

図4-1 脳卒中発症の季節変動(脳梗塞)

$$Yt = \mu + \beta_1 \sin(2\pi t/12) + \beta_2 \cos(2\pi t/12)$$

	Parameter			
	$\mu$	$\beta_1$	$\beta_2$	R <sup>2</sup> (%)
脳梗塞	12.7	2.3*	-9.1*	41.2*
脳梗塞 HBP(+)	19.8	4.2*	-8.8*	42.3*
脳梗塞 HBP(-)	10.8	2.1	-6.9*	30.6*
高血圧性脳出血	6.8	2.9	-0.2	2.2

\*: p<0.05

図4-2 脳卒中発症の季節変動(脳梗塞)

なっている可能性があること、高血圧を有する脳梗塞例の発症に寒冷との強い相関を認めたことは寒冷時の脳卒中発症に高血圧が何らかの影響をおよぼしていることは疑いのない事実であると考えられる。平均気温にして0.3~1.0°C程度の気温の下降でも高血圧が誘発されることが示されており<sup>11, 12)</sup>、その背景のメカニズムとして自律神経系の関与が推測されている<sup>4)</sup>。高血圧が動脈硬化のある血管に直接的にどのように関与して脳梗塞を発症させるのかに関しては、推論の域を出ずいまだ未知の課題であるが、寒冷にて血小板数、赤血球および血液粘度が亢進し、catecholamine 分泌が高まる一方、凝固因子、antithrombin III および plasma cholesterol 値が寒冷にて減少して線溶系が亢進する事実<sup>13)</sup>は脳梗塞の発症と高血圧、寒冷との関連を強く示唆していると思われる。さらに循環血液量、血清 amine および脂肪酸代

謝等の季節変動が報告されており<sup>14)</sup>、血清 cortisol 値の季節変動が脳血管発症のリスクファクターである可能性もある。また、血管作動性ホルモンである melatonin や serotonin が日照時間の影響をうけて季節変動する事実も報告されている<sup>15)</sup>。

脳卒中の発症に際しおそらく気象因子と同様に周期性に変動するこれらの事象がすべて関与して生体内の自律神経系、内分泌系、循環器系および線溶系に影響をおよぼしているものと考えられる。現在脂質下降薬、血小板凝集抑制薬、降圧薬として使用されている statin 系薬剤、cilostazol, ARB 製剤などはこれらの事象に強く関与することが考えられ、脳卒中発症の季節変動の観点からこれらの薬効をとらえてみることも非常に興味のあることである。

近年、生活環境の変化により脳卒中発症の季節変動が失われていく可能性があるがこのような生気象学的解析方法を用いて脳卒中発症を解析することが発症予防に大いに貢献し、新しい発見がもたらされる可能性がある。

## References

- 1) Ohno Y: Biometeorologic studies on cerebrovascular diseases. I-III., Jap. circulation J 33: 1285, 1969.
- 2) 菊池正一: 気象医学の方法と応用. 日医会誌, 88:919, 1982.
- 3) Brennan PJ, Greenberg G, Miall WE, et al: Seasonal variation in arterial blood pressure. Brit Med J 285: 919, 1982.
- 4) Brezowsky H: Uber die pathogene Belastung durch Wetter vorgange. Med. Klin 55:2235, 1960.
- 5) 大沢雄二郎: 気象病とその関与する気象因子. 日医新報, 3135: 127, 1984.

- 6) Caplan LR, Neely S, Gorelick P: Cold related intracerebral hemorrhage. Arch. Neurol 41:227, 1984.
- 7) 寺山靖夫：脳血管発症の生気象学的解析. 脳卒中 11:572-580, 1989.
- 8) Bokonjic R, Zec N: Stroke and the weather. A quantitative statistical study. J Neurol Sci 6:483-491, 1968.
- 9) Bull GM, Morton J: Seasonal and short-term relationships of temperature with death from myocardial and cerebral infarction. Age and Ageing 4: 19-31, 1975.
- 10) Sobel E, Zhang Z, Alter M, et al: Stroke in the Lehigh Valley: Seasonal variation in incidence rates. Stroke 18: 38-42, 1987.
- 11) Takahashi E, Sasaki N, Takeda J, et al: The geographic distribution of cerebral hemorrhage and hypertension in Japan. Human Biology 29: 139-166, 1957.
- 12) Brennann PJ, Greenberg G, Miall WE, et al: Seasonal variation in arterial blood pressure. Brit Med J 285: 919-923, 1982.
- 13) Bull GM, Brozovic M, Chakrabarti R, et al: Relationship of air temperature to various chemical, haematological, and haemostatic variables. J Clin Pathol 32: 16-20, 1979.
- 14) Doyle JT, Klinch SH, Brown DF, et al: Seasonal variations in serum cholesterol concentration. J Chronic Dis 18: 657-664, 1965.
- 15) Tamarkin L, Baird CJ, Almeida OFX: Melatonin: A coordinating signal for mammalian reproduction? Science 227: 714-720, 1985.

## ストレスと脳卒中発症・再発予防

寺山靖夫\*



- 1) 現状では、ストレスの本質を明確に定義し標準化して論ずることは困難であるが、ストレスと脳卒中発症の関係を論ずることは、ストレスによってもたらされるさまざまな心血管系の変化を論ずることになる。
- 2) 心理的ストレスが脳血管系に及ぼす影響に関してはさまざまな報告があるが、これが脳卒中発症の危険因子となる可能性がある。
- 3) したがって、心理的ストレスの解除は脳卒中発症の予防にもなりうるが、必ずしも容易なことではない。

### はじめに

脳卒中専門医にとって脳卒中発症の危険因子として論じられる「ストレス」といえば、脳虚血に伴う oxidative stress であろう。しかし、世の中では「ストレス」といえば「心理的ストレス」であり、これは喫煙や高血圧よりもポピュラーな脳卒中発症の危険因子として認識されている。ここで私に与えられている課題は、この心理的ストレスと脳卒中発症の関係を論ずることであろう。

さて、心理的ストレスと脳卒中発症の関連は医学的には未解決の問題で、ストレスそのものが強い発症危険因子とする報告<sup>1-4)</sup>から、まったく関係がないとする報告までさまざまである。本稿では、心理的ストレスが生体に与える影響を文献的に検討したうえで、これが脳卒中発症の危険因子となりうるか、またそうであれば予防可能な因子か否かについて解説してみる。

### ストレスとは

「ストレス」という言葉は、元来工学系の分野で用いられ、「外力により物体に生ずるゆがみ」を意味する用語であったが、これを医学の領域に導入したのはストレス学説で有名な Selye である<sup>5)</sup>。医学的、生物学的な「ストレス」とは、「さまざまな外的刺激が加わった場合に生ずる生体内のゆがみ」と定義され、その反応（ストレス反応）はどのような刺激に対しても同じに生ずる非特異的な反応であるとされている<sup>6,7)</sup>。

ストレス反応を惹起させる外的刺激（ストレッサー）としては、生物の生活環境のすべてが含まれる（表1）。このうち心理的ストレス以外は、客観的な評価や定量が可能であり十分に研究されているが、実体がなく定量化が不可能で標準化が困難な心理的ストレスが今日、「ストレス」として一般的になっている。

\*TERAYAMA Yasuo 岩手医科大学医学部神経内科学講座〔〒020-8505 盛岡市内丸19-1〕

**表1 ストレス反応を惹起させる外的刺激 (ストレッサー)**

物理的刺激：寒冷，高温，熱傷，放射線，騒音など  
 科学的刺激：酸素，飢餓，薬物，過食など  
 生物的刺激：細菌，花粉など  
 心理的刺激：配偶者の死，離婚，試験，恐怖，怒りなど

## ストレスによる身体の反応

心理的ストレスの医学的に確立された定義はないが，そのような外的刺激が存在することが確からしいことは日常生活のさまざまな場面から推測される。心理的ストレスというものが存在すると仮定したうえで，それによって惹起される身体の反応としてこれまでに知られているものを表2に示す。要約すると，五感を通して大脳皮質に伝えられた刺激は海馬を経て大脳辺縁系に伝達され，不安，恐怖，怒り，悲しみ，喜びなどの情動興奮を引き起こす。この興奮が視床下部に伝えられることによって自律神経，内分泌，免疫のシステムにさまざまな反応を引き起こす。

さて，心理的ストレスが脳卒中発症に影響を与えるとするならば，その機序として想定されるのは表2のうち，主に自律神経系の反応によるものである。「怒り」や「悲しみ」，さらには「生命の危機」など，何らかの心理的な負荷を感じた個体は，副腎皮質からアドレナリンが，交感神経末端からはノルアドレナリンが血中に放出されて，高血圧，心拍数の増加，大血管拡張，末梢血管収縮および血小板凝集能亢進を引き起こすことが知られている。これらの反応は，本来緊急時の生体の合目的な反応であるが，すでに動脈硬化による血管内皮障害を有する人間にとっては血栓形成性あるいは血管破壊性に作用して，脳卒中を惹起することは想像に難くない。

