

---

---

# 認知症患者における 脳梗塞発症前の抗認知症薬内服と 入院時神経学的重症度に関する検討： 福岡脳卒中データベース研究

Treatment with anti-dementia drugs prior to ischemic stroke is associated with neurological severity on admission in patients with acute ischemic stroke with preexisting dementia: Fukuoka Stroke Registry

九州大学大学院医学研究院病態機能内科学<sup>1)</sup>

脇坂義信\* 吾郷哲朗 黒田淳哉 松尾 龍 北園孝成

九州大学大学院医学研究院附属総合コホートセンター<sup>2)</sup>

秦 淳

九州大学大学院医学研究院医療経営・管理学<sup>3)</sup>

鴨打正浩

---

---

## はじめに

近年、我が国では高齢人口が急増し、脳卒中患者のみならず認知症患者が増え続けている。また、脳卒中は認知症と互いに密接に関連することが近年明らかとなってきているが、脳卒中による後遺症に加えて認知症を有することで、日常生活動作や社会生活が困難となり、介護負担も増すなど大きな医療・社会問題となってきている。

## 1. 認知症と脳卒中

脳卒中を発症すると、発症後1年以内に1～2割の症例が新たに認知症を発症すると報告されている<sup>1)</sup>。

脳血管性認知症 (vascular dementia: VD) は、認知症の原因としてはアルツハイマー病 (Alzheimer's disease: AD) に次いで多い<sup>2)</sup>。VD は脳卒中をはじめとする脳血管障害に起因する認知症で、脳血管障害と認知症の間に因果関係が存在するものと定義される。そのため脳卒中が認知症の危険因子となるのは論をまたない<sup>3)</sup>。また脳卒中は AD の発症リスクを高めることも報告されている<sup>4)</sup>。そして AD モデルマウスに対して脳梗塞を作成することにより、脳梗塞巣周囲にアミロイドβの沈着と老人斑形成が増加することも報告されている<sup>5)</sup>。

一方で、脳卒中を発症した症例の約1割において、

---

\* Corresponding Author: Yoshinobu Wakisaka

現)九州大学大学院医学研究院病態機能内科学 併任講師

1) Yoshinobu Wakisaka, Tetsuro Ago, Junya Kuroda, Ryu Matsuo, Takanari Kitazono: Departments of Medicine and Clinical Science, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan

2) Jun Hata: Center for Cohort Studies, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan

3) Masahiro kamouchi: Departments of Health Care Administration and Management, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan

脳卒中発症以前より既に認知症を有していることが報告されている<sup>6)</sup>。またVD症例では、脳梗塞、脳出血、また一過性脳虚血発作の発症リスクが有意に高くなることが報告されている<sup>7)</sup>。そしてAD症例は非AD症例と比較して脳梗塞また脳出血の年間発症率が有意に高値となることも報告されている<sup>8)</sup>。このように認知症と脳卒中は互いに密な関連を認める。

2. 認知症の有無と脳梗塞発症時の神経学的重症度

脳卒中発症時の神経学的重症度は、脳卒中後の転帰に関連する重要な因子の一つである<sup>9)</sup>。認知症を有する症例が脳卒中を発症した際に、脳卒中発症時の神経学的重症度が非認知症症例と比較してより重度となる報告があるが、認知症の有無と神経学的重症度には関連がないとする報告もあり、一定の結論には至っていない(表)。ただしこれまでの多くの報告は脳卒中発症時の神経学的重症度を主要評価項目とはしておらず、単変量解析の結果に留まっている。しかし、Appelrosらによる初発脳卒中患者377例での多変量調整による検討では、認知症を脳卒中発症前より有している症例では、脳卒中発症48時間以内の神経学的重症度が重度(National Institute of Health Stroke Scale [NIHSS]  $\geq 6$ 点)となる危険性が有意に高いことを報告している<sup>10)</sup>。またアミロイド前駆体蛋白(Amyloid precursor protein: APP)過剰発現マウスでは対照マウスと比較して中大脳動脈閉塞により有意に脳梗塞サイズが拡大することも報告されてい

