

総説（循環器病予防総説シリーズ2）

「疫学・要因・対策」シリーズ

要因シリーズ1

わが国の循環器疾患の危険因子「脳卒中」

秦 淳*¹ 二宮利治*¹

I. はじめに

脳卒中はわが国の死因の第4位であり、また死に至らずとも日常生活動作や認知機能に後遺症をもたらすことが少なくないため、その予防は医学的にも社会的にも重要な課題である。そのためには、脳卒中の危険因子に対する理解が欠かせない。

そこで本稿では、わが国における疫学調査の成績を中心に、日本人地域住民における脳卒中の罹患率

とその主な危険因子の時代的变化を明らかにするとともに、これらの危険因子が脳卒中の発症に及ぼす影響について検討する。

II. 脳卒中とその危険因子の時代的推移

1. 脳卒中死亡率・罹患率の時代的推移

主要国の死因統計に基づいた脳卒中死亡率（年齢調整）の時代的推移を図1に示す¹⁾。1960年代におけるわが国の脳卒中死亡率は世界で最も高かった

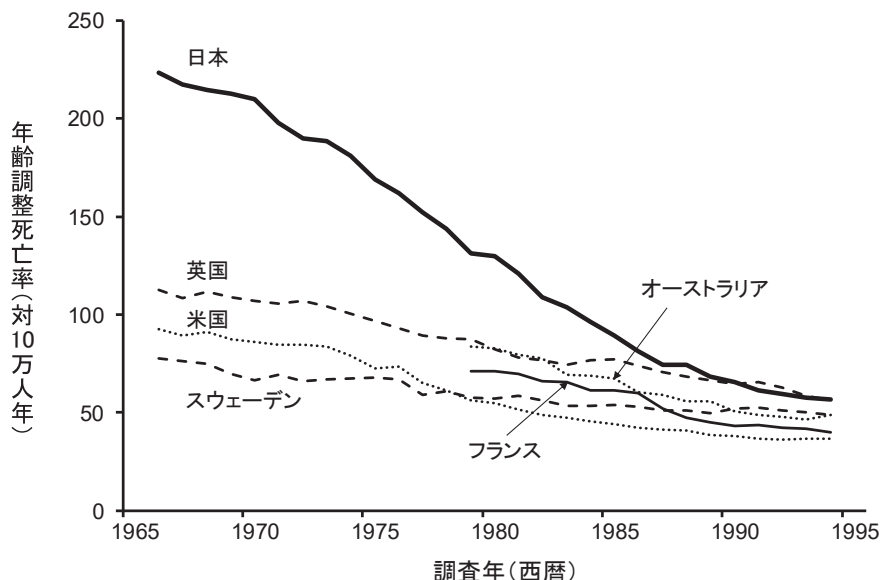


図1 脳卒中死亡率の時代的推移
世界6ヶ国の死因統計、WHO世界標準人口による年齢調整。
(文献1より引用)

*¹ 九州大学大学院医学研究院衛生・公衆衛生学分野
(〒812-8582 福岡市東区馬出3-1-1)
受付日 2017年3月21日・受理日 2017年4月24日

表1 脳卒中の病型別罹患率の時代的推移

久山町研究、40歳以上男女、各7年追跡、年齢調整

	1961~1968年 (1960年代)	1974~1981年 (1970年代)	1983~1990年 (1980年代)	1993~2000年 (1990年代)	2002~2009年 (2000年代)	傾向性 P
男性						
対象者数 (人)	705	855	1,048	747	1,305	
罹患率 (対1,000人年)						
全脳卒中	14.34	6.99	5.45	4.38	4.22	<0.001
脳梗塞	9.50	5.61	4.33	2.51	2.70	<0.001
脳出血	3.75	1.38	1.00	0.58	1.04	<0.001
くも膜下出血	0.70	0.00	0.12	1.29	0.41	0.87
女性						
対象者数 (人)	913	1,183	1,411	1,236	1,803	
罹患率 (対1,000人年)						
全脳卒中	7.19	4.07	4.29	3.76	2.12	<0.001
脳梗塞	5.31	2.87	2.99	2.75	1.45	<0.001
脳出血	0.78	0.48	0.69	0.64	0.35	0.40
くも膜下出血	0.84	0.72	0.60	0.37	0.32	0.05

(文献2より引用して作成)

が、その後急速に低下し、1990年代には欧米諸国と肩を並べるほどになった。脳卒中死亡率が大きく低下した理由として、脳卒中罹患率の減少と脳卒中発症後の生命予後の改善の2つの要素が考えられる。

わが国の地域住民における脳卒中罹患率の時代的推移を検討した疫学研究は少ないが、福岡県久山町の地域住民を対象とした生活習慣病の疫学調査（久山町研究）において検討されている（表1）²⁾。この研究では、久山町の時代の異なる5集団をそれぞれ7年追跡し、1960年代から2000年代までの地域住民における脳卒中罹患率の推移を検討した。その結果、脳卒中全体の罹患率（年齢調整、対1,000人年）は、男性では1960年代の14.34から1970年代の6.99にかけて約半分に低下したものの、その後は低下の程度が鈍化し、2000年代では4.22となった。同様に、女性の脳卒中罹患率は1960年代の7.19から1970年代の4.07にかけて大幅に低下し、その後は緩やかに低下した。脳卒中を病型別にみると、男女ともに脳梗塞罹患率は全脳卒中罹患率と同様のパターンを示した。つまり、1960年代から1970年代にかけて脳梗塞罹患率は大きく低下したが、近年では低下の程度が鈍化した。男性の脳出血罹患率は1960年代から1970年代にかけて大きく低下したが、女性の脳出血罹患率には明らかな変化は認められなかった。このようにわが国の地域住民における脳卒中罹患率は時代ともに減少していた。なお、わが国は地域によっ

て自然環境や食生活などの生活習慣が大きく異なり、実際に脳卒中罹患率は都市部と地方部で差があることが知られていることから³⁾、全国的な疫学調査による検証が待たれる。

