

平成 30 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危険因子および予知・予防に関する研究

2.研究者氏名

山口修平、小黒浩明、小野田慶一、三瀧真悟、安部哲史、濱田智津子、来海壮志、稲垣諭史、金井由貴枝、鄭 海霞、永瀬麻子、長井 篤

3.研究概要

背景

メタボリック症候群が無症候性脳梗塞と関連していることは、すでに本施設の脳ドック研究からも明らかになっている¹⁾。しかし、メタボリック症候群と脳微小出血(CMB)が関連しているかについてはまだ明らかではない。特にアジア人での報告はない。そこでメタボリック症候群と CMB の関連について、脳ドックコホートの長期縦断的観察により検討をおこなった。

方法

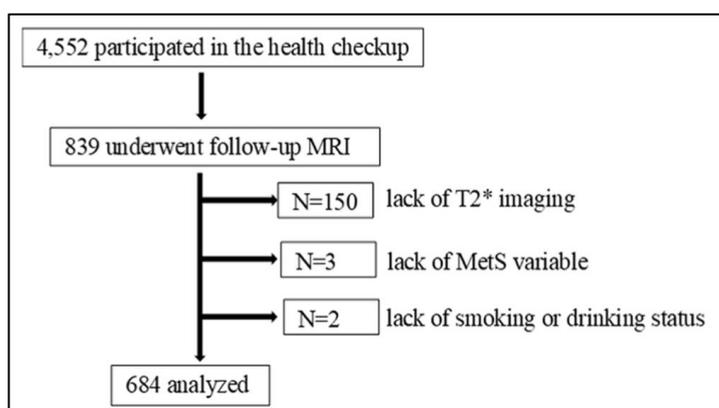
本研究は前向きコホート研究で、対象は 2000 年 1 月から 2016 年 12 月の間にヘルスサイエンスセンター島根で脳ドックを受診した 4,552 名のうち、頭部 MRI のフォローアップを実施した 839 名である。対象者のうち T2*強調画像を撮像できなかった 150 名、メタボリック症候群の評価項目に欠損があった 3 名、生活習慣の情報が得られなかった 2 名を除外した。この結果、684 名（男性 383 名、女性 301 名、平均年齢 61.7±8.3 歳（32～87 歳））の対象者について解析を行った（図 1）。2 回以上の受診者に関しては、初回と最終の受診データを用いた。

メタボリック症候群の基準は、the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III を日本人用に修正したものを用いた²⁾。腹囲に関しては測定が行われていなかったため BMI で代用し、男性は 25 kg/m² 以上、女性は 29 kg/m² 以上を基準とした。

脳画像は 1.5T MRI 装置で測定し、T2*強調画像において径が 2～10mm の円形

で均一な低信号を **CMB** と判定した。出現場所により、脳葉型（大脳灰白質および皮質直下白質）、深部型（深部白質、基底核、視床、脳梁、内包）、及びテント下型（脳幹、小脳）に分類した。2回目の **CMB** が1回目に比し、1つでも増加した場合に新たな出現と判定した。

図 1：対象選択の流れ図



結果

684名のベースラインデータを表1に示す。メタボリック症候群は7.5%に認められ、男性の方が多かった($P<0.001$)。メタボリック症候群では喫煙および飲酒が有意に多かった($P<0.03$, $P<0.008$)。CMBは全対象者のうち41名(6.0%)に認められた。CMBの存在部位は、38名(92.7%)は深部型またはテント下型であった。純粋に脳葉型は3名(7.3%)のみであった。CMBを有する人は有しない人に比べて、有意にメタボリック症候群が高率であった(13.7% vs 5.4%, $P=0.03$)。そして深部型あるいはテント下型が多い傾向を示した(11.8% vs 5.1%, $P=0.055$)。

MRIのフォローアップによる検討で、49名で新たにCMBが出現していた(平均観察期間=6.5±3.4年)。そのうち36名は深部型またはテント下型として出現しており、13名は脳葉型として新たに出現した。表2にメタボリック症候群のあるときに新たにCMBが出現するリスク(オッズ比)を示している。単変量のロジスティック解析では、メタボリック症候群は深部型またはテント下型のCMBの出現と関連が認められた。さらに観察期間、年齢、性、喫煙、飲酒を交絡因子として多変量ロジスティック解析を行った所、メタボリック症候群は深部型またはテント下型CMBの出現と有意の関連性が認められ、オッズ比は4.03であった。一方、脳葉型CMBの出現に関しては、メタボリック症候群とは関連性を認めなかった。