したがって，動脈硬化を惹起する生活習慣病のコントロールが，やはり脳卒中発症予防の重要な因子である。心理的ストレスの強い個体ほど喫煙，飲酒および食習慣において脳卒中の危険因子を有する頻度が高く，これが脳卒中を発症しやすくしているという報告がある<sup>8,9)</sup>。このような集団では頸動脈の動脈硬化性変化が強くと，高血圧を有

**表2 心理的ストレスにより惹起される神経系の反応**

中枢神経系  
 c-fos, c-jun の発現と伝達物質の生成  
 ノルアドレナリン，ドパミン，セロトニンの産生  
 自律神経系  
 ACTH, ACTH 放出ホルモン，アルギニンバソプレシンの産生・放出  
 副腎  
 アドレナリン，ノルアドレナリンの産生

**表3 心理的ストレスの評価スケール**

The serial Color-Word Test (CWT)  
 Stroop test  
 The cold pressor test  
 Raven's matrices  
 Mirror-image tracing  
 Anticipation of exercise

する黒人においては，心理的ストレスを減らすことで動脈硬化が改善したという報告もある<sup>10)</sup>。これらの事実を認めるならば，心理的ストレスは生活習慣病に次ぐ脳卒中発症の潜在的な危険因子であり，修正可能な危険因子でもあるといえる。

## ストレスの評価

心理的ストレスの脳卒中発症に及ぼす影響を研究するうえで障害となる大きな原因は，上述の通りストレスそのものを測定，定量することが困難なことである。

しかし，心理的ストレスを定量化しようとする試みは以前より行われてきた。また，心理的ストレスの評価方法に関する文献は数多くあり，表3にはこれまでに報告された主な評価方法を示すが，いずれにせよ定量化のできない主観的な尺度である。

中年男性 7495 人の脳卒中発症を調査した Göteborg スタディ (Sweden) では，心理的ストレスを精神的な緊張と不安と定義し，それらを強度の点から五段階に分けて評価している<sup>1)</sup>。最近では，ストレスの強度と頻度を自己採点し，それをストレスの重症度評価とする半定量的な self-reported stress 評価がよく利用されている。しかし，心理的ストレスを評価する試みに対し，研究室レベルで

の心理テストと日常生活で経験する実際の心理的ストレスとの間に、どれほどの関連があるかを疑問視する意見もある<sup>11)</sup>。

ストレスの強度を表す生物学的マーカーを求めての研究も行われている。Truelsen らによれば、apoptosis と細胞死に拮抗する gene である Bcl-protooncogene の発現がストレスを与えられたマウスにおいて減少していることから、ストレス強度の生物学的指標になる可能性があることを報告している<sup>12,13)</sup>。さらに、臨床的なストレスマーカーとして唾液中のクロモグラニン A (CgA) が注目されている<sup>14)</sup>。この物質は副腎髄質クロム親和性細胞や交感神経ニューロンから分泌される主要な蛋白質の一種であるが、心理的ストレス時に唾液中 CgA は速やかに上昇し、運動負荷などの肉体的ストレス時には増加しない。高感度の心理的ストレス指標として注目されている。

心理的ストレスの標準化にはさまざまな問題があるが、ストレスと脳卒中発症の関連を求めた大規模研究は数多く行われ、心理的ストレスと脳卒中発症との間には重大な関連があることが明らかになってきている。

前述の Göteborg スタディによれば、ストレスが強い人間はストレスのない人間に比べ、脳卒中の発症のリスクが 2 倍高いと報告している。

238 人の高血圧症患者を約 10 年間 follow up した Sweden での研究では、43 人が脳卒中を発症し、発症にはストレスに対する適応性 (ストレス反応性) が強くかかわると報告している<sup>15)</sup>。このストレス反応性は個々に異なり、反応性の強弱により脳卒中の発症に影響すると推論しているが、Everson らはこれを脳卒中の“新たな危険因子”として提唱している<sup>16)</sup>。2303 人の Finland の中年男性を 11 年間 follow up したこの研究では、自転車エルゴメーター検査直前の血圧上昇の程度と心理的ストレスの間に相関を見いだし、これをストレスの強度を表す指標とした。血圧上昇の程度が大きく教育レベルの低い人間は、教育レベルが高く血圧上昇の少ない人間に比べ約 3 倍も脳卒中を発症していたという。

これらは中年男性をもとにした調査報告であるが、ストレスの負荷による脳卒中発症のリスクに

男女差はないとする報告がある<sup>13)</sup>。

---

## ストレスと血圧

---

上述の通り、精神的な緊張と不安にさらされる環境では、血圧はそうでない環境に比し高値であり、血圧の変動が脳卒中の発症に大きく影響することは確からしい<sup>17~20)</sup>。それでは、心理的ストレスにより惹起された高血圧がどのように脳卒中発症に関与するのか。この問いに対しては、以下に示すような報告がある。

### 1. ストレスと血管内皮障害

持続する心理的ストレスが高血圧を惹起させヒト血管内皮の一過性の機能障害を引き起こすという報告があり<sup>21)</sup>、内皮の機能障害によって NO の減少、血管収縮、白血球粘着、血小板凝集の亢進が生じ、動脈硬化をさらに増悪させることが動物実験によって確かめられている<sup>22,23)</sup>。

### 2. ストレスと頸動脈病変

心理的ストレスによる高血圧と内皮障害が続くと、頸動脈の内膜肥厚が惹起されこれが閉塞性脳卒中に関連があり<sup>24)</sup>、持続するストレスと頸動脈病変の進行の間に密接な関連があるとする報告がある<sup>25~28)</sup>。

---

## 終わりに一ストレスは脳卒中発症・再発の危険因子か？一

---

以上のように、心理的ストレスの本質を明確に定義し標準化して論ずることは現状では容易ではないが、心理的ストレスが血管系に及ぼす影響に関してはさまざまな傍証と報告があり、やはり心理的ストレスが脳卒中発症の危険因子となる可能性がある。したがって、心理的ストレスの解除は脳卒中発症の予防にもなりうるが、心理的ストレスに対する反応と耐性は個々によって異なり、必ずしも容易なことではないと考えられる。心理的ストレスの多い現代において、この問題は早急に解決されなければならないが、そのためには心理的ストレスの実体の解明とそれを客観的に評価する標準化された尺度を見いだすことが重要である。

..... 文 献 .....

