

平成 19 年度研究報告書

研究代表者

島根難病研究所研究部門 老年研究部門

所属 島根大学医学部 内科学講座第三

氏名 山口修平

1. 研究テーマ

脳卒中と認知症の発症機序に関する研究

2. 研究者氏名

山口修平、卜蔵浩和、飯島献一、小黒浩明、豊田元哉、安部哲史¹、長井 篤²、並河 徹³

3. 研究概要

Part 1 健常成人におけるメタボリックシンドロームと無症候性脳病変、認知機能の関連

(目的)

メタボリックシンドロームは、虚血性心疾患や脳卒中の危険因子として知られており、わが国でも特定検診に入れられるなど注目されている。メタボリックシンドロームと脳卒中のリスクに関する疫学的調査では、メタボリックシンドロームを有すると脳卒中の発症率はおよそ2倍程度になるようであり、欧米諸国の報告では、男性よりも女性のほうが、リスクが高いと報告していることが多い。日本からの報告において、Iso ら¹⁾は、男性のほうがリスクがやや高いとする報告をしているが、我々の脳ドックにおける追跡調査では女性のみリスクが認められた²⁾。メタボリックシンドロームは、症候性ばかりでなく、無症候性脳梗塞などの病変の危険因子であるとする報告もあり^{3, 4)}、今回我々は脳ドックを受診した健常高齢者において、メタボリックシンドロームと無症候性脳病変の頻度との関連、メタボリックシンドロームが認知機能に与える影響について検討した。

(方法)

ヘルスサイエンスセンター島根の脳ドックを受診した健常成人 1,543 例(男 814 例、女 729 例、平均 62.0 ± 6.2 歳)を対象。全例に MRI を撮影し、無症候性脳梗塞(SBI)の有無、脳室周囲白質病

¹ 島根大学医学部内科学講座第三

² 島根大学医学部附属病院検査部

³ 島根大学医学部病理学講座第二

変(PVH)の程度、大脳白質病変(SWML)の程度を検討した。PVH は 0-4 段階に分類し、3 以上を PVH 高度とし⁵⁾、SWML は 0-3 段階に分類し、2 以上を高度とした⁶⁾。MetS は日本内科学会の診断基準を用いたが、腹囲は BMI(25 以上)で代用した。認知機能は岡部式簡易知的尺度(岡部式テスト)、Kohs 立方体テスト(Kohs テスト)、Frontal assessment battery (FAB)、Zung の Self rating depression scale(SDS)を用いた。

(結果)

SBI、高度 PVH、高度 SWML の頻度は、MetS(-)群でそれぞれ 11.6%、4.0%、15.1%、MetS 群でそれぞれ 27.9%、8.2%、25.4%といずれも MetS 群で有意に頻度が高かった。年齢、他の心血管危険因子を考慮したロジスティック回帰分析を行った結果でも、MetS は SBI、高度 PVH、高度 SWML に対する独立した危険因子であった(表1)。

表1. メタボリックシンドロームを含む心血管危険因子と無症候性脳病変の関連

	SBI		PVH		SWML	
	OR (95% CI)	P-value	OR (95% CI)	P-value	OR (95% CI)	P-value
Univariate						
MetS (yes)	2.87 (1.84-4.47)	< .0001	2.23 (1.09-4.58)	0.03	1.99 (1.28-3.10)	0.002
Age (per one year)	1.07 (1.04-1.10)	< .0001	1.09 (1.05-1.14)	0.001	1.12 (1.09-1.14)	< .0001
Sex (male)	2.22 (1.54-3.20)	< .0001	1.11 (0.63-2.00)	0.71	0.96 (0.70-1.31)	0.77
Education (per one year)	1.04 (0.97-1.12)	0.26	1.02 (0.92-1.14)	0.71	0.95 (0.89-1.01)	0.10
Smoking (no)	0.57 (0.40-0.80)	0.001	0.69 (0.39-1.23)	0.21	0.98 (0.70-1.36)	0.89
Alcohol (no)	1.00 (0.98-1.02)	0.77	1.00 (0.92-1.08)	0.90	0.99 (0.92-1.07)	0.84
Multivariate						
MetS (yes)	2.43 (1.53-3.87)	0.0002	2.13 (1.02-4.44)	0.04	2.00 (1.25-3.21)	0.004
Age (per one year)	1.07 (1.04-1.10)	< .0001	1.09 (1.04-1.13)	< .0001	1.11 (1.09-1.14)	< .0001
Sex (male)	1.85 (1.15-2.98)	0.01	-	-	-	-
Education (per one year)	-	-	-	-	-	-
Smoking (no)	0.87 (0.55-1.34)	0.54	-	-	-	-
Alcohol (no)	-	-	-	-	-	-

SBI: Silent brain infarction, PVH: Periventricular hyperintensity, SWML: Subcortical white matter lesion

MetS と認知機能検査の結果については、年齢、教育年、無症候性脳病変を考慮に入れたロジスティック回帰分析において、MetS 群では Kohs テストと FAB が有意に低下していた。岡部式テストでは有意な関連はなかった。SDS は MetS 群では有意に低下していた。

表2. メタボリックシンドロームを含む心血管危険因子と認知機能の低下の関連(ロジスティック回帰分析)

