

## 平成 22 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内科学第三

氏名 山口修平

### 1. 研究テーマ

脳卒中と認知機能障害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>、山口拓也<sup>1</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>2</sup>、塩田由利<sup>3</sup>、並河 徹<sup>4</sup>、難波 雄<sup>5</sup>

### 3. 研究概要

#### Part 1. 無症候性脳内微小出血が脳卒中発症に及ぼす影響

はじめに

無症候性脳内微小出血(Microbleeds; MBs)は T2\*強調 MRI 画像で認められる点状の低信号病変で、脳卒中患者にしばしば認められる。そして、将来の脳卒中発症の強い予測因子であることが報告されている。最近のメタ解析では、再発性の脳梗塞患者の 44%に、脳出血患者では 83%に MBs が認められている。一方、脳卒中等のない正常者では MBs は約 5%程度に認められるのみであり、高血圧、高齢などがその出現に関わる因子とされる。MBs の臨床的意義に関するこれまで多くの研究は脳卒中発症患者での検討で、健常者での検討はほとんどない。

無症候性脳梗塞(SBI)、皮質下白質病変(SWML)、脳室周囲白質病変(PVH)などの無症候性脳病変は脳卒中発症の強い危険因子であることはよく知られており、さらにこれらの病変と MBs が共存することも知られている。そこで今回、MBs を含めた無症候性脳病変のそれぞれが独立して脳卒中発症に関与するかの検討を、脳ドックを受診した健常者を対象に、縦断的フォローアップ研究を行った。さらに MBs の出現部位と脳卒中発症の関連についても検討した。

(方法)

<sup>1</sup> 島根大学医学部内科学講座内科学第三

<sup>2</sup> 島根大学医学部臨床検査医学講座

<sup>3</sup> 島根大学医学部附属病院検査部

<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

2001年から2007年までに島根ヘルスセンターの脳ドックを受検した連続2,283名を検討対象とした。神経・精神疾患の既往、神経学的診察での異常、重篤な全身疾患などを有する例は対象から除外した。縦断的検討のため、毎年郵送によるアンケート調査を行った。アンケートの内容は、あらゆる疾患の発症とその種類および時期である。その中で脳卒中発症が疑われたときには、電話で詳細な情報を入手し、可能であれば画像所見について受診医療機関への問い合わせを行った。最終的な解析はフォローアップが可能であった2,102名(男1,126名、女976名、年齢31歳~87歳、平均62.1±8.0歳)である。

脳ドック検診時に血圧、空腹時血糖、心電図のチェックを行い、喫煙、飲酒習慣の有無について尋ねた。MRIは1.5テスラ超伝導装置(シーメンス社)を使用し、T1強調画像、T2強調画像、T2\*強調画像、FLAIR画像を撮像し、SBI、SWML、PVH、MBsを評価した。

(結果)

まずMBsは2,102名中93名(4.4%)に認められた。その出現部位としては、大脳深部が52.7%、皮質領域が12.9%、両方に認められた例が34.4%であった。他の無症候性脳病変に関しては、SBIが12.5%、PVHが5%、そしてSWMLが17.5%に認められた。そして年齢と高血圧がこれら全ての無症候性脳病変に対する独立した危険因子であった( $P < 0.0001$ )。

平均のフォローアップ期間は3.6±1.7年であり、この間に12名が悪性腫瘍や虚血性心疾患で死亡、さらに1名が脳内出血で死亡した。脳卒中は44名(2.1%)に発症し、そのうち22名が脳梗塞、10名が脳内出血、4名がくも膜下出血、8名がTIAであった。脳卒中の頻度はMBsを有する例の方が有さない例より有意に高かった(18名(19.4%) vs. 26名(1.3%),  $P < 0.0001$ )。 Kaplan-Meier法による生存曲線を図1に示す。Log-rank検定による解析で、MBsを有する例で有意に脳卒中の発症が多かった( $P < 0.0001$ )。

