

# 日本動脈硬化予防研究基金統合研究 —統合研究ベースライン調査と発症登録調査の進捗状況—

研究代表者名：上島弘嗣<sup>1</sup>

共同研究者名：大橋靖雄<sup>2</sup>、喜多義邦<sup>3</sup>、原田亜紀子<sup>2</sup>

施設名：滋賀医科大学アジア疫学研究センター<sup>1</sup>、中央大学理工学部人間総合理工学科<sup>2</sup>、敦賀市立看護大学看護学部<sup>3</sup>

Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study (JALS) 統合研究は、2002年から研究を開始し、118,239名（男性 54,349名、女性 63,890名）の登録後、追跡調査を実施している。現在、2010年12月末までの追跡調査結果をとりまとめ、ベースライン属性と死亡、循環器疾患発症との関連について検討を開始している。これと並行し、2010年12月から2012年12月の間に発生した死亡および循環器疾患発症について追跡期間を延長したデータベース構築についても進めている。

JALSでは、解析・結果公表について、以下の3つの領域を偏りなく報告を行う方針で準備、報告を進めている。1つ目は、脳卒中発症（病型、部位）の記述的な報告、2つ目は、リスクファクターの検討であり、①新しい年代の追跡集団としての古典的リスクファクターの再検証、②従来の報告が少ないリスクファクター（食事、身体活動、高齢者に関連する項目）についてである。3つ目としては、古典的リスクファクターへの総合（統合）的なアプローチであり、データヘルス計画等に活かせるようなリスクスコアの開発、Population Attributable Fraction (PAF) 等がその例である。3つ目の課題については、これまで疫学者が取り組んできた内容ではあるが、必ずしもわかりやすい内容として提供できてはならず、研究グループ内でも研究成果報告と並行して、取り組みが必要な優先順位の高い領域という認識を共有している。

## 1. 性・年齢別の脳出血発症率

脳卒中発症（病型、部位）に関する検討については、脳卒中既往がない93,649名（女性57%、平均年齢59.0±13.4歳）を解析対象に検討を行った。特に、脳出血については、近年の秋田脳卒中登録（Suzuki et al. *Neurol Sci.* 2015）、久山町研究からの報告（Gotoh et al. *Circ. J.* 2014）で、高齢者の視床出血割合の増加が指摘されており、2000年以降開始の本研究においても、同様の傾向がみられるか出血部位に着目した検討を行った。被殻出血の割合は、高齢になるほどその割合が減少し、60歳未満では、男性51%、女性50%、80歳以上では、男性24%、女性28%であった。これに対して、視床出血は、高齢になるほど割合が増加し、60歳未満では男性19%、女性14%、80歳以上では、男性32%、女性34%であった。2000年以降開始の比較的新しい本研究において、高齢者での視床出血が多いことが明らかになった。

## 2. リスクファクターの検討

### 1) 新しい年代の追跡集団での古典的リスクファクターの再検証：高血圧と脳卒中

これまでの多くの研究で報告されてきた古典的リスクファクターと脳卒中の関連については、この間の治療水準の変化や生活習慣の変化により、これまで同様の関連が見られるかどうか再検証を行っていく必要がある。昨年度の本報告では、高血圧の治療有無別での脳卒中発症の関連について報告を行った。治療有無別の血圧と脳卒中発症の関連について、脳梗塞では、非服薬者に比べ、服薬者において発症リスクが高い傾向

表1 脳卒中病型別発症とリスクファクターの関連 (40-89才男女 n=76,172)

	脳梗塞 (996) リスク比	95% 信頼幅		脳出血 (374) リスク比	95% 信頼幅		SAH# 男性 リスク比	(160) 女性 リスク比
性別								
女性	1.00			1.00				
男性	1.58*	1.37	1.82	1.40*	1.14	1.72		
血压								
降圧薬なし								
正常	1.00			1.00			1.00	1.00
前高血圧	1.65*	1.29	2.11	2.23*	1.44	3.45	2.10	1.20
ステージI	2.07*	1.61	2.67	4.03*	2.62	6.20	5.04*	1.49
ステージII	2.93*	2.22	3.87	8.25*	5.29	12.86	8.81*	1.87*
降圧薬有り								
正常	2.36*	1.57	3.53	2.82*	1.36	5.82		
前高血圧	2.79*	2.11	3.68	2.95*	1.76	4.97		
ステージI	3.23*	2.49	4.20	5.06*	3.19	8.02		
ステージII	3.08*	2.30	4.11	4.15*	2.43	7.08		
糖尿病あり	1.57*	1.34	1.85	1.61*	1.23	2.12		
喫煙あり	1.88*	1.60	2.22				2.60*	

