

## 脳梗塞の発症要因に関する疫学的研究

岡山大学医学部衛生学講座（指導：青山英康教授）

高 本 和 彦

（平成10年6月19日受理）

**Key words:** cerebral infarction, risk factors, case-control study

### 緒 言

急速な高齢社会の到来に向け、保健医療改革（health sector reform）が進行しつつある<sup>1)</sup>。したがって、これからは成人病あるいは老人病に対応可能な効果的な保健医療サービスを、高騰する医療費の適正化を図りながら効率的に提供することが課題になってくると考えられる。特に、成人病の発症に深く関わっている各人の生活習慣に着目して、生活習慣病としてとらえ直し、一次予防対策を中心とした老人保健事業の強化が求められている<sup>2)</sup>。

脳血管疾患は、1951年から30年間にわたり死因の第1位の座をしめ、1981年から1994年までは第3位に、1995年には再び第2位に位置するわが国の代表的な生活習慣病であり<sup>3)</sup>、近年いわゆる“寝たきり”の最大原因疾患となっていることから、死亡対策とQOL対策の両面で重視すべき疾患の一つとなっているが、そのための医療費は1994年1兆9千億円と総医療費の8.9%をしめ<sup>4)</sup>、このような直接診療に要する費用に加えて、危険要因となる疾病や合併症の治療及び介護やリハビリテーションに要する費用、疾病や死亡による労働損失の費用を含めれば、大きな社会的負担となっており、脳血管疾患の発症予防は、国民の健康を守るために重要な課題であるだけでなく、地域社会の活性化のためにも重要な社会的責務であると考えられる。

これまでの研究成果は、脳血管疾患の発生が農山村地域において高率であり、これらの地域における塩分の過剰摂取、米飯による高糖質摂取、動物性食品の摂取不足などの食習慣、肉体

労働、寒冷に対する暖房の不完備などの生活環境因子<sup>5)6)</sup>、肥満との関連が少ない収縮期血圧高位の高度高血圧<sup>7)</sup>及び低いレベルの血清総コレステロール<sup>8)</sup>などとの関連を指摘してきた。しかし、近年の、国民栄養調査<sup>9)</sup>及び循環器疾患基礎調査結果<sup>10)</sup>で指摘されているように、農山村地域においても、食生活の西洋化、身体活動の低下、肥満の増加、高脂血症、糖尿病の頻度増加などの生活環境諸因子の変化に伴い、既知の脳血管疾患発症危険因子の影響が変化していることが推測されるにもかかわらず、これを十分明らかにした研究報告は認められない。

このような観点から、科学的に実証された根拠に基づき対策を進めるという今日の保健医療のトレンド<sup>11)</sup>により、現在までに国内外の地域疫学研究により獲得された、検査値所見や喫煙・アルコール等嗜好品などの既知の発症危険因子についてのEvidence<sup>8)12)~19)</sup>を再評価し、確認しておくことが重要になってきたと考えられる。さらに、脳血管疾患については多くの要因が複雑に関与して発症する<sup>20)</sup>ことから、生活習慣との関連や疫学の残された課題といわれている精神的ストレスなどの心理社会要因<sup>21)</sup>との関連についても再検討することによって、地域集団全体のリスクコントロールという予防医学のストラテジー<sup>22)</sup>の目標を定める必要があると考えられる。

今回、都市化の進展が推定される農山村地域として岡山県の農山村地域を対象に設定し、脳梗塞の確定診断を得た症例について症例対照研究を行って、今日の農山村地域における脳梗塞の発症要因を明らかにしたいと考えた。

## 研究対象

1994年4月1日～1997年3月31日の期間に、岡山県北部農山村地域を所管する某保健所所管内で、岡山県脳卒中情報システム<sup>23)</sup>の医療機関から提出された登録票の臨床診断名が「脳梗塞」であったものを調査対象とした。このうち、40歳以上70歳未満の初発例で、かつ、老人保健法による基本健康診査を発症前に受診しており、検診資料が入手可能であった脳梗塞患者50名を症例とした。対照群は、老人保健法による基本健康診査対象者のうち、40歳以上70歳未満で、脳梗塞を発症していないものとした。健康診査対象者名簿から、50名の症例のそれぞれについて2名のコントロールを性別・年齢（2歳以内とし、可能な限り同一年齢とする）・検診受診日（受診日が1年以内）をマッチさせて、無作為に100名を選択し、対照とした。

## 研究方法

### 1) 面接法調査

調査内容は、食生活、飲酒、喫煙、運動習慣、労働状況などの生活習慣に関する項目に加えて、精神的ストレス（ストレッサー及びストレス反応）について調査することにした。

精神的ストレスのストレッサー尺度は、Lazarusら<sup>24)</sup>の Daily Hassles Scale をもとにした宗像<sup>25)</sup>の「日常苛立事尺度」を用いた。30項目からなり、各項目について、日頃イライラを感じているかどうかについて、「そうではない」、「まあそうである」、「大いにそうである」の3項目選択法で評定し、「大いにそうである」を1点としてスコア化し合計点を尺度得点とした。

ストレス反応尺度については、新名ら<sup>26)</sup>の心理的ストレス反応尺度（Psychological Stress Response Scale ; PSRS）を用いた。53項目、13下位尺度（抑うつ気分、不安、不機嫌、怒り、自信喪失、不信、絶望、心配、思考力低下、非現実的願望、無気力、引きこもり、焦燥）からなり、「全く違う」、「いくらかそうだ」、「まあそうだ」、「その通りだ」の4項目選択法で評定し、それぞれ0、1、2、3点とスコア化した。各項目の合計点を尺度得点とした。

食生活・嗜好品等生活習慣に関しては、独自に作成した問診票に基づき実施した。質問項目に対する回答は1～5もしくは1～3の順序尺度であるため、そのままスコア化してそれぞれ1～5点もしくは1～3点とした。喫煙歴、飲酒歴については順序尺度ではないため、カテゴリー頻度を使用した。

