

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 22 日現在

機関番号：14202

研究種目：基盤研究(A)

研究期間：2011～2014

課題番号：23249036

研究課題名(和文) 地域住民における無症候性脳血管障害・海馬萎縮の関連要因：コホート東西比較

研究課題名(英文) Comparison Western Japan with Eastern Japan about the cause of asymptomatic cerebrovascular disorders and hippocampal atrophy in general Japanese men

研究代表者

三浦 克之 (Miura, Katsuyuki)

滋賀医科大学・医学部・教授

研究者番号：90257452

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 36,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、脳卒中死亡率高地域(東北)・低地域(関西)に位置する二つの一般住民コホートに頭部MRI撮影を導入し、無症候性脳血管障害の地域差に関わる要因を検討することを目的とした。同一対象者への頭部MRI撮影による両施設間における一致率の検討では、係数はラクナ梗塞・微小出血0.60前後、白質病変0.46であった。60-80歳代の10歳毎に東西比較を行ったところ、ラクナ梗塞、微小出血の有所見率は関西よりも東北の方が高く、血圧値・降圧剤服用率共に東北の方が高かったことが有所見率の差に寄与している可能性が考えられた。一方、白質病変の有所見率は東北よりも関西の方が高く、未検討の要因の関与も示唆された。

研究成果の概要(英文)：Stroke mortality is low in the Western Japan, while high in the Eastern Japan. In this study, we performed brain magnetic resonance imaging (MRI) in participants of cohort studies at Kusatsu (west) and Ohasama (east). First, we conducted MRI in same participants living in Ohasama at both Kusatsu and Ohasama facilities to investigate validity comparing West and East. Kappa coefficients between two facilities were about 0.60 in lacunar infarction and cerebral microbleed, 0.46 in white matter lesion. Then, we compared people in Kusatsu with these in Ohasama aged from 60 to 89 by age. Prevalence of lacunar infarction and that of cerebral microbleed were higher in Ohasama than in Kusatsu, and we thought that it might be occurred because people in Ohasama had higher blood pressure and percentage of medication of hypertension than Kusatsu in baseline characteristics. Meanwhile prevalence of white matter lesion was higher in Kusatsu than in Ohasama. That reason was not clear.

研究分野：予防医学

キーワード：社会医学 循環器・高血圧・疫学 脳卒中 コホート研究 頭部MRI 潜在性動脈硬化

1. 研究開始当初の背景

わが国における脳心血管系疾患の特徴は、脳卒中が多く冠動脈疾患が少ないことである^{1,2)}。この特徴は、脳卒中死亡率が大きく低下した現在においても変わらない³⁾。しかしながら、我が国における脳卒中死亡率には依然として地域格差が存在し、東北・北関東で高く、近畿・中国で低い(厚生統計協会:国民衛生の動向 2009)。このことは、日本国内であっても、脳卒中の危険要因の種類・分布に差があることを示している。

本研究代表者・分担研究者は、これまで我が国の 300 地区のランダムサンプル万人の追跡研究である NIPPON DATA⁴⁾や国内コホート研究のメタ分析⁵⁾を通じて、日本人における脳卒中の危険因子を明らかにしてきた。しかしながら、これらの研究は、1980~90年代に開始された研究がほとんどであることから、詳細な生活習慣・社会経済的要因・遺伝的要因等に関する情報がなく、脳卒中の地域格差の要因を、詳細には検討し得なかった。

ラクナ梗塞・大脳白質病変(white matter hyperintensities)といった無症候性脳血管障害は、高齢者の頭部核磁気共鳴画像(MRI)で最も頻度の高い所見のひとつである。無症候性脳血管障害は脳卒中の高危険群であり^{6,7)}、認知機能障害と関連しているという報告もある^{8,9)}。一方、加齢・高血圧・心房細動といった要因は無症候性脳血管障害の危険因子として広く報告されているものの、一般住民集団において生活習慣・社会経済的要因・遺伝的要因と無症候性脳血管障害の関連を詳細に検討した報告はない。また、我が国における地域差についての検討も存在しない。

一方、頭部 MRI により、無症候性脳血管障害のみならず、アルツハイマー型認知症の高危険群である海馬傍回萎縮を定量化することが可能となっている¹⁰⁾。アルツハイマー型認知症の発症・進展には、食事(n-3系脂肪酸、ビタミン摂取)・飲酒・喫煙・運動、などの生活習慣や学歴等の社会経済的要因が関連していることが報告されている¹¹⁾。

