1992
- 17) 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
- 18) Okada K, Kobayashi S, Yamagata S, et al : Post-stroke apathy and regional cerebral blood flow. *Stroke* 28 (12) : 2437-2441, 1997
- 19) 小林祥泰 : 無症候性脳血管病変と痴呆. *臨床と研究* 79 : 32-35, 2002
- 20) Kuzis G, Sabe L, Tiberti C, et al : Neuropsychological correlates of apathy and depression in patients with dementia. *Neurology* 52 : 1403-1407, 1999

脳ドックにおける高次脳機能検査

小林祥泰 島根医科大学第三内科（神経・血液・膠原病内科）教授



I

島根難病研究所脳ドックにおける高次脳機能検査に関する試行錯誤

最近、人間ドックでも脳ドックを併設する施設が増加している。脳の検査としてはMRI, MR-angiography (MRA), 頸部超音波検査など脳の形態学的異常をみるものが大半で高次脳機能検査を取り入れている所は少ない。これは潜在性高次脳機能低下を検出するための被験者にストレスの少ない簡単な検査法が普及していないためと思われる。筆者らは1982年から地域高齢者脳検診を開始し、3年毎に社会環境や構成の異なる4つの集団を追跡してきた。さらに1988年から脳ドックを島根難病研究所において開設し、MRIやMRAなどだけでなく、客観的脳機能検査として事象関連電位 (P300), 局所脳血流検査 (Xe133 吸入法) を行うと同時に、1990年から言語性認知機能 (岡部式簡易知的評価尺度), 動作性認知機能 (Kohs' Block Design Test) などの認知機能および抑うつ度も判定するため Zung's self-rating Depression Scale (SDS) も併用してきた。しかし、大脳白質障害による潜在性認知機能障害検出には前頭葉機能検査が有用であることが報告されたため、1994年から語想起やかなひろいテストを加え、さらに1999年からは筆者らが厚生科学研究事業で開発した Wisconsin card

sorting test 慶應-F-S version (WCST-KFS) (パソコン版) (図1) を実施している。また、前頭葉機能と関係する「やる気スコア」(Starkstein ら¹⁾による Apathy scale 島根医大版²⁾も追加した。事象関連電位は当初、被験者にストレスのない客観的認知機能検査と位置づけたが、実際に検査してみると多数例で正常加齢を検討するためには有用であったが、脳ドックレベルでの個人個人の認知機能の指標にはならないことが判明し2001年で中止した。脳血流についても同様であり、集団毎の比較や経年変化では有用なデータが得られたが無症候性脳梗塞などによる低下は軽度で、またばらつきも多く個人

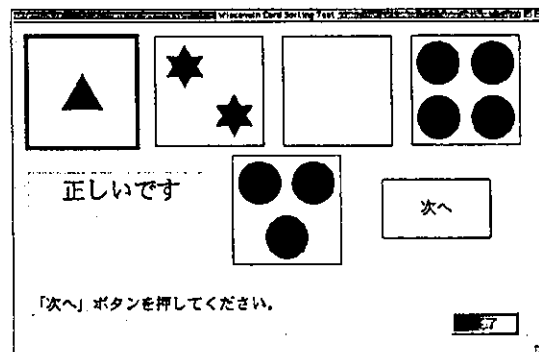


図1 パソコン版 WCST-KFS version の検査画面
 色と形と数のカテゴリーを選択していく検査 (詳細はホームページを参照)

の脳機能の評価には適していないためこれも 2001 年で中止した。脳ドックにおける大脳高次機能の検査は標準化が困難なため試行錯誤を続けてきたが、

最近採用した WCST-KFS は感度・特異度が高い可能性があり、前頭葉機能検査として脳ドックで標準使用に耐えるものではないかと考えている。

II 脳ドックに適した高次脳機能検査と心理検査

筆者らの経験からは脳ドックに必要な検査はアルツハイマー病の初期とされる mild cognitive impairment (MCI) 早期発見のための記憶検査と血管性痴呆の超早期所見である潜在性前頭葉機能低下を検出する前頭葉機能検査の 2 つであると考えている。脳ドックを受診する人は基本的には認知機能が正常な方が大半であるが、アルツハイマー病初期のスクリーニングには難易度の高い検査は不要でむしろ長谷川式簡易知能評価スケール (HDS-R) やミニメンタルスケール (MMSE) の方が有用である。なぜなら難易度が高くなると加齢や教育歴、職業などの影響が大きくなり判定が困難になるからである。また、被験者および検者にストレスを与える検査は避けるべきである。家族や本人の訴えがあり、スクリーニングで異常があれば精査をするのが望ましい。前頭葉機能検査については WCST-KFS が無症候性脳血管障害の影響を検出する上で有用であり、かつゲーム感覚でできるため被験者にもストレスがない。検者の負担が少ないのもメリットである。筆者らが無症候性脳血管障害の有無と各種認知機能検査を検討した結果、WCST-KFS が年齢を加えた多変量解析でも有意に無症候性白質障害の程度に関連していた (図 2)。一方、かなひろいテストや Kohs テストは加齢などの影響が大きく病変の有無とは関連しなかった。

