

厚生労働科学研究費補助金

長寿科学総合研究事業

ICD-10 分類に準拠した脳血管性痴呆の診断手順に関する研究

平成 17 年度最終研究報告書

主任研究者 長田 乾

秋田県立脳血管研究センター神経内科学研究部

平成 18 (2006) 年 3 月

# 目 次

	項数
I. 総括研究報告書	
厚生労働科学研究費補助金 長寿科学総合研究事業	1
ICD-10 分類に準拠した脳血管性痴呆の診断手順に関する研究 (H16-長寿-006) 秋田県立脳血管研究センター神経内科学研究部 主任研究者 長田乾	
II. 分担研究報告書	
脳血管性痴呆と脳血管性パーキンソニズムの関係 秋田県立脳血管研究センター神経内科学研究部 前田哲也、長田乾	31
脳血管性痴呆の歩行障害と摂食・嚥下障害 秋田県立リハビリテーション・精神医療センター リハビリテーション科 横山絵里子	36
脳血管性痴呆、アルツハイマー病の痴呆と血清ビタミン濃度、ホモシステイン値 秋田大学医学部神経運動器学講座精神科学分野 清水徹男、菅原純哉	43
老年期痴呆の超高磁場 MRI 岩手医科大学神経内科 高橋智、寺山靖夫	46
SSRI による Vascular Depression の治療-事象関連電位による評価- 獨協医科大学神経内科 門脇太郎、平田幸一、加治芳明、田中秀明、穂積昭則、 新井美緒、小林由佳、岡安美紀生	48
大脳白質病変の危険因子についての検討 東北大学大学院 医学系研究科 先進漢方治療医学 富田尚希、荒井啓行	49
もの忘れ外来における vascular cognitive impairment (VCI) の臨床的特徴 金沢大学大学院医学系研究科脳老化・神経病態学 野崎 一郎、山田 正仁、 篠原もえ子、佐村木美晴、柳瀬大亮、小野賢二郎、駒井清暢	50
皮質下梗塞における遂行機能と前頭前野背外側の脳血流 東京医科大学内科学第三講座 長谷川明、内海裕也	54
国立長寿医療センターにおける脳血管性痴呆の診断 国立長寿医療センター外来診療部 <sup>1</sup> 、アルツハイマー型痴呆科 <sup>2</sup> 鷲見幸彦 <sup>1</sup> 、武田章敬 <sup>2</sup>	64

Lomerizine による CADASIL 患者治療の試み	66
京都府立医科大学神経病態制御学 水野敏樹, 近藤正樹, 永金義成, 徳田隆彦, 中川正法	
血管性危険因子からみたアルツハイマー病の病態	67
成田記念病院神経内科 <sup>1</sup> , 言語療法室 <sup>2</sup> 川畑信也 <sup>1</sup> , 大城さくら <sup>2</sup> , 彦坂しのぶ <sup>2</sup> , 田中あゆみ <sup>2</sup>	
脳血管性痴呆の局所脳血流とMRI所見—多発性脳梗塞との比較—	68
兵庫医科大学総合診療内科学 <sup>1</sup> , 内科学神経・SCU科 <sup>2</sup> 立花久大 <sup>1</sup> , 津田健吉 <sup>2</sup>	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	73
IV. 研究成果の刊行物・別冊	
秋田県立脳血管研究センター神経内科学研究部	77
秋田県立リハビリテーション・精神医療センター リハビリテーション科	129
岩手医科大学神経内科	167
獨協医科大学神経内科	192
金沢大学大学院医学系研究科脳老化・神経病態学	213
国立長寿医療センター神経内科	312
成田記念病院神経内科	354
京都府立医科大学脳血管系老化研究センター神経内科	373
兵庫医科大学総合診療内科学	395

## 総括研究

厚生労働科学研究費補助金長寿科学総合研究事業

ICD-10 分類に準拠した脳血管性痴呆の診断手順に関する研究 (H16-長寿-006)

主任研究者 長田乾

秋田県立脳血管研究センター神経内科学研究部

### 研究目的

脳血管性痴呆(認知症)は、極めて臨床的な概念で、脳血管障害の様々な臨床病型を基盤とするために、その臨床像も多様である。また遺伝子解析や脳脊髄液の解析などから診断することが困難で、画像診断や脳循環代謝測定においてもアルツハイマー病のような特徴的画像所見を示さないことから、脳血管性痴呆の診断は、主治医の臨床的印象に委ねられている点是否めない。また、現在鑑別診断の拠り処とされている既存の診断基準は作成されてから10年以上経過し、画像診断が診断基準に含まれないものあり、アルツハイマー病との鑑別診断が困難な場合も多々あることから診断基準の見直しが望まれている。

一方、脳血管性痴呆は、その成因から常にアルツハイマー病と対照的な存在として扱われ、わが国ではとくに脳血管障害の発症が多いことから、アルツハイマー病に比べて脳血管性痴呆の割合が多いと考えられてきたが、最近の疫学的研究ではわが国においてもアルツハイマー病の有病率が脳血管性痴呆を上回ることが示されている。従来考え方では、アルツハイマー病と脳血管性痴呆は、痴呆疾患になかで両極に存在し、臨床診断はアルツハイマー病かあるいは脳血管性痴呆かという二者択一に迫られることから、脳卒中の既往や画像診断で脳血管障害が検出される場合には自動的に脳血管性痴呆と診断される傾向にある点が問題視さ

れるに至った。さらに、臨床像の解析から、アルツハイマー病が脳血管障害と共通の危険因子を有することも明らかにされ、アルツハイマー病と脳血管障害が重ね合わさる病態の存在も受け容れられるようになり、脳血管性痴呆の疾病概念に変化が生じている。

一般には、脳血管性痴呆は、脳卒中の二次予防により病状の進行を抑制あるいは改善することも可能な所謂「治療可能な痴呆症」として認識されているが、脳血管性痴呆の臨床診断が不確実な状況では、適切な治療へと導くことも困難となる。そこで、脳血管性痴呆の病態を明らかにして、鑑別診断をより確実にすることは、治療可能な痴呆症を早期に診断して、適切な治療へ導くうえできわめて重要と考えられる。

本研究では脳血管性痴呆やアルツハイマー病の診療や研究の最先端に在る施設を連携して、臨床医が如何なる臨床像に対して脳血管性痴呆と診断しているかを調査して、その背景にある病態を明らかにするとともに、脳血管性痴呆に係わる医療手順を整理することを目的とする。今回の研究成果は、脳血管性痴呆の診断をより確実にする上で有用な情報を提供するとともに、日常臨床の場において有効な診断手順を早い時期に選択して、早期診断に結びつけることが可能になるものと期待される。脳血管性痴呆の正確な診断は、治療法の確立につながり、さらには老人の「生活の質」を向上し、健康寿命の延長にも益すると考えられる。

## 研究組織

	氏名	所属機関	役職
主任研究者	長田 乾	秋田県立脳血管研究センター神経内科学研究部	部長
分担研究者	横山絵里子	秋田県立リハビリテーション精神医療センター リハビリテーション科	科長
分担研究者	清水徹男	秋田大学医学部神経運動器学講座精神科学分野 精神医学	教授
分担研究者	寺山靖夫	岩手医科大学神経内科	教授
分担研究者	平田幸一	獨協医科大学神経内科	主任教授
分担研究者	荒井啓行	東北大学大学院医学系研究科先進漢方治療医学 (ツムラ)寄附講座	教授
分担研究者	山田正仁	金沢大学大学院医学系研究科脳医科学専攻 脳病態医学講座脳老化神経病態学 (神経内科)	教授
分担研究者	内海裕也	東京医科大学第三内科(神経内科)	助教授
分担研究者	鷺見幸彦	国立長寿医療センター病院外来診療部(神経内科)	部長
分担研究者	水野敏樹	京都府立医科大学神経病態制御学 (神経内科)	助教授
分担研究者	川畑信也	成田記念病院神経内科	部長
分担研究者	立花久大	兵庫医科大学総合診療内科学	教授
分担研究者	前田哲也	秋田県立脳血管研究センター神経内科	主任研究員

## 研究方法および研究結果

後向き研究では、参加 12 施設(秋田県立脳血管研究センター、秋田県立リハビリテーション精神医療センター、秋田大学、岩手医科大学、獨協医科大学、東北大学、金沢大学、東京医科大学、国立長寿医療センター、京都府立医科大学、成田記念病院、兵庫医科大学)で過去 5 年間に脳血管性痴呆と診断された症例を対象に、神経学的所見、認知機能検査、画像診断などの診断手順および臨床経過に係わる項目についてデータベース・ソフトウェアを活用して解析した。

