

亜急性期 Post-stroke Depression (PSD) の実態の検討

—特にその適正な評価法について—

加治 芳明 平田 幸一 江幡 敦子

要旨：脳卒中後のうつ状態 (post-stroke depression : PSD) の存在が大きな注目をあびている。2003年、日本脳卒中学会から PSD をはじめとした脳卒中後の気分障害の状態評価のための脳卒中うつスケール (JSS-D) が作成された。われわれは脳卒中亜急性期症例 50 名に対し各種うつスケールを施行し、PSD の有病率と評価の妥当性につき検討を行った。評価尺度としては JSS-D に加え DSM-IV に基づいた MINI 構造化面接法 (MINI)、Hamilton Depression Scale (HAM-D) 及び自己記入式の Zung Self-Rating Depression Scale (SDS)、Beck Depression Inventory (BDI)、Geriatric Depression Score (GDS) を使用した。結果、PSD の時点有病率は 16% 程度であった。また各種スケールのうち HAM-D は JSS-D に最も強い相関がありこれは JSS-D が PSD の評価における十分な信頼性があり PSD の診断にもっとも有効性が高いことを示したものと考えられた。また、従来より汎用されている SDS も項目の選別により PSD の診断に有用なことが示され、SDS の選択項目と JSS-D を併用することにより PSD の診断が比較的容易に行える可能性があると思われた。

Key words : post-stroke depression, Japan Stroke Scale-Depression Scale, MINI international neuropsychiatric interview, Hamilton Depression Scale, Zung Self-Rating Depression Scale

(脳卒中 26 : 441—448, 2004)

はじめに

近年、老年期におけるうつの発生原因に脳血管障害が大きな位置を占めていることが指摘されており、post-stroke depression (PSD)、あるいは vascular depression (VaD) の存在が大きな注目を浴びている^{1)~3)}。さらに PSD の存在が脳血管障害の後遺症からの回復を妨げ、さらに死亡率を上昇させる結果を招いていると言われており^{4)~6)}、症状の早期発見、適切な対応が必須⁷⁾となっている。Robinson らは 1984 年、103 名脳卒中後遺症症例に対し実に 60% もの PSD の存在を指摘している⁸⁾⁹⁾。一方で、これらの病態については今なお明らかでない部分が多く、発症頻度ひとつとってもこれまでの国内外の報告にて 15% から 65% と非

常に大きな開きがあり、実際日本人における有病率などの程度であるかという基本的事項についても不明であるのが実状である^{10)~12)}。

今回日本脳卒中学会から PSD をはじめとした脳卒中後の気分障害の状態評価のための脳卒中うつスケール (JSS-D) (図 1) が作成された¹³⁾。これは従来のうつスケールと比較し簡便で分かりやすい構成になっており、かつ臨床の片手間にも使用出来るため臨床医にとっては福音に値すると思われる。

本研究の目的としては急性期から亜急性期における PSD の実態とその適正な評価法とくに JSS-D の妥当性を検討するため、従来よりうつの評価に汎用されてきた Zung Self-Rating Depression Scale (SDS) 等自己記入式のうつスコアに加え国際的に評価の確立している DSM-IV に基づいた MINI 構造化面接法 (MINI)、Hamilton Depression Scale (HAM-D) を用いた検討を行った。

Japan Stroke Scale (Depression Scale) <JSS-D>

[1] 気分
 A : 気分爽快やうつ気分はなく、普通にみえる
 B : 気分がふさいでいる様子がある
 C : 気分が沈む、寂しい、悲しいという明らかな訴えや素ぶりがある

[2] 罪責感、絶望感、悲観的思考、自殺念慮
 A : 特に自分を責める気持ちはなく、将来に希望がある
 B : 自分は価値がない人間だと思い、将来に希望をなくしている
 C : 明らかな罪責感をもつ(過去に過ちをした、罪深い行為をしたなどと考える) ないしは死にたいという気持ちを持つ

[3] 日常活動(仕事、趣味、娯楽)への興味、楽しみ
 A : 仕事ないしは趣味・娯楽に対して、生き生きと取り組める
 B : 仕事ないしは趣味・娯楽に対して、気乗りがしない
 C : 仕事ないしは趣味・娯楽に対して完全に興味を喪失し、活動に取り組まない

[4] 精神運動抑制または思考制止
 A : 十分な活気があり自発的な会話や活動が普通にできる
 B : やや生氣や意欲に欠け、集中力も鈍い
 C : 全く無気力で、ぼんやりしている

[5] 不安・焦燥
 A : 不安感やいらいら感はない
 B : 不安感やいらいら感が認められる
 C : いらいら感をコントロールできず、落ち着きない動作・行動がしばしばみられる

[6] 睡眠障害
 A : よく眠れる
 B : よく眠れない(入眠障害、熟眠障害ないしは早朝覚醒)
 C : 夜間の不穏(せん妄をふくむ)がある
 ※付加情報 : Bを選択した場合、以下のうち認められるものに○をする。複数選択可
 入眠障害 () 途中覚醒・熟眠障害 () 早朝覚醒 ()

[7] 表情
 A : 表情は豊かで、明るい
 B : 表情が乏しく、暗い
 C : 不適切な感情表現(情動失禁など)がある

<input type="checkbox"/> A = -0.98
<input type="checkbox"/> B = -0.54
<input type="checkbox"/> C = 1.52

<input type="checkbox"/> A = -2.32
<input type="checkbox"/> B = -0.88
<input type="checkbox"/> C = 3.19

<input type="checkbox"/> A = -1.17
<input type="checkbox"/> B = -0.88
<input type="checkbox"/> C = 3.19

<input type="checkbox"/> A = -0.84
<input type="checkbox"/> B = -0.53
<input type="checkbox"/> C = 1.37

<input type="checkbox"/> A = -1.11
<input type="checkbox"/> B = -0.64
<input type="checkbox"/> C = 1.75

<input type="checkbox"/> A = -1.83
<input type="checkbox"/> B = -0.64
<input type="checkbox"/> C = 2.75

<input type="checkbox"/> A = -0.52
<input type="checkbox"/> B = -0.79
<input type="checkbox"/> C = 1.31

Total	
Constant	+9.50
Total score	<input type="text"/>

図 1 JSS-D
日本脳卒中学会・脳卒中うつスケール

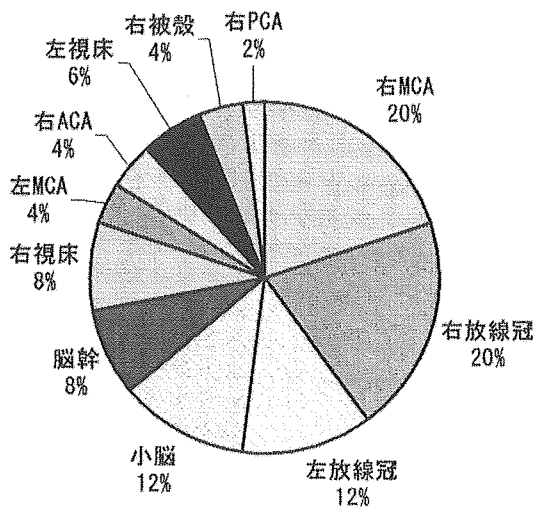


図 2 50 症例の病巣
脳梗塞、脳出血、及び脳梗塞の病型は問わず病巣のみを分類

対象・方法

対象は獨協医科大学神経内科に2003年12月から2004年4月にかけて連続入院した、MMSE 21点未満、

失語など神経心理学的に問題のある症例を除外した脳卒中急性期患者50名(平均年齢64.9±11.1歳、男性35名、女性15名)で行った。MMSE 21点未満、失語など神経心理学的に問題のある症例を除外した。病巣、病型は図2に示す通りである。心理テストは、JSS-D、MINI、HAM-Dに加え自己記入式のスコアとして汎用されているSDS、Beck Depression Inventory (BDI)、Geriatric Depression Score (GDS)を使用した¹⁴⁾¹⁵⁾。また診察時に自己記入スコアに対する感想を聴取した。

PSDの定義として、まずMINIで大うつ病症例、または小うつ病症例であるものとしたうえで、他の心理検査の結果と比較、相関性の有無、及びPSDの診断における有用検査法につき検討した。

結果

結果を表1に示す。MINIで50症例中大うつ病症例は6%に、小うつ症例を加えてPSDの診断に至った症例も50例中8例で16%であった。さらに大うつ、小うつの基準に合致する例では大うつの一例を除き、全てJSS-D 3点以上であった。表はJSS-D点数が低い順に左上から記載しているが、SDSをはじめとした自己