脳卒中発症に対する危険因子の解析をCox比例ハザードモデル(ステップワイズ法)で検討したのが表1である。モデルに投入した危険因子は、MBs、SBI、PVH、SWML、脳卒中家族歴、高血圧、糖尿病、虚血性心疾患、喫煙、飲酒習慣である。その結果、MBs(ハザード比4.48, 95% CI 2.20-12.2,  $P < 0.0001$ )とSBI(ハザード比2.94, 95% CI 1.26-6.82,  $P < 0.012$ )が脳梗塞に対する有意な危険因子であった。一方、脳内出血に対する危険因子は、MBsが唯一強い危険因子であった(ハザード比50.2, 95% CI 16.7-150.9,  $P < 0.0001$ )。

MBsを有しながら脳卒中を発症した例は18名であったが、そのうち9名が脳梗塞、残り9名が脳出血であった。MBsの出現場所との関連をみると、MBsが大脳皮質に限局していた例はなかった。18例のうち半数は大脳深部のみ、残り半数は皮質と深部の両方にMBsが存在していた。脳内出血に関してみると、4例は深部のみ、5例は両方にMBsが存在していた。

逆に脳内出血を発症した10例に関してみると、そのうち9例はMBsを有していた。そして出血部位は5例が被殻、4例が視床、1例は小脳であった。そしてすべての例で高血圧症を伴っており、糖尿病が1例であった。

(考案)

本研究から明らかになった重要な点は、健常人においても MBs の存在が、脳梗塞に対しては 5 倍、脳出血に対しては 50 倍の発症危険因子となることである。この結果はこれまでの報告に比較しても高いものである。これまでの報告の大多数は脳卒中後の再発を検討したもので、すでに MBs 以外にも多くの危険因子を有していることが多く、特に脳梗塞患者では抗血栓治療の影響が無視できない。一方、初発脳卒中に対する MBs の意義を検討した報告が一つあり、その研究でも MBs が脳卒中発症のリスクであったとされる。しかしこの研究は通院患者ベースのもので、MBs を有する割合が 17%と高く、これは高血圧等の危険因子を有する率が高いためと考えられる。今回の研究は一般健常者を対象とした縦断研究ということで意義が高いと考えられる。

MBs の出現場所が脳出血の危険と関連すると考えられる。これまでの報告でも、MBs の多くは皮質梗塞より深部のラクナ梗塞に伴うことが多く、高血圧性あるいは小動脈硬化性の微小血管症とみなされている。今回の結果で、脳出血を来した 10 名中 9 名で MBs を大脳深部に認めたこともその仮説を支持するものと考えられる。一方、皮質型の MBs は高齢者やアルツハイマー型認知症患者に多いとされるアミロイド血管症との関連が示唆されている。この場合には皮質下性出血が特徴的とされる。今回の対象者は脳ドック受診者で平均年齢が 62 歳と比較的若いことから、皮質型の MBs 頻度が少なく、出血部位もアミロイド血管症に特徴的な例は認められなかった。

今回の対象者における MBs の出現率は 4.4%であった。これはいくつかの欧米でのデータ (4.7~6.4%)と一致している。一方、オランダのコホート研究であるロッテルダム研究では 23.5%と高い頻度が報告されている。これは恐らく対象者の年齢が高いためと解釈できる (70 歳対 62 歳)。いずれにしても我が国では依然として、高血圧に伴う脳内出血の頻度が欧米に比して高く、脳出血の予防に MBs の有無をチェックすることは意義があると考えられる。そして MBs がある場合には、血圧のコントロールをより厳格に行う必要がある。

表 1: 脳梗塞および脳出血に対する無症候性脳病変の関与

Variables	Ischemic stroke		ICH	
	HR (95% IC)	P-value	HR (95% IC)	P-value
MBs (yes)	4.48 (2.20-12.2)	< 0.0001	50.2 (16.7-150.9)	< 0.0001
SBI (yes)	2.94 (1.26-6.82)	0.012	-	-

