

## 平成 18 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、高橋一夫、豊田元哉、長井 篤、並河 徹、松原美和、小林祥泰

### 3. 研究概要

#### Part 1

無症候性脳病変と認知機能低下に関与するメタボリックシンドロームと高血圧の影響

#### 目的

メタボリックシンドローム (MetS) は心血管病の危険因子だけでなく脳梗塞の危険因子としても注目されている。<sup>1-6</sup> さらに、最近の研究で MetS は無症候性脳梗塞にも関連しているとする報告がある。<sup>7</sup> しかしながら MetS と脳室周囲白質病変 (PVH)、大脳白質病変 (SWML) の関連についてはまだ報告がなく、MetS と認知機能低下についても報告は少ない。一方 MetS の診断基準の 1 つである高血圧は、無症候性脳梗塞だけでなく認知症の危険因子としても知られている。<sup>8-11</sup> そこで我々は神経学的に異常のない成人において、MetS が無症候性脳病変や認知機能低下に与える影響について、高血圧の有無を含め比較検討した。

#### 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神経学的に異常のない成人 1202 例 (男 651 例、女 551 例。平均年齢 62±7 歳) を対象とし、MetS 群、高血圧群 (Mets なし)、正常群 (MetS、高血圧共になし) に分類。全例に MRI (Siemens 社製 1.5T) を撮影し、無症候性脳梗塞の有無、PVH、SWML の程度を検討した。MetS は日本内科学会の診断基準を用いたが、腹囲は BMI (男性 25 以上、女性 29 以上) で代用した<sup>12</sup>。認知機能は岡部式簡易知的評価尺度 (岡部式テスト)、Kohs' 立方体テスト (Kohs' テスト)、Wisconsin Card Sorting Test (WCST) を用いた。

#### 結果

無症候性脳梗塞の頻度は、Mets 群 29.8%、高血圧群 16.5%、正常群 7.9%であった。高度 PVH (grade 3-4) は Mets 群 7.9%、高血圧群 5.9%、正常群 2.6%に認められた。高度 SWML (grade 2-3) は Mets 群 20.2%、高血圧群 20.6%、正常群 11.9%に認められた (図 1)。

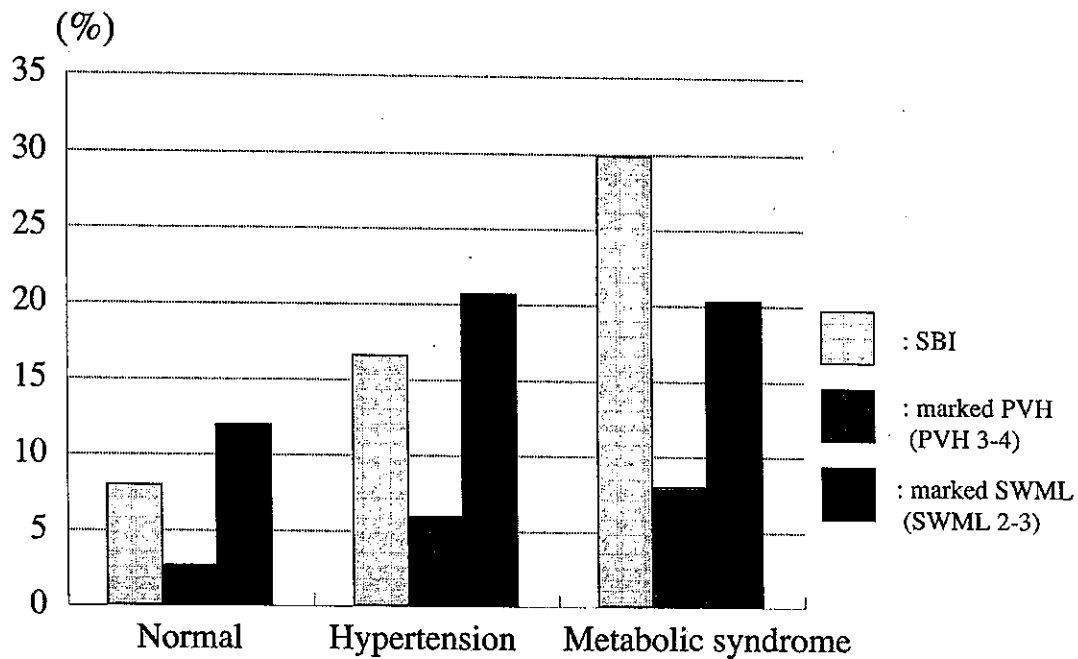


Figure 1. Prevalence of SBI, marked PVH, and marked SWML

MetS 群は正常群と比べて有意に無症候性脳梗塞、高度 PVH、高度 SWML が多かった（それぞれ  $p < 0.0001$ 、 $p = 0.004$ 、 $p = 0.002$ ）。高血圧群も正常群と比べて有意に無症候性脳梗塞、高度 PVH、高度 SWML が多かった（それぞれ  $p < 0.0001$ 、 $p = 0.006$ 、 $p < 0.0001$ ）。また MetS 群は高血圧群と比べても有意に無症候性脳梗塞の頻度が多かった ( $p = .001$ )。