調査は1994年4月1日～1997年3月31日の期間に、医師等保健医療専門職種がインフォームドコンセントを得た後、訪問面接法により行った。症例群については発症前1年間の、対照群については調査時から過去1年間の平均的な生活状況を、それぞれ本人から回答を求め、補足的に同居している家族から情報収集を行った。

### 2) 健康診査データ

症例群については、発症から最も近い時期の健康診査データを、対照群についてはマッチングした症例の受診と同年の健康診査データを用いた。

検討した項目は、BMI (Body mass index), 収縮期血圧、拡張期血圧、心電図異常 (Q波, ST-T 変化, High-voltage 及び心房細動), 血清総コレステロール, HDL-コレステロール, 血糖値の異常 (空腹時測定値 < 110mg/dl, 隨時測定値 > 140mg/dl により判定), 尿蛋白異常 (試験紙法による定性検査で+以上), 尿糖異常 (試験紙法による定性検査で+以上), 病歴の有無 (高血圧, 虚血性心疾患, その他の心疾患, 糖尿病, 高脂血症), 家族歴の有無 (1ないし2親等の脳卒中既往) である。

### 3) 統計学的解析

症例群と対照群の2群間の健康診査データと生活習慣スコア値の平均値及び比率の比較には Student-t 検定及び Chi-square 検定を使用した。精神的ストレスの値については、データのばらつきが大きいため、Mann-Whitney U 検定を用いた。

上記解析において症例群と対照群において統計学的有意差の認められた項目について、それぞれ基準を設定し、Risk factor としてオッズ比及び95%信頼区間を求めた。Risk factor の単変量及び多変量解析には、症例群に対して対照群をマッチングにより設定していることから、統

計パッケージ HALBAU-4 の条件付きロジスティックモデルを使用した。多変量解析は有意確率 5% を選択基準として変数減少法により変数選択を行った。

### 研究結果

症例群と対照群の健康診査データにより検討した項目の平均値と標準偏差及び回答分布は Table 1 に示す如く、症例群と対照群で統計学的な有意差が認められた項目のうち、症例群が高い値もしくは比率であった検査所見は、収縮期血圧、拡張期血圧、血清総コレステロール、血糖値異常あり、心房細動ありで、HDL コレステロールは対照群が高値であった。病歴については、病歴あり全体及び高血圧の病歴ありで、症例群が有意に高率であった。脳卒中の家族歴の有無については有意差が認められなかった。

ストレッサー尺度及びストレス反応尺度のス

コア平均値と標準偏差は Table 2 に示す如く、日常苛立事尺度は症例群で有意に高スコアであった。心理的ストレス反応尺度 (PSRS) では、怒りの下位尺度は症例群で有意に高スコアであった。不機嫌の下位尺度でも有意確率 10% 未満では有意差が認められた。

生活習慣及び嗜好品に関する各質問項目のスコア平均値と標準偏差及び回答分布は Table 3-1, 3-2 に示す如く、症例群で高スコアもしくは高比率であったのは主食量、麺類のスープ摂取、塩辛い物嗜好、肉脂身嗜好、干物・塩魚摂取、コーヒー用砂糖摂取、喫煙歴(以前喫煙/喫煙なし、現在または以前喫煙/喫煙なし)、1 日の喫煙本数 (20本以上/なし、20本以上/20本以未満またはなし) であった。対照群で高スコアもしくは高比率であった項目は、青背魚摂取、緑黄色野菜摂取、淡色野菜摂取、芋類摂取、海草類摂取、飲酒歴 (現在飲酒/以前飲酒)、1 日

Table 1 Clinical and demographic data

	Cases (N = 50)	Controls (N = 100)	Test
Age (years)	63.400 ± 6.260	63.260 ± 6.384	ns
Sex (M : F)	37 : 13	74 : 26	ns
Height (cm)	159.360 ± 7.425	160.120 ± 8.506	ns
Weight (kg)	59.020 ± 10.215	58.030 ± 9.739	ns
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	23.190 ± 3.343	22.507 ± 2.434	ns
Systolic blood pressure (mmHg)	145.120 ± 17.962	129.270 ± 14.021	P < 0.001
Diastolic blood pressure (mmHg)	87.420 ± 9.800	75.680 ± 9.188	P < 0.001
Total cholesterol (mg/dl)	223.720 ± 29.399	198.750 ± 29.712	P < 0.001
HDL cholesterol (mg/dl)	47.740 ± 8.773	57.750 ± 9.661	P < 0.001
Glucose abnormalities (%)	38.0	8.0	P < 0.001
ECG abnormalities (%)	34.0	23.0	ns
Atrial fibrillation (%)	18.0	4.0	P < 0.05
Uric protein abnormalities (%)	12.0	11.0	ns
Uric sugar abnormalities (%)	12.0	7.0	ns
Past history (%)	58.0	28.0	P < 0.001
Hypertension (%)	52.0	14.0	P < 0.001
Ischemic heart disease (%)	10.0	2.0	ns
Other heart disease (%)	18.0	9.0	ns
Diabetes mellitus (%)	16.0	6.0	ns
Hyperlipidemia (%)	22.0	9.0	ns
Family history of stroke (%)	28.0	17.0	ns

ECG : Electrocardiography HDL : High-density lipoprotein

Values are mean ± standard deviation or frequencies

Test : T-test or Chi-square test

Table 2 Analysis of psychological stress and stress response scales

	Cases (N = 50)	Controls (N = 100)	Test
Daily hassles	3.700 ± 2.735	2.770 ± 2.093	P < 0.05
Depressive affect	3.500 ± 2.720	3.270 ± 1.938	ns
Anxiety	3.580 ± 2.829	3.240 ± 2.252	ns
Irritation	3.560 ± 2.500	2.780 ± 1.889	P < 0.1
Anger	3.000 ± 2.871	1.970 ± 1.732	P < 0.05
Loss of self condition	1.740 ± 1.468	1.670 ± 1.223	ns
Distrust	1.860 ± 1.565	1.470 ± 1.210	ns
Hopelessness	1.520 ± 1.374	1.340 ± 0.987	ns
Worry	2.300 ± 2.121	1.970 ± 1.817	ns
Slowness of thinking	1.880 ± 1.586	1.840 ± 1.187	ns
Unrealistic wishes	1.960 ± 1.862	1.690 ± 1.098	ns
Helplessness	1.740 ± 2.146	1.540 ± 1.452	ns
Withdrawal	1.600 ± 2.060	1.480 ± 1.507	ns
Restlessness	1.920 ± 2.146	1.550 ± 1.540	ns

