

# 平成 21 年度研究報告書

研究代表者

島根難病研究所老年医学研究部門

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と予防に関する研究

## 2. 研究者氏名

山口修平<sup>1</sup>、小黒浩明<sup>1</sup>、松井龍吉<sup>1</sup>、白澤 明<sup>2</sup>、小野田慶一<sup>1</sup>、三瀧真悟<sup>1</sup>、安部哲史<sup>1</sup>  
長井 篤<sup>3</sup>、並河 徹<sup>4</sup>、難波 雄<sup>5</sup>

## 3. 研究概要

### Part 1. 脳卒中及び認知症発症とメタボリックシンドロームの意義に関する研究

(はじめに)

メタボリック症候群(MetS)は脳卒中を含めた心血管疾患の強い危険因子である。さらに無症候性脳梗塞や白質病変の危険因子であることも報告されている。一方、MetS の構成因子である高血圧、糖尿病は、アルツハイマー型認知症の危険因子であることが指摘されている。これらの危険因子は血管障害の危険因子でもあることから、認知機能の低下に脳の虚血性変化が関与している可能性がある。本研究では、MetS を有する人が認知機能低下を伴うか、もしそうであればその機序として脳の虚血性病変が関与するのかを、脳ドックを受検した健常人を対象に検討した。

(方法)

島根難病研究所の脳ドックを受検した 1,543 名(44-86 歳、平均 62 歳)を対象とした。MetS の診断は、腹囲の代わりに BMI を使用し 25 以上を MetS 有りとした。その他は、日本の MetS の診断基準に従った。全員に 1.5T の MRI を施行し、無症候性脳梗塞(SBI)、深部白質病変(SWML)、脳室周囲高信号域(PVH)を半定量的に評価し、それぞれ有り群、無し群に分類した。認知機能は全般性知能として岡部式知能スケール、視空間認知機能としてコース立方体検査、遂行機能として frontal assessment battery(FAB)を用いて評価した。

<sup>1</sup> 島根大学医学部内科学講座第三

<sup>2</sup> 寿生病院

<sup>3</sup> 島根大学医学部臨床検査医学講座

<sup>4</sup> 島根大学医学部病態病理学講座

<sup>5</sup> 島根大学医学部附属病院リハビリテーション部

(結果)

MetS は 12.1% に認められた。MetS は男性に多く、喫煙、飲酒習慣の頻度が MetS 群で高率であった。SBI は MetS 群で有意に高頻度であったが、SWML と PVH は両群間で差は認めなかった。認知機能との関連では、無症候性脳病変がある群では有意に認知機能の成績が不良であった。認知機能検査成績を目的変数とし、MetS、無症候性脳病変、性別、学歴、喫煙、飲酒を説明変数として、ロジスティック解析を行った所、岡部式検査の低下に関連している項目は高齢と低学歴であった。一方、コース立方体検査と FAB の低下に関連している項目は MetS あり、低学歴、高齢、女性であった。MetS の寄与度(オッズ比)はコース立方体検査に対しては 1.56(1.0-2.24)であり、FAB に対しては 1.69(1.11-2.58)であった(表1)。MetS の構成要素の中でコース立方体検査と FAB の成績低下に関与していたのは、空腹時高血糖であった(表2)。

(考案)

今回の結果から MetS が認知機能低下の危険因子であること、そして SBI や白質病変と独立して関与していることが明らかとなった。このことは、MetS が認知機能に及ぼす影響は動脈硬化等の危険因子を介したものに加え、神経細胞そのものに対する作用を考慮する必要があることを示唆している。

これまでの報告でも、アルツハイマー型認知症や軽度認知障害の頻度が MetS を伴う人に多い事が報告されているが、今回のように健常人レベルでの軽微な認知機能低下にも MetS の影響が存在する事は留意すべき点と考える。今回の検討で、MetS の構成要素の中で空腹時高血糖が認知機能の低下に関連していた。高血糖は細胞毒性を有することやアミロイドの分解を低下させることが動物実験等で示されており、虚血性機序を介さない神経変性疾患への悪影響が推察される。認知機能の中でも視空間機能や遂行機能への影響が特に明らかであったが、高血糖あるいは糖尿病患者で前頭葉-皮質下神経回路の障害が示されており、それを支持するものと考えられる。今後さらに、経時的な検討が必要と考えられる。