2. 脳卒中危険因子の有病率の時代的推移

脳卒中罹患率が時代とともに減少した背景には、その危険因子にも時代的な変化があったものと想定される。そこで、主な脳卒中の危険因子の有病率の時代的推移を検討した疫学調査の成績を紹介する。

1) 高血圧

高血圧は脳卒中の最大の危険因子といわれている。そこで、循環器疾患基礎調査およびNIPPON-DATA研究の成績を用いて、30~79歳の男女における高血圧の有病率、治療率、管理率の時代的推移を年齢階級別に検討した（表2）⁴⁾。その結果、1980年から2010年にかけて、男性では30歳代と40歳代で、女性では全ての年齢階級で、高血圧の有病率は低下傾向を示した。一方で、50歳以上の男性の有病率は横ばいか、やや増加傾向であった。その間に、高血圧者のうち降圧薬を服用している者の割合（治療率）は男女ともに50歳以上の全ての年齢階級で増加し、その結果、高血圧治療者に占める血圧140/90 mmHg未満を達成している者の割合（管理率）も上昇した。

同様の成績は久山町研究の成績でも認められる。久山町の40歳以上の健診受診者における年齢調整後

表2 高血圧の有病率・治療率・管理率の時代的推移

循環器疾患基礎調査および NIPPONDATA 研究、30~79歳男女

	男 性				女 性			
	1980年	1990年	2000年	2010年	1980年	1990年	2000年	2010年
高血圧有病率 (%)								
30~39歳	25.4	21.7	23.7	20.0	11.0	9.6	7.4	5.6
40~49歳	45.7	38.9	36.4	29.9	31.6	29.2	19.4	12.6
50~59歳	58.2	56.1	54.9	63.2	52.5	50.5	45.5	38.4
60~69歳	71.6	66.3	67.4	65.6	68.3	67.1	64.2	62.3
70~79歳	79.3	75.6	74.9	80.8	78.1	77.8	75.3	71.2
高血圧治療率 (%)								
50~59歳	18.3	27.1	33.2	43.4	26.1	33.1	34.3	31.2
60~69歳	31.4	35.1	42.2	51.6	36.7	44.8	45.3	50.6
70~79歳	38.2	44.1	53.5	64.6	44.5	51.8	62.0	68.8
高血圧管理率 (%)								
50~59歳	9.0	22.5	19.8	32.1	14.1	21.5	27.8	44.1
60~69歳	9.7	14.7	23.4	29.9	13.4	19.5	25.1	40.9
70~79歳	10.5	16.9	15.2	33.3	12.7	19.2	21.6	40.5

1980年、1990年、2000年は循環器疾患基礎調査、2010年は NIPPONDATA 2010 による調査。

高血圧有病率：対象者に占める高血圧者（血圧 140/90 mmHg 以上または降圧薬服用）の割合。

高血圧治療率：高血圧者のなかで降圧薬を服用している者の割合。

高血圧管理率：降圧薬を服用している者のなかで血圧<140/90 mmHg の者の割合。

(文献4より引用して作成)

表3 脳卒中危険因子の有病率・平均値の時代的推移

久山町研究、40歳以上男女、年齢調整

	1961年	1974年	1983年	1993年	2002年	傾向性 P
男性						
対象者数 (人)	705	855	1,048	747	1,305	
高血圧 (%)	38.4	43.1	47.7	43.7	41.3	0.71
全対象者のうち降圧薬服用 (%)	2.0	8.4	10.9	14.7	17.5	<0.001
高血圧者の収縮期血圧 (mmHg)	161	157	152	152	148	<0.001
高血圧者の拡張期血圧 (mmHg)	91	90	92	88	89	0.01
高コレステロール血症 (%)	2.8	12.2	23.0	25.2	22.2	<0.001
肥満 (%)	7.0	11.6	20.2	26.7	29.2	<0.001
女性						
対象者数 (人)	913	1,183	1,411	1,236	1,803	
高血圧 (%)	35.9	40.1	41.2	34.6	30.8	<0.001
全対象者のうち降圧薬服用 (%)	2.1	7.4	11.5	15.2	16.2	<0.001
高血圧者の収縮期血圧 (mmHg)	163	161	155	155	149	<0.001
高血圧者の拡張期血圧 (mmHg)	88	87	87	84	86	<0.001
高コレステロール血症 (%)	6.6	19.9	33.5	35.7	35.3	<0.001
肥満 (%)	12.9	21.5	23.5	26.2	23.8	<0.001

高血圧：血圧 140/90 mmHg 以上または降圧薬服用。

高コレステロール血症：総コレステロール 220 mg/dL 以上（脂質降下薬の使用の有無は考慮しない）。

肥満：body mass index 25 kg/m² 以上。

(文献2より引用して作成)

の高血圧有病率は、1961年から2002年にかけて、男性では40%前後で有意な変化はなく、女性では35.9%から30.8%へとやや減少した(表3)²⁾。一方、集団全体に占める降圧薬服用者の割合は時代とともに増加し、その結果、高血圧者における収縮期血圧の平均値は大幅に低下した。このように、わが

国では降圧薬治療の普及に伴い血圧管理が向上しており、このことが脳卒中罹患率や死亡率を大きく低下させた最大の理由と考えられる。同様の成績は、国内の他の疫学調査(秋田・大阪研究³⁾など)でも報告されている

一方、前述の NIPPONDATA 研究の成績による

と、2010年の時点においても高血圧治療者のうち血圧を140/90 mmHg未満に管理されている人の割合は男性約3割、女性約4割にとどまっていた⁴⁾。また、久山町研究の成績でも、2002年の健診受診者の高血圧者における収縮期血圧の平均値は148~149 mmHgと高めであった²⁾。このように、わが国における高血圧者の血圧管理は大幅に改善はしているが、未だ十分ではないといえる。

