

平成 26 年度研究報告書

研究代表者

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および予防に関する研究

2. 研究者氏名

山口修平、三瀧真悟、小野田慶一、小黒浩明

研究内容

脳小血管病病変に対する慢性炎症の関与

I. はじめに

脳小血管病はラクナ梗塞や脳白質病変との関わりが強く、大血管の動脈硬化による障害とは区別される。その病理変化としては、平滑筋細胞の消失と硝子化をともなう壁肥厚による内腔狭小化が認められる。ラクナ梗塞の多くの場合に生命予後は悪くはないが、我が国では脳卒中の原因の 1/3 を占め、再発が多く血管性認知症の重要な原因となっている。基礎研究においては動脈硬化病変に加え、細動脈病変においても慢性炎症の関与が示唆されている(1)。血管病変に対する炎症の関与が示唆されるようになり、炎症の血中バイオマーカーが血管病変の危険因子として注目されるようになった。その中でも特に高感度 CRP (hs-CRP) は非特異的炎症反応物質として研究が進んでいる。その理由として、hs-CRP は比較的長期安定物質で、さまざまな検体処理による影響を受けにくい、さらに日内変動が少なく食事の影響も受けにくい点が挙げられる。

すでに hs-CRP は心血管障害のリスク因子として広く用いられており、脳の太い血管の動脈硬化と hs-CRP の関連性は報告されている(2)。しかし、細動脈硬化性病変と hs-CRP の関連についてはまだ十分なエビデンスがない。van Dijk らは住民ベースの研究で、CRP 高値が白質病変の進展と関連する事を報告している(3)。同様に Fornage らも CRP 値が白質病変、脳梗塞と関連する事を報告している(4)。一方、両者の間に関連性がないとの報告も散見される(5, 6)。本研究では、脳ドックの受診者を対象に、無症候性脳病変と hs-CRP の関連につき検討を行った。

II. 対象と方法

2008年1月から2013年3月の間にヘルスサイエンスセンター島根の脳ドックを受診した1362名を対象とした。脳ドックでは一般身体所見、神経学的所見、頭部MRIおよび血液検査を行った。そして1362名の対象者から、基準を満たした519人を抽出した。男性284名、女性235名で、年齢は29歳から90歳まで分布し平均は 63.5 ± 10.3 歳であった。除外基準は、過去の脳卒中歴 ($n = 185$)、精神疾患の既往 ($n = 13$)、認知精神機能に影響する薬剤の服用 ($n = 21$)、認知障害 ($n = 32$)、データ欠損例 ($n = 592$) である。

hs-CRPの測定は、CRP-LATEXによる免疫測定法を用いた。脳画像検査は1.5TMRI装置(Siemens社製)を使用し、T1強調画像、T2強調画像、T2*強調画像、FLAIR画像のそれぞれ軸断撮影を行った。スライス幅は7mmとした。無症候性ラクナ梗塞(SBI)、脳室周囲高信号域(PVH)、深部皮質下白質病変(DSWML)、および脳微小出血(CMB)は脳ドックガイドライン2008の記載に従って評価を行った。そしてPVHおよびDSWMLに関してはグレード2以上を異常有りと判定した(7)。

認知機能の評価は、全般的知的機能については岡部式簡易知的尺度、視空間構成機能をコーズ立法体検査、前頭葉機能をFrontal Assessment Battery (FAB)でそれぞれ評価した。情動機能に関しては、うつをZungのself-rating depression scale (SDS)で、アパシーをやる気スコアで評価した。

統計処理により、hs-CRPと被験者の背景、血管危険因子、脳画像、そして認知機能検査の関連を検討した。hs-CRP値の分布は対数正規分布であり、対数変換を行って連続変数として扱った。hs-CRPと脳画像の関連については、年齢、性、高血圧、脂質異常症、糖尿病、喫煙歴、飲酒歴を調整した上で、ロジスティック解析を行った。 $P < 0.05$ を有意水準とした。

III. 結果

1) 脳小血管病変の出現頻度

SBIは519人中54人(10.4%)に認められ、26人(5%)にCMBを認めた。Fazekas分類によるDSWMLとPVHのそれぞれ2度以上を示したものは、114人(22%)および43人(8.3%)であった。