表 1: MetS および他の危険因子と認知機能低下の関連

	Decline of Okabe's test		Decline of Kohs' test		Decline of FAB	
	OR (95% CI)	p value	OR (95% CI)	p value	OR (95% CI)	p value
Metabolic syndrome (yes)	1.02 (0.63-1.64)	0.94	<b>1.56 (1.00-2.42)</b>	<b>0.048</b>	<b>1.69 (1.11-2.58)</b>	<b>0.001</b>
Age (per one year)	<b>1.05 (1.02-1.08)</b>	<b>0.0009</b>	1.10 (1.07-1.13)	< 0.0001	<b>1.06 (1.03-1.09)</b>	< 0.0001
Sex (male)	1.03 (0.83-2.02)	0.25	<b>0.49 (0.32-0.78)</b>	<b>0.002</b>	<b>1.74 (1.16-2.60)</b>	<b>0.007</b>
Education (per one year)	<b>0.77 (0.72-0.83)</b>	< 0.0001	<b>0.86 (0.81-0.92)</b>	< 0.0001	<b>0.81 (0.76-0.86)</b>	< 0.0001
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
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
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
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
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

表 2: MetS の構成要素と認知機能低下の関連

	Decline of Kohs' test		Decline of FAB	
	OR (95% CI)	p value	OR (95% CI)	p value
Increased BMI	1.31 (0.97-1.76)	0.08	1.16 (0.88-1.53)	0.30
Elevated blood pressure	1.21 (0.93-1.58)	0.15	1.06 (0.83-1.34)	0.66
Dyslipidemia	0.80 (0.59-1.09)	0.16	1.19 (0.90-1.56)	0.22
Elevated fasting glucose	<b>1.44 (1.08-1.93)</b>	<b>0.01</b>	<b>1.39 (1.07-1.82)</b>	<b>0.02</b>

## Part 2. 脳卒中後のアパシー発現機序に関する研究

(はじめに)

アパシーは行動、認知、感情などの表出への自発性が少なく、目的行動の達成が障害される状態であり、さまざまな神経・精神疾患において頻度の高い症状の一つである。脳卒中後には 15% から 45% の患者に見られるとの報告がある。このアパシーの出現する機序に関して、脳病変の検討からいくつかの報告がなされている。内包病変、右の前頭葉とその皮質下の病変、両側の基底核などが関連するとされる。ヒトでの動機づけの神経回路として腹側線条体、淡蒼球、視床、前頭前野をつなぐ回路が重視されている。したがってこれらの部分的な損傷でアパシーが出現する可能性がある。脳血流による検討はアルツハイマー型認知症において検討されているが、脳卒中後のアパシーに関しては岡田らの皮質脳血流の報告を除いて少ない。本研究では SPECT を用いて、脳卒中後のアパシーの出現に関わる部位を明らかにする事を目的とした。

(方法)

島根大学附属病院を受診し脳卒中治療を行った患者の連続 102 例を対象とした。期間は 2005 年から 2009 年の 49 ヶ月である。アパシーは入院後平均 10 日目に、アパシースケールを用いて評価した。同時に他の認知機能検査 (MMSE, HDR-S, FAB, SDS) を行った。全例 MRI を施行し、病変部位を確認した。SPECT は IMP を用いて安静状態で測定し、解析には SPM5 を用いて統計処理を行った。前頭、頭頂、側頭、後頭、基底核、視床、小脳脳幹に分け、全脳に対する血流比を計算した。

(結果)

全体の 36% の患者がアパシーを呈していた (アパシースコア = 16)。アパシー群では有意に MMSE, HDS-R, FAB の成績が低下していた。さらにアパシー群では SDS の値が有意に高く、うつ状態を呈していた。

MRI 上の病変部位とアパシーの関連を検討した所、左の基底核病変がアパシーの存在と有意に関連していた ( $p = 0.006$ , 図 1)。次に脳内の部位別にアパシー群と非アパシー群の局

所脳血流量を比較した。その結果、図2に示すように左右の基底核部でアパシー群が非アパシー群に比し、血流の低下を認めた(左 p = 0.001、右 p = 0.002)。さらにその血流低下度とアパシースケールの間有意の負相関を認めた。

(考察)

今回の検討で脳卒中後のアパシーは36%に認められたが、これまで報告された頻度とほぼ一致するものである。アパシーはうつ症状の一部と共通の症候を呈することから、今回の検討でもうつのスコアと関連が認められた。さらにアパシー群で認知機能の低下を伴っていたことは、認知症予防のためにもその対策が重要である事を示している。