Values are mean ± standard deviation

Test : Mann-Whitney U test

飲酒量（2合未満/2合以上）であった。

上記解析において症例群と対照群について統計学的有意差の認められた項目について、それぞれ基準を設定し、Risk factorとして、オッズ比と95%信頼区間を求めた結果は、Table 4に示した。また、有意なオッズ比を有する Risk factorについて、相対的な関連の強さを検討するために多変量解析を行った結果は、Table 5に示す如く、最終的に選択された変数は、麺類のスープ摂取(スコア4点以上)、塩辛い物嗜好(スコア4点以上)、拡張期高血圧(拡張期血圧≥90 mmHg)及び低HDLコレステロール血症(HDLコレステロール<40mg/dl)であった。

### 考 察

最近の農山村地域の変化を特徴づけるストレスの増大に着目して、脳梗塞発症との関連で調査を行った。ストレッサーについては、Holmesら<sup>27)</sup>が、生活環境の変化をストレスフルな生活出来事(life event)により測定し、主観的にストレス性が高く評価される生活出来事に重みをつけて年間計300をこす場合、重大な健康障害が起こるとしている。これらの一時的、急性的、客観的な性質をもつ生活出来事に対して、Lazar-

usら<sup>24)</sup>は、持続的、慢性的、常態的性質を有するストレス源として、日常苛立事(daily hassles)をより病因として重視している。本研究は、この日常苛立事に着目し、Lazarusらの Daily Hassles Scale をもとにした宗像<sup>25)</sup>の「日常苛立事尺度」を用い、脳梗塞発症との関連を検討した。単変量による統計学的解析結果から、このようなストレッサーの中長期的な曝露が脳梗塞発症の成因になっていることが示唆された。

これまでの研究においては、ストレッサーによって個人に生じる心身のネガティブ反応であるストレス反応について、研究者ごとに着目した情動反応などを選択して調査しており<sup>28)</sup>、本研究は、新名ら<sup>26)</sup>の心理的ストレス反応尺度(PSRS)を用いて、日常生活においてストレッサーを経験したときに示す一般的な心理ストレス反応を多面的に評価することで脳梗塞発症との関連を検討し、ストレス反応としての「怒り」という情動反応が、脳梗塞の発症に関与している可能性があるという結果が得られた。「不機嫌」については有意確率10%で関与が推測された。

ストレスと脳卒中発症との関係についての報告は少なく、症例対照研究では、Mackoら<sup>29)</sup>の報告は脳梗塞発症との関与に否定的であるが、

Table 3-1 Analysis of questionnaires' scores on life styles

	Cases (N = 50)	Controls (N = 100)	Test
Frequency of breakfast	4.660 ± 0.961	4.730 ± 0.777	ns
Frequency of eating snacks	2.340 ± 1.533	2.220 ± 1.368	ns
Quickness of fooding	3.280 ± 1.325	3.070 ± 1.112	ns
Eating heartily	2.800 ± 1.400	2.760 ± 1.164	ns
Rice	1.960 ± 0.699	1.710 ± 0.556	P < 0.05
Soup for noodle	3.100 ± 1.555	2.380 ± 1.135	P < 0.01
Salty foods	3.040 ± 0.947	2.680 ± 0.777	P < 0.01
Pepper and cayenne	3.080 ± 1.307	2.990 ± 1.141	ns
Hot foods	2.880 ± 1.118	2.780 ± 1.050	ns
Fat	3.040 ± 1.399	2.220 ± 1.203	P < 0.001
Dairy products	3.100 ± 1.165	3.320 ± 1.072	ns
Egges	3.380 ± 0.830	3.420 ± 0.741	ns
Meat	2.900 ± 0.789	2.870 ± 0.761	ns
Dark fleshed fishes	2.700 ± 0.839	3.100 ± 0.772	P < 0.01
Light fleshed fishes	2.620 ± 0.697	2.730 ± 0.633	ns
Beans	3.420 ± 0.883	3.560 ± 0.783	ns
Green and yellow color vegetables	3.480 ± 0.886	3.810 ± 0.748	P < 0.05
Light color vegetables	3.640 ± 0.776	3.950 ± 0.642	P < 0.05
Potatoes	2.720 ± 0.882	3.110 ± 0.777	P < 0.05
Fruits	3.300 ± 0.886	3.500 ± 0.948	ns
Seaweeds	3.100 ± 0.863	3.420 ± 0.781	P < 0.05
Mushrooms	2.780 ± 0.790	2.950 ± 0.716	ns
Oily foods	2.940 ± 0.867	2.720 ± 0.854	ns
Mayonnaise	2.400 ± 1.178	2.330 ± 1.092	ns
Pickles	3.540 ± 0.930	3.370 ± 0.884	ns
Foods boiled down in soy	2.500 ± 1.015	2.390 ± 0.886	ns
Dried fishes	3.600 ± 1.125	3.050 ± 0.936	P < 0.05
Misosoup	3.660 ± 0.626	3.520 ± 0.870	ns
Instant foods	1.980 ± 0.958	1.970 ± 0.834	ns
Snacks	1.960 ± 1.261	1.850 ± 1.095	ns
Juices	2.060 ± 1.185	1.830 ± 0.965	ns
Green tea	3.600 ± 1.309	3.690 ± 1.212	ns
Coffees	2.920 ± 1.353	2.990 ± 1.235	ns
Sugars for coffee	1.940 ± 0.767	1.690 ± 0.615	P < 0.05
Physical exercise	2.080 ± 1.291	2.170 ± 1.256	ns
Working conditions	2.480 ± 1.359	2.130 ± 1.228	ns
Hours of working	2.200 ± 1.370	2.190 ± 1.107	ns
Hours of walking	2.720 ± 1.552	2.810 ± 1.376	ns
Hours of standing	2.520 ± 1.344	2.440 ± 1.113	ns
Having regular habits	2.540 ± 1.515	2.230 ± 1.053	ns
Hours of sleep	3.720 ± 0.927	3.580 ± 0.843	ns
Good sleeping	3.160 ± 1.434	3.400 ± 1.206	ns
Taking sunbaths	2.280 ± 0.757	2.140 ± 0.725	ns