ICH: Intracerebral hemorrhage

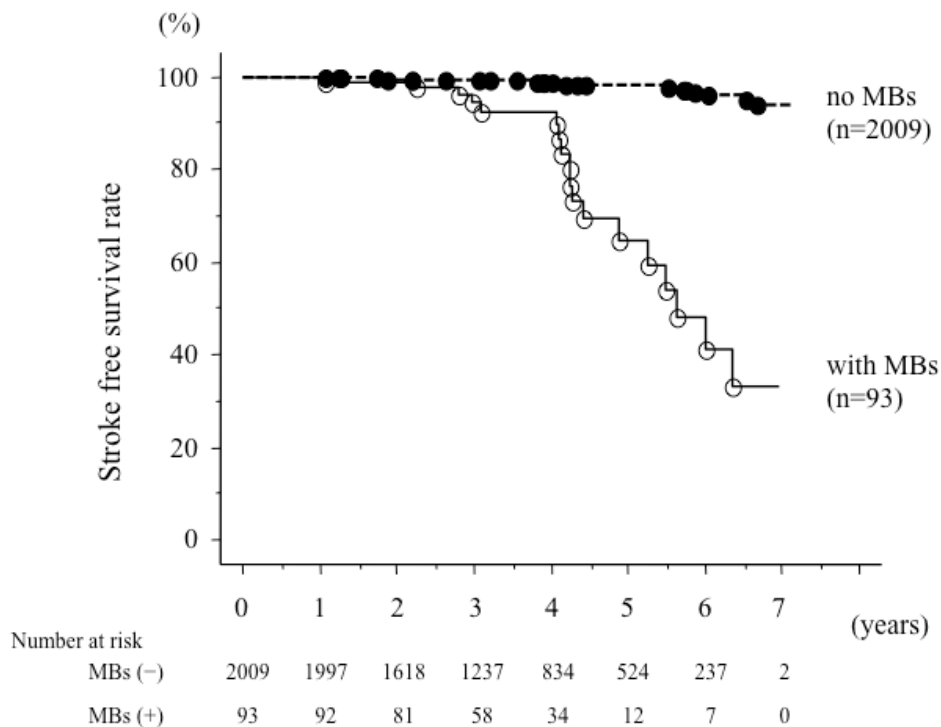


図1: MBsの有無による脳卒中発症頻度の相違(カプラン・マイヤー曲線)

## Part 2. 口腔内物体認識の神経機構の解明

はじめに

嚥下は外部から水分や食物を口に取り込み、咽頭と食道を経て胃へ送り込む運動である。嚥下はしばしば、口腔内での食物等に誘発される感覚刺激、例えば味、舌触り、堅さなどに影響される。口腔内の感覚刺激は、三叉神経、舌咽神経、上喉頭神経から入力され脳幹部に到達して、一連の嚥下運動パターンの誘導に関与している。この機構は脳幹部での中枢性パターン形成と称され、嚥下反射の良好な時間的、空間的再現性に寄与している。しかし口腔内からの感覚刺激が随意的な嚥下運動にどのように関わっているかについてはよく分かっていない。

嚥下障害患者において、口腔内マッサージをはじめとする感覚刺激が嚥下運動を促進することが知られている。最近の生理学的研究により、口蓋弓の適切な刺激が皮質球運動路を賦活化し嚥下運動を促進することも報告されている。臨床的にも同部位の刺激が嚥下速度を向上させることが報告されている。これらの事は、口腔内での食物認識の障害が嚥下障害の原因にもなり得ることを示唆している。

近年、機能的MRI(fMRI)や脳磁図(MEG)による嚥下の神経機構の研究が進展している。随意的嚥下中に前頭前野や島が活動すること、食物の堅さに合わせた嚥下の調節に脳活動が関わること、舌の随意運動により一次感覚野が活動することなどがfMRI研究で明らかにされている。MEGでも嚥下運動により両側の一次感覚野の活動が誘発されている。したがって、様々な脳内部位が嚥下機能に関わっている。しかし、口腔内物体認識が嚥下機構にどのような影響を与えるかは十分に分かっていない。そこで今回、口腔内物体認識による脳活動の詳細についてfMRIを用いて検討した。