アパシーは基底核病変患者で有意に出現頻度が高かった。脳病変部位別のアパシーの出現頻度に関しては多くの報告が皮質下病変の重要性を指摘している。今回の検討ではこれまで不明であった皮質下脳血流とアパシーの関連について検討した。その結果、両側基底核部での血流低下がアパシーの出現と関連していた。このことは病巣研究の結果を支持するものである。アルツハイマー型認知症での検討でアパシー出現における前頭葉・皮質下ネットワークの重要性が指摘されており、基底核特に側坐核が関与する報酬系の機能異常が重視されている。この報酬系はドパミン作動神経が中心的な役割を果たしており、今後薬物治療を含めた検討が必要と考えられる。

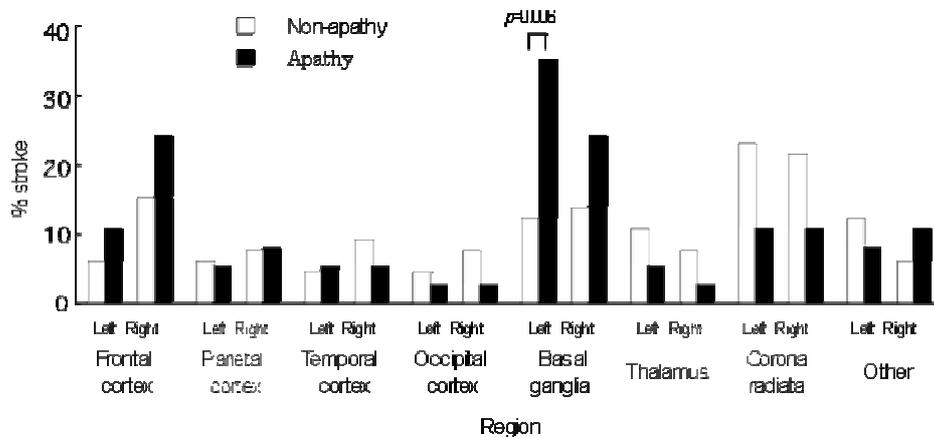


図1:脳卒中病変部位別にみたアパシーの頻度

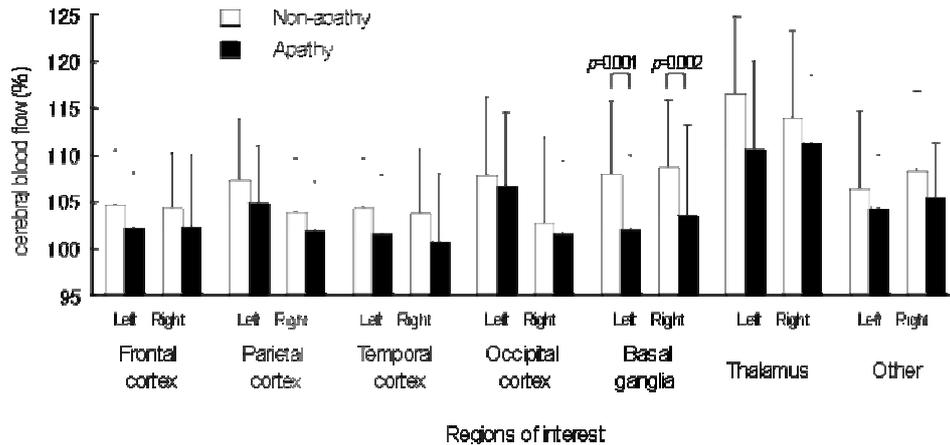


図2: アパシーの有無による局所脳血流の差

### Part 3. 前頭葉機能に対するドパミン関連遺伝子多型の影響

(はじめに)

計画を立て、順序立てて組織化し、目的を達成するための行動を選択するという遂行機能 (executive function) は前頭葉機能の中で中核的な機能の一つである。前頭葉の中でも遂行機能に深く関わっているのは前頭前野 (PFC) と考えられている。この実行機能を支える分子生物学的基盤に関する研究が進展しているが、その一つの手がかりとしてパーキンソン病患者での前頭葉機能障害がある。パーキンソン病ではドパミンの減少がその病態を形成しているが、L-Dopa の投与により運動機能だけでなく、作業記憶等の遂行機能も改善することが報告されている。動物実験でも PFC のドパミンを実験的に欠乏させたマウスにて作業記憶が障害され、ドパミンアゴニストの投与により作業記憶が回復する。また作業記憶課題にて PFC のドパミン神経活動が上昇することも報告されている。このような背景から、今回ドパミン代謝に関わる酵素蛋白をコードする遺伝子の多型が前頭葉機能に影響を及ぼすか否かについて検討した。