2) 糖尿病

20歳以上の国民を対象とした国民健康・栄養調査では1997年、2002年、2007年、2012年の4時点において、糖尿病が強く疑われる者（HbA1cがNGSP値で6.5%以上または糖尿病治療歴のある者）の割合を比較している⁵⁾。その結果、糖尿病が強く疑われる者の割合は男性では9.9%、12.8%、15.3%、15.2%の順で、1997年から2007年にかけて増加した後は横ばいである。一方、女性では7.1%、6.5%、7.3%、8.7%の順で大きな増加はみられなかった。しかし、糖尿病をHbA1cと病歴のみで正確に診断することは困難であり、この調査ではHbA1cが上昇しない軽症の糖尿病は評価できない。また、HbA1cでは空腹時血糖異常（IFG）、耐糖能異常（IGT）といった境界型糖尿病を評価することは出来ない。

そこで、久山町ではこれらの糖代謝異常を正確に評価するために、1988年と2002年の循環器健診にお

いて40~79歳の受診者のほぼ全員に75g経口糖負荷試験（OGTT）を実施し、IFG、IGT、糖尿病の有病率を算出した（図2）⁶⁾。その結果、糖尿病の粗有病率は、1988年では男性15.3%、女性10.1%であったが、2002年ではそれぞれ24.0%、13.4%と特に男性で顕著に増加した。同様に、IFG、IGTの有病率もそれぞれ増加しており、最近のこの年齢層の集団では男性の約6割、女性の約4割が糖尿病またはその予備群となっていることがうかがえる。

3) 高コレステロール血症

国民健康・栄養調査の成績によると、20歳以上における総コレステロール（TC）240 mg/dL以上の者（脂質降下薬服用者を含む）の割合は、2003年（男性11.5%、女性16.9%）から2015年（男性9.8%、女性17.8%）にかけて大きな変化はなかった⁷⁾。一方、40歳以上の久山町住民における高コレステロール血症（TC 220 mg/dL以上、脂質降下薬の使用の有無を考慮しない）の有病率は、男女ともに1961年（男性2.8%、女性6.6%）から1983年（男性23.0%、女性33.5%）にかけて大きく増加したが、その後は男女ともに横ばいに推移した（表3）²⁾。つまり、わが国では主に1960年代から1980年代にかけての食生活の欧米化や運動不足の蔓延により、その時期に高コレステロール血症の有病率が大きく増加したと考えられる。

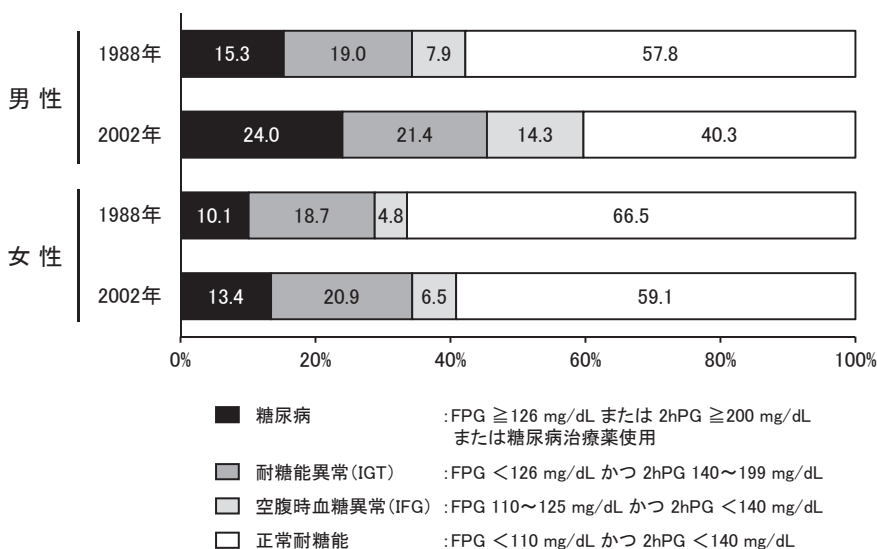


図2 耐糖能レベル別に見た糖代謝異常の有病率の時代的推移
 久山町研究、40~79歳男女
 FPG：空腹時血糖値、2hPG：糖負荷後2時間血糖値
 (文献6より引用して作成)

4) 肥満

国民健康・栄養調査の結果、body mass index (BMI) 25 kg/m² 以上の肥満者の割合は、1980年の調査で男性17.8%、女性20.7%、2015年の調査で男性29.5%、女性19.2%で、この35年間に明らかに男性では肥満者が増加した⁷⁾。また、40歳以上の久山町住民における肥満者の割合は、男性では1961年から2002年まで一貫して増加し、女性では1961年から1983年にかけて増加した後は横ばいになっている(表3)²⁾。つまり、1960年代から1980年代にかけて男女ともに肥満が増加したが、最近では女性の肥満が増えなくなっており、男性と比べて女性では体格変化に対する意識が高いことを反映した結果かもしれない。

Ⅲ. 危険因子と脳卒中発症の関連

1. 高血圧と前高血圧症

高血圧が脳卒中の最大の危険因子であることはよく知られているが、高血圧に至らない比較的低レベルの血圧上昇(前高血圧症)であっても脳卒中など心血管病発症のリスクを高めるといった報告が散見されるようになり注目を集めている。

全国各地9ヶ所の保健所管内の地域住民を対象としたJPHC研究では、1990年から1994年にかけてベースライン調査が行われた心血管病と悪性腫瘍の既往のない40~69歳の男女33,372名を11年間追跡し、血圧レベルと脳卒中発症との関連を報告