	Decline of Okabe's test		Decline of Kohs' test		Decline of FAB		Elevated of SDS	
	OR (95% CI)	P-value	OR (95% CI)	P-value	OR (95% CI)	P-value	OR (95% CI)	P-value
Univariate								
MetS (yes)	0.86 (0.56-1.33)	0.51	1.28 (0.88-1.86)	0.20	1.42 (0.99-2.03)	0.06	0.53 (0.34-0.83)	0.006
Age (per one year)	1.08 (1.06-1.11)	< .0001	1.11 (1.08-1.13)	< 0.0001	1.08 (1.06-1.11)	< 0.0001	0.98 (0.96-1.00)	0.09
Sex (male)	1.04 (0.79-1.37)	0.77	0.65 (0.50-0.84)	0.0009	1.35 (1.07-1.72)	0.01	0.88 (0.68-1.13)	0.31
Education (per one year)	0.75 (0.70-0.80)	< .0001	0.81 (0.77-0.86)	< 0.0001	0.79 (0.75-0.84)	< 0.0001	0.99 (0.94-1.04)	0.70
Smoking (yes)	0.98 (0.72-1.32)	0.88	0.80 (0.60-1.07)	0.12	1.03 (0.79-1.34)	0.81	1.15 (0.87-1.51)	0.32
Alcohol (yes)	0.84 (0.57-1.23)	0.37	0.75 (0.52-1.08)	0.12	1.07 (0.79-1.46)	0.66	0.87 (0.62-1.23)	0.43
SBI (yes)	1.57 (1.10-2.23)	0.01	1.36 (0.97-1.92)	0.08	1.71 (1.23-2.38)	0.001	0.92 (0.64-1.31)	0.63
PVH (yes)	1.36 (0.73-2.55)	0.33	2.28 (1.33-3.92)	0.003	1.39 (0.81-2.39)	0.24	1.38 (0.77-2.47)	0.28
SWML (yes)	1.49 (1.04-2.12)	0.03	2.07 (1.49-2.85)	< 0.0001	1.68 (1.21-2.34)	0.002	1.16 (0.82-1.64)	0.39
Multivariate								
MetS (yes)	1.02 (0.63-1.64)	0.94	1.56 (1.00-2.42)	0.048	1.69 (1.11-2.58)	0.001	0.58 (0.36-0.94)	0.03
Age (per one year)	1.05 (1.02-1.08)	0.0009	1.10 (1.07-1.13)	< 0.0001	1.06 (1.03-1.09)	< 0.0001	0.99 (0.96-1.01)	0.21
Sex (male)	1.30 (0.83-2.02)	0.25	0.49 (0.32-0.78)	0.002	1.74 (1.16-2.60)	0.007	0.80 (0.53-1.20)	0.28
Education (per one year)	0.77 (0.72-0.83)	< .0001	0.86 (0.81-0.92)	< 0.0001	0.81 (0.76-0.86)	< 0.0001	0.99 (0.94-1.05)	0.71
Smoking (yes)	1.06 (0.68-1.64)	0.80	1.50 (0.95-2.37)	0.08	0.87 (0.59-1.29)	0.50	1.44 (0.97-2.16)	0.07
Alcohol (yes)	1.03 (0.66-1.62)	0.89	1.12 (0.72-1.77)	0.61	1.03 (0.70-1.51)	0.89	0.89 (0.60-1.32)	0.55
SBI (yes)	1.21 (0.77-1.89)	0.41	0.99 (0.64-1.52)	0.95	1.23 (0.80-1.87)	0.35	1.10 (0.73-1.67)	0.65
PVH (yes)	1.11 (0.53-2.32)	0.78	1.51 (0.79-2.88)	0.21	0.79 (0.40-1.54)	0.49	1.26 (0.64-2.50)	0.50
SWML (yes)	1.19 (0.78-1.83)	0.42	1.38 (0.93-2.05)	0.11	1.19 (0.79-1.78)	0.41	1.24 (0.83-1.86)	0.30

OR: Odds ratio, SBI: silent brain infarction, PVH: periventricular hyperintensity, SWML: subcortical white matter lesions

(考察)

MetSはアテローム血栓症やラクナ梗塞の危険因子であるとの報告があり⁷⁾、肥満、高血圧、耐糖能異常、脂質異常など様々な因子が動脈硬化に影響するものと考えられている。MetSは無症候性脳病変の独立した危険因子であることが示され、国内外の報告^{3) 4)}と一致する結果であった。無症候性脳病変は認知機能低下にも関与するとの報告があり、MetSは無症候性脳病変を介して、認知機能低下に関与する可能性がある。従来^{8) 9)}の報告でもMetSは認知機能低下、アルツハイマー病発症¹⁰⁾などに関与することが知られている。今回の検討では岡部式テストでは有意差はなかったが、KohsテストとFABで有意な低下が認められた。MetSでは前頭葉機能低下が起りやすいとの報告もあり¹¹⁾、今回の結果は前頭葉機能低下がより明確に認められたものであることが示唆された。またMetSはうつ状態と関連するとの報告が多いが^{12) 13)}、今回は逆の結果となった。これは健常者で健康に感心の高い人が多く集まるなど対象の問題もあると思われるが、今後検討を要するものと思われる。

(結語)

脳ドックを受診した1543例の健常成人を対象に、無症候性脳病変および認知機能に及ぼすMetSの影響について検討した。その結果、MetSは無症候性脳病変出現の独立した危険因子であること、そして前頭葉に関連する認知機能低下と関連することが示唆された。

(文献)

- 1) Iso H, Sato S, Kitamura A, Imano H, Kiyama M, Yamagishi K, Cui R, Tanigawa T, Shimamoto T. Metabolic syndrome and the risk of ischemic heart disease and stroke among Japanese men and women. *Stroke* 2007;38: 1744-1751.
- 2) Takahashi K, Bokura H, Kobayashi S, Iijima K, Nagai A, Yamaguchi S. Metabolic syndrome increases the risk of ischemic stroke in women. *Intern Med* 2007;46: 643-648.
- 3) Kwon HM, Kim BJ, Lee SH, Choi SH, Oh BH, Yoon BW. Metabolic syndrome as an independent risk factor of silent brain infarction in healthy people. *Stroke* 2006;37: 466-470.
- 4) Park K, Yasuda N, Toyonaga S, Yamada SM, Nakabayashi H, Nakasato M, Nakagomi T, Tsubosaki E, Shimizu K. Significant association between leukoaraiosis and metabolic syndrome in healthy subjects. *Neurology* 2007;69: 974-978.
- 5) Kobayashi S, Okada K, Koide H, Bokura H, Yamaguchi S. Subcortical silent brain infarction as a risk factor for clinical stroke. *Stroke* 1997;28: 1932-1939.
- 6) Fazekas F, Niederkorn K, Schmidt R, Offenbacher H, Horner S, Bertha G, Lechner H. White matter signal abnormalities in normal individuals: Correlation with carotid ultrasonography, cerebral blood flow measurements, and cerebrovascular risk factors. *Stroke* 1988;19: 1285-1288.
- 7) Kawamoto R, Tomita H, Oka Y, Kodama A. Metabolic syndrome as a predictor of ischemic stroke in elderly persons. *Intern Med* 2005;44: 922-927.
- 8) Kalmijn S, Foley D, White L, Burchfiel CM, Curb JD, Petrovitch H, Ross GW, Havlik RJ, Launer LJ. Metabolic cardiovascular syndrome and risk of dementia in Japanese-American elderly men. The Honolulu-Asia aging study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20: 2255-2260.
- 9) Yaffe K, Kanaya A, Lindquist K, Simonsick EM, Harris T, Shorr RI, Tylavsky FA, Newman AB. The metabolic syndrome, inflammation, and risk of cognitive decline. *JAMA* 2004;292: 2237-2242.
- 10) Gustafson D, Rothenberg E, Blennow K, Steen B, Skoog I. An 18-year follow-up of overweight and risk of Alzheimer disease. *Arch Intern Med* 2003;163: 1524-1528.