亜急性期 PSD の病態, 及び JSS-D の有用性

表1 症例のプロフィールと結果

発症後	性	年齢	MMSE	JSS-D	MINI	SDS	GDS	BDI	HAM-D	病巣	mRS
13日	F	48	29	0.73		43	3	0	2	左放線冠	2
22日	M	74	26	0.73		47	8	11	7	右ACA	1
14日	M	53	30	0.73		42	0	1	4	右視床	1
16日	M	84	23	0.73		31	*	*	4	左MCA	1
25日	F	70	28	0.73		32	7	11	15	右PCA	1
25日	F	74	24	0.73		36	2	5	6	左視床	0
16日	F	79	29	0.73		50	2	8	24	右放線冠	1
10日	M	50	30	0.73		32	3	0	*	左放線冠	3
18日	M	68	29	0.73		47	3	6	3	左MCA	1
25日	M	50	30	0.73		28	5	2	2	右MCA	4
25日	M	66	24	0.73		30	*	*	8	小脳出血	4
20日	F	78	22	0.73		37	4	14	5	左放線冠	2
21日	M	56	28	0.73		26	1	0	4	左放線冠	2
12日	M	55	30	0.73		28	0	1	6	小脳	0
25日	M	82	25	0.73		33	3	*	5	右橋腹側	3
16日	M	77	28	0.73		40	8	15	6	左放線冠	2
16日	M	68	26	0.73		24	*	*	2	右放線冠	0
10日	M	43	29	0.73		24	0	0	2	右MCA	1
25日	F	79	21	0.96		31	1	2	5	右放線冠	3
20日	M	71	26	0.96		52	6	13	13	右視床出血	1
12日	F	46	30	0.96		46	5	14	12	左橋内側	1
9日	M	77	23	1.04		39	4	1	10	左放線冠	1
13日	M	69	29	1.2		23	2	1	*	右放線冠	2
15日	M	70	30	1.2		46	4	10	15	右MCA	2
11日	M	62	29	1.2		41	4	8	19	右被殻出血	1
25日	M	74	25	1.2		32	3	3	12	右MCA	4
22日	M	41	30	1.44		47	9	*	21	右MCA	1
17日	M	62	27	1.64		55	10	28	18	右ACA	4
14日	F	63	29	1.92		26	1	5	2	小脳	2
11日	F	67	28	1.92		37	4	0	8	左視床出血	1
21日	M	79	27	1.92		36	1	15	13	左視床出血	4
16日	M	63	30	1.92		31	3	4	16	右被殻出血	1
14日	M	48	30	1.92		54	8	14	17	左MCA	3
20日	F	70	30	1.92		39	10	16	7	右延髄外側	2
15日	M	62	25	1.92		47	3	*	12	右MCA	3
20日	M	57	29	2.23		33	7	*	16	左橋小脳脚	1
11日	F	58	30	2.36		41	*	18	20	右視床	1
24日	M	58	26	2.36		47	2	9	28	小脳出血	3
21日	F	77	28	2.39		55	3	12	11	右放線冠	1
25日	M	73	23	2.4		49	6	21	*	右ACA/MCA	4
11日	M	71	23	2.62	大うつ	48	11	24	37	左橋底血栓	1
22日	F	66	26	2.62		46	4	20	22	右放線冠	2
12日	M	50	30	2.87		44	8	2	7	右MCA	3
18日	M	61	25	3.1	小うつ	63	*	*	36	右放線冠	3
11日	M	59	21	4.27	小うつ	66	14	23	*	左視床	3
25日	M	61	29	4.43	小うつ	28	3	9	32	小脳	2
24日	M	80	21	6.4	大うつ	42	*	*	*	右放線冠	3
27日	F	65	25	6.6	大うつ	61	8	21	51	右MCA	4
11日	F	77	26	6.94	小うつ	36	1	12	13	右放線冠	3
15日	M	56	25	8.99	小うつ	47	3	10	32	右放線冠	4

mRS: modified Ranking scale. *は検査拒否. 病巣で出血の記載のないものは脳梗塞

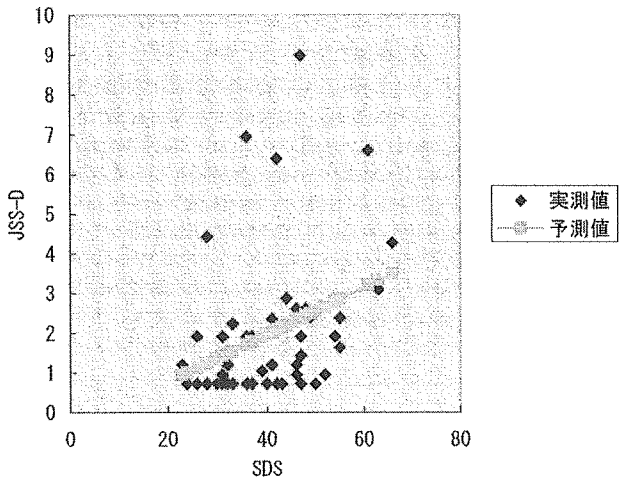


図3 JSS-D と SDS の相関
相関係数 0.343 P=0.00146

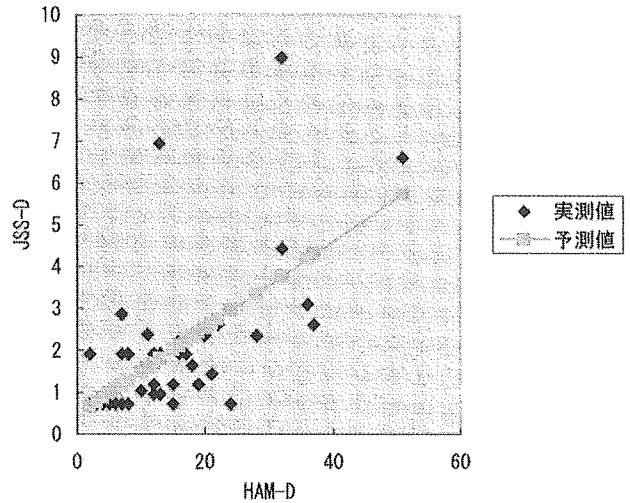


図4 JSS-D と HAM-D の相関
相関係数 0.648 P=0.00000152

記入式スコアは JSS-D で最低点となる群でも高得点となった例もあり、またその逆も存在した。また、BDI は「字が小さくて読みづらい」、「表現が直接的すぎて嫌悪感を抱く」といった理由で 9 例で施行を拒否された。

3 種の自己記入式スコアと JSS-D との相関について検討した結果、SDS は相関係数 0.343, $P=0.0146$, BDI は相関係数 0.356, $P=0.0225$ と、相関は軽度に留まった (図 3)。GDS に至っては相関係数 0.149, $P=0.334$ と全く相関が見られなかった。

それに対し HAM-D と JSS-D とは相関係数 0.648, $P=0.00000152$ と非常に強い相関がみられた (図 4)。

病巣とうつ発現の関連について、詳細な解析は症例数の関係から不可能であったが、テント上病巣の 40 症例につき半球間の差について検討を行った。JSS-D を指標とした結果では有意差が出なかったが ($P=0.0783$)、HAM-D で行った場合、右半球障害で有意にうつが強いという結果になった ($P=0.0108$)。

考 察

結果に示した通り 50 症例中大うつ病発症率は 6% に、小うつ症例を加えて PSD の診断に至った症例も 50 例中 8 例で 16% にとどまった。これはこれまで PSD の発症率の報告の中では最も少ない報告に近い¹⁰⁾¹¹⁾。

PSD の発症率が報告毎に大きく異なる原因のひとつとして評価尺度の違いがあげられ、平井らは SDS を用いて 34% の PSD 発症率と報告している¹⁰⁾。樋口らは SDS は 40 点以上を軽症うつ状態としており¹⁰⁾、

その基準を用いて本研究の結果を再検討すると確かに 52% が陽性となり Robinson らの報告の 60% に近くなる。

そもそもうつ病はスコアを用いた点数で診断できるものではなく、これら自己記入式のスコアは本来診断が確定したうつ病の重症度の判定に利用すべきものといわれている¹⁷⁾。今回われわれは内因性うつ病の診断基準として国際的に評価の確立している DSM-IV に基づいた MINI 診断基準に則り PSD の診断を行った。結果で示したとおり、HAM-D には JSS-D が最も強い相関が認められたが、HAM-D は国際的に内因性うつ病の評価、診断に有用な事は議論の余地がない。JSS-D は HAM-D をはじめとした既存の複数のスケールから PSD の病態を適切に表現していると思われる項目を抽出し、かつ食欲不振等の身体的な訴えといったような脳卒中そのものの症状と区別が困難な項目を除外した 7 項目を設定しそれぞれの重みづけを行ったものである¹³⁾。そのため特に HAM-D と JSS-D とは、JSS-D の [7] 表情以外の 6 項目は HAM-D にすべて含まれており両者の間に相関が得られる事はあらかじめ予測されたともいえる。しかし臨床の合間に HAM-D を全例に施行する事は困難に近く、われわれの結果で JSS-D と HAM-D が非常に強い相関を示した事は重要と考えられ、今後施行時の簡便性を含めた JSS-D の有用性は強調されるべきものであろう。この JSS-D で PSD を診断すると仮定した場合、MINI 診断基準に照らし合わせると、結果で示したように大うつの 1 例を除い

表 2 SDS の各項目の特徴

		①	②	③
1	気が沈んで憂鬱だ		○	○
2	朝は一番気分良い	×		
3	泣いたり泣きたくなる		○	
4	夜はよく眠れない			
5	食欲は普通だ	×		
6	まだ性欲ある	×		
7	やせてきた事に気がつく			
8	便秘している			
9	普段より動悸がする			
10	何となく疲れる			
11	気持ちはいつもさっぱりしてる		○	
12	いつもと変わりなく仕事やれる	×		
13	落ち着かずじっとしてられない		○	○
14	将来に希望がある	×		
15	いつもよりいらいらする		○	○
16	たやすく決断出来る			
17	役に立つ働ける人間だと思う	×		
18	生活はかなり充実している		○	○
19	自分が死ねば他の者は楽に暮らせる		○	
20	日頃している事に満足している		○	○

