

査すれば発症と関連する疲労の蓄積が判断され得ることから、疲労の蓄積に係る業務の過重性を評価する期間を発症前6か月間とすることは、現在の医学的知見に照らし、無理なく、妥当であると考えらる。

なお、脳・心臓疾患の発症は、日常生活と密接に関連しているものであり、発症から遡るほど業務以外の諸々の要因が発症に関わり合うことから、疲労の蓄積を評価するに当たって、発症前6か月より前の就労実態を示す明確で評価できる資料がある場合には、付加的な評価の対象となり得るものと考えられる。

表5-8 脳・心臓疾患の発症前の要因調査と調査期間に関する報告

1 異常な出来事

調査期間 (発症前)	調査内容と結果					報告者
	疾病	調査項目	調査方法	結果	有意性	
2時間内	突然死	急性ストレス	アンケート調査	ストレスから死亡までの時間：最中43例中20例(47%)、2時間以内23例(53%)		Lecomte, Dら (1996) 68)
2時間内	心筋梗塞	怒りエピソード	患者調査	怒りエピソードの相対リスク2.3	あり	Mittleman, MAら (1995) 69)
24時間内	不整脈	急性ストレス	患者調査	117例中25例(21%)にストレスあり		Reich, Pら (1981) 70)
24時間内	突然死	急性ストレス	アンケート調査	発症前のストレス24時間以内63%、30分内23%		Myers Aら (1975) 71)
24時間内	心臓突然死	地震後の発症頻度	救急来院	5倍に増加	あり	Muller, J.Eら (1996) 72)
1週間内	心筋梗塞	地震後の発症頻度	救急来院	地震後1週間に6例(過去3年間は0~2例)	あり	Suzuki, Sら (1995) 73)

2 短期間の過重負荷

調査期間 (発症前)	調査内容と結果					報告者
	疾病	調査項目	調査方法	結果	有意性	
1週間内	心筋梗塞	多忙、ストレス、睡眠時間	患者調査	多忙、ストレスが高率に存在		久保進ら(1997) 74)
1週間内	心筋梗塞	ストレス	症例対照研究	ストレスがある場合のオッズ比5.6	あり	田辺直仁ら (1993) 29)
1週間内	急性心臓死	生活状況、身体状況	アンケート調査	急性心臓死168例中66例(39%)に疲労感の訴えあり。心筋梗塞89例中45例(51%)に生活ストレス、睡眠不足による疲労あり		長田洋文(1995) 75)
1週間内	突然死 心筋梗塞	ストレス、睡眠時間	症例対照研究	ストレスがある場合のオッズ比:突然死3.66、心筋梗塞2.78	あり	豊嶋英明ら (1995) 28)

3 長期間の疲労の蓄積

調査期間 (発症前)	調査内容と結果					報告者
	疾病	調査項目	調査方法	結果	有意性	
1月間	心筋梗塞	1日平均労働時間	症例対照調査	労働時間7~9時間群に比べ、平均11時間以上群のオッズ比2.44 平均7時間以内群のオッズ比3.07	あり	Sokejima, Sら (1998) 15)
1月間	不整脈	各種ストレスサー	患者調査	不整脈の再発に関し、急性、慢性ストレスサーともに重要な要因	あり	笠貫宏(1997) 76)
1~2月間	心筋梗塞	労働、疲労、生活状況	症例対照調査	オーバーワークの状態(仕事量の増加が著明で、睡眠時間減少傾向)	あり	武正建一ら(1992) 77)
3月間	循環器疾患	労働負荷要因、疲労状態	17例の面接調査	1日12時間以上の労働(12例)、新しい任務・責任の増大(10例)、休日出勤等(9例)、3か月前から疲労あり(11例)		斉藤良夫(1993) 78)
3~6月	脳卒中	慢性ストレス	患者調査	65例中62例(95%)に慢性ストレス(過重肉体労働又は不規則な就業時間)あり		半田肇ら(1987) 79)
6か月	急性心筋梗塞	勤務状況、生活習慣	症例対照研究	労働時間、残業時間、休日の取り方について、対照群(健康者)との間に有意差なし	なし	吉田秀夫ら (1993) 23)
52週間	脳卒中	ライフイベント	症例対照調査	重大な出来事のある群のオッズ比は、24週間で2.2、30週間で2.8、38週間で2.3、52週間で2.3	あり	House, Aら(1990) 80)
24月間	心筋梗塞	生活変化イベント	患者調査	発症前6月間は前年同時期の6月間に比べ生活変化のレベルが急激に増加		Rahe, R.Hら(1974) 81)
1年間	虚血性心疾患	慢性ストレス	入院患者調査	タイプAはタイプBに比べストレスを高率に経験	あり	前田聡ら(1993) 82)

5 業務の過重性の総合評価

(1) 長期間にわたる過重負荷

就労態様による業務の過重性の評価は、業務上外の認定の基本となるものであり、可能な限り、就労態様に関する客観的な資料・情報を収集し、その上でこれらの証拠に基づいて評価すべきである。

この場合、業務の過重性の評価は、発症前 6 か月間における就労状態を考察して、疲労の蓄積が、血管病変等をその自然経過を超えて著しく増悪させ、脳・心臓疾患の発症に至らしめる程度であったかどうか、すなわち、発症時における疲労の蓄積度合をもって判断することが妥当である。

言うまでもなく、業務の過重性は、労働時間のみによって評価されるものではなく、就労態様の諸要因も含めて総合的に評価されるべきものである。具体的には、労働時間、勤務の不規則性、拘束性、交替制勤務、作業環境などの諸要因の関わりや業務に由来する精神的緊張の要因を考慮して、当該労働者と同程度の年齢、経験を有する同僚労働者又は同種労働者（以下「同僚等」という。）であって日常業務を支障なく遂行できる労働者にとっても、特に過重な身体的、精神的負荷と認められるか否かという観点から、総合的に評価することが妥当である。

以上の点を踏まえ、業務の過重性の評価に当たっては、第一に疲労の蓄積の最も重要な要因である労働時間にまず着目し、発症時において長時間労働による疲労の蓄積がどのような状態にあったかどうかについて検討することが合理的である。この点に関する判断の基準を明確に示すことは、現在の医学的成果からは困難を伴うものであるが、当専門検討会では、V-2 の(2)のイの検討結果を踏まえ、労働時間による過重性の評価のおおまかな目安について、次のとおり整理した。

イ 業務と脳・心臓疾患の発症との関連性が強いと判断される場合

(イ) 発症前 1 か月間に特に著しいと認められる長時間労働に継続的に従事した場合は、業務と発症との関連性は強いと判断される。具体的には、1 日 5 時間程度の時間外労働が継続し、発症前 1 か月間におおむね 100 時間を超える時間外労働が認められる状態が想定される。

(ロ) 発症前 2 か月間ないし 6 か月間にわたって、著しいと認められる長時間労働に継続的に従事した場合は、業務と発症との関連性は強いと判断される。具体的には、1 日 4 時間程度の時間外労働が継続し、発症前 2 か月間ないし 6 か月間にわたって、1 か月当たりおおむね 80 時間を超える時間外労働が認められる状態が想定される。この場合の発症前 2 か月間ないし 6 か月間とは、発症前 2 か月間、発症前 3 か月間、発症前 4 か月間、発症前 5 か月間、発症前 6 か月間のいずれかの期間をいう。

