

## 総説（循環器病予防総説シリーズ1）

# 循環器疾患の予防の歴史と展望：国民の健康を守る視点から

上島 弘嗣\*<sup>1</sup>

**要約** わが国では第二次世界大戦後、慢性疾患の代表である脳卒中死亡率が急速に増加し、1965年には世界一の死亡率を示すまでになった。一方、虚血性心疾患は脳卒中に比して極めて少なかった。高橋・佐々木らはわが国の脳卒中死亡率の地域差が高血圧の頻度と関連し、その要因の一つに塩の摂取量が多いことをあげた。一方、欧米では脳卒中よりも心筋梗塞が多く、米国のFramingham Studyは心筋梗塞の三代危険因子、すなわち高コレステロール血症、高血圧、喫煙を疫学追跡調査の中で明らかにした。Keysらは、心筋梗塞の危険因子である血清総コレステロール値に影響を与える食事因子に注目して生理学的な実験を行っていたが、1950年代の終わりに世界7カ国疫学共同研究を立ち上げ、「食事→血清総コレステロール→心筋梗塞」の関係を立証した。1961年の久山町研究を初めとして、その後の多くの疫学調査によりわが国の脳卒中発症危険因子が明らかになった。その結果、循環器疾患の危険因子は世界で共通しており、各国における循環器疾患の多寡は、食生活等の相違により、危険因子の暴露負荷量が異なることにより生じると考えられる。

循環器疾患の主な危険因子は、高血圧、高コレステロール血症、喫煙、糖尿病であり、喫煙以外の3つは食生活が大きく関連している。とりわけ、高血圧対策には減塩対策が重要である。そして、Roseの二つのリスク対策をいかに進めるかが要である。

**キーワード：**循環器疾患， 予防， コホート研究， 介入試験， 食塩， 高血圧  
(日循予防誌 52：1-11, 2017)

## I. はじめに

わが国は1980年を過ぎる頃から、世界の長寿国の首位を走っている<sup>1)</sup>。これは、戦後の結核等の感染症の克服と乳児死亡率の改善、そして、その後に増加した慢性疾患の代表である脳卒中死亡率が大きく低下したことによる<sup>1)</sup>。一方、脳卒中死亡率の低下の中で、生活習慣の急速な欧米化による影響から、心筋梗塞の増加が懸念されたが、現在までそのような現象は生じていない<sup>1)</sup>。

ここでは、わが国を始め、世界の循環器疾患の予防の歴史について、主にわが国の循環器疾患の疫学研究や対策・治療に大きな影響を与えたコホート研究や臨床試験を振り返り、今後のわが国の循環器疾患の予防対策のありかたについて考える。

## II. わが国の循環器疾患死亡率の推移

### 1. 脳卒中死亡率の動向

戦後、わが国の脳卒中死亡率は、結核等の感染症の減少のあと、増加の一途をたどり1965年には頂点に達した。このときの年齢調整脳卒中死亡率は世界で一番高かった。しかし、それ以降急速に低下し、30-69歳の年齢調整死亡率では、1965-1990年の間に約80%も低下した<sup>1-3)</sup>。このように、大きく脳卒中死亡率が低下した国は他に類を見ない(図1)。2002年の時点では脳卒中の年齢調整死亡率では英国と変わらず、また、米国よりもわずかに高い位置にまで低下した<sup>1-3)</sup>。

### 2. 虚血性心疾患の動向

我が国の年齢調整虚血性心疾患死亡率は、脳卒中死亡率よりも約5年遅れて1980年頃に頂点に達し、その後増加すること無く低下した<sup>1-3)</sup>。欧米では、わが国とは対照的に、心筋梗塞を代表とする虚血性心

\*<sup>1</sup> 滋賀医科大学アジア疫学研究センター

(〒520-2192 大津市瀬田月輪町)

受付日 2016年10月31日・受理日 2016年12月28日

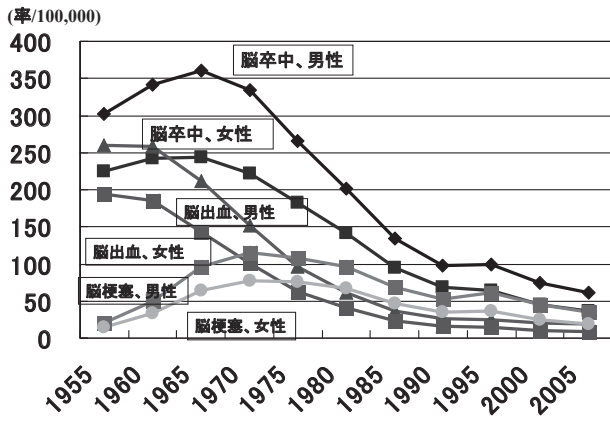


図1 わが国の年齢調整脳卒中死亡率の推移  
脳卒中死亡率は男女とも1965年を頂点に1990年にかけて大きく低下した。脳梗塞死亡率も低下した。  
資料：文献1)より。

疾患死亡率が脳卒中よりも多いが、わが国では、フランス、イタリア等の地中海沿岸諸国と並ぶ最も低い国であり、その低い状態から大きく増加することなく現在に至り、先進国のなかでは、フランスと並ぶ世界で最も虚血性心疾患死亡率の低い国の一つとなっている<sup>1-3)</sup>。

### III. 脳卒中発症率、心筋梗塞発症率の国際比較

脳卒中死亡率は減少したが、それは罹患率が減少したためか、また、心筋梗塞死亡率は増加していないというが、冠動脈形成術等により心筋梗塞の発症を未然に防いだためでないか、等の疑問に答えるのは容易ではない。WHOの国際共同研究、Monitoring of Cardiovascular Disease (MONICA)は<sup>4)</sup>、国際的に脳卒中と心筋梗塞罹患率の動向を把握し、かつ、その危険因子の動向をも把握する目的で実施された。

図2は1990年頃の調査における、MONICAとわが国でMONICAの基準に則り実施された35-64歳の年齢調整脳卒中罹患率の国際比較である<sup>1-3)</sup>。この時代にはすでに述べたように我が国の脳卒中死亡率は1965年を頂点として低下していた。それにもかかわらず、MONICAと我が国の6集団のMONICAに準じた発症登録の成績は、男女とも、比較した集団の中では中央に散らばり、かつての日本の循環器疾患の特徴である、脳卒中が多かった特徴を保っていた。