- 1) Harmsen P, Rosengren A, Tsiopogianni A, et al : Risk factors for stroke in middle-aged men in Goteborg, Sweden. *Stroke* **21** : 223-229, 1990
- 2) Kleinman Y, Korn-Lubetzki I, Eliashiv S, et al : High frequency of hemorrhagic strokes in Jerusalem during the Persian Gulf War. *Neurology* **42** (Abstract) : 2225-2226, 1992
- 3) House A, Dennis M, Mogridge L, et al : Life events and difficulties preceding stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* **53** : 1024-1028, 1990
- 4) Adler R, MacRitchie K, Engel GL : Psychologic processes and ischemic stroke (occlusive cerebrovascular disease). *Psychosomat Med* **33** : 1-29, 1971
- 5) Selye H : History of the stress concept. *Handbook of Stress*, Goldberger L, Breznitz S (eds), Free Press, New York, 1993, pp 7-21
- 6) 石川俊男 : ストレスの概念. ストレス診療ハンドブック第2版, 河野友信, 吾郷晋浩, 石川俊男, 他編, メディカル・サイエンス・インターナショナル, 東京, 2003, pp 2-5
- 7) 松田頌史 : ストレスの生理. ストレス診療ハンドブック第2版, 河野友信, 吾郷晋浩, 石川俊男, 他編, メディカル・サイエンス・インターナショナル, 東京, 2003, pp 6-13
- 8) Kattapong VJ, Eaton OM, Becker TM : Stroke risk factor knowledge in university students. *J Am Coll Health* **44** : 236-238, 1996
- 9) Sug YS, Heller RF, Levi C, et al : Knowledge of stroke risk factors, warning symptoms, and treatment among an Australian urban population. *Stroke* **32** : 1926-1930, 2001
- 10) Castillo-Richmond A, Schneider RH, Alexander CN, et al : Effects of stress reduction on carotid atherosclerosis in hypertensive African Americans. *Stroke* **31** : 568-573, 2000
- 11) Pickering T, Gerin W : Cardiovascular reactivity in the laboratory and the role of behavioral factors in hypertension : a critical view. *Ann Behav Med* **12** : 3-16, 1990
- 12) DeVries AC, Joh HD, Bernard O, et al : Social stress exacerbates stroke outcome by suppressing Bcl-2 expression. *Proc Natl Acad Sci USA* **98** : 11824-11828, 2001
- 13) Truelsen T, Nielsen N, Boysen G, et al : Self-reported stress and risk of stroke. *Stroke* **34** : 856-862, 2003
- 14) Takiyuddin MA, Parmer RJ, Kailasam MT, et al : Chromogranin A in human hypertension—Influence of heredity—. *Hypertension* **26** : 213-220, 1995
- 15) Andre-Petersson L, Engstrom G, Hagberg B, et al : Adaptive behavior in stressful situations and stroke incidence in hypertensive men : results from prospective cohort study “men born in 1914” in Malmö, Sweden. *Stroke* **32** : 1712-1720, 2001
- 16) Everson SA, Lynch JW, Kaplan GA, et al : Stress-induced blood pressure reactivity and incident stroke in middle-aged men. *Stroke* **32** : 1263-1270, 2001
- 17) Menkes MS, Matthews KA, Kranz DS, et al : Cardiovascular reactivity to the cold pressor test as a predictor of hypertension. *Hypertension* **14** : 524-530, 1989
- 18) Carroll D, Davey Smith G, Sheffield D, et al : Pressor reactions to psychological stress and prediction of future blood pressure data from the Whitchock II study. *Br Med J* **310** : 771-776, 1995
- 19) Everson SA, Kaplan GA, Goldberg DE, et al : Anticipatory blood pressure response to exercise predicts future high blood pressure in middle-aged men. *Hypertension* **27** : 1059-1064, 1996
- 20) Matthews KA, Woodall KL, Allen MT, et al : Cardiovascular reactivity to stress predicts future blood pressure status. *Hypertension* **22** : 479-485, 1993
- 21) Ghiadoni L, Donald AE, Cropley M, et al : Mental stress induces transient endothelial dysfunction in humans. *Circulation* **102** : 2473-2478, 2000
- 22) Strawn W, Bondjers G, Kaplan J, et al : Endothelial dysfunction in response to psychosocial stress in monkeys. *Circ Res* **68** : 1270-1279, 1991
- 23) Williams JK, Kaplan JR, Manuck SB : Effects of psychosocial stress on endothelium-mediated dilatation of atherosclerotic arteries in cynomolgus monkeys. *J Clin Invest* **92** : 1819-1823, 1993
- 24) Everson SA, Goldberg DE, Kaplan GA, et al : Hopelessness and risk of mortality and incidence of myocardial infarction and cancer. *Psychosom Med* **58** : 113-121, 1996
- 25) Iso H, Jacobs DR Jr, Goldman L : Accuracy of death certificate diagnosis of intracranial hemorrhage and nonhemorrhagic stroke : the Minnesota Heart Study. *Am J Epidemiol* **132** : 993-998, 1990
- 26) Barnett PA, Spence JD, Manuck SB, et al : Psychological stress and the progression of carotid artery disease. *J Hypertens* **15** : 49-55, 1997
- 27) Kamarck TW, Everson SA, Kaplan GA, et al : Exaggerated blood pressure responses during mental stress are associated with enhanced carotid atherosclerosis in middle-aged Finnish men : findings from the Kupio Ischemic Heart Disease Study. *Circulation* **96** : 3842-3848, 1997
- 28) Lynch JW, Everson SA, Kaplan GA, et al : Low socioeconomic status potentiates the effects of heightened cardiovascular responses to stress on the progression of carotid atherosclerosis. *Am J Public Health* **88** : 389-394, 1998

### 3. 脳血管性痴呆

## 軽症認知症における脳虚血病変の役割

高橋 智

#### I. 日本における脳血管性痴呆の病態

わが国の高齢者（65歳以上）における認知症の有病率は年々増加傾向にある。1980年代初頭までは、脳血管性疾患が認知症の原因の第1位であったが、その後、アルツハイマー病（Alzheimer's disease ; AD）が優位になった。その原因のひとつとして脳血管障害の一次および二次予防の普及があげられる。脳血管性痴呆（vascular dementia ; VaD）は虚血性病変によるものと出血性病変によるものに大別され、虚血性病変によるVaDは、初回の脳梗塞発作で完成する梗塞発作後の認知症、多発梗塞性痴呆、慢性進行性の認知症および低灌流を伴う境界領域梗塞による認知症に分類される。わが国におけるおもなVaDは、多発小梗塞性痴呆およびピンスワンガー型痴呆に代表される慢性進行性の認知症である。初回の脳梗塞発作で完成するVaDには、中大脳動脈領域など広範な領域の梗塞や海馬・視床・帯状回など記憶・認知に重要な役割を担う部位の梗塞がある。

#### II. 脳梗塞の記憶機能に及ぼす影響

近年、脳血管障害の一次予防、二次予防の普及により認知症に至る例は減少したが、ラクナ梗塞の予防に有効な薬物はなく、大脳深部白質の梗塞はそれほど減少していない。

当施設の脳ドックを受診し、MRIを施行された健常者432例について、無症候性脳梗塞の有無で

その背景を比較した。432例中無症候性脳梗塞は144例（33%）に認められた。無症候性脳梗塞を有する例は有意に高齢で、高率に高血圧を合併していた。

無症候性脳梗塞144例中128例は大脳深部白質の梗塞を有する例であり、36例では基底核に梗塞が存在した。

Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R)を用いて、無症候性脳梗塞の有無による遅延再生の加齢変化を比較した。年齢および教育歴を共変数とする共分散分析で、無症候性脳梗塞の有無は遅延再生の加齢変化に有意な影響を与えなかった。

Wisconsin Card Sorting Test (WCST)は、途中でかわる分類カテゴリにあわせて、カードの色、形、数を分類するテストである。このテストは、概念の形成や転換などの前頭葉機能を評価する指標と考えられている。年齢および教育歴を共変数とする共分散分析において、無症候性脳梗塞の有無によりWCSTのエラー率の加齢変化に有意な差を認めた。健常者における無症候性脳梗塞は前頭葉機能の加齢に影響を与えられられる。

#### III. 日本における家庭様式の変化と認知症

日本におけるADの相対的頻度増加のおもな要因は、脳血管障害の予防による血管性痴呆の減少もさることながら、後期高齢者（75歳以上）人口の増加と社会の高度情報化、核家族化に伴う軽症認知症例の増加である。

かつての日本では、高齢者は家庭の中で嫁や孫

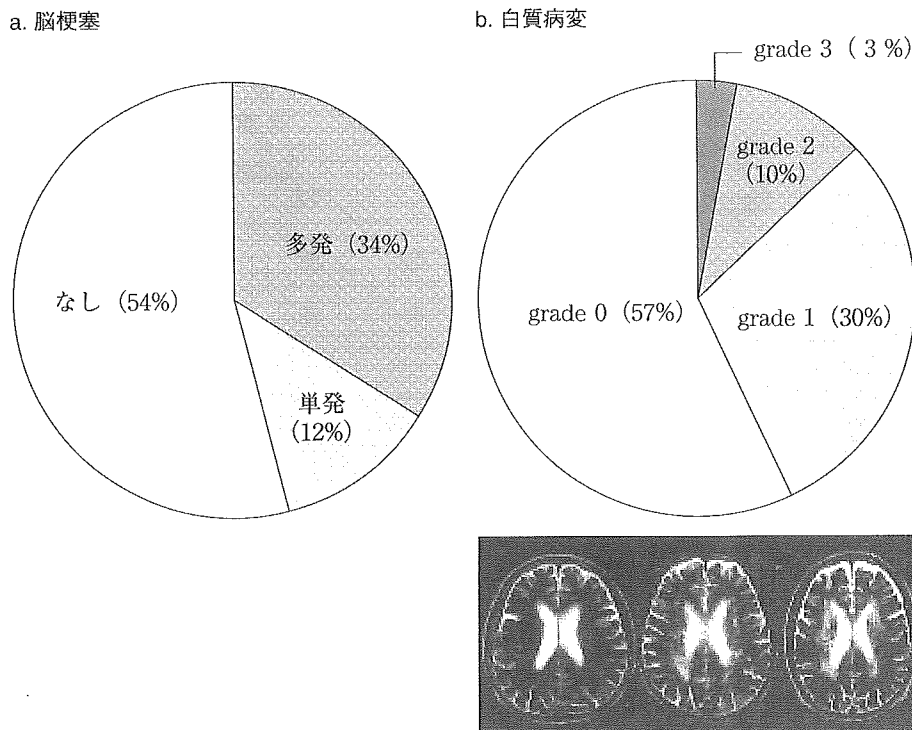


図1 アルツハイマー病患者（105例）における脳梗塞および白質病変の合併頻度（平均年齢：70.1歳）

に助けられて生活してきた。しかし、いまは高齢者夫婦、あるいは一人暮らしの世帯が増え、高齢者は身のまわりのすべてを自分で行わなければならない、社会生活を営むために要求される認知機能水準が格段に高くなった。このような状況で、買い忘れや払い忘れなどの失敗をすると、社会生活に適応できないという DSM-IV の診断基準に当てはまり、認知症と診断される高齢者が激増している。