① SDS50 点以上で正常群の方が高得点になったものを×で示す

②③ (表 3) でそれぞれ $P < 0.1$, $P < 0.05$ となったものを○で示す

て全て JSS-D 得点 3 点以上であったため、cut off 値は 3 点が妥当と考えられた。

SDS 40 点台は JSS-D が最低点から最高点まで均等に分布しており JSS-D 最低点群のなかに 50 点台も存在している。JSS-D にてうつがないか軽度の群は MINI や HAM-D の結果でも全くうつに該当しなかった。これは元来内因性のうつの評価に用いるスケール¹⁷⁾を病態、病状の異なる PSD の評価に用いたため生じた矛盾であると思えるが、PSD を新たな概念として捕らえないで内因性うつ病の延長としての診断概念で考えれば、MINI で全くうつの範疇でない症例をうつと診断する事には無理があると思わざるを得ない。

しかし、SDS は自己記入式であることから待ち合い室で記入できる簡便性がある事、歴史的に数多く用いられてきた事、日本人の性格上の特性、すなわち医療スタッフの前でなければ訴えを過小表記することがないという観点からは有用なものであることに疑いはない。この面からの SDS の有用性から SDS を用いての PSD 診断への応用について次に考察する。

SDS は先に述べた過小表記することがないという

特性の裏返しで、不安障害、身体表現性障害等を有していると過剰評価されてしまう傾向にあることが知られている¹²⁾。一方、PSD は内因性のうつ病に比べて、抑うつ気分・希死念慮・悲愴感が軽度で、淡々として寡黙になりがち、身体的な訴えが多い、焦燥感・感情失禁を伴う、日内変動は示さない¹⁷⁾、意欲の低下が顕著にみられるなどの相違が報告されている¹⁸⁾¹⁹⁾。先にあげた SDS において JSS-D が高値の際に SDS も高得点になるものと、逆に JSS-D が低値にも係わらず SDS が高得点になる群も存在する理由について検討したところ、うつ群、正常群で SDS 50 点以上の各 SDS の項目別の得点の傾向を見ると「朝は一番気分がよい」等、6 項目では逆に正常群の方が高得点を示していた (表 2)。これらあくまで平均点の比較であるため、SDS の 20 項目別のそれぞれの点数と JSS-D の点数の相関を検討したが、表 3 に示すごとく P 値が 0.1 未満の 8 項目すべてが表 2 の①以外に一致した。さらに統計学的に有意なものはそのうちの 5 項目であった。

自己評価尺度と他者評価尺度で結果の大きく食い違った症例の原因としては次の様な事が示唆された。

表3 JSS-D と SDS の 20 項目別のそれぞれの相関

		相関係数	p 値
1	気が沈んで憂鬱だ	0.293	0.039
2	朝は一番気分良い	0.047	0.744
3	泣いたり泣きたくなる	0.248	0.082
4	夜はよく眠れない	0.133	0.358
5	食欲は普通だ	0.094	0.515
6	まだ性欲ある	0.095	0.513
7	やせてきた事に気がつく	- 0.040	0.781
8	便秘している	0.122	0.398
9	普段より動悸がする	0.079	0.586
10	何となく疲れる	0.146	0.313
11	気持ちはいつもさっぱりしている	0.239	0.094
12	いつもと変わりなく仕事やれる	0.207	0.149
13	落ち着かずじっとしてられない	0.323	0.022
14	将来に希望がある	0.007	0.964
15	いつもよりいらいらする	0.288	0.042
16	たやすく決断出来る	- 0.049	0.737
17	役に立つ働ける人間だと思う	0.226	0.114
18	生活はかなり充実している	0.300	0.034
19	自分が死ねば他の者は楽に暮らせる	0.265	0.063
20	日頃している事に満足している	0.329	0.020

P < 0.1 が 8 項目, P < 0.05 が 5 項目であった (表 2 の②③へ記載)

われわれの得た結果で SDS が高く JSS-D が低い結果を示した例では, SDS の項目別の得点として表 2 の①で×と表記した項目がおおむね高得点となっておりそれに対し表 2 の②③で○と表記した項目で低い得点となっていた. 逆にいえば不安障害等を呈していると表 2 の①の×の項目を過大評価してしまうことによりこの相違が出現したと考えられた.

この点をふまえ表 2 の②③で示した SDS の 8 項目, 5 項目を用いて各 SDS を計算, 再評価しその結果と JSS-D との相関をみると, 8 項目で相関係数 0.480, P=0.00042, 5 項目で相関係数 0.484, P=0.00037 と項目を特化する程相関が強まるという結果になった. これらの SDS の 8 項目, 5 項目の選択が今後そのまま PSD の診断に使えるかどうかについては症例を蓄積し, その中で各項目の点数の重みづけが必須になると思われるが, 本研究からは SDS をスクリーニングで施行し, 一定の点数であった場合, PSD に特徴的な項目が高得点である場合, JSS-D を施行するという手順も PSD の簡易な検出法として有用であると考えられた.

病巣とうつの関連については, 以前 Robinson らにより左前頭極に近いほど PSD の発症率が高い事が報

告され注目をあびた⁹⁾. また Morris らも左半球, 特に前部前頭葉あるいは基底核の病変がうつ状態を発症しやすいと言う事を報告している²⁰⁾. しかし Carson らはそれまでの論文を検討し, 病巣部位とうつ状態の発症の関連はあまり特異性がないと報告し²⁾, これが現在における見解となっている²¹⁾. 先に述べたように本研究では病巣が多部位にわたるものの, テント上の右半球, 左半球で検討すると右半球の症例にうつが多いという結果になった. これは症例が少ない事に加え失語を有する症例を除外したため必然的に右半球の症例が多くなった事も影響している可能性があるが, いずれにせよ興味深い結果と考えられる.

また, PSD の頻度を経時的に罹病期間との関連で追跡した報告もいくつかあり Åström らは同一対象群で継続的に観察した所, PSD の有病率は脳卒中発症 3 カ月後に最高となりその後 1 年で最低となり以降再び増加する事を報告している²²⁾. 今回のわれわれの検討は亜急性期に限定したものであるため, 今後同一対象群の追跡を行うと PSD の頻度も増加する可能性が考えられ, 更なる検討が必要と思われる.

まとめ

脳卒中亜急性期の PSD の有病率と評価の妥当性につき検討を行った。その結果以下の事実が明らかになった。

1) PSD 亜急性期症例の従来の診断基準によるうつ病の時点有病率は、これまで報告された中で最も低い部類の 16% であった。

2) JSS-D は HAM-D をはじめとした妥当性のあるうつスケールと比較し、十分に診断に使用できる信頼度を持ち、PSD の診断に最も有用性が高いと考えられた。

3) PSD と内因性うつ病との相違点から既存の自己記入スコアのみでの診断には疑問が残ったが、SDS の項目の選別や JSS-D との併用により PSD の診断が比較的容易に行える可能性が示唆された。

以上より、今後 PSD の診断には JSS-D と SDS の選択項目とを用いるべきであろう。

引用文献

- 1) Fujikawa T, Yamawaki S, Touhouda Y : Incidence of silent cerebral infarction in patients with major depression. *Stroke* 24 : 1631—1634, 1993
- 2) Carson AJ, MacHale S, Allen K, et al : Depression after stroke and lesion location : a systematic review. *Lancet* 356 : 122—126, 2000
- 3) Alexopoulos GS, Meyers BS, Robert Young RC, et al : Clinically defined vascular depression. *Am J Psychiat* 154 : 562—565, 1997
- 4) Kim JS, Choi-Kwon S : Poststroke depression and emotional incontinence : correlation with lesion location. *Neurology* 54 : 1805—1810, 2000
- 5) Sinyor D, Amato P, Kaloupek DG : Post-stroke depression : Relationships to functional impairment, coping strategies, and rehabilitation outcome. *Stroke* 17 : 1102—1107, 1986
- 6) Kotila M, Numminen H, Waltimo O, et al : Depression after stroke. Results of the finnstroke study. *Stroke* 29 : 368—372, 1998
- 7) Narushima K, Robinson RG : Stroke-related depression. *Curr Atheroscler Rep* 4 : 296—303, 2002
- 8) Robinson RG, Starr LB, Kubos KL, et al : A two-year longitudinal study of Post-Stroke Mood Disorders : Findings During the initial evaluation.

