〈原 著〉

慢性期の脳血管障害に伴う知的機能障害の短期間の変化

藤田 利治 栗原 雅直* 長谷川和夫**

〈要 約〉 慢性期の脳血管障害に対する客観的な治療効果を知るため、脳循環・代謝改善薬の二重盲検比較試験が行われている。本稿では7つの臨床試験資料を集合解析して、短期間の治療において知的機能障害の改善が期待しうる患者の特性を探索的に検討することを試みた。これらの臨床試験で脳梗塞、脳出血、脳動脈硬化症のいずれかに診断された症例は2,818例であり、このうち臨床試験開始時に長谷川式痴呆診査スケール（以下、長谷川式スケール）で21.5以下の中等度以上の知的機能低下を示した943症例を分析対象とした。

8週間の脳循環・代謝改善薬による治療において長谷川式スケールで測定し得た知的機能障害の変化に関して、以下の成績を得た。

1) 長谷川式スケール上で10点以上の改善は11% (102/943)であり、5点以上の改善は34% (322/943)と多く、知的機能がかかなり改善する例がみられた。

2) 主要な患者因子のなかでは長期の罹病期間、高年齢、重篤な概括重症度、重篤な知的機能障害重症度が、その後の知的機能障害の悪化と関連していた。しかし、性、診断名、合併症の有無、リハビリの有無は有意な関連を示さなかった。

3) 知的機能障害変化と関連する上記の患者因子を共変量として分散共分散分析を行った結果、次の患者因子がさらに知的機能障害変化と関連していた。すなわち、自覚症状（めまい、頭痛・頭重、のぼせ感）、不安焦燥は重篤なほどその後の知的機能障害は改善する傾向がみられ、逆に、尿失禁、ADL(用便)の問題、運動障害、総蛋白低値は悪化と関連していた。

以上の成績に関して、知的機能障害の可逆過程から不可逆過程への移行、知的機能障害悪化に対する老化の寄与、知的機能障害評価における周辺症状の影響などから考察した。

Key words : 脳血管性痴呆、治療予後因子、臨床試験、脳循環・代謝改善薬、長谷川式痴呆診査スケール

I. はじめに

いわゆる痴呆の治療予後に関しては今なお不明な点が多く、また、痴呆の疫学においても欧米においてはAlzheimer型痴呆が多いのに対して、日本では脳血管性痴呆が多くを占めるとされてきているが、原因は今ひとつ明かでない。知的機能障害を呈する疾患の中には、慢性硬膜下血腫などのいわゆる「治療可能な痴呆」(treatable dementia)¹⁾²⁾があり、適切な診断治療が求められる。ことに日本で症例の多い脳血管障害における知的機能障害については、治療的介入による改善が期待されているが、どのような特性の患者にそれ

が期待できるかは必ずしも十分に整理されているとはいえない。

本稿では不可逆な知的機能障害固定の防止をはかるために、慢性期の脳血管障害に対する脳循環・代謝改善薬による臨床試験資料を集合解析し、これらの薬物療法において短期間に知的機能障害の改善が期待しうる患者の特性を探索的に検討した。

II. 方 法

1. 分析資料

本稿ではわれわれが関与し得た慢性期の脳血管障害に対する第3相臨床試験の資料を分析した。これらの資料はコントローラー委員会において解析された臨床試験のうちで知的機能障害の評価がなされた利用可能な全ての臨床試験資料であり、7つの無作為化二重盲検比較試験からなる^{3)~9)}。知的機能障害の評価は、いず

T. Fujita : 国立公衆衛生院疫学部

* M. Kurihara : 虎の門病院精神科

** K. Hasegawa : 聖マリアンナ医科大学神経精神科
受付日、1989. 4. 7 : 採用日、1987. 5. 18.

れも最も使用されている長谷川式痴呆診査スケール¹⁰⁾（以下、長谷川式スケール）によりなされた。

これらの臨床試験はひとつ⁷⁾がプラセボを対照とし、他の6試験は標準薬を対照とした群間比較試験である。使用された薬剤は、脳循環改善薬、脳代謝賦活薬あるいはその両方の作用を有するとされる範疇に入る薬剤である。臨床試験の試験期間はひとつ⁸⁾が12週間で、残りの6試験は8週間であるが、本稿では8週間目に統一して、その時期の知的機能障害変化に統一して、その時期の知的機能障害変化を検討の対象とした。試験計画はいずれの臨床試験も類似している。対象症例は慢性期の脳梗塞、脳出血、脳動脈硬化症などであり、除外基準として、①高度の痴呆、②重篤な肝・腎・心機能障害、③妊婦および妊娠可能性のある患者などとされている。観察項目および評価時期についても、かなり共通したものであった。計画面からみて、これら7つの臨床試験資料の集合解析には大きな支障はみられなかった。

