

脳卒中後認知機能障害の発症率および予知因子に関する検討

日本医科大学大学院 医学研究科 神経内科学分野

講師 須田 智

(共同研究者)

日本医科大学大学院 医学研究科 神経内科学分野 准教授 石渡 明子

日本医科大学大学院 医学研究科 神経内科学分野 病院講師 野上 茜

日本医科大学大学院 医学研究科 神経内科学分野 教授 木村 和美

はじめに

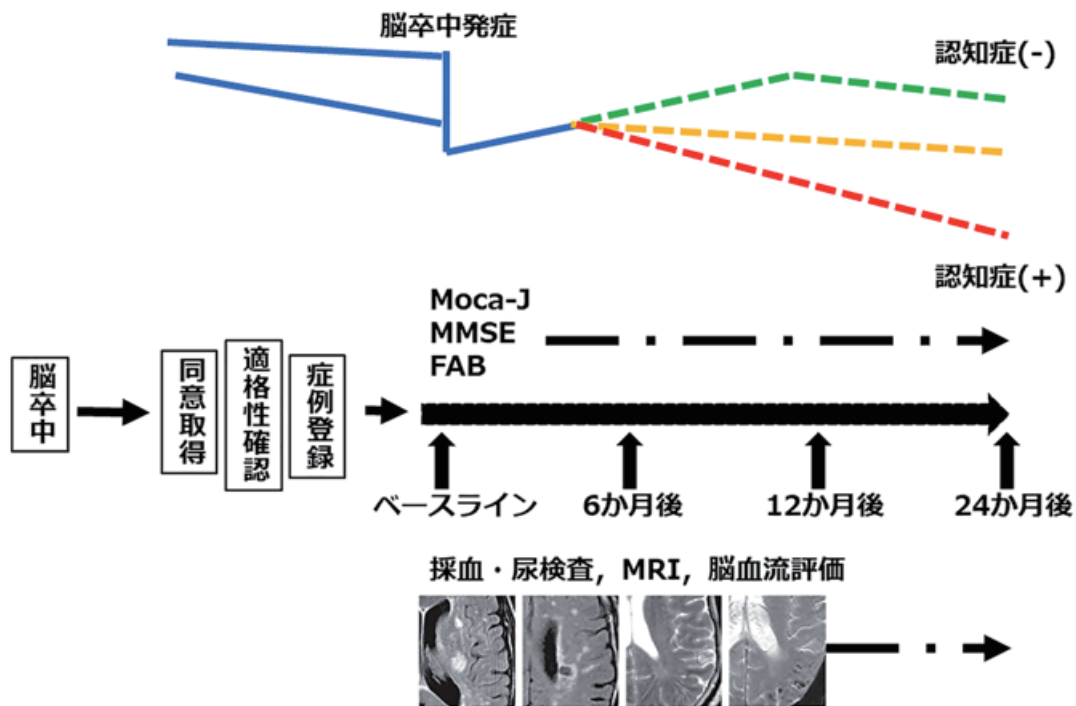
本邦では、現在、約30万人の新規の脳卒中患者が発症し、約300万人の脳卒中の患者が存在する。脳卒中は、後遺症として運動機能障害が残存するだけでなく、後に認知機能障害を呈することがある。リスクファクターのコントロールや抗血栓薬の適切な使用により、脳卒中の発症頻度は概ね2～4%/年と言われているが、脳卒中発症後に認知機能障害を来す頻度は8-10%/年程度と報告されている⁽¹⁻³⁾。また近年、アルツハイマー病などの神経変性疾患と血管性認知症との病態の連続性や重複が指摘されている。神経変性疾患に血管病変が加わることによって相加的、相乗的に認知機能が増悪することも報告されている。超高齢化社会に突入し、認知症は確実に増加しており、厚労省の統計によると2012年では462万人、2025年には700万人に到達する見込みである。しかし、脳卒中後認知機能障害に関して、本邦からの前向き研究は少なく、発症頻度や認知機能障害の予知因子についても明らかになっていない。本研究では、前向き登録研究を行うことで、1) 急性期脳卒中患者における認知機能検査の実施可能率と検査施行の阻害要因について検討する。2) 認知機能検査結果と脳卒中の臨床転帰との関連を明らかにする。3) 脳卒中後認知機能障害の発症率および予知因子を明らかにすることを目的とする(図1)。