表 1 に 3 群の認知機能検査結果を示す。岡部式テストでは、高血圧群は正常群に比して有意に低下していた ( $p = .003$ ) が、MetS 群と正常群に差はなかった。Kohs' テストは、高血圧群で他の 2 群より有意に低下していた (正常群 :  $p = 0.0009$ 、MetS 群 :  $p = 0.002$ )。WCST でも、高血圧群では正常群より有意に低下していた ( $p = .05$ )。年齢、性、教育歴をマッチさせた検討では、高血圧群は Kohs' テストにおいて、正常群に比して有意に低下していた (HR = 0.69, 95% CI was 0.51 to 0.94,  $p = .02$ )。

Table 1. Cognitive function of the subjects

	Normal	Hypertension	MetS
Okabe	46.2 ± 7.0	44.8 ± 7.4 *	46.1 ± 6.9
Kohs	101.1 ± 17.8	97.4 ± 18.5 \$	103.4 ± 17.7
WCST	4.53 ± 1.32	4.39 ± 1.36 #	4.62 ± 1.20

Okabe: Okabe's Intelligence Scale, Kohs: Kohs' Block Design Test, WCST: Wisconsin Card Sorting Test

\* : Normal vs. Hypertension; p = .003, Normal vs. MetS; n.s., Hypertension vs. MetS; n.s

\$ : Normal vs. Hypertension; p = .0009, Normal vs. MetS; n.s., Hypertension vs. MetS; p = .002

# : Normal vs. Hypertension; p = .05, Normal vs. MetS; n.s., Hypertension vs. MetS; n.s

#### 考察

MetS と高血圧は、両者とも無症候性脳梗塞、高度 PVH、高度 SWML の危険因子であることが確認された。さらに MetS は高血圧よりも無症候性脳梗塞の強い危険因子であることが示唆された。

今回の検討では MetS 群は明らかな認知機能低下をきたさなかったが、高血圧群では認知機能の低下が認められた。高血圧は血管性認知症のみならず、アルツハイマー病の危険因子でもあるとされている。<sup>13 14 15</sup> また Vanhanen ら<sup>16</sup> は MetS とアルツハイマー病関連について検討し、女性でのみアルツハイマーのリスクが増加したと報告している。我々の検討で MetS 群が認知機能低下を示さなかった理由については、さらなる検討を要するが、MetS 群で男性の割合が多かったことが原因の 1 つかもしれない。

#### 結語

MetS は、高血圧と共に無症候性脳血管病変の危険因子である。高血圧は認知機能低下の危険因子であるが、MetS の認知機能低下に与える影響はわずかである。

#### 関連文献

1. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, Salonen JT. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002;288:2709-2716
2. Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Balkau B, Borch-Johnsen K, Pyorala K. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular

- mortality in nondiabetic European men and women. *Arch Intern Med* 2004;164:1066-1076
3. 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
  4. Najarian RM, Sullivan LM, Kannel WB, Wilson PW, D'Agostino RB, Wolf PA. Metabolic syndrome compared with type 2 diabetes mellitus as a risk factor for stroke: The Framingham offspring study. *Arch Intern Med* 2006;166:106-111
  5. Kurl S, Laukkanen JA, Niskanen L, Laaksonen D, Sivenius J, Nyyssonen K, Salonen JT. Metabolic syndrome and the risk of stroke in middle-aged men. *Stroke* 2006;37:806-811
  6. Galassi A, Reynolds K, He J. Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: A meta-analysis. *Am J Med* 2006;119:812-819
  7. 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
  8. Vicario A, Martinez CD, Baretto D, Diaz Casale A, Nicolosi L. Hypertension and cognitive decline: Impact on executive function. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2005;7:598-604
  9. Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L. The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. *Lancet Neurol* 2005;4:487-499
  10. Skoog I, Gustafson D. Update on hypertension and Alzheimer's disease. *Neurol Res* 2006;28:605-611
  11. McGuinness B, Todd S, Passmore P, Bullock R. The effects of blood pressure lowering on development of cognitive impairment and dementia in patients without apparent prior cerebrovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD004034
  12. Takahashi K, Bokura H, Kobayashi S, Iijima K, Nagai A, Yamaguchi S. Metabolic syndrome increases the risk of ischemic stroke in women. *Internal Medicine* 2007
  13. Kalaria RN. The role of cerebral ischemia in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2000;21:321-330
  14. Farkas E, De Vos RA, Jansen Steur EN, Luiten PG. Are Alzheimer's disease, hypertension, and cerebrocapillary damage related? *Neurobiol Aging* 2000;21:235-243
  15. Hanon O, Forette F. Prevention of dementia: Lessons from syst-eur and progress. *J Neurol Sci* 2004;226:71-74