なお、例えば、(イ)、(ロ) の長時間労働が認められるものの監視・断続労働

のような原則として一定の部署にあって監視するのを本来の業務とし、常態として身体又は精神的緊張の少ない場合や作業自体が本来間歇的に行われるもので、休憩時間が少ないが手待時間が多い場合等労働密度が特に低いと認められる場合は、労働時間のみをもって業務の過重性を評価することは適切でなく、このような場合は、他の諸要因も十分考察し、総合的に判断する必要があることに留意すべきである。

ロ 業務と脳・心臓疾患発症との関連性が弱いと判断される場合

その日の疲労がその日の睡眠等で回復し、疲労の蓄積が生じないような労働に従事した場合は、業務と発症との関連性が弱いと判断される。具体的には、1日の時間外労働が2時間程度であって、発症前1か月間ないし6か月間にわたって、1か月当たりおおむね45時間を超える時間外労働が認められない状態が想定される。

ハ イとロの間の場合

発症前1か月間ないし6か月間にわたって、1か月当たりおおむね45時間を超えて時間外労働時間が長くなるほど、業務と発症との関連性が徐々に強まるものと判断される。

ロ及びハの場合の発症前1か月間ないし6か月間とは、発症前1か月間、発症前2か月間、発症前3か月間、発症前4か月間、発症前5か月間、発症前6か月間のいずれかの期間をいう。

上記の時間外労働時間数は、1日8時間（1週40時間）を超える労働時間であり、休日労働時間は、時間外労働時間として評価することが妥当である。また、休日労働は、その頻度が高ければ高いほど業務と発症との関連をより強めるものであり、逆に、休日が十分確保されている場合は、疲労は回復ないし回復傾向を示すものである。

(2) 異常な出来事や短期間の過重負荷

異常な出来事及び短期間の過重負荷については、現行の認定基準によって判断することが妥当と考える。異常な出来事としては、例えば、業務に関連した重大な人身事故や重大事故に直接関与した場合、これらの事故を目撃した場合、さらには、事故の発生に伴って救助活動や事故処理に従事した場合が考えられる。また、作業環境の変化については、例えば極めて暑熱な作業環境下で水分補給が著しく阻害される状態や特に温度差のある場所への頻回な出入りが考えられる。その際、業務の過重性の評価に当たっては、事故の大きさ、加害の程度、恐怖感・異常性の程度、作業環境の変化等について十分調査し、遭遇した業務に関連する出来事や作業環境の変化が急激な血圧変動や血管収縮を引き起こし、血管病変等が著しく増悪し、脳・心臓疾患の発症を生じさせ得る程度のものであったかによって判断できる。

また、短期間の過重負荷については、労働時間の長さやV-2の(2)で記述した就労態様の諸要因を考慮し、同僚等であって日常業務を支障なく遂行できる労働者にとっても特に過重な身体的、精神的負荷と認められるか否かという観点から、総合的に評価して判断すべきである。

一方、業務の起因性の判断に当たっては、脳・心臓疾患は、主に加齢、食生活、生活環境等の日常生活による諸要因等の負荷により、長い年月の生活の営みの中で潜行的に（自、他覚的に気付くことなく）極めて徐々に血管病変等が形成、進行及び増悪するといった自然経過をたどり発症するもので、発症には、後述するとおり、高血圧、飲酒、喫煙等のリスクファクターの関与が指摘されており、特に多重のリスクファクターを有する者は、発症のリスクが極めて高いとされていることから、労働者の健康状態を定期健康診断結果や受診歴等の調査によって把握し、基礎疾患等の内容、程度や(1)、(2)の業務の過重性を十分検討する必要がある。

VI 脳・心臓疾患のリスクファクター

1 脳血管疾患のリスクファクター

(1) リスクファクターの概要

脳血管疾患の発症には血管病変が前提となり、大部分は動脈硬化が原因となる。動脈瘤や動脈硬化は、短期間に進行するものではなく、長い年月をかけて徐々に進行する。その進行には、遺伝のほか生活習慣や環境要因の関与が大きいとされている。血管病変等の進行を促進・増悪させるような各種の条件がリスクファクターと呼ばれている。

脳血管疾患が発症するメカニズムは十分解明されているわけではなく、動脈硬化がかなり進んだ状態でも発作が常に起こるわけではない。寒冷ばく露や極度の興奮、緊張などによる血圧の急激な上昇、血液凝固性の増加、高脂血症等が発症要因となるとされている。

脳血管疾患のリスクファクターとして報告されているものは100を超えるが、それらの中には有意性が確認されていないものも含まれている。

(2) 疾患別のリスクファクター

個人ごとのリスクファクターの影響は、各因子の作用の強弱、持続期間、作用のタイミング、個人の感受性や反応性などによって異なる。リスクファクターがあまりないのに発症する者もいるが、一般にリスクファクターが多くなるほど加重的に作用し、また、正常からの偏りが大きいほど発症の危険が増大する。リスクファクターと発症との関係は、集団から得られる関連性の認識によるものであり、確率的、統計的なものとなる。

リスクファクターの中で重要なものを次の表に整理した。

表6-1 疾患別にみたリスクファクター

	年齢	高血圧	飲酒	喫煙	高脂血症	肥満	糖尿病
脳出血	+	+++	++	+	-	+	+
脳梗塞	++	++	+	++	+	+	++

(注) +++=特に強い関係、++=強い関係、+=関係がある、-=負の要因がある。

年齢もリスクファクターであり、これらの疾患は中年で増加し、高齢者に最も多い。高血圧は共通する強いリスクファクターで、特に脳出血の発症と関係

が深い。高脂血症の関与の程度は、脳出血に対して負の相関を示し（低コレステロールの場合に発生率が高い）、脳梗塞では正の相関を示す。

糖尿病は、しばしば高血圧を合併し、末梢血管を障害するほか、動脈硬化の進展も促進する。

それぞれの疾患は、複数のリスクファクターの組み合わせが総合的に作用して発症するものであり、それぞれの関与の程度は個人ごとに異なる。

(3) リスクファクター各論

これまで内外の研究者が繰り返し検証し、通常、常識として広く認知されているリスクファクターは、次のとおりである。

イ 是正不可能なリスクファクター

(イ) 性

脳血管疾患では、男性が女性の2倍程度の発症率である。その理由としては、高血圧や動脈硬化が男性に高頻度かつ高度であることが多いためである。女性においても更年期以降は血圧や血中脂質が上昇する傾向にある。ライフスタイル、ホルモン、遺伝子の特性などの性差も影響しているものと考えられる。

(ロ) 年齢

慢性疾患は、一朝一夕に生じるものではなく、リスクファクターへのばく露が長年続くと、心臓や血管への負担が重なり、ついに病変が発生・進展していくこととなる。病変がある程度以下の間は全く症状がない。その病変がある程度以上に達したとき、何らかのきっかけで血管が破れて出血したり、動脈硬化病変部に血栓が生じて血管内腔を狭窄・閉塞する。これが臨床的に発病としてとらえることができる顕著な病状を呈する状態である。