した⁸⁾。血圧レベルは高血圧治療ガイドライン(日本高血圧学会)の定義に基づき、非高血圧者は至適血圧群(血圧120/80 mmHg未満)、正常血圧群(120~129/80~84 mmHg)、正常高値血圧群(130~139/85~89 mmHg)に、高血圧者はI度(140~159/90~99 mmHg)、II度(160~179/100~109 mmHg)、III度(180/110 mmHg以上)に分類し、至適血圧群を基準とした脳卒中発症のハザード比を算出した(図3)。他の危険因子の影響を調整した多変量解析の結果、男女とも血圧レベルの上昇に伴い脳卒中の発症リスクは直線的に上昇し、至適血圧群と比べて正常血圧のレベルから有意差を認め

た。血圧レベルと脳卒中発症リスクの直線的な正の関連は、久山町研究⁹⁾、国内の複数のコホート研究を統合したJALS研究¹⁰⁾でも同様にみられ、高血圧に至らない比較的低レベルの血圧上昇(正常血圧、正常高値血圧)であっても、脳卒中の発症リスクを有意に高めることが明らかとなった。非高血圧者は降圧療法の適応とならないため、食塩制限などの食事療法、運動療法、禁煙、節酒などの生活習慣の是正により血圧レベルをできるだけ低く維持することが、将来の脳卒中の発症予防に有用と考えられる。

2. 糖尿病・糖代謝異常

糖尿病は脳梗塞発症の確立した危険因子であるが、その前段階である境界型糖尿病(IFG, IGT)と脳梗塞発症との関連については一定の見解は得ら

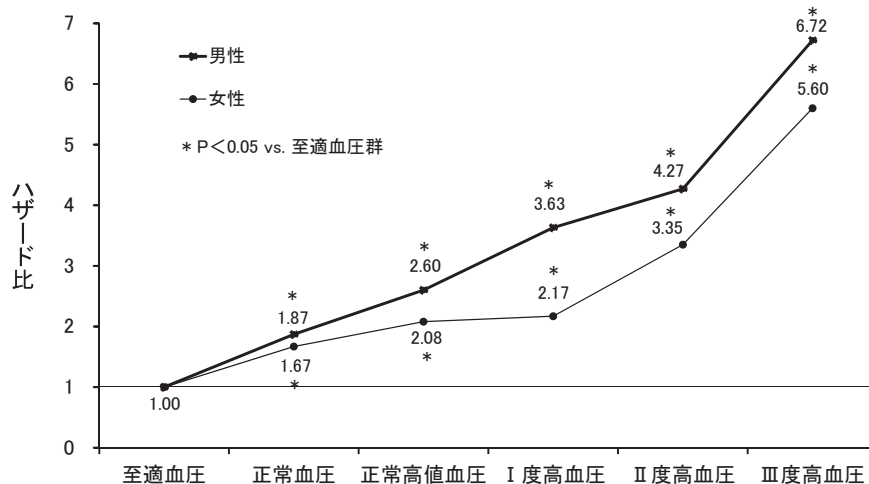


図3 血圧レベルと脳卒中発症の関連

JPHC研究、40~69歳男女、33,372名、11年追跡、多変量調整
調整因子：年齢、BMI、喫煙、飲酒、降圧薬、糖尿病、総コレステロール、調査地域。
(文献8より引用して作成)

れていない。例えば、75g-OGTTを含むベースライン調査に参加した山形県舟形町の地域住民を対象としたコホート研究では、IGTは糖尿病とともに脳梗塞発症と有意に関連したが、IFGは脳梗塞発症の危険因子ではなかった¹¹⁾。一方、同じく75g-OGTTを用いた久山町研究では、糖尿病は脳梗塞発症の有意な危険因子であったが、IFGとIGTは脳梗塞発症と明らかな関連がなかった¹²⁾。JPHC研究においても、糖尿病は脳梗塞発症と有意に関連したが、境界型糖尿病は脳梗塞の有意な危険因子ではなかった¹³⁾。このように、境界型糖尿病が脳梗塞発症に与える影響が研究によって異なる原因は不明であるが、境界型糖尿病は糖尿病と比べると動脈硬化に及ぼす影響が小さいものの、高血圧、脂質異常症、肥満などの他の危険因子を合併することが少なくないため、集団における背景因子の違いや多変量解析における交絡因子の扱いなど研究方法の違いの影響を受けやすいのかもしれない。

ところで、HbA1cは空腹時採血や糖負荷を必要としない簡便な検査であり、過去1～2ヶ月の血糖コントロールの指標として知られている。そこで、久山町研究では2002年の健診を受診した心血管病の既往のない40～79歳の住民2,851人を7年間追跡した成績を用いて、HbA1cの脳卒中発症の危険因子としての有用性を検討した(図4)¹⁴⁾。対象者のう

ち、糖尿病治療薬非使用者についてはHbA1cレベル(NGSP値)で5.0%以下、5.1～5.4%、5.5～6.4%、6.5%以上の4群に分類し、これに糖尿病治療薬使用者を加えた5群で脳梗塞と出血性脳卒中の発症リスクを比較した。HbA1cレベルが高くなるにしたがって脳梗塞の発症リスクは直線的に上昇し、HbA1c 5.0%以下の群を基準にすると、HbA1c 5.5～6.4%、6.5%以上の群と糖尿病治療薬使用群において脳梗塞発症のリスクが有意に高かった。一方、HbA1cレベルと出血性脳卒中発症の間には有意な関連はなかった。つまり、糖尿病は脳梗塞発症の危険因子であるが、その発症リスクは糖尿病に至らない比較的低いHbA1cレベルから上昇することがうかがえる。

3. 高コレステロール血症

高コレステロール血症は虚血性心疾患の確立した危険因子であるが、脳卒中発症との関連について検討したわが国の疫学研究の結果は必ずしも一致していない。例えば、全国9地域の40～69歳の住民を対象としたJPHC研究ではTC高値が男性の脳梗塞発症の有意な危険因子であったが、女性では脳梗塞発症との間に明らかな関連がなく、男女ともにTCは脳出血やクモ膜下出血の危険因子ではなかった¹⁵⁾。一方、複数のコホート研究を統合したJALS研究ではTC高値は脳梗塞、脳出血、クモ膜下出血のいず