なお、無作為割り付け・二重盲検法を用いた良く管理された比較臨床試験のデータは、バイアス・交絡を制御した最も信頼性の高い臨床資料である。これらは利用可能な状態で多くの蓄積があり、臨床疫学的にみて貴重な資源のひとつといえる。

2. 分析対象者

本稿では診断についての精度を確保するために、くも膜下出血など相対的に症例数が少ない診断名は除き、脳梗塞、脳出血、脳動脈硬化症という3つの診断名について検討することにした。7つの臨床試験では症例の除外基準のなかに「高度の痴呆は除く」とあり、不可逆な段階に達した脳血管性痴呆患者が選択的に除外されているとみられる。3つの診断名のいずれかに該当する2,818症例についての長谷川式スケールによる開始時の判定結果（以下、知的機能障害重症度）を表1に示した。痴呆群が205症例（7%）、準痴呆群が738症例（26%）と知的機能障害を有する症例がかなり含まれており、知的機能障害変化を検討可能な資料と考えた。なお解析除外とは、臨床試験開始時あるいは8週後に長谷川式スケールによる評価がない症例である。

8週間を隔てて評価が揃っている2,220症例について、開始時の知的機能障害重症度群別に知的機能障害の変化（長谷川式スケールのスコアの変化）を表2に示した。長谷川式スケール上で5点以上の変化を示した割合は、痴呆群が30%、準痴呆群が35%であるのに対して、準正常群は13%であった。また、正常群では長谷川式スケール上の変動は極めて小さく、知的機能

表1 治験別の開始時の知的機能障害重症度

治験	痴呆群 (0.0~10.0)	準痴呆群 (10.5~21.5)	準正常群 (22.0~30.5)	正常群 (31.0~32.5)	解析除外	計
1	21(6%)	126(34%)	129(35%)	38(10%)	55(15%)	369
2	23(6%)	91(24%)	103(27%)	27(7%)	135(36%)	379
3	33(7%)	143(32%)	176(39%)	36(8%)	65(14%)	453
4	30(6%)	126(25%)	208(41%)	70(14%)	77(15%)	511
5	70(20%)	107(31%)	108(31%)	13(4%)	48(14%)	346
6	17(3%)	84(16%)	184(34%)	76(14%)	180(33%)	541
7	11(5%)	61(28%)	88(40%)	21(10%)	38(17%)	219
合計	205(7%)	738(26%)	996(35%)	281(10%)	598(21%)	2818

表2 開始時の知的機能障害重症度別の8週間の治療における知的機能障害変化

	知的機能障害変化					計	平均±標準偏差
	悪化 ~-0.5	不変 0	軽度改善 0.5~4.5	改善 5~9.5	著明改善 10~		
痴呆群	22(11%)	65(32%)	56(27%)	35(17%)	27(13%)	205	3.66±5.66
準痴呆群	76(10%)	143(19%)	259(35%)	185(25%)	75(10%)	738	3.55±4.49
準正常群	89(9%)	352(35%)	425(43%)	130(13%)	0(0%)	996	1.55±2.70
正常群	17(6%)	239(85%)	25(9%)	0(0%)	0(0%)	281	-0.02±0.57
合計	204(9%)	799(36%)	765(34%)	350(16%)	102(6%)	2220	

能障害重症度が準痴呆群以上とそれ以外の群では知的機能障害変化という点では非常に異なっていた。本稿の目的(脳循環・代謝改善薬による治療で既に存在している知的機能障害がどの程度変化し、またその変化を予測できる患者因子を探索する)に鑑み、準正常群および正常群は以降の解析から除いた。すなわち、開始時の知的機能障害重症度が21.5以下の中等度以上の知的機能低下(準痴呆群および痴呆群)を示した943症例を解析の対象とした。