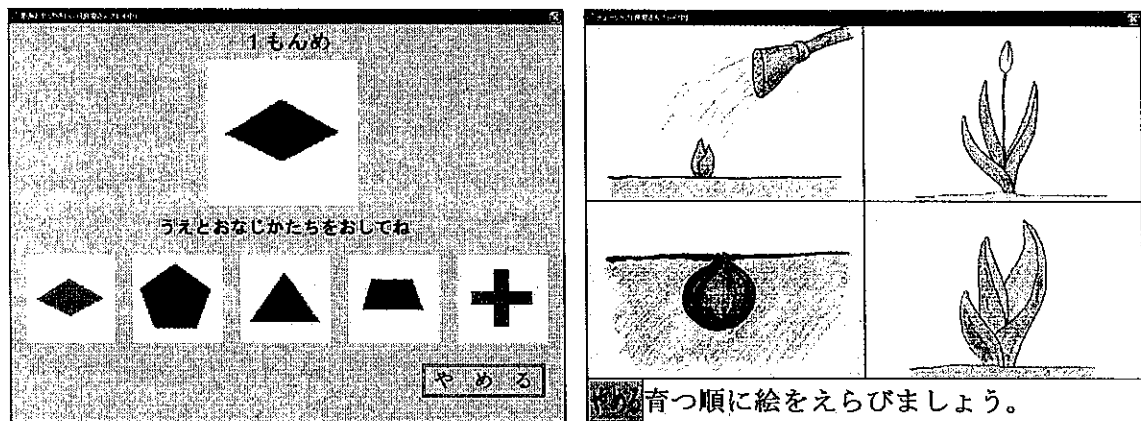
16. Vanhanen M, Koivisto K, Moilanen L, Helkala EL, Hanninen T, Soininen H, Kervinen K, Kesaniemi YA, Laakso M, Kuusisto J. Association of metabolic syndrome with Alzheimer's disease: A population-based study. *Neurology* 2006;67:843-847

## Part 2

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

### 目的

認知症の治療において、リハビリテーション（以下、リハ）は非薬物的療法の一つに挙げられている。<sup>1)</sup>しかし、中核症状である認知障害の改善を目標とする方法、すなわち認知リハは認知機能回復が困難であるために奏功しないことが多く、周辺症状の改善を目標としてADL介入や楽しみの療法が行われているのが現状である。今回我々は楽しんで行える認知リハの方法として高齢者向けに開発されたタッチパネル式のパソコンゲームソフト「あそび上手 良寛さん」（図1）を用い、認知機能への影響について検討した。



a. 「形あわせ」

b. 「育てよう」

図1 「あそび上手良寛さん」のゲームの例

### 方法

対象はHDS-Rが10点以上20点未満かつタッチパネルでの操作が可能な10名（男性4名，女性6名，平均84.9歳）。対象者の内訳は、脳血管性認知症が8名、脳疾患の既往なしが2名であった。全ての対象者に研究について説明を行い書面による同意を得た。24種類のゲームの中から毎回ランダムに1～2種（15～30分間）を行う方法で、週3回、3ヶ月間実施し、ゲーム導入前後に認知機能検査を行った。

### 結果

全員が参加した3種類のゲームのうち、2種類のゲームの正答率において有意な改善が認

められた ( $p < 0.05$ : Paired t-test)。認知機能検査では、MMSE, かなひろいテストの正答において有意な改善が認められた ( $p < 0.05$ : Paired t-test)。ほぼ全員がゲームを「楽しい」と答え、同時に自らゲームを選び実施しようとするなど意欲の向上とみられる反応も認められた。

#### 考察

今回の結果より、軽度から中等度の認知症患者において、3ヶ月間のパソコンゲームの導入により全般的な認知機能及び前頭前野機能を改善することが可能であることが示唆された。前頭前野は実行機能という高次脳機能の中核的役割を担っていることから、<sup>2)</sup>前頭前野が活性化することで種々の機能が改善し全般的認知機能が向上したと考えられる。前頭前野機能の障害は認知症患者のADLやQOLを低下させる大きな原因となるうえ、軽度の認知症患者に対するコリン作動薬の作用焦点が前頭前野機能にあるという報告もあることから、<sup>3)</sup>前頭前野機能へのアプローチは認知症進行予防としての認知リハにおいても大変重要であると考えられる。

今回我々が用いたゲームは、楽しみながら認知機能障害そのものにアプローチすることが可能であった。機能回復的療法と楽しみの療法を組み合わせることで、中核症状・周辺症状の両方に働きかけることが可能であり、相乗効果を期待できるのではないかと考える。

#### 結語

軽度から中等症の認知症高齢者を対象にタッチパネル式パソコンゲームを用いた認知リハビリテーションを3ヶ月間行った所、全般的認知機能と前頭葉機能を改善することが示唆された。

#### 関連文献

- 1) 痴呆疾患治療ガイドライン作成小委員会： 痴呆疾患治療ガイドライン 2002。臨床神経 2002; 42: 781-833
- 2) Lezak, M. D.: The problem of assessing executive functions. Int J Psychol 1982; 17: 281-297.
- 3) Bohnen NI et al.: Degree of inhibition of cortical acetylcholinesterase activity and cognitive effects by donepezil treatment in Alzheimer's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005; 76: 315-319

### Part 3

#### 前頭葉抑制機能の機能的MRIによる研究

##### 目的

反応抑制は実行機能の中でも重要な側面で、前頭前野にその中心的役割が推察されている。<sup>1)</sup> その中で機能的MRI (fMRI) による研究は、多くの脳内部位が抑制機能に関与することを示している。これまでに抑制機能に関連しているとされる脳内部位としては、上前頭回、中前頭回、下前頭回、帯状回、補足運動野、下頭頂小葉、側頭葉、基底核、視床、

小脳など多くの部位が報告されている。<sup>2,3,4)</sup>このことは反応抑制にかかわる神経回路が複雑であり、抑制の内容に依存していることを示唆している。今回、反応抑制の代表的な課題である Go/Nogo 課題と Stop-signal 課題を用いて、特に運動の抑制に関わる共通の脳内部位の検討を行ったので報告する。