最終的に 12 施設から 224 例の脳血管性痴呆症例の臨床データが集積した。各施設毎の調査症例数を図 1 に示す。初診年齢の平均値は、72.4±8.5 歳で、年齢分布を見ると 75-79 歳

の年齢階層にピークが認められた(図 2)。症例の内訳は、男性 158 例(70.4%)、女性 66 例(29.6%)で男性が 7 割を占めた(図 3)。

脳卒中初回発症年齢の平均値は 69.8±9.3 歳で、65-69 歳と 75-79 歳の年齢階層にふたつのピークが認められた(図 4)。痴呆症状発症年齢の平均値は 73.6±7.9 歳で、75-79 歳の年齢階層にピークが認められた(図 5)。脳卒中の既往は、159 例(71.0%)に脳梗塞の既往があり、29 例(12.9%)に脳出血の既往があった(図 6)。また、くも膜下出血の既往を有したのは僅か 1 例であった(図 6)。

脳梗塞の初発年齢の平均値は 69.9±9.2 歳(図 7)、脳出血の初発年齢の平均値は 67.3±10.6 歳であった(図 8)。

脳梗塞の再発の有無に関しては、再発が明

らかな症例が 172 例 (35.5%) であったのに対して、再発のみられなかった症例 116 例 (57.1%) で過半数を占めた (図 9)。すなわち、過半数の症例は単発の脳卒中イベントにより脳血管性痴呆に移行した可能性が高いことが示された。脳梗塞再発の回数は、1 回が 44 例 (58.7%)、2 回が 16 例 (21.3%)、3 回以上が (20.0%) であった (図 10)。

既往歴、合併症、危険因子に関しては、高血圧は 160 例 (71.4%)、糖尿病が 67 例 (29.9%)、高脂血症が 44 例 (19.6%)、心房細動が 30 例 (13.3%) に認められた (図 11)。

Hachinski スコアは 2 点から 16 点まで分布しており、9 点にピークがあり、平均値は  $9.2 \pm 2.9$  であった (図 12)。

痴呆の初発症状は、記憶障害が 120 例 (54.1%) で最も多く過半数を占め、発動性低下 30 例 (13.5%)、実行機能障害 29 例 (13.1%)、精神症状 28 例 (12.6%)、注意障害 7 例 (3.2%)、失語症 2 例 (0.9%) の順であった (図 13)。脳血管性痴呆においても、記憶障害で発症する症例が過半数を占めることが明らかになった。

MMSE は 0 点から 29 点まで広く分布し、平均点は  $15.9 \pm 6.4$  点であった (図 14)。

臨床症状は、222 例 (99%) の症例が記憶障害を呈し、このうち約半数の 110 例では重症と判定された (図 15)。199 例 (88.8%) に失見当識、183 例 (81.6%) に実行機能障害、179 例 (79.9%) に注意障害が認められたが、夜間譫妄、昼夜逆転、幻覚、被害妄想などの周辺症状 (BPSD) を呈した症例は比較的少数であったことから、アルツハイマー病と比較して周辺症状の出現する割合が低い可能性が挙げられた (図 15)。

また、病態失認は 102 例 (45.5%) に認められ、尿失禁は 84 例 (37.5%)、便失禁は 38 例

(16.9%)、強制泣きや強制笑いなどの情動失禁は 51 例 (22.7%) で観察された (図 16)。これに対して、片麻痺や感覚障害などの神経脱落症状は 187 例 (83.4%) に認められた (図 16)。神経脱落症状の内訳は、運動麻痺が 126 例 (56.2%)、構音障害が 115 例 (51.3%) で、この両者の約半数に認められた (図 17)。次に、85 例 (37.9%) では深部腱反射が亢進、83 例 (37.0%) で病的反射が陽性、69 例 (30.8%) に仮性球麻痺が認められ、61 例 (27.3%) に嚥下障害、56 例 (22.3%) に感覚障害、20 例 (8.9%) で半側空間無視が認められた (図 17)。

歩行障害を示す症例が大半を占め、片麻痺性歩行を呈した症例が 72 例 (32.9%) と全体の 3 割を占めた、正常の歩行状態は 58 例 (26.5%) に留まり、小刻み歩行が 53 例 (24.2%)、幅広歩行が 24 例 (11%) で、血管性痴呆は歩行障害との結びつきが強いことが明らかになった (図 18)。歩行状態は、約半数の 116 例 (53%) では自立歩行が可能であったが、45 例 (20.5%) は車椅子の状態、杖歩行が 26 例 (11.9%)、介助歩行が同じく 26 例 (11.9%) であった (図 19)。

臨床経過は、脳血管性痴呆に特徴的とされる段階的進行を示した症例は 101 例 (45.0%) で、緩徐進行性の経過を辿った症例は 66 例 (29.4%)、突発完成型の経過を示した症例が 3 例 (1.4%) であった (図 20)。

今回対象とした症例は全例何らかの画像診断が行われているが、その内訳は、CT のみ行われた症例が 2 例 (0.9%)、MRI のみ施行されたのは 40 例 (17.9%)、CT と MRI の組み合わせは僅か 1 例 (0.4%) であった (図 21)。CT と SPECT の組み合わせが 44 例 (19.7%)、MRI と SPECT の組み合わせが 26 例 (11.7%)、CT、MRI、SPECT の 3 種類の画像診断が施行され

た症例が最も多く 110 例(49.3%)であった(図 21)。CT および MRI の所謂解剖学的画像診断と SPECT による機能的画像診断を組み合わせた症例は 180 例(80.3%)にのぼった。SPECT による脳循環代謝測定が血管性痴呆の診断に不可欠な存在になりつつあることが明らかになった。

MRI による画像診断所見を見ると、213 例(95.0%)の症例で梗塞巣が捉えられており、多発性の皮質梗塞は 33 例(14.7%)、単発の皮質梗塞が 30 例(13.3%)に見られ、多発性ラクナ梗塞は 172 例(76.7)に認められたことから、多くの症例は多発性ラクナ梗塞を基盤とする脳血管性痴呆であることが示唆される(図 22)。また出血性梗塞は、42 例(19.6%)で観察された。白質病変に注目すると、側脳室周囲の白質病変は、MRIを施行した例中 188 例(89.5%)に認められ、深部白質病変も 197 例(91.6%)に認められた(図 23)。いずれの白質病変も約 20%は高度と評価された。

SPECT を施行した症例において、視察的印象と、eZIS や 3D-SSP の解析結果に基づいた統計学的画像解析所見について調査した。SPECT 所見の視察的印象では、SPECT を施行した症例中 118 例(81.3%)で前頭葉の血流低下があり、このうち 82 例(全体の 56.2%)は両側前頭葉の低灌流が観察された(図 24)。一方、109 例(75.1%)においては、アルツハイマー病の初期に特徴的とされる側頭・頭頂葉の低灌流が観察された(図 24)。画像の視察的読影では十分に把握できないこともあるが、後部帯状回の低灌流を示した症例は少数に留まった(図 24)。

統計学的画像解析結果は、前頭葉の低灌流は 87 例(68.2%)に認められ、その半数以上は両側性の血流低下であった。左前頭葉の低

灌流を示した症例が 10 例(7.8%)であったのに対して、右前頭葉の低灌流を示した症例はその 2 倍の 20 例(15.7%)であった(図 25)。

一方、側頭・頭頂葉の低灌流も 79 例(62.2%)に認められ、このうち、両側性の血流低下が 33 例(25.9%)、右半球の血流低下が 27 例(21.2%)、左半球の血流低下が 19 例(7.0%)で、ここにおいても右半球の低灌流が多く認められた(図 25)。

以上の初発症状、臨床像、臨床経過、画像所見のいずれを診断の根拠としたかと云う設問に対しては、主治医は以下のように回答した。「画像所見+臨床像」の組み合わせが 71 例(33.8%)、「画像所見+初発症状+臨床像+臨床経過」の全ての項目を選択したのは 59 例(28.1%)、「画像所見+初発症状」が 41 例(19.5%)、「画像所見+臨床経過」が 17 例(8.1%)、「画像所見のみ」が 12 例(5.7%)であった(図 26)。画像所見を選択しなかったのは僅か 10 例(4.8%)に過ぎず、血管性痴呆の診断において画像診断が重要視されていることが改めて浮き彫りにされた(図 26)。

さらに、今回調査した症例が、脳血管性痴呆(VaD)としての臨床的特徴を備えているか否かという設問に対しては、「備えている」と云う回答が 77.0%であった(図 27)。