この成立機序から明らかなように、危険度はリスクファクターの影響度とばく露期間に依存し、ばく露期間の目安のひとつが年齢であるから、脳血管疾患も年齢が増すにつれて多くなる。多くの論文においても年齢を一つのリスクファクターとしているが、老化による生体の抵抗力減弱、修復力・再生力低下や他臓器の合併症の増加などの競合効果による。

(ハ) 家族歴(遺伝)

家族の中から同じ疾患が続発しても、これだけではこの疾患が遺伝性であることを意味しない。「家族集積性」の原因は、しばしば遺伝であるよりも共通の生活習慣にある。例えば、食塩の過剰摂取や脂肪の摂り過ぎなどは共通の食生活に起因するし、喫煙する親や兄弟がいる子供は喫煙習慣に染まりやすい。

動物実験によると、自然発生高血圧ネズミの子孫は、食物などの飼育条件により高血圧の程度や合併症の有無に影響を受けるが、すべて高血圧とな

る。この場合は、遺伝が決定的要因と考えられ、環境条件は修飾因子として副次的な力をもつにすぎない。親子、夫婦、兄弟、一卵性双生児と二卵性双生児、実子と養子の比較などにより、血圧に遺伝的影響があることは明らかである。

ロ 是正可能なリスクファクター

(イ) 高血圧

血圧は、血圧値そのもののレベルをリスクファクターとみなして連続量のまま解析したり、いくつかの段階に区分けして観察したり、高血圧の有無に分けて検討したりする。また、収縮期血圧に注目したり、拡張期血圧に注目したり、両者を組み合わせた分類（例えば、WHOの専門委員会と国際高血圧学会（ISH）とが協同して、1999年に発表したガイドライン¹⁾、さらに、それを日本高血圧学会（JSH）が日本人向けに修正したガイドライン²⁾（表6-2）などが用いられる。どのような分類を採用しても、高血圧は脳血管疾患の最大のリスクファクターである。久山町調査³⁾によれば、追跡開始時の収縮期血圧レベル別に、その後の32年間の脳出血及び脳梗塞の発症率をみると、血圧レベルが高くなるほど、脳出血・脳梗塞発症率はともに有意に上昇した（図6-1）。また、剖検例の検討では、高血圧を有する者は正常血圧者に比べて脳動脈硬化が10～15年早く進行していた。

表6-2 成人における血圧の分類と高血圧患者のリスクの層別化

1 成人における血圧の分類

分類	収縮期血圧 (mmHg)	かつ	拡張期血圧 (mmHg)
至適血圧	<120	かつ	<80
正常血圧	<130	かつ	<85
正常高値血圧	130~139	又は	85~89
軽症高血圧	140~159	又は	90~99
中等症高血圧	160~179	又は	100~109
重症高血圧	≥180	又は	≥110
収縮期高血圧	≥140	かつ	<90

2 高血圧患者のリスクの層別化

血圧以外のリスク要因	軽症高血圧 (140~159/90~99mmHg)	中等症高血圧 (160~179/100~109mmHg)	重症高血圧 (≥180/≥110mmHg)
危険因子なし	低リスク	中等リスク	高リスク
糖尿病以外の危険因子あり	中等リスク	中等リスク	高リスク
糖尿病、臓器障害、心血管病のいずれかがある	高リスク	高リスク	高リスク

(日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン2000²⁾)

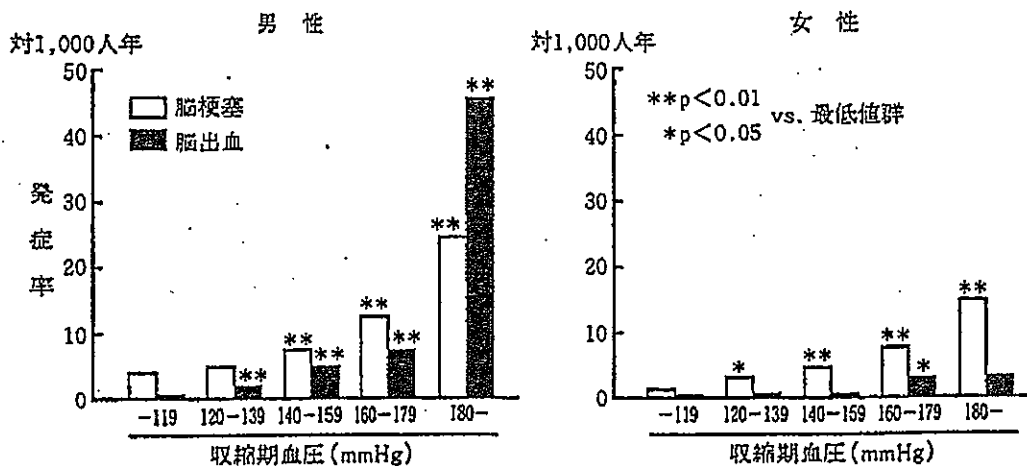


図6-1 収縮期血圧レベル別にみた脳梗塞・脳出血発症率

(久山町第1集団1621名、1961~93年、年齢調整、藤島 (1996) ³⁾)

(ロ) 飲酒

飲酒は、二つの方向に作用する。一つは比重が高いリポたんぱく (HDL) を増加させる作用で、これは動脈硬化を軽減させる。これと逆に血圧を上げる効果もあり、血液凝固能や線溶系の変化、脳血管の収縮による脳血流の低下など多彩な作用機序を介して脳血管疾患や動脈硬化のリスクファクターとなる。久山町調査³⁾によれば、男性を、そのアルコール摂取量 (日本酒量に換算) によって、非飲酒者、1日1.5合未満の少量飲酒者、1.5合以上の多量飲酒者の3群に分け、32年間の追跡期間中の脳梗塞及び脳出血発症率との関係を見ると脳出血発症率は飲酒レベルの上昇とともに増加し、1.5合未満の少量飲酒のレベルでも有意に高かった。一方、少量飲酒者の脳梗塞発症率は非飲酒者より若干低く、逆に多量飲酒者では増加した。この傾向はラクナ梗塞で強く、少量飲酒者と多量飲酒者の間で有意差を認めた。つまり、少量飲酒はラクナ梗塞に対して予防効果を有することが示唆される。