#### 方法

対象は健常若年者 16 名（年齢 22-44 歳）で、全員に文書で同意を得た。うち 2 例は MRI 撮像中の動きで除外したため、解析は 14 例で行った。刺激は E-prime (Ver. 1.1) でプログラミングしたものを、視覚的にプロジェクターに投影した。図 1 に二つの課題のデザインを示す。すべての被験者は 2 つの課題を行った。

Stop-signal 課題では+が出た後ランダムな時間間隔で○が出現し、これが Go 刺激となる。これに対して被験者はできるだけ早いボタン押しを要求される。そして時々Go 刺激のあとに Stop 刺激が出現し、このときにボタン押しを制止する必要がある。Go 刺激と Stop 刺激の時間間隔が短い場合は制止が容易であるが、長くなると困難である。制止が可能な最大の時間間隔を Stop-signal reaction time (SSRT) といい、抑制機能の定量的指標となる。

一方、Go/Nogo 課題では Go 刺激 (○) と Nogo 刺激 (×) がランダムに出現し、Go 刺激の時にのみボタン押しを要求される。Nogo 刺激の頻度はいずれの課題でも 25% である。

fMRI は難病研究所に設置されているシーメンス社製 1.5 テスラの超伝導 MRI 装置を用いた。得られたデータは SPM2 を用いて、事象関連デザインによる解析を行った。

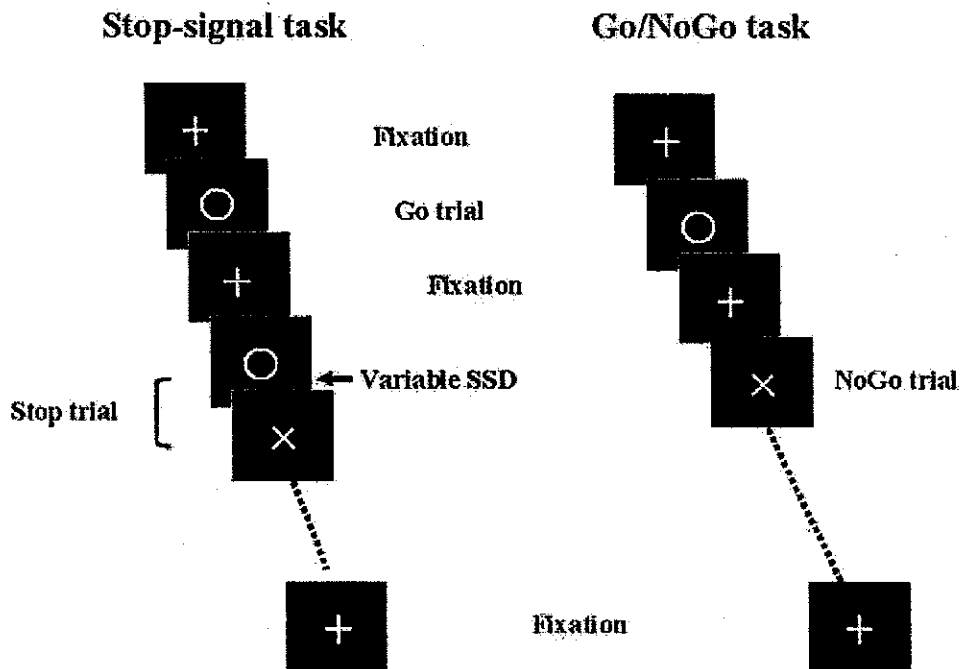


図 1 抑制課題のデザイン

## 結果

Stop-signal 課題における SSRT は 221.6ms (制止成功率 51%) で、これまでの報告とほぼ一致していた。Go/NoGo 課題での制止失敗率 (FAR) は 9.1%であった。

それぞれの課題において抑制に成功した際の脳賦活部位を図 2 に示す。全般的にみて、抑制の際の脳賦活は右半球に強く、中・下前頭回、内側前頭葉、前帯状回、側頭葉、後頭葉などに賦活が認められた。