## (方法)

右利き健常成人 14 名(平均年齢 32 歳)を被験者とした。研究は島根大学医学部での倫理委員会で承認され、文書での同意を全被験者から得た。

実験の準備として、口腔内物体認識を調べるために歯科用ゴムセメントを使って様々な形態の小物体を作成した。物体の大きさは径 3 ~ 4cm で、球、棒状、円盤状、不規則形などの形態模型を作り、その一端に口腔内挿入に際し物体をつり下げるための糸を取り付けた。様々な形の中から、大きさ、複雑性などをパイロット研究で評価した上で、適切な物を選択し、消毒の上使用した。

fMRI の課題は 18 のブロックから構成され、その内 12 ブロックは物体認識条件(課題条件)とし、6 ブロックは非物体認識条件(コントロール条件)とした。一つのブロックの時間は 15 秒間で、各ブロック間に 15 秒の休息を置いた。被験者は、課題条件では外から口の中に入れられた物体の形を舌を動かして認識するように指示し、一方コントロール条件では物体無し状態で舌だけを動かすように指示した。ブロックの順序はランダム化した。物体の挿入はスキャナーの横に準備した一人の検者が、課題ブロックの始まりに用手的に行った。最後にスキャンを終え外に出た後、課題の複雑性を被験者に再評価してもらった。

fMRI の計測は島根ヘルスセンターに設置されている 1.5 テスラ超伝導装置(シーメンス社)を使用し、TR = 3000 ms, TE = 40 ms, FOV = 192 mm, matrix size = 128 x 128, 38 slices, slice thickness = 4 mm, flip angle = 90 degree の撮像条件で、課題実施中の BOLD 反応を記録した。その後、脳構造画像を T1 強調画像で記録した。画像データは SPM5 解析ソフトを用いて解析した。

## (結果)

課題条件とコントロール条件で賦活化された脳部位を図 1A と 1B に示す。課題条件で安静時に比べて賦活が認められたのは、両側一次運動感覚野、補足運動野、島、尾状核、扁桃体、海馬傍回および小脳であった。一方、コントロール条件で賦活した部位は、両側運動感覚野、補足運動野、前頭前野、側頭葉、島、尾状核および小脳であった。次に、両条件で共通に活動が見られた部位を検討した所、図 1C に示す様に両側運動感覚野、補足運動野、前帯状回、島および小脳であった。次に、物体認識でより賦活化が認められた部位を、2つの条件を直接比較することで検討した。その結果、物体認識活動により扁桃体、海馬、島、尾状核、小脳および中脳が、コントロール条件に比較して賦活した(図 1D)。一方、コントロール条件の方が賦活化した部位は、外側前頭前野、前帯状回、左下側頭回および尾状核であった(図 1E)。

## (考案)

本研究は口腔内に実際に物体を置いた状態で認識活動を行う場合と、単に舌の動きをする場合の脳活動部位の比較を行った。最も重要な知見として、前者において扁桃体、海馬、島、尾状核、小脳および中脳がより強く賦活化された。嚥下に関する脳内部位とし大きく分けて2つの機構が知られている。一つは脳幹部、もう一つは大脳に同定されている。中脳の賦活については、嚥下の中枢性パターン形成とも関連し、物体認識が嚥下と強く関連する事を示唆している。これに対し、一次運動感覚野や補足運動野はいずれの条件でも賦活が見られ、大脳と脳幹部では、嚥下機構への関与に差がある事を示唆している。大脳の中で基底核は運動学習や記憶に重要な部位で、尾状核もそれに含まれていると考え

られる。また海馬や扁桃体の刺激により嚥下反射が誘発されるとの報告があり、今回の結果は、物体認識によるこれらの部位の賦活が嚥下を促進する方向に働いていると考えられる。一方、物体が無い状態で舌を動かす際には、前頭前野の賦活が見られた。物体の無い状態ではより随意的な運動要素が強くなり、運動のコントロールに対するトップ・ダウン的な機構がより強く働いた可能性が考えられる。今回の結果から、嚥下障害患者に口腔内物体認識課題を訓練として行うことは、嚥下神経機構を賦活化させ、理にかなったものと考えられる。

