

機関番号：21601

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2013

課題番号：24659321

研究課題名(和文)脳出血の病型別発症率の推移と危険因子の疫学研究

研究課題名(英文)Trends in Intraparenchymal Hemorrhage Subtypes and Its Risk Factors.

研究代表者

大平 哲也(OHIRA, Tetsuya)

福島県立医科大学・医学部・教授

研究者番号：50448031

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円、(間接経費) 900,000円

研究成果の概要(和文)：秋田、茨城、大阪の3地域において、1985年以降の脳出血の発症登録を行うとともに、1985～94年に健診を受診した40-69歳男女9,086人の脳卒中の危険因子について部位別に前向きに検討した。

1985年から2010年にかけて、深部脳内出血は減少傾向であったが、大脳皮質下・小脳出血は横ばいだった。収縮期血圧高値、肥満、心電図ST-T異常、多量飲酒(2合以上/日)はそれぞれ深部脳内出血発症のリスクの上昇と関連していた。一方、血清総コレステロール低値は脳内出血発症の危険度が高く、特にその関連は大脳皮質下・小脳出血において強くみられた。糖尿病、喫煙と脳内出血の発症との有意な関連はみられなかった。

研究成果の概要(英文)：The incidence of intraparenchymal hemorrhage (IPH) from 1986 to 2010 was ascertained by systematic surveillance in three Japanese Communities. The incidence of deep IPH has tended to have increased from 1986 to 2010, while the incidence of lobar and cerebellar IPH has been flat.

A prospective study of Japanese subjects aged 40-69 years was undertaken using data collected from 9,086 participants in cardiovascular risk surveys conducted in three communities between 1985 and 1994. The incidence of IPH between 1985 and 2010 was ascertained by systematic surveillance. During an average follow up of 20.5-years, 144 incident IPHs occurred. Systolic blood pressure, body mass index, major ST-T abnormality on electrocardiogram, and excess ethanol intake (≥ 46 g/day) were associated with increased risk of deep IPH, while serum total cholesterol levels were inversely associated with incidence of lobar and cerebellar IPH, even after adjustment for potential confounding variables.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学・公衆衛生学・健康科学

キーワード：疫学 脳出血 推移 前向き研究 危険因子

1. 研究開始当初の背景

脳卒中はわが国の死因の第3位であるとともに、寝たきりの原因の第1位の疾患である。わが国の脳卒中の発症率は、1960年代から2000年代にかけて減少している。これには、地域・職域における高血圧の二次・一次予防対策が奏功したと考えられている (Kitamura A, et al. JACC 2008)。しかしながら、2000年代以降、その減少率は鈍化してきた。これは、都市部を中心とした生活習慣の多様化や社会心理的ストレスによって、肥満、糖尿病、脂質異常、高血圧を有する者の割合が増加傾向にあるためと考えられる。脳卒中の中でも脳出血は致死率が高く寝たきりに移行する者の割合が高いことが知られており (山海ら, 1998, 日公衛誌)。また、高齢化社会に伴い今後その発症数は増加すると予想されることから、特にその対策は重要である。

脳出血の危険因子としては高血圧に加え、低コレステロール血症がわが国の疫学・病理学研究を中心に報告されてきた (Shimamoto T. Circulation, 1989, Konishi M. Stroke, 1993)。しかしながら、わが国のコレステロールレベルの上昇に伴い、その関連は弱まる傾向がみられている (大平、日本動脈硬化学会 2011)。一方近年、欧米の疫学研究により、皮質下領域の脳出血に脂質異常が関連することなど、脳出血の病型により危険因子が異なる可能性が指摘されている (Lancet Neurol, 2010)。従来わが国の脳出血は穿通枝領域に起こる場合が多く、高血圧及び低コレステロール血症による細動脈の硬化・脆弱化がその病理学的背景となっていた。一方、生活習慣の欧米化およびコレステロールレベルの上昇に伴い、穿通枝領域以外の脳出血の増加や危険因子の変化が起こっている可能性が考えられる。そのため、長期間疫学研究を実施してきた地域集団を対象として脳出血の病型 (皮質下領域、穿通枝領域) 別の発症率の推移を検討するとともに、脳出血の病型別の危険因子を分析する必要があるが、これまでそうした研究は行われていない。