Values are mean ± standard deviation

Test : T-test

Table 3-2 Analysis of questionnaires on alcohol and smoking

	Cases (N = 50)	Controls (N = 100)
Alcohol history		
nondrinkers	16 (32.0)	29 (29.0)
past drinkers	5 (10.0)	2 (2.0) □ *
current drinkers	29 (58.0)	69 (69.0) □ *
Alcohol intake		
nondrinkers	21 (42.0)	31 (31.0)
light drinkers (< 2go/d)	15 (30.0)	52 (52.0) □ *
heavy drinkers ( $\geq 2go/d$ )	14 (28.0)	17 (17.0) □ *
Smoking history		
nonsmokers	21 (42.0)	67 (67.0) □ * **
former smokers	17 (34.0)	18 (18.0) □ *
current smokers	12 (24.0)	15 (15.0) □ *
Numbers of cigarettes smoking		
nonsmokers	37 (74.0)	85 (85.0) □ *
light smokers (< 20cig/d)	1 (2.0)	7 (7.0) □ *
heavy smokers ( $\geq 20cig/d$ )	12 (24.0)	8 (8.0) □ *

1go : 0.18L and contains 23 g of ethanol cig : cigarettes d : day

Values are frequencies

Chi-square test ; \*P &lt; 0.05 \*\*P &lt; 0.01

本研究と異なり、脳梗塞発症前1週間のnegative-affectという限定したストレス反応と発症前1ヵ月間のstressful life eventというストレッサーについての検討である。House A ら<sup>30)</sup>は、脳卒中発症との関与について肯定的であるが、発症前1年間の検討で、本研究とは視点が異なるものの、長期にわたり陰悪な影響を及ぼすlife eventsというストレッサーについては、症例群と対照群について有意差を認めたとしている。前向き研究では、Harmsen P ら<sup>31)</sup>は、7,495人の47~55歳の中年世代男性群に対する平均11.8年間の追跡において、緊張、不安、不機嫌という深刻な精神的ストレス反応の長期の曝露が、対照群と比べて脳卒中全体では有意差を認め、独立した危険因子であるとしている。また、梗塞群では有意差はないものの、対照群に比べて1.9倍のリスクであったとしており、本研究に類似した結果と考えられる。いずれにしても、本研究のようにストレッサー及びストレス反応の両面から系統的に研究された報告は見あたらない。

生活習慣については、本研究で脳梗塞発症の

有無に統計学的に有意差を生じた因子は食生活に関わるもののみであった。運動習慣、労働状況等については有意ではないが関連が推察された。食習慣のうち、主食量及び塩分度（麺類のスープ摂取、塩辛い食物嗜好、干物・塩魚摂取）については、伝統的な日本食の高食塩・糖質、肉の脂身嗜好及びコーヒーの砂糖摂取については近年の欧米化した食生活を反映した結果と考えられる。Seino ら<sup>32)</sup>は、15.5年間の前向き研究において、半定量食物摂取頻度調査法を開発して、高食塩・糖質、低脂肪・動物性たんぱく質で表現される伝統型食生活と脳卒中（脳出血及び穿通枝系脳梗塞）発生との関係を検討しているが、統計学的には有意な差を認められないという結果であった。これは、調査が開始された時期がオイルショックの4~5年後であり、既に近代型食生活へ移行し、高食塩・糖質という伝統的食生活と高脂肪などの欧米化した食生活の混在した状況であったことが一因と推察され、今回の研究結果と矛盾しないと考えられる。本研究では、青背魚摂取、淡色野菜摂取、緑黄色野菜摂取、芋類摂取、海草類摂取などの因子

Table 4 Odds ratios and 95% confidence intervals of risk factors for cerebral infarction using univariate conditional logistic regression analysis

Risk factors	OR	95%CI
Rice (score 3)	5.158**	1.631—16.308
Soup for noodle (score ≥ 4)	4.288***	1.963—9.367
Salty foods (score ≥ 4)	4.282***	1.756—10.437
Fat (score ≥ 4)	3.841**	1.668—8.844
Dark fleshed fishes (score ≥ 4)	0.369	0.128—1.066
Green and yellow color vegetables (score ≥ 4)	0.575	0.277—1.193
Light color vegetables (score ≥ 4)	0.384*	0.167—0.884
Potatoes (score ≥ 4)	0.466	0.178—1.218
Seaweeds (score ≥ 4)	0.474*	0.231—0.974
Dried fishes (score ≥ 4)	2.860*	1.288—6.350
Sugars for coffee (score 3)	4.392***	1.541—12.521
Daily hassles (score ≥ 5)	4.374**	1.803—10.611
Anger (score ≥ 4)	3.175*	1.260—7.999
Alcohol drinking (current)	0.601	0.289—1.249
Alcohol intake (< 2go/d)	0.416**	0.201—0.858
Alcohol intake (≥ 2go/d)	2.040	0.850—4.896
Smoking (current and former)	3.066**	1.428—6.579
Numbers of cigarettes smoking (≥ 20cig/d)	6.204**	1.695—22.711
Systolic high blood pressure	9.931***	3.445—28.628
Diastolic high blood pressure	10.989***	3.807—31.725
Atrial fibrillation (yes)	4.500*	1.386—14.613
Hypercholesterolemia	4.000***	1.832—8.736
Hypo-HDL-cholesterolemia	11.231***	3.299—38.227
Glucose abnormalities (yes)	6.762***	2.504—18.263
Past history (yes)	4.237***	1.866—9.625
Hypertension (yes)	4.646***	2.052—10.520
Ischemic heart disease (yes)	3.347	0.594—18.880
Diabetes mellitus (yes)	2.307	0.712—7.474
Hyperlipidemia (yes)	2.500	0.936—6.676
Family history of stroke (yes)	1.819	0.834—3.966