血管性痴呆は、アルツハイマー病のとの鑑別診断の中で、両者の要素を兼ね備えるときに「混合型痴呆(mixed dementia)」と云う疾病概念も受け容れられるようになりつつあることから、「純粋な脳血管性痴呆」、あるいは「アルツハイマー病(AD)の合併を否定できない」と云う設問を設けて、主治医の印象・考え方を調査した。

その結果、「純粋な脳血管性痴呆」は 128 例(58.4%)であったが、「アルツハイマー病(AD)

の合併を否定できない」が 66 例 (30.1%) あり、混合型痴呆の疾病概念に近い臨床像を呈する可能性が考えられた (図 28)。

ここで得られた「純粋な脳血管性痴呆」と「アルツハイマー病の合併を否定できない」という要素を目的変数として、その他の調査項目を説明変数と見做して、重回帰分析を行い、「純粋な脳血管性痴呆」に關与する要因を解析した。

治療に関しては、36 例 (16.2%) の症例に対して高血圧や糖尿病などの脳卒中の危険因子に対する薬物療法が行われていた (図 29)。また、180 例 (81%) の症例にはアセチルコリンエステラーゼ阻害薬である塩酸ドネペジルが処方されていた。また、95 例 (42.7%) に対してはリハビリテーションが行われていた (図 29)。

今回の調査は複数の診断基準を用いて病型分類を行い、異なった診断基準の相互関係を明らかにすることも目的に含まれており、ICD、NINDS-AIREN および MRI 所見に基づいた臨床診断の 3 種類の診断基準に従って病型分類を行った。

ICD-10 分類では、28 例 (13.2%) が F01.0 急性発症の血管性痴呆、86 例 (40.5%) が F01.1 多発梗塞性痴呆、50 例 (23.5%) が F01.2 皮質下性血管性痴呆、28 例 (13.2%) が F01.3 皮質・皮質下混合型血管性痴呆、13 例 (5.8%) が F01.8 その他の血管性痴呆に分類された (図 30)。ICD-10 分類では、F01.1 多発梗塞性痴呆が最も多く含まれていた。

NINDS-AIREN の診断基準に従って病型分類を行うと、65 例 (30.6%) が多発梗塞性痴呆多発性大きな完全梗塞に、22 例 (10.3%) が痴呆の成立に重要な部位の単発梗塞、96 例 (45.2%) が小血管病変による脳梗塞：Binswanger 型、3 例 (1.4%) が低灌流・低血圧

による痴呆、14 例 (6.6%) が脳出血による痴呆、12 例 (5.6%) がその他に分類された (図 31)。NINDS-AIREN の診断基準では、小血管病変による脳梗塞 (Binswanger 型) が最も多く含まれていた。

さらに、NINDS-AIREN の診断基準の中の「脳血管性痴呆らしさ」の項目では、「早期からの歩行障害」に当てはまる症例が 130 例 (58.0%)、「姿勢不安定、原因のはっきりしない頻回の転倒」が 35 例 (15.6%)、「早期からの頻尿、切迫非尿、泌尿器科症候」が 43 例 (19.1%)、「仮性球麻痺」が 71 例 (31.6%)、「人格変化、無為、抑鬱、実行機能障害」が 126 例 (56.1%)、「早期からの記憶障害、進行性の記憶障害がない」が 47 例 (20.9%)、逆に否定的な所見である「認知機能障害以外に局所神経徴候がない」が 23 例 (10.2%)、「CT、MRI で脳血管病変がない」は該当症例がなかった (図 32)。以上のように、NINDS-AIREN に示される脳血管性痴呆らしさうち、「早期からの歩行障害」や「人格変化、無為、抑鬱、実行機能障害」は合致率が高く、鑑別診断において有用な要素と考えられた。

MRI 所見による病型分類では、多発梗塞性痴呆：多発性ラクナ梗塞が 107 例 (50.4%)、多発梗塞性痴呆：Binswanger 型が 41 例 (19.3%)、単一梗塞による痴呆：皮質性が 26 例 (12.2%)、単一梗塞による痴呆：皮質下性が 14 例 (6.6%)、脳出血が 13 例 (6.1%)、低灌流による痴呆が 1 例 (0.4%)、分類不能・その他が 10 例 (4.7%) であった (図 33)。

ICD-10 分類と NINDS-AIREN の診断基準に基づく病型分類の相互関係をみると、ICH-10 病型分類には、多発性ラクナ梗塞と多発梗塞性痴呆 (Binswanger 型) の区別がないために、F01.1 多発梗塞性痴呆の項目に、多発性ラク



ナ梗塞と多発梗塞性痴呆 (Binswanger 型) の両者は含まれ、さらに、F01.2 皮質下性血管性痴呆もその定義に曖昧なところがあることから、多発梗塞性痴呆 (Binswanger 型) の半数はこの病型に分類された、一部は、F01.8 その他の血管性痴呆にも分類された (図 34)。また、ICD-10 には脳出血による痴呆の範疇が存在しないために、脳出血による痴呆は F01.0 急性発症の血管性痴呆に属することになった。同様に、ICD-10 には低灌流による痴呆の項目がなく、F01.8 その他の血管性痴呆と F01.9 血管性痴呆 詳細不明の区別も曖昧なために、F01.8 その他の血管性痴呆に様々病型が混在する結果となった。ICD-10 は病型の臨床的概念を表すものの、実際の画像診断所見に即して構築されていなために、こうした混乱が生じたものと解釈された。

同様に ICD 分類と MRI 所見に基づく病型分類を比較すると、多発性ラクナ梗塞が、F01.1 多発梗塞性痴呆、F01.2 皮質下性血管性痴呆、F01.8 その他の血管性痴呆、F01.9 血管性痴呆に分散して分類され、多発梗塞性痴呆 (Binswanger 型) も同様に、F01.1 多発梗塞性痴呆、F01.2 皮質下性血管性痴呆、F01.8 その他の血管性痴呆、F01.9 血管性痴呆に分散して分類された (図 35)。脳出血による痴呆は、F01.0 急性発症の血管性痴呆に属することになった。NINDS-AIREN の診断基準と比較したときと同様に、ICD-10 は実際の画像診断所見に即して構築されていなために、同一の病型が分散して分類される結果となったと解釈された。

NINDS-AIREN 分類と MRI 所見に基づいた分類を比較すると、NINDS-AIREN の基準では、多発性ラクナ梗塞と Binswanger 型の血管性痴呆は同一の範疇にまとめられているが、MRI 所

見に基づいた病型分類では、多発梗塞性痴呆が再分類され、多発性ラクナ梗塞と Binswanger 型に分かれているために、MRI 所見で Binswanger 型以外の多発性ラクナ梗塞に分類された群が「多発梗塞性痴呆：多発性大きな完全梗塞」に振り分けられる結果となった (図 36)。また、「痴呆の成立に重要な部位の単発梗塞」には、皮質損傷 (梗塞) と皮質下損傷 (梗塞) の区別がないために、皮質梗塞と皮質下梗塞の両者が含まれる結果となった (図 36)。

### 多重回帰分析による解析結果

脳血管性痴呆の診断に対して、今回調査した多数の臨床情報のうち、どれが最も強く関与していたかを明らかにするために、主治医の最終的な判断となった「純粋な脳血管性痴呆」と「アルツハイマー病の合併を否定できない」という要素を目的変数として、その他の全ての調査項目を説明変数と見做して、重回帰分析を行い、「純粋な脳血管性痴呆」に関与する要因を解析した。

「純粋な脳血管性痴呆」を X 軸に、「アルツハイマー病の合併を否定できない」を Y 軸にとつて、各調査項目の対応をみると、突出してどちらかの目的変数に強く関与している項目は見当たらなかったが、例えば SPECT による後部帯状回の低灌流は、「アルツハイマー病の合併を否定できない」により強く関与し、一方、感覚障害や病的反射の存在は「純粋な脳血管性痴呆」を示唆する臨床情報であることが示された (図 37)。

さらに、今回の解析では、AD と重複する可能性を目的変数として、その他の調査項目を説明変数と見做して規格化した。

「純粋な血管性痴呆」の回答総数：N1

「アルツハイマー病の合併を否定できない」  
の回答総数： $N_2$

として各調査結果を規格化

$$P_{1,i,j} = \frac{n_{1,i,j}}{N_1}, \quad P_{2,i,j} = \frac{n_{2,i,j}}{N_2}$$
$$\sum P_{1,i,j} = 1.0, \quad \sum P_{2,i,j} = 1.0$$