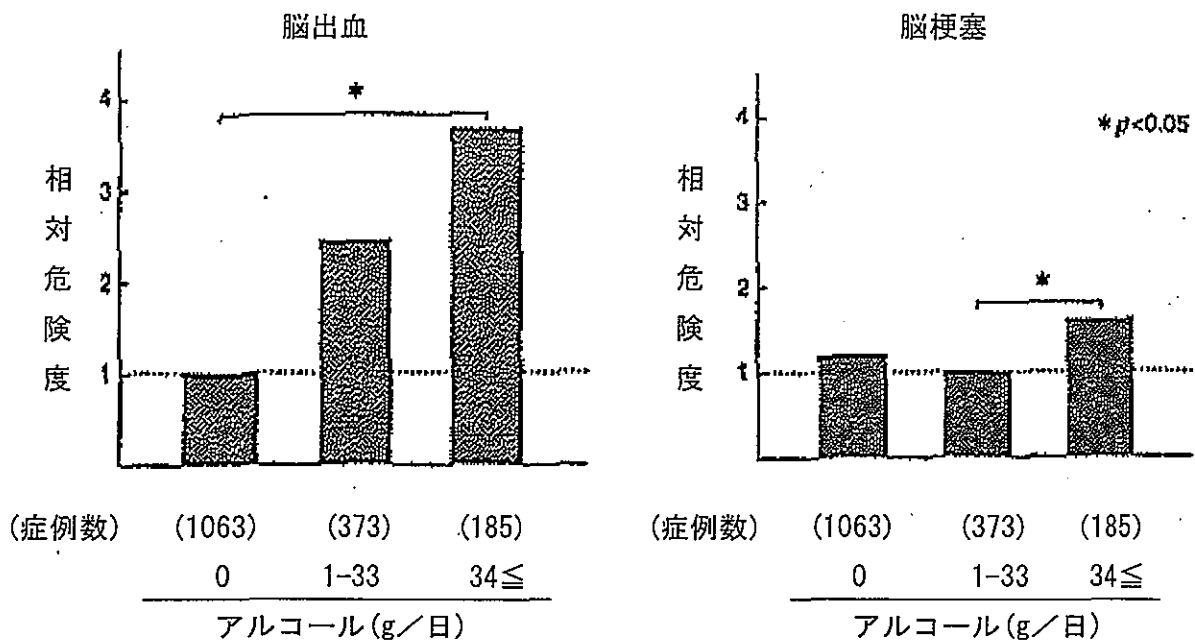


図6-2 脳出血 (a) 及び脳梗塞 (b) 発生に対する他の危険因子を調整した後のアルコールの相対危険度

(Kiyoharaら (1995) ⁴¹⁾)

(ハ) 喫煙

欧米では、喫煙は脳血管疾患の主なリスクファクターに掲げられているが、我が国では喫煙と脳血管疾患の間に有意な関係を認めた疫学調査はほとんどなかった。久山町調査³⁾によれば、男性では、1日10本未満の少量喫煙者は、非喫煙者に比べて脳梗塞発症率が有意に高かったとされる。しかし、喫煙レベルの上昇とともに発症率は減少し、非喫煙者と差を認めなかった。脳梗塞のタイプ別にみると、ラクナ梗塞の発症率は1日10本未満の少量喫煙者で最も高く、10～19本の喫煙レベルでも有意差が認められた。また、喫煙は血液凝固因子の増加、血栓形成の亢進などの機序を介して脳梗塞に影響するのではないかという考えもある³⁾。

(ニ) 高脂血症

血液中のコレステロール、中性脂肪などは、脂肪の腸管からの吸収、肝臓における合成、末梢組織における利用、また、脂肪組織として蓄えられるなどの絶えず流動する代謝の流れの中で、その一つの断面を観察したものである。

過食する者、脂肪を多く摂る者は、血液中のコレステロールや中性脂肪が高く、高脂血症になりやすい。脂肪は水に溶けないので、血液中のコレステロールは、すべて微小な脂肪粒子の表面をアポたんぱくが覆うような形

をとっており、この複合体であるリポたんぱくにいろいろな種類がある。比重が高いリポたんぱく（HDL）と比重が低いリポたんぱく（LDL）に分けられる。LDLに含まれるコレステロールは、動脈壁に取り込まれて動脈硬化を促進する。HDLに含まれるコレステロールは、逆に動脈壁のコレステロールを酵素の動きを介して取り込み、肝臓へ運搬しそこで分解される。したがって、LDL コレステロールの高値が動脈硬化のリスクファクターと考えてよい。

(ホ) 肥満

肥満は、さまざまな生活習慣病を引き起こす温床となる。脳血管疾患、虚血性心疾患、高血圧、糖尿病などはいずれも肥満が要因となることが明らかになってきている。しかも、それらは相互に関連しながら進行する。従来生活習慣病と呼ばれる病気の多くは、肥満の克服で治るとさえいわれる。これらの病気は、かなり進行しないと自覚症状が現れず、また、発症してから肥満を解消しても、病気を治すのは難しいことが多い。肥満の人がみな短命であるわけではないが、いろいろな調査からも、肥満があると病気を併発しやすく、死亡率が高くなることは明らかである。肥満度がプラス30%以上になると、合併症の危険が目立って高くなるといわれている。肥満の人の発症率を標準体重の人と比べると、糖尿病は約5倍、高血圧は約3.5倍高くなるといわれる⁵⁾。

(ハ) 糖尿病

糖尿病患者には血管系の合併症が多発する傾向がある。高血糖による血管障害は細小血管を特に侵しやすく、網膜や腎臓の細小血管障害が高頻度に発生する。下肢の閉塞性血管障害として間歇性跛行や壊死を起こすことは良く知られている。追跡調査によっても、糖尿病の有無で脳血管疾患の発症率を比較すると、脳梗塞発症率は糖尿病群に高く（図6-3）、タイプ別にみると、男性ではラクナ梗塞が、女性では動脈硬化性血栓性脳梗塞の発症率が高い。また、この傾向は糖尿病のレベルが上昇するとともに顕著になるとされている。