Stroke 14 : 736—741, 1983

- 9) Robinson RG, Kubos KL, Starr LB, et al : Mood disorder in stroke patients : importance of location of lesion. *Brain* 107 : 81—93, 1984
- 10) 平井俊策 : 脳血管障害におけるうつと不安. *臨床と研究* 77 : 906—908, 2000
- 11) 平井俊策, 樋口輝彦 : 脳卒中後遺症におけるうつ病・うつ状態のマネジメント, 東京, 医薬ジャーナル社, 2003, pp8—10
- 12) 伊藤栄一, 長江雄二 : 脳卒中による運動障害の機能回復に対す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, 1992, pp85—96
- 13) 日本脳卒中学会 Stroke Scale 委員会 (感情障害スケール作成委員会) : 日本脳卒中学会・脳卒中感情障害 (うつ・情動障害) スケール Japan Stroke Scale (Emotional Disturbance Scale) <JSS-D・JSS-E>. *脳卒中* 25 : 206—214, 2003
- 14) Zung WWK : A self-rating depression scale. *Arch Gen Psychiat* 23 : 56—62, 1960
- 15) Beck AT, Ward CH, Mendelsohn M, et al : An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiat* 12 : 63—70, 1965
- 16) 樋口輝彦 : うつ病, 東京, 日本医事新報社, 2004, pp29—30
- 17) 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
- 18) Lipsey JR, Spencer WC, Rabins PV, et al : Phenomenological comparison of post-stroke depression and functional depression. *Am J Psychiat* 143 : 527—529, 1986
- 19) 宮崎一秀, 内山真一郎, 岩田 誠 : Fluvoxamine が有効であった脳卒中後抑うつの 2 症例—複数の抑うつ尺度による評価—. *脳卒中* 25 : 363—367, 2004
- 20) Morris PLP, Robinson RG, Raphael B : Prevalence and course of depressive disorders in hospitalized stroke patients. *Int J Psychiat Med* 20 : 349—364, 1990
- 21) 成富博章 : 脳卒中後鬱状態. *循環病研究の進歩* 22 : 13—29, 2001
- 21) Åström M, Adolfsson R, Asplund K, et al : Major depression in stroke patients. A 3-year longitudinal study. *Stroke* 24 : 976—982, 1993

Abstract

**Post-stroke depression (PSD) at the subacute stage after stroke :
A study on an appropriate and easy evaluation strategy for its diagnosis**

Yoshiaki Kaji, M.D., Koichi Hirata, M.D., Ph.D. and Atsuko Ebata, M.D.
Department of Neurology, Dokkyo University School of Medicine, Tochigi

In 2003, the Japan Stroke Scale-Depression Scale (JSS-D) was established by the Japan Stroke Society for evaluating mood disorders after stroke, especially post-stroke depression (PSD). In order to determine a strategy for the appropriate and easy diagnosis of PSD, 50 consecutive patients, who were hospitalized at Dokkyo University Hospital, were examined in terms of the prevalence and validity of evaluation at the subacute stage of stroke. We employed several different depression scales for the evaluation of PSD including the international neuropsychiatric interview based on DSM-IV (MINI), Hamilton Depression Scale (HAM-D) and JSS-D. In addition, we used the Zung Self-Rating Depression Scale (SDS), Beck Depression Inventory (BDI) and Geriatric Depression Score (GDS) as self-reported depression scales which have been applied traditionally for bedside diagnosis. As a result, the prevalence of PSD as estimated using the MINI and HAM-D was around 16% at the subacute stage, and the strongest correlation was between the JSS-D and HAM-D in comparison with other depression scales. As a marker for the diagnosis of PSD, JSS-D was thus recognized as the best scale for diagnosing PSD due to its satisfactory reliability in comparison with other scales. Our data suggested that the JSS-D should be employed firstly for the clinical diagnosis of PSD. In addition, selected items of the SDS may also be useful for the diagnosis of PSD, since the SDS has the advantage of being a pure questionnaire.

(Jpn J Stroke 26 : 441—448, 2004)

慢性期 Vascular Depression の病態と治療

加治芳明* 平田幸一* 江幡敦子*

◆はじめに

近年、老年期におけるうつの発生原因に脳血管障害が大きな位置を占めていることが指摘されており、脳卒中後うつ病 (post-stroke depression : PSD), あるいは血管性うつ病 (vascular depression : VaD) の存在が大きな注目を浴びている¹⁾。さらに PSD の存在が脳血管障害の後遺症からの回復を妨げ、より死亡率を上昇させる結果を招いているといわれており、症状の早期発見、適切な対応が必須となっている²⁾。一方で、これらの病態については今なお明らかでない部分が多く、発症頻度ひとつとっても報告ごとに非常に大きな開きがあり、実際日本人における有病率がどの程度であるかという基本的事項についても不明であるのが実状である。

本研究の目的として、①脳卒中慢性期患者の PSD の有病率およびその病態の特徴、② PSD 症例に対する選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (selective serotonin reuptake inhibitor : SSRI) による認知機能を含めた治療効果、③ PSD 治療効果判定における各種うつスケールの有用性、の3点の検討をおこなった。

◆1. 脳卒中慢性期、外来通院患者群における PSD の有病率と特徴の検討

1) 対象・方法

対象は背景因子を統一するため、外来通院患者に限定した。2004年4~7月まで当科を連続受診する34名 (男性24名、女性10名、平均年齢62.5±11.1歳) で、病巣は図1に示すとおりである。PSDの診断には9つ

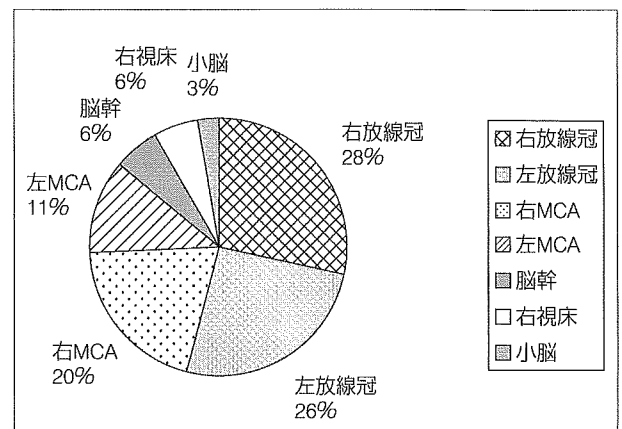


図1. 34症例の病巣

脳梗塞, 脳出血, および脳梗塞の病型は問わず病巣のみを分類。

MCA : middle cerebral artery (中大脳動脈)

(筆者作成)

の質問項目からなる DSM-IV に準じた MINI (mini international neuropsychiatric interview) 構造化面接法をおこなってまず現状の評価をおこない (大うつ病, 小うつ病, 気分変調症のいずれかを満たすものを PSD と診断), それに加え DSM-IV の各9項目の症状の既往がなかったか否かについても問診する, という方法をとった。とくに既往があった場合は本人以外に家族も問診をおこない, また当時のカルテの記載も参照して時期, 程度を特定した。

2) 結果

結果を表1に示す。大うつ病は2例, 小うつ病が4例と6例, 17.6%が PSD の診断となった。それに加え過

* KAJI Yoshiaki, HIRATA Kohichi, EBATA Atsuko/獨協医科大学神経内科

表 1. PSD の時期による相違

病巣	mRS	脳卒中 発症時期	PSD と思われる 時期	調査時の状態								最も悪い時の状態							
				抑うつ気分	興味喜び喪失	食欲体重減少	不眠	焦燥・制止	易疲労・無気力	無価値・罪業	集中・決断困難	希死念慮	抑うつ気分	興味喜び喪失	食欲体重減少	不眠	焦燥・制止	易疲労・無気力	無価値・罪業
右 MCA	1	H14 年 12 月	H15 年 10 月～現在	△	○		○		○		○		○	○		○		○	
右放線冠	1	H14 年 1 月	なし																
脳幹	1	H1 年 2 月	なし																
両放線冠	0	H14 年 10 月	なし																
左放線冠	1	H3 年 2 月	なし																
右放線冠	0	H15 年 10 月	H16 年 2 月～現在	○	△	○	○	○		○	△	○	△	○	○	○	○	○	○
右放線冠	1	H11 年 10 月	なし																
左放線冠	2	H13 年 2 月	なし																
右放線冠	1	H15 年 4 月	なし																
左 MCA	2	H9 年 10 月	なし																
右被殻	3	H10 年 4 月	なし																
右放線冠	1	H9 年 1 月	なし																
右放線冠	0	H14 年 5 月	なし																
右視床	1	H16 年 2 月	H16 年 3 月～現在		△			△					○			○			
左放線冠	1	H14 年 7 月	なし																
右放線冠	0	H2 年 4 月	発症以降～現在	△	△		△					△	△	△			△		
左放線冠	0	H15 年 11 月	H16 年 1 月～2 週間		△			△				△	○	△		○		△	
左放線冠	1	H15 年 8 月	なし																
左 MCA	1	H14 年 12 月	なし																
右半球	1	H11 年 3 月	なし				△							△					
左角回	1	H15 年 12 月	なし																
右 MCA	3	H14 年 9 月	なし																
右皮質下	3	H4 年 4 月	なし																
右放線冠	0	H15 年 8 月	H15 年 9 月～1ヵ月					△	△		△				○	○		○	△
左放線冠	1	H11 年 1 月	なし																
左放線冠	0	H13 年 8 月	H15 年 3 月～2 週間	△	△		△	△	△	△	△	○	○		○	○	○	○	△
左放線冠	0	H15 年 10 月	なし																
右放線冠	1	H15 年 4 月	H15 年 7 月～現在	△			○	△		○		○	△		○	○		○	
右被殻	0	H16 年 3 月	H16 年 4 月～1 週間									△	△			△		△	
脳幹	0	H16 年 4 月	なし																
右 MCA	0	H2 年 2 月	なし																
小脳	0	H14 年 12 月	H15 年 3 月～2ヵ月									○	○		○	○		○	△
左 MCA	2	H15 年 3 月	なし																
右視床	0	H15 年 3 月	H16 年 7 月～現在		△	○		△	○		△		○	△	○		△		

DSM-IV の各項目の症状が 2 週間症状が連続してみられた場合を「○」、2 週間のうち半分以上の期間症状がみられた場合を「△」と示す。
mRS：modified Ranking Scale (筆者作成)