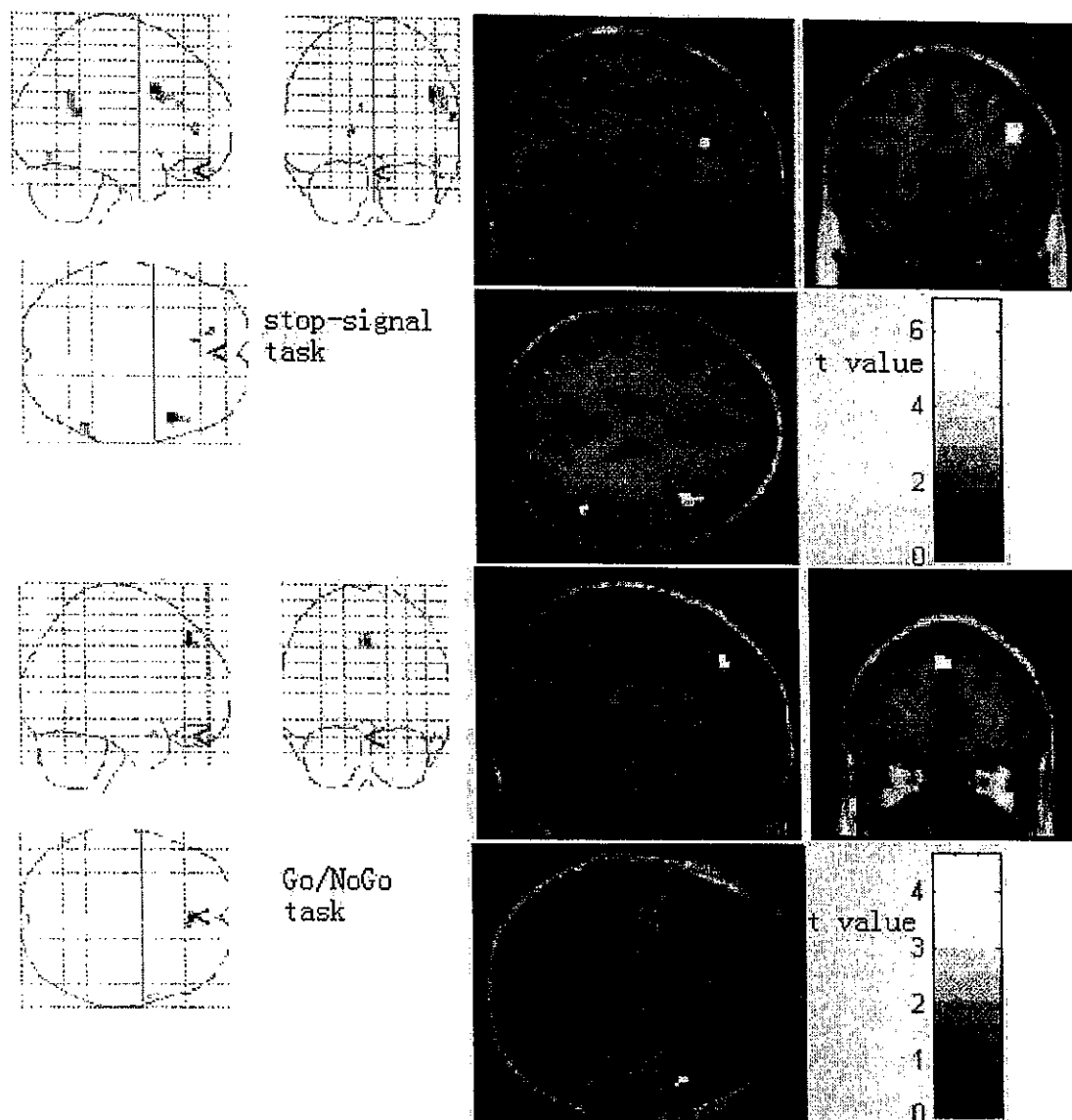


図 2 Stop-signal 課題および Go/NoGo 課題における成功抑制時の脳賦活部位。

次に二つの課題で共通の賦活部位を検討した。共通賦活部位の基準として、それぞれの課題で  $p < 0.001$  レベルの強い賦活を示すこと、いずれの課題でも共通して  $p < 0.01$  レベルでの賦活が認められることを条件とした。その結果、図 3 に示すように右中前頭回から下



前頭回にかけての部位で賦活が認められた。この部位の賦活の強さと行動指標の関連について検討した所、図3右に示すように、SSRTと正の相関関係、FARとは負の相関関係を認め、抑制行動との直接の関連が示唆された。