(方法)

対象は 2000 年 10 月から 2007 年 2 月の間に島根難病研究所で脳ドックを受けた健常成人のうち、前頭葉機能検査 (WCST: Wisconsin Card Sorting Test および FAB: Frontal assessment battery) データの存在する 1037 例 (男性 547 例 女性 490 例) である。検討した遺伝子多型は、ドパミン代謝に関連する酵素である Dopamine Receptor D2 (DRD2)、catechol-O-methyltransferase (COMT)、dopamine-β-hydroxylase (DBH) およびドパミン神経の分化に関連する神経栄養因子 Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) について検討した。DRD2 は C957T、COMT は Val158Met、DBH は C1021T、BDNF は G196C の計 4 箇所の SNP を Taq ManR SNP genotyping にて検索した。

(結果)

遺伝子多型の有無で年齢、性別、教育歴、FAB、WCST に差を認めるか否かについて検討

した所、DRD2、DHB、BDNFのそれぞれの多型の有無でいずれの項目に関しても差は認められなかった。しかしCOMTについては、遺伝子多型を有する群でFABの得点が有意に低値であった(表1)。他の因子には差を認めなかった。FABを目的変数として、年齢、性、教育年齢、飲酒、喫煙、COMT多型を説明変数とした多変量解析を行ったところ、高齢、女性、低学歴に加え、COMT多型が独立した有意な関与因子となった(表2)。

(考察)

COMT多型と前頭葉機能関連については、1)Val alleleはPFCでの神経回路を不安定にし、作業記憶での情報の維持能力を低下させる、2)Met alleleはPFCでのドパミンレベルを上げ、PFCでの神経回路を安定化させ情報の維持を含めた行動成績を向上させるとされている。

COMT val158metと認知機能の関連(主にWCSTを使用)を検討した報告は26あるが、そのうち20の報告においてmet alleleは作業記憶に対してよい影響をもたらたとされる。今回の成績もこれを支持するものであるが、これまでの報告の大部分がADHDなど前頭葉機能異常を有する集団を対象とした研究である。本研究では正常者における前頭葉機能の差異に対してもCOMTの遺伝子多型が影響を及ぼしていることが確認された点で意義が大きい。

表1:COMT 遺伝子多型と各因子の関連

	多型なし	多型あり	p value
年齢	59.5±5.4	59.9±5.0	0.26
性 男	266(52)	282(53)	0.75
女	243(48)	246(47)	
教育歴	12.1±2.3	12.2±2.4	0.77
岡部式	44.8±7.2	44.1±7.7	0.16
FAB	15.7±1.4	15.9±1.3	0.03
WCST			
CA	4.6±1.2	4.5±1.2	0.13
PEN	3.1±3.4	3.2±3.3	0.51
DMS	0.8±1.0	0.8±1.0	0.06

表2 : FAB に影響を与える因子(多変量解析)

	推定値	t 値	p 値
年齢 (per year)	-0.052	-6.77	<0.001
性 (female)	0.272	6.86	<0.001
教育年数 (per year)	0.168	9.89	<0.001
COMT多型 (yes)	0.164	2.21	0.03
飲酒 (yes)	0.007	0.50	0.72
喫煙 (yes)	0.039	0.35	0.61