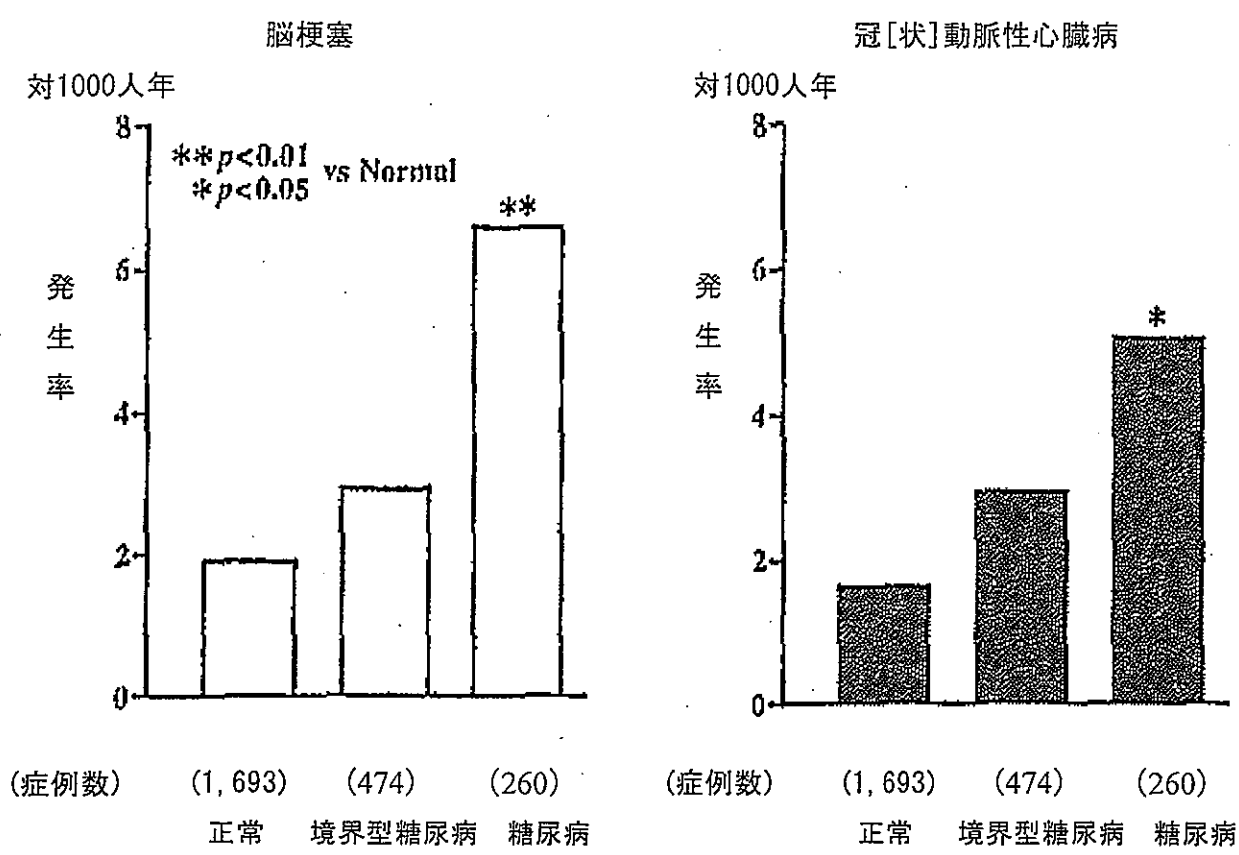


図6-3 耐糖能レベル別の脳梗塞及び虚血性心臓病発症率

(Fujishimaら (1996) ⁶⁾)

(ト) ストレス

過度の肉体労働、精神的緊張の持続、興奮、不眠、親しい者との死別、離婚、失業、破産などの心身の負荷が脳血管疾患の原因となり得るかについては、その関与は予想されるものの、ストレスの評価方法が確立しておらず、また、個体差が大きいことから、学問的な裏づけは難しいのが現状である。しかし、ストレスを引き起こすストレッサーは、中枢神経系、自律神経系、内分泌系の変調を起こし、その総合効果が循環器系に影響を及ぼすことは明らかである。したがって、肉体的な負担、精神的ストレス及び疲労の蓄積などが脳血管疾患発症の原因となることも示唆される。また、メンタルヘルスの面から見た場合、ライフスタイルとして、ストレス及び疲労の蓄積に対して、的確な対策を取っているものと、そうでないものとの間には脳血管疾患の発症に有意の差を認めたという報告⁷⁾もある。将来、ストレッサー→ストレス→リスクファクター→発症メカニズムをより確実にとらえる方法や技術が確立されれば、ストレスと脳血管疾患発症との確実な因果関係が証明できるであろう。

(4) 脳血管疾患に対するリスクファクターの相対リスクないしオッズ比

以上述べてきた脳血管疾患、特に脳出血及び脳梗塞ないし両者を合わせた脳卒中に対する 1977 年から現在までに報告され、入手できた個々のリスクファクターの相対リスクないしオッズ比を表 6-3 にまとめた。

高血圧は、脳血管疾患、特に脳出血の重要なリスクファクターであることは前述したが、相対リスクないしオッズ比は 2~7 とする報告が多く、また、拡張期血圧及び収縮期血圧とも高いほどリスクは大となり、拡張期血圧 105~110mmHg、収縮期血圧 180mmHg 以上では、正常血圧の人に対し 6~8 倍のリスクとなる。また、高血圧の治療により血圧をコントロールすると、リスクは 1/3~1/4 に減少する。高血圧患者に対する降圧治療により、収縮期血圧を 10~14mmHg、拡張期血圧を 5~6mmHg 下降させることで脳血管疾患の発症を 30~40% 抑制することができるとする報告⁸⁾もある。代表的な報告例を図 6-1 に示した。

飲酒も 1 日の摂取量に比例してリスクを上昇させ、1 日 3 合以上の飲酒ではリスクは 4~6 倍となる (図 6-2)。

喫煙も 1 日の喫煙本数に比例してリスクを上昇させ、特に脳梗塞に対しより強く影響する。

高脂血症の影響はあまり大きくないが、肥満のリスクは 1.2~2.0 倍で、また、糖尿病のリスクも 1.5~4.9 倍である。代表的な報告例を図 6-3 に示す。

ストレスに関しては、業務上及び日常生活のストレスを含めて報告は少なく、報告例では相対リスクは 1.7 であった。

くも膜下出血に対する個々のリスクファクターの相対リスクに関する報告は少ないが、入手できた報告を表 6-4 にまとめる。高血圧、喫煙の影響は大きく、高血圧と喫煙及び低体重が重なると相対リスクは男性で 6.7、女性では 18.3 となることが報告されている。

個々のリスクファクターの相対リスクないしオッズ比は以上述べたとおりであり、いずれもかなりの影響を与えることが報告されているが、これらの要因が重複した場合には、相対リスクは著しく高くなる。表 6-5 に示したように、高血圧、糖尿病、喫煙、心電図異常、不整脈その他の心血管疾患が一人の人にみられた場合の 10 年間の脳卒中患の相対リスクは 17 倍との報告がある。極めて強い影響を与えられると考えられる。

表6-3 脳血管疾患に対するリスクファクターの相対リスク

1 高血圧 (血圧は mmHg)

報告者(年)	相対リスク、オッズ比	備考	報告者(年)	相対リスク、オッズ比	備考
Kannelら(1981)9)	2.0~4.0	フラミンガム調査	新里ら(1996)13)	2.36	
浅野ら(1991)10)	脳出血:男6.0 女4.4 脳梗塞:男3.0 女2.9		岡山ら(1997)14)	収縮期血圧 140~159 4.2 90~99 2.5 160~179 5.5 100~109 3.0 180以上 8.0 110以上 2.8	
太田のまとめ (1993)11)	拡張期血圧 85-90 90-95 95-105 105-110 DHCCP調査 3 3.5 4 8 グラスコ-調査 2 2.5 4 6 MRC調査 1.5 2 3.5		上田(1998)15)	脳出血 脳梗塞 境界型高血圧 2.4 2.2 収縮期高血圧 3.3 2.1 拡張期高血圧 9.0 4.8	久山町調査
	収縮期血圧 135-145 145-155 155-165 MRC調査 1.5 3 6		田中ら (1997)16)	脳卒中 脳梗塞 血圧コントロール(+) 1.45 1.55 血圧コントロール(-) 4.81 6.23	新発田調査
Sacco(1995)12)	4.0~5.0		竹下ら(1999)17)	2.0~3.0	

2 飲酒

報告者(年)	相対リスク、オッズ比	備考	報告者(年)	相対リスク、オッズ比	備考
尾前ら(1981)18)	1日1.5合以上 2.4	久山町調査	清原ら(1993)21)	1日1.5合以上 脳出血:2.5 脳梗塞:1.4	久山町調査
上島ら(1987)19)	1日2~3合 2.3 3合以上 4.4		Sacco(1995)12)	1~4	
信友 (1989)20)	脳梗塞:1日1~2合 2.1 2~3合 3.1 3合以上 6.3		田中ら(1997)22)	脳出血:1.63 脳梗塞:1.99	新発田調査
浅野ら(1991)10)	1日2合以上 脳出血:2.7 脳梗塞:1.7		竹下ら(1999)17)	軽度飲酒 0.6 大量飲酒 1.7~8.0	