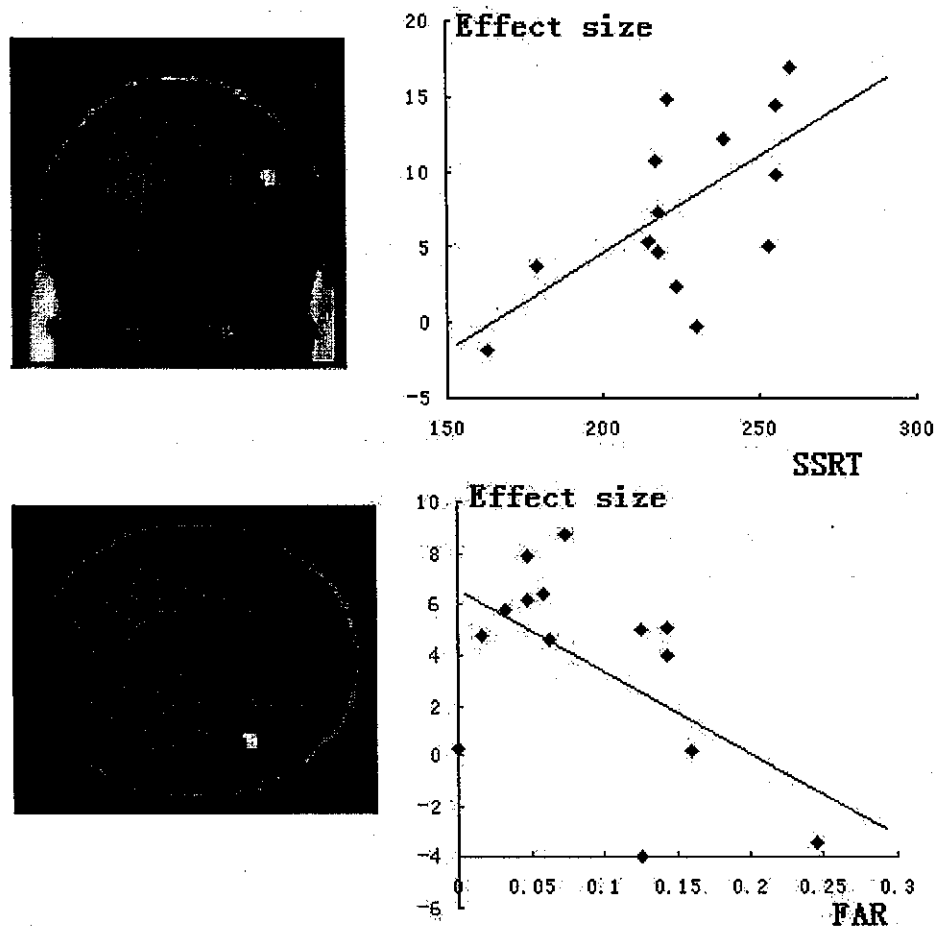


図3 2つの抑制課題での共通賦活部位と行動指標との関連

#### 考察

これまで抑制に関与する脳内部位として多くの部位が指摘されている。これまでの報告の多様性の原因の一つとして、課題が複雑でさまざまな要素が関与した可能性がある。そこで本研究では、もっとも単純な運動抑制課題である Stop-signal 課題と Go/Nogo 課題を同一の被験者に施行し、責任部位の同定を試みた。その結果、右中前頭回と下前頭回の境界部に最も強い共通の賦活を認めた。そして同部位で行動指標と関連性を認めたことから、運動抑制に最も重要な脳内部位と考えられる。

#### 結語

反応抑制において最も中心的な役割を果たす部位を、Stop-signal 課題と Go/Nog 課題を用いて fMRI により検討した。その結果、右前頭葉の中前頭回と下前頭回の境界部が両課題で共通して賦活化が認められた。

#### 関連文献

- 1) Fuster JM. Frontal lobe and cognitive development. *J Neurocytol* 2002;31:373-385
- 2) Bokura H, Yamaguchi S, Kobayashi S. Electrophysiological correlates for response inhibition in a Go/NoGo task. *Clin Neurophysiol* 2001;112:2224-2232
- 3) Aron AR, Fletcher PC, Bullmore ET, Sahakian BJ, Robbins TW. Stop-signal inhibition disrupted by damage to right inferior frontal gyrus in humans. *Nat Neurosci* 2003;6:115-116
- 4) Wager TD, Sylvester CY, Lacey SC, Nee DE, Franklin M, Jonides J. Common and unique components of response inhibition revealed by fMRI. *Neuroimage*, 2005;27: 323-340

#### 4. 論文及び学会発表

- 1) Bokura H, Kobayashi S, Yamaguchi S, Iijima K, Nagai A, Toyoda G, Oguro H, Takahashi K. Silent brain infarctions and subcortical white matter lesions increase the risk for stroke, cardiovascular diseases, and vascular death: Prospective cohort study. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Disease*, 15(2): 57-63, 2006
- 2) Anne-Sophie Pirson, Thierry Vander Borght, Koen Van Laere, K. Takahashi, S. Yamaguchi: Age and Gender Effects on Normal Regional Cerebral Blood Flow. *American Journal of Neuroradiology* 27(6): 1161-1163, 2006
- 3) Oguro H, Kobayashi S, Takahashi K, Abe S, Toyoda G, Iijima K, Bokura H, Yamaguchi S. Effect of one-shot intravenous 0.42 mega units urokinase therapy in acute ischemic stroke patients. *Journal of Stroke & Cerebrovascular Diseases*, 15(1): 8-13, 2006
- 4) Oguro H, Yamaguchi S, Abe S, Ishida Y, Bokura H, Kobayashi S. Differentiating Alzheimer's disease from subcortical vascular dementia with the FAB test. *Journal of Neurology*, 253: 1490-1494, 2006
- 5) Yamaguchi S. Novelty-related brain response and its clinical applications. *Functional Neuroscience: Evoked Potentials and Related Techniques*, Chapter 10, (Supplements to *Clinical Neurophysiology*, Vol. 59), (eds, Barber C, Tsuji S, Tobimatsu S, Uozumi T, Akamatsu N, Eisen A), Elsevier, Amsterdam, 67-74, 2006
- 6) Jian-jun Yang, Shiwaku K, Nabika t, Masuda J, Kobayashi S. High frequency of cardiovascular risk factors in overweight adult Japanese subjects. *Archives of Medical Research* 38: 337-344, 2007
- 7) 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

- 19) 高橋一夫、小林祥泰：血圧は低すぎると、脳梗塞を起こしやすいのか？ 治療 88 : 946-947, 2006
- 20) 高橋一夫、小林祥泰：脳梗塞急性期に free radical scavenger は有効なのか？ 治療 : 88 : 1115-1118, 2006
- 21) 高橋一夫、小林祥泰：メタボリックシンドロームと脳血管障害 クリニカ 33: 16-18, 2006
- 22) 高橋一夫、ト蔵浩和、飯島猷一、長井 篤、山口修平、小林祥泰：メタボリックシンドロームと脳梗塞発症における男女差 脳卒中 28(4): 527-530, 2006
- 23) 高橋一夫、小林祥泰：動脈硬化の診断マーカー・検査と意義 MRI循環器科 特別増刊号 動脈硬化のすべて、59 : 328-338, 2006
- 24) 豊田元哉、山口修平：脳卒中と脳血管性認知症 老年医学 44(10): 1427-1432, 2006
- 25) 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
- 26) ト蔵浩和、山口修平：事象関連電位による前頭葉抑制機能研究 臨床脳波 49(2): 90-96、2007
- 27) ト蔵浩和、小林祥泰：認知症疾患のおもな神経症候；とくに歩行障害を中心として 脳血管障害 老年精神医学雑誌 18 : 20-23, 2007
- 28) ト蔵浩和、小林祥泰：脳ドック [各種疾患に対する検診のエビデンス] (特集 検診-エビデンスと論争点) EBM ジャーナル 8 : 120-124, 2007