次にメタボリック症候群の要素とCMB出現の関連について検討した。単変量

ロジスティック解析では、肥満、高血圧、空腹時高血糖がそれぞれ深部型またはテント下型 CMB の出現と関連性が認められた。多変量ロジスティック解析では肥満と高血圧が深部型またはテント下型 CMB の出現に独立して関与していた（オッズ比はそれぞれ 2.45、5.16）。さらにメタボリック症候群の要素が増加するに伴って CMB 出現のリスクは増大し、3つあるいはそれ以上の要素を有する場合には、全く有さない人に比較して 14.1 倍の CMB 出現リスクが上昇した。

表 1 メタボリック症候群の有無による対象者のベースラインデータの比較

Characteristic	with MetS (n = 51)	without MetS (n = 633)	p value
Age (years)	60.6 ± 8.6	61.9 ± 8.3	ns
Male sex (%)	96.1	52.8	< 0.0001
Body Mass Index	27.1 ± 1.7	22.8 ± 2.7	< 0.0001
Hypertension (%)	76.5	38.9	< 0.0001
Systolic Blood Pressure (mmHg)	142.0 ± 12.5	126.5 ± 17.6	< 0.0001
Diastolic Blood Pressure (mmHg)	82.0 ± 8.4	71.9 ± 10.5	< 0.0001
Diabetes Mellitus (%)	27.5	6.8	< 0.0001
Fasting Plasma Glucose (mg/dL)	116.8 ± 25.7	101.8 ± 20.5	< 0.0001
Hyperlipidemia (%)	41.2	44.1	ns
Total Cholesterol (mg/dL)	200.2 ± 31.2	209.5 ± 30.6	0.04
High Density Lipoprotein (mg/dL)	49.4 ± 11.7	62.9 ± 15.4	< 0.0001
Low Density Lipoprotein (mg/dL)	109.6 ± 33.1	124.3 ± 28.4	0.001
Triglyceride (mg/dL)	205.6 ± 132.7	111.6 ± 62.2	< 0.0001
Current Smoker (%)	23.5	11.7	0.03
Current Drinker (%)	33.3	17.2	0.008
Cerebral Microbleeds			
Any (%)	13.7	5.4	0.03
Deep or infratentorial (%)	11.8	5.1	ns
Strictly Lobar (%)	2.0	0.3	ns