2) hs-CRPの3分位値と被験者背景、血管危険因子、MRI所見および認知機能の関連

被験者のhs-CRP値の分布は0から5.90mg/Lまでで、中央値は0.05mg/Lであった。表1にhs-CRP値を三分割した時の、それぞれの群の被験者背景、血管危険因子、MRI所見および認知機能を示した。hs-CRPの高値の人は収縮期血圧および拡張期血圧が有意に高値であった。また喫煙者では高hs-CRPの高値の例が多かった。無症候性脳病変とhs-CRPの関連では、CRPの高値はSBIおよびCMBの増加と関連を認めた。さらにhs-CRPの3群間で、DSWMLとPVHの程度に差

を認め、CRP が高値であるほど白質病変は高度であった。認知機能と hs-CRP の間には有意の関連性は認めなかった。

3) 無症候性脳病変と hs-CRP の関連

SBI の存在は共変量の調整後も有意に hs-CRP の高値と関連していた。CRP の第 3 分位の群では、第 1 分位の群に比して SBI の出現率が 3.57 倍であった。CRP の対数変換した値を用いても、この関係は不変であった (ハザード比 1.62)。一方、CMB、DSWML、PVH に関しては、共変量の調整後は hs-CRP との関連性は認められなかった。

考察

今回の脳ドック受診者の検討から、hs-CRP のレベルが無症候性ラクナ梗塞の出現と関連していることが示された。高血圧および喫煙習慣は血管病の危険因子としてよく知られているが、hs-CRP の高値にも関連していた。これらの危険因子が hs-CRP と無症候性ラクナ梗塞の関連に関与している可能性が考えられる。そしてこれらの因子の関与を除外するためにロジスティック解析を行ったが、両者の関連性は依然として認められた。したがって今回の結果は、炎症マーカーと無症候性ラクナ梗塞の直接の関連性があることを示している。

無症候性ラクナ梗塞は、将来の脳卒中発症の重大な危険因子であることが報告されていることから注目されている(8)。ヘルスサイエンスセンターの脳ドックの検討結果からは、年間約 10% に脳卒中発症をきたし、これは無症候性脳梗塞を有しない例の約 5 倍の発症率である(9)。無症候性脳梗塞にはラクナ梗塞も含まれるが、今回の検討ではラクナ梗塞、すなわち脳小血管病のみを対象とした。

今回の結果から、脳小血管病での病理変化に炎症が関与する事が示唆された。ラクナ梗塞は通常、穿通枝動脈におけるフィブリンや脂質の沈着、さらに繊維化などによる内膜肥厚 (リポヒアリノーシス) が主たる病理変化とされる(10)。これらの構造変化に加えて、炎症と関連した内皮の活性化と機能障害が生じることがラクナ梗塞で重要であるとされる。細動脈の内膜機能の直接の評価は困難であるが、内膜の活性化や機能障害と関連する血中マーカーの増加が慢性期のラクナ梗塞患者で報告されている(11)。その中で hs-CRP は細動脈硬化病変における有用な血中炎症マーカーである可能性がある。一方、最近の報告によると CRP がサイトカインの遊離と接着因子の発現に直接作用している可能性も指摘されている(12)。今回の検討からは hs-CRP とラクナ梗塞が関連する機序は不明であり、今後の検討が望まれる。

ラクナ梗塞と CRP 値の関連についてはこれまでいくつかの報告があるが、一定の結論は得られていない。今回の検討での hs-CRP の中央値は 0.05mg/L とこれまでの報告に比して低値である。これは今回の検討が脳ドック受診者を対象としたものであり、これまでの一般住民を対象としたものに比し健康への動機付けや経済状態に差があると考えられる。また他の炎症性疾患

も除かれていることも関連している。さらに欧米に比較してアジア人では CRP 値が低いとされている事も影響している。低値の CRP であってもラクナ梗塞と強い関連性を認めた今回の結果は、両者の関連性を強く示唆するものである。

今回の検討にはいくつかの問題点もある。先述したように脳ドック受診者は自発的に脳の健康を調べるという意思を有していることから一定の偏りがあり、健康に無関心な人も含む一般住民と異なる可能性がある。また今回対象とした無症候性ラクナ梗塞の原因として、脳小血管病が主体と考えられるが、アテローム性硬化あるいは心原性脳塞栓の関与も完全には否定はできない。最後に今回の研究は横断的検討であり、脳小血管病と炎症の関連の因果関係に関しては十分な根拠があるとは言えない。今後、長期の縦断的検討が必要である。

まとめ

今回の研究から、ラクナ梗塞を代表とする脳小血管病に炎症過程が関わることが示唆された。異なる結果の報告もあり、今後さらに長期的な検討が必要と考える。

Table 1

Demographics, risk factors, cognitive functions and MRI findings by tertiles of CRP