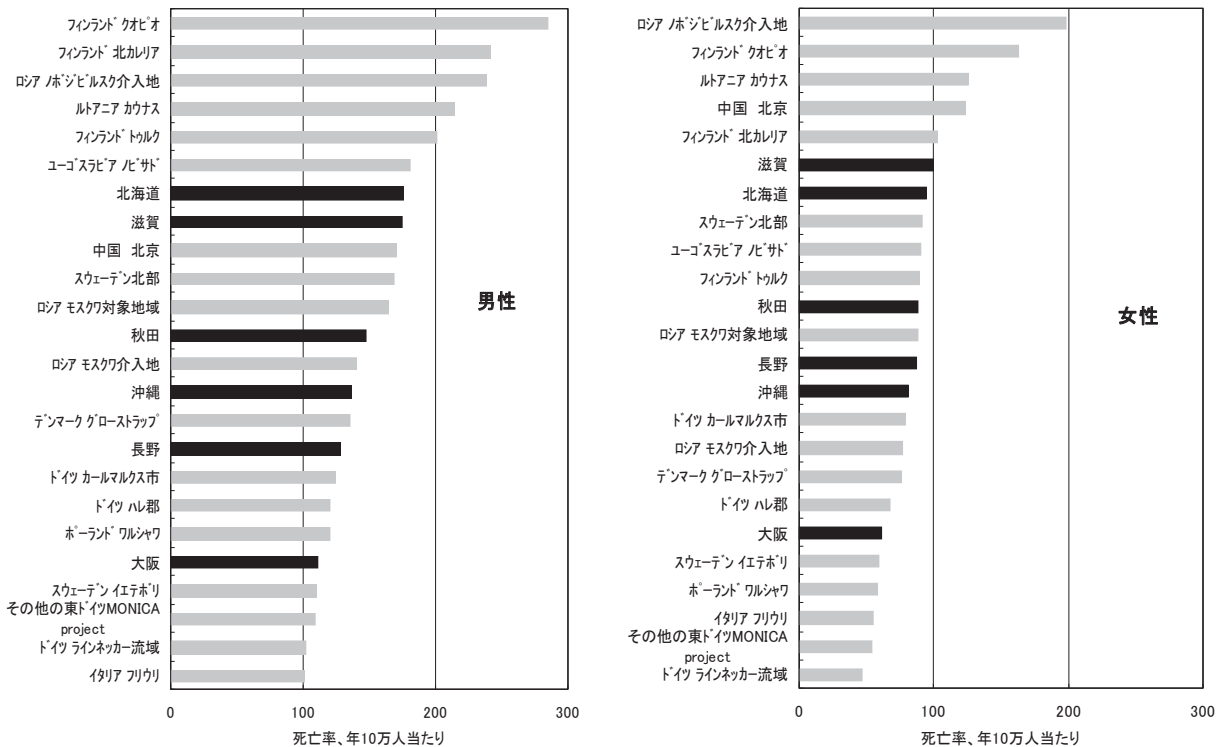


図2 性別の脳卒中罹患率の国際比較、年齢調整(35-64歳)、WHO共同研究MONICAと日本の研究6集団、1990年頃の罹患率

日本の6集団の罹患率は、脳卒中死亡率が既に低下した時代であっても、比較した中では中央に位置している。  
資料：文献3より、Ueshima H. J Atheroscler Thromb. 2007; 14: 278-286より引用。  
MONICA(1985-1987年)および厚生省磯村班の成績(1989-1992年)

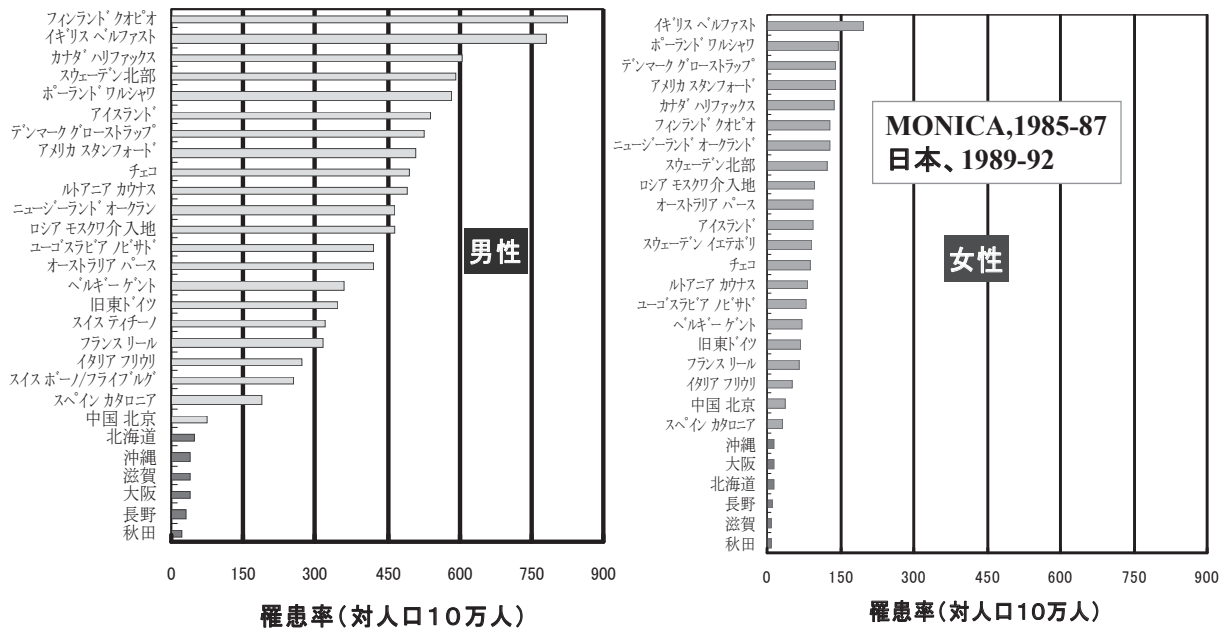


図3 性別の心筋梗塞罹患率の国際比較、年齢調整 (35-64歳)、WHO 共同研究 MONICA と日本の研究 6 集団、1990年頃の罹患率

WHO の MONICA 研究と日本の心筋梗塞発症登録の成績を比較したもの。心筋梗塞の診断基準をそろえて比較可能としている。わが国の 6 集団は、すべて比較した中でもっとも低い罹患率を示している。先進工業国でもフランス、スペイン、イタリアなどの地中海沿岸諸国は低い。中国も低い。資料：文献 3 より、Ueshima H. J Atheroscler Thromb. 2007; 14: 278-286 より引用。MONICA (1985-1987 年) および厚生省磯村班の成績 (1989-1992 年)