方 法

2016年12月1日から2017年9月14日までに、脳梗塞、脳出血、一過性脳虚血発作の診断で当科に入院した457例を検討した。以下のデータを集積した。

- ①基本項目事項として、発症時年齢、性別、身長、体重、家族歴、教育歴、飲酒歴、喫煙歴、脳卒中・心筋梗塞の既往歴、心血管系危険因子(高血圧、糖尿病、脂質異常症)および服薬状況を確認し登録した。脳卒中発症前の認知機能については、家族から日本語版Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly(IQCODE)を用いて評価を行った。
- ②脳卒中の重症度の評価としてNIHSS(National Institute of Health Stroke Scale)スコア、

図 1



退院時のmRS (modified Rankin Scale)を調査した。

③検査項目としては、頭部MRI (梗塞・出血部位、微小出血の数と部位、血管周囲腔の拡大、白質病変の重症度、脳萎縮の程度)、生理検査 (心房細動の有無、心エコー)、血液検査 (WBC, RBC, Ht, Hb, Plt)、凝固機能検査 (PT, APTT, Fib, D-dimer)、生化学検査 (GOT, GPT, LDH, BUN, Cr, eGFR, UA, T-Cho, LDL-C, HDL-C, TG, 高感度CRP, HbA1c, BNP)、甲状腺機能 (TSH, free-T3, free-T4)、および尿中微量アルブミンの測定を行った。

④入院後2～7日目にMMSE (Mini-Mental State Examination), Moca (Montreal Cognitive Assessment)、FAB (Frontal Assessment Battery) を用いて認知機能を評価した。なお、認知機能検査は患者情報を知り得ない心理士により行われた。

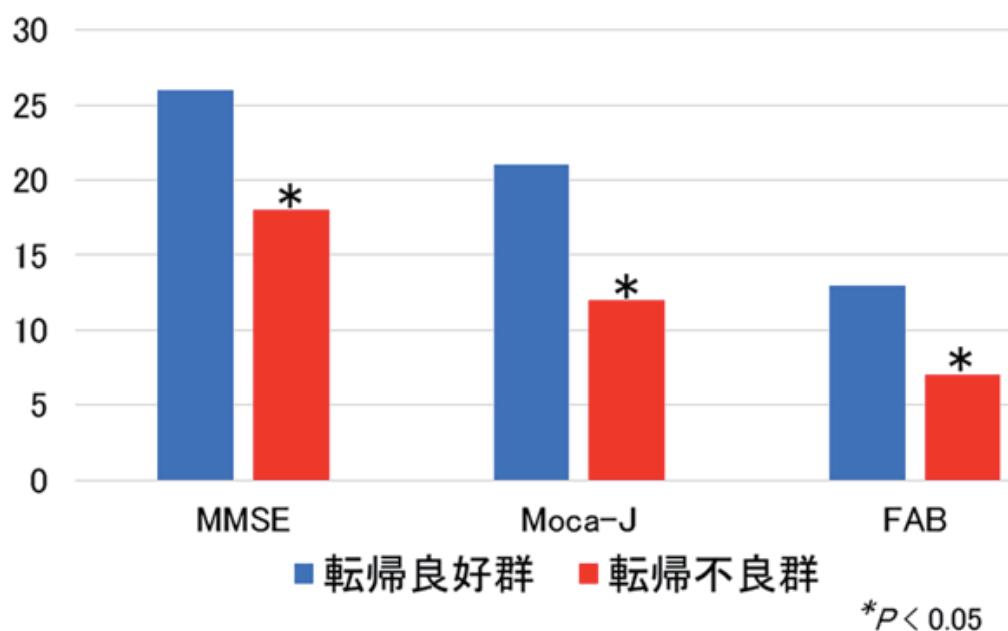
3つの認知機能検査が施行できた群と施行できなかった群の患者背景を比較検討すると共に、検査が施行できた症例のうち、退院時転帰良好群 (mRS0-2) と転帰不良群 (mRS3-6) とで認知機能に違いがあるかの検討を行った。統計はJMP version 13を用いて、 χ^2 検定またはWilcoxonの符号付順位和検定を用い、 $P < 0.05$ を統計学的に有意差ありと判定した。

結 果

3つ全ての認知機能検査が施行出来たのは、288例 (63%) であった。施行できた群と施行できなかった群との比較では、IQ code (78 vs. 83, $p=0.001$)、発症前mRS (0 vs. 0, $p=0.0006$)、入院時NIHSS (3 vs. 8, $p<0.0001$)、既往歴では、脳卒中 (25% vs. 34%, $p=0.0338$)、心房細動 (15% vs. 24%, $p=0.0331$) で有意差を認めた。退院時転帰不良群は良好群に比べて、IQ code (78 vs. 82, $p=0.0028$) および全ての認知機能検査において