$P_{1,i,j}$ : 「純粋な血管性痴呆」と回答した症例  
の各調査項目の頻度

$P_{2,i,j}$ : 「アルツハイマー病の合併を否定でき  
ない」と回答した症例の各調査項目の頻度

$n_{1,i,j}$ : 「純粋な血管性痴呆」と回答した症例  
の各調査項目における回答数

$n_{2,i,j}$ : 「アルツハイマー病の合併を否定でき  
ない」と症例の各調査項目における回答数

$i$ : 各調査項目、 $j$ : 回答

重回帰分析に際して重み付けを行うために、  
今回の解析では度数の差を重みとして与え  
た。

$$D_{i,j} = P_{1,i,j} - P_{2,i,j}$$

主な調査項目(説明変数)における「純粋な  
血管性痴呆」と「アルツハイマー病の合併を否  
定できない」の度数分を示す。

先にも示したように、臨床経過では、段階的進  
行は「純粋な血管性痴呆」に多く、一方、緩徐  
進行性の経過は「アルツハイマー病の合併を  
否定できない」に多く見られた(図 38)。SPECT  
視察所見: 前頭葉の低灌流では、両側前頭葉  
の低灌流は「純粋な血管性痴呆」に多く、一方、  
目立った血流低下なしは「アルツハイマー病の  
合併を否定できない」に多く見られた(図 39)。

SPECT 統計学的解析: 前頭葉の低灌流も  
同様に、両側前頭葉の低灌流は「純粋な血管  
性痴呆」に多く、一方、目立った血流低下なし

は「アルツハイマー病の合併を否定できない」  
に多く見られた(図 40)。

さらに、SPECT所見: 側頭・頭頂葉及び後部  
帯状回の低灌流は、僅かな差ではあったが、  
「みられる」は「アルツハイマー病の合併を否定  
できない」に多く見られ、一方、「みられない」は  
「純粋な血管性痴呆」に多かった(図 41)。

歩行状態は、自立歩行は「アルツハイマー病  
の合併を否定できない」に多く見られ、一方、車  
椅子は「純粋な血管性痴呆」に多かった(図  
42)。痴呆の程度: MMSE では、0~9 点の重症  
群は「純粋な血管性痴呆」に多く、一方、20~  
24 点の軽症群は「アルツハイマー病の合併を  
否定できない」に多く見られた(図 43)。

神経脱落症状: 全体では、「あり」が「純粋な  
血管性痴呆」に多く、一方、「なし」は「アルツハ  
イマー病の合併を否定できない」に多く見られ  
た(図 44)。神経脱落症状: 麻痺は、右片麻痺、  
左片麻痺のいずれも「純粋な血管性痴呆」に  
多く、一方、「なし」は「アルツハイマー病の合併  
を否定できない」に多く見られた(図 45)。神経  
脱落症状: 感覚障害は、「あり」は「純粋な血管  
性痴呆」に多く、一方、「なし」は「アルツハイ  
マー病の合併を否定できない」に多く見られた  
(図 46)。神経脱落症状: 情動失禁は、「あり」が  
「純粋な血管性痴呆」に多く、一方、「なし」は  
「アルツハイマー病の合併を否定できない」に  
多く見られた(図 47)。神経脱落症状: 仮性球  
麻痺は、「あり」が「純粋な血管性痴呆」に多く、  
一方、「なし」は「アルツハイマー病の合併を否  
定できない」に多く見られた(図 48)。以上のよう  
に説明変数の度数分布から重みを算出し、各  
項目について、表 2 に示すような重み未設定を  
行った。

最終的に、重回帰分析の結果、「純粋な血  
管性痴呆」の診断に関与する因子として、①神

経脱落症状の有無、②感覚障害の有無、③段階的進行の臨床経過が統計学的に有意に関与することが明らかになった。

記憶障害などの認知機能障害で発症し緩徐進行性の経過を辿るアルツハイマー病との対比で、予測された要因であり、神経脱落症状や段階的進行はこれまでの診断基準にも含まれていたが、感覚障害の有無が鑑別診断に関与することは今回初めて明らかになった。脳血管性痴呆は脳卒中を基盤とするために、イベントがあるたびに段階的に増悪し、脳卒中の後遺症として神経脱落症状を有すると云う臨床像は、これまで経験的には理解されてきたが、今回統計学的な解析により明らかにされたことは、エビデンスに基づいた医療を推進する上でも価値ある解析結果と考えられた。

#### 倫理的配慮

後ろ向き研究は、複数の医療機関における過去の患者データを用いた実態調査である。過去の臨床データをもとに調査を行うもので、診療行為に直接的に介入するものではないが、平成14年6月17日に文部科学省および厚生労働省から告示され、平成14年7月1日から施行された「疫学研究に関する倫理指針」の適用範囲に該当することから、各施設の倫理審査委員会での承認を受けて実施した。患者データの解析時には、個人情報情報は消去し、匿名化されるため、個人情報の秘密は守られる。得られた結果は、医学的な研究目的以外には用いない。具体的には、当該患者もしくはその家族に同意説明文書を郵送し、同意確認書あるいは不参加の証明を返送してもらい同意の意思を確認する。本研究への協力により、直ちに個人的利益につながることはないが、脳血管性痴呆の診断手順が明確化されれば、正確な臨床診

断に基づく治療を受けることができる。後ろ向き研究は、介入研究ではないため、研究協力への同意の有無にかかわらず、当該疾患に対する診断方法や治療の変更はない。また、研究成果公表の際には、個人が特定されることはないため、個人への不利益はない。

#### 前向き研究

前向き研究では DSM-IV および NINDS-AIREN の診断基準に基づいて脳血管性痴呆およびアルツハイマー病と診断された200症例を対象に2年間の追跡調査を施行する予定で計画を立てたが、倫理委員会関連の書類作成やプロトコルの磨り合わせなどの準備に時間を費やし、今回の研究期間中に1年以上の追跡研究を施行することが困難な見通しとなり、また成果発表会などにおいても評価委員から2年間では観察期間が短過ぎるという指摘があり、今回の研究期間中の実施は断念した。今回作成したプロトコルなどを活用し、改めて多施設共同研究荷による長期追跡研究の計画を提出する方針となった。

#### 結論

脳血管性痴呆は、複数の臨床病型を基盤とする包括的な臨床的な概念なために従来の診断基準では不十分であった。本研究における多数例の脳血管性痴呆の詳細な臨床データの集積から、脳血管性痴呆の病像が浮き彫りになり、さらに臨床家がどのような観点から鑑別診断を進めるかという診断手順も明らかになった。本研究の成果は、脳血管性痴呆に対して新たな視点から診断・治療を行う足掛かりとなり、本研究で確認された臨床情報を取り入れた新たな診断基準を提言する基盤となった。

## 参考文献

- Bowler JV, Hachinski V: Criteria for vascular dementia. *Arch Neurol* 57: 170-171, 2000
- Bowler JV, Hachinski V: Current criteria for vascular dementia - a critical appraisal. In: *Vascular Cognitive Impairment* (Bowler JV, Hachinski V, Eds): Oxford University Press, pp 1-11, 2003
- Erkinjuntti T, Roman G, Gauthier S, Feldman H, Rockwood K: Emerging therapies for vascular dementia and vascular cognitive impairment. *Stroke* 35:1010-1017, 2004
- O'Brien JT, Erkinjuntti T, Reisberg B, Roman G, Sawada T, Pantoni L, Bowler JV, Ballard C, DeCarli C, Gorelick PB, Rockwood K, Burns A, Gauthier S, DeKosky ST: Vascular cognitive impairment. *Lancet Neurol* 2: 89-98, 2003
- Korczyn AD: Mixed dementia: the most common cause of dementia. *Ann NY Acad Sci* 977: 129-134, 2002
- American Psychiatric Association: *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 4th edition. Washington DC; American Psychiatric Association, 1994
- World Health Organization: *ICD-10 Classification of Mental and Behavioral Disorders: Diagnostic Criteria for Research*, Geneva, WHO, 1993
- Wetterling T, Kanitz RD, Borgis KJ: The ICD-10 criteria for vascular dementia. *Dementia* 5:185-188, 1994
- Wetterling T, Kanitz RD, Borgis KJ: Clinical evaluation of the ICD-10 criteria for vascular dementia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 243:33-40, 1993
- Chui HC, Victoroff JI, Margolin D, Jagust W, Shankle R, Katzman R: Criteria for the diagnosis of ischemic vascular dementia proposed by the State of California Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers. *Neurology* 42: 473-480, 1992
- Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, Garcia JH, Amaducci L, Orgogozo JM, Brun A, Hofman A, et al.: Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop *Neurology* 43:250-260, 1993
- Wetterling T, Kanitz RD, Borgis KJ: Comparison of different diagnostic criteria for vascular dementia (AADTC, DSM IV, ICD-10, NINDS-AIREN). *Stroke* 27: 30-36, 1996
- Erkinjuntti T: Clinical criteria for vascular dementia: The NINDS-AIREN criteria. *Dementia* 5:189-192, 1994
- Rockwood K, Parhad I, Hachinski V, Erkinjuntti T, Rewcastle B, Kertesz A, Eastwood MR, Phillips S: Diagnosis of vascular dementia: Consortium of Canadian Centers for Clinical Cognitive Research consensus statement. *Can J Neurol Sci* 21: 358-364, 1994
- Roman GC: Senile dementia of the Binswanger type. A vascular form of dementia in the elderly. *JAMA* 258: 1782-1788, 1987
- Wetterling T, Kanitz RD, Borgis KJ: Clinical