- 11) Roriz-Cruz M, Rosset I, Wada T, Sakagami T, Ishine M, De Sa Roriz-Filho J, Cruz TR, Hosseinkhani M, Rodrigues RP, Sudoh S, Arai H, Wakatsuki Y, Souza AC, Nakagawa M, Kita T, Matsubayashi K. Cognitive impairment and frontal-subcortical geriatric syndrome are associated with metabolic syndrome in a stroke-free population. *Neurobiol Aging* 2007;28: 1723-1736.
- 12) Koponen H, Jokelainen J, Keinanen-Kiukaanniemi S, Kumpusalo E, Vanhala M. Metabolic syndrome predisposes to depressive symptoms: A population-based 7-year follow-up study. *J Clin Psychiatry* 2008;69: 178-182.
- 13) Vaccarino V, McClure C, Johnson BD, Sheps DS, Bittner V, Rutledge T, Shaw LJ, Sopko G, Olson MB, Krantz DS, Parashar S, Marroquin OC, Merz CN. Depression, the metabolic syndrome and cardiovascular risk. *Psychosom Med* 2008;70: 40-48.

Part 2 健常成人の脳萎縮に与える無症候性脳梗塞、高血圧の影響の検討

(目的)

無症候性脳梗塞 (SBI)は、脳卒中の危険因子であることが知られており¹⁻³⁾、認知機能低下とも関連があるとされている⁴⁾。一方、高血圧は脳卒中の最大の危険因子であるが、アルツハイマー病の危険因子でもあり⁵⁾、高血圧の治療によりアルツハイマー病の発症が減少したとする報告もある⁶⁾。これまで、健常成人において、SBIと脳萎縮との関連については報告が少なく、SBIや高血圧が脳萎縮を加速させるかについては知見が少ない。そこで、我々は健常成人における脳萎縮、およびその進行にかかわるSBIや高血圧の影響について検討した。

(対象)

島根難病研究所の脳ドックを受診した健常成人で、2000年4月以降、少なくとも2回以上脳ドックを受診した109名(男60例、女49例。年齢45~71歳、平均58.6 ± 5.9歳)例を対象とした。

(方法)

SBIは、日本脳卒中学会の診断基準に準じてT1強調画像で低信号、T2強調画像で高信号を呈する長径3mm以上の限局性病変とした⁷⁾。MRI画像をコンピュータスクリーン上でNIH-imageにより面積測定することで脳萎縮を評価した。T1強調画像水平断において、頭蓋内腔に占める脳実質の割合(脳実質(B)/頭蓋内腔断面積(V+B+S))をBrain atrophy index (BAI)、脳に対する相対的な脳室の面積を示すindex(脳室(V)/脳断面積(V+B))をVentricular area index (VAI)

とした(図1)⁸⁾。すなわちBAIは脳実質の萎縮の指標であり、VAIは主に脳室拡大の指標と考えられる。BAI、VAIは基底核(BG)が最もよく見えるレベル(松果体レベル)と、側脳室体部(LV)が最大となるレベルで測定した。

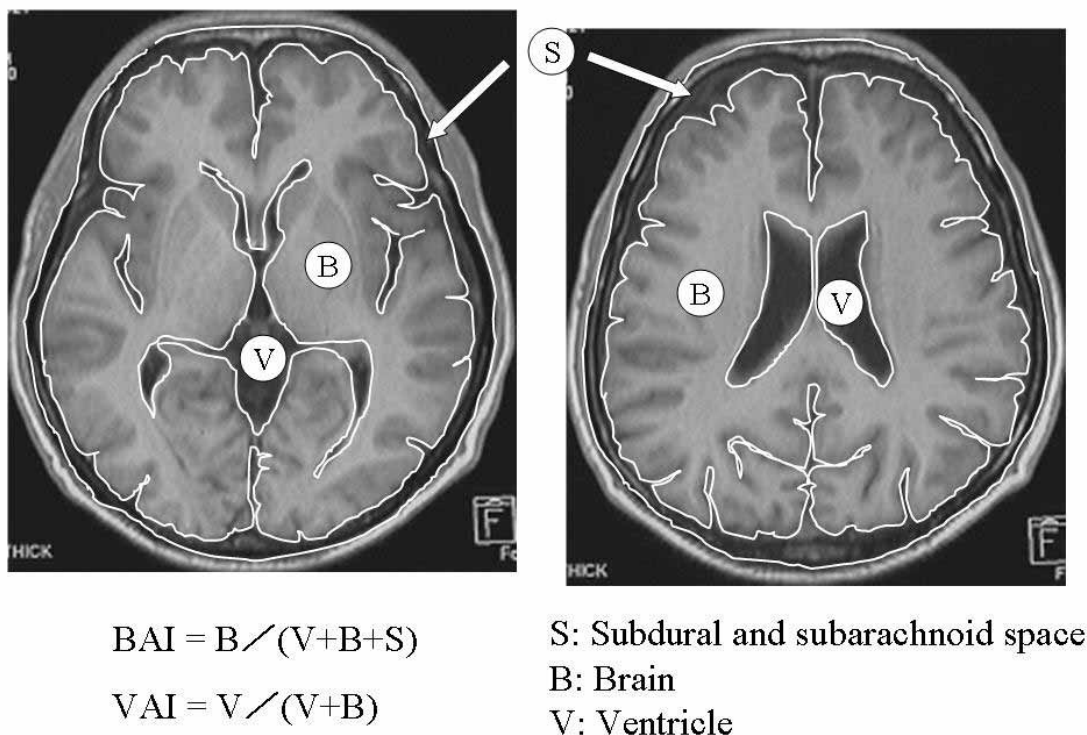


図1 脳萎縮指数(BAI)および脳室面積指数(VAI)の測定方法

全ての患者で、平均 4.9 年後に同様の測定を行い、萎縮の進行度を評価し、高血圧、SBIの有無(またはその数)、脂質異常、肥満の有無により脳萎縮の程度やその進行に差があるかを検討した。

(結果)

SBI(+群と-)群および高血圧群と非高血圧群の間で、年齢、性別、脂質異常の頻度、肥満者の頻度、喫煙者の頻度、アルコール多飲者の頻度に有意差は認められなかった。なお SBI(+群で高血圧を伴っている例は 78.9%であった。

(1) SBIの有無と脳萎縮について

SBIの有無によるBAIの経年変化を図2に示す。基底核レベルでのBAIはSBI(+群で 0.734 ± 0.033 から 0.694 ± 0.059 に、SBI(-群では 0.755 ± 0.038 から 0.729 ± 0.046 といずれも減少した。初回測定時ではSBI(+群はSBI(-群に比べ有意にBAIが低下していたが($p = 0.02$)、年間の変化率はSBI(+群で 0.012 ± 0.015 、SBI(-群で 0.009 ± 0.010 と両群で差がなかった。側脳室体部レベル

の BAI は SBI(+)群で 0.691 ± 0.050 から 0.664 ± 0.051 に、SBI(-)群では 0.717 ± 0.051 から 0.686 ± 0.046 といずれも減少した。初回測定時には SBI(+)群は SBI(-)群に比べ有意に BAI が低下していたが($p = 0.05$)、年間の変化率は SBI(+)群で 0.009 ± 0.010 、SBI(-)群で 0.009 ± 0.017 と両群で差がなかった。