#### 4. 研究業績

##### 論文発表

- (1) Yoshitomo Notsu, Toru Nabika, Hirokazu Bokura, Yoji Suyama, Shotai Kobayashi, Schuhei Yamaguchi, Junichi Masuda. Evaluation of asymmetric dimethylarginine and homocysteine in microangiopathy-related cerebral damage. *American Journal of Hypertension*, 22(3): 257-262, 2009
- (2) Wang T, Karino K, Yamasaki M, Zhang Y, Masuda J, Yamaguchi S, Shiwaku K, Nabika T. Effect of G994T in the Lp-PLA2 gene on the plasma oxidized LDL level and carotid intima-media thickness in Japanese: The Shimane study. *American Journal of Hypertension*, 22(7): 742-747, 2009
- (3) Takeuchi F, Nabika T, Isono M, Katsuya T, Sugiyama T, Yamaguchi S, Kobayashi S, Yamori Y, Ogihara T, Kato N. Evaluation of genetic loci influencing adult height in the Japanese population. *Journal of Human Genetics*, 54: 749-752, 2009
- (4) Kondo M, Murakawa M, Harashima N, Kobayashi S, Yamaguchi S, Harada M. Roles of proinflammatory cytokines and the Fas/Fas ligand interaction in pathogenesis of inflammatory myopathies. *Immunology*, 128(1): e589-599, 2009
- (5) Oguro H, Robert Ward, Martyn Bracewel, John Hindle, Robert Rafal. Automatic activation of motor programs by object affordances in patients with Parkinson's disease. *Neuroscience Letters*, 463(1): 35-36, 2009
- (6) Abdullah Md. Sheikh, Nagai A, Jae K. Ryu, James G. McLarnon, Seung U. Kim, Masuda J. Lysophosphatidylcholine induces glial cell activation: Role of rho kinase. *Glia*, 57(8): 898-907, 2009
- (7) Karino K, Nabika T, Nishiki M, Iijima K, Nagai A, Masuda J. Evaluation of diabetic neuropathy using the tone-entropy analysis, a noninvasive method to estimate the autonomic nervous function. *Biomed Res*, 30(1):1-6, 2009
- (8) Takeuchi F, T. Katsuya, S. Chakrewarthy, K. Yamamoto, A. Fujioka, M. Serizawa, T. Fujisawa, E. Nakashima, K. Ohnaka, H. Ikegami, T. Sugiyama, T. Nabika, A.

- Kasturiratne, S. Yamaguchi, S. Kono, R. Takayanagi, Y. Yamori, S. Kobayashi, T. Ogihara, A. de Silva, R. Wickremasinghe, N. Kato. Common variants at the GCK, GCKR, G6PC2 ABCB11 and MTNR1B loci are associated with fasting glucose in two Asian populations. *Diabetologia*, 53(2): 299-308, 2010
- (9) Wakabayashi K, Nagai A, Sheikh AM, Shiota Y, Narantuya D, Watanabe T, Masuda J, Kobayashi S, Kim SU, Yamaguchi S. Transplantation of human mesenchymal stem cells promotes functional improvement and increases expression of neurotrophic factors in rat focal cerebral ischemia model. *Journal of Neuroscience Research*, 88(5): 1017-1025, 2010
- (10) Narantuya D, Nagai A, Sheikh AM, Wakabayashi K, Shiota Y, Watanabe T, Masuda J, Kobayashi S, Kim SU, Yamaguchi S. Microglia transplantation attenuates white matter injury in rat chronic ischemia model via matrix metalloproteinase-2 inhibition. *Brain Research*, 1316: 145-152, 2010
- (11) Kohno N, Abe A, Toyoda G, Oguro H, Bokura H, Yamaguchi S. Successful treatment of post-stroke apathy by dopamine receptor agonist ropinirole. *Journal of Clinical Neuroscience*, 17: 804-806, 2010
- (12) Takeuchi F, Isono M, Katsuya T, Yamamoto K, Yokota M, Sugiyama T, Nabika T, Fujioka A, Ohnaka K, Asano H, Yamori Y, Yamaguchi S, Kobayashi S, Takayanagi R, Ogihara T, Kato N. Blood pressure and hypertension are associated with 7 loci in the Japanese population. *Circulation*, in press
- (13) Onoda K, Okamoto Y, Nakashima K, Nittono K, Yoshimura S, Yamawaki S, Yamaguchi S, Ura M. Does lower self-esteem enhance social pain? : An examination of relationship between trait self-esteem level and anterior cingulate cortex activation induced by ostracism. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, in press
- (14) Chowdhury MH, Nagai A, Bokura H, Nakamura E, Kobayashi S, Yamaguchi S. Age-related changes of white matter lesions, hippocampal atrophy and cerebral microbleeds in healthy subjects without major cerebrovascular risk factors. *Journal of Stroke & Cerebrovascular Diseases*, in press
- (15) Onoda K, Abe S, Yamaguchi S. Feedback-related negativity is correlated with unplanned impulsivity. *Neuroreport*, in press
- (16) 卜蔵浩和、豊田元哉、河野直人、山口修平:脳卒中の高次機能障害に対する薬物療法の試み *脳卒中* 31(6): 448-452, 2009
- (17) 宇野誓子、福田千佐子、田中延子、柴田 宏、出口奈穂子、磯部 威、廣岡保明、飯島 献一、山口修平、長井 篤:Head-up tilt test による睡眠時無呼吸患者の自律神経機能評価 *臨床病理* 57(12): 1164-1169, 2009
- (18) 山口修平:本態性振戦 今日の治療指針 2009 年度版(山口 徹、北原光夫、福井次矢編)、医学書院、686, 2009
- (19) 山口修平:無症候性脳梗塞(再発予防を含む)、神経疾患最近の治療 2009-2011(小林祥泰、水澤英洋編)、南江堂、92-95, 2009
- (20) 山口修平、春木康男、小林祥泰:脳梗塞に対する血栓溶解療法の比較検討 病型別