表1 現在使われている脳血管性痴呆の診断基準の比較

	DSM-IV 1994	ICD-10 1993	ADDTC 1992	NINDS-AIREN 1993
混合型痴呆の概念	+	+	+	+
脳梗塞による血管性痴呆	+	+	+	+
脳出血による血管性痴呆	+	+	-	+
記憶障害	+	+	+	+
段階的進行	-	-	-	+
まだら痴呆	-	+	-	-
局所神経脱落症候	+	+	-	+
局所神経脱落症状	+	-	-	-
脳卒中イベントの証明	+	+	+	+
脳卒中との因果関係	+	+	-	+
時間的な関連性	-	-	+	+
構造学的画像診断	-	-	+	+
否定的な臨床所見	-	-	+	+
診断の精度による分類	-	-	+	+

表2 説明変数における各調査項目の重み設定

歩行状態		神経脱落症状		視察:後部帯状回	
自立歩行	-0.279	あり	0.167	左半球で低下	0.080
杖歩行	0.003	無し	-0.146	右半球で低下	0.078
介助歩行	0.021	不明	0.000	両側半球で低下	-0.101
車椅子	0.260			目立った血流低下なし	0.107
寝たきり	-0.008			不明	0.000
不明	0.000				
片麻痺		臨床経過		視察:前頭葉	
右片麻痺	0.096	段階的進行	0.161	左半球で低下	-0.035
左片麻痺	0.154	段階的進行&緩徐進行	0.014	右半球で低下	0.032
対麻痺	0.029	緩徐進行	-0.393	両側半球で低下	0.165
右上肢単麻痺	-0.021	突発完成&緩徐進行	0.008	目立った血流低下なし	-0.173
右下肢単麻痺	-0.010	突発完成	0.213	不明	0.000
左下肢単麻痺	-0.010	段階的進行&突発完成	-0.003		
無し	-0.229			統計:後部帯状回	
不明	0.000			左半球で低下	-0.070
		VDの特徴		右半球で低下	0.051
		備えている	0.278	両側半球で低下	-0.124
		備えていない	-0.278	目立った血流低下なし	0.128
				不明	0.000
感覚障害				統計:前頭葉	
あり	0.237			左半球で低下	0.004
無し	-0.086			右半球で低下	0.017
不明	0.000			両側半球で低下	0.179
				目立った血流低下なし	-0.188
				不明	0.000

表3

相関行列	神経脱落症	片麻痺	感覚障害	歩行状態	MMSE	HACHINSKI	視察:後部帯状回	視察:前頭葉	統計:後部帯状回
神経脱落症	1.000								
片麻痺	0.060	1.000							
感覚障害	-0.049	0.382	1.000						
歩行状態	0.180	0.360	0.259	1.000					
MMSE	-0.056	-0.123	-0.026	-0.293	1.000				
HACHINSKI	0.102	0.416	0.300	0.386	-0.141	1.000			
視察:後部帯状回	0.169	0.012	0.186	0.257	-0.013	0.165	1.000		
視察:前頭葉	-0.029	0.137	0.063	0.186	-0.096	0.142	-0.049	1.000	
統計:後部帯状回	0.132	0.052	0.103	0.168	0.045	0.091	0.595	0.042	1.000
統計:前頭葉	0.010	0.031	0.091	0.242	-0.140	0.184	0.173	0.587	0.120
VDの特徴	-0.013	0.102	0.213	0.214	-0.111	0.229	0.190	0.559	0.158
臨床経過	0.134	0.362	0.139	0.330	-0.173	0.431	0.204	0.164	0.195
ADと重複する可能性	0.209	0.234	0.254	0.310	-0.166	0.321	0.242	0.155	0.254

重回帰式										
変数名	偏回帰係数	標準偏回帰係数	F 値	T 値	P 値	判定	標準誤差	偏相関	単相関	
神経脱落症	1.231	0.141	4.371	2.091	<b>0.038</b>	×	0.589	0.158	0.209	
片麻痺	-0.060	-0.010	0.017	0.130	0.897		0.462	-0.010	0.234	
感覚障害	1.141	0.152	4.141	2.035	<b>0.043</b>	×	0.561	0.154	0.254	
歩行状態	0.303	0.064	0.657	0.811	0.419		0.374	0.062	0.310	
MMSE	-0.012	-0.077	1.261	1.123	0.263		0.010	-0.086	-0.166	
HACHINSKI	0.030	0.089	1.271	1.127	0.261		0.027	0.086	0.321	
視察:後部帯状回	0.291	0.020	0.050	0.224	0.823		1.298	0.017	0.242	
視察:前頭葉	0.401	0.043	0.234	0.484	0.629		0.829	0.037	0.155	
統計:後部帯状回	1.839	0.134	2.684	1.638	0.103		1.122	0.125	0.254	
統計:前頭葉	-0.175	-0.018	0.041	0.202	0.840		0.866	-0.015	0.178	
VDの特徴	0.355	0.074	0.727	0.852	0.395		0.416	0.065	0.236	
臨床経過	0.943	0.244	10.028	3.167	<b>0.002</b>	※※	0.298	0.236	0.402	
定数項	-0.122		0.152	0.390	0.697		0.312			

精度	
決定係数	0.285
修正決定係数	0.234
重回帰係数	0.534
修正多重相関係数	0.484
F値のF比	1.029
赤池のAIC	481.334

分散分析表						
要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F 値	P 値	判定
回帰変動	50.812	12.000	4.234	5.642	0.000	※※
誤差変動	127.593	170.000	0.751			
全体変動	178.404	182.000				