OR : Odds Ratios CI : Confidence Intervals 1go : 0.18L and contains 23 g of ethanol cig : cigarettes d : day ECG : Electrocardiography HDL : High-density lipoprotein

Systolic high blood pressure ; blood pressure ≥ 140mmHg Diastolic high blood pressure ; blood pressure ≥ 90mmHg Hypercholesterolemia ; Total cholesterol ≥ 220mg/dl Hypo-HDL-cholesterolemia ; HDL cholesterol < 40mg/dl

Odds Ratios ; \*P < 0.05 \*\*P < 0.01 \*\*\*P < 0.001

についてはオッズ比が1より小さく、脳梗塞発症に抑制的に関わる (Risk reduction factors) ことが示唆される結果が得られている。木村ら<sup>33</sup>の脳梗塞発症と淡色野菜摂取不足に関連があったという研究結果に符合するが、食生活因子について詳細に検討した研究は少ないため、貴重

な知見と考えられる。

アルコール摂取については、日本酒換算で2合/日未満の light drinkers では、2合/日以上の heavy drinkers、飲酒なし群に比して、オッズ比は0.416と脳梗塞発症に抑制的に働き、いわゆる J-Shaped カーブを呈する結果であった。

Table 5 Multiple conditional logistic regression analysis of risk factors for cerebral infarction : final model

Risk factors	P value	Odds ratios	95% confidence intervals
Soup for noodle (score $\geq 4$ )	0.005155	5.503	1.696–17.853
Salty foods (score $\geq 4$ )	0.052366	3.410	0.998–11.657
Diastolic high blood pressure	0.004358	7.022	1.878–26.254
Hypo-HDL-cholesterolemia	0.003922	9.674	2.121–44.119

HDL : High-density lipoprotein Hypo - HDL - cholesterolemia : HDL cholesterol  $< 40 \text{ mg/dl}$  Diastolic high blood pressure : blood pressure  $\geq 90 \text{ mmHg}$

2合/日以上の heavy drinkers では、有意ではないもののオッズ比2.0と発症リスクが高まるという結果であった。Kiyoohara ら<sup>34)</sup>の報告とは、飲酒量を1.5合未満/日と1.5合以上/日で少量と多量に区分した点が相違するが、ほぼ同様の結果であった。アルコールは、血液凝固・線溶系を出血傾向に傾かせて脳出血の危険因子になる<sup>35)</sup>が、少量では血栓傾向は正により脳梗塞を予防し<sup>36)37)</sup>、多量では、不整脈などの塞栓源誘発、高血圧や耐糖能増悪、血小板凝集能亢進、脳血管平滑筋収縮による脳血流量減少などが生じ<sup>35)</sup>、脳梗塞の危険因子になると考えられる。

喫煙については、現在または以前に喫煙している場合は、喫煙なしの場合に比べオッズ比は約3であり、特に20本/日以上の heavy smoker ではそうでない場合の約6倍のオッズ比で、有意に梗塞発症に関与することが認められた。喫煙と脳梗塞との間に有意な関連を認めないという報告<sup>38)</sup>もあるが、本研究と同様に関連を示唆する報告<sup>16)39)</sup>が多く、喫煙歴と喫煙量ともに危険因子と考えられる。

高血圧については、健康診査データにおける収縮期血圧、拡張期血圧とも症例群において有意に高値であり、140mmHg以上の収縮期高血圧、90mmHg以上の拡張期高血圧がオッズ比9~10と脳梗塞発症に有意な関連が示唆され、諸家の研究結果<sup>12)18)</sup>と一致する結果を得た。厚生省循環器疾患基礎調査結果<sup>10)</sup>によれば、収縮期血圧値は年齢階級の増加とともに平均値が上昇するに比し、拡張期血圧値の上昇は緩やかで60歳代まで頭打ちになるとされており、本研究結果における拡張期血圧とともに収縮期血圧との関与が強い傾向は、近年の脳梗塞の発症時

年齢の高齢化<sup>19)</sup>とも関連することが推察された。また、今回の研究において高血圧の治療歴ありの場合、対照群に比して4倍以上の有意な危険因子となっていることに着目すれば、極端な高血圧は勿論、不十分な治療等による中等度以下の高血圧が脳梗塞の発症危険因子となっていることが推測された。

脂質代謝異常と脳梗塞についての研究には人種差や地域差があるとされ、従来、日本人の血清コレステロールレベルは低く、脳出血のリスクを増加させていた<sup>40)</sup>が、脳梗塞については、1970年代後半の本邦の研究<sup>41)42)</sup>では関連を認めないとされていた。一方、低 HDL-コレステロール血症については脳梗塞の危険因子<sup>43)~45)</sup>とされていた。本研究においては、健康診査データの総コレステロール平均値は症例群で、HDL コレステロール値の平均値は対照群で有意に高く、また、220mg/dl以上の大コレステロールを有する場合、40mg/dl未満の HDL コレステロールを有する場合は有意な危険因子となることが示唆される結果であった。総コレステロールについては、欧米の研究や最近の本邦における研究結果<sup>14)19)46)</sup>に符合し、HDL コレステロールは従来の研究結果<sup>43)~45)</sup>と一致していた。農山村地域においても食生活等の欧米化に伴い、高い総コレステロール値を示す例が増え、解析の結果、総コレステロール値が脳梗塞の危険因子になっていることが推測された。これに加えて、最近の農山村地域においては、運動習慣不足等による低値の HDL コレステロールにも注目すべきことが示唆された。