しかしながら我が国の一般住民集団において、頭部 MRI で評価した海馬傍回萎縮と生活習慣との関連を、社会経済的要因・遺伝的要因を含めて詳細に検討した報告はない。また近年、アルツハイマー型認知症と動脈硬化との関連が指摘されているが、日本人を対象とした早期の変化に関する詳細な検討はほとんどない。

2. 研究の目的

本研究の目的は、脳卒中死亡率高地域(東北)・低地域(関西)に位置する二つの一般住民集団を対象としたコホート研究(関西:草津コホート、東北:大迫コホート)に頭部 MRI 撮影を導入することにより、無症候性脳血管障害(ラクナ梗塞、微小脳出血、白質病変、脳動脈狭窄)・海馬萎縮の関連要因、およびその地域差に関わる要因を明らかにす

ることである。

3. 研究の方法

対象

本研究の対象の一つである草津市一般住民コホート研究(以下、草津コホートとする)では、平成 18 年より実施している潜在性動脈硬化と関連要因の疫学研究に参加している滋賀県草津市一般住民から無作為に抽出された男女約 1200 人(40 歳から 79 歳)を対象として、平成 22 年より潜在性動脈硬化の進展を明らかにするために潜在性動脈硬化指標(CT 検査による冠動脈石灰化、頸動脈エコーによる頸動脈内中膜複合体厚(IMT)、脈波伝播速度(PWV)、ABI、CT 検査による心異所性脂肪・腹部内臓脂肪蓄積、等)の繰り返し調査を実施してきた。また同時に家庭血圧、詳細な生活習慣・社会経済的要因に関する問診、血液検査等を実施してきた(追跡応答率 80%以上)。この繰り返し調査の対象者に、追加検査として平成 24 年度から平成 26 年度頭部 MRI 検査を実施した男性 740 名のうち、既に合議の終了した 566 名を分析対象とした。

もう一つの対象集団である大迫研究(以下、大迫コホートとする)でも男女計 288 名で頭部 MRI 検査を実施し、今回はそのうち男性 96 名を分析対象とした。

なお、本研究の全対象者から、インフォームドコンセントの過程を経て、本研究に関する同意を文書により得た。

無症候性脳血管障害

両コホートにおいて、MRI 画像を用いて、無症候性脳血管障害であるラクナ梗塞・白質病変(white matter hyperintensities)・微小脳出血・脳動脈狭窄・脳動脈瘤について読影を行った。

草津コホートにおいては、読影は対象者の臨床情報を知らない脳外科専門医 2 名が独立して実施した。判定が一致しなかったものについては、再度二者で協議の上最終判定を行った。また、読影終了者が 100 名となった時点で、測定者間、測定者内一致度検定を実施し、測定精度に問題がないことを確認した。

大迫コホートについては、トレーニングを受けた 1 名の研究員がすべての読影を行った。

ラクナ梗塞、微小脳出血については、頭部 MRI 画像上病変を 1 個以上有する場合を所見ありと定義した。白質病変については、Fazekas らの分類¹²⁾に従い、grade3 以上を所見ありと定義した。脳動脈狭窄については、頭部 MRI angiography における軽度狭窄(50%未満)以上を所見ありと定義した。

これらの研究実施に先立って、大迫一般住民の同一 18 名に、草津・大迫の両施設においてそれぞれ頭部 MRI 検査を実施し、各施設で独立して読影を行い、読影所見の一致率を確認し、比較可能性を検討した。

解析

年齢階級別に各コホートの基礎特性および無症候性脳血管障害の有所見率を明らかにした。統計ソフトは SAS version 9.3 (SAS Institute, Cary, NC, USA) および SPSS version 22.0J (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) を用いた。

4. 研究成果

二施設間における読影所見の κ 係数は、ラクナ梗塞・微小脳出血 0.60 前後、白質病変 0.46 と中等度以上の一致を認めた。以上より両施設の所見は比較可能であると判断し、草津コホートと大迫コホートの二つのコホート研究の結果を用いて、東西比較を行った。

草津コホートおよび大迫コホートそれぞれの対象集団における 60~80 歳代まで 10 歳毎の対象者特性を表 1 に示す。

収縮期血圧値、降圧剤服用率、および喫煙率については大迫コホートの方が草津コホートに比べて高く、一方、総コレステロール値、高脂血症治療率、糖尿病治療率、および飲酒者割合については草津コホートの方が大迫コホートに比べて高かった。