低値であった {MMSE (26 vs. 18, $p < 0.0001$)、MoCA-J (21 vs. 12, $p < 0.0001$)、FAB (13 vs. 7, $p < 0.0001$)} (図2)。

図2



考 察

超高齢化社会を迎え、喫緊の国家的課題である認知症発症の予知や治療法の開発において、脳卒中後認知機能障害の詳細な検討が必要と考えられる。脳卒中の既往のある外来通院患者を対象とした観察研究では、脳卒中発症から年率8%の割合で認知症にコンバートし、これは脳卒中の再発率(概ね2-4%)よりも高値であることが報告された⁽²⁾。また地域住民コホート研究では、脳卒中の既往のある住民の認知症の発症頻度は30%にも及ぶことが示された⁽⁴⁾。しかし、脳卒中急性期から経時的に認知機能評価を検討した報告は極めて少ない。イギリスからの報告では、平均年齢68歳、入院時の平均NIHSSスコア5.7の患者に対して、発症2日目にMocaを用いて認知機能評価したところ、80.5%が実施可能であった。施行不能群では、失語、意識障害、無視、重度の麻痺、発症前のmRSが不良な症例が多かった⁽⁵⁾。本研究でも同様に認知機能検査施行不能例は、脳卒中の重症度が高い症例であった。また、施行可能率に関しては、本研究では63%と低かったが、これは3つの検査の全てが施行できた割合を算出したためと、脳卒中の重症度の違い(本研究での、入院時の平均NIHSSスコア6.7)によると推定された。

脳卒中発症前の認知機能が脳卒中後の臨床転帰に影響を与えるかは、議論が分かれるところであるが^(6, 7)、本研究では、退院時転帰不良群では、入院後の認知機能テストの得点と共に、IQCODEで推定される脳卒中発症前の認知機能は統計学的に有意に低下していた。脳血管性認知症は勿論、アルツハイマー病においても脳血流は減少し、脳血管の反応性の低下が認められるが⁽⁸⁾、この事が、脳卒中発症前の認知機能低下が臨床転帰に影響を与えている可

能性が考えられるが、今後、白質病変や脳萎縮、微小脳出血との関連についても検討する予定である。

本研究は、前向き研究であり、現時点では、半年後のフォローが出来た患者が少数であるため、脳卒中後に認知症にコンバートした割合や予知因子についての検討は出来なかった。今後、症例を蓄積し、検討を行いたい。

要 約

急性期脳卒中患者の6割で認知機能検査が可能であり、検査不可能例では、発症前の認知機能が低下しており、また脳卒中の重症度が高い症例であった。また、退院時の転帰不良群は、良好群に比較して、認知機能検査の得点が有意に低値であった。今後、脳卒中後に認知症にコンバートした症例の解析を行い、認知症の発症率及び予知因子を明らかにすることで、脳卒中後認知機能障害の予防、病態へ応じた適切な治療法の選択へ繋げていきたい。

文 献

1. Mijajlovic MD, Pavlovic A, Brainin M, Heiss WD, Quinn TJ, Ihle-Hansen HB, et al. Post-stroke dementia - a comprehensive review. *BMC Med.* 2017;15:11
2. Nakano Y, Deguchi K, Yamashita T, Morihara R, Matsuzono K, Kawahara Y, et al. High incidence of dementia conversion than stroke recurrence in poststroke patients of late elder society. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2015;24:1621-1628
3. Pendlebury ST, Rothwell PM. Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet Neurology.* 2009;8:1006-1018
4. Prencipe M, Ferretti C, Casini AR, Santini M, Giubilei F, Culasso F. Stroke, disability, and dementia: Results of a population survey. *Stroke.* 1997;28:531-536
5. Horstmann S, Rizos T, Rauch G, Arden C, Veltkamp R. Feasibility of the montreal cognitive assessment in acute stroke patients. *Eur J Neurol.* 2014;21:1387-1393
6. Wakisaka Y, Matsuo R, Hata J, Kuroda J, Kitazono T, Kamouchi M, et al. Adverse influence of pre-stroke dementia on short-term functional outcomes in patients with acute ischemic stroke: The fukuoka stroke registry. *Cerebrovasc Dis.* 2017;43:82-89
7. Saposnik G, Kapral MK, Cote R, Rochon PA, Wang J, Raptis S, et al. Is pre-existing dementia an independent predictor of outcome after stroke? A propensity score-matched analysis. *J Neurol.* 2012;259:2366-2375
8. Iadecola C, Park L, Capone C. Threats to the mind: Aging, amyloid, and hypertension. *Stroke.* 2009;40:S40-44