図1

### 登録症例数

例

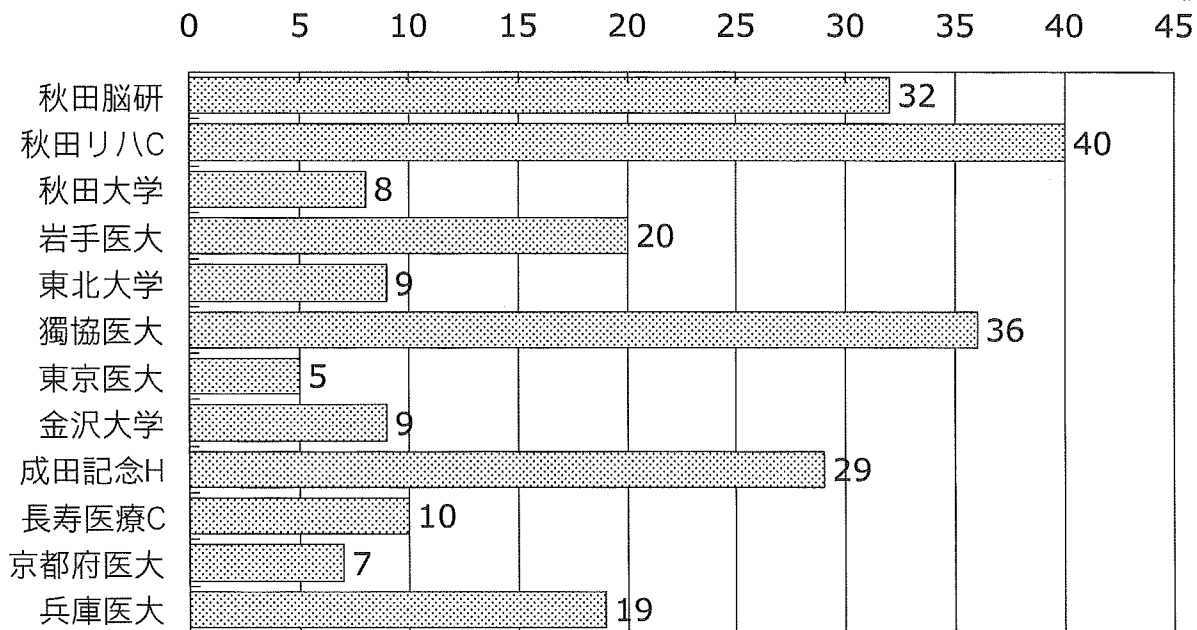


図2  
例

### 初診年齢

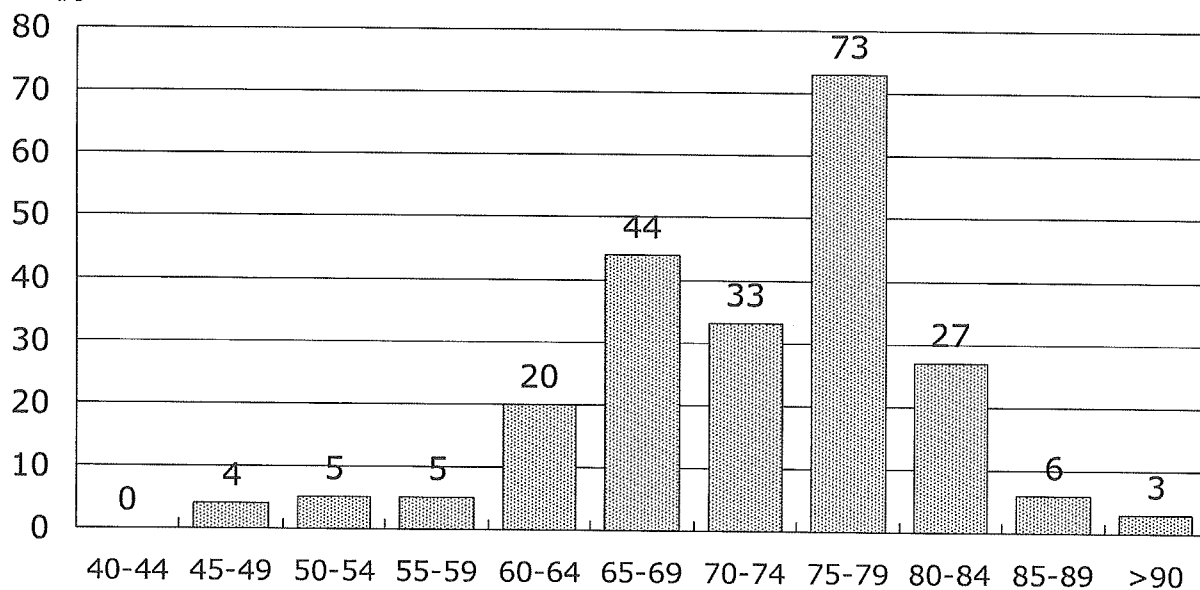


図3

### 男女別の登録症例数

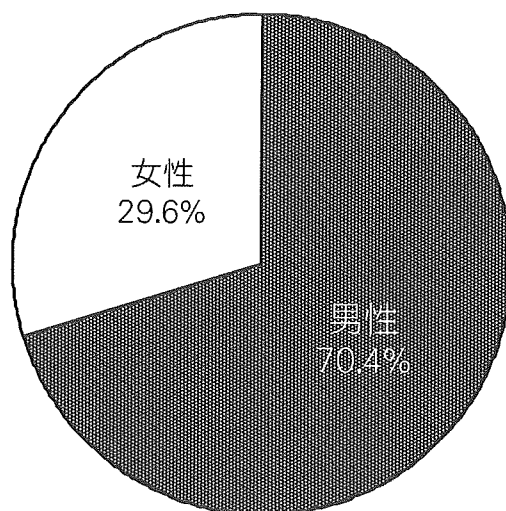


図4

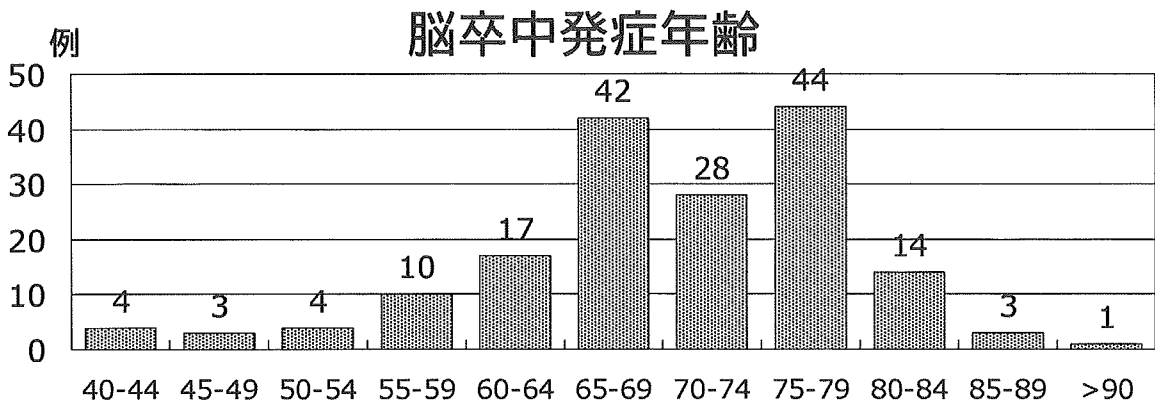


図5

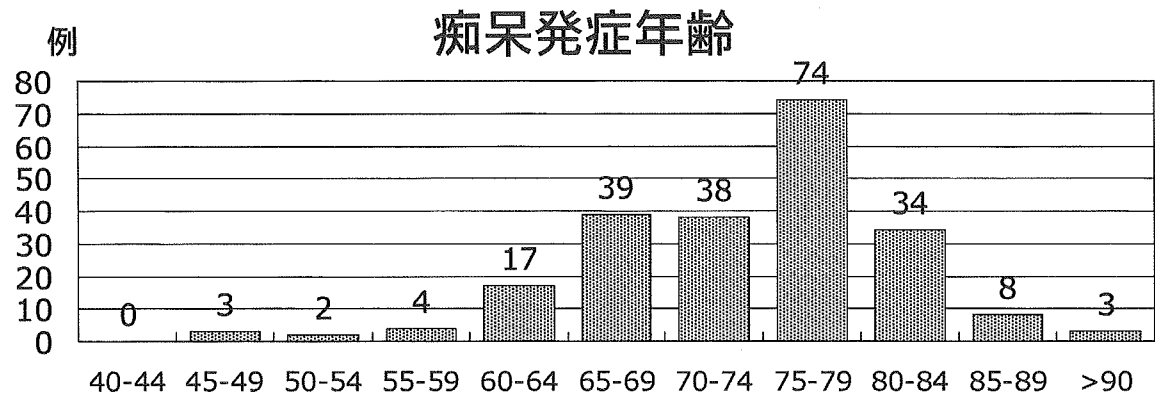


図6