草津コホートおよび大迫コホートそれぞれの対象集団における 60~80 歳代まで 10 歳毎の無症候性脳血管障害有所見率を表 2 に示す。

有所見率を東西比較したところ、70 歳代のラクナ梗塞有所見率、および 70~80 歳代の微小脳出血有所見率は草津コホートよりも大迫コホートの方が高かった。一方、60 歳代・80 歳代のラクナ梗塞有所見率、および全年代における白質病変有所見率は大迫コホートよりも草津コホートの方が高かった。

考察

脳卒中死亡率高地域（東北）・低地域（関西）に位置する二つの地域一般住民からのランダムサンプルである草津コホートと大迫コホート、二つのコホート（60 歳以上）を用いて、無症候性脳血管障害に関する東西比較を行った。その結果、70 歳代のラクナ梗塞と 70~80 歳代の微小脳出血の有所見率は草津コホートよりも大迫コホートの方が高く、一方、60 歳代・80 歳代のラクナ梗塞および白質病変の有所見率は、大迫コホートよりも草津コホートの方が高かった。

ラクナ梗塞の最大の危険因子は高血圧である¹³⁾。大迫コホートの方が全年代において収縮期血圧値が高く、また降圧薬服用率も高かったことと、これらが 70 歳代のラクナ梗塞有所見率の差に寄与していると考えられる。60 歳代・80 歳代のラクナ梗塞有所見率が草津コホートよりも大迫コホートで高かった要因については、60 歳代の平均年齢が草津コホートで高かったこと、大迫コホートで 80 歳代の対象者数が少なく正確な検討が困難であること、読影方法の差、または今回検討し得なかった未知の因子の関与、等が考えられる。

微小脳出血の危険因子として、脳卒中ガイドラインによると、高齢、高血圧、白質病変進行、脳卒中既往、等が挙げられる。したがって、70~80 歳代の微小脳出血有所見率の差については、収縮期血圧値・降圧剤服用率ともに大迫の方が高かったことが寄与していると考えられる。

大脳白質病変の最大の危険因子は高血圧である¹⁴⁾。しかしながら、大迫コホートの方が全年代において収縮期血圧値が高く、また降圧薬服用率も高かった。全年代の白質病変有所見率が草津コホートよりも大迫コホートにおいて高かったことについては、読影方法の差、今回検討し得なかった要因、等の関与が示唆される。

本研究の限界としては、横断研究であり因果関係は不明であること、今回は男性のみの検討であり本研究の結果を他集団へ一般化することは不可能であること、大迫コホートの 80 歳代の男性のサンプル数が少なかったことなどが挙げられる。また、本研究対象者は 60 歳以上の高齢者であったため、より幅広い年齢層を有する集団における検討も必要である。また、今後、脳出血・脳梗塞など脳卒中発症との関連を検討できるよう縦断的な研究を継続していく必要がある。

なお、海馬萎縮に関する検討は、データ抽出、解析ソフト BAAD (Brain Anatomical Analysis using DARTEL) の設定を終えており、今後、海馬萎縮定量化の実施・関連要因の検討を行う予定である。

表 1. 草津コホートおよび大迫コホートの対象者特性

	草津コホート		
	60~69 歳	70~79 歳	80~ 歳
人数	143	342	81
年齢, 歳	67.1±2.0	74.5±2.9	81.5±1.4
BMI, kg/m ²	23.8±3.1	23.1±2.8	22.9±2.4
診察室収縮期血圧, mmHg	130.4±14.9	133.8±17.3	133.7±20.2
診察室拡張期血圧, mmHg	77.9±9.9	75.7±10.2	72.3±9.6
総コレステロール, mg/dL	200.0±31.7	201.5±34.0	189.7±35.6
HDL, mg/dL	59.4±18.2	60.3±15.7	54.4±15.4
中性脂肪, mg/dL	141.8±116.2	115.6±69.1	97.1±43.0
HbA1c, %	5.5±0.9	5.6±0.9	5.3±0.8
降圧薬服用, %	45.5	41.9	48.8
高脂血症治療有り, %	29.4	23.1	25.9
糖尿病治療有り, %	16.1	18.4	9.9
現在喫煙, %	18.3	14.9	9.9
現在飲酒, %	83.9	78.1	79.0
運動習慣有りの割合, %	59.4	65.8	63.0