\*P<0.05；#血压について服薬を調整した値

が観察され、服薬者の発症リスクは、非服薬者のI度高血圧におけるリスク以上であり、降圧治療を行うことで血圧を管理したとしても、服薬開始前のリスク水準ではないことが明らかになった。一方、脳出血については、服薬者で、高血圧ステージII以上での脳出血発症リスクが、非服薬者のそれよりも低いことが観察され、高血圧の適切な管理の重要性が示唆された【表1】。

## 2) 従来から報告が少ないリスクファクターの検討

### ①高齢者における脳卒中発症とリスクファクターの検討

高齢者においては、古典的リスクファクターに加え、認知症、サルコペニア、Frailtyなど、後期高齢者に多く認められる疾病・病態を考慮し、循環器疾患発症・死亡の関連を検討していく必要がある。そこで本検討では、高齢者における古典的リスクファクターの寄与を再検証するとともに、やせ(BMI)やeGFR等の指標を加えて脳卒中発症の寄与を検討した。高血圧は、脳梗塞、脳出血いずれに対しても発症と関連していた。脳梗塞では、これに加えて、糖尿病、喫煙、eGFR<60が発症と関連していたのに対し、脳出血では、BMI>18.5、高脂血症であることが脳出血発症に対して予防的であった。高脂血症は、いずれの病型においてもリスクとはならなかった【表2】。高齢者においては、特定健診等で対象とされている肥満、メタボリックシンドローム、高脂血症などは異なり、やせや低栄養状態などが脳卒中発症のリスクとして関連していた。

### ②身体活動と脳卒中

身体活動調査票(JALSPAQ)により算出された総身体活動量(METs-hr/day)により、-30, 30-34, 35-39, 40-44, 45-(METs-hr/day)の5区分で分類し、脳卒中の各病型と身体活動の関連について検討を行った。

脳梗塞は活動量が増加するとともに、リスクの減少傾向が認められたが、脳出血、SAHについては、U-shapeの特徴が観察された【図】。活動量が多いカテゴリーでリスクが増加する傾向については、追跡開始年が新しく、大規模の集団を追跡している英国のMillion Women Study(110万人を9年間追跡し、脳血管疾患17,822例(SAH1,774例、脳出血1,791例、脳梗塞5,993例))でも同様の傾向が認められている(Armstrong et al.

表2 脳卒中病型別発症とリスクファクターの関連 (JALS 高齢者 65 歳以上 n=30,778)

		脳梗塞リスク比			脳出血リスク比		
		推定値	95% 信頼区間		推定値	95% 信頼区間	
性別	女	1.00			1.00		
	男	1.59*	1.35	1.87	1.21	0.92	1.6
年齢	75-	1.90*	1.62	2.22	1.53*	1.17	1.99
	65-74						
BMI	<18.5						
	18.5<=<22	1.03	0.70	1.51	0.55*	0.32	0.95
	22<=<25	1.02	0.69	1.49	0.58*	0.34	0.99
	25<=	1.20	0.81	1.76	0.51*	0.29	0.87
高血圧	あり	1.69*	1.44	1.99	2.22*	1.66	2.98
高脂血症	あり	1.02	0.86	1.21	0.50*	0.35	0.72
糖尿病	あり	1.51*	1.25	1.82	1.34	0.94	1.9
喫煙	あり	1.83*	1.51	2.22	1.04	0.69	1.56
CKD	90<=eGFR	1.00					
	60<=eGFR<90	1.24	0.93	1.65	0.94	0.61	1.44
	0<eGFR<60	1.41*	1.03	1.93	0.93	0.57	1.52

