

平成 30 年 6 月 14 日現在

機関番号：12102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26460763

研究課題名(和文) 出血性脳血管疾患の発症と予後への可溶性FasとIGF-1の影響に関する疫学的研究

研究課題名(英文) An epidemiological study on the effects of soluble Fas and IGF-1 to the onset and prognosis of hemorrhagic cerebrovascular disease in Japan

研究代表者

山海 知子 (SANKAI, Tomoko)

筑波大学・医学医療系・准教授

研究者番号：10241829

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：出血性脳血管疾患の発症と予後に対するsFasとIGF-1の影響を検討し、新たなバイオマーカーとしての可能性を確認するため、コホート内症例対照研究の手法を用いて、長期継続的に脳血管疾患の疫学研究を実施している住民約9千人の地域集団内の出血性脳血管疾患発症群と性、年齢、居住地域、追跡年数をマッチさせた非発症対照群の発症前の検体を用いて全年齢の症例118例、対照236例の測定を行い、比較した。その結果、単変量及び多変量解析の結果、くも膜下出血において細胞増殖因子としてのIGF-1が低いことが発症リスクとなる可能性が示唆された。予後に関する分析はデータが十分でなく今後の課題である。

研究成果の概要(英文)：To investigate the effects of sFas and IGF-1 on the onset and prognosis of hemorrhagic cerebrovascular disease and to confirm the possibility as new biomarkers, we measured them serum samples between two groups, 118 hemorrhagic cerebrovascular disease onset group of all ages and 236 non-onset control group matched for sex, age, area of residence and year of serum storage in a nested case-control study under three Japanese prospective cohorts within about nine thousand men and women. As a result, univariate and multivariate analysis showed that low serum IGF-1 levels may be associated with high onset risk of subarachnoid hemorrhage, suggesting a potential role of proliferative factors in the development of subarachnoid hemorrhage.

研究分野：公衆衛生学、疫学、予防医学

キーワード：出血性脳血管疾患 脳内出血 くも膜下出血 可溶性Fas IGF-1 疫学 コホート内症例対照研究 細胞増殖因子

## 1. 研究開始当初の背景

わが国の脳血管疾患の年間死因別死亡数は、2011 年以來、2010 年の第 3 位から第 4 位と順位を下げてはいるが、依然として要介護(寝たきり)の原因の第 1 位の疾患であり、さらに高齢化が進みつつある現状においては、医療・介護の公的費用の増大が危惧されており、その予防対策が必要である。国内の疫学研究報告によれば、脳血管疾患の発症率は、1960 年代から 2000 年代にかけて減少している。その大きな要因として地域・職域において長期継続的に遂行された高血圧の二次・一次予防対策が奏功したと考えられている<sup>1)</sup>。

しかしながら、2000 年代以降の脳血管疾患の動向をみると、高血圧対策を中心としたこれまでの予防対策により、全脳血管疾患の死亡率が著しく減少したのに対し、出血性脳血管疾患の中でもくも膜下出血の死亡率は低下しておらず横ばいである<sup>2)</sup>。脳血管疾患の中でも脳内出血・くも膜下出血といった出血性脳血管疾患は、虚血性脳血管疾患に比べて致死率が高く寝たきりに移行する者の割合が高い<sup>3)</sup>ため、働き盛りの壮年期および高齢者における発症予防対策は公衆衛生学的に重要である。このように、わが国における高血圧を中心とした出血性脳血管疾患の予防対策は有効であったといえるが、今後一層の対策を進めるには、未だ明らかになっていない要因を検討する必要がある。

研究代表者は、わが国の地域集団における脳血管疾患の長期間に亘る発症登録結果から、日本人の脳血管疾患は、脳内出血、穿通枝系脳梗塞が多く、皮質枝系脳梗塞(血栓型)が少ないことを示した<sup>4)</sup>。また、脳血管疾患の病型別にリスクファクター分析を行い、血圧、血清総コレステロール、心電図所見等の病型別によるリスクファクターの影響の違いを明らかにしてきた。さらに、喫煙、大量飲酒、高血圧のくも膜下出血の発症への関与