る<sup>11)</sup>。そのため、認知症は脳梗塞発症時の神経学的重症度と関連する可能性が考えられる。

そこで我々は、脳梗塞発症前の認知症の有無と入院時(発症24時間以内)の神経学的重症度の関連を福岡脳卒中データベース(Fukuoka Stroke Registry: FSR)を用いて検討した。FSRは脳卒中の共通の診断基準や治療方針のもとに福岡県の脳卒中基幹病院を対象施設とする多施設共同脳卒中データベースであり、同意を得られた発症7日以内の脳卒中患者の臨床情報、血漿、ゲノムの収集に加えてその後の予後調査を行う臨床疫学研究である(図)<sup>12)</sup>。

本検討では、FSRに2007年6月から2013年5月までに登録された脳梗塞患者6,881例のうち、脳梗塞発症前のADLが自立しており(自分の身の回りのことが介助無しに行える: modified Rankin Scale [mRS] grade 0-2)、かつ発症24時間以内に来院した4,073例を対象とした。脳梗塞発症前より既に1)抗認知症薬を使用、2)他医で認知症と診断、または3)入院期間中に家族・介護者からの情報で脳卒中発症前より認知症があると判断、のいずれかを満たす場合に、認知症ありと診断した<sup>13)</sup>。また入院時(発症24時間以内)のNIHSSが6点以上を神経学的重症度が重症と定義した<sup>10)</sup>。全対象の4,073例のうち、361例(8.9%)が脳梗塞発症前より認知症を有していると診断された。認知症群は非認知症群と比較して有意に高齢であり女性の頻度が高かった。また入院時の神経学的重症度が重度である頻度も有意に高値であった。ロジスティック回帰分析を用いて交絡

表 脳卒中発症前の認知症の有無と脳卒中発症時の神経学的重症度

発表者	発表年	対象疾患	対象		統計解析法	認知症有無と発症時の神経学的重症度
			認知症なし	認知症あり		
Barba R, et al. <sup>17)</sup>	2001	急性期脳卒中	275例	49例	単変量解析	認知症患者で重症化
Appelros P, et al. <sup>10)</sup>	2002	急性期脳卒中	62例	212例	多変量解析	認知症患者で重症化
Klimkiewicz A, et al. <sup>18)</sup>	2004	急性期脳卒中	220例	30例	単変量解析	認知症患者で重症化
Appelros P, et al. <sup>19)</sup>	2005	急性期脳卒中	282例	45例	単変量解析	認知症患者で重症化
Saposnik G, et al. <sup>13)</sup>	2011	急性期脳梗塞	8,602例	702例	単変量解析	認知症患者で重症化
Saposnik G, et al. <sup>20)</sup>	2012	急性期脳梗塞	877例	877例	傾向スコア解析	関連なし
Busl KM, et al. <sup>21)</sup>	2013	超急性期脳梗塞	132例	21例	単変量解析	関連なし
Murao K, et al. <sup>22)</sup>	2014	超急性期脳梗塞	143例	62例	単変量解析	関連なし

脳卒中：虚血性脳卒中+出血性脳卒中。超急性期脳梗塞：組換え型組織プラスミノゲンアクチベーター(rt-PA)静注療法を施行した脳梗塞。



# 福岡脳卒中データベース Fukuoka Stroke Registry (FSR)

2007年6月開始



図 福岡脳卒中データベース (Fukuoka Stroke Registry: FSR)。

FSR は、九州大学病院腎・高血圧・脳血管内科と関連する 6 施設が参加して行っている臨床疫学研究である。発症 7 日以内の脳卒中患者の全例を対象に、2 つのデータベースを構築している。前向きデータベースは、同意を取得した後に急性期臨床情報を収集し、血漿とゲノムを採集・保存するとともに、退院後の再発・死亡・日常生活動作等について追跡調査を行っている。後ろ向きデータベースは診療録を用いて急性期臨床情報を収集するものであり、連結不可能匿名化データとして登録を行っている。