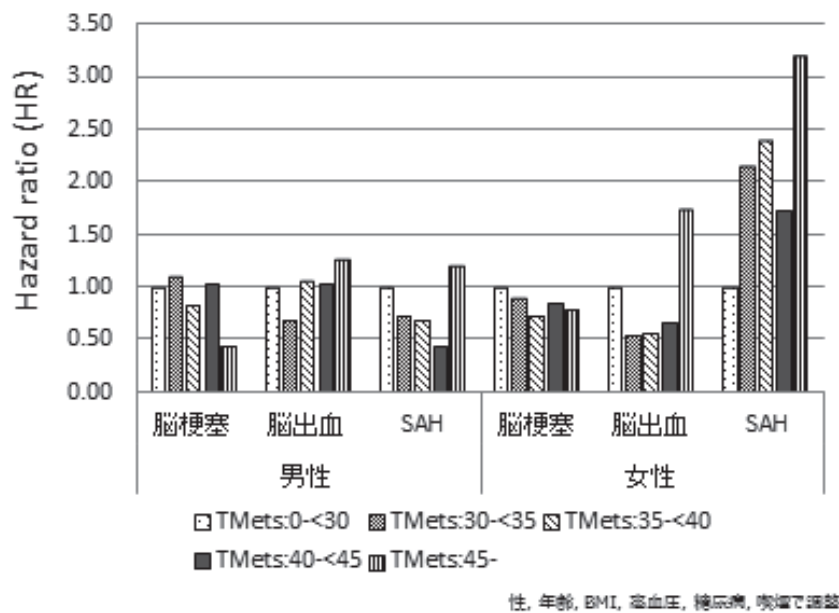


図 脳卒中病型別発症と身体活動の関連 (n=56,444)

Circulation, 2015)。「運動していない/ほとんどしていない」に比べ、いずれの実施頻度においても脳血管疾患のリスクは低いが、実施頻度が多いカテゴリーでのリスク上昇 (U-shape) の傾向が認められている。

身体活動が脳卒中発症に対して予防的に作用することは、これまでの研究において一定の傾向を示しているが、性・年齢別、病型別の検討においては必ずしも結果は一貫していない。近年では、研究の大型化と身体活動をより包括的に調査する傾向が強くなり、JALS も含めて、今後このような研究から、性・年齢別、病型別、身体活動の種類も考慮したエビデンスが報告されると思われる。このような状況において、本邦およびアジア諸国の研究成果の解釈にあたっては、脳卒中の時代的推移、諸外国と比較した脳卒中の病型やそれに

関連するリスクファクターの特性（特に、身体活動の効果を他のリスクファクターを介した効果と考える場合）に着目し注意深く結果を解釈する必要がある。例を示すと、欧米諸国の研究では、脳卒中発症と余暇身体活動（特に運動）の関連を示す研究は多いが、より強度が低い歩行を対象とした場合には、関連がみられない研究が多い。一方、本邦の報告では、歩行時間と脳梗塞との関連がみられ、この背景には高血圧の寄与が大きいラクナ梗塞が多いことが考えられる。高血圧に対しては、高強度の運動よりも、ニコニコペースの運動が予防的に作用するという本邦における重要なエビデンスの裏付けがある。このように欧米諸国と比較して発症の構成割合が大きく異なり、血圧や糖尿病の寄与、喫煙・飲酒率の高い本邦において、これらの特性をふまえて身体活動の効果を示していくことは、JALS おいて重要な課題の一つである。

### 3. まとめ：JALS の検討から見えてきていること

従来の本邦疫学研究の報告にみられる事象の再確認に加え、治療水準、生活習慣の変化、高齢者の増加に伴い、過去にみられなかった特徴が確認されている。その多くは、今日の高齢者の特徴を反映したものであり、古典的リスクファクターに加え、認知症、サルコペニア、Frailty など、後期高齢者に多く認められる疾病・病態の予防対策を考えるうえで重要な知見となりうるものと考えられる。これまでの本邦の疫学研究の成果と比較しながら、新しい集団（世代）の特徴とそれに基づく予防対策を打ち出していくための資料を提示していくことがJALS 研究の大きな役割の一つである。