を示した<sup>5)-7)</sup>。

日本人の脳血管疾患は欧米人のそれと比較して、動脈硬化に関わる因子の影響が認められない場合が多いことが指摘されている。欧米人と比較して日本人における発症割合の高い脳内出血には、病理学的検索成績から、脳内の大脳基底核や脳幹部における微小動脈の中膜平滑筋の壊死に特徴づけられる細動脈硬化が脳内出血の発生原因であることが示されている<sup>8)</sup>。一方、くも膜下出血の発症原因の多くは、中膜平滑筋欠損を伴う脳動脈瘤の破裂によるものであるとの報告がある。いずれも中膜平滑筋層の脆弱・欠損を基盤とする病態であり、中膜平滑筋細胞のアポトーシスが関与し、脳血管の破綻し出血に至る可能性が推測される。これに対して、欧米諸国においては、日本人と異なり、脳血管疾患の死亡・発症の何れも虚血性脳血管疾患の割合が高く、虚血性脳血管疾患を対象とした研究報告が中心であり、インスリン様成長因子 1 (IGF-1) をはじめとする細胞増殖因子と頸動脈の粥状動脈硬化度や虚血性心疾患の発症や虚血性能血管疾患の回復過程(予後)に及ばず影響に係る研究報告がなされている<sup>9)</sup>。欧米人とは異なる人種的、環境的背景を有し、出血性脳血管疾患の比較的多く発症する日本人において動脈の病理学的所見が構築される背景には、アポトーシス関連因子や細胞増殖因子が絡み合っている可能性が推測される。

そこで、脳血管疾患の予防対策を今後一層推進するためには、既に実施されている高血圧、喫煙等の生活習慣に係るリスクファクター以外の新たなリスクファクターやバイオマーカーの探求とその対策が必要と考えられた。

研究代表者は、平成 23~25 年度文科省科学研究費助成事業、基盤研究 C(一般)「アポトーシス並びに細胞増殖因子と出血性脳血管疾患に関する前向き疫学研究」を研究代表

者として実施し、30年以上の長期間にわたり循環器疾患の疫学研究を継続している秋田、高知、茨城の3農村地域集団（人口計約4万人）において悉皆的に把握されている1984年以降の69歳以下の比較的若年の出血性脳血管疾患発症者（症例群）と性、年齢、居住地域、追跡年数を1:2マッチングさせた追跡期間内非発症対照群における発症前のアポトーシス関連因子としての可溶性Fas(sFas)と細胞増殖因子IGF-1を測定し、コホート内症例対照研究 nested case-control studyの手法を用い、解析した。その結果、発症前の-80に凍結保存されている血清中sFasにおいて、脳内出血、くも膜下出血、全出血性脳血管疾患の何れの症例群と対照群との間にも統計学的に有意な差が認められなかったが、IGF-1においてはくも膜下出血、全出血性脳血管疾患の症例群の値が対照群のそれに比べての有意に低かった。一方、発症年齢が70歳以上74歳以下の症例の2つの因子の測定は行ったが、比較的高齢者における2つの因子の関連の検討には至らなかった。

## 2. 研究の目的

本研究においては、前研究に引き続いて、コホート内症例対照研究の手法を用い、75歳以上の脳内出血及びくも膜下出血発症者を症例群と性、年齢、居住地域、追跡年数を1:2マッチさせた追跡期間内非発症対照群における発症前のsFasとIGF-1を測定し、全年齢における2つの因子の影響を検討する。動脈病変における加齢による変化が考えられるため、高齢発症者と若年発症者との相違の有無、さらにはそれらの因子が寝たきり・要介護者の増加を防ぐための出血性脳血管疾患予防（発症予防と予後の改善）に活かせる新たなバイオマーカーとなりうるかを探求することを目的とした。