因子を調整しても、発症前より認知症があることは入院時（発症 24 時間以内）の神経学的重症度が重度であることに有意に関連していた。

### 3. 抗認知症薬の使用の有無と脳梗塞発症時の神経学的重症度

認知症に対する治療薬としてアセチルコリンエステラーゼ阻害薬 (acetylcholinesterase inhibitor: AchE-I) (ドネペジル、ガランタミン、リバスチグミン) と NMDA 受容体拮抗剤 (メマンチン) が上市されている。ラットにおいて脳梗塞を作成する 2 時間前より AchE-I を経口投与することで脳梗塞サイズ縮小効果が報告されている<sup>14)</sup>。またラットの培養神経細胞に対して AchE-I を前投与 (4 日間) しておくことでグルタミン酸毒性による神経細胞死が抑制されること<sup>15)</sup>、そして神経細胞様に分化した PC12 細胞に対する低酸素低グルコース負荷の 2 時間前より AchE-I を投与することで酸化ストレスによる細胞死が抑制されることも報告されている<sup>16)</sup>。しかしながら AchE-I の使用有無と脳梗塞発症時の神経学的重症

度に関する報告はない。

そこで我々は、脳梗塞発症前の AchE-I の有無と入院時（発症 24 時間以内）の神経学的重症度の関連について FSR を用いて検討した。脳梗塞発症前より認知症を有している 361 例 (項目 2 と同じ認知症症例) を対象とした。認知症診断基準、また神経学的重症度に関する定義は項目 2 と同様である。脳梗塞発症前に認知症があると診断された 361 例のうち、82 例 (23%) が脳梗塞発症前より AchE-I を使用していた。AchE-I あり群と AchE-I なし群で年齢、性、脳梗塞臨床病型に有意差を認めなかった。入院時の神経学的重症度が重度である頻度は AchE-I あり群で低い傾向を認めた。ロジスティック回帰分析を用いて交絡因子を調整した結果では、認知症症例において脳梗塞発症前より AchE-I を使用していることは、入院時（発症 24 時間以内）の神経学的重症度が重度となる危険性を有意に低下させる独立した因子であった。

おわりに

FSR における疫学調査では、認知症は脳梗塞発症

24 時間以内の神経学的重症度が重度であることに有意に関連していた。また認知症症例において脳梗塞発症前の AchE-I の使用は、脳梗塞発症 24 時間以内の神経学的重症度を軽減させる有意な因子であった。急性期の神経学的重症度は脳梗塞の転帰と関連する重要な因子であるため、認知症患者では脳梗塞発症時の重症度を軽減させるために AchE-I を投与することは有用である可能性がある。