Characteristics	Tertiles of hs-CRP, Mean (SD)			p value
	1 (n=195)	2 (n=167)	3 (n=157)	
Age, y	63.5 (10.5)	62.6 (9.6)	64.3 (11.0)	ns
Sex, male, %	48.2	56.3	61.1	ns
Hypertension, %	40.5	49.1	51.6	ns
Systolic BP, mm Hg	128.0 (16.6)	130.5 (15.7)	133.8 (17.0)	0.004
Diastolic BP, mm Hg	72.8 (10.7)	75.6 (10.0)	75.7 (10.7)	0.01
Diabetes, %	6.2	7.8	7.0	ns
Fasting plasma glucose, mg/dL	102.6 (16.3)	103.5 (24.2)	101.0 (17.6)	ns
HbA1c, %	5.4 (0.6)	5.5 (0.7)	5.5 (0.7)	ns
Hyperlipidemia, %	14.4	19.8	12.7	ns
Total cholesterol, mg/dL	208.1 (31.0)	210.5 (31.8)	208.7 (31.6)	ns
Triglyceride, mg/dL	109.4 (55.6)	109.3 (57.2)	112.8 (64.7)	ns
HDL cholesterol, mg/dL	63.6 (16.4)	65.8 (15.7)	63.5 (16.2)	ns
LDL cholesterol, mg/dL	120.2 (28.4)	118.9 (28.4)	118.9 (31.9)	ns
Smoking habits, %	26.9	45.5	50.3	<0.0001
Drinking habits, %	42.8	48.2	49.0	ns
Number of lacunar infarcts	0.05 (0.30)	0.14 (0.55)	0.23 (0.91)	0.02
Number of CMB	0.07 (0.47)	0.07 (0.39)	0.30 (1.55)	0.03
Grades of DWMH	0.70 (0.82)	0.75 (0.82)	0.92 (0.88)	0.04
Grades of PVH	0.38 (0.64)	0.35 (0.64)	0.53 (0.70)	0.04
Okabe's test score	44.1 (7.1)	44.3 (7.6)	44.5 (7.1)	ns
FAB score	15.8 (1.4)	16.1(1.3)	15.7 (1.4)	ns
SDS score	35.0 (8.2)	33.3 (7.5)	33.5 (7.6)	ns
Apathy scale score	10.0 (5.6)	10.0 (5.7)	11.1 (6.1)	ns

Table 2

CRP in tertiles and as a continuous variable in relation to cerebral SVD

	Prevalence of lacunar infarcts		Prevalence of CMB		Prevalence of grades 2 and 3 DWMH		Prevalence of grades 2 and 3 PVH	
	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p
1st tertile	Reference		Reference		Reference		Reference	
2nd tertile	2.93 (0.89-7.13)	ns	1.31 (0.43-4.01)	ns	1.26 (0.70-2.27)	ns	1.17 (0.52-2.65)	ns
3rd tertile	3.57 (1.30-9.80)	0.01	1.51 (0.53-4.28)	ns	1.35 (0.75-2.41)	ns	1.05 (0.46-2.39)	ns
hs-CRP, mg/L per SD in log (hs-CRP) increase	2.97 (1.31-6.74)	0.009	0.93 (0.62-1.38)	ns	1.01 (0.80-1.29)	ns	0.98 (0.70-1.38)	ns

Adjusted for age, sex, hypertension, diabetes, hyperlipidemia, smoking habits and drinking habits.