表 2 メタボリック症候群とその要素が CMB 出現に及ぼす影響

	Incidence of any CMBs (n = 49)		Incidence of deep or infratentorial CMBs (n = 36)		Incidence of strictly lobar CMBs (n = 13)	
	OR (95% CI)	p value	OR (95% CI)	p value	OR (95% CI)	p value
MetS						
Univariate	4.31 (2.05–9.06)	< 0.0001	5.69 (2.57–12.6)	< 0.0001	1.04 (0.13–8.12)	ns
Multivariable ⁺	3.64 (1.62–8.17)	0.002	4.03 (1.72–9.41)	0.001	1.49 (0.17–13.0)	ns
Components						
Univariate						
Increased BMI	3.60 (1.95–6.66)	< 0.0001	4.49 (2.25–8.97)	< 0.0001	1.51 (0.41–5.59)	ns
Elevated blood pressure	3.96 (2.03–7.74)	< 0.0001	6.37 (2.62–15.5)	< 0.0001	1.38 (0.46–4.14)	ns
Dyslipidemia	1.16 (0.60–2.24)	ns	1.06 (0.49–2.30)	ns	1.42 (0.43–4.67)	ns
Elevated fasting glucose	1.86 (0.98–3.51)	ns	2.09 (1.02–4.30)	0.04	1.20 (0.33–4.43)	ns
Multivariable ⁺⁺						
Increased BMI	2.84 (1.34–6.06)	0.007	2.45 (1.06–5.67)	0.04	2.49 (0.53–11.7)	ns
Elevated blood pressure	3.07 (1.52–6.20)	0.002	5.16 (2.02–13.2)	0.001	1.09 (0.35–3.42)	ns
Dyslipidemia	1.08 (0.38–3.06)	ns	0.52 (0.15–1.77)	ns	7.42 (1.01–54.3)	ns
High density lipoprotein [*]	0.77 (0.53–1.13)**	ns	0.70 (0.45–1.10)**	ns	0.91 (0.45–1.83)**	ns
Low density lipoprotein [*]	0.83 (0.63–1.09)**	ns	0.76 (0.57–1.03)**	ns	1.23 (0.61–2.48)**	ns
Triglyceride [*]	0.72 (0.46–1.14)**	ns	0.88 (0.52–1.47)**	ns	0.39 (0.16–0.98)**	ns
Elevated fasting glucose	1.26 (0.62–2.54)	ns	1.20 (0.53–2.70)	ns	1.44 (0.36–5.74)	ns
No. of Mets components ⁺						
0	1.00 (ref)		1.00 (ref)		1.00 (ref)	
1	2.89 (1.03–8.08)	0.04	4.91 (1.07–22.4)	0.04	1.41 (0.33–6.14)	ns
2	4.21 (1.44–12.3)	0.009	7.03 (1.50–32.9)	0.01	1.92 (0.37–10.1)	ns
≥ 3	8.67 (2.81–26.8)	< 0.0001	14.1 (2.93–67.8)	0.001	3.53 (0.51–24.6)	ns

⁺ adjusted for age, sex, follow-up time interval, current smoking, and current drinking.

⁺⁺ All four components were included simultaneously in a logistic regression model with adjustment for age, sex, follow-up time interval, current smoking, and current drinking.

考案

今回の検討で、メタボリック症候群を有することより、深部型またはテント下型 **CMB** の出現リスクが 4.03 倍に増加することが明らかとなった。これはアジア人種での最初の報告である。欧米人では加齢が最も高い因子である事を考慮すると、人種差が認められる。**CMB** は脳内出血の強い危険因子である事が知られており、高血圧に加え肥満のコントロールも重要である事をしめしている。我が国では脳内出血の頻度が高く、今回得られた知見はその予防を考える上で重要である。欧米からの報告では肥満は **CMB** のリスクではなく、今回の結果とは異なっている³⁾。肥満がどのようなメカニズムで **CMB** のリスクになるのか、さらに人種差の理由について、今後さらに検討が必要と考えられる。

文献

- 1) Bokura H, Yamaguchi S, Iijima K, Nagai A, Oguro H. Metabolic syndrome is associated with silent ischemic brain lesions. *Stroke*. 2008; 39(5):1607-9.
- 2) Matsuzawa Y. Metabolic syndrome - definition and diagnostic criteria in Japan. *J Atheroscler Thromb*. 2005; 12(6):301.
- 3) Ding J, Sigurdsson S, Garcia M, Phillips CL, Eiriksdottir G, Gudnason V, et al. Risk factors associated with incident cerebral microbleeds according to location in older people: The Age, Gene/Environment Susceptibility (AGES)-Reykjavik Study. *JAMA Neurol*. 2015; 72(6):682-8.