3. 解析項目と方法

本稿での分析の目的変数は、脳循環・代謝改善薬による8週間の治療における長谷川式スケール上での変化量(以下、知的機能障害変化)である。

この知的機能障害変化を説明する変数として、まず7つの臨床試験の別がある。独立して実施された臨床試験、しかも異なる薬剤についての臨床試験資料を併合して検討することの是非は議論のあるところであり、この妥当性を点検するために臨床試験の別をひとつの説明変数とした。次に、7つの臨床試験で共通に測定されている主要な患者因子として、性、年齢、診断名(脳梗塞、脳出血、脳動脈硬化症)、開始時の概括重症度、開始時の知的機能障害重症度、罹病期間、合併症、リハビリの有無を取り上げた。さらに症例の詳細な臨床像を把握した項目として、自覚症状、精神症状、神経症状、ADL、臨床検査について可能な限り共通する項目を拾った。これらの項目の内容は、後述する表5を参照されたい。

主要な患者因子については、まず基礎的整理として知的機能障害変化との関連を集計した。この際には独立2群間のt検定、一元配置分散分析、相関係数を各項目の尺度レベルに応じて適宜使用した。しかしながら、これら患者因子は知的機能障害変化に対して独立に(別々に)関連しているとは考えにくく、総合的な要因分析が必要である。層(別)化により他の患者因子を制御しながら特定の患者因子の寄与を検討することが臨床的意義を実際的に把握できる方法であるが、多数の患者因子についての多重層別は各層における症例数の著しい減少をきたし推測の精度を低下させる。そこで本稿では、改善の策として数学モデルを持込んだ多変量解析による総合的要因分析を行なった。

解析方法としては、分散共分散分析を用いた。なお、患者因子のうち順序尺度で測定された項目は、計算を単純にするため計量値として扱った。解析には、統計パッケージSAS¹¹⁾のGLM プロンジャを使用した。要

因は相互に直交してはいないので、一括投入型回帰的手法であるGLM プロンジャのタイプIIIにより統計的推測を行なった。

なお、計算は東京大学大型計算機センターのHITAC M-680Hにおいて実施した。

III. 結 果

1. 知的機能障害変化と主要な患者因子の関連

臨床試験の別を含む主要な患者因子と8週間での知的機能障害変化との関連を、表3に示した。知的機能障害変化を便宜的に5分類して表示したが、統計解析においては変化量そのものを用いた。

まず独立してなされた7つの臨床試験の集合解析の妥当性を点検するために臨床試験間の知的機能障害変化を比較した結果、偶然変動を否定するほどの大きな差異は認められなかった。薬剤が異なるにもかかわらず、知的機能障害重症度が中等度以上の知的機能低下がみられる症例に対する8週間の治療での変化には臨床試験間に大きな差異はなく、集合解析の実施はこの点でも妥当と考えられた。

主要な患者因子のなかで知的機能障害変化との関連が強いものは、罹病期間、年齢、開始時の概括重症度であった。すなわち、知的機能障害が改善する可能性の高い症例の特徴は、罹病期間が短い、年齢が若い、脳血管障害としての概括重症度が軽度ということになる。これ以外の性、診断名、合併症の有無、リハビリの有無に関しては、いずれも知的機能障害変化と大きな関連を認めなかった。

2. 知的機能障害変化の総合的要因分析

患者因子は相互に関連するために、ある患者因子の寄与を評価するためにはそれ以外の患者因子の影響を制御(調整)する必要がある。ここでは、第1に主要な患者因子を総合した場合に知的機能障害変化がどの程度説明可能であるか、第2に自覚症状、精神症状、神経症状、ADL、臨床検査といった症例の詳細な開始時の情報のうちでさらに説明力を向上させる項目は何であるかを検討した。

まず第1として表4には、分散共分散分析の統計モデルに主要な患者因子を段階的に組込んだ解析結果を示した。モデル1は罹病期間のみによるもので表3の罹病期間に関する集計と対応し、p値(有意確率)は0.1%より小さく高度に有意に関連することが再確認された。しかしながら、その説明される程度は、相関比で示したように、知的機能障害変化の分散の3.5%に