文献

1. Rouhl RP, Damoiseaux JG, Lodder J, Theunissen RO, Knottnerus IL, Staals J, et al. Vascular inflammation in cerebral small vessel disease. *Neurobiol Aging*. 2012;33(8):1800-6.
2. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, Eda S, Eiriksdottir G, Rumley A, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2004;350(14):1387-97.
3. van Dijk EJ, Prins ND, Vermeer SE, Vrooman HA, Hofman A, Koudstaal PJ, et al. C-reactive protein and cerebral small-vessel disease: the Rotterdam Scan Study. *Circulation*. 2005;112(6):900-5.
4. Fornage M, Chiang YA, O'Meara ES, Psaty BM, Reiner AP, Siscovick DS, et al. Biomarkers of Inflammation and MRI-Defined Small Vessel Disease of the Brain: The Cardiovascular Health Study. *Stroke*. 2008;39(7):1952-9.
5. Schmidt R, Schmidt H, Pichler M, Enzinger C, Petrovic K, Niederkorn K, et al. C-reactive protein, carotid atherosclerosis, and cerebral small-vessel disease: results of the Austrian Stroke Prevention Study. *Stroke*. 2006;37(12):2910-6.
6. Wada M, Nagasawa H, Kurita K, Koyama S, Arawaka S, Kawanami T, et al. Cerebral small vessel disease and C-reactive protein: results of a cross-sectional study in community-based Japanese elderly. *J Neurol Sci*. 2008;264(1-2):43-9.
7. Fazekas F, Kleinert R, Offenbacher H, Payer F, Schmidt R, Kleinert G, et al. The morphologic correlate of incidental punctate white matter hyperintensities on MR images. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1991;12(5):915-21.
8. Fanning JP, Wong AA, Fraser JF. The epidemiology of silent brain infarction: a systematic review of population-based cohorts. *BMC Med*. 2014;12:119.
9. Kobayashi S, Okada K, Koide H, Bokura H, Yamaguchi S. Subcortical silent brain infarction as a risk factor for clinical stroke. *Stroke*. 1997;28(10):1932-9.
10. Knottnerus IL, Ten Cate H, Lodder J, Kessels F, van Oostenbrugge RJ. Endothelial dysfunction in lacunar stroke: a systematic review. *Cerebrovasc Dis*. 2009;27(5):519-26.
11. Markus HS, Hunt B, Palmer K, Enzinger C, Schmidt H, Schmidt R. Markers of endothelial and hemostatic activation and progression of cerebral white matter hyperintensities: longitudinal results of the Austrian Stroke Prevention Study. *Stroke*. 2005;36(7):1410-4.
12. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on

human endothelial cells. *Circulation*. 2000;102(18):2165-8.

論文発表

1. Onoda K, Yamaguchi S. The revision of Cognitive Assessment for Dementia, iPad version (CADi2). PLOS One, 9: e109931, 2014
2. Toyoda G, Bokura H, Mitaki S, Onoda K, Oguro H, Nagai A, Yamaguchi S. Association of mild kidney dysfunction with silent brain lesions in neurologically normal subjects. Cerebrovascular Diseases EXTRA, 5: 22-27, 2015
3. Yan H, Onoda K, Yamaguchi S. Gray matter volume changes in the apathetic elderly. Frontiers in Human Neuroscience, 9:318. doi: 10.3389/fnhum.2015.00318
4. Mitaki S, Nagai A, Oguro H, Yamaguchi S. The association between high sensitive C-reactive protein levels and cerebral small vessel-related lesions. Acta Neurologica Scandinavica, in press
5. Kato N, et al. Trans-ethnic genome-wide association study identifies 12 genetic loci influencing blood pressure and implicates a role for DNA methylation. Nature Genetics, in press
6. 山口修平、小野田慶一：安静時機能的 MRI による認知症早期診断 高次脳機能障害学会誌 34(1): 9-16, 2014
7. 山口修平、小野田慶一：安静時自発脳活動の複雑ネットワーク解析と認知症、老年期認知症研究会誌、20(2): 13-15, 2014
8. 小野田慶一、山口修平：認知症マスキングにおける iPad の活用：CADi の開発と検証、高次脳機能障害学会誌、34(3): 331-334, 2014
9. 山口修平、小林祥泰：脳卒中データバンクからみた最近の脳卒中の疫学的動向、脳卒中 36(5): 378-384, 2014
10. 食見花子、豊田元哉、三瀧真悟、小野田慶一、小黒浩明、長井篤、ト蔵浩和、山口修平：健常高齢者における無症候性脳病変に対する慢性腎障害の影響、日本老年医学会雑誌、印刷中
11. 山口修平：脳ドックによる脳卒中・認知症の予知、脳循環代謝、印刷中
12. 山口修平：認知機能検査、脳ドックのガイドライン 2014、日本脳ドック学会、響文社、札幌、17-37、2014
13. 山口修平：無症候性脳梗塞、脳ドックのガイドライン 2014、日本脳ドック学会、響文社、札幌、55-63、2014
14. 山口修平：我が国の脳卒中データバンクからみた急性期脳卒中の動向、最新臨床脳卒中学（上）、日本臨牀社、39-43、2014
15. 山口修平：無症候性脳梗塞の概念と定義、最新臨床脳卒中学（下）、日本臨牀社、513-517、