	大迫コホート		
	60～69 歳	70～79 歳	80～歳
人数	41	46	9
年齢, 歳	65.2±3.2	74.5±2.8	81.7±1.3
BMI, kg/m ²	24.3±2.8	23.6±2.4	21.4±2.3
診察室収縮期血圧, mmHg	135.8±18.3	138.6±17.2	137.3±20.3
診察室拡張期血圧, mmHg	76.3±10	72.5±8.8	66.7±13.1
総コレステロール, mg/dL	193.8±34.2	184.5±31.2	195.6±35.3
HDL, mg/dL	52.1±13.1	53.5±15.8	70.3±12.6
中性脂肪, mg/dL	125.7±59	111.3±57.9	101.4±27.7
HbA1c, %	5.5±0.7	5.6±0.9	5.7±0.7
降圧薬服用, %	53.7	67.4	66.7
高脂血症治療有り, %	9.8	8.7	0
糖尿病治療有り, %	9.8	13	33.3
現在喫煙, %	29.3	23.9	44.4
現在飲酒, %	78	65.2	66.7
運動習慣有りの割合, %	-	-	-

連続変数は平均値 ± 標準偏差
カテゴリー変数は割合 (%)

表 2. 草津コホートおよび大迫コホートの無症候性脳血管障害有所見率の比較

	60～69 歳	
	草津	大迫
人数	143	41
ラクナ梗塞		
モンロー孔を通るスライス	12.6	9.8
側脳室体部を通るスライス	2.1	2.4
上記 2 つのいずれかを有するもの	14.0	9.8
白質病変		
脳室周囲高信号	1.4	0.0
深部白質病変	19.6	2.4
上記 2 つのいずれかを有するもの	19.6	2.4
微小脳出血	13.3	12.2
脳動脈狭窄	30.8	-
脳動脈瘤	4.9	-

	70～79 歳	
	草津	大迫
人数	342	46
ラクナ梗塞		
モンロー孔を通るスライス	18.4	26.1
側脳室体部を通るスライス	7.0	19.6
上記 2 つのいずれかを有するもの	20.7	30.4
白質病変		
脳室周囲高信号	3.5	0.0
深部白質病変	25.9	8.7
上記 2 つのいずれかを有するもの	25.9	8.7
微小脳出血	18.4	19.6
脳動脈狭窄	31.5	-
脳動脈瘤	3.2	-

	80～歳	
	草津	大迫
人数	81	9
ラクナ梗塞		
モンロー孔を通るスライス	13.6	11.1
側脳室体部を通るスライス	17.3	0.0
上記 2 つのいずれかを有するもの	27.2	11.1
白質病変 <i>garde3</i> 以上		
脳室周囲高信号	6.2	11.1
深部白質病変	25.9	11.1
上記 2 つのいずれかを有するもの	25.9	11.1
微小脳出血	16.0	44.4
脳動脈狭窄	46.9	-
脳動脈瘤	4.9	-

単位はすべて%

文献

- 1) Ueshima H. J Atherosclerol Thromb 2007.
- 2) Ueshima H. et al. Circulation 2008.
- 3) Ueshima H. Trends in Asia, in “Coronary Heart Disease Epidemiology”, eds. by Marmot M, Elliott P, Oxford, 2005.
- 4) Ueshima H. et al. Stroke 2004.
- 5) Miura K. et al. Circulation 2009.
- 6) Vermeer SE. et al. Stroke 2003.
- 7) Kobayashi S. et al. Stroke 1997.
- 8) Vermeer SE. et al. N Engl J Med 2003.
- 9) Prins ND. et al. Arch Neurol 2004.
- 10) Anan F, et al. Neuroimage 2010.
- 11) Engelhart MJ, et al. JAMA 2002.
- 12) Fazekas F, et al. Am J Roentgenol. 1987.
- 13) Tanizaki Y, et al. Stroke 2000.
- 14) Shinohara Y, et al. Cerebrovasc Dis 2007.

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 3 件) 全て査読有

1. Torii S, Arima H, Ohkubo T, Fujiyoshi A, Kadota A, Takashima N, Kadowaki S, Hisamatsu T, Saito Y, Miyagawa N, Zaid M, Murakami Y, Abbott RD, Horie M, Miura K, Ueshima H, for the SESSA Research group. Association between Pulse Wave Velocity and Coronary Artery Calcification in Japanese men: the Shiga Epidemiological Study of Subclinical Atherosclerosis (SESSA). *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. in press.
2. Zaid M, Fujiyoshi A, Miura K, Abbott RD, Okamura T, Takashima N, Torii S, Saito Y, Hisamatsu T, Miyagawa N, Ohkubo T, Kadota A, Sekikawa A, Maegawa H, Nakamura Y, Mitsunami K, Ueshima H; for the SESSA Research group. High-density lipoprotein particle concentration and

subclinical atherosclerosis of the carotid arteries in Japanese men. *Atherosclerosis*. 239(2):444-450, 2015.