耐糖能異常は脳梗塞の重要な危険因子として認識されている<sup>15)17)47)~49)</sup>。本研究においては、

健康診査データの血糖値について空腹時と隨時で各々基準を設定し、その異常について解析したところ、異常率は症例群で有意に高率で、異常ありの場合6.7倍の有意な危険因子となる結果を得た。高木ら<sup>50)</sup>の、5年間の空腹時血糖の平均値を求め脳血管障害群と非脳血管障害群で有意差を認めたという報告と符号する結果であった。

心疾患は、脳塞栓の塞栓源及び systematic な動脈硬化指標として脳梗塞と関連するとされていが、本研究では、心電図で心房細動を合併する率は症例群で有意に高く、心房細動を有する場合4.5倍脳梗塞発症リスクが有意に高まり、Wolf らの24年間にわたる前向き研究<sup>51)</sup>における、非リウマチ性の心房細動例では脳梗塞発症リスクが5倍という結果に近い結果を得た。心房細動は加齢とともに頻度を増し、65歳以上では2~4%<sup>52)</sup>とされているが、近年、高齢者では虚血性心疾患や高血圧を伴う非弁膜性心房細動が増加<sup>53)</sup>しており、大梗塞を起こすことが多く<sup>54)</sup>、予後という視点からも重視すべき因子と考えられる。

脳血管障害をはじめとする生活習慣病は、多くの因子が複雑に関与して発症する<sup>20)</sup>。脳梗塞の場合、動脈硬化という非可逆的状態を促進する要因のみならず、脳血流量減少、血液凝固因子の増加、血栓形成亢進等の可逆的な要因も関与しており、危険因子間の関係については、アルコール摂取と高血圧・喫煙<sup>55)</sup>、糖尿病と高血圧<sup>47)48)</sup>などの報告があり、合併により脳梗塞発症が促進されるのか、独立した危険因子なのかが検討されている。本研究の目的の一つは、このような危険因子間の脳梗塞発症における相対的な影響の違いを検討することにあり、多変量解析による最終モデルでは、90mmHg以上の拡張期高血圧、40mg/dl未満の低HDLコレステロール血症及び塩分摂取に関わる食生活因子が選択された。従来から危険因子として認識され、減塩運動など対策にも反映されてきた収縮血圧上昇にも関わる塩分摂取は、本研究結果において重要な危険因子であることが認められた。小町<sup>7)</sup>は、農村地域の収縮期血圧のレベルが低下し都市部のレベルに接近したこととともに、都市部の拡張期血圧レベルの上昇傾向を指摘し、

肥満の増加、ストレスの増加等によるものと推測しているが、本研究では肥満(BMI)、運動習慣不足という因子は、統計学的な有意差は認められなかったものの脳梗塞群との関連が示唆される結果であった。両因子や精神的ストレスが原因となりうる拡張期血圧と、糖分の過剰摂取、喫煙などとともに低HDLコレステロール血症が、本研究において他の要因よりも強い危険因子として認められたことは、農山村地域の生活習慣の変化に伴う所見として、予防医学上貴重な知見と考えられる。

なお、ここまで検討してきた脳梗塞の危険因子は、地域集団全体に分布する特性を有しており、地域集団全体の行動や環境の反映であると推察されるので、そのコントロールにより生活習慣病発症を予防するためには、社会医学的手法を駆使した予防医学のストラテジー<sup>22)</sup>の目標設定が重要となろう。

## 結 語

都市化の進展が推定される農山村地域において、脳梗塞の発症要因に関する症例対照研究を実施し、梗塞発症前の対象地域の生活習慣、精神的ストレスの強さ及び発症直前に受診していた老人保健事業基本健康診査の検査値所見等と脳梗塞発症との関連について検討を行った。その結果は以下の4点に要約される。

1. 農山村地域の危険因子として從来確認されていた、高血圧、耐糖能異常、心房細動などの前病状態及び高塩分高糖質食習慣とともに、精神的ストレス、喫煙、HDLコレステロール低値、総コレステロール高値、高脂肪食嗜好などの新しい危険因子の追加が確認された。

2. 危険因子間の相対的な関連の強さを条件付ロジスティックモデルによる多変量解析を用いて統計学的に検討したところ、塩分摂取に関する食習慣、拡張期高血圧、低HDLコレステロール血症が脳梗塞発症に影響の強い危険因子として抽出された。

3. 140mmHg 以上の収縮期高血圧が、90mmHg 以上の拡張期高血圧とともに高いオッズ比を示したことは、脳梗塞発症年齢の高齢化にも注目すべきことを示唆していた。