## 3. 研究の方法

研究対象地域は、30年以上の長期間に亘り、循環器疾患を中心としたコホート研究を継続している秋田県南秋田郡井川町、高知県香美郡野市町（現：香南市野市地区）、茨城県真壁郡協和町（現：筑西市協和地区）の3農村集団である。井川町は1963年以降、野市町は1969年以降、協和町は1981年以降、筑波大学、大阪大学、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（前：大阪府立成人病センター集団検診第1部）が共同で、厳密に標準化された方法を用いて地域住民の健康診断としての毎年の調査と、循環器疾患発症の悉皆的な発症登録を継続実施している。

1984年以降の75歳以上の脳血管疾患発症者の中、出血性脳血管疾患（脳内出血、くも膜下出血）発症者と、性、年齢、居住地域を1:2マッチさせた非発症者を選出し、発症前の凍結保存血清中のsFasおよびIGF-1を測定する。その結果、全ての年齢層の発症者について悉皆的に解析を行うことができるようになる。

出血性脳血管疾患の病理学的な背景に基づく研究仮説として、脳内出血、くも膜下出血の症例群は、対照群に比較して、sFasは高値、IGF-1は低値を示すと考えられた。これまでの検討で、69歳以下の年齢層ではくも膜下出血とそれを含む出血性脳血管疾患全体においてIGF-1が低い傾向が認められた一方でsFasは差がなかった。本研究にて70歳以上の年齢層での発症者をも含めた解析を行い、仮説を検証する。

統計学的解析は、まず、症例群と対照群におけるsFas, IGF-1並びに血圧値、結成総コレステロール値などのこれまで明らかとなっているリスクファクターの測定値を比較した。2群における正規性が確認でき、等分散性を考慮したパラメトリック検定としてStudentのt検定もしくは

Welch 検定を、正規性が確認できない場合のノンパラメトリック検定として Mann-Whitney の U 検定を行った。次に、これまで明らかになっている血圧値、血清総コレステロール値等のリスクファクターを調整因子として、条件付きロジスティック回帰分析による多変量調整オッズ比とその信頼区間を求めた。最後に、発症後の予後に係る要因となるかについて検討を試みた。

#### 4. 研究成果

##### (1) 研究対象の属性

1984 年以降、出血性脳血管疾患発症者 118 例（脳内出血 72 例、くも膜下出血 46 例）とその対照群 236 例の発症前凍結保存血清を得た。男性の占める割合は 49.4%、平均発症年齢（標準偏差）は 69.6 歳（12.5 歳）であった。このうち、脳内出血は順に、67.4%、72.0 歳（11.6 歳）、くも膜下出血は順に、27.8%、65.8 歳（13.0 歳）であった。脳内出血の発症者は男性が多く、やや発症年齢が高い傾向にある一方、くも膜下出血の発症者は女性が多く、やや若い傾向が認められた。

##### (2) 症例群と対照群における sFas, IGF-1 の平均値の比較：全年齢(表 1)

パラメトリックおよびノンパラメトリック検定を実施したが、何れも統計学的有意差を認めなかった。

表 1 症例群と対照群における sFas, IGF-1：全年齢

		出血性脳血管疾患		脳内出血		くも膜下出血	
		症例	対照	症例	対照	症例	対照
sFas	n	118	236	72	144	46	92
	m	9.6	9.7	9.8	9.8	9.3	9.5
	SD	2.6	2.4	2.6	2.3	2.7	2.6
IGF-1	n	118	236	72	144	46	92
	m	90.1	101.0	91.6	99.1	87.8	104.0
	SD	39.3	43.0	36.6	35.6	43.4	52.7

n: 例数、m: 平均、SD: 標準偏差、単位: ng/ml

##### (3) 症例群と対照群における sFas, IGF-1 の平均値の比較：年齢

表 2 に示すように、69 歳以下の若年の発症例において、IGF-1 のみ、くも膜下出血および出血性脳血管疾患全体で統計学的有意差を認めた。70 歳以上では何れも統計学的有意差は認められなかった。(70 歳以上は表示せず)