心理検査としては潜在性のうつ状態をみる SDS と軽度のアパシーを検出するやる気スコアが有用

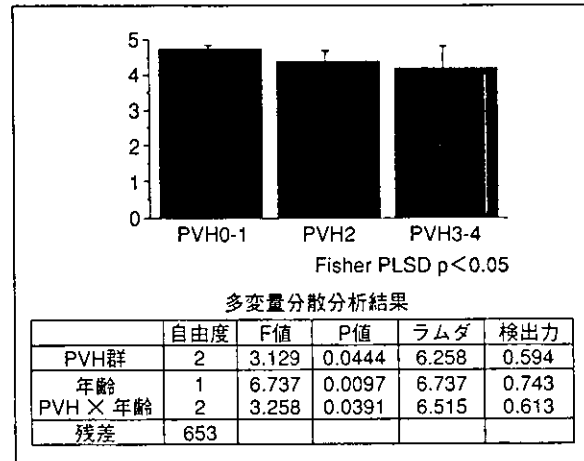


図2 脳ドック受診健常者における、脳室周囲高信号域 (PVH) の程度で評価した無症候性白質病変と WCST-KFS カテゴリー達成数に関する多変量分散分析結果。白質病変が高度になると年齢を考慮してもカテゴリー達成数が有意に低下することを示す。

かつ簡便である。いずれも自己記入式なのでドックには適している。SDS が素点で 40 以上はうつ状態と評価されるが、このような例では脳病変とくに未破裂脳動脈瘤などの説明は慎重にする必要がある。また、やる気スコアは前頭前野血流と関係すること³⁾や WCST との相関が証明されており、血管性 MCI の検出の補助に有用である。

WCST-KFS version およびやる気スコアは筆者らの脳卒中データバンクホームページ (<http://cvddb.shimane-med.ac.jp/>) から無償でダウンロード可能であるので、是非利用して頂きたい。正常値などについては文献⁴⁾を参照されたい。

(参考文献)

- 1) Starkstein SE, Mayberg HS, Preziosi TJ, et al. : Reliability, validity, and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease. J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 4 : 134-139, 1992.
- 2) 岡田和悟, 小林祥泰, 齊木 耕, 他 : 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.
- 3) Okada K, Kobayashi S, Yamagata S, et al. : Post-stroke apathy and regional cerebral blood flow. Stroke, 28 : 2437-2441, 1997.
- 4) 小林祥泰 : パソコンを利用した検査法. 神経心理学, 18 : 188-193, 2002.

特集

心血管危険因子の進展

無症候性脳血管障害

小林祥泰

島根医科大学第3内科

◇ 心血管疾患の危険因子としての無症候性脳血管障害について、島根難病研究所脳ドックの長期予後調査の結果からまとめてみた。最も多い無症候性脳梗塞では脳卒中の発症リスクは無症候性脳梗塞なし群に比べ7倍、明らかな白質病変で8倍にも達し、高血圧にくらべはるかに高いリスクであった。これら両者を含む無症候性脳血管障害は脳梗塞のみならず脳出血のハイリスクとして予防医学上きわめて重要である。高血圧と脳卒中家族歴を有する無症候性脳梗塞群では脳卒中発症率が群を抜いて高率となるので、このようなハイレベル危険群では高血圧の厳重な管理が必要である。◇

はじめに

無症候性脳血管障害は脳卒中初発例にもかなりの頻度で見られることで注目され¹⁾、1990年のNINDS(National Institute of Neurological Disorders and Stroke)の分類にも加えられた²⁾。さらに1997年、われわれ³⁾は脳ドックでの前向き調査で脳卒中のハイリスク群であることを明らかにした。最近のロツテルダムスキャン研究⁴⁾でも高齢者において無症候性脳血管障害が有意な脳梗塞のリスクであることが報告されている。本稿では古典的な危険因子以外の心血管疾患の危険因子としての無症候性脳血管障害について、われわれの島根難病研究所脳ドックの最新データを中心に述べてみたい。脳血管狭窄・閉塞などの無症候性脳血管病変については、脳ドックでは有意な狭窄の頻度が低く十分な解析ができないため文献的記述にとどめ、無症候性脳血管障害を中心に述べる。

KEY WORD

無症候性脳血管障害、脳梗塞、脳出血、脳ドック、MRI

1. 無症候性脳血管障害と脳卒中発症に関するオーストリア脳卒中予防研究

無症候性脳梗塞・白質病変が脳卒中発症の危険因子であることを前向き研究で検討した報告は、いまのところきわめて少ない。オーストリア脳卒中予防研究(ロツテルダムスキャン研究)では60~90歳の地域住民668人についてMRIによる平均3.4年間の追跡調査をおこなない、無症候性脳梗塞を有する例では2回目のMRIで新たな脳梗塞(無症候性脳梗塞81例、症候性12例)の出現率が有意に高い(オッズ比2.9)ことを報告した⁵⁾。さらに、同研究において平均4.2年の追跡で症候性脳卒中発症との関係を検討し、無症候性脳梗塞を有する群で脳梗塞発症のオッズ比が3.9(95% CI: 2.3-6.8)、高度な脳室周囲高信号域(PVH)を有する群でオッズ比4.7(2.0-11.2)、皮質下の白質高信号病変を有する群でオッズ比3.6(1.4-9.2)と有意に高く、無症候性脳梗塞と高度な白質病変はお互いに独立した脳卒中の重要な危険因子であると結論している⁶⁾。しかし、ロツテルダムスキャン研究ではいまのところ脳出血は発症していないので、脳梗塞の危険因子として位置づけられている。