○学会機関誌もしくは学会への関連論文（演題）の発表状況

論文発表

1. Kawagoe T, Onoda K, Yamaguchi S. Different pre-scanning instructions induce distinct psychological and resting brain states during functional magnetic resonance imaging. *European Journal of Neuroscience*, 47:77-82, 2018
2. Nagase AM, Onoda K, Foo JC, Haji T, Yamaguchi S, Sakai K, Morita K. Neural mechanisms for adaptive learned avoidance of mental effort. *Journal of Neuroscience*, 38: 2631-2651, 2018
3. Mitaki S, Takayoshi H, Nakagawa T, Nagai A, Oguro H, Yamaguchi S. Metabolic syndrome is associated with incidence of deep cerebral microbleeds. *Plos One*, 13: e0194182, 2018
4. Kawagoe T, Onoda K, Yamaguchi S. Subjective memory complaints are associated with altered resting-state functional connectivity but not structural atrophy. *NeuroImage: Clinical*, 21: 101675, 2019
5. Ganesh Chauhan, Hieab H.H. Adams, Claudia L. Satizabal, Joshua C Bis, Alexander Teumer, Muralidharan Sargurupremraj, Edith Hofer, Stella Trompet, Saima Hilal, Albert Vernon Vernon, Xueqiu Jian, Rainer Malik, Matthew Traylor, Sara L Pulit, Philippe Amouyel, Bernard Mazoyer, Yi-Cheng Zhu, Sara Kaffashian, Sabrina Schilling, Gary W Beecham, Thomas J Montine, Gerard D Schellenberg, Olafur Kjartansson, Vilmundur Gudnason, David S. Knopman, Michael E Griswold, B. Gwen Windham, Rebecca F. Gottesman, Tom H. Mosley, Reinhold Schmidt, Yasaman Saba, Helena Schmidt, Fumihiko Takeuchi, Shuhei Yamaguchi, Toru Nabika, Norihiro Kato, Kumar B Rajan, Neelum T Aggarwal, Philip L De Jager, Denis A. Evans, Bruce M Psaty, Jerome I Rotter, Kenneth Rice, Oscar L. Lopez, Jiemin Liao, Christopher P.L.H. Chen, Ching-Yu Cheng, Tien Yin Wong, Mohammad Kamran Ikram, Sven J. van der Lee, Najaf Amin, Vincent Chouraki, Anita DeStefano, Hugo J Aparicio, Jose Rafael Romero, Pauline Maillard, Charles S. DeCarli, Joanna M. Wardlaw, Maria del C. Valdés Hernández, Michelle Luciano, David Liewald, Ian J Deary, John M Starr, Mark E Bastin, Susana Muñoz Maniega, P Eline Slagboom, Marian Beekman, Joris Deelen, Hae-Won Uh, Robin Lemmens, Henry Brodaty, Margaret J Wright, David Ames, Giorgio B Boncoraglio, Jemma C Hopewell, Ashley Harris Beecham, Susan Halloran Blanton, Clinton B Wright,

- Ralph L. Sacco, Wei Wen, Anbupalam Thalamuthu, Nicola J Armstrong, Elizabeth Chong, Peter R. Schofield, John B Kwok, Jeroen van der Grond, David J Stott, Ian Ford, J Wouter Jukema, Meike W. Vernooij, Albert Hofman, André G. Uitterlinden, Aad van der Lugt, Katharina Wittfeld, Hans J. Grabe, Norbert Hosten, Bettina von Sarnowski, Uwe Völker, Christopher Royce Levi, Jordi Jimenez-Conde, Pankaj Sharma, Cathie L.M. Sudlow, Jonathan Rosand, Daniel Woo, John W. Cole, James F. Meschia, Agnieszka Słowik, Vincent Thijs, Arne Lindgren, Olle Melander, Raji P Grewal, Tatjana Rundek, Kathy Rexrode, Peter M. Rothwell, Donna K Arnett, Christina Jern, Julie Johnson, Oscar R. Benavente, Sylvia Wassertheil-Smoller, Jin-Moo Lee, Quenna Wong, Braxton D. Mitchell, Stephen S. Rich, Patrick F McArdle, Mirjam I. Geerlings, yolanda van der Graaf, Paul I W de Bakker, Folkert W Asselbergs, Velandai K. Srikanth, Russell Thomson, Rebekah McWhirter, Chris Moran, Michele L. Callisaya, Thanh G. Phan, Loes CA Rutten-Jacobs, Steve Bevan, Christophe Tzourio, Karen A Mather, Perminder S. Sachdev, Cornelia M. van Duijn, Bradford B Worrall, Martin Dichgans, Steven J. Kittner, Hugh S. Markus, Mohammad Arfan Ikram, Myriam Fornage, Lenore J. Launer, Sudha Seshadri, W. T. Longstreth, Jr., and Stéphanie Debette. Genetic and lifestyle risk factors for MRI-defined brain infarcts in a population-based setting. *Neurology*, 92: e486–e503, 2019
6. Yusuke Yakushiji, Duncan Wilson, Gareth Ambler, Andreas Charidimou, Alexa Beiser, Mark A. van Buchem, Charles DeCarli, Ding Ding, Vilmundur Gudnason, Hideo Hara, Toshio Imaizumi, Katsuhiko Kohara, Hyung-Min Kwon, Lenore Launer, Vincent Mok, Thanh Phan, Sarah R Preis, Jose R Romero, Sudha Seshadri, Velandai Srikanth, Yuki Takashima, Yoshito Tsushima, Zhaolu Wang, Philip A Wolf, Yunyun Xiong, Shuhei Yamaguchi, and David Werring. Distribution of cerebral microbleeds in the East and West: individual participant meta-analysis. *Neurology*, 92: e1086-e1097, 2019