3 喫煙

報告者(年)	相対リスク、オッズ比	備考	報告者(年)	相対リスク、オッズ比	備考
谷崎らのまとめ(1998)23)	カピオ(フィンランド)調査 脳血栓症 男1.6 女有意差なし ホノルル調査 脳梗塞 男2.5 フラミンガム調査 脳梗塞 男4.2 女1.9 新発田調査 脳梗塞 男2.2 女有意差なし 久山町調査 脳梗塞 男・女有意差なし		田中ら(1997)22)	脳出血:1.53 脳梗塞:1.72	新発田調査
Bonitaら(1986)24)	1日1~20本 3.3 21本以上 5.6		竹下ら(1999)17)	1.4~1.9	
信友(1989)20)	脳卒中 脳梗塞 1日20~39本 1.3 5.1 40本以上 2.3 5.6		上島のまとめ (2000)25)	1日1箱・男性 英国人医師 1.56 (有意差なし) オスロー調査 3.10 英国心臓調査 3.70 ホノルル調査 1.85 脳出血:2.8 ワシントン調査 1.38 久山町調査 有意差なし 平山調査 1.26 (有意差なし) 大阪調査 1.59 Nippon Data 1.72 新発田調査 1日20本以上 2.11	
Sacco(1995)12)	1.5~2.9		Abbottら (1986)26)	禁煙者 脳出血:1.5 脳梗塞:1.5 持続して吸い続けた者 脳出血:6 脳梗塞:3	
田中ら(1997)16)	脳卒中 脳梗塞 1日20本以上 3.1 3.16	新発田調査			

4 高脂血症

報告者(年)	相対リスク、オッズ比	備考	報告者(年)	相対リスク、オッズ比
上田(1993)27)	男1.05 女1.02 男女ともに有意差なし	久山町調査	竹下ら(1999)17)	有意差なし

5 肥満

報告者(年)	相対リスク、オッズ比	備考	報告者(年)	相対リスク、オッズ比	備考
Lindstedら(1991)28)	BMI 25以上 1.6		田中ら(1997)22)	BMI 25以上 脳出血:1.2 脳梗塞:1.27	新発田調査
中山ら(1997)29)	BMI 27以上 1.83	久山町調査	竹下ら(1999)17)	2.0	

BMI (Body Mass Index) : 体型指数
BMI=22: 標準体重

6 糖尿病

報告者(年)	相対リスク、オッズ比	備考	報告者(年)	相対リスク、オッズ比	備考
尾前ら(1977) 30)	脳梗塞:4	久山町調査	Sacco(1995)12)	1.5~3.0	
原らのまとめ (1993)31)	フラミンガム調査 ランチョ調査 ホノルル調査	脳梗塞:2 男1.8 女2.2 脳梗塞:2.0	Tuomilehto (1996)33)	男3.35 女4.89	カボネ(フィンランド)調査
大村ら(1993)32)	2.71	久山町調査	竹下ら(1999)17)	1.5~3.0	

7 ストレス (仕事と日常生活の全て)

報告者(年)	相対リスク、オッズ比
竹下ら(1999)17)	1.7

表6-4 くも膜下出血に対するリスクファクターの相対リスク

	報告者		藤田(1992)34)	李ら(1996)35)	
	浅野ら(1991)10)			男	女
高血圧	男 3.4*	女 1.8*	2.2 - 5.6 *	1.8 *	1.9 *
喫煙	(20本を超える)1.2	17.1*	2.6 - 5.7 *	3.8 *	2.5 *
飲酒	(2合を超える)1.9*	6.9*		2.3	1.2
肥満				0.8	1.0
初潮(12歳以下)					2.2 *
経口避妊薬			女 3.2 - 6.5*		
低BMI、高血圧 および喫煙者			男 6.7* 女 18.3*		

*) 有意性あり

表6-5 10年間の脳卒中罹患に対する多重リスクファクターの相対リスク

(フラミンガム調査より、Williamら(1996)36))

リスク要因の有無							
高血圧(160~170mmHg)	-	+	+	+	+	+	+
糖尿病	-	-	+	+	+	+	+
喫煙	-	-	-	+	+	+	+
左室肥大(心電図上)	-	-	-	-	+	+	+
心房細動	-	-	-	-	-	+	+
心血管疾患	-	-	-	-	-	-	+
相対リスク	1.0	2.0 *	2.2	3.4	7.4	11.4	17

*) 収縮期血圧120に対し160~170mmHg群は2倍のリスクとして計算

2 虚血性心疾患等のリスクファクター

(1) リスクファクターの概要

虚血性心疾患は、冠[状]動脈粥状硬化が原因となって発症してくる。粥状硬化は、短期間に発生するものではなく、長い年月をかけて徐々に進行する。その形成、進行には、遺伝的体質のほか生活習慣や環境要因が影響を与えることがフラミンガム研究等から明らかにされてきた。現在、100 を超える因子が報告されている。

(2) リスクファクターの影響判定

個人ごとのリスクファクターの影響は、各因子の作用の強弱、持続期間、作用のタイミング、個人の感受性や反応性などによって異なる。一般にリスクファクターが多くなるほど加重的に作用し、また、正常からの偏りが大きいほど発症の危険が増大する。リスクファクターと発症との関係は、集団から得られる関連性の認識によるものであり、確率的、統計的なものとなる。リスクファクターの関与度をその組み合わせ、持続時間等から個々の例について総合的に判定する必要がある。リスクファクターの中で重要なものを次の表に整理した。

表6-6 虚血性心疾患のリスクファクター

	年齢	高血圧	飲酒	喫煙	高脂血症	肥満	糖尿病
虚血性心疾患	++	++	-~+	++	+++	+	+~++

(注) +++=特に強い関係、++=強い関係、
+=関係がある、-=負の要因がある。

(3) リスクファクター各論

発症危険度は、リスクファクターの影響の強さとその期間に関連する。主なリスクファクターは、次のとおりである。

イ 是正不可能なリスクファクター

(イ) 性

虚血性心疾患では、男性が女性の3から10倍程度の発症率である。女性においても更年期以降は動脈硬化が進行し、75歳以上では、発症頻度に性差がなくなり、発症後は女性の方が予後不良である。心臓性突然死も男性が女性より多い。

(ロ) 年齢

加齢により、虚血性心疾患発症頻度は増加してくる。虚血性心疾患発症例

において、高齢者は若年者に比して、他のリスクファクターを有する率が低下することが知られており、加齢のみが危険因子であると判断せざるを得ない例も存在する。心臓性突然死の年齢分布では、45～75歳にピークがある。

(ハ) 家族歴（遺伝）

家族の中から同じ疾患が続発しても、これだけではこの疾患が遺伝性であることを意味しない。「家族集積性」の原因は、しばしば遺伝であるよりも共通の生活習慣にある。若年時に共通の疾患を発症した場合は、遺伝的影響についても検討する必要がある。虚血性心疾患の場合、50歳程度を基準として判定するのが一般的である。高脂血症には、同一家系に遺伝的に現れる家族性高脂血症があり、若年であっても重症の虚血性心疾患を発症する。