#### IV. 脳虚血障害と海馬萎縮の関係

高齢の軽症認知症患者に CT, MRI を行うと、海馬を含めた側頭葉内側に萎縮があり、脳卒中の既往はないにもかかわらず、大脳白質のラクナ梗塞や白質病変 (white matter lesion) を伴う例が多い。このような例では、臨床的に記憶障害に加えて意欲低下が目立つという特徴があり、NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurological and Communicative Disease and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Associa-

tion) や NINDS-AIREN (National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences) の基準をもとに診断すると AD に分類される。

当科を受診した AD 患者 105 例における脳梗塞および白質病変の頻度を検討すると、画像上、脳梗塞は、約半数で合併しており、白質病変も軽度を含め 43% で合併していた (図 1)。

AD に合併する無症候性脳梗塞は、圧倒的に大脳深部白質の梗塞が多く、健常高齢者に比べて、基底核の無症候性は少ない傾向にあった。基底核に無症候性脳梗塞が生じるような例は、AD を発症する前に症候性脳梗塞を発症する可能性がある。

AD の画像診断において、海馬の萎縮は有効な指標であるが、白質病変を伴う VaD では海馬の萎縮を認める例が少なくない。広範な白質病変を有する例を、認知症の有無で分け、頭蓋面積で補正した海馬の面積を AD および正常者と比較すると、広範な白質病変を有し、かつ認知症を有する



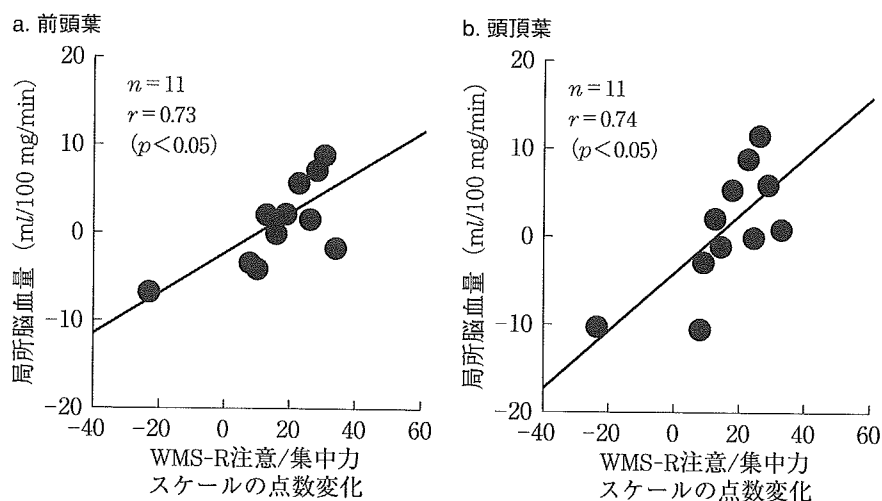


図2 ドネペジル投与3か月におけるWMS-Rの注意/集中力スケールと局所脳血流量の変化の相関

例ではAD同様に有意な海馬の萎縮を認めた。VaDで虚血に弱い海馬が萎縮しているのか、認知症例にADの病理を伴う例が含まれているのかは不明であるが、いずれにしても、海馬萎縮を伴い、虚血病変を有する高齢認知症患者を、ADかVaDか鑑別することは容易ではない。

## V. PETによるドネペジルの効果

PETを用いて、ドネペジル投与3か月における認知機能と局所脳血流量変化の相関を評価した( $n = 11$ , 図2)。その結果、注意/集中力スケールの点数と前頭葉および頭頂葉の血流量変化との間に有意な相関関係が示された。ドネペジルでAD患者に対する意欲低下の改善はよく遭遇することであり、臨床経験とも一致する結果である。

MMSE (Mini-Mental State Examination) で評価した認知機能障害全体の重症度とWMS-Rの遅延再生スケールの点数との関係をADとVaDで比較すると、ADではVaDに比べて、初期から遅延再生が顕著に低下する。一方、MMSEと前頭葉機能の指標となるWMS-Rの注意/集中力スケールの関係では、ADに比べてVaDでは、初期から注意/集中力スケールが低下しており、同程度のADと比較して、前頭葉機能障害が強い。

AD, VaDおよび正常対照例で髄液中アセチル

コリン濃度を比較すると、AD例では著明に減少しているが、VaD例でも正常対照例の約50%に減少している。VaD例では注意/集中力低下が著明であり、背景にアセチルコリン低下もみられることなどから、ドネペジルはAD同様にVaDにも有用であることが示唆される。

## VI. VaDの治療展望

1970年代の日本では、50歳代、60歳代で発症する梗塞発作後の認知症や、多発梗塞性痴呆が多くみられた。ADと診断された患者の多くは比較的早期に発症した例で、高齢発症のADの病理を有する例は、日本の大家族制度にも守られ、認知症の診断を受けずに生涯を終えた。

現在の日本では、寿命が延び、高齢者を取り巻く環境の変化により、認知症の閾値が下がってきた。脳血管障害の予防により、梗塞発作後の認知症や多発梗塞性痴呆が減少した反面、ADの病理を有する高齢者は、軽度でも認知症と診断されるようになった。また、深部白質の梗塞は必ずしも減少しておらず、脳梗塞を伴う高齢のAD患者も急増している。このような例における脳虚血を適切に予防、治療を行う努力により、高齢者における認知症の発症を減らすことができると考えられる。

## 超早期アルツハイマー病としての MCI とその治療

高橋 智\* 寺山 靖夫\*  
たかはし さとし てらやま やすお

- Mild Cognitive Impairment (MCI) は、日常生活動作は保たれ認知症の基準を満たさない高齢者の軽症認知障害を表わす概念であり、経過観察すると高率にアルツハイマー病 (AD) に移行する。
- 臨床的に MCI を正しく診断することは難しい一方、MCI を保険適応とする薬剤はなく、基準を満たす症例は積極的に認知症と診断し、適切に対応する必要がある。
- 脳血管障害の一次予防、二次予防にともなう脳血管性痴呆患者数の減少と後期高齢者人口の増加による AD 患者数の増加、そして、社会の高度情報化・核家族化にともなう認知症の軽症化により、今後、高齢の軽症 AD 患者の急増が見込まれる。
- ドネペジルは MCI 患者の症状の一部を改善することが報告されており、さらにドネペジルを併用して日常生活に必要な手続き記憶の再習得トレーニングを行うことにより、認知症への進行を遅らせる可能性がある。
- 高齢者の日常生活に必要な認知機能のハードルを下げ、高齢者を容認してくれる地域社会を構築することにより、MCI の高齢者が認知症に至らずに天寿を全うできる。

### Key Words

アルツハイマー病, Mild Cognitive Impairment (MCI), 認知症, 予防, 治療

### □ MCI の概念

Mild Cognitive Impairment (MCI) は、『年齢相応のレベルを超える記憶障害があるが日常生活動作は保たれ、認知症ではない』という高齢者の認知機能の状態を表す概念として提唱された。

これまでも良性健忘 (benign senescent forgetfulness) や Age-associated Memory Impairment (AAMI) など高齢者の軽度の認知機能低下あるいは記憶障害を表現する概念が提唱されてきたが、これらはいずれも非進行性の良性健忘として、アルツハイマー病 (Alzheimer disease: 以下、AD) や脳血管性痴呆など特異的な疾患に基づく記憶障害および記憶障害を呈さない健常高齢者と区別する目的で提唱された。しかし、実際に AAMI と診断された例を長期的に経過観察すると、AD に移行する例が少なくないことから、良性健忘としての AAMI の概念はあまり用いられなくなった。

Mayo Clinic Alzheimer's Disease Research Center (MCADRC) の MCI の診断基準<sup>1)</sup>は、① 本人または家族による物忘れの訴えがあること、② 日常生活動作は保たれていること、③ 全般的な

認知機能は正常に保たれていること、④ 加齢にともなう記憶障害の範囲を超えた記憶障害が存在すること (記憶検査で、平均値から 1.5 SD 以上低下した記憶障害)、⑤ 認知症がないことであり、CDR (Clinical Dementia Rating) score では 0.5 に評定される。

一方、記憶障害に限らず、ある領域の軽度の認知機能障害の存在を強調した概念として Aging-associated cognitive decline (以下、AACD) がある。Levy ら<sup>2)</sup>は、認知機能低下の訴えがあり、記憶・学習、注意・集中、思考、言語および視空間認知のいずれかの領域で 1 標準偏差を下回るが、認知症はない例を AACD として提唱している。Petersen も MCI の多様性に言及し、記憶障害を主とする amnesic MCI、複数の認知領域で障害を有する multiple-domain MCI、記憶以外の単一領域の認知機能障害を特徴とする non-memory-domain MCI の 3 つに分けることを提唱している<sup>3)</sup>。Amnesic MCI は AD へ移行する例が多く、AD の prodromal stage と考えられる例が多い。一方、multiple-domain MCI や non-memory-domain MCI など、早期から記憶以外の認知機能