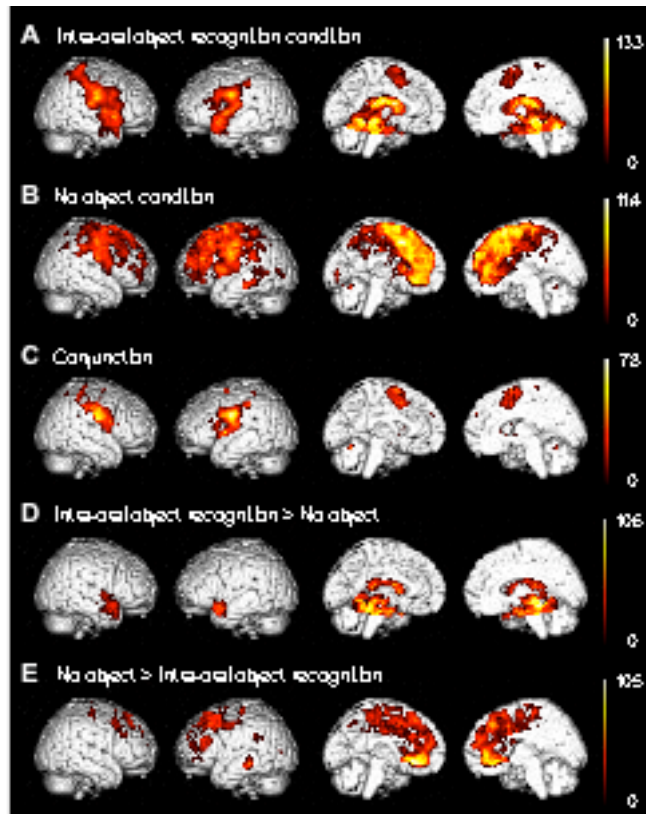


図1: 各実験条件間の脳賦活の比較

#### 4. 研究業績

##### 論文発表

1. Takeuchi F, Katsuya T, Chakrewarthy S, Yamamoto K, Fujioka A, Serizawa M, Fujisawa T, Nakashima E, Ohnaka K, Ikegami H, Sugiyama T, Nabika T, Kasturiratne A, Yamaguchi S, Kono S, Takayanagi R, Yamori Y, Kobayashi S, Ogihara T, de Silva A, Wickremasinghe R, Kato N. 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
2. Onoda K, Abe S, Yamaguchi S. Feedback-related negativity is correlated with unplanned impulsivity. *Neuroreport*, 21(10): 736-739, 2010
3. 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*, 121: 2302-2309, 2010
4. Bokura H, Nagai A, Oguro H, Kobayashi S, Yamaguchi S. The association of metabolic syndrome with executive dysfunction independent of subclinical ischemic brain lesions in Japanese adults. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 30(6): 479-485, 2010
5. Onoda K, Okamoto Y, Nakashima K, Nittono H, 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*, 5(4): 385-391, 2010
6. 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
7. Onoda K, Kuroda Y, Yamamoto Y, Oguro H, Nagai A, Bokura H, Yamaguchi S. Post-stroke apathy and hypoperfusion in basal ganglia: SPECT study. *Cerebrovascular Diseases*, 31: 6-11, 2011
8. Iwasaki K, Kosaka K, Mori H, Okitsu R, Furukawa K, Manabe Y, Yoshita M, Kanamori A, Ito N, Wada K, Horiguchi J, Yamaguchi S, Fukuhara R, Ouma S, Nakano S, Hashimoto M, Kinoshita T. Open label trial to evaluate the efficacy and safety of Yokukansan, a traditional Asian medicine, in dementia with Lewy bodies. *Journal of the American Geriatrics Society*, 59(5): 936-938, 2011
9. Yamaguchi S, Onoda K, Abe S. Association of impulsivity with feedback-related negativity during gambling task. *Proceeding of the 2011 IEEE/ICME International Conference on Complex Medical Engineering*. 233-236, 2011
10. Bokura H, Saika R, Yamaguchi T, Nagai A, Oguro H, Kobayashi S, Yamaguchi S. Microbleeds are associated with subsequent hemorrhagic and ischemic stroke in healthy elderly individuals. *Stroke*, 2011, DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.601922
11. 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
12. Takeuchi F, Yamamoto K, Katsuya T, Nabika T, Sugiyama T, Fujioka A, Isono M, Ohnaka K, Fujisawa T, Nakashima E, Ikegami H, Nakamura J, Yamori Y, Yamaguchi S, Kobayashi S, Ogihara T, Takayanagi R, Kato N. Confirmation of ALDH2 as a major locus of drinking behavior and of its variants regulating multiple metabolic phenotypes in Japanese. *Circulation Journal*, in press
  13. Suyama Y, Matsuda C, Isomura M, Hamano T, Karino K, Yamasaki M, Yamaguchi S, Shiwaku K, Nabika T. Effects of six functional SNPs on the urinary 8-isoprostane level in a general Japanese population; Shimane COHRE Study. *Disease Markers*, in press
  14. Takeuchi F, Yamamoto K, Katsuya T, Nabika T, Sugiyama T, Fujioka A, Isono M, Ohnaka K, Fujisawa T, Nakashima E, Ikegami H, Nakamura J, Yamori Y, Yamaguchi S, Kobayashi S, Ogihara T, Takayanagi R, Kato N. Association of obesity susceptibility genetic variants with type 2 diabetes in the Japanese. *Diabetologia*, in press
  15. 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
  16. 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
  17. 高橋一夫、山口修平、小林祥泰、岡 達郎：顔と名前の記憶想起に関する機能的MRI - 加齢の影響について - 老年期痴呆研究会誌 15: 160-164, 2010
  18. 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
  19. 山口修平：脳卒中のリスク管理 脳神経外科臨床マニュアル改訂第4版(端 和夫編)、シュプリンガー・ジャパン、37-51、2010
  20. 小黒浩明、小野田慶一、小林祥泰、山口修平：アルツハイマー型のアパシーに対するアリセプトの効果 日本老年医学会雑誌 47(5): 481-482, 2010
  21. 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
  22. 安部哲史、山口修平：病型ごとの再発予防、無症候性脳梗塞 治療 91:2672-2676, 2010
  23. 山口修平、秋山恭彦：脳血管障害の治療の進歩 神経治療学 27(4): 487-491, 2010
  24. 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
  25. 山口修平、ト蔵浩和、小林祥泰、岡 達郎：注意・記憶機能における前頭葉の役割 老年期痴呆研究会誌 16: 16-19, 2010
  26. 山口修平：パーキンソン病の最近の治療 やつか医報 42: 10, 2010
  27. 山口修平：何がわかる？ 分かったらどうする？ 脳ドック *メディカル朝日* 39(9): 18-19, 2010
  28. 山口修平：無症候性脳血管障害からの発症予防対策 動脈硬化予防 9(3): 11-16, 2010