表 3 患者因子別の知的機能障害変化

		知的機能障害変化					計	平均±標準偏差	検定
		悪化 ～-0.5	不変 0	軽度改善 0.5～4.5	改善 5～9.5	著明改善 10～			
治験	1	19(13%)	25(17%)	47(32%)	43(29%)	13(9%)	147	3.52±4.56	F=1.52 p=0.211
	2	13(11%)	28(25%)	40(35%)	24(21%)	9(8%)	114	2.71±4.50	
	3	24(14%)	25(14%)	69(39%)	45(26%)	13(7%)	176	3.43±4.30	
	4	14(9%)	34(22%)	61(39%)	29(19%)	18(12%)	156	3.27±4.28	
	5	18(10%)	51(29%)	48(27%)	32(18%)	28(16%)	177	4.16±5.81	
	6	7(7%)	23(23%)	27(27%)	31(31%)	13(13%)	101	4.21±4.95	
	7	3(4%)	22(31%)	23(32%)	16(22%)	8(11%)	72	3.74±4.44	
性	男	53(9%)	128(23%)	185(33%)	132(23%)	65(12%)	563	3.76±4.85	t=1.39 p=0.169
	女	45(12%)	80(21%)	130(34%)	88(23%)	37(10%)	380	3.32±4.63	
年齢	～49歳	1(4%)	7(27%)	11(42%)	4(15%)	3(12%)	26	3.77±4.75	r _s = -0.084 p=0.009
	～59歳	9(7%)	22(18%)	41(33%)	35(28%)	17(14%)	124	4.44±4.77	
	～69歳	21(9%)	64(27%)	61(26%)	64(27%)	25(11%)	235	3.70±5.02	
	70歳～	67(12%)	115(21%)	202(36%)	117(21%)	57(10%)	558	3.33±4.64	
診断名	脳動脈硬化症	15(9%)	48(28%)	58(34%)	31(18%)	20(12%)	172	3.44±4.62	F=0.486 p=0.615
	脳梗塞	50(9%)	107(20%)	184(34%)	142(26%)	61(11%)	544	3.81±4.86	
	脳出血	16(13%)	31(25%)	31(25%)	35(28%)	13(10%)	126	3.50±4.66	
開始時の 概括重症度	軽症	18(8%)	44(20%)	75(35%)	60(28%)	19(9%)	216	3.56±4.18	r _s = -0.072 p=0.028
	中等症	57(11%)	109(20%)	184(34%)	118(22%)	70(13%)	538	3.87±5.12	
	重症	23(12%)	55(29%)	56(29%)	42(22%)	13(7%)	189	2.77±4.25	
罹病期間	1年未満	22(6%)	68(20%)	110(32%)	89(26%)	50(15%)	339	4.50±4.95	r _s = -0.182 p<0.001
	1～3年	22(8%)	56(21%)	88(34%)	63(24%)	34(13%)	263	3.94±4.96	
	3年以上	45(15%)	76(26%)	100(34%)	62(21%)	12(4%)	295	2.33±3.92	
合併症	なし	19(7%)	65(25%)	88(34%)	61(23%)	28(11%)	261	3.76±4.52	t=0.741 p=0.459
	あり	79(12%)	143(21%)	227(33%)	159(23%)	74(11%)	682	3.51±4.86	
リハビリ	なし	58(10%)	140(23%)	205(34%)	134(22%)	63(11%)	600	3.48±4.72	t=0.832 p=0.406
	あり	40(12%)	68(20%)	110(32%)	86(25%)	39(11%)	343	3.75±4.85	

注：F；一元配置分散分析 t；t検定 r_s；Spearmanの順位相関係数

表 4 知的機能障害変化と患者因子との関連—分散共分散分析—

患 者 因 子	p 値 (有意確率)*					
	モデル 1	モデル 2	モデル 3	モデル 4	モデル 5	モデル 6
罹病期間	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
年 齢		0.013	0.009	0.006	0.015	0.002
開始時の概括重症度			0.030	0.008	0.007	0.019
開始時の知的機能障害重症度				0.079	0.073	0.084
性					0.292	
診 断 名						0.280
相関比 r ²	0.035	0.042	0.047	0.050	0.052	0.050

※：各患者因子の主効果のみの統計モデルによる分散共分散分析

すぎない。モデル 2 は罹病期間と年齢によるもので、年齢も有意な独自の寄与をもつことが示された。モデル 3 ではさらに概括重症度 (p<.05) を加え、モデル

4 では開始時の知的機能障害重症度 (p<.10) を加えた結果である。モデル 5 と 6 は、モデル 4 に性と診断名をそれぞれ加えたものであるが、どちらの患者因子