\* 岩手医科大学 神経内科

障害をともなう例は、前頭側頭型痴呆や血管性痴呆など AD 以外の認知症へ発展する例が多い。

### □ MCI 診断における問題点

MCI は認知症の早期診断、治療、予防を研究するうえでは重要な概念であるが、臨床医が MCI を診断するにあたってはいくつかの問題点がある。

一つは診断基準の適応である。MCADRC の診断基準では平均値から 1.5 SD 以上低下した記憶障害が必要条件である。病歴や簡易知能評価スケールのみで、患者の記憶障害がこれに相当するレベルか否かを判断することは難しい。わが国でもっとも普及している改訂版ウェクスラー記憶テストでは、日本語版の標準化はまだ行われておらず、しかも、ここ数年の患者の高齢化を考えると、80 歳代、90 歳代の高齢者の記憶検査の標準化がなされないと MCI 疑い例の記憶の評価は難しい。

一方、MCI から認知症への進展は、理論的には

『記憶を含めた複数の認知機能障害が存在する』および『認知機能障害のために日常生活に支障をきたす』という認知症の診断基準を満たしたときに診断される。AD で記憶障害に引き続いて出現する認知機能障害は実行機能障害であることが多いが、記憶障害が進行すると複数のプロセスを覚えていられないために物事の段取りができなくなる例も多く、どの時点から実行機能障害が出現したのか判断に迷うことも多い。

臨床的に MCI を正しく診断することが困難である一方で、現時点では MCI を保険適応とする薬剤はない。したがって、MCI の診断を多用することなく、基準を満たす症例は積極的に認知症と診断し、適切に対応する必要がある。認知症の診断を本人、家族に伝えることを逡巡して MCI の診断をつけることは臨床医として厳に慎まねばならない。

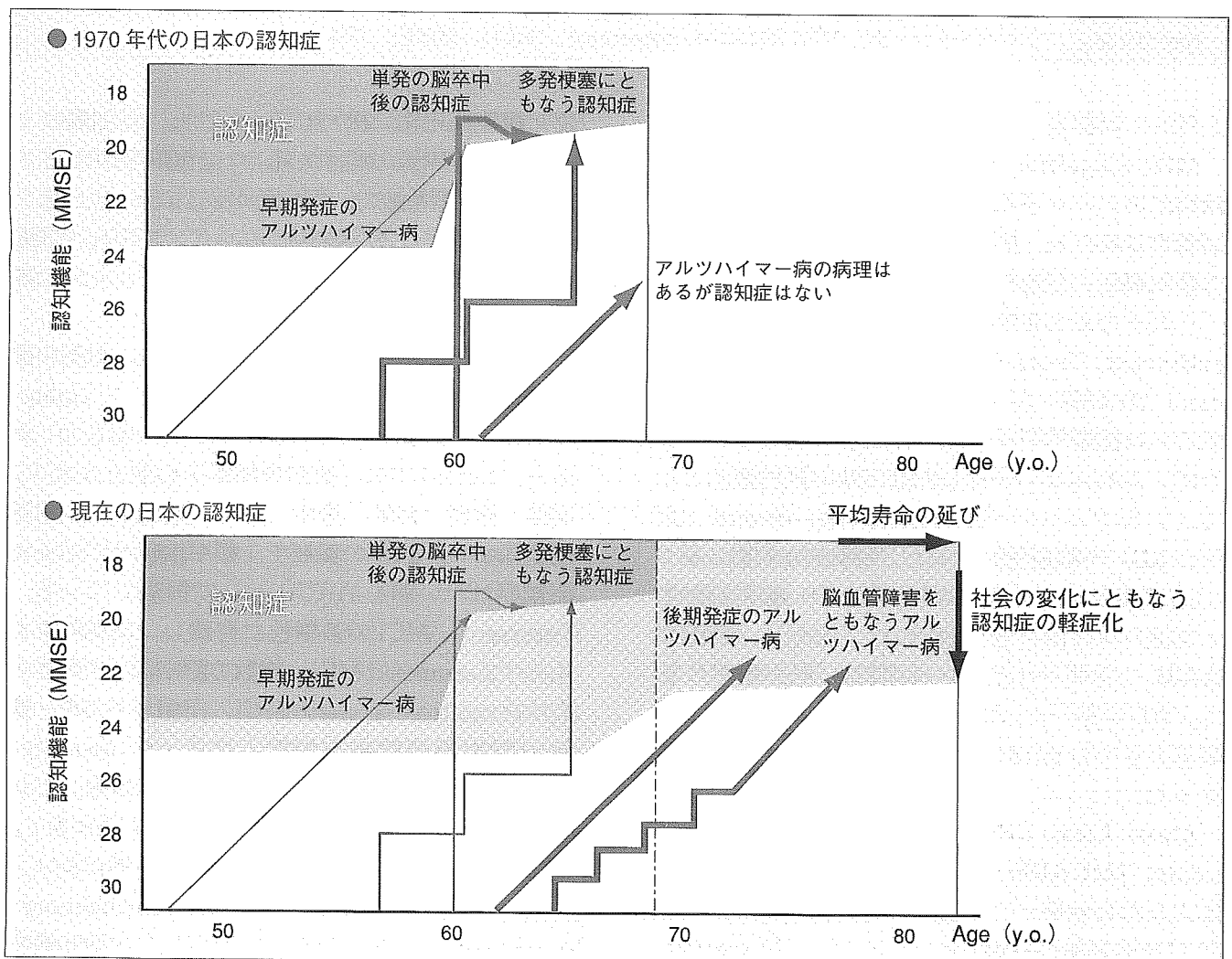


図1 MCI, 認知症をめぐるわが国の疾病構造の変化

## □ MCI, 認知症をめぐる

### わが国の疾病構造の変化

わが国の高齢認知症患者数は、2020年には300万人に達すると予測されている。脳血管障害の一次予防、二次予防にともなう脳血管性痴呆患者数の減少と後期高齢者人口の増加によるAD患者数の増加、そして、社会の高度情報化・核家族化にともなう認知症の軽症化により、とりわけ高齢の軽症AD患者が急増することが見込まれる。今後の認知症およびMCIの治療、ケアを考えると、患者数の増加のみならず、その疾病構造の変化、地域社会の変化と介護保険制度を含めた社会資源の容量の限界、少子化・核家族化をはじめとするわが国の社会生活の変容を踏まえて対策を講じる必要がある。

ここ数十年におけるMCI, 認知症をめぐるわが国の疾病構造の変化を図1に示した。1970年代には、50代、60代で発症するpost-stroke dementia（大きな病変や認知機能に重要な役割を持つ部位の病変で卒中発作と同時に発症する認知症）やmulti-infarct dementiaが優位であった。ADの多くは中年期あるいは初老期に発症する単症状が目立つ例であり、患者数はそれほど多くはなかった。高齢発症でADの病理を有する例のうち、長命の例はMCIの時期を経て著しい認知機能障害に至りアルツハイマー型老年痴呆と診断された。当時、認知症として初診する患者の認知機能レベルは改訂版長谷川式知能診査スケールに換算して20点を下回る例がほとんどであった。一方、ADの病理を有しエピソード記憶が障害されたお年寄りでも、手続き記憶が保たれていれば、家族とやさしい地域社会に守られ、社会生活に支障をきたすことなく認知症の診断を受けずに生涯を終えた。MCI例の多くは『歳のせい』として医療機関に受診することなく、天寿を全うしていた。1970年の平均寿命は男性69.3歳、女性74.7歳である。

今、わが国では核家族化と後期高齢者人口の増加により、一人暮らし、夫婦二人暮らしの高齢者世帯が激増している。一方、社会の高度情報化により、日常生活に必要な認知機能水準のハードルは1970年代に比べて、格段に高くなった。家事はもちろん、スーパーでの買い物、さまざまな料金の支払いなど、すべて高齢者自身が行わねばならず、キャッシュカード暗証番号を忘れるとお金を

引き出せない、娘に尋ねようにも携帯電話番号を忘れると連絡できない。自宅にいても「振り込め詐欺」や「悪質リフォーム」などから自分の身を守らねばならない。このような環境で、買い忘れ、払い忘れ、詐欺に騙されるなど、失敗を繰り返すと『社会生活に適應できない』というDSM-IVの診断基準にあてはまり認知症と診断されることになる。

## □ MCI, 軽症認知症に対する薬物療法

MCIの一部は病理学的にADと共通の病態を有し、そのprodromal stageであることを考えると、このような例を正しく診断することが可能になれば、将来的に $\gamma$ -セクレターゼ阻害薬やA $\beta$ ワクチンなどアミロイドカスケードを標的とした治療によりMCIから認知症、特にADへの移行を抑制し、遅らせる効果が期待される。