#### 文献

- 1) Pendlebury ST, Rothwell PM. Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: A systematic review and meta-analysis. *Lancet neurology*. 2009;8:1006-1018
- 2) Matsui Y, Tanizaki Y, Arima H, Yonemoto K, Doi Y, Ninomiya T, et al. Incidence and survival of dementia in a general population of Japanese elderly: The hisayama study. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2009;80:366-370
- 3) Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, Decarli C, Greenberg SM, Iadecola C, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2011;42:2672-2713
- 4) Honig LS, Tang MX, Albert S, Costa R, Luchsinger J, Manly J, et al. Stroke and the risk of Alzheimer disease. *Archives of neurology*. 2003;60:1707-1712
- 5) Garcia-Alloza M, Gregory J, Kuchibhotla KV, Fine S, Wei Y, Ayata C, et al. Cerebrovascular lesions induce transient  $\beta$ -amyloid deposition. *Brain: a journal of neurology*. 2011;134:3697-3707
- 6) Pendlebury ST. Dementia in patients hospitalized with stroke: Rates, time course, and clinico-pathologic factors. *International journal of stroke: official journal of the International Stroke Society*. 2012;7:570-581
- 7) Imfeld P, Bodmer M, Schuerch M, Jick SS, Meier CR. Risk of incident stroke in patients with Alzheimer disease or vascular dementia. *Neurology*. 2013;81:910-919
- 8) Chi NF, Chien LN, Ku HL, Hu CJ, Chiou HY. Alzheimer disease and risk of stroke: A population-based cohort study. *Neurology*. 2013;80:705-711
- 9) Adams HP Jr., Davis PH, Leira EC, Chang KC, Bendixen BH, Clarke WR, et al. Baseline NIH stroke scale score strongly predicts outcome after stroke: A report of the trial of org 10172 in acute stroke treatment (toast). *Neurology*. 1999;53:126-131
- 10) Appelros P, Nydevik I, Seiger A, Terént A. Predictors of severe stroke: Influence of preexisting dementia and cardiac disorders. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2002;33:2357-2362
- 11) Zhang F, Eckman C, Younkin S, Hsiao KK, Iadecola C. Increased susceptibility to ischemic brain damage in transgenic mice overexpressing the amyloid precursor protein. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*. 1997;17:7655-7661
- 12) Kamouchi M, Matsuki T, Hata J, Kuwashiro T, Ago T, Sambongi Y, et al. Prestroke glycemic control is associated with the functional outcome in acute ischemic stroke: The fukuoka stroke registry. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2011;42:2788-2794
- 13) Saposnik G, Cote R, Rochon PA, Mamdani M, Liu Y, Raptis S, et al. Care and outcomes in patients with ischemic stroke with and without preexisting dementia. *Neurology*. 2011;77:1664-1673
- 14) Fujiki M, Kobayashi H, Uchida S, Inoue R, Ishii K. Neuroprotective effect of donepezil, a nicotinic acetylcholine-receptor activator, on cerebral infarction in rats. *Brain research*. 2005;1043:236-241
- 15) Takada-Takatori Y, Kume T, Ohgi Y, Izumi Y, Niidome T, Fujii T, et al. Mechanism of neuroprotection by donepezil pretreatment in rat cortical neurons chronically treated with donepezil. *Journal of neuroscience research*. 2008;86:3575-3583
- 16) Zhou J, Fu Y, Tang XC. Huperzine A and donepezil protect rat pheochromocytoma cells against oxygen-glucose deprivation. *Neuroscience letters*. 2001;306:53-56
- 17) Barba R, Castro MD, del Mar Morín M, Rodríguez-Romero R, Rodríguez-García E, Cantón R, et al. Prestroke dementia. *Cerebrovascular diseases*. 2001;11:216-224
- 18) Klimkowicz A, Dziedzic T, Polczyk R, Pera J, Slowik A, Szczudlik A. Factors associated with

- pre-stroke dementia: The cracow stroke database. *Journal of neurology*. 2004;251:599-603
- 19) Appelros P, Viitanen M. What causes increased stroke mortality in patients with prestroke dementia? *Cerebrovascular diseases*. 2005;19:323-327
- 20) 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. *Journal of neurology*. 2012;259:2366-2375
- 21) Busl KM, Nogueira RG, Yoo AJ, Hirsch JA, Schwamm LH, Rost NS. Prestroke dementia is associated with poor outcomes after reperfusion therapy among elderly stroke patients. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association*. 2013;22:718-724
- 22) Murao K, Leys D, Jacquin A, Kitazono T, Bordet R, Bejot Y, et al. Thrombolytic therapy for stroke in patients with preexisting cognitive impairment. *Neurology*. 2014;82:2048-2054
- この論文は、平成 26 年 6 月 7 日（土）第 20 回九州老年期認知症研究会及び、平成 26 年 7 月 26 日（土）第 28 回老年期認知症研究会で発表された内容です。