3. Hisamatsu T, Fujiyoshi A, Miura K, Ohkubo T, Kadota A, Kadowaki S, Kadowaki T, Yamamoto T, Miyagawa N, Zaid M, Torii S, Takashima N, Murakami Y, Okamura T, Horie M, Ueshima H, for the SESSA Research Group. Lipoprotein particle profiles compared with standard lipids in association with coronary artery calcification in the general Japanese population. *Atherosclerosis*. 236(2):237-243, 2014.

〔学会発表〕(計 3 件) 全て査読有

1. Hisamatsu T, Katsuyuki M, Fujiyoshi A, Ohkubo T, Shiino A, Nozaki K, Torii S, Suzuki S, Murata K, Ueshima H. Association of unrecognized myocardial infarction with silent cerebral lesions in elderly Japanese. 第 40 回日本脳卒中学会総会、STROKE2015、2015 年 3 月 26-29 日、広島
他、2 件

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況(計 0 件)

○取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等
滋賀医科大学アジア疫学研究センター研究紹介
<http://cera.shiga-med.ac.jp/project/index.html>

6. 研究組織

(1)研究代表者

三浦 克之 (MIURA, Katsuyuki)
滋賀医科大学・医学部・教授
研究者番号：90257452

(2)研究分担者

上島 弘嗣 (UESHIMA, Hirotsugu)
滋賀医科大学・アジア疫学研究センター・
特任教授
研究者番号：70144483
今井 潤 (IMAI, Yutaka)
東北大学・薬学研究科・教授
研究者番号：40133946
村田 喜代史 (MURATA, Kiyoshi)
滋賀医科大学・医学部・教授
研究者番号：20127038
野崎 和彦 (NOZAKI, Kazuhiko)
滋賀医科大学・医学部・教授
研究者番号：90252452

椎野 顯彦 (SHIINO, Akihiko)

滋賀医科大学・分子神経科学研究センター・准教授

研究者番号：50215935

大久保 孝義 (OHKUBO, Takayoshi)

帝京大学・医学部・教授

研究者番号：60344652

寶澤 篤 (HOSAWA, Atsushi)

東北大学・東北メディカル・メガバンク機構・教授

研究者番号：00432302

藤吉 朗 (FUJIYOSHI, Akira)

滋賀医科大学・医学部・准教授

研究者番号：10567077

久松 隆史 (HISAMATSU, Takashi)

滋賀医科大学・アジア疫学研究センター・
特任助教

研究者番号：60710449

(3)連携研究者

堀江 稔 (HORIE, Minoru)

滋賀医科大学・医学部・教授

研究者番号：90183938

遠山 育夫 (TOHYAMA, Ikuo)

滋賀医科大学・分子神経科学研究センター・教授

研究者番号：20207533

戸恒 和人 (TOTSUNE, Kazuhito)

東北福祉大学・総合マネジメント学部・教授

研究者番号：10217515

荒井 啓行 (ARAI, Hiroyuki)

東北大学・加齢医学研究所・教授

研究者番号：30261613

村上 義孝 (MURAKAMI, Yoshitaka)

東邦大学・医学部・教授

研究者番号：90305855

門田 文 (KADOTA, Aya)

滋賀医科大学・アジア疫学研究センター・
特任准教授

研究者番号：60546068

菊谷 昌浩 (KIKUYA, Masahiro)

東北大学・東北メディカル・メガバンク機構・准教授

研究者番号：80361111

長澤 晋哉 (NAGASAWA, Shin-ya)

金沢医科大学・健康管理センター・助教

研究者番号：30510341

浅山 敬 (ASAYAMA, Kei)

帝京大学・医学部・講師

研究者番号：80431518

富田 尚希 (TOMITA, Naoki)

東北大学・加齢医学研究所・助教

研究者番号：00552796

高嶋 直敬 (TAKASHIMA, Naoyuki)

滋賀医科大学・医学部・学内講師

研究者番号： 80435883

廣瀬 卓男 (HIROSE, Takuo)

東北大学・医学研究科・助教

研究者番号： 20599302

関川 暁 (SEKIKAWA, Akira)

滋賀医科大学・医学部・客員准教授

研究者番号： 10216525

近藤 健男 (KONDO, Takeo)

東北大学・大学病院・講師

研究者番号： 30282130

三木 哲郎 (MIKI, Tetsuro)

愛媛大学・医学部・教授

研究者番号： 00174003