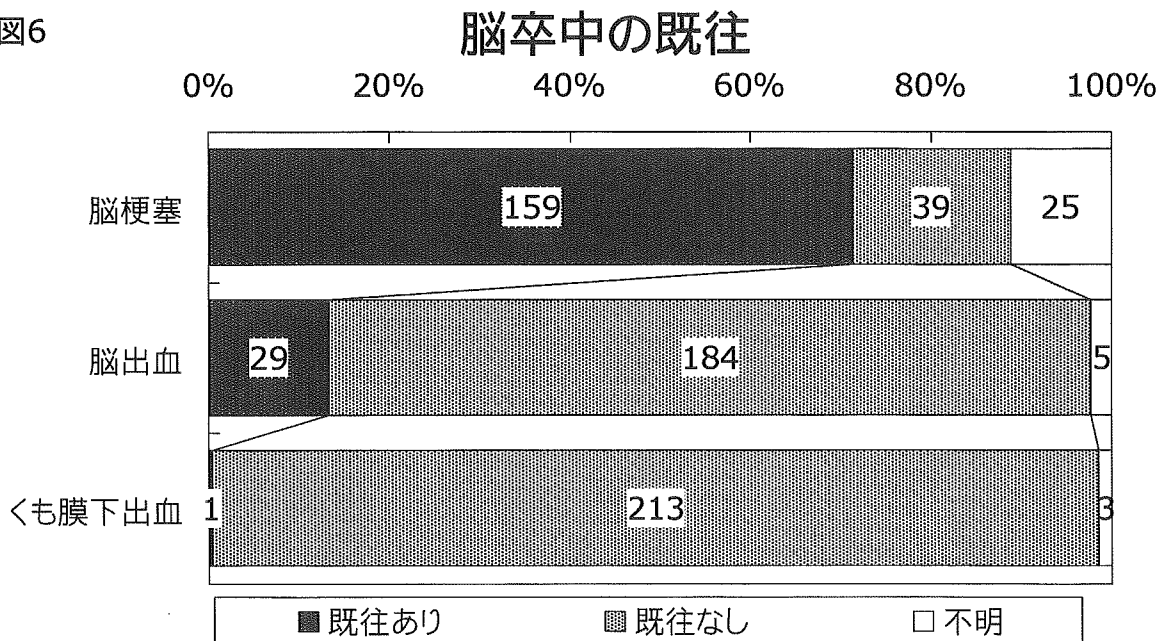




図7

### 脳梗塞発症年齢

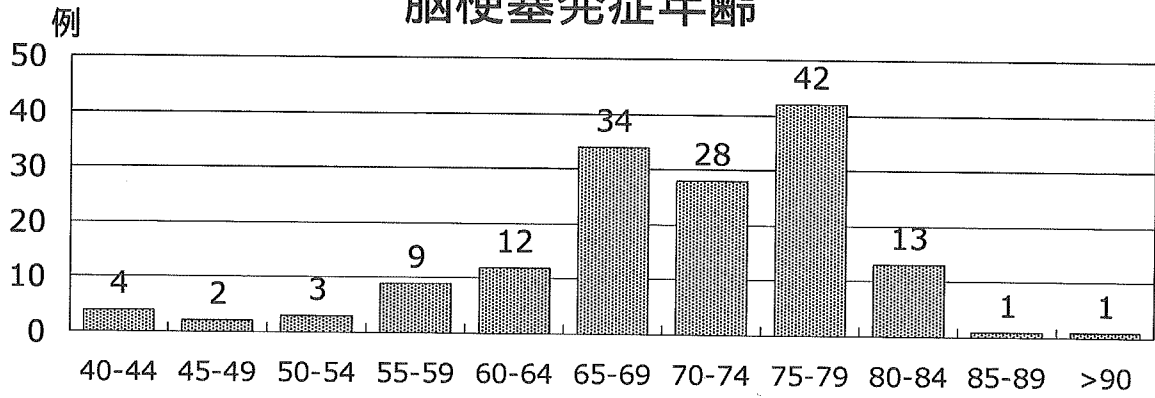


図8

### 脳出血発症年齢

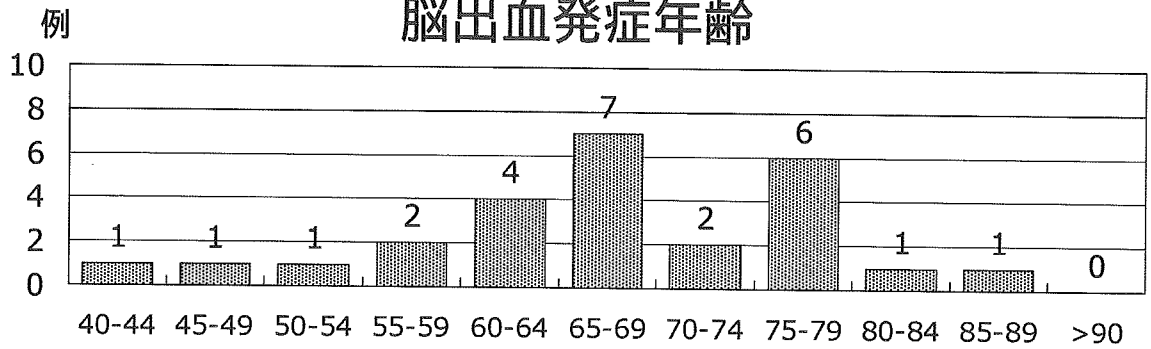


図9

### 脳卒中再発の有無

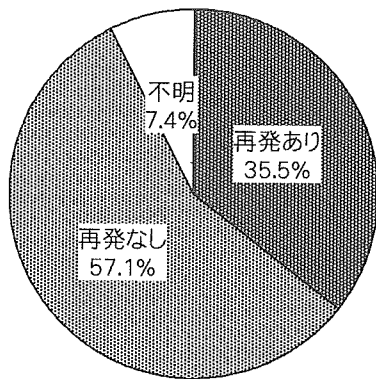


図10

### 脳卒中再発の回数

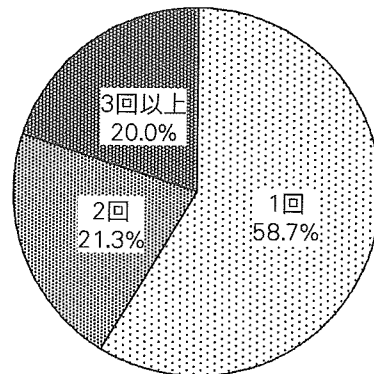


図11