コリンエステラーゼ阻害薬は、アセチルコリンエステラーゼを阻害して、シナプス間隙での分解を遅らせ、アセチルコリン系を賦活することにより、ADの認知機能障害を改善する。MCIにおいても、前脳基底核におけるコリン作動性ニューロンの減少が報告されており<sup>4)</sup>、コリンエステラーゼ阻害薬の適應と考えられる。ドネペジル、ガランタミン、リヴァスチグミンなどのコリンエステラーゼ阻害薬の臨床治験が開始され、MCI 270例を対象としたドネペジルの多施設ランダム化二重盲検比較試験では、プラセボ投与群に比し塩酸ドネペジル投与群で24週後のADAS-cogの総スコアや注意力、精神運動速度など一部の評価で改善が報告されている<sup>5)</sup>。

一方、緩徐に進行する高齢の軽症認知症患者では、海馬を含めた側頭葉内側の萎縮に加えて、脳卒中の既往はないのに、大脳白質のラクナ梗塞や白質病変をとともなう例が高率にみられる。NINCDS-ADRDA criteria, NINDS-AIREN criteriaの基準から診断すると軽症アルツハイマー病に分類されるが、このような軽症例では合併するラクナ梗塞が認知機能低下に有意な影響を与えている可能性がある<sup>6)</sup>。抗血小板薬シロスタゾールはラクナ梗塞の再発予防効果が報告されており、今後、高齢の軽症認知症患者を対象とした認知機能進行抑制の大規模臨床試験が望まれる。

## □ 非薬物療法と地域社会の対応

MCIを対象とした非薬物療法に関しては、まだ

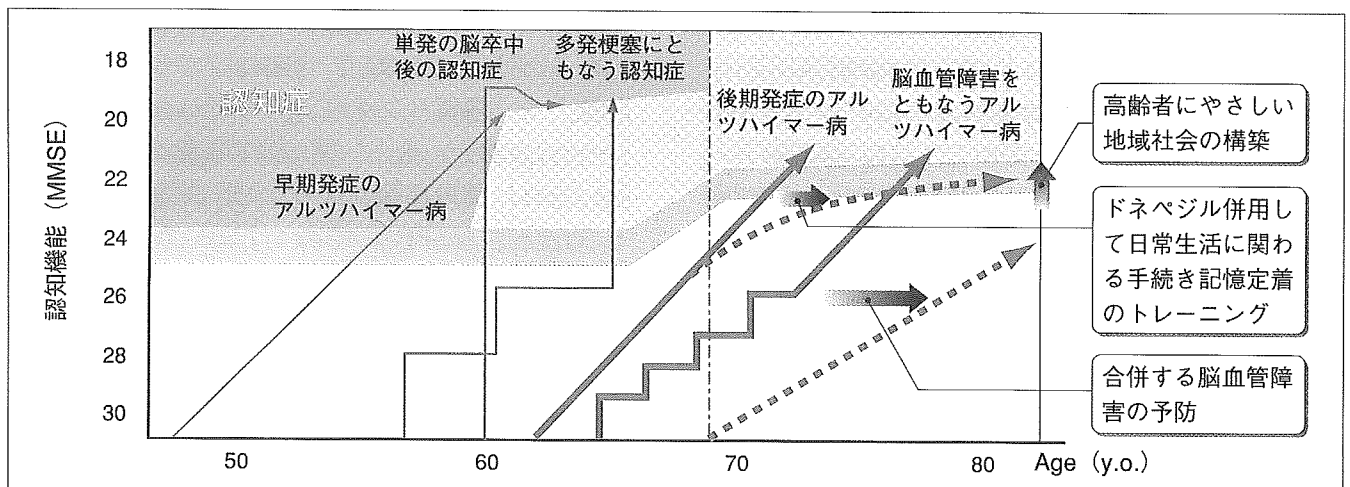


図2 現状で考えられる軽症ADおよびMCI例への対応

十分なエビデンスは得られていないが、ADの非薬物療法の効果は軽症例ほど有効であること、現時点でMCIの適応を持つ薬剤はないことを考えると積極的に取り組むべき課題である。

高齢発症のMCI例に対する治療は必ずしも根治療法である必要はない。認知症への移行を遅らせる、言い換えれば、実行機能を保ち、日常生活に支障をきたす認知機能障害への進展を遅らせ、天寿を全うできれば大きな意義がある。日常生活を担保するには、日常生活に関する手続き記憶を保持する必要がある。MCIの時期にそれぞれの患者が日常生活に必要な手続き記憶をトレーニングして再び定着することにより認知症への進行を遅らせることができる。家事に従事するおばあちゃんは買い物や掃除機、洗濯機の使い方を再習得する、畑仕事がおもなおじいちゃんは農作業の手続きを再習得するといった具合である。日常生活で読み書き、計算が必要な患者さんには読み書き、計算のドリルを練習してもらうのもよい。一人暮らしの高齢者には、キャッシュカードでお金を下ろす手続きや携帯電話を使う手続きの再習得トレーニングなども重要である。エピソード記憶が障害されているMCIの段階で新しいことに挑戦するのは難しいが、一度、身につけた手続き記憶の再習得は可能である。

Functional MRIを用いた検討で、ドネペジル10mg平均5.7週の服用により、MCI患者のWorking memory task 施行中の前頭葉の賦活が有意に増加したことが報告されている<sup>7)</sup>。処方可能な例にはドネペジルを併用したうえで、日常生活に必要な

な手続き記憶の再習得トレーニングを行うとさらに効率的である。

MCIと認知症との境界は『日常生活に支障があるか否か』というきわめて社会的な要因が大きく関わっている。したがって、高齢者の日常生活に必要な認知機能のハードルを下げて、もの忘れがある高齢者を容認してくれる地域社会が構築されれば、多くのMCIの高齢者が認知症の診断を受けずに天寿を全うできる。『お味噌を切らしちゃったからお隣から借りてくる』、『バスの乗り降りて車掌さんが必要な料金をお年寄りの財布から出して支払ってくれる』、『孫がおじいちゃんの病院受診に付き添う』……、1970年代にはどこでも見られた光景を再び地域社会に取り戻すことにより、多くのMCIのお年寄りが安心して日常生活を送ることが可能になる(図2)。

今、盛岡市では、医師会がリーダーシップをとって、物忘れを有する高齢者が安心して生活できる地域社会の実現を目指した活動を展開している。医師およびケアスタッフを対象とした臨床カンファランスセミナーが各地で開催されている。医師は個々の認知症患者の薬物療法に限らず、認知症介護予防についても地域社会の中核としての役割を果たすことが期待されている。

## 文献

- 1) Petersen RC, Smith GE, Ivnik RJ, et al: Apolipoprotein E status as a predictor of the development of Alzheimer's disease in memory-impaired individuals. JAMA 273: 1274-1278, 1995

2) Levy R : Aging-associated cognitive decline. *Int Psychogeriatr* 6 : 63-68, 1994

3) Petersen RC : conceptual overview. In *Mild Cognitive Impairment* (ed by Petersen RC), pp.1-14, Oxford University Press, New York, 2003

4) Mufson EJ, Ma SY, Dills J, et al : Loss of basal forebrain P 75 (NTR) immunoreactivity in subjects with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Comp Neurol* 443 : 136-153, 2002

5) Salloway S, Ferris S, Kluger A, et al : Efficacy of donepezil in mild cognitive impairment : a randomized placebo-controlled trial. *Neurology* 63 : 651-657, 2004

6) 高橋 智, 東儀英夫 : 無症候性脳梗塞と認知機能. *医学のあゆみ別冊脳血管障害臨床と研究の最前線*, pp.192-196, 2001

7) Saykin AJ, Wishart HA, Rabin LA, et al : Cholinergic enhancement of frontal lobe activity in mild cognitive impairment. *Brain* 127 : 1574-1583, 2004

## 脳波・筋電図の臨床

# Vascular Depression の治療

## —事象関連電位による SSRI/SNRI の評価—

*The efficacy of SSRI/SNRI for Vascular Depression*  
— An evaluating Useing ERP topography —

加治 芳明      平田 幸一\*      穂積 昭則      江幡 敦子  
KAJI Yoshiaki      HIRATA Koichi      HOZUMI Akinori      EBATA Atsuko

近年、血管性うつ (vascular depression : VaD) が大きな注目を浴びている。

痴呆を伴わない5名の VaD 症例に対し SSRI/SNRI による治療を行い、前後で各種心理テストおよび ERP による評価を行った。その結果、うつ状態の改善に伴い ERP の continuous performance task (CPT 課題) に特異的に P300の改善が見られた。

CPT はほかの課題に比べ複雑な情報処理能力を必要とする課題であり、VaD に伴う認知機能障害は注意障害によって引き起こされた情報処理障害に起因する事を客観的に示唆しているものと思われた。