学会発表

1. Yamaguchi S, Kawagoe T, Onoda K, Takayoshi H, Abe S, Hamada C, Matsuda H, Mitaki S, Oguro H : Detection of prodromal cognitive impairments with resting-state functional connectivity in elderly. 第 59 回日本神経学会学術大会, 札幌, 2018.5.26

2. 小黒浩明, 岩佐憲一, 稲垣諭史, 来海壮志, 三瀧真悟, 高吉宏幸, 長井 篤, 山口修平: 脳ドックにおける脳波伝播速度 (baPWV) と無症候性脳虚血病変、認知機能の検討. 第 59 回日本神経学会学術大会, 札幌, 2018.5.26
3. 三瀧真悟, 高吉宏幸, 中川知憲, 小黒浩明, 長井 篤, 山口修平: メタボリック症候群は脳微小出血の新規発症と関連する. 第 59 回日本神経学会学術大会, 札幌, 2018.5.26
4. 川越敏和, 小野田慶一, 安部哲史, 高吉宏幸, 三瀧真悟, 小黒浩明, 山口修平: 高齢者の主観的物忘れに関連する脳の機能的・構造的変化. 第 60 回日本老年医学会学術集会, 京都, 2018.6.16
5. 山口修平: アパシーの機能的脳ネットワークと遂行機能. 第 23 回認知神経科学会学術集会, 三浦市, 2018.6.21
6. 小野田慶一, 石田 学, 山口修平: MRI 構造画像への深層学習適用による認知障害の識別と予後予測. 第 27 回日本脳ドック学会総会, 盛岡, 2018.6.29
7. 三瀧真悟, 小黒浩明, 長井 篤, 山口修平: 心房細動を有する脳ドック受検者の予後および MRI 画像の検討. 第 27 回日本脳ドック学会総会, 盛岡, 2018.6.29
8. 山口修平: 脳ドックにおける認知機能検査と解釈法. 第 27 回日本脳ドック学会総会, 盛岡, 2018.6.29
9. 小野田慶一, 石田 学, 山口修平: MRI 画像への深層学習適用と認知障害. 第 9 回日本脳血管・認知症学会総会, 別府, 2018.8.4
10. Onoda K, Ishida M, Yamaguchi S : Alzheimer's disease classification via 3D convolutional network for structural MRI. 2018 ICME International Conference on Complex Medical Engineering, Matsue, 2018.9.7
11. 山口修平, 小野田慶一, 安部哲史, 濱田智津子: MRI 画像に対する Deep Learning 適用と予後予測. 第 37 回日本認知症学会学術集会, 札幌, 2018.10.13
12. Zheng H, Onoda K, Yamaguchi S : Early mild cognitive impairment identification using support vector machine-based analysis of resting-state functional connectivity. 第 48 回日本臨床神経生理学会学術大会, 東京, 2018.11.9
13. Mitaki S, Oguro H, Nagai A, Yamaguchi S : High serum homocysteine is a risk of future stroke in neurologically normal Japanese cohort. International Stroke Conference 2019, Honolulu, HI, 2019.2.6
14. 来海壮志: 脳ドックデータを用いた認知機能低下の危険因子の検討. 第 44

回日本脳卒中学会学術集会，横浜，2019.3.21

15. 山口修平：脳ドックにおける認知機能検査の意義と今後の展望．第 44 回日本脳卒中学会学術集会，横浜，2019.3.23
16. 山口修平：脳ドックと脳卒中・認知機能障害の予知予防．第 44 回日本脳卒中学会学術集会，横浜，2019.3.23