表 2. 代表的なうつ評価尺度

<自己評価尺度> Zung Self-Rating Depression Scale (SDS) Beck Depression Inventory (BDI) Geriatric Depression Score (GDS)
<他者評価尺度> Hamilton Depression Scale (HAM-D) 日本脳卒中学会・脳卒中感情障害スケール (Japan Stroke Scale<JSS-DE>) MINI 簡易構造化面接法 (DSM-IV)

(筆者作成)

去最も症状の重かったと思われる時期の各項目を詳しく問診したところ、大うつ病4例、小うつ病6例、気分変調症1名と、11名に何らかのPSDの既往があることが示唆された。またPSD症例11名中8名は脳卒中発症後2~5ヵ月のあいだ(3ヵ月前後)にPSDを発症していた。

3) 考察

これまで脳卒中患者におけるPSDの頻度についてはいくつかの検討があるが、報告により15~65%と非常に大きな開きがある⁹⁾。今回の検討の結果、脳卒中慢性期外来通院患者群においてPSDの時点有病率は17.6%、自然軽快例を含めても32.3%の発症にとどまり、現在までの報告からすると少ない有病率であった。

各報告ごとに有病率が異なる原因のひとつとして、各検討ごとにうつ評価尺度が異なるという点があげられる⁹⁾。おもなうつ評価尺度を表2に示すが、そのなかでもHamilton Depression Scale (HAM-D)は内因性のうつの評価基準として国際的な評価が確立されており、PSDの評価、判定にも有用であると思われるが、一回施行するにあたり最低15分の時間を要し、外来診療のなかで全症例におこなうことは非常に困難である。それに対し自己評価尺度、とくにZung Self-Rating Depression Scale (SDS)は待ち合い室で記入できる簡便性があること、歴史的に数多く用いられてきたこと、日本人の性格上の特性—すなわち医療スタッフの前でなければ訴えを過小表記することがないという観点から、従来から数多く用いられているが、反対に自己評価尺度は不安

障害などを有していると過剰評価の原因となる可能性があり、実際、他者評価尺度にくらべて自己評価尺度のみによるうつの調査では、有病率が数倍になってしまうという報告もある。それに加え内因性のうつ病としてPSDでは、抑うつ気分・希死念慮・悲愴感が軽度、無力感・認知機能障害・意欲低下を伴う、身体的な訴えが多い、焦燥感、感情失禁を伴う、日内変動を示さないことが多い、というような病態、病状の違いが指摘されており、それらの影響でさらに実際の有病率との差が生じてしまう可能性がある。以上より、単純にSDSを全症例に施行し診断する方法では、実際の有病率と大きな誤差が出てしまう可能性が考えられる。今回われわれはPSDを新たな概念としてとらえず、内因性うつ病の延長としての診断概念で考え、DSM-IVに準じた評価をおこなった結果、前述のような有病率であった。PSDの背景因子として身体機能障害がかかわっていることは無視できず、今回対象とした例ではほとんどmodified Ranking Scale (mRS)がGrade 0~1であったため、その影響によりこのような低い有病率になった可能性も考えられ、今後リハビリ施設入所群などactivity of daily living (ADL)の異なる群との比較でどのような違いが得られるか、興味をもたれるところである。

また脳卒中の罹患からPSDの発症までの時期の傾向について考察すると、Astromら⁴⁾は3年間脳卒中患者を追跡し、PSDの有病率が急性期25%、3ヵ月後で34%と最も高値になり、その後、低下傾向に転じると報告している。今回の検討においては、脳卒中急性期よりうつ傾向がみられたものはPSD11症例中1症例のみで、72%の8名は脳卒中発症後3ヵ月前後にPSDを発症していた。これは追跡調査によるものではなく、問診によるものなのであくまで参考値ではあるが、本検討結果はAstromらの報告を裏づけるものだと思う。

◆ 2. PSD症例に対するSSRIの治療効果についての検討

1) 対象・方法

前述の検討によりPSDと診断された症例のうち、2症例に対しフルボキサミン100mgを4週間連続投与し、投与前後の神経心理検査および認知機能評価のため

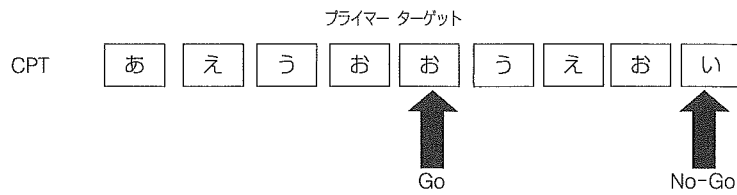


図 2. ERP パラダイム
CPT (連続遂行課題) を用いた。

(筆者作成)

に、事象関連電位 (event-related potentials : ERPs) を用いた評価をおこなった。使用した心理テストは表 2 にあげたものに加え、アパシーの評価に自己記入式のやる気スコアを、加え簡易心理機能検査 (Mini-Mental State Examination : MMSE) を用いた。また高次脳機能の客観的評価のため、事象関連電位のうち P3 (P 300) を測定した。測定条件は図 2、表 3 に示すとおりである。呈示課題には、音・視覚両刺激を用いた連続遂行課題 (continuous performance task : CPT) を用いた。CPT の場合、母音 (ひらがな) を画面と音で呈示して“お”をプライマーとし、つぎに“お”がつづいた場合を標的刺激、他の母音であった場合を No-Go、すなわち「待て」の刺激とした。症例の詳細について以下に記す。

<症例 A>

53 歳女性。平成 14 年 12 月 18 日、右線状体・内包梗塞。入院時は左不全片麻痺を呈し、mRS は Grade 4 であったが、リハビリの結果、退院時 mRS は Grade 2 まで改善した。入院中明らかな PSD を示唆する症状は認められなかった。左不全片麻痺は退院後も順調に改善し、発症 7 ヶ月後には mRS Grade 0 となっているが、発症 3, 7, 10 ヶ月後に抑うつ気分をはじめとした PSD を示唆する症状が出現するも、1 週間~1 ヶ月程度で改善した。12 ヶ月後、これまでより強いうつ症状が出現し、約 1 ヶ月後も従来にくらべ改善が乏しく、17 ヶ月後再び症状が強まり (無気力、易疲労感がより強くみられた)、各種うつスケールを施行したところ、DSM-IV で大うつ病となり、経過から PSD と診断した。

<症例 B>

56 歳男性。平成 15 年 9 月 9 日、強い浮動性めまいにて当院に入院。頭部 MR にて新たな脳梗塞は認められ

表 3. 事象関連電位設定

提示課題：母音を用いた連続遂行課題 (CPT) 刺激 0 ms から刺激後 1024 ms までの区間を標的刺激が 20 回計算されるまで施行を続け、2 回測定 136 microV 以上のが記録された場合はアーチファクトとして除外 電極位置：国際 10/20 法に準じた頭部上の 20 チャンネル バンドパスフィルター：0.53-30 Hz

(筆者作成)

なかったが、頭部 MRA および脳血流シンチグラフィ検査によって右椎骨動脈狭窄症に伴う VBI (vertebro-basilar insufficiency) によるめまいという診断になった。退院後しばらくは PSD を示唆する症状は認められなかったが、平成 16 年 1 月に施行した頭部 MR にて左放線冠領域に新たな脳梗塞の出現がみられ、翌月より抑うつ気分が強まり、DSM-IV にて大うつの範疇にあり、PSD と診断した (経過中の mRS はすべて Grade 0)。

2) 結果

治療前後の心理テストの結果を表 4 に示す。いずれの症例も Japan Stroke Scale (JSS-D) は最低点で、HAM-D も著明な改善を認め、DSM-IV でもうつは陰転化した。自己評価尺度も程度の差はあるがいずれも改善がみられた。また MMSE は治療前から満点であった。

つぎに ERPs の結果を図 3 に示す。CPT における P3 潜時、振幅とも改善傾向にあり、とくに振幅に改善傾向がみられ、いずれもうつ改善に伴い認知機能が改善していることが示唆された。

表 4. 治療前後の心理テストの結果

治療前										
症例	mRS	MMSE	SDS	GDS	BDI	やる気スコア	JSS-D	JSS-E	DSM-IV	HAM-D
A	1	30	51	11	16	23	6.6	4.68	大うつ病	22
B	1	30	53	7	26	23	4.81	2.42	大うつ病	30
平均	1.0	30.0	52.0	9.0	21.0	23.0	5.7	3.55		26.0
治療後										
症例	mRS	MMSE	SDS	GDS	BDI	やる気スコア	JSS-D	JSS-E	DSM-IV	HAM-D
A	1	30	37	2	5	17	0.73	-0.55	正常	3
B	1	30	31	2	4	3	0.73	-0.55	正常	3
平均	1	30	34.0	2.0	4.5	10.0	0.73	-0.55		3.0

いずれも改善がみられた

(筆者作成)