## KEY WORDS

血管性うつ、脳卒中後うつ、フルボキサミン、ミルナシプラン、事象関連電位

## はじめに

近年、老年期におけるうつの発生原因として、血管性うつ (vascular depression : VaD) あるいは脳卒中後うつ (poststroke depression : PSD) の存在が大きな注目を浴びている<sup>1)~3)</sup>。しかし、これらについての病態生理、治療に関して詳細な検討は行われているとはいえない。とくに PSD の存在により脳血管障害の後遺症からの回復を妨げ<sup>4)</sup>、より死亡率を上昇させる結果を招いている言われており<sup>5)</sup>、症状の早期発見、適切な対応が必須となっている。

VaD の EBM に基づいた治療が求められるのは当然のことであるが、近年、うつ治療に承認を受けた SSRI (selective serotonin reuptake inhibitor)

や SNRI (serotonin noradrenaline reuptake inhibitor) など、脳卒中を発症した高齢者にとっても副作用が少なく、この領域において治療の可能性の拡大を示唆するものである。

さらに、うつ状態に高次脳機能障害が伴う事も指摘されており<sup>6)~9)</sup>、これらは痴呆と異なり治療可能な認知機能障害であることもあり、この点からも適切な VaD の診断、治療が求められると思われる。今回われわれは VaD 症例に対して、SSRI/SNRI による治療効果の検討を事象関連電位を含めた種々の手法を用いて行った

## 対象と方法

当科外来で治療中の脳卒中後遺症の患者に対し、MMSE (Mini-Mental State Examination) および

DSM-IVに基づくM.I.N.I (Mini-International Neuropsychiatric Interview) を施行，大うつ病，小うつ病，気分変調症のいずれかを呈する症例をVaDと定義し，かつ，痴呆を有さない5症例を抽出した（表1）．5症例とも脳卒中後遺症によるADLへの影響はごく軽度で，modified Ranking scaleはいずれもGrade1であった．症例①②に対してはfluvoxamine（フルボキサミン）100mg，症例③～⑤に対してはmilnacipran（ミルナジبران）50mgを連日投与し治療前後に各種神経心理検査および事象関連電位による評価を行った．

## 評価方法

### 1. 神経心理学検査

うつのスケールとしてM.I.N.I.のほか，Hamil-

ton depression scale (HAM-D)，日本脳卒中学会・Japan stroke scale Depression (JSS-D)，自己評価尺度として多用されるZung self-rating depression scale (SDS)，Beck Depression Inventory (BDI)，Geriatric Depression Score (GDS)を用いた．高次脳機能の評価にはMMSEを用いた．

### 2. 事象関連電位

高次脳機能の客観的評価のための電気生理学的検査として事象関連電位 (event-related potentials: ERP) のうち，P3 (P300) を測定した．呈示課題には，音刺激 oddball 課題のほか，標準刺激のほかに新奇刺激音を入れ，処理資源を分散させて被検者に反応させる novel 課題，さらに視覚刺激を用いた連続遂行課題 (continuous-perform-

表1 症例

症例	年齢	性	原疾患
①	53歳	女性	右線条体・内包梗塞
②	79歳	男性	MR defined VaD (無症候性多発性脳梗塞)
③	56歳	男性	椎骨・脳底動脈循環不全 / 左ラクナ梗塞
④	54歳	女性	右視床出血
⑤	55歳	女性	MR defined VaD (無症候性多発性脳梗塞)

### ERP PARADIGM

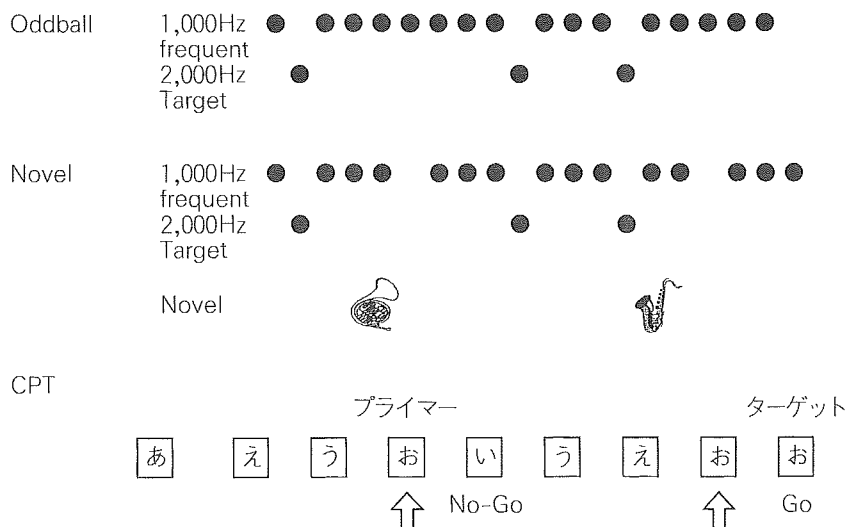


図1 ERP パラダイム



ance task : CPT) を行った。CPT の場合、母音 (ひらがな) を画面と音で呈示して “お” をプライマとし、次に “お” が続いた場合を標的刺激、他の母音であった場合を No-Go 刺激とした (図 1)。計測は記録開始時間を午後 2 時と規定し、20チャンネル電極 (国際10-20法) による脳地図 (brain topography) を両耳朶結合の基準電極で作成した。Band pass は0.53~30Hz とし、刺激 0 ms から刺激後1,024ms までの区間を各課題毎に標的刺激が20回加算されるまで施行を続け、各課題ともに 2 回の測定を行った。また、頭皮上のいずれかの電極で136microV 以上が記録された場合は、アーチファクトとして除外した。脳地図作成後の P3電場変動解析は刺激より250~650ms の区間において DC 0電位面より最大振幅を示す電極におけるものとした。

## 結 果

神経心理検査の結果を表 2 に示す。M.I.N.I. にて抑うつ状態の改善がみられた症例①~④は、ほかのうつスケールにおいても有意な改善がみられた。ERP の結果は表 3 に、その中から症例①~④

のトポグラフィーを平均加算したものを図 2 に示す。音刺激 oddball 課題および novel 課題においては P300 潜時、振幅とも有意な変化はみられなかったが、抑うつの改善がみられた症例①~④において CPT の Go 刺激における P300 振幅の増大する傾向が認められた。いずれも症例数が少なく有意差は認められなかったが、図 2 から以上の傾向が存在する事が推察された。

## 考 察

本検討において症例①~④については各うつスケールとも治療により有意な改善効果がみられ、治療効果の判定においてはいずれのうつスケールも有用であるとの可能性が示唆された。

認知機能の評価の神経心理学検査は MMSE のみの施行であり、症例①~③においては治療前から満点であり治療後もその状態が維持されたという結果だったが、治療前26点であった症例④は治療後28点と若干の上昇がみられており、うつ状態の改善に伴う認知機能の改善が示唆された。

脳卒中後の患者で認知障害とうつ状態の間には有意な関係があると考えられており、Mayberg

表 2 治療前後の神経心理テストの結果

治療前								
症例	mRS	MMSE	SDS	GDS	BDI	JSS-D	DSM-IV	HAM-D
①	1	30	51	11	16	6.60	大うつ病	22
②	1	30	41	3	7	2.59	気分変調症	18
③	1	30	53	7	26	4.81	大うつ病	30
④	1	26	50	5	4	2.44	小うつ病	8
⑤	1	25	48	*	*	1.13	気分変調症	10
治療後								
症例	mRS	MMSE	SDS	GDS	BDI	JSS-D	DSM-IV	HAM-D
①	1	30	37	2	5	0.73	正常	3
②	1	30	29	2	3	0.73	正常	0
③	1	30	31	2	4	0.73	正常	3
④	1	28	35	3	1	0.96	正常	1
⑤	1	25	42	*	*	1.13	気分変調症	8

表3 治療前後のERPの結果

治療前								
症例	Oddball		Novel		CPT go		CPT nogo	
	潜時	振幅	潜時	振幅	潜時	振幅	潜時	振幅
①	304	6.38	308	5.07	368	9.89	412	10.93
②	388	4.94	368	4.28	412	8.85	380	16.14
③	360	7.16	392	5.07	328	7.42	420	11.45
④	364	17.18	340	14.58	380	10.15	452	25
⑤	324	13.54	352	7.42	404	14.84	404	19.53

治療後								
症例	Oddball		Novel		CPT go		CPT nogo	
	潜時	振幅	潜時	振幅	潜時	振幅	潜時	振幅
①	288	7.16	300	5.07	340	11.84	424	17.18
②	380	7.03	384	10.28	408	9.76	376	14.58
③	348	5.53	456	4.42	328	10.02	464	13.8
④	340	11.45	332	15.36	336	12.76	460	32.14
⑤	304	17.7	328	11.45	408	14.31	396	14.84