4. 最近の農山村地域の生活習慣の近代化を反映した、ストレスの増大、喫煙などにも注目した、脳梗塞に対する予防医学的戦略目標を定める必要性が認められた。

稿を終えるにあたり、本研究に際してご指導とご校閲を賜った恩師青山英康教授に深謝致します。また、ご協力を頂きました教室の皆様方に感謝致します。

### 文 献

- 1) 長谷川敏彦：健康変革の世界的潮流と日本「医療供給体制」の今後. 病院 (1997) **56**(1), 41-47.
- 2) 厚生省公衆衛生審議会：生活習慣に着目した疾病対策の基本的方向性について(意見具申). 平成8年12月18日.
- 3) 厚生統計協会(編)：衛生的主要指標、人口動態、死亡、国民衛生の動向 (1997), pp. 48-61.
- 4) 厚生統計協会(編)：医療、医療保障、国民医療費、国民衛生の動向 (1997), pp. 245-251.
- 5) Komachi Y, Tanaka H, Shimamoto T, Handa K, Iida M, Isomura K, Kojima S, Matsuzaki T, Ozawa H, Takahashi H and Tsunetoshi Y : A collaborative study of stroke incidence in Japan, 1975-1979. Stroke (1984) **15**(1), 28-36.
- 6) Komachi Y, Iida M, Shimamoto T, Chikayama Y, Takahashi H, Konishi M and Tominaga S : Geographic and occupational comparisons of risk factors in cardiovascular diseases in Japan. Jpn Circulation Jrn (1971) **35**, 189-207.
- 7) 小町喜男：シンポジウム 本邦における高血圧の諸問題, 1. 本邦における高血圧の特徴. 日本国内科学雑誌 (1988) **77**(12), 1802-1805.
- 8) Shimamoto T, Komachi Y, Inada H, Doi M, Iso H, Sato S, Kitamura A, Iida M, Konishi M, Nakanishi N, Terao A, Naito Y and Kojima S : Trends for coronary heart disease and stroke and their risk factors in Japan. Circulation (1989) **79**(3), 503-515.
- 9) 厚生省保健医療局健康増進栄養課(監修)：平成8年版国民栄養の現状・平成6年国民栄養調査成績. 第1出版 (1996).
- 10) 厚生省保健医療局(編)：第4次循環器疾患基礎調査(平成2年)報告. 循環器病研究振興財団・日本循環器管理研究協議会 (1993).
- 11) 久繁哲徳：公衆衛生における情報、根拠に立脚した保健医療への転換. 公衆衛生 (1997) **61**, 709-716.
- 12) Kannel WB, Wolf PA, Verter J and McNamara PM : Epidemiologic assessment of the role of blood pressure in stroke, The Framingham Study. JAMA (1970) **214**(2), 301-310.
- 13) Kannel WB, Gordon T and Dawber TR : Role of lipids in development of brain infarction, The Framingham Study. Stroke (1974) **5**, 679-685.
- 14) Wolf PA, Kannel WB and Dawber TR : Prospective investigations, The Framingham Study and the epidemiology of stroke. Adv Neurol (1978) **19**, 107-120.
- 15) Kannel WB and McGee DL : Diabetes and cardiovascular disease, The Framingham Study. JAMA (1979) **241**(19), 2035-2038.
- 16) Wolf PA, D'Agostino RB, Kannel WB, Bonita R and Belanger AJ : Cigarette smoking as a risk factor for stroke, The Framingham Study. JAMA (1988) **259**(7), 1025-1029.
- 17) Davis PH, Dambrosia JM, Schoenberg BS, Schoenberg DG, Pritchard DA, Lilienfeld AM and Whisnant JP : Risk factors for ischemic stroke, A prospective study in Rochester, Minnesota. Ann Neurol (1987) **22**(3), 319-327.
- 18) 尾前照雄, 竹下司恭, 山口武典, 藤島正敏, 緒方 純, 仲村吉弘：脳梗塞の成因. 日老医誌 (1977) **14**(5), 371-374.

- 19) 藤島正敏：脳卒中病型の推移による臨床・疫学的研究。厚生省循環器病研究報告集、平成3年度(1991), 186-197。
- 20) 青山英康：かかりやすい病気とその予防、老人保健法による健康教育ガイドライン、厚生省老人保健福祉局老人保健課監修。(財)日本公衆衛生協会(1993) pp. 26-36。
- 21) 上畠鉄之丞：循環器疾患の疫学、今日の疫学、青山英康編、医学書院(1996) pp. 152-166。
- 22) 水嶋春朔、中山健夫、土田賢一、伊藤和江(訳)：予防医学のポピュレーション・ストラテジー、予防医学のストラテジー 生活習慣病対策と健康増進、曾田研二、田中平三監訳、医学書院(1998) pp. 95-110。
- 23) 岡山県保健福祉部高齢者対策課(編)：岡山県の成人(老人)保健、平成5年度版(1995) pp. 50-54。
- 24) Kanner AD, Coyne JC, Schafer C and Lazarus RS : Comparisons of two models of stress measurement, Daily hassles and uplifts versus major life events. *J Behav Med* (1981) **4** (1), 1-39.
- 25) 宗像恒次：行動科学からみた健康と病気、メジカルフレンド社(1992) pp. 7-11。
- 26) 新名理恵、坂田成輝、矢富直美、本間 昭：心理的ストレス反応尺度の開発、心身医学(1990) **30**(1), 29-38。
- 27) Holmes TH and Rahe RH : The social readjustment rating scale. *J Psychosom Res* (1967) **11**, 213-218.
- 28) 矢富直美：心理的ストレス反応の指標・数量化、ライフスタイルと健康、森本兼彙編、医学書院(1991) pp. 154-165。
- 29) Macko RF, Ameriso SF, Barndt R, Clough W, Weiner JM and Fisher M : Precipitants of brain infarction, Roles of preceding infection/inflammation and recent psychological stress. *Stroke* (1996) **27**(11), 1999-2004.
- 30) House A, Dennis M, Mogridge L, Hawton K and Warlow C : Life events and difficulties preceding stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (1990) **53**(12), 1024-1028.
- 31) Harmsen P, Rosengren A, Tsipogianni A and Wilhelmsen L : Risk factors for stroke in middle-aged men in Goteborg, Sweden. *Stroke* (1990) **21**(2), 223-229.
- 32) Seino F, Date C, Nakayama T, Yoshiike N, Yokoyama T, Yamaguchi M and Tanaka H : Dietary lipids and incidence of cerebral infarction in a Japanese rural community. *J Nutr Sci Vitaminol Tokyo* (1997) **43**(1), 83-99.
- 33) 木村一元、宇佐見隆廣、岩崎弘子、森沢 康：脳血管疾患のリスク要因の評価に関する研究—栃木県における脳卒中発症登録の解析から—。民族衛生(1992) **58**(5), 251-270。
- 34) Kiayohara Y, Kato I, Iwamoto H, Nakayama K, Fujishima M : The impact of alcohol and hypertension on stroke incidence in a general Japanese population. *Stroke* (1995) **26**(3), 368-372.
- 35) Gorelick PB : Alcohol and stroke. *Stroke* (1987) **18**(1), 268-271.
- 36) Bogousslavsky J, Van Melle G, Despland PA and Regli F : Alcohol consumption and carotid atherosclerosis in the lausanne stroke registry. *Stroke* (1990) **21**(5), 715-720.
- 37) Gorelick PB, Rodin MB, Langenberg P, Hier DB and Costigan J : Weekly alcohol consumption, cigarette smoking, and the risk of ischemic stroke, results of a case-control study at three urban medical centers in Chicago, Illinois. *Neurology* (1989) **39**(3), 339-343.
- 38) Kiayohara Y, Ueda K and Fujishima M : Smoking and cardiovascular disease in the general population in Japan. *J Hypertens Suppl* (1990) **8**(5), S9-15.
- 39) Yasaka M, Yamaguchi T and Shichiri M : Distribution of atherosclerosis and risk factors in atherothrombotic occlusion. *Stroke* (1993) **24**(2), 206-211.
- 40) Tanaka H, Ueda Y, Hayashi M, Date C, Baba T, Yamashita H, Shoji H, Tanaka Y, Owada K and Detels R : Risk factors for cerebral hemorrhage and cerebral infarction in a Japanese rural