29. 山口拓也、山口修平:脳塞栓症～心原性脳塞栓症の一次および二次予防～  
Medicament News 2030: 1-3, 2010
30. 山口修平:急性期虚血性脳血管障害へのクロピドグレルの使用経験 新薬と臨床  
60(1): 98-203, 2011
31. 豊田元哉、雑賀玲子、青山淳夫、安部哲史、三瀧慎吾、河野直人、白澤 明、ト蔵浩和、  
小林祥泰、山口修平:脳梗塞後のアパシーに対するシロスタゾールの効果 脳卒中  
33(1): 182-184, 2011
32. 山本泰司、小野口昌久、和田昭彦、皿田勝裕、原元益夫、小松明夫、北垣一、山口  
修平:123I-IMP Graph Plot 法検査時間短縮プロトコールの検討 日本放射線技術学会  
誌 67(5): 524-533,2011
33. 山口修平:神経疾患におけるアパシーの神経基盤 認知神経科学 印刷中
34. 山口修平:電気生理学的検査 神経内科学テキスト 改訂第3版 (江藤 文夫、飯島  
節編)南江堂 129-135, 2011
35. 山口修平:脳血管障害ケーススタディ(山口修平 編)、新興医学出版社、2011、4月
36. 山口修平:認知症におけるアパシー Link Age 9: 18-19, 2011
37. 山口修平、秋山恭彦:脳血管障害の治療の進歩 神経治療学 印刷中
38. 小黒浩明、山口修平:無症候性脳血管障害にどう対応すべきか 診断と治療 印刷中
39. 松井龍吉、山口修平:脳ドックのポイント～無症候性脳梗塞、未破裂動脈瘤などが見つ  
かった場合の対処法 印刷中