SBI の有無による VAI の変化を図3に示す。基底核レベルの VAI は SBI(+)群で 0.081 ± 0.023 から 0.112 ± 0.036 に、SBI(-)群では 0.072 ± 0.021 から 0.091 ± 0.030 といずれも増加した。初回測定時では SBI(+)群と SBI(-)群に有意差はなく、年間の変化率も SBI(+)群で -0.002 ± 0.004 、SBI(-)群で -0.001 ± 0.004 と両群で差がなかった。側脳室体部レベルの VAI は SBI(+)群で 0.086 ± 0.020 から 0.114 ± 0.033 に、SBI(-)群では 0.075 ± 0.020 から 0.100 ± 0.027 といずれも増加した。初回測定時では SBI(+)群は SBI(-)群に比べ有意に VAI が増加していたが($p = 0.03$)、年間の変化率は SBI(+)群で -0.001 ± 0.005 、SBI(-)群で -0.002 ± 0.005 と両群で差はなかった。

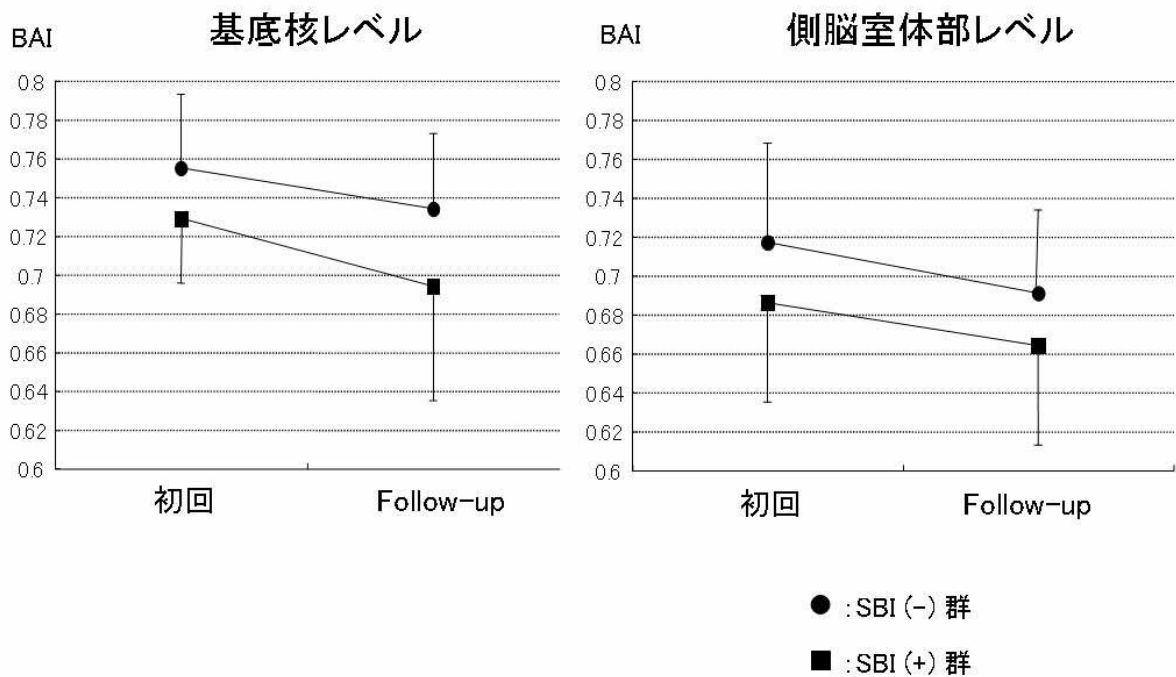


図2 基底核レベルおよび側脳室体部レベルでの脳萎縮指数の経年変化におよぼす無症候性脳梗塞の影響

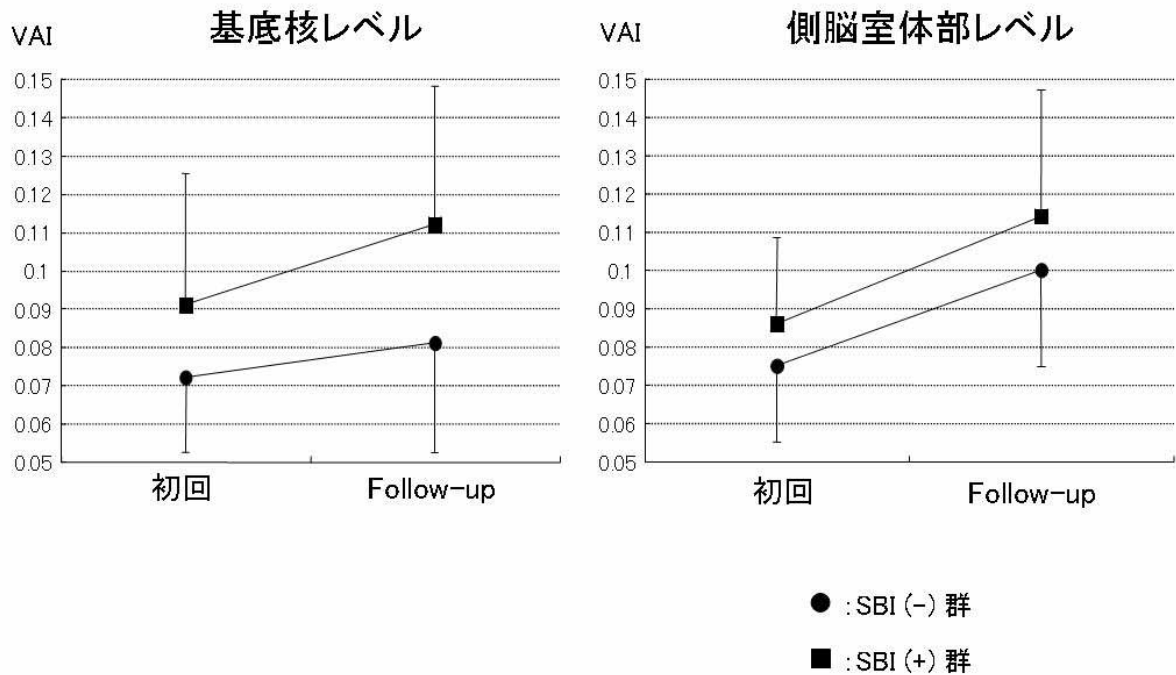


図3 基底核レベルおよび側脳室体部レベルでの脳室面積指数の経年変化におよぼす無症候性脳梗塞の影響

(2) 高血圧の有無と脳萎縮について

高血圧の有無による BAI の変化を図4に示す。基底核レベルでの BAI は高血圧群で 0.741 ± 0.032 から 0.706 ± 0.047 に、非高血圧群では 0.760 ± 0.040 から 0.718 ± 0.055 といずれも減少した。初回測定時では高血圧群は非高血圧群に比べ有意に BAI が低下していたが ($p = 0.007$)、年間の変化率は高血圧群で 0.009 ± 0.010 、非高血圧群で 0.010 ± 0.011 と両群で差がなかった。側脳室体部レベルの BAI は高血圧群で 0.713 ± 0.047 から 0.673 ± 0.048 に、非高血圧群では 0.731 ± 0.051 から 0.690 ± 0.046 といずれも減少した。初回測定時で高血圧群は非高血圧群に比べて、BAI が低下傾向であったが有意差はなく ($p = 0.055$)、年間の変化率も高血圧群で 0.010 ± 0.011 、非高血圧群で 0.009 ± 0.012 と両群で差がなかった。