- 頻度、発症-実施時間、重症度、予後などについて-、脳卒中データバンク 2009、中山書店、120-121, 2009
- (21) 小黒浩明、山口修平:無症候性脳梗塞 インフォームドコンセントのための図説シリーズ 60-62, 2009
- (22) 山口修平:血管性うつ病 今日の治療指針 2010 年度版(山口 徹、北原光夫、福井次矢編)、医学書院、732, 2010
- (23) 白澤 明、山口修平:脳卒中とよく似た病気 「脳卒中のすべて」 からだの科学 260: 50-53, 2009
- (24) 山口修平:認知症診療のポイント やつか医報 5, 2009
- (25) 山口修平:脳年齢の評価とアンチエイジング Angiotensin Research 6(2): 43-47, 2009
- (26) 山口修平:ASCOT 試験脂質降下部門の試験終了後2年間の観察研究 分子脳血管病 8(3): 334-337, 2009
- (27) 山口修平:めまい診療のピットフォール Medical Practice 26(8): 1413, 2009
- (28) 山口修平、ト蔵浩和、長井 篤、小黒浩明:脳血管障害の治療の進歩 神経治療学 26(4): 441-444, 2009
- (29) 三瀧真悟、山口修平:脳卒中データバンクにみる糖尿病 Diabetes Frontier 20(5): 547-551, 2009
- (30) 中川知憲、小黒浩明、豊田元哉、ト蔵浩和、山口修平:アレルギー性肉芽腫性血管炎 (Churg-Strauss 症候群)に虚血性視神経症を合併した1例 神経眼科 26(2): 55-161, 2009
- (31) ト蔵浩和:無症候性脳梗塞、無症候性脳出血と高血圧(認知機能にも触れて 脳と循環 14(1): 27-29, 2009
- (32) ト蔵浩和:脳ドックの画像診断 診断と治療:プライマリ・ケアに必要な画像診断のコツ 97:120-124, 2009
- (33) ト蔵浩和:血管性認知症の診断・治療 医学と薬学 61:689-692, 2009
- (34) ト蔵浩和:血管性パーキンソニズム 日本臨床 67:269-271, 2009
- (35) ト蔵浩和:虚血性脳卒中:診断と治療の進歩 III. 治療 7. 危険因子の管理 日本内科学会雑誌 98:1305-310, 2009
- (36) 小野田慶一、岡本泰昌、国里愛彦、岡田 剛、山脇成人:遅延報酬選択における衝動性と抑うつ傾向 脳と精神の医学 20(3): 249-254, 2009
- (37) 松井龍吉、小林祥泰:急性膵炎後の巨大仮性膵嚢胞に対し柴胡桂枝湯加附子が有効であった1症例 日本東洋医学雑誌 3: 379-384, 2009
- (38) 松浦晃宏、小黒浩明、小野田慶一、山口修平:反復経頭蓋磁気刺激による運動関連皮質興奮性変化 運動関連電位による検討- 臨床神経生理学 38(1): 16-23, 2010
- (39) 三瀧真悟、安部哲史、白澤 明、松井龍吉、豊田元哉、ト蔵浩和、山口修平:t-PAを使用した高齢脳梗塞患者の検討 日本老年医学会雑誌 47(1): 58-62, 2010
- (40) 山口修平:脳血管障害とアンチエイジング, 認知機能障害 Anti-aging Science 2(1): 79-83, 2010
- (41) 長井 篤、山口修平:脳細動脈硬化をきたす家系として知られる CARASIL の発症原因に HTRA1 遺伝子変異が関与 Brain & Nerve 17(4): 4-5, 2010