一方、図 3 に示したのは急性心筋梗塞罹患率の国際比較であるが、脳卒中と異なる発症率の特徴を持っていた<sup>1-3)</sup>。すなわち、わが国のすべての集団は、アジアで MONICA に参加した中国の集団同様、最も低い罹患率であった。フィンランドのクオピオの集団では日本の 15 倍以上にも達する罹患率を示していた<sup>1-3)</sup>。

心筋梗塞に関するもう一つの特徴は、先の脳卒中罹患率の男女比は、国際的にみても約 2 対 1 であったが、心筋梗塞については、我が国も含め世界のどの集団においても女性の発症率は男性の 4 - 5 分の 1 程度であり、女性の発症率が男性よりも著しく低いのが特徴である<sup>1-3)</sup>。

#### IV. 循環器疾患危険因子の探究の歴史

##### 1. コホート研究の発展

循環器疾患発症の危険因子を明らかにすべく、世界に先駆けて立ち上がったコホート研究が米国の 1948 年に開始された Framingham Study<sup>5)</sup> である (図 4)。その後多くのコホート研究が世界中で開始された。世界の主たる循環器疾患コホート研究の概要はその研究者とともに、ミネソタ大学

の Blackburn や 米国 Center for Disease Control and Prevention (CDC) の Labarth らにより、米国ミネソタ大学のウェブサイト、Heart Attack Prevention: a history of cardiovascular epidemiology<sup>5)</sup> (<http://www.epi.umn.edu/cvdepi/history-overview/>) に公表されている。英国では Rose らが Whitehall Study<sup>5,6)</sup> を立ち上げた。わが国では久山町研究<sup>5,7)</sup> が Framingham Study の 13 年後、1961 年に当時日本に多発した脳出血が本当に多いのかの疑問に答えるべく開始された。その後、小町らの大阪・秋田のコホート<sup>5)</sup>、広島放射線影響研究所の NI-HON-SAN study<sup>5)</sup>、Japan Collaborative Cohort (JACC) 研究、Japan Public Health Center-Based Study (JPHC)、吹田研究、端野壮警、大迫研究から最近の National Integrated Project for Prospective Observation of Noncommunicable Disease and Its Trends in the Aged (NIPPON DATA)<sup>5)</sup> まで、多くのコホート研究が実施され今日に至っている (図 4)。

Framingham Study は心筋梗塞発症の危険因子が高血圧、高コレステロール血症、喫煙の等であることを明らかにし、その後続く欧米の多くのコホー

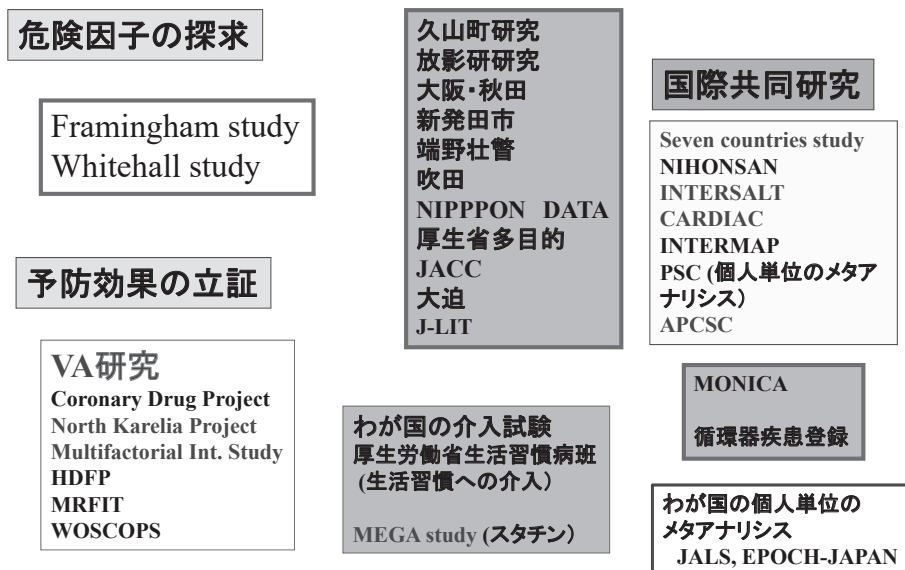


図4 循環器疾患予防研究の歴史

トにおいて繰り返し確認され、加えて糖尿病が強い危険因子であることが確立した。

米国ミネソタ大学でコレステロールの食事実験をしていた Keys、Blackburn らは、世界で心筋梗塞が多発する国とそうでない国があり、その原因は人々の食事であり、食生活が血清総コレステロール値に影響を与え、そのことにより心筋梗塞が発症するのではないかと考えた。そのためには、実験室の結果を疫学調査によって証明する必要があり、世界で初めての循環器疾患の国際共同研究、Seven Countries Study<sup>5,8)</sup> を立ち上げた。日本からは、久留米大学の木村登らが九州の田主丸、牛深の農村、漁村の二つのコホートをもって参加した。そして、飽和脂肪酸の摂取量が集団の血清コレステロール値を規定し、それが心筋梗塞発症の高低に繋がっていることを実証した<sup>8)</sup>。この研究は、実験室の知見を見事に疫学調査において確認するという画期的な研究であった。

## 2. 観察研究から介入試験へ

Framingham Study 等で示された高血圧が循環器疾患の主たる発症要因であるならば、それに介入することによって循環器疾患が予防できるか、ということを実証すべく、世界で最初の二重遮蔽の臨床試験が米国で Veterans Administration (VA) Study<sup>5,9)</sup> として実施された。これは、拡張期血圧が115-129 mmHg と大変高い高血圧患者に降圧薬を投与して循環器疾患発症予防効果があるかどうか