2. 研究の目的

本研究では、長期間疫学研究を実施してきた地域集団を対象として脳出血の病型 (皮質下領域、穿通枝領域) に注目し、脳出血の病型別の発症率の推移を検討するとともに、脳出血の病型別の危険因子を分析することを目的とした。

具体的には、研究代表者らが長期間疫学研究を実施してきた4地域 (3農村、1都市近郊) の住民を対象として (対象人口約5万人)、1980年代後半から2000年代後半にかけての脳出血の病型別発症率の推移を明らかにする。また、1985年~94年に健診を受診した約9,000人の地域住民の健診所見とその後脳出血発症との関連について前向きに検討し、脳出血の下位分類の危険因子を明らかに

することを目的とした。

3. 研究の方法

【対象】

本研究の対象集団は 秋田県I町、茨城県C市K地区、大阪府Y市M地区、高知県N町である。これらの対象集団は、研究代表者らの研究グループがこれまで30年以上に渡って毎年循環器健診を実施するとともに、脳卒中、虚血性心疾患等の循環器疾患および循環器危険因子の疫学調査を実施してきた (Imano H, et al. Stroke 2009, Ohira T, et al. Hypertension 2009, Kitamura A, et al. JACC 2008, Iso H, et al. Circulation 2004, Shimamoto T, et al. Circulation 1989)。これらの対象集団において以下のテーマの研究を実施した。

【方法】

〔テーマ1〕脳出血の病型別の性・年齢調整発症率の推移についての研究

上記対象集団4地域 (人口 1985年約60,000人、1995年約62,500人、2000年約62,700人) について、1986~2010年までの25年間における30~84歳男女の脳出血及び病型別の発症率を悉皆調査 (死亡調査票、病院調査、家族調査を含む) の結果から、年度別 (1986~1990年、1991~1995年、1996~2000年、2001~2005年、2006年~2010年)、性別に10万人年あたりで発症率を算出した。

尚、脳出血の病型別発症者の登録は以下の手順で行った。

(1) 脳出血の病型別発症登録方法

死亡診断書、国保レセプト、救急搬送録、地元医師会、保健師、アンケート調査、健診受診時の本人・家族の情報による脳卒中の発症調査対象者の絞り込み

調査対象者について病院調査を行い、発症から死亡までの時間、症状、頭部CT・MRI、血液検査所見の確認、及び家族調査により発症状況を聴取し、脳卒中発症を登録 (データベースに入力)

脳卒中発症登録から脳出血を抽出し、CT・MRI画像を再確認することで病型別 (穿通枝領域、皮質下領域・小脳) に登録する。

(2) 解析

解析は脳出血およびその病型を 深部脳出血 (視床、大脳基底核、脳幹) と 皮質下+小脳出血 (皮質下領域・小脳領域) の2つに分けて、1986年~2010年にかけての年齢調整発症率の推移を検討した。

〔テーマ2〕前向きコホート研究による脳出血の病型別の危険因子の検討

対象は秋田、茨城、大阪の40~69歳の地域住民男女である。対象集団において1985年~94年に健診を受診した9,086人 (男性3,560人、女性5,526人) を対象として脳出