も知的機能障害変化とはほとんど関連を示さなかった。

これらの解析は患者因子の主効果のみの統計モデルによるものであるが、たとえば診断名によって罹病期間や年齢の知的機能障害変化への影響の様式が異なる可能性も懸念された。そこで、2因子交互作用効果を含むいくつかの統計モデルを作り探索的な検討を行った。しかし、モデル4を著しく改善するモデルや意味のある交互作用を検出することはできなかった。

さらに、臨床試験の違いに関わる交互作用も懸念されるところであったが、解析の結果は臨床試験ごとの構造の差異を検出できず、臨床試験資料の集合解析はこの点でも妥当であると判断した。

以上の主要な患者因子を用いた総合的要因分析の結果は、表3の患者因子ごとの個別検討と整合性のあるものであり、長期の罹病期間・高齢・重篤な概括重症度・重篤な知的機能障害重症度がその後の知的機能障害の悪化と関連することが示唆された。

表5 開始時の各症状重症度・臨床検査と知的機能障害変化との関連

項 目	Spearman の 順位相関係数 r_s	統計 デルによる# 調整後の P 値	項 目	Spearman の 順位相関係数 r_s	統計モデルによる# 調整後の P 値
合併症 (有無)	-0.021	0.520	0.246	<ADL>	
〃 (高血圧)	-0.012	0.713	0.420	ADL 概括重症度	-0.062 0.089 ⁺ 0.352
〃 (心疾患)	-0.010	0.759	0.441	洗面	-0.038 0.331 0.260
〃 (腎疾患)	0.011	0.736	0.351	食事	-0.038 0.241 0.599
〃 (糖尿病)	-0.007	0.830	0.432	衣類着脱	-0.046 0.161 0.284
リハビリ	0.030	0.358	0.265	起立起坐	-0.041 0.206 0.430
<自覚症状>				歩行	-0.066 0.043 [*] 0.190
自覚症状概括重症度	0.114	0.002 ^{**}	0.010 [*]	用便	-0.110 0.001 ^{***} 0.010 [*]
めまい	0.126	0.000 ^{***}	0.006 ^{**}	入浴	-0.063 0.054 ⁺ 0.202
立ちくらみ	0.100	0.013 [*]	—	<臨床検査>	
頭痛	0.099	0.002 ^{**}	0.013 [*]	収縮期血圧	0.073 0.029 [*] 0.120
頭重	0.103	0.002 [*]	0.004 ^{**}	拡張期血圧	0.097 0.003 ^{**} 0.229
肩こり	0.084	0.031 [*]	0.135	脈拍数	-0.045 0.220 0.230
耳鳴り	0.090	0.006 ^{**}	0.114	赤血球	0.089 0.007 ^{**} 0.225
のぼせ感	0.249	0.000 ^{***}	—	白血球	0.008 0.815 0.723
四肢しびれ	0.078	0.016 [*]	0.223	Hb	0.071 0.030 [*] 0.479
四肢冷感	0.140	0.005 ^{**}	—	ヘマトクリット	0.056 0.122 0.725
<精神症状>				血小板	0.040 0.297 0.670
精神症状概括重症度	0.056	0.226	0.039 [*]	GOT	-0.010 0.764 0.518
睡眠障害	-0.015	0.675	0.503	GPT	0.067 0.042 [*] 0.992
自覚性低下	-0.002	0.956	0.258	γ -GPT	0.130 0.014 [*] 0.452
不安焦燥	0.133	0.000 ^{***}	0.000 ^{***}	LDH	-0.116 0.039 [*] 0.108
憂鬱	0.044	0.179	0.062 ⁺	総蛋白	0.091 0.011 [*] 0.010 [*]
感情失禁	0.035	0.333	0.727	A/G 比	0.074 0.187 0.413
最近の記憶	-0.037	0.304	0.660	総コレステロール	0.093 0.011 [*] 0.229
古い記憶	-0.085	0.019 [*]	0.624	トリグリセライド	0.094 0.020 [*] 0.761
見当識障害	-0.103	0.013 [*]	0.191	β -リポ蛋白	0.033 0.514 0.408
計算力の低下	-0.056	0.125	0.109	HDL	-0.042 0.364 0.456
<神経症状>				血糖	0.081 0.153 0.672
神経症状概括重症度	-0.037	0.305	0.313	BUN	-0.043 0.195 0.571
運動障害	-0.051	0.158	0.056 ⁺	クレアチニン	-0.016 0.632 0.634
構音障害	-0.003	0.924	0.606		
失禁	-0.010	0.790	0.728		
知覚障害	0.010	0.788	0.247		
尿失禁	-0.117	0.001 ^{**}	0.028 [*]		