高血圧の有無による VAI の変化を図5に示す。基底核レベルの VAI は高血圧群で 0.075 ± 0.022 から 0.079 ± 0.019 に、非高血圧群では 0.071 ± 0.021 から 0.075 ± 0.021 といずれも増加した。初回測定時で高血圧群と非高血圧群に有意差はなく、年間の変化率も、高血圧群で -0.001 ± 0.003 、非高血圧群で -0.001 ± 0.004 と両群で差がなかった。側脳室体部レベルの VAI は高血圧群で 0.101 ± 0.030 から 0.109 ± 0.030 に、非高血圧群では 0.089 ± 0.032 から 0.097 ± 0.025 といずれも

増加した。初回測定時で、高血圧群は非高血圧群に比してVAIが高い傾向があったが有意差はなかった($p = 0.051$)。また年間の変化率は、高血圧群で -0.002 ± 0.004 、非高血圧群で -0.002 ± 0.005 と両群で差がなかった。

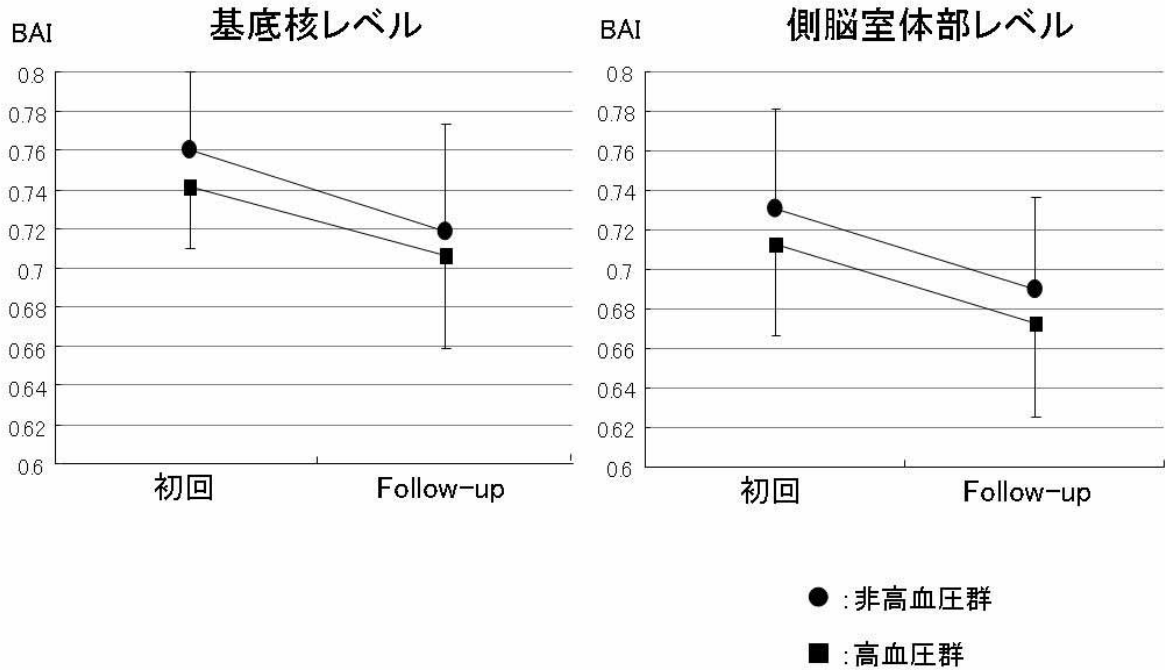


図4 基底核レベルおよび側脳室体部レベルでの脳萎縮指数の経年変化におよぼす高血圧の影響

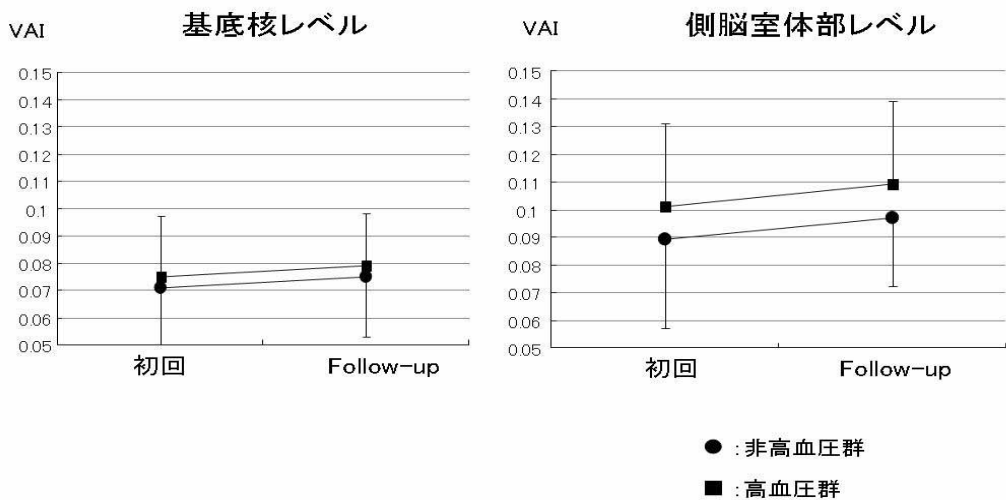


図5 基底核レベルおよび側脳室体部レベルでの脳室面積指数の経年変化におよぼす高血圧の影響

また、SBI と高血圧の両方ある群は 15 例であった。この両方ある群と SBI も高血圧も両方ない群 (56 例) を比較したが、年間の BAI、VAI の変化率には有意な差は認められなかった。さらに、脂質異常の有無、肥満の有無で BAI、VAI に差があるかを検討したが、いずれも初回測定時の BAI、VAI に有意差はなく、年間の萎縮度にも差はなかった。

脳萎縮に關する因子について、多重ロジスティック回帰分析を行った(表1)。BAI、VAI について、それぞれ 1SD 以上萎縮がある例を脳萎縮ありとし、年齢、性、SBI、高血圧を危険因子として分析した。その結果側脳室の BAI の低下について、SBI は独立した危険因子であった(ハザード比 6.44、95%信頼区間(CI)1.86~22.38)。高血圧は、脳萎縮に対して有意な因子とは認められなかった。