を確かめるものであった。この研究は、効果が余りにも明瞭であり、研究は途中で打ち切られた。その後、降圧薬の効果に関する研究は、初期の高度の高血圧から、中等度、軽度の高血圧の治療効果の検証へと移り、軽症の高血圧者まで降圧薬による治療により、循環器疾患が予防できることが立証された。また、高齢者の高血圧治療は有効であるか、等へと臨床研究は広がった。さらに、多くの降圧薬が開発された近年において、降圧薬間の優劣に焦点を当てた比較研究がなされるに至り、ディオバン事件 (JIKEI Heart Study<sup>10)</sup>, Kyoto Heart Study<sup>11)</sup> 等) のようなデータ捏造が疑われる事件に発展し、論文が取り下げられた。

高コレステロール血症が心筋梗塞の三大危険因子であることから、血清総コレステロールに介入する研究が、米国において、最初は、食習慣を中心に介入する研究が企画されたが、大規模な介入対象者を必要とすることから断念された。また、Stamler らは、心筋梗塞の再発予防において、コレステロール低下療法が有効であるか確認すべく、現在のスタチンの開発がなされていなかった1960年代に、コレステロールの低下効果があるエストロゲン、甲状腺ホルモン、ニコチン酸、クロフィブラート等による臨床試験を実施したが、副作用によりニコチン酸以外のどの薬剤も臨床に応用できる効果が得られなかった<sup>12)</sup>。時を経て、日本の遠藤が菌類から発見したスタチン製剤の開発により、長年の懸案であっ

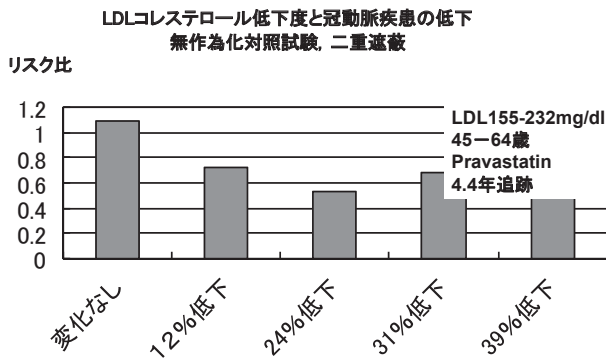


図5 WOSCOPS, スタチンによる冠動脈疾患の予防  
資料: 文献13) より

た LDL コレステロール値 (ほぼ総コレステロール値の7割を占める) を低下させることにより心筋梗塞が予防できることを、英国において、二重遮蔽臨床試験、West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS) (図5)<sup>13)</sup> により立証された。この臨床試験を経て、Keys<sup>8)</sup> の「食事→血清総コレステロール→心筋梗塞」の仮説が完璧に立証されることとなった。日本でもスタチンの虚血性心疾患予防効果は、オープンが無作為割り付け試験であるが、Management of Elevated Cholesterol in the Primary Prevention Group of Adult Japanese (MEGA) Study として実施され、スタチン治療の有効性を立証した<sup>14)</sup>。

### 3. 地域介入試験

KeysらのSeven Countries Study<sup>5,8)</sup> においても、また、WHOの先に示したMONICA研究においても、フィンランドのKuopioの集団の心筋梗塞発症率は他の集団よりも飛び抜けて高いものであった<sup>1-3)</sup>。このSeven Countries Studyによれば、1960年代のKuopioの人々の血清総コレステロール値は日本の九州の牛深、田主丸の住民よりも平均値としても約100 mg/dlも高く、250 mg/dlを超えていた。正にこれは、Roseの言うsick population<sup>15)</sup>であり、国民全体が高コレステロール血症、国民全体が病んでいる状態であった。この対策としては、原因療法である食事等の生活習慣の改善によって血清総コレステロール値を下げるしかなかった。そこで、Kuopioを介入地域とし、対照地域を設定して、地域介入の効果を検証する試験、North Karelia Project<sup>5)</sup> が実施された。しかし、地域介入の効果を証明することは困難であった。それは、当然のこと

ではあるが、対照地域の住民も高コレステロール血症の心筋梗塞へのリスクを理解するようになり、介入地域に劣ることなく、食生活等の改善が生じ、血清総コレステロール値が低下したからであった。

### 4. スクリーニング後の血圧管理

1970年代に実施されたHypertension Detection and Follow-up Program<sup>5,16)</sup> は、米国において、高血圧者をスクリーニングし、その後の血圧管理を研究者主導で徹底することが、地域での現状の治療に任せるものよりもより循環器疾患の予防効果があるかどうかを検討した。この研究で、高血圧者をスクリーニングし、血圧を厳格に管理すると循環器疾患をより大きく減らせることが明らかとなった。

### 5. 生活習慣等の多因子への介入試験

心筋梗塞等の循環器疾患発症予防には高コレステロール血症はじめ、高血圧、喫煙、食事、運動等への多面的な介入が必要であることから、多因子への介入効果を立証すべく、1970年代の初頭に、米国ではMultiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT)<sup>5,17)</sup> が、ヨーロッパではWHO Collaborative Trial of Multifactorial Prevention<sup>5,18)</sup> が実施された。前者は、個人単位のランダム化であり、後者はヨーロッパの数カ国にまたがる事業場単位のランダム化試験であった。米国のMRFITは期間内では対照群との差が小さく、危険因子の変化、循環器疾患罹患率の変化に両群間で有意な差が得られなかった。しかし、その後の、長期の観察研究としては、危険因子の改善の程度に応じて循環器疾患発症率が低下することが観察された。一方、WHOの介入試験では、介入事業場の多因子有病率の低下、循環器疾患発症率の有意な低下が見られた。

米国のMRFITとWHO介入試験との研究計画上の大きな違いは、個人を無作為に割り付けた方法と事業場単位での割り付けであり、その介入方法の相違と研究期間の長さ、対象人数等の問題が米国MRFITで有意な結果が出なかった要因の一つと考えられている。介入しても有意な結果が出なかったことを理由に、たばこ会社を始め、利害の絡む業界から生活習慣への介入など意味が無いごとのキャンペーンがなされ、研究結果の恣意的な解釈が横行した<sup>5)</sup>。