表 2 症例群と対照群における sFas, IGF-1: 69 歳以下

		出血性脳血管疾患		脳内出血		くも膜下出血	
		症例	対照	症例	対照	症例	対照
sFas	n	54	108	30	60	24	48
	m	8.8	8.7	8.8	8.7	8.4	8.9
	SD	1.9	2.1	2.2	2.5	1.5	1.6
IGF-1	n	54	108	30	60	24	48
	m	<b>106.5*</b>	123.9	107.7	119.7	<b>105.0**</b>	131.1
	SD	39.6	41.5	43.5	45.5	35.8	35.8

n: 例数、m: 平均、SD: 標準偏差、単位: ng/ml

\*: p<0.05, \*\*: p<0.01

##### (4) 症例群と対照群における発症前血圧値の比較(表 3)

全年齢の症例群と対照群における発症前同時点での最大及び最小血圧を比較すると脳内出血および出血性脳血管疾患全体で症例群が有意に高い値を示した。最大血圧 140mmHg 以上、または最小血圧 90mmHg 以上の高血圧者の割合も同様に高い傾向を示した。

表 3: 症例群と対照群における発症前血圧値の比較

		出血性脳血管疾患		脳内出血		くも膜下出血	
		症例	対照	症例	対照	症例	対照
SBP(mmHg)	m	<b>143.7**</b>	137.0	<b>145.8**</b>	137.0	140.4	137.0
	SD	21.3	18.8	20.2	18.5	22.7	19.2
DBP(mmHg)	m	<b>84.7***</b>	79.6	<b>86.2***</b>	79.3	82.4	80.0
	SD	14.2	10.7	12.7	10.6	16.0	10.9
高血圧者の割合(%)		<b>58.5**</b>	41.9	<b>65.3***</b>	40.3	47.8	44.6

SBP: 最大血圧、DBP: 最小血圧、m: 平均、SD: 標準偏差

\*\* : p<0.01, \*\*\* : p<0.001

##### (5) 症例群と対照群における発症前 BMI, 血清

## 総コレステロール値の比較

全年齢の症例群と対照群における発症前同時点での BMI、血清総コレステロール値、高コレステロール血症者の割合を比較すると何れも統計学的有意差を示さなかった。(表示せず)

(6)条件付ロジスティック回帰分析による多変量調整オッズ比とその信頼区間(表4~6)

以上の単変量解析の結果を参考に、症例か否かを従属変数、sFas, IGF-1 並びに最大血圧、血清総コレステロール値を独立変数としてモデルを作成し、多変量調整オッズ比とその信頼区間を算出した。その結果、sFas は何れの病型のリスク変化に関与しなかったが、IGF-1 はくも膜下出血並びに出血性脳血管疾患全体に対して低いことが発症リスクを上昇させる傾向を示した。従来から明らかになっている最大血圧は脳内出血並びに出血性脳血管疾患全体の発症リスクを上昇させる傾向を示した。

表4 多変量調整オッズ比と信頼区間:出血性脳血管疾患

	多変量調整 オッズ比	95%信頼区間		p 値
sFas	0.971	0.857	1.101	n.s.
IGF-1	<b>0.991*</b>	0.983	0.998	0.0156
SBP	<b>1.014*</b>	1.003	1.026	0.0166
sTCH	0.999	0.992	1.006	n.s.

sTCH:血清総コレステロール n.s.:統計学的有意差なし、\*:p<0.05

表5 多変量調整オッズ比と信頼区間:脳内出血

	多変量調整 オッズ比	95%信頼区間		p 値
sFas	0.975	0.829	1.146	n.s.
IGF-1	0.993	0.983	1.003	n.s.
SBP	<b>1.020**</b>	1.005	1.035	0.0083
sTCH	0.997	0.989	1.006	n.s.

\*\* :p<0.01

表6 多変量調整オッズ比と信頼区間:くも膜下出血

	多変量調整 オッズ比	95%信頼区間		p 値
sFas	0.974	0.787	1.206	n.s.
IGF-1	<b>0.985*</b>	0.972	0.999	0.0312
SBP	1.000	0.980	1.021	n.s.
sTCH	0.999	0.992	1.006	n.s.