: 罹病期間, 年齢, 概括重症度, 知的機能障害重症度の主効果を共変量として分散共分散分析の統計モデルに加えたときの, 性について枝分れさせた各項目の主効果の有意確率

+ : $P < 0.10$ * : $P < 0.05$, ** : $P < 0.01$, *** : $P < 0.001$

第2として、罹病期間、年齢、概括重症度、知的機能障害重症度を共変量として、知的機能障害変化をさらに説明する患者情報は何かを分散共分散分析により解析した結果が、表5である。検討した項目は、開始時の合併症、リハビリ、自覚症状、精神症状、神経症状、ADL、臨床検査に関する項目である。表5には知的機能障害変化と各項目との順位相関係数とともに、分散共分散分析において上述の4つの患者因子を共変量とした時の主効果の有意確率を示した。なお、臨床検査など性別で平均が異なる項目があることから、各項目は性に関して枝分けさせて解析した。

合併症、リハビリは表3での結果と同様に、共変量の影響を調整しても知的機能障害変化とは大きな関連を持たないことが示された。自覚症状に関する全ての項目において、単相関で有意な関連が示された。共変量の調整後も自覚症状概括重症度、「めまい」「頭痛」「頭重」で有意な関連がみられ、症状が重篤なほど知的機能障害が改善する傾向であった。「のぼせ感」「四肢冷感」については調査されなかった臨床試験が多い関係から分散共分散分析は行なわなかったが、かなり強い単相関がみられる点は注目された。精神症状のなかでは「不安焦燥」「憂鬱」が関連を示し、やはり重篤なほど改善する傾向であった。神経症状およびADLの項目の知的機能障害変化との関連様式は、自覚症状とは逆の関係にあった。特に「尿失禁」「用便」は調整後も有意な関連があり、重篤なほどその後の知的機能障害は悪化する傾向を示した。「運動障害」も悪化する方向に若干関連していた。臨床検査に関する項目では、単相関でいくつかの関連が示された。しかし、臨床検査の項目は年齢と関連することから、年齢を含む共変量の調整後に有意な関連が見られた項目は「総蛋白」のみであった。「総蛋白」が高値な症例ほど知的機能障害は改善する傾向を示した。

IV. 考 察

脳循環・代謝改善薬に分類される薬剤の総合的薬効評価や作用スペクトラムの比較は個々の臨床試験^{3)~9)}の目的であり、これらの臨床試験の成果に基づき脳血管性痴呆に対する薬物療法の検討がされている¹²⁾。すなわち、脳血管性痴呆の中核症状である真の知的機能障害に対する有効性に関しては異論があるが、日本では脳血管性痴呆に対する薬物療法としては脳循環・代謝改善薬の使用が主に試みられている現状がある。こうした現状下において、脳循環・代謝改善薬の二重盲検

比較試験資料を集集合解析し、知的機能障害の改善が短期間に期待される患者の特徴を示すことは意義あることであろう。予後関連因子の探索は、知的機能障害を標的とした今後の抗痴呆薬開発のための基礎的検討と考えられる。この集集合解析の妥当性に関しては、結果において種々の点から検討したように、知的機能障害に限った解析についてはデータの上から大きな問題はないと考えられた。

7つの臨床試験資料を集集合解析した結果、長谷川式スケールで21.5点以下の中等度以上の知的機能低下と判定された症例について8週間の治療で10点以上の改善が11%でみられ、5点以上の改善が34%でみられた。この結果は、脳循環・代謝改善薬による治療においてかなりの知的機能障害の変化が期待できることを示唆している。なお、長谷川式スケールはスクリーニング検査として開発されたものであり、薬効評価において知的機能障害の変化を評価するための十分な感度を備えた妥当な尺度であるかについては議論がある。本稿の成績から、慢性期の脳血管障害患者において長谷川式スケールによる知的機能障害の重症度が短期間になりに変化することが明確にされた。