わが国でも、筆者らを中心に大規模な共同研究と

して、1990年代から2000年代にかけて、high risk strategy と population strategy の両観点から、喫煙、高血圧、高コレステロール血症に、生活習慣の改善による介入試験を実施した (High-risk Strategy by Lifestyle Modification (HISLIM)<sup>19)</sup>, High-Risk and Population Strategy for Occupational Health Promotion (HIPOP-OHP) study)<sup>20)</sup>。コレステロール低下や喫煙率の低下には有意な効果が得られたが、高血圧に対しては、有意な差に達しなかった。

### 6. 高血圧と食塩に関する国際共同研究 INTERSALT

Dahlは1960年に開催されたベルリンでの世界心臓病学会での講演で、弘前大学の佐々木らの食塩摂取と脳卒中等の研究知見を取り入れ、日本の東北地方、エスキモー等の5つの集団の食塩摂取量と高血圧の頻度との関係を示し、高血圧が食塩摂取過多と関連して起こることを示した<sup>21)</sup>。しかし、これは、疫学調査の質からすると性、年齢もまちまちの集団であり、血圧測定の特長もなされておらず、高血圧発症の仮説としては受け入れられても、再度、精度の高い研究で実証される必要性があった。そのため、Rose と Stamler らが中心となり、高度な標準化を達成して世界32ヶ国、52集団を対象にして、24時間蓄尿と血圧測定等を実施し、食塩と高血圧との関連を明らかにする国際共同研究 INTERSALT<sup>22)</sup> を実施した。その結果、個人単位の分析でも、集団単位の分析でも、食塩の多い人ほど血圧が高く、また多い集団ほど高血圧の頻度が高いことが観察された。集団としては食塩に換算して 1 g の減量は収縮期血圧 1 mmHg 程度の低下しか期待できないが、

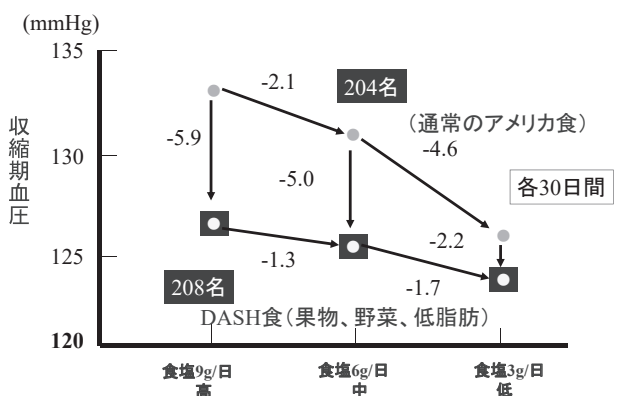


図6 DASH食と通常アメリカ食の減塩による血圧低下  
資料：文献23)より

これは、Rose の提唱した population strategy<sup>15)</sup> からは大変大きな循環器疾患予防効果が期待できることが推測された。事実、わが国の国民の血圧低下は、大きな脳卒中低下効果をもたらし、その推計の立証にもなった<sup>1-3)</sup>。また、個人の効果としては、その後の米国での臨床試験、減塩による血圧低下の臨床試験 (DASH-Sodium 試験等)<sup>23)</sup> (図6) により、INTERSALT 研究での減塩効果の予測値が立証された。

### 7. 栄養と血圧に関する国際共同研究 INTERMAP

INTERSALT の後、その第二世代研究として血圧と栄養に関する国際共同研究が Stamler, Elliott らを主任研究者として International Study of Macro- and Micro-nutrients and Blood Pressure (INTERMAP)<sup>24)</sup> として実施された。この研究も、高度な標準化を達成して実施され、4日間の24時間思い出し法による栄養調査に加え、2日間の24時間蓄尿が行われた。中国、日本、英国、米国の計17集団、それぞれランダムサンプルの男女40-59歳、計4,680人に実施された。INTERMAPでは、事前に設定された仮説に基づき、タンパク質、脂質、アミノ酸、肉類、野菜・果物、等多くの栄養素や食品と血圧との関係が明らかにされ (表1)、一つ一つの栄養素や食品と血圧との関係は小さくても、全体としての食生活が血圧値と強い関係のあることが示された。そして、また、DASH 等の臨床試験によって、INTERMAP で得られた観察研究の結果が裏付けられていった。

表1 栄養素摂取と血圧の関係、INTERMAP、40-59歳男女、4,680人、栄養素や食品を摂取したときの収縮期血圧への影響

栄養素・食品	多い摂取量	収縮期血圧
植物性蛋白質	2.8エネルギー%	-1.01 mmHg
ω-3系多価不飽和脂肪酸	0.67エネルギー%	-0.55 mmHg
リン	232 mg/1,000 kcal	-1.10 mmHg
リノール酸	3.77% kcal	-1.42 mmHg
澱粉	14.11% kcal	-0.96 mmHg
鉄、非ヘム	4.13 mg/4.2 MJ	-1.45 mmHg
赤みの肉	102.6 g/日	+1.25 mmHg
グルタミン酸	総蛋白の4.72%	-1.5 mmHgから -3.0 mmHg

Elliott P, et al. Arch Intern Med 2006; 166: 79-87. Ueshima H, et al. Hypertension 2007; 50: 313-319. Elliott P, et al. Hypertension 2008; 51: 669-675. Miura K, et al. Hypertension 2008; 52: 408-414. Tzoulaki I, et al. BMJ 2008; 337: a547. Brown I, et al. J Hypertens 2008; 27: 231-236. Stamler J, et al. Circulation 2009; 120: 221-228.