### 既往症・合併症・危険因子

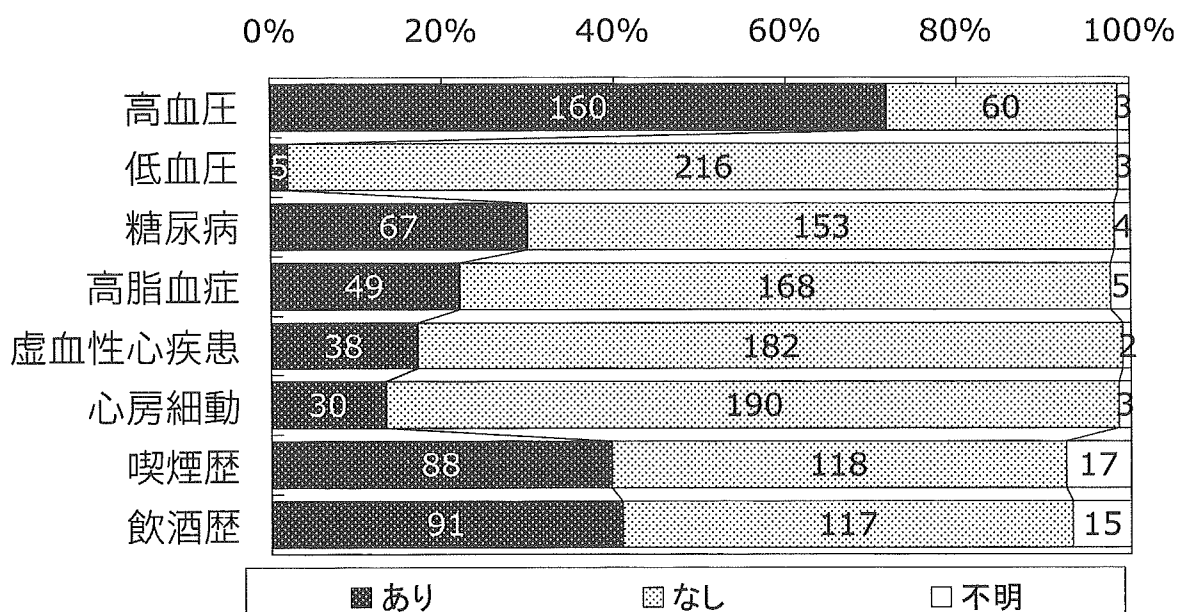


図12

### Hachinski Scoreの度数分布

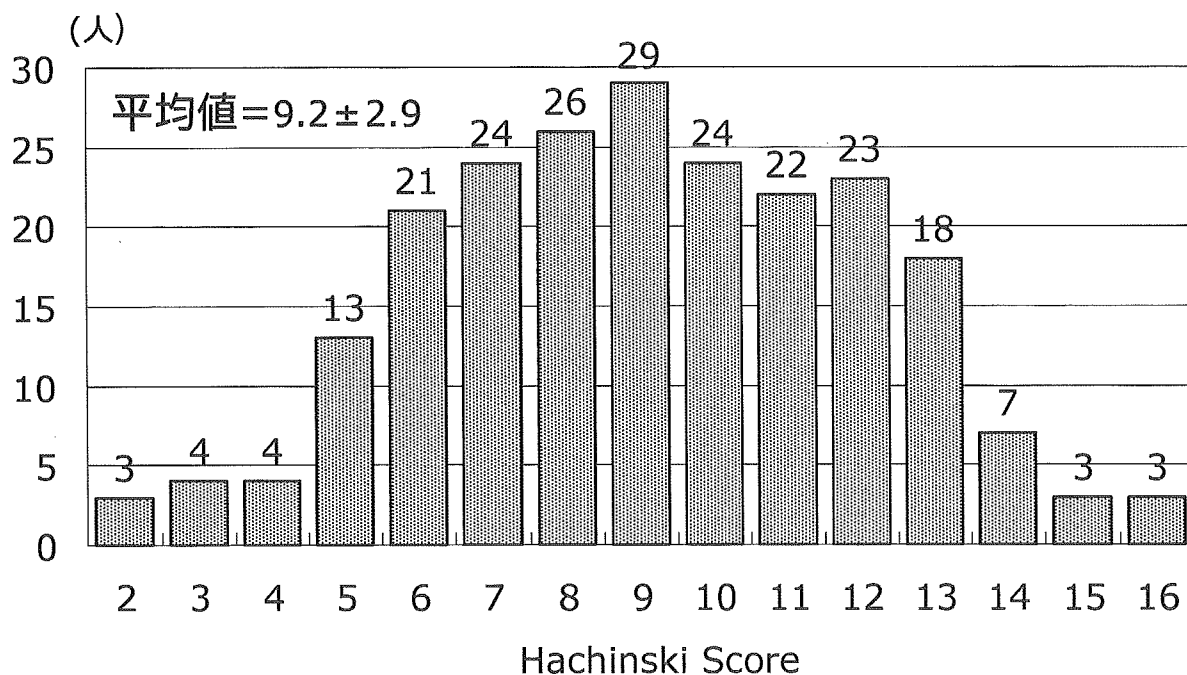


図13

### 痴呆の初発症状

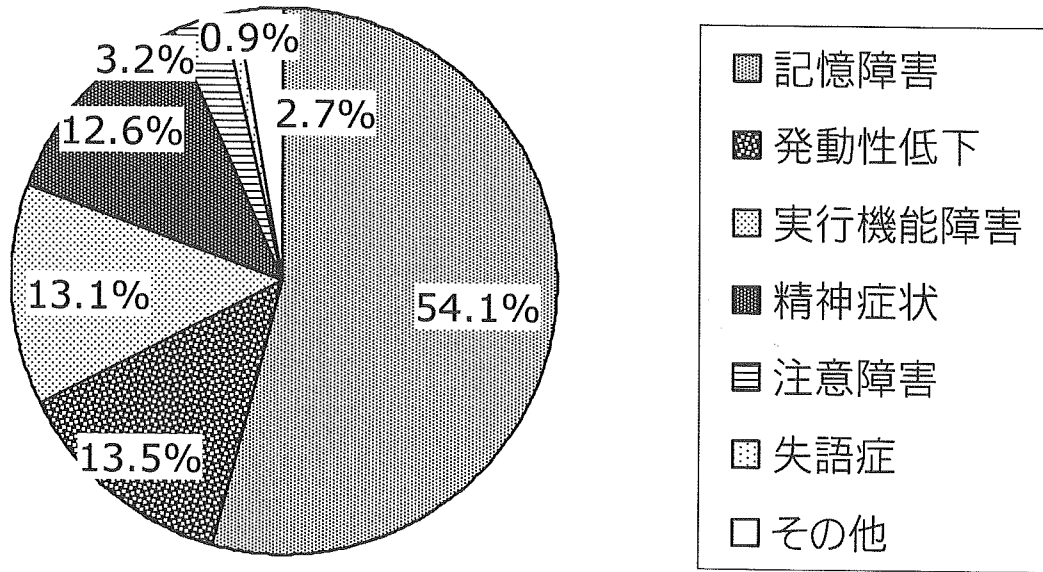


図14

### MMSEの度数分布

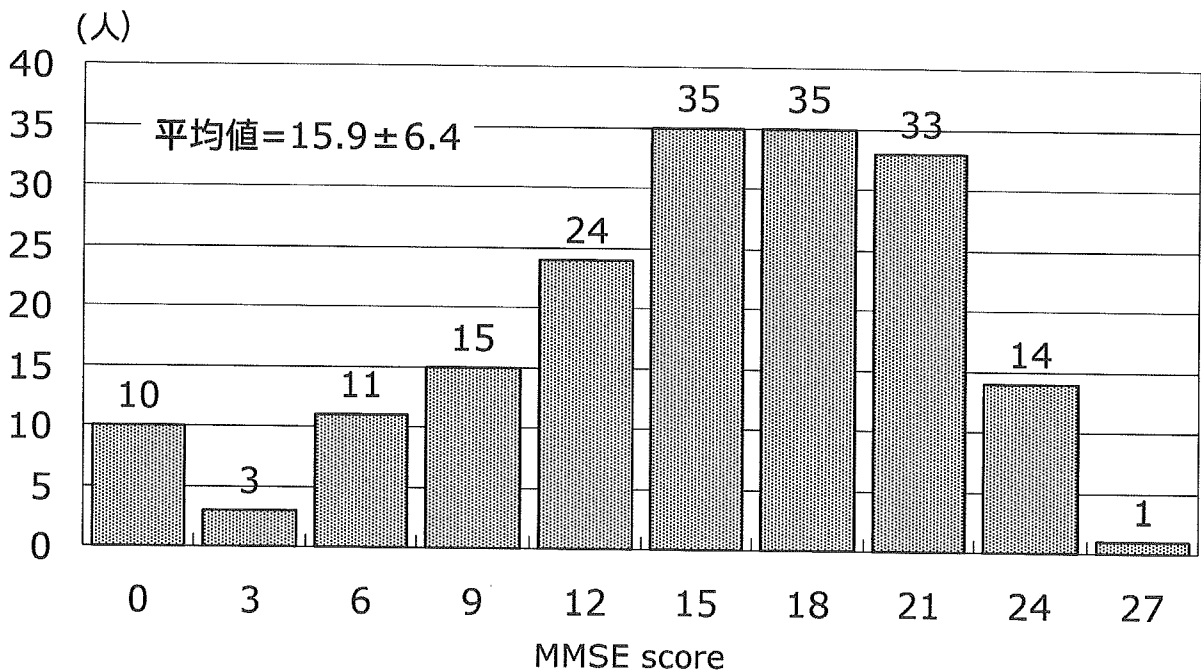


図15

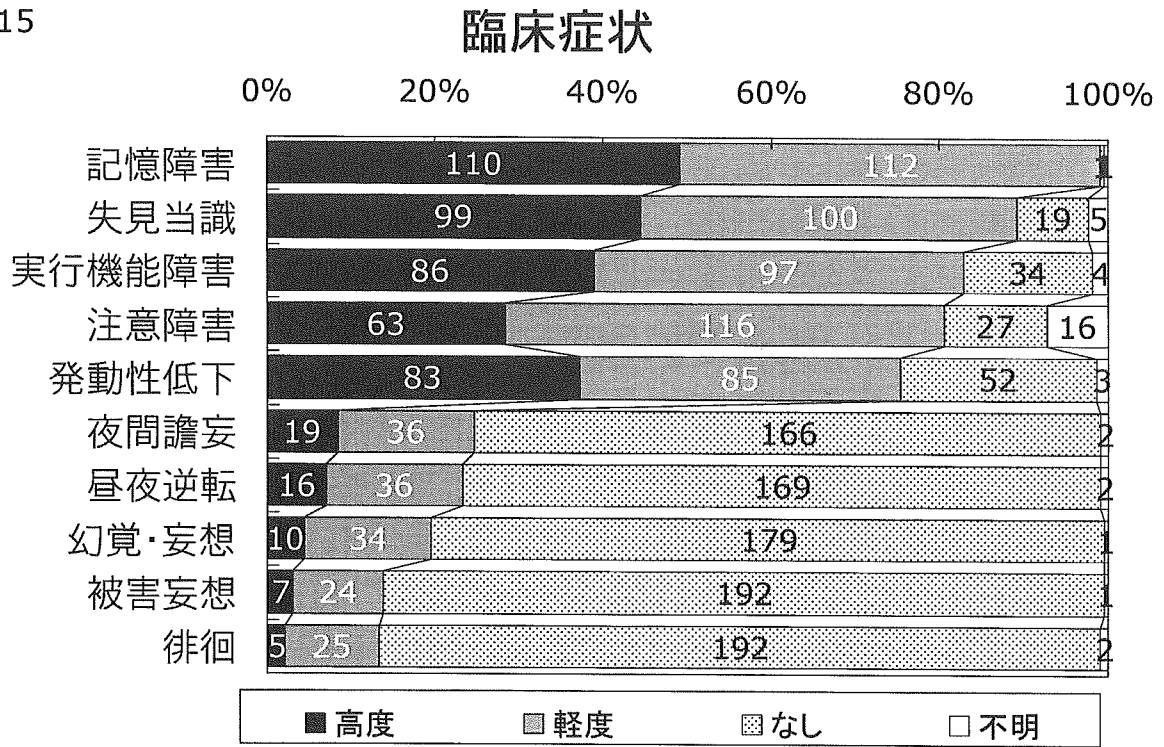


図16