肥大型心筋症、先天性QT症候群及びブルガダ症候群については原因遺伝子の解明が進み、心臓性突然死の家族歴は極めて重要である。

(ニ) 人種

疾患の発生状況には地域差、人種差がみられる。詳細な研究から、人種差とみられたものが、実際には他の条件の相違によることが判明することもある。例えば、ハワイへの日系移民は、1世では日本式生活習慣が比較的温存されていたが、2世、3世と年月を経るにつれて、米国式生活に移行した。一方、カルフォルニアへの移民は、圧倒的多数の米国人の中で速やかに日本古来の生活習慣を失った。その結果、人種的には同一の日本人の中で、ハワイへの移民群では脳血管疾患が大幅に低下し、しかも虚血性心疾患の増加を認めなかった。近年、2世の間でようやく白人に近い心筋梗塞発症率を示すに至った。一方、カルフォルニアの日系人は、脳血管疾患は減少したものの虚血性心疾患は急増した。同様の現象は生活習慣が変化した他の多くの人種の移民についても報告³⁷⁾されている。リスクファクターとしては、人種よりも生活習慣が大きな影響を与えられられる。

欧米における心臓性突然死のほとんどは冠[状]動脈疾患であるが、本邦では、ブルガダ症候群を含む特発性心室細動が多いのが特徴である。

ロ 是正可能なリスクファクター

(イ) 高血圧

高血圧は、粥状硬化より細小動脈硬化を起こしやすく、虚血性心疾患との関連がみられる。一般に軽症高血圧では関連が低いが、重症高血圧では重要な因子となる³⁸⁾とされている。降圧療法の効果を検討した多くの研究からは、治療により虚血性心疾患の発症が著しく減少するという報告³⁹⁾もある一方で発症の減少効果はわずかであるとの報告⁴⁰⁾もある。

(ロ) 喫煙

紙巻たばこの喫煙は、肺がんや慢性気管支炎の原因となるのみでなく、急性心筋梗塞や急死のリスクファクターともなる。喫煙習慣と虚血性心疾患の発症率には、強い相関が認められている。禁煙による虚血性心疾患の発症減少効果も、数年後には得られることが証明⁴¹⁾されている。喫煙は、冠[状]動脈攣縮の引き金になる。

(ハ) 肥満

肥満は、高血圧、高脂血症、低HDLコレステロール血症、耐糖能障害などを合併することが多く、減量によりリスクファクターの改善が得られる。近年における、摂取カロリー量増加と消費エネルギー量減少の生活スタイルは、肥満者を増加させつつある。肥満者は耐糖能障害を合併している率も高く、糖尿病の予備軍でもある。

また、肥満の人の発症率を標準体重の人に比べると、虚血性心疾患は約2倍高くなるといわれている。

(ニ) 糖尿病

糖尿病患者では、虚血性心疾患の発症する頻度は男性で2倍、女性では3倍高い⁴²⁾。その機序には、高血糖、血小板機能亢進、酸化ストレス等の多くの要因が関連していると考えられている。糖尿病前状態と考えられる耐糖能障害あるいは高インスリン血症例では、肥満、高血圧、高中性脂肪血症、高尿酸血症の複数のリスクファクターを併せ持つことが多い。これらのファクターを有する例では、心臓性突然死の発症率が高い。

(ホ) 高脂血症

脂肪は水に溶けないので、血液中のコレステロールは、すべて微小な脂肪粒子の表面をアポたんぱくが覆うような形をとっており、この複合体であるリポたんぱくの比率や種類を異にするリポたんぱくが区別できる。その中で脂肪粒子が小さくアポたんぱくAの比率が高く、全体としての比重が高い高比重リポたんぱく(HDL)、脂肪分の割合が高い低比重リポたんぱく(LDL)、コレステロールが少なく中性脂肪を主とする粒の周りにアポたんぱくがついている極低比重リポたんぱく(VLDL)が区別し得るが、それぞれ役割を異にする。低比重リポたんぱくに含まれるコレステロールは、動脈壁に取り込まれて動脈硬化を促進する。

血清総コレステロールあるいは高LDLコレステロール値と虚血性心疾患発症率には、正の相関がみられる。血清コレステロール値が220mg/dlを超えると、虚血性心疾患の発症率が増加してくる。HDLに含まれるコレステロールは、末梢組織からコレステロールを除去する働きを有しており、これが抗動脈硬化作用として働く。HDLコレステロール値低下によっても、

虚血性心疾患発症率が増加することが認められており、HDL コレステロールの低値 (< 35mg/dl) もリスクファクターとして評価される。特に、日本人においては、低 HDL コレステロール血症は、高 LDL コレステロール血症と同等あるいはそれ以上に重要なリスクファクターであるとの指摘⁴³⁾もある。

LDL の変異種とされるリポたんぱくである Lp(a) は、粥状硬化を促進する独立したリスクファクターであり、その値は遺伝的に規定されており、家族歴のある例での測定が必要である。

最近多くの介入試験により、食事あるいは薬剤による治療でコレステロール値を正常値まで下げることによって、一次予防、二次予防においても心事故発生を約 20 ~ 30 % 減少させることが証明されている^{44) ~ 49)}。

(ハ) ストレス

業務以外の精神的緊張の持続、興奮、不眠、親しい者との死別、離婚などの精神的負荷が心疾患の原因となり得るかについては、その関与が推定できる例もあるが、すべての例でその関連を判断するのは容易でない。その理由に、研究方法の困難さを挙げることができる。第一に、発作の引き金となるような短時間で消えてしまう要因は正確なデータを多数集めることが難しいことである。第二に、ストレス評価方法が確立していないことである。ストレスは、中枢神経系、自律神経系、内分泌系の変調を起こし、その総合効果が循環器系に影響を及ぼす。その結果、発作の引き金役を果たすことは十分に考え得ることである。しかし、ストレスに対する生理学的反応には個体差が大きく、同一の外部要因に対する反応の程度、パターンも個人により異なる。第三に、ストレスと発作の因果関係評価の困難さである。自然経過の中で発症したのか、発症時のストレスが引き金であったのかを客観的に判断ができない例も存在する。

また、ストレスそのものより、ストレスを受ける個体側の要因に着目して、A型行動様式例の男性で、虚血性心疾患の発症率が高いことが報告⁵⁰⁾されている。A型行動様式とは、短気で、攻撃的で、感情が激しやすいタイプで、周囲をあまり気にせずマイペースで情勢に一喜一憂しないのをB型行動様式とに分類する。

過労は身体的ストレスのみならず精神的ストレス状態であり、突然死の大きな修飾因子となる⁵¹⁾ (図 6 - 4)。過労時には内分泌系や自律神経系の反応が生じ、特に交感神経の強い反応によってカテコールアミンが分泌されその結果、致死性不整脈は生じやすくなる。また、飲酒、喫煙、コーヒーなどの嗜好品、睡眠不足や変則勤務など生体リズムの乱れは不整脈発生の誘発ないし増悪因子となる。