### 8. 個人単位のメタアナリシスの発展

メタアナリシスは、最初、論文として公表されたものを統合する方法として発展し、特に、個々の臨床試験では有意にならなかった課題であっても、多くの同様の臨床試験を統計的な手法を使って統合し、不明確であった課題に対する回答を得る方法として多用されるに至った。しかし、この公表された論文の結果を統合するメタアナリシスには臨床試験であっても、個々の研究ごとの様々な異質性（性別や年齢の割合の相違、診断基準の相違等）が混ざり合い、信頼性に乏しい結果を得る欠点も持ち合わせていた。これが観察研究のメタアナリシスとなると、交絡因子の調整が個々のコホートにより異なり、統合して大規模な対象数になったとしても、信頼性に劣る弱点があった。この問題を克服したのが、Petoら<sup>25)</sup>の世界で最初の大規模な個人データに基づくメタアナリシス Prospective Studies Collaboration (PSC)であった。これは、公表された結果ではなく、その元となった個々のデータをコホートごとに収集し、交絡因子を調整して統合するメタアナリシスの方法であった。PSC<sup>25)</sup>は世界から61のコホートを集め、130万人年にも及ぶ追跡対象者を得て、性、年齢別、疾病別の詳細なリスク因子と疾病との関係を、個人データを元に交絡因子を調整して検討した。この画期的な研究方法は、MacMahon、Woodwardらにより、アジア・太平洋のコホートを集めた研究、Asia Pacific Cohort Studies Collaboration (APCSC)<sup>26)</sup>として実施され、PSC同様に、詳細な検討成果が発表され続けている。

Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study (JALS)は<sup>27)</sup>、動脈硬化性疾患の発症要因に関するコホート研究として2000年代に立ち上がった、標準化された調査に基づく国内最大の発症をエンドポイントとするコホート共同研究である。JALSそのものは2002年からの研究であるが、JALSに参加している研究者から古くからのコホート研究のデータを収集して、PSCやAPCSCで実施されたような、個人のデータを元にしたメタアナリシスがJALS-ECC研究<sup>28)</sup>としてわが国で初めて実施された。その後、厚生労働省の研究としても既存のコホート研究を統合するメタアナリシス 研究 Evidence for Cardio-

vascular Prevention from Observational Cohorts in Japan (EPOCH-JAPAN)<sup>29)</sup>が実施され、今日に及んでいる。

### V. なぜわが国に脳卒中が多発したか

わが国の脳卒中死亡率の推移は、国民の血圧値の推移と軌を一にしている。血圧と脳卒中発症・死亡との因果関係は確立しているため、このエコロジカルな知見は、コホート研究や臨床試験の知見と矛盾がない<sup>1-3)</sup>。また、過去における国民の高血圧の頻度や水準から考えると、わが国に高血圧が多発した要因が、脳卒中が多発した主因であると言える。佐々木らは、1950年代から食塩と脳卒中多発の関係を指摘していたが<sup>30)</sup>、時を経て揺るぎないものとなった。INTERSALT<sup>22)</sup>やDASH-Sodium試験<sup>23)</sup>により、1gの食塩摂取量の減少により、収縮期血圧は集団として1mmHg低下するが、これにより3%の脳卒中低下が生じると推測されている<sup>31)</sup>。2mmHgの低下で脳卒中は約6%減少する(図7)。逆にいえば、過去の東北地方の食塩摂取量は現在の2、3倍、一人当たり1日20-30g程度あったと推測され(表2)、血圧値の平均的な値として10-20mmHg低下した

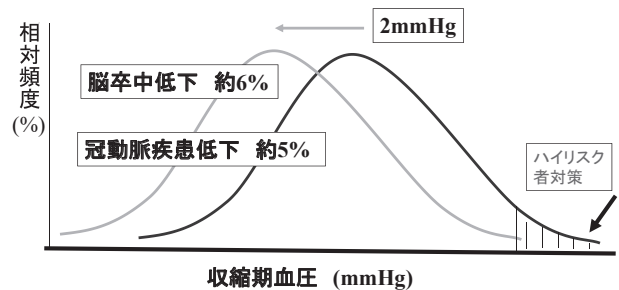


図7 国民の収縮期血圧2mmHg低下の循環器疾患予防効果、集団全体への対策として

表2 1950年代の東北地方住民の食塩摂取量、24時間蓄尿による成績

調査年	集団	性別	調査数	食塩 (g/day)	調査者
1950	農民	男性	7	29	福田
1951、52	都市部住民と農民	男性	89	27.6	福田
		女性	204	25.2	
1953	農民	男性	65	27.3	高松
1954	農民	男性	56	25.6	高松
1956	農民	男性	16	23.1	三橋
		女性	19	19.9	

資料：児島三郎：循環器疾患の変貌（小町喜男編、保健同人社、より）  
改変

と推測できる。これは、実際に生じた血圧値の低下傾向と近似している。したがって、わが国における脳卒中の多発は、食塩の過剰摂取による高血圧から生じていたと言えよう<sup>1-3)</sup>。さらに、喫煙率の低下は脳卒中発症を低下させる方向に大きく寄与したと言える<sup>1-3)</sup>。血清総コレステロール値の増加は、脳卒中発症に大きな影響を与えないことは、一部の粥状硬化による脳卒中を除き、脳卒中全体としては、血清総コレステロールは脳卒中発症リスクと関連しないことから理解できる<sup>1-3)</sup>。

## VI. なぜわが国の心筋梗塞発症率は欧米諸国より低いのか

脳卒中死亡率の低下にともない、心筋梗塞が増加すると懸念されたが、大きな変化なく今日に至っている<sup>1-3)</sup>。脂肪、特に飽和脂肪の摂取が増え、国民の血清総コレステロール値が増加したにも拘わらずなぜ心筋梗塞の発症は増えないのか、先進工業国のなかではフランスとともに低い位置にあるのか<sup>2)</sup>。この難問の鍵となるのが循環器疾患の危険因子の動向にある。

確かに、血清総コレステロール値は国民のすべての世代で増加したが、見逃されているのが、世代間のその推移である。現在の70歳代前後の高齢者の血清総コレステロール値は増加して 200 mg/dl 程度であるが、これを米国の同世代のそれと比較すると過去から現在における推移が正反対であることに気づく。即ち、米国の高齢者は現在 210 mg/dl 程度であるが、この世代の若い時代には 230 mg/dl と高く、現在に至るまで低下を続けた経緯がある<sup>2)</sup>。一方、1960年代の牛深、田主丸の住民の血清総コレステロール値が 160 mg/dl 前後であったように、わが国の現在の高齢者の血清コレステロール値は過去に低く年代を経るにしたがって増加し、現在の平均の 200 mg/dl に至ったのである。日米の高齢者の血清総コレステロール値が近似するようになったといっても、その過去における値は全く異なっていた(図8)。したがって、日米で血清総コレステロール値が僅差になっても、同じように心筋梗塞が発症するリスク状態ではない<sup>1-3)</sup>。さらに、三大危険因子のうち、増加したのは血清総コレステロール値のみであり、高血圧の減少や喫煙率の低下は心筋梗塞罹患