- 29) 高橋一夫、小林祥泰：早期臓器障害の新しい評価-その臨床的意義- MRI の白質病変  
の病態と意義 Medical Practice 24 : 295-300, 2007

学会発表

1. 山口修平：（特別講演）ERP と fMRI による前頭葉機能研究 第 24 回日本生理心理学  
2006/5/27 広島
2. 飯島献一、卜蔵浩和、山口修平、小林祥泰：意識消失発作患者の自律神経機能の評価-  
Tone-entropy 法を用いた検討- 第 47 回日本神経学会総会 2006/5/11 東京
3. 豊田元哉、山口修平、卜蔵浩和、小林祥泰：事象関連電位を用いた歩行時危険察知能力  
の客観的測定の有用性 第 47 回日本神経学会総会 2006/5/12 東京
4. 高橋一夫、卜蔵浩和、飯島献一、長井 篤、山口修平、小林祥泰：無症候性脳梗塞の  
増加による認知機能低下への影響 第 47 回日本神経学会総会 2006/5/13 東京
5. 高橋一夫：メタボリックシンドロームと脳梗塞について 第 11 回脳卒中診療とインタ  
ーネット研究会 2006/5/20 出雲
6. 田中真美、飯島献一、若林規良、山口修平：半側空間失認及び病態失認患者に対する  
注意力向上のための取り組み 第 48 回日本老年医学会総会 2006/6/8 石川
7. 松井龍吉、門脇秀和、須山信夫、山口修平、小林祥泰：95 歳以上の超高齢健常者にお  
ける脳萎縮とその臨床的意義に関する検討 第 48 回日本老年医学会総会 2006/6/7  
石川
8. Kobayashi S. JSSRS group : Difference of Stroke Subtype in Japan and China Tiantan  
International Stroke Conference 2006 2006/6/17 Beijin
9. 卜蔵浩和、山口修平、小林祥泰、高橋一夫、飯島献一：メタボリックシンドロームの  
無症候性脳血管病変に与える影響-高血圧との比較- 第 15 回日本脳ドック学会  
2006/6/30 東京
10. 山口修平、高橋一夫、卜蔵浩和、飯島献一、長井 篤、小林祥泰：無症候性脳梗塞と  
認知機能低下-脳ドックでのフォロー研究- 第 15 回日本脳ドック学会 2006/7/1  
東京
11. 小林祥泰：アパシー、抑うつと認知機能 第 11 回認知神経科学会 2006/7/29 東京
12. 卜蔵浩和：前頭葉機能と事象関連電位 第 11 回認知神経科学会 2006/7/30 東京
13. 高橋一夫、小林祥泰、山口修平、卜蔵浩和、飯島献一、長井 篤：無症候性脳梗塞の  
病変部位と認知機能の変化 -脳ドック追跡調査による検討- 第 11 回認知神経科学  
会 2006/7/29 東京
14. Oka T, Takahashi K, Yamaguchi S: Neural basis for insight in problem solving.  
2006 Annual meeting for Cognitive Neuroscience, 2006/4/8, San Francisco, USA
15. Bokura H, Yamaguchi S: Neural correlates for memory of novel events in human.

- 14th International Pharmaco-EEG Society Symposium 2006/9/9 Minami Awaji
16. 米原希実、山本泰司、坂根理絵子、豊田元哉、若林規良、飯島献一、山口修平：局所脳血流量からみた前頭葉機能検査 第30回日本神経心理学会 2006/9/22 名古屋
  17. 卜蔵浩和：事象関連電位（ERP）を用いた大脳高次機能の研究 第30回日本神経心理学会 2006/9/22 名古屋
  18. Iijima K, Takahashi K, Bokura H, Yamaguchi S, Kobayashi S: Early thrombolytic treatment of acute ischemic stroke screened with a prehospital stroke scale. The 6th Annual Meeting of International College of Geriatric Psychoneuropharmacology (ICGP) 2006/10/4 Hiroshima
  19. Oguro H, Iijima K, Bokura H, Yamaguchi S: Frontal executive function tests and regional cerebral blood flow. The 6th Annual Meeting of International College of Geriatric Psychoneuropharmacology (ICGP) 2006/10/4 Hiroshima
  20. Iijima K, Takahashi K, Nagai S, Bokura H, Yamaguchi S, Kobayashi S: Prehospital assessment of acute stroke by rescue team members for early hospital arrival. Joint World Congress on Stroke: International Stroke Society, Mediterranean Stroke and Southern African Stroke Foundation 2006/10/26 Cape Town, South Africa
  21. Takahashi K, Iijima K, Bokura H, Nagai A, Yamaguchi S, Kobayashi S. The lesion site of silent brain infarction and the risk of cognitive decline: a nine-year follow-up study. Joint World Congress on Stroke: International Stroke Society, Mediterranean Stroke and Southern African Stroke Foundation 2006/10/26 Cape Town, South Africa
  22. 山口修平：前頭葉と記憶-神経内科の立場から 第30回日本高次脳機能障害学会 2006/11/17 福岡
  23. Yamaguchi S, Bokura H, Nagai A, Iijima K, Takahashi K, Kobayashi S. Metabolic syndrome is associated with silent brain infarction, but not with cognitive impairment. The 3rd Japanese-Korean Joint Stroke Conference 2006/11/26 Jeju, Korea
  24. 山口修平：事象関連電位を用いた認知機能研究：前頭葉抑制機能の解析 第36回日本臨床神経生理学会 2006/11/29 横浜
  25. 卜蔵浩和、山口修平、豊田元哉：Go/NoGo 課題における前頭葉 high frequency oscillation の検討 第36回日本臨床神経生理学会 2006/11/29 横浜
  26. 豊田元哉、山口修平、卜蔵浩和、小林祥泰：事象関連電位を用いたパーキンソン病患者の転倒性の評価 第36回日本臨床神経生理学会 2006/11/30 横浜
  27. 岡 達郎、高橋一夫、山口修平：問題解決における洞察（インサイト）の神経基盤-fMRI を用いた検討 第36回日本臨床神経生理学会 2006/11/30 横浜