- community. *Stroke* (1982) **13**(1), 62—73.
- 41) Okada H, Horibe H, Yoshiyuki O, Hayakawa N and Aoki N : A prospective study of cerebrovascular disease in Japanese rural communities, Akabane and Asahi, Part 1, evaluation of risk factors in the occurrence of cerebral hemorrhage and thrombosis. *Stroke* (1976) **7** (6), 599—607.
- 42) Sadoshima S, Kurozumi T, Tanaka K, Ueda K, Takeshita M, Hirota Y, Omae T, Uzama H and Katsuki S : Cerebral and aortic atherosclerosis in Hisayama, Japan. *Atherosclerosis* (1980) **36**, 117—126.
- 43) Rossner S, Kjellin KG, Mettinger KL, Siden A and Soderstrom CE : Normal serum-cholesterol but low H.D.L.-cholesterol concentration in young patients with ischemic cerebrovascular disease. *Lancet* (1978) **3**, 577—579.
- 44) Taggart H and Stout RW : Reduced high density lipoprotein in stroke, relationship and elevated triglyceride and hypertension. *Eur J Clin Invest* (1979) **9**, 219—221.
- 45) Murai A, Tanaka T, Miyahara T and Kameyama M : Lipoprotein abnormalities in pathogenesis of cerebral infarction and transient ischemic attack. *Stroke* (1981) **12**(2), 167—172.
- 46) Kannel WB, Gordon T, Wolf PA and Manamara P : Hemoglobin and the risk of cerebral infarction, The Framingham Study. *Stroke* (1972) **3** (4), 409—420.
- 47) Abbott RD, Donahue RP, MacMahon SW, Reed DM and Yano K : Diabetes and the risk of stroke, The Honolulu Heart Program. *JAMA* (1987) **257**(7), 949—952.
- 48) Barrett-Conner E and Khaw KT : Diabetes mellitus, An independent risk factor for stroke?. *Am J Epidemiol* (1988) **128**(1), 116—123.
- 49) Fujishima M, Kiyohara Y, Kato I, Ohmura T, Iwamoto H, Nakayama K, Ohmori S and Yoshitake T : Diabetes and cardiovascular disease in a prospective population survey in Japan, The Hisayama Study. *Diabetes* (1995) **45** Suppl 3, S14—16.
- 50) 高木 誠：糖尿病における脳血管障害発症のリスクファクターについての検討 —特に血糖コントロールの及ぼす影響について。*脳卒中* (1989) **11**(2), 179—186.
- 51) Wolf PA, Dawber TR, Thomas HEJ and Kannel WB : Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke, The Framingham Study. *Neurology* (1978) **28**, 973—977.
- 52) Halperin JL and Hart RG : Atrial fibrillation and stroke, New ideas, persisting dilemmas, *Stroke* (1988) **19**, 937—941.
- 53) Cerebral Embolism Task Force : Cardiogenic brain embolism, *Arch Neurol* (1986) **43**, 71—84.
- 54) Yamanouchi H, Tomonaga M, Shimada H, Matsushita S, Kuramoto K and Toyokura Y : Nonvalvular atrial fibrillation as a cause of fatal massive cerebral infarction in the elderly. *Stroke* (1989) **20**, 1653—1656.
- 55) Gorelick PB, Rodin MB, Langenberg P, Hier DB, Costigan J, Gomez I and Spontak S : Is acute alcohol ingestion a risk factor for ischemic stroke? Results of a controlled study in middle-aged and elderly stroke patients at three urban medical centers. *Stroke* (1987) **18**(2), 359—364.

**A case-control study on the risk factors of cerebral infarction  
in rural areas of Okayama prefecture**

**Kazuhiko TAKAMOTO**

**Department of Hygiene and Preventive Medicine**

**Okayama University Medical School**

**Okayama 700-8558, Japan**

**(Director : Prof. H. Aoyama)**

To evaluate the risk factors of cerebral infarction, a case-control study was conducted in rural areas of Okayama prefecture that are rapidly urbanizing.

The results of an interview focusing on psychological stress and stress response scales, questionnaires on life styles and mass health examinations were analyzed by conditional logistic regression methods.

The results were as follows :

1. Psychological stress, smoking, hypo-HDL-cholesterolemia, hypercholesterolemia and high grade preference for fat were identified as new risk factors of cerebral infarction in rural areas in addition to known risk factors such as hypertension, glucose intolerance, atrial fibrillation and high consumption of rice and salt.
2. High consumption of salt, diastolic high blood pressure and hypo-HDL-cholesterolemia were strongly related to an increased risk of cerebral infarction.
3. The age at onset of cerebral infarction was noted to be increased because the odds ratios were high for systolic blood pressure as well as diastolic blood pressure.
4. Targets for strategies of preventive medicine for cerebral infarction are needed giving attention to the risk factors such as increased psychological stress, smoking that reflect modern life style changes in rural areas.