表1 脳萎縮に対するロジスティック回帰分析 ハザード比
(95%信頼区間)

	基底核BAI	側脳室BAI	基底核VAI	側脳室VAI
年齢	1.13 * (1.02~1.26)	1.11 (0.99~1.23)	1.04 (0.94~1.14)	1.08 (0.98~1.19)
性(男)	1.63 (0.50~5.30)	1.65 (0.50~5.42)	3.08 (0.89~10.59)	6.24 \$ (1.56~24.94)
無症候性脳梗塞	1.54 (0.38~6.18)	6.44 # (1.86~22.38)	2.68 (0.71~10.09)	1.47 (0.39~5.50)
高血圧	1.45 (0.43~4.91)	2.02 (0.58~7.05)	0.82 (0.25~2.71)	2.34 (0.73~7.49)

* : p = 0.02 # : p = 0.003 \$: p = 0.01

BAI では平均-SD以下を、VAI では平均+SD以上を脳萎縮ありとした。

(考察)

今回 SBI(+群)では、基底核レベル、側脳室体部レベルともに初回測定時の BAI が有意に低下し、SBI は脳実質萎縮の危険因子であると考えられた。また側脳室体部レベルでの VAI も、SBI(+群)で有意に増加しており、SBI は脳室拡大の危険因子であることも示唆された。しかし、年間の BAI、VAI の変化率に関しては、群間に有意差はなく、SBI が脳萎縮を加速するかどうかについては不明である。これは、健常者では脳萎縮が軽度、測定の誤差、症例数の不足などが原因と思われる。今後さらに検討を要するものと思われる。

一方、高血圧症の脳萎縮に対する影響について、高血圧群では基底核レベルでの BAI は初回

測定時に有意に低下していたが、側脳室体部レベルの BAI、基底核と側脳室体部レベルでの VAI は、初回測定時から非高血圧群と有意差は認められなかった。このことから脳実質萎縮、脳室拡大に関しては、高血圧よりも SBI の方が強く関与していることが示唆された。

脳萎縮の評価は以前は CT で行われていたが、最近では MRI を中心に行われており、2次元から3次元的な評価法⁹⁾も行われている。MRI を用いて海馬傍回付近の体積を測定する VSRAD (Voxel-based specific regional analysis system for Alzheimer's disease)などは、アルツハイマー病の診断に有用であることなどが示されており、MRI での脳萎縮の評価は臨床応用されつつある¹⁰⁾。健常高齢者における脳萎縮に関与する因子としては、年齢¹¹⁻¹³⁾、性¹⁴⁾、高血圧^{15,16)}、糖尿病¹³⁾、喫煙¹²⁾、頸動脈病変¹⁷⁾などが報告されている。Enzinger ら¹³⁾は 201 例の健常高齢者に対する 6 年間の検討で、MRI における脳萎縮には、加齢と共に、HbA1c、大脳白質病変が有意に影響していたとしている。我々の以前の検討¹⁸⁾でも、SBI(+)群では側脳室体部レベルでの VAI が有意に増加しており、今回の結果とよく一致している。また MRI により測定した総脳容積と頭蓋内腔の容積の比、脳室と脳の容積の比などは、認知機能とよく相関したという報告もあり⁹⁾、今後、認知機能を含めた検討も必要であろう。

SBI の危険因子としては高血圧が重要であり^{1, 19, 20)}、脳卒中予防のために血圧のコントロールが重要とされている。今回の検討で、高血圧の有無により初回測定時には BAI、VAI に著明な差がなかったにもかかわらず、SBI が発見された時点では BAI や VAI に有意な差が認められている。すなわち中高齢者において高血圧があれば、早めに血圧を適正にコントロールすることで、SBI や脳萎縮をある程度予防することができる可能性がある。

(結語)

SBI は脳実質萎縮や脳室拡大の危険因子であることが示唆された。高血圧も脳実質萎縮の危険因子である可能性があるが、その影響は SBI の方が強かった。SBI や高血圧が脳萎縮を加速させるかについては、年間あたりの BAI、VAI の変化に有意差はなく、さらに長期のフォローと症例の積み重ねを要すると考えられた。

文献

- 1) Kobayashi S, Okada K, Koide H, Bokura H, Yamaguchi S. Subcortical silent brain infarction as a risk factor for clinical stroke. *Stroke* 1997; 28: 1932-1939.
- 2) Vermeer SE, Hollander M, van Dijk EJ, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Silent brain infarcts and white matter lesions increase stroke risk in the general population: The Rotterdam scan study. *Stroke* 2003; 34: 1126-1129.
- 3) Bokura H, Kobayashi S, Yamaguchi S, Iijima K, Nagai A, Toyoda G, Oguro H, Takahashi K.

- Silent brain infarction and subcortical white matter lesions increase the risk of stroke and mortality: A prospective cohort study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2006; 15: 57-63.
- 4) Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N Engl J Med* 2003; 348: 1215-1222.
 - 5) Skoog I, Gustafson D. Update on hypertension and Alzheimer's disease. *Neurol Res* 2006; 28: 605-611.
 - 6) Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Birkenhager WH, Babarskiene MR, Babeanu S, Bossini A, Gil-Extremera B, Girerd X, Laks T, Lilov E, Moissejev V, Tuomilehto J, Vanhanen H, Webster J, Yodfat Y, Fagard R. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* 1998; 352: 1347-1351.
 - 7) 澤田徹, 種田二郎, 岡本幸市. 無症候性脳血管障害の診断基準に関する研究. *脳卒中* 1998; 19: 489-493.
 - 8) 木谷光博, 小林祥泰, 山口修平, 勝部知子, 岡田和悟, 村田昭博, 恒松徳五郎. CT scan による大脳に加齢性萎縮の検討: digitizer による断面積比を用いて. *CT 研究* 1984; 6: 659-666.
 - 9) Bigler ED, Neeley ES, Miller MJ, Tate DF, Rice SA, Cleavinger H, Wolfson L, Tschanz J, Welsh-Bohmer K. Cerebral volume loss, cognitive deficit and neuropsychological performance: Comparative measures of brain atrophy: I. Dementia. *J Int Neuropsychol Soc* 2004; 10: 442-452.
 - 10) 後藤政実, 青木茂樹, 阿部修, 増本智彦, 渡辺靖志, 佐竹芳朗, 西田克次, 井野賢司, 矢野敬一, 飯田恭人, 美馬和男, 大友邦. 早期アルツハイマー型痴呆診断支援システム(VSRAD)における水平断画像の有用性. *日本放射線技術学会雑誌* 2006; 62: 1339-1344.
 - 11) Ito M, Hatazawa J, Yamaura H, Matsuzawa T. Age-related brain atrophy and mental deterioration--a study with computed tomography. *Br J Radiol* 1981;54: 384-390.
 - 12) Hayee A, Haque A, Anwarullah AK, Rabbani MG. Smoking enhances age related brain atrophy--a quantitative study with computed tomography. *Bangladesh Med Res Council Bull* 2003; 29: 118-124.
 - 13) Enzinger C, Fazekas F, Matthews PM, Ropele S, Schmidt H, Smith S, Schmidt R. Risk factors for progression of brain atrophy in aging: Six-year follow-up of normal subjects. *Neurology* 2005; 64: 1704-1711.