- 8) Zheng D, Oka T, Yamaguchi S. The key locus of common inhibition network for NoGo and stop-signals. Submitted to Journal of Cognitive Neuroscience
- 9) 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. Submitted to Neurology
- 10) Masakuni Serizawa, Toru Nabika, Yoshinori Ochiai, Kazuo Takahashi, Shuhei Yamaguchi, Miyuki Makaya, Shotai Kobayashi, Norihiro Kato. Association between PRKCH gene polymorphisms and subcortical silent brain infarction. Submitted to Stroke
- 11) Goto Hirozo, Shimada Yutaka, Hikiami Hiroaki, Kobayashi Shotai, Yamaguchi Shuhei, Matsui Ryukichi, Shimode Kohichi, Mitsuma Tadamichi, Shintani Takahiro, Ninomiya Hiroyuki, Niizawa Atsushi, Nagasaka Kazuhiko, Shibahara Naotoshi, Terasawa Katsutoshi. Effect of Kampo formulas, especially Keishibukuryogan, on silent brain infarction over 3 years - Comparison with healthy elderly subjects -. Submitted to Stroke
- 12) 山口修平：神経年齢 アンチ・エイジング医学 2(1): 32-37, 2006
- 13) 山口修平、ト蔵浩和、高橋一夫：脳血管障害の治療の進歩 神経治療 23(4): 357-360, 2006
- 14) 山口修平：認知機能と事象関連電位 認知神経科学 8(1): 50-55, 2006
- 15) 山口修平、松原美和：釣藤散 (XI. 治療動向 治療薬の概要 漢方薬) 日本臨床増刊号 64(7): 612-616, 2006
- 16) ト蔵浩和、小林祥泰、高橋一夫、飯島献一、長井 篤、小黒浩明、山口修平：糖尿病合併脳卒中の臨床的特徴と予後-Japanese Standard Stroke Registry Study (JSSRS) の結果より- 脳と神経 58 : 135-139、2006
- 17) ト蔵浩和、小林祥泰：脳梗塞の危険因子 循環器科 59 : 431-434, 2006
- 18) ト蔵浩和、小林祥泰：高血圧管理からみた脳卒中の予防と治療 脳卒中急性期の血圧管理 日本臨床 64 : 374-377, 2006

28. 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. International Stroke Conference 2007 2007/2/7 San Francisco, USA
29. Takahashi K, Bokura H, Iijima K, Nagai A, Yamaguchi S, Kobayashi S. Metabolic syndrome increases the risk of ischemic stroke in women : A cohort study in a Japanese population. International Stroke Conference 2007 2007/2/7 San Francisco, USA
30. 卜蔵浩和、山口修平、飯島献一、小黒浩明、高橋一夫、豊田元哉、山口修平：降圧薬の種類による脳卒中発症率の違い-脳ドックの追跡調査より- 第32回日本脳卒中学会 2007/3/22 福岡
31. 飯島献一、若林規良、豊田元哉、高橋一夫、小黒浩明、卜蔵浩和、山口修平：血栓溶解療法による脳梗塞急性期治療拡大に向けての脳卒中病院前診断の試み 第32回日本脳卒中学会 2007/3/22 福岡
32. チョードリ・モンズル、長井 篤、高橋一夫、卜蔵浩和、山口修平、小林祥泰：中高年者における白質障害と臨床症状の検討 第32回日本脳卒中学会 2007/3/23 福岡
33. 卜蔵浩和、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、認知機能低下に関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 2007/4/4 大阪
34. 小林祥泰：心血管イベントを防ぐ-心筋梗塞・脳血管障害のリスクと予防戦略- 2. 脳血管障害のわが国の実態と欧米との比較 第27回日本医学会総会 2007/4/7 大阪
35. 小林祥泰：無症候性脳梗塞（脳出血）、白質病変のMRI診断と対応 第16回日本脳ドック学会 2007/4/27 盛岡
36. 卜蔵浩和、山口修平、長井 篤、飯島献一、高橋一夫、小黒浩明：脳卒中の予防と治療に関する市民の理解度調査 第16回日本脳ドック学会 2007/4/26 盛岡
37. 権 哲峰、卜蔵浩和、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 2007/4/27 盛岡