2014

16. 山口修平: 認知症評価スケールとスクリーニング、アルツハイマー型認知症 改訂第2版、最新医学別冊、最新医学社、73-82、2014
17. 山口修平: 脳卒中後アパシー 神経疾患最近の治療 2015-2017 (小林祥泰、水澤英洋、山口修平編)、南江堂、120-122、2015
18. 山口修平、小林祥泰: 脳卒中データバンクにおける虚血性脳卒中病型別頻度の経年的推移、脳卒中データバンク 2015 (小林祥泰編)、中山書店、52-53、2015
19. 瀧澤俊也、小野田慶一、山口修平、小林祥泰: 脳梗塞の血管狭窄・閉塞の部位別、病型別頻度、脳卒中データバンク 2015 (小林祥泰編)、中山書店、86-87、2015
20. 山口修平、小林祥泰: 島根大学電子カルテ情報転送取込システムの手順解説、脳卒中データバンク 2015 (小林祥泰編)、中山書店、184-185、2015
21. 山口修平: 無症候性脳血管障害、今日の治療指針 2016 年度版 (福井次矢、高木 誠、小室一成編)、医学書院、印刷中

学会発表

1. Hara K, Tanito M, Sano I, Onoda K, Oguro H, Nagai A, Yamaguchi S, Hamano T, Shiwaku K, Ohira A : Comparison of optic nerve head morphology parameters between subjects with and without silent brain infarction. WOC2014, Tokyo, 2014.4.2
2. Inagaki K, Onoda K, Yamaguchi S : Does cerebellum contribute unconscious emotional processing? A preliminary fMRI study. Cognitive Neuroscience Society Annual Meeting 2014, Boston, USA, 2014.4.7
3. Hongjie Yan, Onoda K, Yamaguchi S : Gray matter volume abnormalities in the apathetic elderly. 17th World Congress of Psychophysiology (IOP2014) , Hiroshima, 2014.9.25
4. Inagaki K, Onoda K, Yamaguchi S : An fMRI study of unconscious emotional processing in cerebellum. 17th World Congress of Psychophysiology (IOP2014) , Hiroshima, 2014.9.26
5. Nakagawa T : The effect of blood pressure on prevention of cerebral microbleeds appearance: a longitudinal cohort study in a check-up system. International TIA/ACVS Conference (TIA2013) , Tokyo, 2014.11.15
6. Nakagawa T, Onoda K, Takayoshi H, Mitaki S, Oguro H, Nagai A, Yamaguchi S : The association of cognitive decline with cerebral microbleeds appearance and its risk factors: 9 years follow-up study. International Stroke Conference 2015, Nashville,

Tennessee, 2015.2.12

7. Yan H, Onoda K, Yamaguchi S : Structural and functional network changes in dementia: A combined study of VBM and resting-state fMRI, CNS 2015 Annual Meeting, San Francisco, USA, 2015.3.30
8. 中川知憲, 谷戸正樹, 原 克典, 小黒浩明, 長井 篤, 大平明弘, 山口修平 : 側脳室周囲病変と視神経乳頭形状の関連. 第 111 回日本内科学会総会・講演会, 東京, 2014.4.12
9. 小野田慶一, 濱田智津子, 山口修平 : 目標志向的行動の減少と前頭-基底核回路の関連 : 高齢者における安静時 fMRI 研究. 第 32 回日本生理心理学会大会, つくば市, 2014.5.17
10. 門田勝彦, 小野田慶一, 中川知憲, 高吉宏幸, 長井 篤, 小黒浩明, 山口修平 : 無症候性微小脳出血は脳ネットワークの機能的分離を悪化させる. 第 55 回日本神経学会学術大会, 福岡, 2014.5.21
11. 三瀧真悟, 中川知憲, 高吉宏幸, 小黒浩明, 山口修平 : 睡眠障害と無症候性脳病変の関連. 第 55 回日本神経学会学術大会, 福岡, 2014.5.22
12. 水原 亮, 山口拓也, 中川知憲, 高吉宏幸, 長井 篤, 小黒浩明, 山口修平 : 健常成人における脈圧と認知機能低下および海馬萎縮の関連. 第 55 回日本神経学会学術大会, 福岡, 2014.5.22
13. 食見花子, 豊田元哉, 三瀧真悟, 小野田慶一, 小黒浩明, 長井 篤, 卜蔵浩和, 山口修平 : 無症候性脳病変に対する慢性腎障害および危険因子重畳の影響. 第 55 回日本神経学会学術大会, 福岡, 2014.5.23
14. 小黒浩明, 三瀧真悟, 中川知憲, 高吉宏幸, 長井 篤, 山口修平 : 脳波伝播速度 (PWV) と認知機能、無症候性脳虚血病変の関連. 第 55 回日本神経学会学術大会, 福岡, 2014.5.23
15. 濱田智津子, 小野田慶一, 小林祥泰, 山口修平 : アパシーにおける前頭-基底核回路の機能的結合の変化 : 安静時 fMRI 研究. 第 55 回日本神経学会学術大会, 福岡, 2014.5.24
16. 杉原靖子, 古家寛司, 山形真吾, 水本一生, 野宗義博, 本田 聡, 石橋 豊 : ITP 寛解期に O-157 による出血性大腸炎を生じた 1 例. 第 110 回日本内科学会中国地方会, 宇部, 2014.5.31
17. 山口修平, 佐々木真理, 小林祥泰 : 脳ドックの現況に関するアンケート調査結果の報告. 第 23 回日本脳ドック学会総会, 下関, 2014.6.6
18. 山口修平 : 無症候性脳梗塞 (脳出血)、白質病変の MRI 診断と対応小委員会. 第 23 回日本脳ドック学会総会, 下関, 2014.6.6
19. 卜蔵浩和 : 無症候性脳血管障害 : リスクファクター管理. 第 23 回日本脳ドック学会総会, 下関, 2014.6.6
20. 中川知憲, 高吉宏幸, 濱田智津子, 水原 亮, 食見花子, 小野田慶一, 三瀧真悟, 石原正