- 14) Hatazawa J, Ito M, Yamaura H, Matsuzawa T. Sex difference in brain atrophy during aging; a quantitative study with computed tomography. J Am Geriatr Soc 1982; 30: 235-239.
- 15) Skoog I, Andreasson LA, Landahl S, Lernfelt B. A population-based study on blood pressure and brain atrophy in 85-year-olds. Hypertension 1998; 32: 404-409.
- 16) Hatazawa J, Yamaguchi T, Ito M, Yamaura H, Matsuzawa T. Association of hypertension with increased atrophy of brain matter in the elderly. J Am Geriatr Soc 1984; 32: 370-374.
- 17) Kin T, Yamano S, Sakurai R, Kajitani M, Okahashi Y, Nishiura N, Saito Y, Ueno S. Carotid atherosclerosis is associated with brain atrophy in Japanese elders. Gerontology 2007; 53: 1-6.
- 18) 小黒浩明, 岡田和悟, 山口修平, 小林祥泰. 健常高齢者における無症候性虚血性脳病変の認知機能と脳萎縮に与える影響: 6年間の縦断的検討 (pilot study). 日本老年医学会雑誌 2000; 37: 298-303.
- 19) Shinkawa A, Ueda K, Kiyohara Y, Kato I, Sueishi K, Tsuneyoshi M, Fujishima M. Silent cerebral infarction in a community-based autopsy series in Japan. The Hisayama study. Stroke 1995; 26: 380-385.
- 20) Vermeer SE, Den Heijer T, Koudstaal PJ, Oudkerk M, Hofman A, Breteler MM. Incidence and risk factors of silent brain infarcts in the population-based Rotterdam scan study. Stroke 2003; 34: 392-396.

Part 3 脳ドック受診者における総頸動脈最大内膜厚に関連する危険因子の検討

(目的)

頸動脈の内中膜複合体厚(IMT)は虚血性心疾患や脳血管障害の危険性と関連することが知られている。健常高齢者におけるIMTと虚血性心疾患の危険因子の関連、IMTと無症候性脳病変の関連につき検討した。

(方法)

脳ドック受診者のうち脳血管障害の既往がなく神経学的に異常のない302人(平均年齢 60.5 ± 7.7 歳)を対象とした。頸動脈超音波検査により総頸動脈最大IMTを測定した。無症候性脳梗塞(SBIs)は厚生労働省研究班による診断基準に基づき診断した。PVHは0-4に分類し3以上を高度PVHとした。IMTと、年齢、虚血性心疾患の危険因子である高血圧・糖尿病・脂質異常・喫煙・メタボリックシンドローム(MetS)、無症候性脳梗塞(SBIs)・PVHとの相関を評価した。

(結果)

IMTは高血圧、糖尿病、SBIのある群で有意な肥厚が認められた。年齢別では60歳以下の群と61歳以上の群で有意差がみられた。喫煙群、高度PVH群で肥厚する傾向にあった。一方、脂質異常、MetSの有無では相関はみられなかった。心血管危険因子を考慮したロジスティック回帰分析では、糖尿病がIMT肥厚に有意に関連した。

(考察)

MetSがIMT肥厚に関連するとの報告がある(1)。MetSが初期の頸動脈硬化に及ぼす影響は女性の方が男性よりも大きいと言われている(2)。今回の調査ではIMTとMetSとの相関がみられなかったが、MetS群の母数が少なく、年齢層なども一致していなかったためと考えられる。

プラークの有無はSBIと関連する一方でIMT肥厚はSBIと相関ないとの報告があるが(3)、IMT肥厚はPVH、深部・皮質下白質高信号域およびetat cribleと相関するとの報告もある(4)。また年齢、頸動脈プラーク、IMT肥厚、高血圧治療歴がSBIと相関するとの報告もある(5)。さらに症例を増やして検討する必要があると考えられる。

(結語)

脳ドックを受診した健常成人302例を対象に、総頸動脈中内膜厚におよぼす危険因子の検討を行った。多変量解析の結果、糖尿病が中内膜肥厚に最も強く影響することが示された。

(文献)

(1) Olijhoek JK, van der Graaf Y, Banga JD, Algra A, Rabelink TJ, Visseren FL; the SMART Study Group. The metabolic syndrome is associated with advanced vascular damage in patients with coronary heart disease, stroke, peripheral arterial disease or abdominal aortic aneurysm. Eur Heart J. 2004 25:342-8.

(2) Iglseider B, Cip P, Malaimare L, Ladurner G, Paulweber B. The metabolic syndrome is a stronger risk factor for early carotid atherosclerosis in women than in men. Stroke. 2005 36:1212-7.

(3) Inoue K, Matsumoto M, Shono T, Toyokawa S, Moriki A. Increased intima media thickness and atherosclerotic plaques in the carotid artery as risk factors for silent brain infarcts. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2007 16:14-20

(4) Kurata M, Okura T, Watanabe S, Higaki J. Association between carotid hemodynamics and asymptomatic white and gray matter lesions in patients with essential hypertension. Hypertens Res. 2005 28:797-803

(5) Matsumoto M, Inoue K, Moriki A. Associations of brachial-ankle pulse wave velocity and carotid atherosclerotic lesions with silent cerebral lesions. *Hypertens Res.* 2007 30:767-73.

4. 論文及び学会発表

(論文)