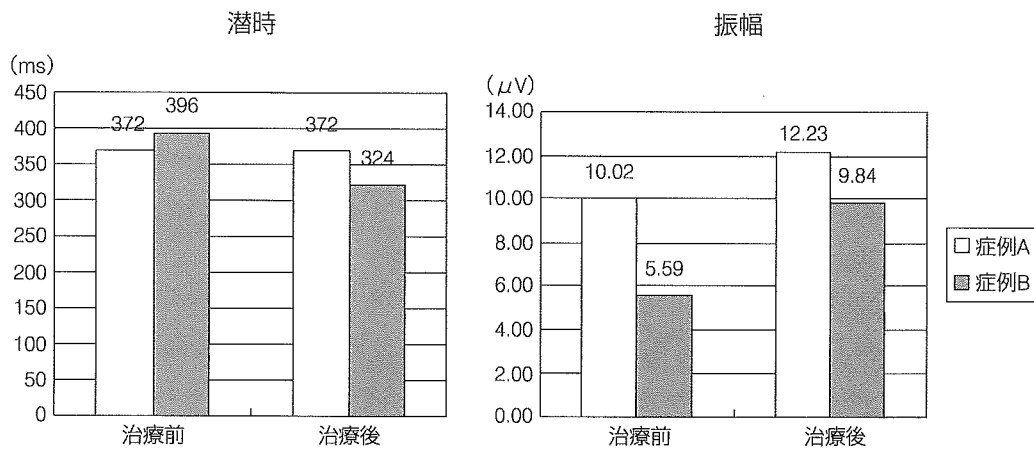


図 3. 治療前後の ERP の結果

とくに振幅に改善がみられた

(筆者作成)

3) 考察

PSD の成因のひとつとして、脳卒中の後遺症による反応性の抑うつの可能性もあげられるが、前述の PSD 11 症例のうち症例 A, B を含めた 9 症例は、mRS Grade 0 の状態で PSD が発症したため、従来からいわれているとおり、脳卒中による器質的あるいは機能的変化によりうつ状態をきたした可能性が示唆された。とくに無症候性に新たな梗塞巣が左放線冠部に出現し、その数ヵ月後にうつが発症した症例 B は、脳の器質的あるいは機能的変化が VaD の成因により強くかかわっているのではないかと示唆された。

つぎに治療効果判定における各うつスコアの有用性であるが、当初 SDS にくらべて抑うつ気分、希死念慮、悲愴感などが直接的な表現をされている Beck Depres-

sion Inventory (BDI) のほうが治療前後の変化が乏しいことが予想されたが⁹⁾、今回の検討においてはいずれのスコアも有意な変化がみられた。しかし、BDI は字が小さい、わかりづらい、あまりに質問が直接的すぎて嫌悪感を感じるなどの意見もみられたため、現実的には SDS のほうが使いやすいと思われる。JSS-D は A, B 両症例とも最低点になったため、治療による微妙な変化には対応しにくいと思われ、よって治療効果の判定には SDS と JSS-D を組み合わせて使用することが最も簡便であり、有効なのではないかと考えた。

認知機能との関連については、脳卒中後の患者で認知機能障害とうつ状態のあいだに有意な関係があると考えられており、Mayberg ら¹⁰⁾はセロトニン受容体の活動低下が認知機能障害と大うつ病を引き起こすと仮説を立て

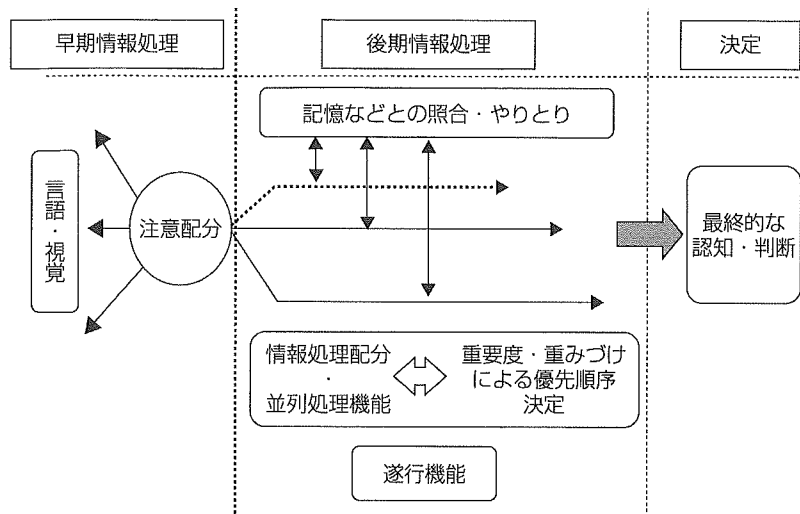


図 4. 情報処理障害仮説

(筆者作成)

ており、また Kimura ら⁷⁾はノルトリプチン投与により PSD が寛解した群は、認知機能障害も著明に改善したことを報告している。本検討においても ERPs にていずれも P3 振幅の増大という形で認知機能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ことが知られているが、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4)。抑うつにより、まず注意障害をきたし、注意がうまく配分・転動できないので情報がすぐプロセシングに乗らない、また白質・大脳皮質の梗塞や前頭葉・基底核の障害から遂行機能の障害もきたし、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ことから、最終的な判断など後期情報処理がうまくできない、つまりは認知機能が低下するということが繋がると思われる。ここで抑うつが改善されれば注意障害の改善に伴い認知機能も改善することが期待されるが、本検討における SSRI 投与による P3 の改善は、この情報処理機能を改善したことを客観的に示唆するものと思われる。

◆結語

・外来通院患者を対象に MINI 構造化面接法、および DSM-IV の診断基準を活用した慢性期の PSD の評価を

おこなった。

・慢性期の PSD の時点有病率は 17.6% と、これまでの報告と比較して少ない部類のものだった。また自然軽快例を含めても PSD の発症率は 32.3% であった。これらの大半は脳卒中罹患 3 ヶ月前後の発症であった。

・PSD 症例に対し SSRI による治療をおこなったところ、うつ状態の改善に加え ERPs にも改善がみられた。これにより脳卒中後の認知機能の低下と VaD の関連が示唆された。

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) Kim JS, Choi-Kwon S: Poststroke depression and emotional incontinence: correlation with lesion location. *Neurology* 54: 1805-1810, 2000
- 3) 平井俊策, 樋口輝彦: 脳卒中後遺症におけるうつ病・うつ状態のマネジメント. 医薬ジャーナル社, 東京, 2003, pp. 8-10
- 4) Astrom M, Adolfsson R, Asplund K *et al*: Major depression in stroke patients. A 3-year longitudinal study. *Stroke* 24: 976-982, 1993
- 5) 宮崎一秀, 内山真一郎, 岩田誠: Fluvoxamine が有効であった脳卒中後抑うつ の 2 症例—複数の抑うつ尺度に

よる評価一. 脳卒中 25 : 363-367, 2004

6) Mayberg HS, Robinson RG, Wang DF *et al* : PET imaging of cortical 5₂-serotonin receptors after stroke : lateralized changes and relationship to depression. *Am J Psychiatry* 145 : 937-943, 1998

7) Kimura M, Robinson RG, Kosier JT : Treatment of cognitive impairment after poststroke depression : a double-blind treatment trial. *Stroke* 31 : 1482-1486, 2000

《教育講演》

痴呆の診断と治療 —アルツハイマー病を中心に—

山田 正仁*

はじめに

現在、わが国をはじめとする先進諸国は未曾有の高齢化社会を迎えている。その中で、痴呆（認知症）を有する高齢者数は増加の一途をたどり、80歳代後半以降では、3割近い高齢者が痴呆に罹患していると考えられている。

痴呆は、いったん正常に発達した知的機能が持続的に低下し、複数の認知障害があるために、社会生活に支障をきたすようになった状態と定義される。

痴呆の原因となる疾患には、さまざまな疾患がある（表1）。その中では、アルツハイマー病（広義）（Arzheimer's disease: AD）と脳血管性痴呆が多い。わが国では、従来は脳血管性痴呆の方が多くとされていたが、近年では、欧米と同様に、ADの方が優位になったとされている。

本稿では、ADを主軸に、現在の診断や治療の問題点、新規治療法の開発等について概説する。

アルツハイマー病の診断

ADの臨床診断ではDSM-IV（精神障害の診断と統計マニュアル第4版）、NINCDS-ADRDA（AD臨床診断基準）等の診断基準が頻用されるが、また、最近では、ADで痴呆に至る前段階である軽度認知障害（MCI）の段階での診断が求められている。

痴呆の原因疾患の確定診断は脳病理所見によ

る。ADの脳病理は老人斑〔アミロイドβ蛋白（Aβ）沈着〕、神経原線維変化、神経細胞脱落によって特徴づけられる。

DSM-III/DSM-IIIRあるいはNINCDS-ADRDA診断基準を用いたADの臨床診断の精度を剖検にて検証した多施設大規模研究のデータでは、感度は93%と良好であったが、特異度は55%と低かった¹⁾。ADと臨床診断されたが、病理学的にはADではなかった例の病理診断をみると、パーキンソン病および関連疾患〔レビー小体型痴呆（DLB）〕、脳血管性痴呆、側頭前頭型痴呆などが含まれていた¹⁾。ハイレベルの痴呆診療専門施設に限定すれば、診断の特異度は高く、近年では80%台はあるものと考えられているが、AD以外の痴呆性疾患、特に非アルツハイマー型変性痴呆に属する疾患（表1）では臨床診断法が確立していないものが多く、それらの診断精度が必ずしも高くないために、ADと誤診されているケースが少なくない。

たとえば、非アルツハイマー型変性痴呆の中で、ADに次ぐ頻度で見られるとされるDLBは、進行性の痴呆と共に①認知機能の著明な変動、②幻視、③パーキンソニズムを中核症状とし、国際ワークショップ臨床診断基準では、この3項目中2つ以上を認めれば、“probable DLB”と診断される。その後、この診断基準の特異度は高いが、感度が低いこと、すなわち、この診断基準を満たせばDLBであることはほぼ確実だが、多くの