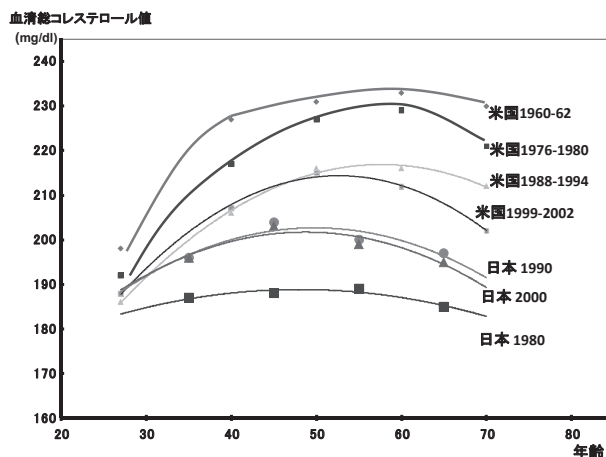


図8 血清総コレステロール値の日米国民の推移、男性  
資料：文献2、Ueshima H. JAT 2007 より改変

リスクを減らしており、コレステロールの増加によるリスクの増加を抑えていると解することができる<sup>1-3)</sup>。

## VII. 今後のわが国の循環器疾患対策の視点とその展望

わが国の脳卒中死亡率や発症率は1990年以降、それまでの低下傾向が鈍化し、むしろその減少が停滞している。これは、国民の血圧値の低下の鈍化にも表れている<sup>1-3)</sup>。

循環器疾患の主たる危険因子は高血圧、喫煙、脂質異常症、糖尿病であるが、喫煙率は曲がりなりにも低下し、脂質異常症も薬物による治療とも相まって、血清総コレステロール値の上昇は抑制されている<sup>1-3)</sup>。脂肪の摂取量の増加も頭打ちとなっている。循環器疾患に対する人口寄与危険割合がもっとも高いのは高血圧である<sup>31)</sup>。したがって、国民に最も大きな影響を与えるのは血圧値である。いかに国民全体の血圧値を下げるか、高血圧の頻度を低下させるかある。WHOも世界の循環器疾患の克服のために、世界の人々の食塩摂取量を1日5g未満にしようと呼びかけている<sup>32)</sup>。しかし、わが国では、その実現にはほど遠い状態にある。減塩していると回答した人の実際の減塩の程度はそうでない人に比して1g程度である<sup>33)</sup>。この限界を乗り越えるには、改めて、Roseの提唱する population strategy と high risk strategy<sup>15)</sup>を組み合わせた減塩への取り組みが必要である。

わが国に起こった1950年代以降の初期の塩分摂



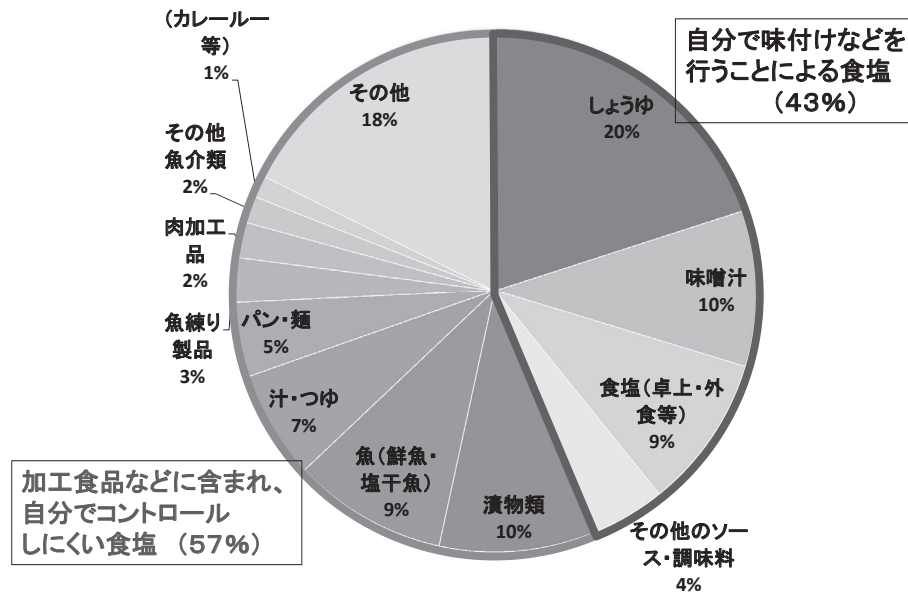


図9 見えやすい塩と、食品に隠された塩  
(INTERMAP 日本の結果から作成)  
資料：三浦克之作成

取量の大きな減少は、冷蔵庫の普及と新鮮な食品の流通機構の改善によるところが大きいと思われる。しかし、一方では調味料や加工食品からの塩分摂取量の割合が増え、調味料からの食塩摂取量だけで40%を超えている<sup>34)</sup>(図9)。この現状を鑑みれば、いかに加工食品からの食塩摂取量を減らすかが大きな課題といえる。そして、個人の減塩を容易にするための有効な手立てを開発してゆく必要がある。

もう一度、古くて新しい減塩の課題に、予防に関心のある皆さんが取り組まれることを願ってやまない。

## VIII. おわりに

本稿は2016年に行った日本循環器病予防学会での講演をもとに作成した。紙面や時間の制約から、重要と思われるすべての項目や研究に触れることは出来なかったが、お許しを願いたい。また、過去に自分自身がかかわってきたことに記述が向いてゆくことも避けられなかった。そのような限界はあっても、本稿が循環器疾患の予防に係わる皆さんの今後の活動に少しでも役立てば幸である。