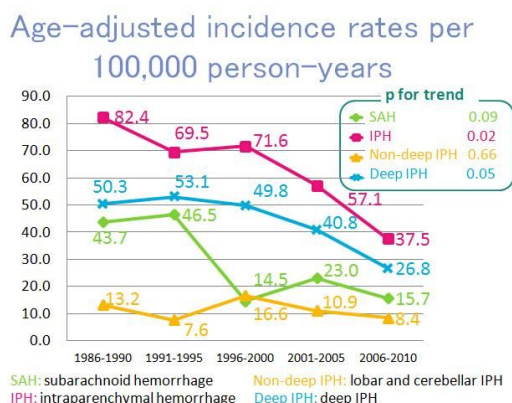
血の追跡調査を実施した。〔テーマ1〕において抽出された脳出血及びその下位分類と健診データとの関連を分析した。脳出血は2010年未までの脳内出血発症を登録し、CT/MRI所見によって深部脳出血(視床、大脳基底核、脳幹) 皮質下+小脳出血に分類した。健診における喫煙、飲酒状況、高血圧、糖尿病、総コレステロール値、心電図変化と脳出血発症との関連について、Cox 比例ハザードモデルを用いて、年齢及び多変量調整後の各危険因子のハザード比を脳出血の部位別(深部脳出血および皮質下+小脳出血)に算出し検討を行った

4. 研究成果

(1) 主な成果

〔テーマ1〕脳出血の病型別の性・年齢調整発症率の推移についての研究

図1に示すように、1986年から2010年にかけて、脳出血の年齢調整発症率は持続して低下する傾向がみられた($p < 0.05$)。次に、脳出血を深部脳出血と皮質下+小脳出血に分けて分析したところ、深部脳出血の発症率は1986年から2010年にかけて持続して低下する傾向がみられたが($p = 0.05$)、皮質下+小脳出血については減少傾向はみられなかった。



SAH: くも膜下出血、IPH: 脳内出血、Deep-IPH: 深部脳出血、Non-deep IPH: 皮質下+小脳出血

図1. 脳出血の下位分類別にみた年齢調整発症率の推移

〔テーマ2〕前向きコホート研究による脳出血の病型別の危険因子の検討

平均20.5年の追跡期間中に144例の脳内出血が発症した(深部脳出血:105、皮質下+小脳出血:34、分類不能:5)。各危険因子と脳内出血発症との関連を検討した結果、収縮期血圧高値、肥満、心電図ST-T異常、多量飲酒(2合以上/日)は深部脳出血発症と関連し、総コレステロール低値は皮質下+小脳

出血発症と関連した。収縮期血圧(10mmHg増加)、肥満度(1kg/m²増加)、心電図ST-T異常、多量飲酒の皮質下出血発症に対する多変量調整ハザード比(95%信頼区間)は、それぞれ1.14(1.05-1.23)、1.08(1.02-1.15)、1.96(1.12-3.44)、及び1.96(1.08-3.54)であった。一方、総コレステロール低値(<160mg/dL)に対するコレステロール高値(>=220mg/dL)の皮質下+小脳出血、深部脳出血発症に対するハザード比(95%信頼区間)はそれぞれ0.26(0.08-0.82)、0.68(0.32-1.43)であった。糖尿病、喫煙は深部脳出血、皮質下+小脳出血ともに有意な関連はみられなかった。

(2) 成果の意義

本研究の結果、わが国の脳出血の発症率の推移は、脳出血全体で見ると1980年代から2010年にかけて継続的に低下傾向がみられた。一方、部位別にみると深部脳出血の低下は同じ傾向であったが、皮質下+小脳出血については横ばいであり、低下傾向はみられなかった。また、脳出血を部位別に危険因子を検討した結果、深部脳出血では高血圧、肥満、心電図異常、多量飲酒が有意な危険因子であり、皮質下+小脳出血では低コレステロール血症が有意な危険因子であった。したがって、脳出血はその発症部位によって病態が異なる可能性があり、わが国の今後の脳出血の予防のためには、脳出血の部位を考慮に入れた対策が必要と考えられた。脳出血の部位別による発症推移、危険因子を前向きに検討した報告は国内はもとより、国外でもほとんどなく、本研究の学術的意義、公衆衛生的意義はともに大きいものと考えられる。

(3) 今後の展開

今後も引き続き、脳出血の部位別の発症推移を検討して行くことにより、わが国の脳出血の動向をより明らかにできると考えられる。また、本研究では皮質下+小脳出血の発症数は比較的少ないため、今後症例数を増やした検討が必要と考えられる。

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5件)

1. Cui R, Li Y, K Gero, Yamagishi K, Umesawa M, Imano H, Ohira T, Kiyama M, Okada T, Kitamura A, Hitsumoto S, Tanigawa T, Iso H. An association between central aortic pressure and subclinical organ damage of the heart among a general Japanese cohort: Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *Atherosclerosis*, 232:94-8, 2014.