* 金沢大学大学院医学系研究科脳老化・神経病態学（神経内科学）/〒920-8640 石川県金沢市宝町13-1

DLB患者がこの診断基準では診断されないことが明らかとなった。著者らの検討でも、DLBは発症が高齢になるほど、幻視やパーキンソニズムなどの特徴的な症候が少なくなり、75歳以上の高齢者群では“probable DLB”の診断基準を満たす率は20%にすぎず、これらの例の多くはADと臨床診断されていた。DLBとADの鑑別診断では、DLBでは、SPECT（単一光子放射型コンピュータ断層撮影）、PET（陽電子放出断層撮影）で後頭葉の血流低下、代謝低下がみられること、黒質線条体系のドーパミンの減少がPETあるいはSPECTで検出されることなどが報告されている。著者らは、レビー小体がみられる疾患では交感神経節後線維が障害されることから、心臓の交感神経機能を見るMIBG（メタヨードベンジルグアニジン）心筋シンチがDLBとADの鑑

別に有用であることを報告し、診断に利用している²⁾。

一方、ADと同様に海馬領域を中心に多数の神経原線維変化を示すが、脳全体で老人斑を欠く老年期の痴呆性疾患として著者らが報告した神経原線維変化型老年痴呆（SD-NFT）は、記憶障害が先行し緩徐な痴呆の進行を示し、高齢発症のADとの鑑別が困難な場合が多く、しばしばADと診断されている。両者の鑑別に有用な補助検査法の確立が必要である³⁾。

従って、現時点で、ADを（MCI段階を含め）なるべく早期に、精度よく臨床診断するために

表1 痴呆の原因となる疾患

①変性型痴呆
a. アルツハイマー病（アルツハイマー型痴呆）
b. 非アルツハイマー型変性痴呆（レビー小体型痴呆、前頭側頭型痴呆（ピック病など）、嗜銀顆粒性痴呆、神経原線維変化型老年痴呆ほか）
②脳血管性痴呆
③その他の原因疾患
a. 内科的疾患：ビタミンB ₁ 欠乏症、甲状腺機能低下症、アルコール、神経梅毒、脳炎など
b. 脳外科的疾患：慢性硬膜下血腫、正常圧水頭症など

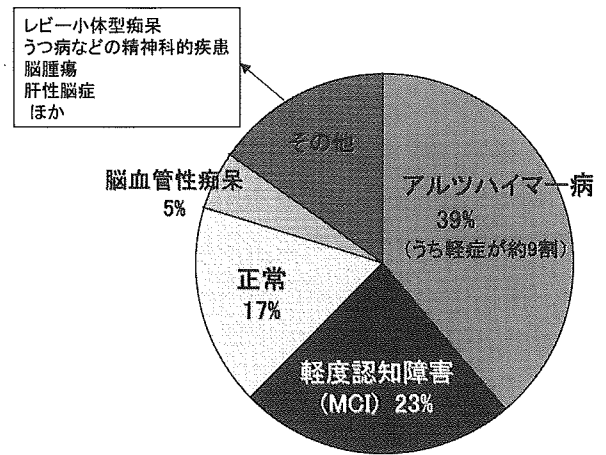


図1 金沢大学病院神経内科「もの忘れ外来」を受診し検査（表2参照）を行った341名（平均年齢：約70歳）の診断の内訳

表2 金沢大学病院神経内科『もの忘れ外来』での診察・検査

- 1) 初診の予約
- 2) 初診時（診察前に、病歴や生活習慣などについてのアンケートに記入）
 - ①一般内科的診察、②神経学的診察、③簡易痴呆評価スケール、④検査（下記）予約
- 3) 神経心理検査：WAIS-R, WMS-R ほかの各種検査
- 4) 補助検査
 - (1) 一般検査：一般血液、尿検査、胸部レントゲン、心電図
 - (2) 画像検査：CT, MRI, SPECT（脳血流）、PET（脳代謝）、MIBG心筋シンチなど
 - (3) 血液、髄液検査（特殊検査、遺伝子解析検査の場合は倫理委員会承認の説明同意書による同意）：
 - ①血液検査：甲状腺関連、梅毒、各種ビタミンなどの検査。
 - ②脳脊髄液検査：一般検査、Aβ42、(リン酸化)タウの測定。
 - ③遺伝子解析検査：アポリポ蛋白E遺伝子型、遺伝性が疑われる場合は、プレセニリン遺伝子・APP遺伝子・タウ遺伝子などを検索。
 - (4) 生理学的検査：脳波、各種誘発電位

WAIS-R：ウェクスラー成人知能検査、WMS-R：ウェクスラー記憶検査、CT：コンピュータ断層撮影、MRI：磁気共鳴映像法、APP：Aβ前駆体蛋白

は、病歴、精神神経症候をきちんと把握し、各種補助検査所見を組み合わせ、総合的に判断をする必要がある。そのため、金沢大学病院神経内科もの忘れ外来では、現在、表2に示したような診察や検査を行っている。受診者（平均年齢約70歳）の検査後の診断の内訳をみると（図1）、39%がAD（うち約9割は初期）、23%がMCI（うち約9割はADに合致する検査所見を示す）と判断されており、受診者の約6割はADと考えられる。

さらに、特異性の高い、あるいは簡便な検査法の開発が必要である。それには脳内A β 沈着の画像化（アミロイド・イメージング）や血液診断マーカーの開発等が含まれる。同時に、AD以外の痴呆性疾患の臨床診断法の確立のための研究が必要である。

アルツハイマー病の治療

1. 現在のアルツハイマー病治療

ADの治療は、痴呆の中核症状、すなわち、認知障害に対する治療（抗痴呆薬）、と周辺症状（意欲や自発性の低下、感情障害、幻覚・妄想など）に対する治療（対症的な薬物療法、ケア、リハビリテーション的アプローチなど）に大別される。抗痴呆薬として、現在わが国で認可されているのはドネペジルのみである。ドネペジルはアセチルコリン分解酵素阻害薬で、コリン作動性神経細胞の賦活作用を有し、一時的には認知機能を改善させるが、ADに伴う神経細胞脱落そのものを防ぐことはできないため、長期的にみると痴呆は進行する。

ADの根本的な治療、予防薬開発のためには、AD発症のメカニズムを解明し、それに対し修飾を加えていく必要がある。

2. アルツハイマー病の病因・病変形成機序解明と根本的予防・治療法開発

1) アルツハイマー病脳の異常沈着物の生化学的研究から

AD脳には老人斑と神経原線維変化という2つの病理学的な異常構造が存在する（図2）。それらを糸口にAD研究は始まった。

①老人斑：老人斑の主成分は40個あるいは42

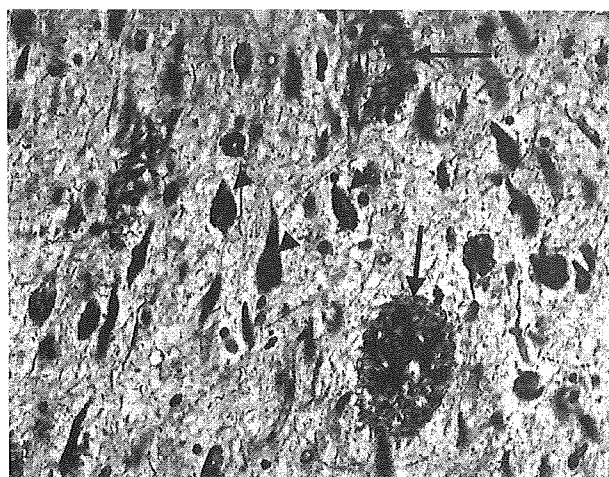


図2 アルツハイマー病の脳病理

多数の老人斑（矢印）および神経原線維変化（矢頭）が神経細胞やシナプスの脱落と共にみられる。老人斑の主成分はアミロイド β 蛋白（A β ）であり、A β は変性神経突起を伴う定型的な老人斑や非定型的なびまん性老人斑として脳実質に、更には血管にも沈着する。一方、神経原線維変化の主成分は異常リン酸化タウ蛋白である。（メセナミン・ポディアン染色、原図 \times 100）

個のアミノ酸からなるアミロイド β 蛋白（A β : A β 40/A β 42）であることが同定された。細胞外のA β 沈着は、アミロイド線維を形成して老人斑のコアとして存在する場合と、非線維性で不定型の沈着（びまん性老人斑）として存在する場合がある。AD脳ではA β アミロイドが変性神経突起によって囲まれている老人斑を多数認める。一方、健常高齢者脳でみられる老人斑の多くは、変性神経突起を伴わないびまん性老人斑である。A β は脳血管にも沈着し（脳アミロイドアンギオパチー）、脳出血などの血管障害をおこす。

A β をコードする遺伝子がクローニングされ、A β は第21染色体上に存在する遺伝子によってコードされているA β 前駆体蛋白（APP）に由来することが明らかとなった（図3）。APPは広汎に発現している膜貫通性蛋白で、APP遺伝子の選択的スプライシングによって生じるアミノ酸695, 751, 770個の3つのアイソフォームが存在する。APPの大部分はA β 構成部分の中央で α セクレターゼによって切断されてA β 産生に至らないが、 α 切断を受けずに、 β セクレターゼおよび γ セクレターゼによって次々と切断された場合にはA β が産生される（図3）。A β は細胞外で