- 樹, 門田勝彦, 小黒浩明, 山口修平: 無症候性脳梗塞と HbA1c の関連に関する検討. 第 23 回日本脳ドック学会総会, 下関, 2014.6.6
21. 食見花子, 豊田元哉, 三瀧真悟, 小黒浩明, 山口修平: 高齢者における無症候性脳病変に対する慢性腎障害の影響. 第 56 回日本老年医学会学術集会・総会, 福岡, 2014.6.14
 22. 中川知憲, 高吉宏幸, 水原 亮, 食見花子, 小黒浩明, 山口修平: 高齢者住民検診に対する iPad 版認知症スクリーニング検査の適用. 第 56 回日本老年医学会学術集会・総会, 福岡, 2014.6.14
 23. 小野田慶一: 認知症診断における機能的 MRI の有用性. 第 14 回島根認知症研究会, 出雲, 2014.7.12
 24. 顔 虹傑, 山口修平, 小野田慶一: 高齢者のアパシーにおける灰白質体積の変化. 第 19 回認知神経科学学会学術集会, 東京, 2014.7.27
 25. 門田勝彦, 小野田慶一, 中川知憲, 高吉宏幸, 安部哲史, 小黒浩明, 山口修平: 症候性微小脳出血が及ぼす機能的な脳ネットワークについての検討. 第 5 回日本血管性認知障害研究会, 京都, 2014.8.23
 26. 山口修平: 脳ドックはどう活用されるべきか(脳ドックガイドライン 2014 の紹介も含め). 第 37 回日本高血圧学会総会, 横浜, 2014.10.17
 27. 小野田慶一: 安静時 fMRI を用いたアパシーの神経機序の解明. NATURE Hyogo 2014 (3 大学神経内科 地域連携懇話会 in 兵庫), 神戸, 2014.11.14
 28. 小野田慶一, 山口修平: アルツハイマー病におけるデフォルトモードネットワークの変化: ADNI データへのサポートベクトルマシン適用. 第 44 回日本臨床神経生理学会学術大会, 福岡, 2014.11.20
 29. 山口修平: 脳ドックによる脳卒中・認知症の予知. 第 26 回日本脳循環代謝学会総会, 岡山, 2014.11.21
 30. 中川知憲, 小野田慶一, 高吉宏幸, 三瀧真悟, 小黒浩明, 長井 篤, 山口修平: 新たな脳内微小出血の出現と認知機能との関連. 第 38 回日本高次脳機能障害学会学術総会, 仙台, 2014.11.28
 31. 卜蔵浩和: 無症候性微小脳出血の画像診断と臨床的意義. 第 40 回日本脳卒中学会総会, 広島, 2015.3.27
 32. 中川知憲, 小野田慶一, 高吉宏幸, 三瀧真悟, 小黒浩明, 長井 篤, 山口修平: 新たな脳内微小出血の出現と認知機能の関連および血圧の関与-脳ドック縦断研究-. 第 40 回日本脳卒中学会総会, 広島, 2015.3.28