## 文 献

- 1) 上島弘嗣編著. NIPPON DATA からみた循環器疾患のエビデンス, 東京: 日本医事新報社, 2008.
- 2) Ueshima H. Explanation for the Japanese paradox: prevention of increase in coronary heart disease and reduction in stroke. *J Atheroscler Thromb* 2007; 14: 278-286.
- 3) Ueshima H, Sekikawa A, Miura K, et al. Cardiovascular disease and risk factors in Asia: a selected review. *Circulation* 2008; 118: 2702-2709.
- 4) Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Amouyel P, et al. Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA Project. Registration procedures, event rates, and case-fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents. *Circulation* 1994; 90: 583-612.
- 5) Heart Attack Prevention: a history of cardiovascular epidemiology (<http://www.epi.umn.edu/cvdepi/history-overview/>) (2016年10月31日)
- 6) Lichtenstein MJ, Shipley MJ, Rose G. Systolic and diastolic blood pressure as predictors of coronary heart disease mortality in the Whitehall study. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985; 291: 243-245.
- 7) 清原 裕. 第28回日本心臓財団予防賞受賞業績概要報告 半世紀にわたる循環器疾患の疫学調査——久山町研究. *日循予防誌*, 2014; 49: 46-59.
- 8) Keys A. Coronary heart disease in seven countries. IVII. The diet. *Circulation* 1970; 41 (4 Suppl):

- 1162-183.
- 9) Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity and hypertension: results in patients with diastolic pressures averaging 115 through 129 millimeters of mercury. *JAMA* 1967; 202: 1028-1034.
  - 10) Retracted: Valsartan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease (Jikei Heart Study): a randomised, open-label, blinded endpoint morbidity-mortality study. *Lancet* 2007; 369: 1431-1439.
  - 11) Retracted: Effects of valsartan on morbidity and mortality in uncontrolled hypertensive patients with high cardiovascular risks: KYOTO HEART Study. *Eur Heart J* 2009; 30: 2461-2469.
  - 12) Coronary Drug Project. Gallbladder disease as a side effect of drugs influencing lipid metabolism. Experience in the Coronary Drug Project. *N Engl J Med* 1977; 296: 1185-90.
  - 13) West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Influence of pravastatin and plasma lipids on clinical events in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). *Circulation* 1998; 97: 1440-1445.
  - 14) Nakamura H, Arakawa K, Itakura H, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 368: 1155-1163.
  - 15) Rose G. Sick individuals and sick populations. *Int J Epidemiol* 1985; 14: 32-38.
  - 16) Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Research Group. Five-year findings of the hypertension detection and follow-up program. I. Reduction in mortality of persons with high blood pressure, including mild hypertension. *JAMA* 1979; 242: 2562-2571.
  - 17) Grim RH Jr, Cohen JD, Smith WH, et al. Hypertension management in the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). Six-year intervention results for men in special intervention and usual care groups. *Arch Intern Med* 1985; 145: 1191-1199.
  - 18) Kronizer M, Rose G. WHO European Collaborative Trial of multifactorial prevention of coronary heart disease. *Prev Med* 1985; 14: 272-278.
  - 19) Nakamura M, Masui S, Oshima A, et al. Effects of stage-matched repeated individual counseling on smoking cessation: a randomized controlled trial for the High-risk Strategy by Lifestyle Modification (HISLIM) Study. *Environ Health Prev Med* 2004; 9: 152-160.
  - 20) Okamura T, Tanaka T, Babazono A, et al. The high-risk and population strategy for occupational health promotion (HIPOP-OHP) study: study design and cardiovascular risk factors at the baseline survey. *J Hum Hypertens* 2004; 18: 475-485.
  - 21) Dahl LK. Possible role of salt intake in the development of essential hypertension. *Int J Epidemiol* 2005; 34: 967-972. (Reprints and Reflections)
  - 22) INTERSALT Cooperative Research Group: INTERSALT: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24-hour urinary sodium and potassium excretion. *BMJ* 1988; 297: 319-328.
  - 23) Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, et al. DASH-Sodium Collaborative Research Group. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. *N Engl J Med* 2001; 344: 3-10.
  - 24) Stamler J, Elliott P, Dennis B, et al. INTERMAP: background, aims, design, methods, and descriptive statistics (nondietary). *J Hum Hypertension* 2003; 17: 591-608.
  - 25) Prospective Studies Collaboration. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55000 vascular deaths. *Lancet* 2007; 370: 1829-39.
  - 26) Zhang XH, MacMahon S, Rodgers A, Neal B. Determinants of cardiovascular disease in the Asia Pacific region: protocol for a collaborative overview of cohort studies. *CVD Prevention* 1999; 4: 1-9.

- 27) Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study. (<http://jals.gr.jp/>) (2016年10月31日)
  - 28) Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study (JALS) Group. Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study-Existing Cohorts Combine (JALS-ECC) rationale, design, and population characteristics. *Circ J* 2008; 72: 1563-1568.
  - 29) Murakami Y, Hozawa A, Okamura T, et al. Evidence for Cardiovascular Prevention From Observational Cohorts in Japan Research Group (EPOCH-JAPAN). Relation of blood pressure and all-cause mortality in 180,000 Japanese participants: pooled analysis of 13 cohort studies. *Hypertension* 2008; 51: 1483-1491.
  - 30) Takahashi E, Sasaki N, Takeda J, et al. The geographic distribution of cerebral hemorrhage and hypertension in Japan. *Hum Biol* 1957; 29: 139-166.
  - 31) 健康日本21, 循環器疾患. ([http://www1.mhlw.go.jp/topics/kenko21\\_11/pdf/b8.pdf](http://www1.mhlw.go.jp/topics/kenko21_11/pdf/b8.pdf)) (2016年10月31日)
  - 32) WHO. Salt reduction. (<http://www.who.int/media-centre/factsheets/fs393/en/>) (2016年10月31日)
  - 33) Okuda N, Stamler J, Brown IJ, et al. INTERMAP Research Group. Individual efforts to reduce salt intake in China, Japan, UK, USA: what did people achieve? The INTERMAP Population Study. *J Hypertens* 2014; 32: 2385-2392.
  - 34) Okuda N, Okayama A, Miura K, et al. Food sources of dietary sodium in the Japanese adult population: the international study of macro-/micronutrients and blood pressure (INTERMAP). *Eur J Nutr* 2016 (in press)
-