さて、知的機能障害の短期的予後について臨床試験開始時の患者因子によって説明できる割合は、充分に大きなものではなかった。しかし、有意な予後関連因子がいくつか示唆されたので、次に整理する。悪化と関連する基本的な患者因子として、長期の罹病期間、高年齢、重篤な概括重症度、重篤な知的機能障害重症度が挙げられた。しかし、性、診断名、合併症は有意な関連を示さなかった。さらに患者についての詳細な情報の中では、まず自覚症状（めまい、頭痛・頭重、のぼせ感）・不安焦燥・憂鬱が重症なほど改善する傾向がみられた。これらの症状の改善によって、知的機能障害が見かけ上改善し、長谷川式スケールのスコアを改善させることを示している。逆に、尿失禁・ADL（用便）の問題・運動障害・総蛋白低値は悪化と関連していた。これらのことは脳血管性痴呆の治療予後の予測に、ある手がかりを与える情報である。

慢性期の脳血管障害に対する臨床試験の同様な集集合解析の成績¹³⁾では、開始時の概括重症度や自覚症状・精神症状・神経症状・ADLの重症度が重篤なほど脳血管障害に関する最終全般改善度が良好な評価を得るという明確な回帰効果を示された。しかし、知的機能障害に限定した本稿の成績では、むしろ逆に概括重症度や知的機能障害重症度が重篤な症例でさらに悪化する傾

向であった。このことは、罹病期間が知的機能障害の予後と関連することと合わせて、知的機能障害が治療に反応する可逆的な段階から不可逆な段階へ移行することを示唆している。

年齢は知的機能障害の予後と関連するとともに、尿失禁やADLも予後と関連していた。尿失禁やADLは脳血管障害の重篤度を反映するとともに、生理的年齢の影響も受けている。また、老化の疫学研究では血清アルブミンの老化指標としての有用性が指摘¹⁴⁾されているが、知的機能障害の予後と総蛋白が関連するという知見はこれと符合する。これらのことは、知的機能障害の予後に対して暦年齢とともに生理的年齢という老化の寄与があることを示唆している。

知的機能障害以外の周辺・随伴症状の改善が知的機能障害改善に好影響する可能性¹²⁾が指摘されている。自覚症状および精神症状のいくつかの項目が重篤な症例ほど知的機能障害が改善したという今回の成績は、これを支持するようにみえる。自覚症状（めまい、頭痛・頭重、のぼせ感）・不安焦燥などが重篤なことによって、知的機能低下が実際以上に進行していると当初評価される傾向があるとも考えられる。そしてその後、上述の症状を含む周辺症状の改善によって知的機能障害そのものが改善したかのように評価されるというのが、自然な解釈であろう。長谷川式スケールでの知的機能障害の改善が他の症状の改善とどのように関連するのか、さらに、他の症状間にどのような改善パターンがありそれと知的機能障害の改善との総合的な関連はどうかなど、データに基づいて検討すべき課題が多く残されている。欧米においては痴呆に関する多くの評価尺度が開発され、断面調査ばかりでなく追跡調査によってそれら評価尺度の挙動の検討が試みられ¹⁵⁾、妥当性・信頼性の整理が進められつつある。長谷川式スケールによってかなりの変化が把握できるとはいえ、これが痴呆の中核症状である真の知的機能障害そのものを捉える評価尺度として妥当であるか否かについては、他の評価尺度との比較も含めて、今後とも検討すべき課題がある。

以上で取り上げた患者因子は、今後の抗痴呆薬の臨床試験において重視される必要のある予後関連因子といえる。したがって、比較する薬剤群間でこれらの患者因子が均衡するような層化無作為割付けが計画実施されたり、あるいは、偶然の結果としてこれらの患者因子に関して割付けに不均衡が生じた場合には統計解析段階での適切な統計的調整が要請される。治療予後