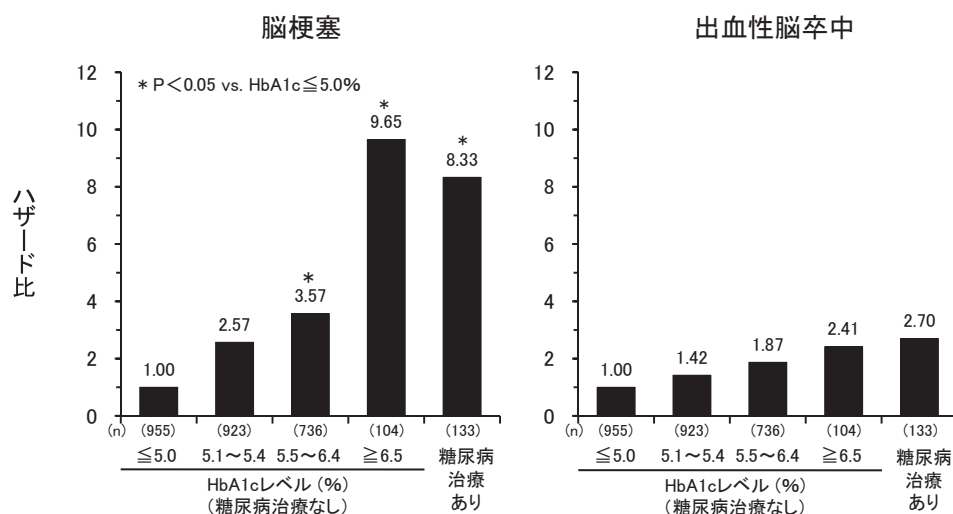


図4 HbA1cレベルと病型別脳卒中発症の関連

久山町研究、40～79歳男女、2,851名、2002～2009年、多変量調整
 調整因子：性、年齢、高血圧、総コレステロール、HDLコレステロール、BMI、心電図異常、喫煙、飲酒、運動習慣。
 HbA1cは国際標準値(NGSP)で表示。
 (文献14より引用して作成)

表4 Non-HDL コレステロールレベルと病型別脳卒中および虚血性心疾患発症の関連

久山町研究、40歳以上男女、2,452名、1983~2007年、多変量調整

	Non-HDL コレステロールレベル (mg/dL)				傾向性 P
	≤120 (n=601)	121~145 (n=620)	146~173 (n=623)	≥174 (n=608)	
脳梗塞	1.00 (基準)	0.83	0.84	1.05	0.68
ラクナ梗塞	1.00 (基準)	0.99	1.10	1.61	0.07
アテローム血栓性脳梗塞	1.00 (基準)	1.36	1.37	2.33*	0.04
心原性脳塞栓症	1.00 (基準)	0.52*	0.49*	0.29*	0.002
出血性脳卒中	1.00 (基準)	0.90	1.07	1.21	0.43
虚血性心疾患	1.00 (基準)	1.64	1.79*	1.96*	0.01

* P<0.05 vs. 基準群 (Non-HDL コレステロール≤120 mg/dL)。

調整因子：性、年齢、収縮期血圧、糖尿病、BMI、心電図異常、喫煙、飲酒、運動習慣。
(文献17より引用して作成)

れの病型とも明らかな関連がなかった¹⁶⁾。

近年、LDL コレステロールに加えてカイロミクロン、レムナント、VLDL といった動脈硬化惹起性のリポ蛋白を総合的に評価する指標として、non-HDL コレステロール (non-HDLC) (TC から HDL コレステロールを減じたもの) が注目されている。そこで、久山町研究では1983年に健診を受診した心血管病の既往のない40歳以上の住民2,452人を24年間追跡して、non-HDLC レベルと脳卒中および虚血性心疾患発症の関連を報告した (表4)¹⁷⁾。多変量解析の結果、non-HDLC レベルの上昇に伴い虚血性心疾患の発症リスクは直線的に高くなった。一方、同じ虚血性の心血管病であるにもかかわらず、脳梗塞の発症については non-HDLC レベルとの間に有意な関連がなかった。しかし、脳梗塞をタイプ別に分けて検討したところ、non-HDLC レベルの上昇とともにアテローム血栓性脳梗塞発症のリスクは有意に上昇し、120 mg/dL 以下の群と比べて 174 mg/dL 以上の群で有意差を認めた。ラクナ梗塞発症については有意ではないものの同様の傾向がみられた。一方、non-HDLC レベルと心原性脳塞栓症発症の間には負の関連を認め、つまり non-HDLC レベルが低くなるほど心原性脳塞栓症の発症リスクが高くなっていた。このように、non-HDLC レベルが脳梗塞発症に及ぼす影響はそのタイプによって異なるため、脳梗塞全体でみると有意な関連が得られなかったものと考えられる。なお、non-HDLC と出血性脳卒中発症の間には明らかな関連はなかった。

Non-HDLC は粥状硬化の発症や進展に関わるため

虚血性心疾患と同様にアテローム血栓性脳梗塞の発症の危険因子であることは容易に推察される。久山町研究と同様に、JPHC 研究においても TC 高値は男性におけるアテローム血栓性脳梗塞の発症リスクと有意に関連した¹⁵⁾。久山町研究で non-HDLC と心原性脳塞栓症との間に負の関連を認めた理由には明確ではないが、TC レベルの低下に伴い心房細動の発症リスクが上昇するとの報告¹⁸⁾ があり、つまりコレステロール低値と心原性脳塞栓症発症の間に心房細動が中間因子として介在している可能性がある。一方、JPHC 研究では TC レベルと心原性脳塞栓症発症との間に明らかな関連はみられず¹⁵⁾、久山町研究と結果が異なっていた。JPHC 研究の対象者には心房細動の好発年齢である70歳以上の高齢者が含まれていないことが結果の違いの一因かもしれない。コレステロール低値が心房細動や心原性脳塞栓症の真の危険因子であるのか、未知の因子が残余交絡として存在しているのかは明らかではなく、今後の課題である。