単位は潜時：ms 振幅： $\mu V$ を示す

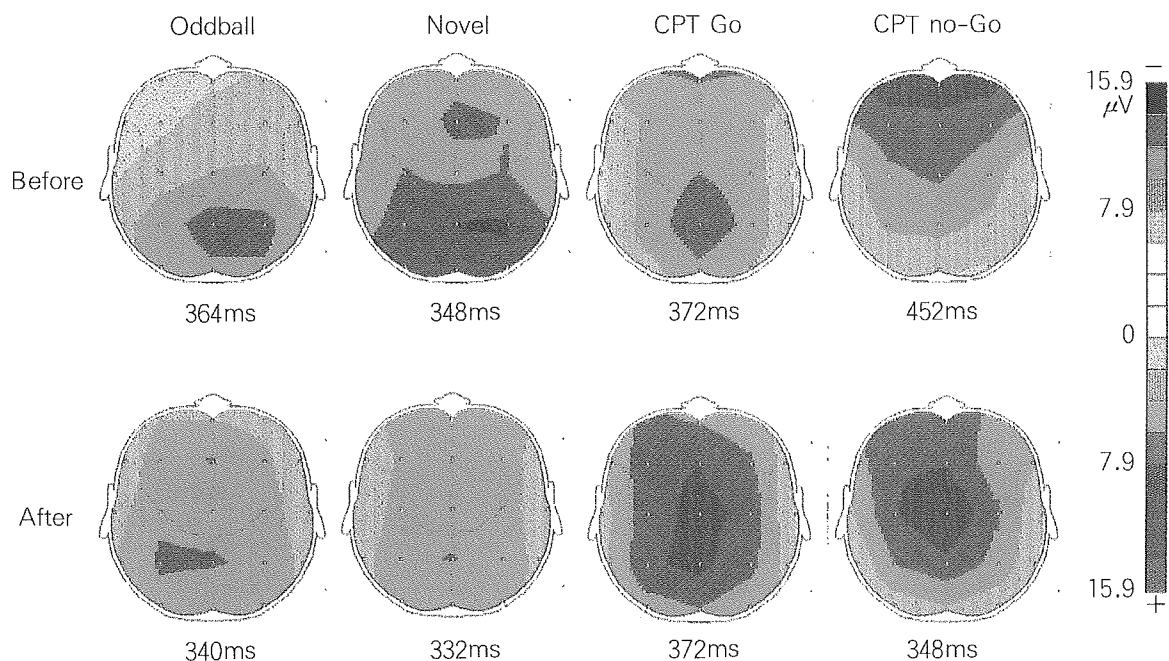


図2 治療前後のERP (P300トポグラフィーの平均加算)

らは前頭葉と側頭葉のセロトニン受容体の活動低下が認知障害と大うつを引き起こすと仮説を立てている<sup>7)</sup>。一般的にうつ病に伴ってみられ、うつ

の治療により改善する認知障害はかつて仮性痴呆と呼ばれ、本来の痴呆に対して治療可能な認知障害であり、両者の鑑別は注意を要する。PSDの認

知障害については、仮性痴呆ではなく血管性痴呆に伴ううつ状態（仮性うつ病）をとる考えも存在するが、MurataらはPSDの自然経過においてHAM-Dが50%以上改善した群と改善しなかった群とを比較し、前者では有意な認知機能の改善を認めたと報告している<sup>8)</sup>。さらに、Kimuraらによって行われたノルトリプチリンを用いた二重盲検の治療試験についても同様の方法を用いて大うつ病が改善すると認知機能障害も著明に改善する事を示し、PSDにおいても仮性痴呆が存在する事が実証された<sup>9)</sup>。本検討においてはCPT Go課題において、治療によりP300振幅の増大という形で認知機能障害の改善が認められた。

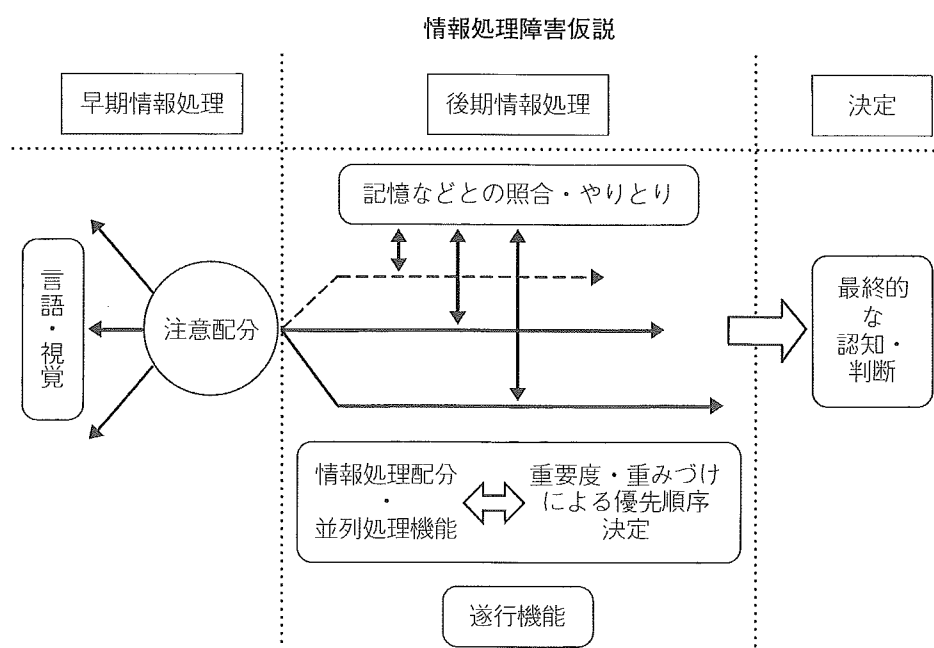
抑うつと認知障害の背景に情報処理障害が存在する事が知られているが、ここで抑うつと認知機能障害について当科で提唱している情報処理障害仮説について提示する（図3）。

抑うつは早期情報処理が障害されている状態でもある。これは注意がうまく配分・転動できないという事態をきたし情報がすぐプロセッシングに乗らないという結果を招く。

また、白質・大脳皮質の梗塞が存在する場合、

前頭葉・基底核障害から遂行機能の障害も来し、これにより記憶と照合できない、並列に処理ができないという事から、最終的な判断など後期情報処理がうまく出来ない、つまりは認知機能が低下するということに繋がると思われる。ここで抑うつが改善されれば早期情報処理障害の改善に伴い認知機能も改善する事が期待される。CPTは複雑な情報処理能力を必要とする課題であるため、本検討におけるSSRI/SNRIによるCPTにおけるP300の改善は、この情報処理機能が改善された客観的に示唆するものと思われ、また、PSDの治療効果判定の一つの指標としてCPTを用いたERPが有用である可能性も示唆される。

一般的に痴呆を有する症例に対し音刺激 oddball 課題を施行すると、正常対象と比してP300潜在時間が延長する傾向がある事が知られているが、本検討においてはすべてMMSE25点以上の痴呆を有さない症例を対象としたため、治療前後でのoddball課題の結果に有意な変化がみられなかったと思われる。今後認知機能障害を主訴とするPSD症例や、MMSE20点前後の軽度痴呆を有するPSD症例においても同様の検討を行い、比較



検討する必要があると思われる。

## 結 語

痴呆を有さない PSD 5 症例に対し SSRI または SNRI による治療を施行，神経心理検査および ERP による評価を行った。うつ状態の改善がみ

られた症例では，それに伴い CPT（連続遂行課題）を用いた ERP において P300 の改善が認められた。この結果は PSD に伴う認知機能障害は注意障害によって引き起こされた情報処理障害に起因することが示唆された。

## 謝 辞

この研究は喫煙科学財団の補助を受けた。

## 文 献

- 1) Fujikawa T, Yamawaki S, Touhouda Y: Incidence of silent cerebral infarction in patients with major depression. *Stroke* 24: 1631-1634, 1993.
- 2) Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC et al: Vascular depression hypothesis. *Arch Gen Psychiat* 54: 915-922, 1997.
- 3) Carson AJ, MacHale S, Allen K et al: Depression after stroke and lesion location: a systematic review. *Lancet* 356: 122-126, 2000.
- 4) Morris PLP, Robinson RG, Andezewski P et al: Association of depression with 10-year post-stroke mortality. *Am J Psychiatry* 150: 124, 1993.
- 5) Parikh RM, Robinson RG, Lipsey JR et al: The impact of post-stroke depression on recovery in activities of daily living over a 2-year follow up. *Arch Neuro* 47: 785-789, 1990.
- 6) Rigler SK: Management of poststroke depression in older people. *Clin Geriatr Med* 15: 765-783, 1999.
- 7) Mayberg HS, Robinson RG, Wong DF et al: PET imaging of cortical 5-HT<sub>2</sub>-serotonin receptors after stroke: lateralized changes and relationship to depression. *Am J Psychiatry* 145: 937-943, 1998.
- 8) Murata Y, Kimura M, Robinson RG: Dose cognitive impairment cause post-stroke depression?: *Am J Geriatr Psychiatry* 8: 310-317, 2000.
- 9) Kimura M, Robinson RG, Kosier JT: Treatment of cognitive impairment after post-stroke depression: a double-blind treatment trial. *Stroke* 31: 1482-1486, 2000.