関連因子の研究は臨床試験の計画や分析に積極的に利用されるべきことを、最後に指摘して置きたい。

本研究に対して御援助を頂いたコントローラー委員会の関係各位に深くお礼申し上げます。

なお、本研究の要旨は第30回日本老年医学会総会（1988、長崎市）において発表した。本研究の一部は昭和62年度文部省科学研究費奨励研究（A）により行った。

文 献

- 1) Small GW, Liston EH, Jarrik LF: Diagnosis and treatment of dementia in the aged. *West J Med* 135 : 469—481, 1981.
- 2) Task Force Sponsored by the National Institute on Aging: Senility reconsidered, Treatment possibilities for mental impairment in the elderly. *JAMA* 244 : 259—263, 1980.
- 3) 大友英一, 他: 脳血管障害に対する CV-2619 錠の有用性, ホパンテン酸カルシウムを対照とした多施設二重盲検比較試験. *医学のあゆみ* 134(3) : 220—242, 1985.
- 4) 田崎義昭, 他: 脳血管障害に対する E-0687 の有用性, calcium hopantenate を対照とした多施設二重盲検比較試験. *医学のあゆみ* 137(8) : 647—670, 1986.
- 5) 大友英一, 他: 脳血管障害に対する YM-08054 錠（塩酸インデロキサジン）の臨床効果, ホパンテン酸カルシウム散を対照薬とした多施設二重盲検法による調査. *医学のあゆみ* 136(7) : 535—555, 1986.
- 6) 大友英一, 他: 脳血管障害に対する HWA 285 錠（Propentofylline）の有用性, ホパンテン酸カルシウム錠を対照とした多施設二重盲検比較試験. *臨床評価* 14 : 525—574, 1986.
- 7) 大友英一, 他: 脳血管障害例の各種精神症状に対する Symmetrel (Amantadine hydrochloride) の薬効評価, Placebo を対照とした多施設二重盲検法による調査. *臨床評価* 12 : 321—367, 1984.
- 8) 大友英一, 他: 脳血管障害に対する BL191RD (Pentoxifylline 除放剤) の臨床的有用性, Pentoxifylline, Dilazep hydrochloride を対照とした二重盲検法. *臨床評価* 14 : 133—173, 1986.
- 9) 大友英一, 他: 脳血管障害に対する Y-8894 の臨床効果, Ca hopantenate を対照薬とした多施設二重盲検比較試験. *臨床評価* 16 : 291—325, 1988.
- 10) 長谷川和夫, 井上勝也, 守屋国光: 老人の痴呆診査

- スケールの一検討. 精神医学 16 : 965—969, 1974.
- 11) SAS Institute: SAS User's Guide Statistics Version 5 Edition, 1985.
- 12) 荒木五郎: 脳血管性痴呆に対する薬物療法. 日老医誌 25 : 390—395, 1988.
- 13) 栗原雅直, 藤田利治: いわゆる脳動脈硬化症の治療学的研究, その2. 二重盲検比較試験の集合解析. 臨床評価 16 : 411—424, 1988.
- 14) 永井晴美, 他: 地域在宅老人の血清アルブミンの加齢変化と生命予後との関係. 日老医誌 21 : 588—592, 1984.
- 15) Berg G, Edward DF, Danzinger WL, Berg L: Longitudinal change in three brief assessments of SDAT. J Am Geriatr Soc 35 : 205—212, 1987.

Abstract

Short-Term Therapeutic Prognosis of Cognitive Impairment with Cerebrovascular Diseases in Chronic Stages

Toshiharu Fujita, Masanao Kurihara* and Kazuo Hasegawa**

Utilizing data from seven independent double-blind controlled trials for cerebrovascular diseases (CVD) in chronic stages, a study was performed to describe the short-term prognosis of cognitive impairment with CVD patients and to identify correlating factors. 943 patients out of 2,818 with CVD (cerebral infarction, cerebral hemorrhage and brain arteriosclerosis) were selected. The subjects had more than moderate intellectual deterioration, i.e., less than 21.5 points on Hasegawa's dementia scale (HDS) at the baseline of the trials. The improvement rate was estimated at 11% (102/943) with more than a 10 point change on HDS in 8 weeks and 34% (322/943) with more than a 5 point change. Long duration of illness, old age, severe initial global severity rating and severe initial cognitive impairment were correlated significantly with aggravation

of cognitive impairment. However, sex, type of CVD, complication and rehabilitation were not markedly related with aggravation. In addition, it appeared clear that there was a tendency of improving cognitive impairment on patients with severe subjective symptoms (vertigo, headache, dull headache, feeling of congestion), anxiety, irritability in consequence of the covariance analysis of adjusting for duration of illness, age, global severity and initial cognitive impairment. On the other hand, incontinence, impairment of activities of daily living (excretion), motor weakness and low total protein correlated significantly with aggravation. These findings might be explained on the basis of changes in stages from reversible to irreversible with cognitive impairment, the contribution of aging and the influence of peripheral symptoms.

key words: *vascular dementia, prognostic factors, clinical trial, cerebral vasodilator and stimulator of brain metabolism, Hasegawa's dementia rating scale*
(Jpn J Geriatr 26: 499—506, 1989)

Department of Epidemiology, Institute of Public Health

* Department of Psychiatry, Toranomon Hospital

** Department of Psychiatry, St. Marianna University School of Medicine