4. 肥満

全国のコホート研究を統合した JALS 研究では、40~89歳の男女38,515名を対象に、肥満の指標である BMI レベル別に脳梗塞と脳出血の発症リスクを報告した (表5)¹⁹⁾。年齢、喫煙、飲酒のみを調整したモデル1では男女とも BMI レベルの上昇とともに脳梗塞と脳出血の発症リスクは有意に上昇したが、収縮期血圧と TC を調整因子に加えたモデル2ではこれらの関連は減弱した。つまり、BMI 上昇が脳卒中発症におよぼす影響は血圧や TC の上昇を介

表5 BMIレベルと病型別脳卒中発症の関連

JALS 研究、40~89歳以上男女、38,515名、多変量調整

		BMIレベル (kg/m ²)					傾向性 P
		<21.0	21.0~22.9	23.0~24.9	25.0~27.4	≥27.5	
男性							
脳梗塞	モデル1	1.00 (基準)	1.23	1.41*	1.23	1.77*	0.007
	モデル2	1.00 (基準)	1.19	1.28	1.06	1.51	0.12
脳出血	モデル1	1.00 (基準)	1.47	1.10	1.54	2.51*	0.045
	モデル2	1.00 (基準)	1.41	0.97	1.26	1.92	0.26
女性							
脳梗塞	モデル1	1.00 (基準)	1.01	1.22	1.64*	1.56*	0.001
	モデル2	1.00 (基準)	0.96	1.11	1.41*	1.27	0.044
脳出血	モデル1	1.00 (基準)	0.88	1.02	1.43	1.98*	0.010
	モデル2	1.00 (基準)	0.81	0.89	1.15	1.44	0.15

* P<0.05 vs. 基準群 (BMI≤21.0 kg/m²)。
 モデル1：年齢、喫煙、飲酒を調整。
 モデル2：年齢、喫煙、飲酒、収縮期血圧、総コレステロールを調整。
 (文献19より引用して作成)

した間接的なものであることが示唆された。

BMIレベルと脳卒中発症の関連を検討したわが国の疫学研究の成績は一致していない。例えば、JPHC 研究では、女性の BMI 上昇は多変量調整後も脳梗塞、脳出血の有意な危険因子であったが、男性では BMI レベルとこれらの脳卒中発症の間に有意な関連がなかった²⁰⁾。一方、久山町研究では、男性でのみ BMI レベルの増加に伴い脳梗塞発症の多変量調整後のハザード比は有意に上昇したが、女性の脳梗塞、男女ともに出血性脳卒中の発症においては BMI レベルとの間に明らかな関連がなかった²¹⁾。

肥満は高血圧、糖尿病、脂質異常症などの危険因子と密接に関連することから、これらの危険因子を介在因子として脳卒中発症と関連している可能性がある。さらに、肥満者では脂肪組織から分泌される種々のサイトカインの異常によりインスリン抵抗性、炎症、血栓傾向が亢進し、その結果、脳梗塞など動脈硬化性疾患が引き起こされることが想定される。BMI と脳卒中発症の関連が研究によって異なっていた理由は不明であるが、対象者の背景因子の違いや交絡因子の制御など研究方法の違いが結果に影響した可能性がある。

5. メタボリックシンドローム

メタボリックシンドローム (MetS) は肥満、糖代謝異常、脂質異常、血圧異常のうち複数の危険因子が集積した状態で、個々の危険因子の影響を超えて動脈硬化性疾患の発症リスクを高める病態として

注目されている。この病態の背景にはインスリン抵抗性の存在があるといわれている。MetS が脳梗塞発症の危険因子であることは JPHC 研究²²⁾ などにおいて報告されているが、脳梗塞のタイプ別に MetS との関連を検討した報告はほとんどない。

そこで、久山町研究では1988年の健診を受診した心血管病の既往のない2,452名の住民を14年間追跡した成績を用いて、MetS が脳梗塞発症に及ぼす影響について報告した²³⁾。多変量調整の結果、MetS を有する者ではそうでないものと比べて、脳梗塞の発症リスクが男性では3.07倍、女性では2.21倍と有意に高かった。また、脳梗塞をタイプ別にみると、MetS はラクナ梗塞 (ハザード比1.94)、アテローム血栓性脳梗塞 (ハザード比2.55)、心原性脳塞栓症 (ハザード比3.94) のいずれのタイプの発症に対しても有意な危険因子となっていた。MetS は高血圧性の細動脈硬化や粥状硬化をもたらしてラクナ梗塞、アテローム血栓性脳梗塞の発症に関わっていると考えられている。さらに、MetS は凝固系の異常をもたらし血栓形成傾向を惹起するとともに、心房細動の危険因子ともいわれている²⁴⁾。その結果、MetS を有する者は心原性脳塞栓症の発症リスクが高まっている可能性がある。

6. 喫煙

JPHC 研究では、40~59歳の男性19,782名を11年追跡した成績を用いて、喫煙習慣が脳卒中発症に及ぼす影響を病型別に報告した (図5)²⁵⁾。その結果、

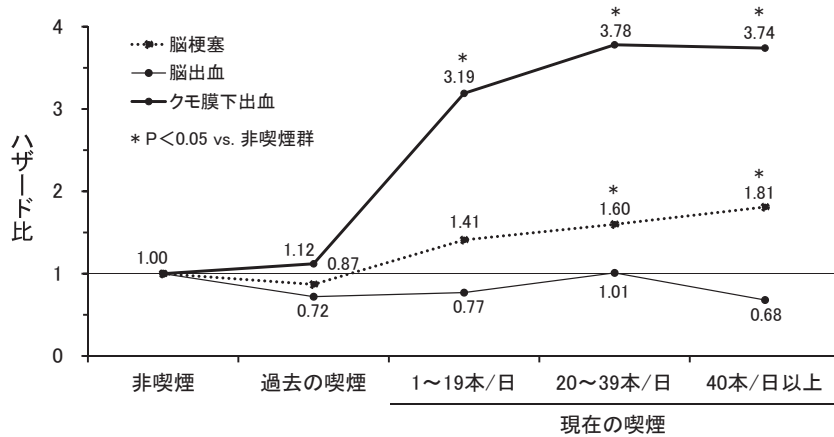


図5 喫煙レベルと病型別脳梗塞発症の関連
 JPHC 研究、40~59歳男性、19,782名、11年追跡、多変量調整
 調整因子：年齢、飲酒、BMI、糖尿病、学歴、運動、果物・野菜・魚の摂取、調査地域
 (文献25より引用して作成)