## (7) 結論

出血性脳血管疾患の発症予防のための新たなリスクファクターやバイオマーカーの可能性が指摘されている sFas と IGF-1 を検証するため、地域コホートとして長期継続的かつ悉皆的に捉えられた発症者とマッチングした対照者を分析対象として、コホート内症例対照研究を行った。その結果、アポトーシス関連因子 sFas は出血性脳血管疾患の何れとも発症における関連が認められなかったが、細胞増殖因子 IGF-1 の低値は若年発症のくも膜下出血発症のリスクファクターである可能性が示された。従来、明らかとなっている高血圧、低コレステロール血症等と比較すると、脳内出血の発症においては、IGF-1 以上に依然として高血圧の影響が強い可能性も示された。予後についてはさらに検討が必要である。

## <引用文献>

1) Kitamura A, Sato S, Kiyama M, et al. Trends in the incidence of coronary heart disease and stroke and their risk factors in Japan, 1964 to 2003: The Akita-Osaka Study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:71-79.

2) 国民衛生の動向 2017/2018、厚生省の指標、2017;64(9):69.

3) 山海知子, 磯博康, 今野弘規, 他. 脳卒中の生命予後, 機能予後に関する疫学的研究 - CT 所見を中心とした分類を用いた検討 - .

**日本公衛誌** 1998;45:536-551.

4) 山海知子, 宮垣武司, 磯博康, 他. CT 所見を中心とした脳卒中の疫学的研究 - 農村集団における病型別にみた発生割合の検討. **日本公衛誌** 1991;38:901-909.

5) 山海知子, 磯博康, 嶋本喬, 他. CT 所見を中心とした脳卒中の疫学研究 - コホート内症例対照研究による脳出血ならびに脳梗塞の病型別発生要因の検討. **日本公衛誌** 1992;39:410-420.

6) 山海知子, 磯博康, 嶋本喬, 他. わが国におけるくも膜下出血の危険因子に関するコホート研究. **日衛誌** 1999;53:587-595

7) Sankai T, Iso H, Shimamoto T, et al. Prospective study on alcohol intake and risk of subarachnoid hemorrhage among Japanese men and women. **Alcohol Clin Exp Res** 2000;24:386-389

8) Konishi M, Iso H, Komachi Y, et al. Associations of serum total cholesterol, different types of stroke, and stenosis distribution of cerebral arteries. The Akita Pathology Study. **Stroke** 1993;24:954-64

9) van Rijn MJE, Slooter AJC, Bos MJ, et al. Insulin-like growth factor 1 promoter polymorphism, risk of stroke, and survival after stroke: the Rotterdam study. **J Neurol Neurosurg Psychiatry** 2006;77:24-27.  
doi:10.1136/jnnp.2005.067447

5. 主な発表論文等  
〔雑誌論文〕(計0件)

〔学会発表〕(計2件)

山海 知子、出血性脳血管疾患発症へのアポトーシス関連因子、細胞増殖因子の影響 (2): CIRCS研究、第74回日本公衆衛生学会総会(大阪) 2016

山海 知子、出血性脳卒中発症への可溶性Fas、IGF-1の影響: CIRCS研究、第39回日本脳卒中学会総会(大阪) 2014

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

山海 知子 (SANKAI, Tomoko)  
筑波大学・医学医療系・准教授  
研究者番号: 10241829

### (2)研究分担者 なし

### (3)連携研究者

磯 博康 (ISO, Hiroyasu)  
大阪大学・医学系研究院・教授  
研究者番号: 50223053

北村 明彦 (KITAMURA, Akihiko)  
東京都健康長寿医療センター・研究所・研究部長  
研究者番号: 80450922

山岸 良匡 (YAMAGISHI, Kazumasa)  
筑波大学・医学医療系・准教授  
研究者番号: 20375504

木山 昌彦 (KIYAMA, Masahiko)  
大阪がん循環器病予防センター・副所長  
研究者番号: 10450925

### (4)研究協力者

佐田 みずき (SATA, Mizuki)  
松村 拓実 (MATSUMURA, Takumi)