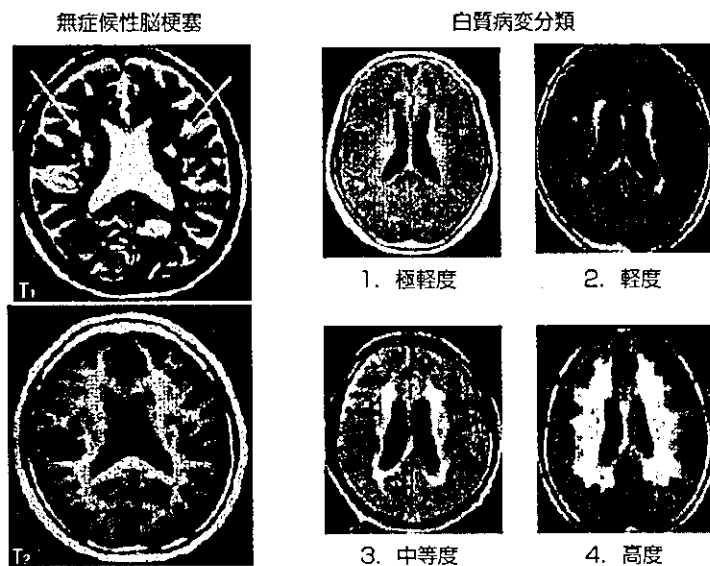


図 1. MRI 上の無症候性脳梗塞と脳室周囲高信号域 (PVH) を中心とした白質病変の分類 (1 度から 4 度)
(小林祥泰, 2001⁷⁾より引用)

2. 島根難病研究所脳ドック研究

われわれ⁶⁾は 1988 年にわが国で初めての MRI による脳ドックを開設し、1992 年から毎年追跡調査をおこなってきた。脳ドック受診健常者 933 人の 1995 年度追跡調査成績では、無症候性脳梗塞 (図 1) を有する群では脳卒中の年間発症率は 2.8% と、無症候性脳梗塞を有さない群の 0.28% にくらべ有意に高率であった。無症候性脳梗塞なし群に対するオッズ比は 7.4 (2.70-20.26) であった⁹⁾。ちなみに脳卒中の発症率は一般人口の 0.1~0.2%/年と推測されているので、無症候性脳梗塞群ではその 10 倍程度リスクと推測される。この時点では脳室周囲高信号域 (PVH) などに代表される白質病変 (図 1) は有意な脳卒中発症の危険因子には至らなかった。しかし、1,522 人を対象とした 1998 年度調査⁷⁾では無症候性脳梗塞の脳卒中発症に対するオッズ比は 8.8 (4.75-16.37) で 1995 年度調査⁹⁾よりもやや高くなったが、前回有意でなかった白質病変 (PVH 3 度以上) のオッズ比が 10.6 (5.04-22.34) と最も高くなった (表 1)。この結果は無症候性脳梗塞だけでなく、虚血性機序によると思われる中等度以上の白質病変も脳卒中発症の重要な危険因子であることを示しており、脳卒中発症の危険因子としては無症候性

表 1. 脳卒中発症に対する有意な危険因子のオッズ比

項目	オッズ比	95%信頼区間	p 値
PVH 3 度以上	10.615	5.04-22.34	<0.0001
無症候性脳梗塞	8.819	4.75-16.37	<0.0001
高血圧	4.151	2.24-7.7	<0.0001
年齢 60 歳以上	4.012	2.08-7.73	<0.0001
脳卒中家族歴	2.973	1.46-6.06	0.0027
眼底 KW 2 以上	2.204	1.00-4.85	0.0493

(小林祥泰, 2001⁷⁾より引用)

脳血管障害全体を考える必要があることを示唆している。さらに 2,721 人を対象とした最新の 2002 年度調査の結果を現在解析中であるが、図 2 に示す Kaplan-Meier 生存分析結果でも明らかなように、やはり無症候性脳梗塞の脳卒中発症に対するオッズ比は 7.23 と高いことが確認された (表 2)。また、白質病変のオッズ比は 8.47 と最も高く、1998 年度調査の結果を裏づける成績であった。ロッテルダムスキャン研究の結果を比較するとわれわれの成績では無症候性脳血管障害のオッズ比が 2 倍以上であるが、これはわれわれの追跡調査期間が最長 14 年と長いことが関係していると考えられる。しかし、われわれのデータでは脳出血が 20% にみられることから、基盤になる動脈硬化のタイプに違いがある可能性も否定できない。いずれにせよ、他の古典的危険因子のオッズ比