非喫煙者を基準とした現在の喫煙者におけるクモ膜下出血発症のハザード比（多変量調整）は、少量喫煙者（1日あたりのタバコ20本未満）で3.19、中等量喫煙者（20~39本）で3.78、多量喫煙者（40本以上）で3.74といずれも有意に高く、つまり喫煙は少量であってもクモ膜下出血の発症リスクを上昇させていた。また、脳梗塞発症のハザード比はそれぞれ1.41、1.60、1.81の順で、タバコの本数の増加に伴いリスクが上昇した。脳梗塞をタイプ別にみると、現在の喫煙はラクナ梗塞とアテローム血栓性脳梗塞の有意な危険因子であった。一方、喫煙と脳出血発症との間には明らかな関連はなかった。なお、過去の喫煙者ではいずれの病型の脳卒中の発症リスクとも明らかな関連はなかった。久山町研究でも同様

に、現在の喫煙は脳梗塞とクモ膜下出血の有意な危険因子であった²⁶⁾。

喫煙は血管内皮障害やLDLの酸化作用などを通じて粥状硬化を促進し脳梗塞の発症に関わると考えられている。また、血管壁の傷害により脳動脈瘤の発生や増大をもたらし、クモ膜下出血の発症リスクを上昇させる。過去の喫煙者では非喫煙者と脳卒中の発症リスクに明らかな差がみられないことから、喫煙が脳卒中発症におよぼす影響は可逆的であり、禁煙が脳卒中予防に有効であることが示唆される。

7. 飲酒

40~59歳の男性19,544名を11年追跡したJPHC研究における、週あたりのエタノール摂取量と脳卒中

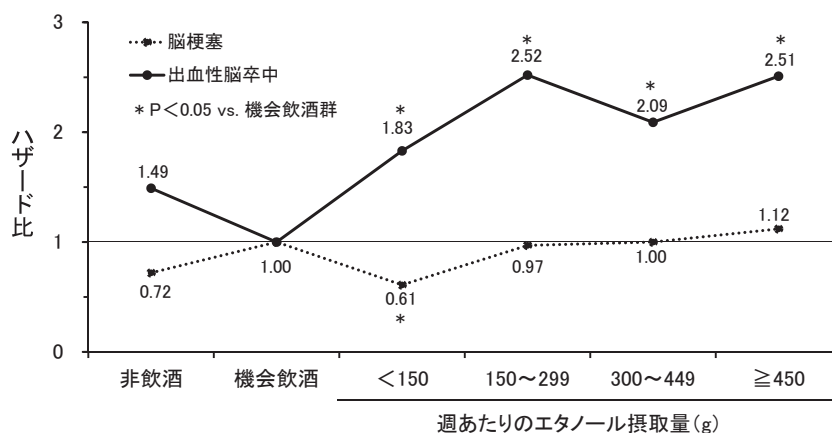


図6 飲酒レベルと病型別脳梗塞発症の関連
 JPHC 研究、40~59歳男性、19,544名、11年追跡、多変量調整
 調整因子：年齢、喫煙、BMI、糖尿病、学歴、運動、果物・野菜・魚の摂取、調査地域
 (文献27より引用して作成)

発症との関連を図6に示す²⁷⁾。その結果、エタノール摂取量の増加に伴い出血性脳卒中の発症リスクは直線的に増加した。一方、脳梗塞の発症に対しては、エタノール摂取量が週あたり150 g未満（日本酒換算で1日あたり1合未満に相当）の群で最も低いといったUカーブのパターンを示した。

久山町研究の成績²⁸⁾によると、高血圧者では脳梗塞の発症リスクは少量飲酒群（日本酒換算で1日あたり1.5合未満）で最も低く、この群と比べて多量飲酒群（1.5合以上）では有意に脳梗塞の発症リスクが高いといったJカーブ現象がみられた。また、高血圧者ではエタノール摂取量の増加に伴い脳出血の発症リスクが直線的に上昇し、非飲酒群と多量飲酒群の間で有意差を認めた。一方、非高血圧者ではエタノール摂取量とこれらの脳卒中発症との間に有意な関連はなかった。

以上の成績から、飲酒は用量依存的に脳出血の発症リスクを増加させるが、とくに、高血圧者では多量飲酒により脳出血の発症リスクが増強しやすいのかもしれない。飲酒は血液凝固系の抑制と線溶系の活性化による出血傾向をもたらすが、これに高血圧による細小動脈の脆弱性が組み合わさることで、飲酒レベルの増加に伴い脳出血のリスクが大幅に上昇する可能性がある。また多量飲酒は種々の代謝異常をもたらして動脈硬化を促進し脳梗塞のリスク上昇に関与していると考えられるが、適度の飲酒であればその抗血栓作用や脂質改善作用により脳梗塞発症に予防的にはたらくようである。

IV. おわりに

わが国を代表する疫学研究的成績を用いて、脳卒中とその危険因子の実態について概説した。わが国では、降圧治療の普及に伴い脳卒中罹患率が大きく低下したが、近年その低下傾向が鈍化していた。これには、食生活の欧米化や運動不足の蔓延に伴う糖尿病、高コレステロール血症、肥満といった代謝性疾患の増加により降圧療法による脳卒中予防効果を相殺した可能性が考えられる。今後の脳卒中対策においては、厳格な血圧管理と禁煙、節酒の普及を推進するとともに、増加している代謝性疾患への対策が求められる。