- 1) Takahashi K, Yamaguchi S, Bokura H, Kobayashi S. The metabolic syndrome increases a risk for ischemic stroke in women but not in men: A cohort study in Japanese population. *Internal Medicine*, 46: 643-648, 2007
- 2) Takahashi K, Yamaguchi S, Kobayashi S, Oka T. Aging and brain activation during the retrieval of paired association memory. *Clinical Neurophysiology*, 118 (9): 199, 2007
- 3) Bokura H, Yamaguchi S, Nagai A, Iijima K, Takahashi K, Kobayashi S. Metabolic syndrome is associated with silent brain infarction but not with cognitive impairment. *Stroke*, 38(2): 536, 2007
- 4) Takahashi K, Bokura H, Iijima K, Nagai A, Yamaguchi S, Kobayashi S. Metabolic syndrome increased the risk of ischemic stroke in women: A cohort study in a Japanese population. *Stroke*, 38(2): 538, 2007
- 5) Nagai A, Terashima M, Abdullah Md Sheikh, Notsu Y, Shimode K, Yamaguchi S, Kobayashi S, Seung U. Kim, Masuda J. Involvement of cystatin C in pathophysiology of CNS diseases. *Frontiers in Bioscience*, 13: 3470-3479, 2008
- 6) Bokura H, Yamaguchi S, Iijima K, Nagai A, Oguro, H. Metabolic syndrome is associated with silent ischemic brain lesions. *Stroke*, 39(5): 1607-1609, 2008
- 7) Umegae N, Nagai A, Terashima M, Watanabe T, Shimode K, Kobayashi S, Kim SU, Masuda J, Yamaguchi S. Cystatin C expression in ischemic white matter lesions. *Acta Neurologica Scandinavica*, in press
- 8) Serizawa M, Nabika T, Ochiai Y, Takahashi K, Yamaguchi S, Makaya M, Kobayashi S, Kato N. Association between *PRKCH* gene polymorphisms and subcortical silent brain infarction. *Atherosclerosis*, in press
- 9) 塩飽邦憲、並河 徹、山口修平、益田順一、李 麗梅、王 寿:メタボリックシンドロームを中心とした特定保健指導の実施とその課題 島根医学 27(3):177-188, 2007
- 10) 権哲峰、ト蔵浩和、長井篤、飯島献一、小黒浩明、山口修平:健常成人の脳萎縮に対する無症候性脳梗塞、高血圧の影響 日本老年医学会雑誌 45(2): 175-181, 2008
- 11) ト蔵浩和、山口修平:Metabolic syndromeと脳梗塞について教えて下さい 脳卒中診療 こん

なときどうする Q&A(棚橋紀夫、北川泰久編)、中外医学社、234-236、2008

- 12) 山口修平:無症候性脳梗塞の意義と対策 島根医学 26(4): 212-220, 2007
- 13) 山口修平、ト蔵浩和、長井 篤:脳血管障害の治療の進歩 神経治療学 24(4): 407-410, 2007
- 14) 山口修平:前頭葉と記憶 神経内科の立場から 高次脳機能研究 27(3): 222-230, 2007
- 15) 山口修平:脳梗塞治療の up-to-date やつか医報 6-7, 2007
- 16) 山口修平:脳の老化を防ぐには 有終 18:5-6, 2008
- 17) ト蔵浩和、山口修平:高次脳機能障害の画像診断 脳波、脳磁図 神経内科(特別増刊号) 68: 62-69, 2008

(学会発表)

1. Monzurul Chowdhury, Atsushi Nagai, Kazuo Takahashi, Hirokazu Bokura, Shuhei Yamaguchi, Shotai Kobayashi: Age-related white matter changes, cerebral microbleeds and their correlation with cognitive function and depression. The 23rd International Symposium on Cerebral Blood Flow, Metabolism & Function, Osaka, 2007.5.
2. Atsushi Nagai, Nobuyuki Umegae, Masaharu Terashima, Seung U. Kim, Junichi Masuda, Shuhei Yamaguchi: Cystatin C Expression in Ischemic White Matter Lesions. The 23rd International Symposium on Cerebral Blood Flow, Metabolism & Function, Osaka, 2007.5.
3. Bokura H, Yamaguchi S, Takahashi K, Nagai A, Iijima K, Oguro H, Toyoda G, Shirasawa A, Abe S, Kobayashi S. Metabolic syndrome is associated with silent brain lesions particularly in men, but with cognitive impairment in women. The 2nd Meeting of Asian Stroke Forum, Kyoto, 2007.9.
4. Kumi Hayashi, Soichi Kurioka, Ippei Kanazawa, Hirohumi Takase, Masahiro Yamamoto, Akihiko Wada, Hajime Kitagaki, Hiroaki Oguro, Atsushi Nagai, Hirokazu Bokura, Shuhei Yamaguchi, Toru Yamaguchi, Toshitsugu Sugimoto: The Association of Cognitive Dysfunction with Hippocampal and Brain Atrophy in Japanese Elderly Patients with Type 2 Diabetes. American Diabetes Association, 2008
5. Bokura H, Yamaguchi S, Iijima K, Nagai A. Metabolic syndrome is associated with silent ischemic brain lesions. International Stroke Conference 2008, New Orleans, USA, 2008.2.
6. ト蔵浩和、長井 篤、小黒浩明、白澤 明、山口修平:健常成人における脳室周囲白質病変の定量的測定と危険因子 第3回中国・四国 Vascular フォーラム 高松 2007.12.

7. ト蔵浩和、山口修平、長井 篤、飯島献一、高橋一夫、小林祥泰:無症候性脳病変、認知機能低下に關与するメタボリック・シンドロームと高血圧の影響 第 104 回日本内科学会講演会 大阪 2007, 4
8. ト蔵浩和、山口修平、長井 篤、飯島献一、高橋一夫、小黒浩明、小林祥泰:脳卒中の予防と治療に關する市民の理解度調査 第 16 回日本脳ドック学会総会 盛岡 2007, 4
9. 権 哲峰、ト蔵浩和、長井 篤、飯島献一、小黒浩明、高橋一夫、山口修平:健常成人の脳萎縮における高血圧、無症候性脳梗塞の影響について 第 16 回日本脳ドック学会総会 盛岡 2007, 4
10. ト蔵浩和、鄭 東明、岡 達朗、山口修平:Go/Nogo 課題と Stop signal 課題における反応抑制の脳活動部位、事象関連電位と fMRI の比較 第 24 回日本脳電磁図トポグラフィ研究会 神戸 2007.6
11. ト蔵浩和、鄭東明、岡達郎、山口修平:Go/NoGo 課題と Stop signal 課題における反応抑制の共通脳活動部位 第 12 回認知神経科学会学術集会 福岡 2007, 7
12. 松原美和、持田智子、上田哲也、加茂昌子、山口修平:タッチパネル式パソコンゲームを用いた認知症高齢者に対する認知リハビリテーションの試み 第 31 回日本高次脳機能障害学会総会 和歌山 2007.11.
13. ト蔵浩和、山口修平、長井 篤、小黒浩明、飯島献一、白澤 明:健常成人における脳室拡大、PVH の定量的評価と危険因子 第 33 回日本脳卒中学会総会 京都 2008.3.
14. 小黒浩明、白澤 明、飯島献一、豊田元哉、安部哲史、ト蔵浩和、小林祥泰、山口修平:急性期脳梗塞におけるオザグレルの病型別使用状況 第 33 回日本脳卒中学会総会 京都 2008.3.
15. 飯島献一、安部哲史、白澤 明、豊田元哉、小黒浩明、ト蔵浩和、山口修平、小林祥泰:血栓溶解療法による脳梗塞急性期治療拡大にむけての脳卒中病院前診断の試み - 第 2 報 - 第 33 回日本脳卒中学会総会 京都 2008.3.