2. Shimizu Y, Imano H, Ohira T, Kitamura A, Kiyama M, Okada T, Ishikawa Y, Shimamoto T,

Yamagishi K, Tanigawa T, Iso H; Adult height and body mass index in relation to risk of total stroke and its subtypes: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). J Stroke Cerebrovasc Dis. 23:667-674, 2014.

3. Chei CL, Yamagishi K, Kitamura A, Kiyama M, Imano H, Ohira T, Cui R, Tanigawa T, Sankai T, Ishikawa Y, Sato S, Hitsumoto S, Iso H; CIRCS Investigators. High-density lipoprotein subclasses and risk of stroke and its subtypes in Japanese population: the Circulatory Risk in Communities Study. Stroke. 44:327-333, 2013.

4. Saito I, Yamagishi K, Chei CL, Cui R, Ohira T, Kitamura A, Kiyama M, Imano H, Okada T, Kato T, Hitsumoto S, Ishikawa Y, Tanigawa T, Iso H. Total and high molecular weight adiponectin levels and risk of cardiovascular disease in individuals with high blood glucose levels. Atherosclerosis, 229:222-227, 2013.

5. Shimizu Y, Imano H, Ohira T, Kitamura A, Kiyama M, Okada T, Ishikawa Y, Shimamoto T, Yamagishi K, Tanigawa T, Iso H. Alkaline Phosphatase (ALP) and risk of stroke among Japanese: The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). J Stroke Cerebrovasc Dis. 22:1046-1055, 2013.

〔学会発表〕(計 3 件)

1. Ohira T, Eguchi E, Imano H, Kitamura A, Kiyama M, Yamagishi K, Sankai T, Cui R, Okada T, Tanigawa T, Ishikawa Y, Iso H, for the CIRCS investigators. Risk Factors for intraparenchymal hemorrhage subtypes: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). American Heart Association 53th Annual Conference on Cardiovascular Disease Epidemiology and Prevention. New Orleans, LA, 2013.

2. Eguchi E, Ohira T, Imano H, Kitamura A, Kiyama M, Okada T, Yamagishi K, Sankai T, Umesawa M, Cui R, Maruyama M, Tanigawa T, Ishikawa Y, Iso H, for the CIRCS investigators. Trends in Hemorrhagic Stroke in Japan, from 1986 to 2010: Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). American Heart Association 53th Annual Conference on Cardiovascular Disease Epidemiology and Prevention. New Orleans, LA, 2013.

3. 大平哲也、今野弘規、江口依里、北村明彦、木山昌彦、山岸良匡、山海知子、崔仁哲、岡田武夫、梅澤光政、谷川武、磯博康. 脳出血の部位別にみた危険因子の検討: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS) 日本疫学会総会、仙台、2014

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕
出願状況(計 0 件)

6. 研究組織

(1)研究代表者

大平 哲也 (OHIRA, Tetsuya)
福島県立医科大学・医学部・教授
研究者番号: 5 0 4 4 8 0 3 1

(2)研究分担者

山岸 良匡 (YAMAGISHI, Kazumasa)
筑波大学・医学医療系・講師
研究者番号: 2 0 3 7 5 5 0 4

北村 明彦 (KITAMURA, Akihiko)
公益財団法人大阪府保健医療財団大阪が
ん循環器病予防センター(予防推進部・循
環器病・その他部局等)・その他
研究者番号: 8 0 4 5 0 9 2 2

今野 弘規 (IMANO, Hironori)
大阪大学・医学研究科・助教
研究者番号: 9 0 4 5 0 9 2 3

江口 依里 (EGUCHI, Eri)
愛媛大学・医学研究科・講師
研究者番号: 6 0 6 3 5 1 1 8