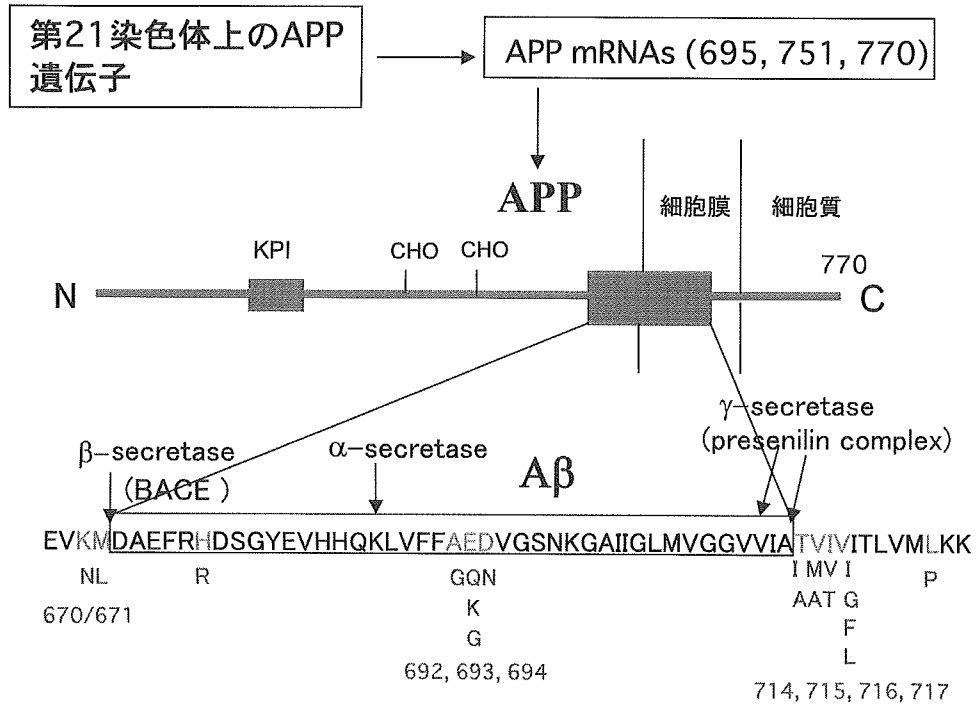


図3 βアミロイド前駆体蛋白 (APP) からアミロイドβ蛋白 (Aβ) へのプロセッシング

下段に家族性アルツハイマー病 (主にβおよびγ切断部位周辺) および遺伝性脳アミロイドアンギオパチー (主にAβの中央部) でみられる変異を示す。家族性アルツハイマー病で、APPのβ切断部位の変異ではAβ40およびAβ42の産生増加、APPのγ切断部位直後の変異およびγセクレターゼの活性部位を構成するプレセニリンの変異ではAβ42の産生増加がみられる。

重合しアミロイド線維を形成する。Aβはモノマーからオリゴマーへの重合の過程で強い神経毒性を発揮するようになる。一方、脳内にはネプリライシンなどのAβ分解酵素を含むAβの分解・除去機構も存在する。

②神経原線維変化：神経原線維変化は電顕的にはペアになったらせん状フィラメント (PHF) 構造を示す。PHFの主成分は微小管関連蛋白タウである。成人脳にはタウ遺伝子の選択的スプライシングによって生じる6つのタウのアイソフォームがあり、それらは3ないし4つの微小管結合領域を有する (3または4リピートタウ)。ADでは3および4リピートタウの両者が蓄積し、神経細胞体および突起にPHF構造が出現する。PHFのタウ蛋白は過剰にリン酸化され不溶化しており、ユビキチンが結合している。Aβ沈着はAD以外では高齢者脳にみられるのみであるが、神経原線維変化や異常タウ蓄積はADや高齢者脳以外のさまざまな神経変性疾患にみられる。そ

の中にはSD-NFTのように、神経原線維変化がAD同様に出現するがAβ沈着を欠く老年期痴呆性疾患も含まれる。

2) アルツハイマー病の分子遺伝学的研究からADに関連する4つの遺伝子、すなわちAPP、プレセニリン1 (PS1)、プレセニリン2 (PS2)、およびアポリポ蛋白E (ApoE) 遺伝子が同定された。

①家族性AD：常染色体優性遺伝を示す家族性ADが時にみられ、その原因として、APP、PS1、PS2遺伝子変異が報告されている。APP遺伝子の変異 (図3) によりAPPのプロセッシングが変化し、Aβの過剰産生ないし重合促進を介してAβが異常蓄積することによってADが発症することは、APPからAβ蓄積に至る経路がAD発症機構において中心的な役割を果たしていることを示している (アミロイド (Aβ) カスケード仮説)。また、家族性ADで数多くの変異が報告されているプレセニリンは多種の細胞に

発現する膜貫通型の蛋白で、細胞内シグナル伝達に重要な役割を果たす細胞表面受容体 Notch の細胞膜内における切断に関わっている。APP のプロセッシングにおいては、プレセニリンは γ セクレターゼの活性部位であり、Notch と同様に APP を細胞膜内で γ 切断する (図 3)。プレセニリンの変異は γ セクレターゼ活性を変化させ $A\beta$ 産生を増加させることが知られており、このこともアミロイドカスケード仮説を支持している。

②孤発性 AD：一般的にみられる孤発性 AD については、ApoE 遺伝子が疾患感受性遺伝子として確立している。ApoE には、主に E2, E3, E4 の 3 つのアイソフォームと、それぞれに対応する $\epsilon_2, \epsilon_3, \epsilon_4$ の 3 つのアリルがある。そのうち、E4 (ϵ_4) は孤発性 AD の危険因子であり、E4 の数に比例して AD のリスクは高まり、発症年齢も低くなる。E4 が AD 発症を促進する機序は不明であるが、E4 が $A\beta$ の重合を促進したり、 $A\beta$ のクリアランスを減少させる効果を有する可能性などが考えられている。

3) アルツハイマー病のリスクに関する疫学的研究から

臨床的観察や疫学的研究により、さまざまな因子が AD 発症に影響する可能性が報告されてき

た。その中には、頭部外傷 (リスクとして作用)、食事・栄養性の因子 (脂肪やカロリーの過剰摂取はリスクとして作用、一方、抗酸化作用を有する栄養因子は防御的に作用など) などが含まれる。また、抗炎症薬 (NSAIDs)、エストロゲン、スタチン類を長期間投与されていた人は AD のリスクが低下することが報告されている。NSAIDs に関しては脳内の炎症が、エストロゲンに関しては閉経期以降のエストロゲンレベルの低下が、スタチン類に関してはコレステロール代謝の異常が AD のリスクになっている可能性が考えられる。炎症や酸化ストレスが AD の病変形成に関与していることは、AD 脳に炎症や酸化ストレスの所見がみられることによっても示唆される。

4) アルツハイマー病の発症メカニズムと予防・治療法開発

上記の知見等を総合して組み立てた AD の発症メカニズム (仮説) を図 4 に示す。AD 発症までの時間的経過を下段に示しているが、重要なポイントは、痴呆発症のはるか以前、おそらく 20 年ほど前から、脳内では AD 病変の形成が始まっている点である。従って、たとえば、70 歳で発症する AD を予防するためには、痴呆の前段階である MCI はもちろん、認知機能が全く正常である 50 歳ぐらいの時期から予防的介入を行う

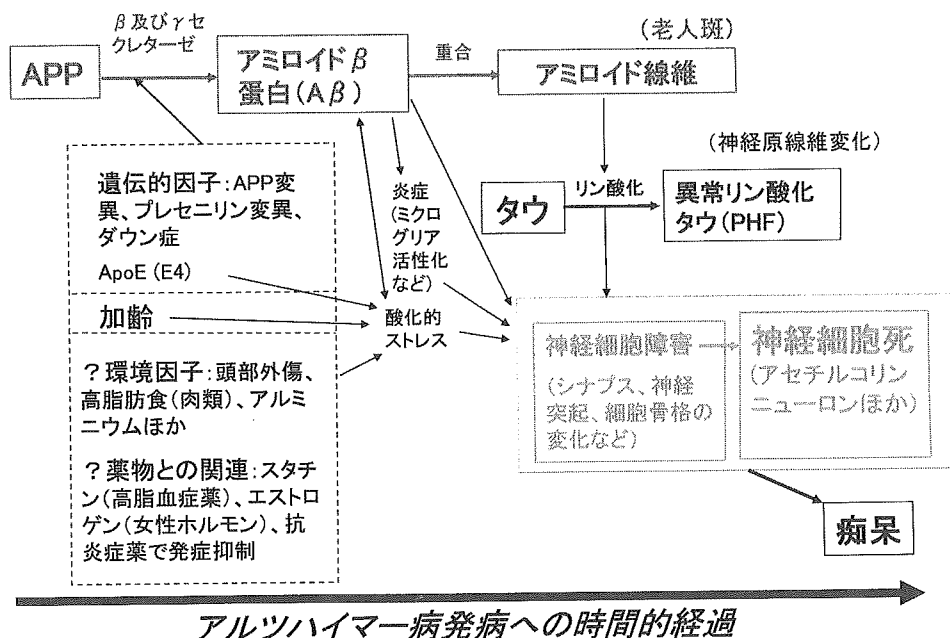


図 4 アルツハイマー病の発症メカニズム (仮説)