文 献

- 1) Chalmers J, Arima H, Hata J. Cost-effective reduction in stroke: lessons from the Japanese hypertension detection and control program. *J Hypertens* 2012; 30: 1706-1707.
- 2) Hata J, Ninomiya T, Hirakawa Y, et al. Secular trends in cardiovascular disease and its risk factors in Japanese: half-century data from the Hisayama Study (1961-2009). *Circulation* 2013; 128: 1198-1205.
- 3) 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.
- 4) Miura K, Nagai M, Ohkubo T. Epidemiology of Hypertension in Japan: where are we now? *Circ J* 2013; 77: 2226-2231.
- 5) 厚生労働省. 平成24年国民健康・栄養調査報告. URL: <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyou/h24-houkoku.html>
- 6) Mukai N, Doi Y, Ninomiya T, et al. Trends in the prevalence of type 2 diabetes and prediabetes in community-dwelling Japanese subjects: the Hisayama Study. *J Diabetes Investig* 2014; 5: 162-169.
- 7) 厚生労働省. 平成27年国民健康・栄養調査報告. URL: <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyou/h27-houkoku.html>
- 8) Ikeda A, Iso H, Yamagishi K, et al. Blood pressure and the risk of stroke, cardiovascular disease, and all-cause mortality among Japanese: the JPHC Study. *Am J Hypertens* 2009; 22: 273-280.
- 9) Fukuhara M, Arima H, Ninomiya T, et al. Impact of lower range of prehypertension on cardiovascular events in a general population: the Hisayama Study. *J Hypertens* 2012; 30: 893-900.
- 10) Asayama K, Ohkubo T, Yoshida S, et al. Stroke risk and antihypertensive drug treatment in the general population: the Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study. *J Hypertens* 2009; 27: 357-364.
- 11) Oizumi T, Daimon M, Jimbu Y, et al. Impaired glu-

- cose tolerance is a risk factor for stroke in a Japanese sample: the Funagata Study. *Metabolism* 2008; 57: 333-338.
- 12) Doi Y, Ninomiya T, Hata J, et al. Impact of glucose tolerance status on development of ischemic stroke and coronary heart disease in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Stroke* 2010; 41: 203-209.
 - 13) Cui R, Iso H, Yamagishi K, et al. Diabetes mellitus and risk of stroke and its subtypes among Japanese: the Japan Public Health Center Study. *Stroke* 2011; 42: 2611-2614.
 - 14) Ikeda F, Doi Y, Ninomiya T, et al. Haemoglobin A1c even within non-diabetic level is a predictor of cardiovascular disease in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Cardiovasc Diabetol* 2013; 12: 164.
 - 15) Cui R, Iso H, Yamagishi K, et al. High serum total cholesterol levels is a risk factor of ischemic stroke for general Japanese population: the JPHC Study. *Atherosclerosis* 2012; 221: 565-569.
 - 16) Tanabe N, Iso H, Okada K, et al. Serum total and non-high-density lipoprotein cholesterol and the risk prediction of cardiovascular events: the JALS-ECC. *Circ J* 2010; 74: 1346-1356.
 - 17) Imamura T, Doi Y, Ninomiya T, et al. Non-high-density lipoprotein cholesterol and the development of coronary heart disease and stroke subtypes in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Atherosclerosis* 2014; 233: 343-348.
 - 18) Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, et al. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation* 1997; 96: 2455-2461.
 - 19) Yatsuya H, Toyoshima H, Yamagishi K, et al. Body mass index and risk of stroke and myocardial infarction in a relatively lean population: meta-analysis of 16 Japanese cohorts using individual data. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010; 3: 498-505.
 - 20) Saito I, Iso H, Kokubo Y, et al. Body mass index, weight change and risk of stroke and stroke subtypes: the Japan Public Health Center-based Prospective (JPHC) Study. *Int J Obes* 2011; 35: 283-291.
 - 21) Yonemoto K, Doi Y, Hata J, et al. Body mass index and stroke incidence in a Japanese community: the Hisayama Study. *Hypertens Res* 2011; 34: 274-279.
 - 22) Noda H, Iso H, Saito I, et al. The impact of the metabolic syndrome and its components on the incidence of ischemic heart disease and stroke: the Japan Public Health Center-based Study. *Hypertens Res* 2009; 32: 289-298.
 - 23) Hata J, Doi Y, Ninomiya T, et al. The effect of metabolic syndrome defined by various criteria on the development of ischemic stroke subtypes in a general Japanese population. *Atherosclerosis* 2010; 210: 249-255.
 - 24) Watanabe H, Tanabe N, Watanabe T, et al. Metabolic syndrome and risk of development of atrial fibrillation: the Niigata Preventive Medicine Study. *Circulation* 2008; 117: 1255-1260.
 - 25) Mannami T, Iso H, Baba S, et al. Cigarette smoking and risk of stroke and its subtypes among middle-aged Japanese men and women: the JPHC Study Cohort I. *Stroke* 2004; 35: 1248-1253.
 - 26) Hata J, Doi Y, Ninomiya T, et al. Combined effects of smoking and hypercholesterolemia on the risk of stroke and coronary heart disease in Japanese: the Hisayama Study. *Cerebrovasc Dis* 2011; 31: 477-484.
 - 27) Iso H, Baba S, Mannami T, et al. Alcohol consumption and risk of stroke among middle-aged men: the JPHC Study Cohort I. *Stroke* 2004; 35: 1124-1129.
 - 28) Kiyohara Y, Kato I, Iwamoto H, et al. The impact of alcohol and hypertension on stroke incidence in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Stroke* 1995; 26: 368-372.
-