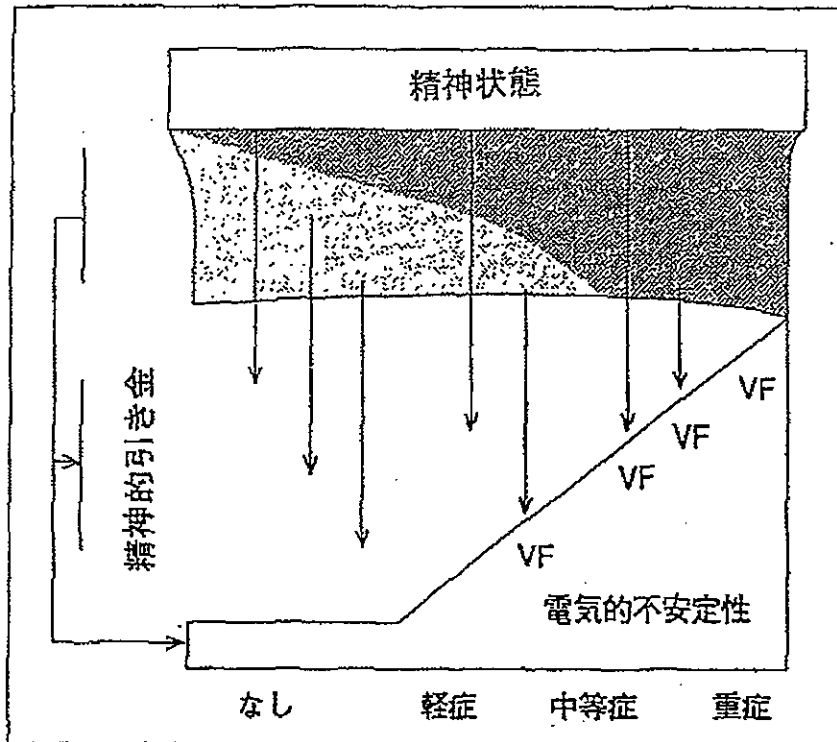


図6-4 心室細動発生の3要素

心筋の電気的不安定性（主に虚血性心疾患）、日常生活に影響する精神状態及び引き金となる精神的(心理社会的)要因. VF：心室細動

(Lown(1990)⁵¹⁾)

(ト) 高尿酸血症

フラミンガム研究⁵²⁾では、男性痛風患者は虚血性心疾患の発症率が2倍増加したことが報告されている。しかし、高尿酸血症そのものが虚血性心疾患の発症に直接関与するのか、高頻度に合併する高脂血症、高血圧、糖尿病、肥満等の影響なのか明らかでない点がある。

(フ) その他の因子

運動不足、経口避妊薬の服用、先天的凝固因子異常、低ホモシスチン血症、高C-反応性たんぱく(CRP)血症等も掲げられている。

(4) 虚血性心疾患に対するリスクファクターの相対リスクないしオッズ比

以上述べてきた心臓疾患、特に虚血性心疾患に対する1988年から現在までに報告され、入手できた個々のリスクファクターの相対リスクないしオッズ比を表6-7にまとめた。

軽症の高血圧の虚血性心疾患に対する影響はそれほど大きくないが、重症の高血圧の相対リスクないしオッズ比は3~7倍という報告もある。

飲酒は、脳血管疾患と異なって、リスクを低下させる報告が多い。

これに対し、喫煙の影響は大きく、1日20本以上の喫煙のリスクは7～8倍である。

肥満及び糖尿病の影響はそれほど大きくないが、女性では2～4.5倍という報告もある。

高脂血症のリスクは1.2～2.6倍との報告が多い。

業務及び日常生活のストレスの影響は若年者では1.2～2.5倍とやや低い、高齢者では2.5～6.0倍との報告もある。

以上のように、多くの個々の生活習慣が心臓疾患の発症のリスクファクターとなることが報告されているが、これらのリスクファクターが重なった場合には、その影響は極めて大きくなる。(表6-8)。

表6-7 虚血性心疾患に対するリスクファクターの相対リスク

1 高血圧 (血圧は mmHg)

報告者(年)	相対リスク、オッズ比	備考	報告者(年)	相対リスク、オッズ比		
小西(1992)53)	収縮期血圧 140-159	1.64	Wilhelmsen(1990)55)	収縮期高血圧	2.1	
	160-	6.56		Kayabaら(1990)56)	高血圧	4.01
	拡張期血圧 90-99	0.96		川村ら(1999)57)	突然死: 収縮期高血圧	140-159 2.5 160以上 7.4
Levyら(1990)54)	収縮期血圧 140	1.8	フラミンガム調査	竹下ら(1999)17)	高血圧	2.0
	160	3.0				
	180	4.2				
	拡張期血圧 95	4.0				
	105	5.0				

2 飲酒

報告者(年)	相対リスク、オッズ比	報告者(年)	相対リスク、オッズ比		
小西(1992)53)	1日2合未満	0.58	竹下ら(1999)17)	軽度飲酒	0.8
	2~3	0.32		大量飲酒	0.8~0.9
	3合以上	0.53			
小西ら(1990)58)	1日2合未満	1.1			
	2合以上	0.7			

3 喫煙

報告者(年)	相対リスク、オッズ比	備考	報告者(年)	相対リスク、オッズ比	備考	
平山(1981)59)	1日1~14本	1.59	藤島(1999)60)	女	2.8	久山町調査
	15~24本	1.79				
	25~49本	2.11	上畑(1999)61)		1.62	
	50本以上	2.82	川村ら(1999)57)	ブリンクマン指数(1日喫煙本数×年数)	800以上	2.7
小西(1992)53)	1日20本未満	1.32	服部(2000)62)	1日21本以上	8.0	
	20本以上	4.62	竹下ら(1999)17)		1.5~2.0	
Wilhelmsen(1990)55)		2.3	The pooling Project Research Group(1978)63)	1日20本	2	
小西ら(1990)58)	心筋梗塞: 1日1~19本	3.4		20本以上	3	
	20本以上	7.4				

4 高脂血症

報告者(年)	相対リスク、オッズ比	報告者(年)	相対リスク、オッズ比	
小西(1992)53)	230mg/dl以上	2.6	Kayabaら(1990)56)	1.24 (有意差なし)
Wilhelmsen(1990)55)		2.3	竹下ら(1999)17)	2.5

5 肥満

報告者(年)	相対リスク、オッズ比	備考	報告者(年)	相対リスク、オッズ比
小西(1992)53)	20%以上	1.46	竹下ら(1999)17)	1.7~3.4
中山ら(1997)29)	BMI 27以上	2	久山町調査	

6 糖尿病

報告者(年)	相対リスク、オッズ比	報告者(年)	相対リスク、オッズ比	備考	
清原らのまとめ(1999)64)	フラミンガム調査	男 1.66 女 2.06	Wilhelmsen(1990)55)	2.4	
	ホノルル調査	男 1.5	藤島(1999)60)	男 2.5 女 5	久山町調査
	ホトホル調査	男 2.6			
	久山町調査	男有意差なし 女 4.11	竹下ら(1999)17)	2.0~3.0	
	フィンランド調査	男有意差なし 女 5.4	Kannelら(1979)42)	男 2 女 3	
	ARIC調査	男 1.81 女 2.04			
レイクビュー調査	男 2.0 女 2.4 (死亡率)				