

## 第11回における論点

### 1 長期間の過重業務における労働時間の評価等

長期間の過重業務における労働時間の評価に関し、睡眠時間と発症との関係を基礎とした業務（労働時間）と発症との関連性について、現在の医学的知見等に照らして、どのように考えるか。

あわせて、医学的知見や支給決定事例等を踏まえ、労働時間と労働時間以外の負荷要因とを総合的に考慮して業務と発症との関連性が強いと判断できる場合について、明確化、具体化を図ることができないか。

- ・ 医学的知見等（疫学調査や社会生活基本調査等）の状況について、別添1のとおり整理できるか。
- ・ その際、長時間労働が脳・心臓疾患の発症に影響を及ぼす理由について、どのように考えるか。
- ・ 以上を踏まえ、現行認定基準における労働時間の評価について、どのように考えるか。
- ・ 医学的知見や支給決定事例等を踏まえ、労働時間と他の負荷要因を合わせて業務と発症との関連性が強いと判断できる場合の考え方を示すことができないか。

### 2 業務の過重性の評価

上記1のほか、これまでの議論を踏まえ、業務の過重性の評価に関し、別添2のとおり整理することについて、どのように考えるか。

- ・ 過重負荷の考え方、過重負荷の評価の基準となる労働者、業務の過重性の評価期間について、別添2-1のとおり整理できるか。
- ・ 異常な出来事の評価、短期間の過重業務の評価について、別添2-2のとおり整理できるか。
- ・ 長期間の過重業務の評価（のうち労働時間以外の負荷要因の評価）について、別添2-3のとおり整理できるか。

### 3 脳・心臓疾患の危険因子（リスクファクター）

業務の過重性に限らない脳・心臓疾患の危険因子（リスクファクター）について、医学的に別添3のとおり整理できるか。

認定基準の検証に係る具体的な論点(たたき台)

1 長期間の過重業務における労働時間の評価等

具体的な論点

A 医学的知見等(疫学調査や社会生活基本調査等)の状況について、別添1のとおり整理できるか。

B 労働時間(恒常的な長時間労働)が脳・心臓疾患に影響を及ぼす理由について、13年検討会報告書と同様に、次のとおり整理してよいか。

長時間労働が脳・心臓疾患に影響を及ぼす理由は、①睡眠時間が不足し疲労の蓄積が生ずること、②生活時間の中での休憩・休息や余暇活動の時間が制限されること、③長時間に及ぶ労働では、疲労し低下した心理・生理機能を鼓舞して職務上求められる一定のパフォーマンスを維持する必要性が生じ、これが直接的なストレス負荷要因となること、④就労態様による負荷要因(物理・化学的有害因子を含む。)に対するばく露時間が長くなることなどが考えられる。

C 現行認定基準における以下の労働時間の評価について、どのように考えるか。

(業務において)疲労の蓄積をもたらす最も重要な要因と考えられる労働時間に着目すると、その時間が長いほど、業務の過重性が増すところであり、具体的には、発症日を起点とした1か月単位の連続した期間をみて、

① 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場合は、業務と発症との関連性が弱い、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と評価できること

② 発症前1か月間におおむね100時間又は発症前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場合は、業務と発症との関連性が強いと評価できることを踏まえて判断すること。

D 上記Cに加えて、労働時間と労働時間以外の負荷要因を総合的に考慮して業務と発症との関連性が強いと判断できる場合について、医学的知見、支給決定事例等を踏まえ、総合的な評価に当たっての考え方を明確化することができないか。

その際、大規模な疫学調査において、労働時間と発症との関係についても一定の知見が得られていることから、当該知見も考慮することが必要ではないか。例えば、次のような整理ができないか。

労働時間以外の負荷要因において一定の負荷が認められる場合には、労働時間の状況をも総合的に考慮し、業務と発症との関連性が強いといえるかどうかを適切に判断すること。

その際、労働時間のみで業務と発症との関連性が強いと認められる水準には至らないがこれに近い時間外労働が認められる場合には、特に他の負荷要因の状況を十分に考慮し、そのような時間外労働に加えて一定の労働時間以外の負荷が認められる場合には、業務と発症との関連性が強いと評価できることを踏まえて判断すること。

## 労働時間に関する医学的知見等（これまでの整理）

## ○ 労働時間の評価に関する現行認定基準の内容

現行認定基準において、長期間の過重業務の判断における労働時間の評価については、次のとおり整理されている。

疲労の蓄積をもたらす最も重要な要因と考えられる労働時間に着目すると、その時間が長いほど、業務の過重性が増すところであり、具体的には、発症日を起点とした1か月単位の連続した期間をみて、

- ① 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場合は、業務と発症との関連性が弱いが、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と評価できること
- ② 発症前1か月間におおむね100時間又は発症前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場合は、業務と発症との関連性が強いと評価できることを踏まえて判断すること。

これは、長期間にわたる長時間労働やそれによる睡眠不足に由来する疲労の蓄積が血圧の上昇などを生じさせ、その結果、血管病変等をその自然経過を超えて著しく増悪させる可能性があり、長時間労働に着目してみた場合、現在までの研究によって示されている1日4～6時間程度の睡眠が確保できない状態が、継続していたかどうかという視点で検討することが妥当と整理したことによる。

なお、1か月当たりの時間外労働時間おおむね100時間は、1日の生活の中で時間外労働に当てることができる時間数（24時間から生活を営む上で必要な睡眠（5時間）・食事等・仕事を引いた時間数）に1か月の平均勤務日数21.7日に乗じた概数であり、1か月当たりの時間外労働時間おおむね80時間は、上記の睡眠を6時間とした概数とされている。

## ○ 睡眠時間と脳・心臓疾患の発症等に関する主要な疫学調査の状況

睡眠時間と脳・心臓疾患の発症等との関係についての疫学調査は多数あり、様々なコホート研究が行われ、また、それら複数の疫学調査の結果を統計的に統合したメタアナリシスが実施されている状況にある。

現行認定基準策定後、現時点までの医学的知見をみると、【資料2のとおり、】睡眠時間と脳・心臓疾患の発症又は死亡との関係について、多くの文献で6時間未満（又は以下）の睡眠との有意な関連がみられている。一方で、有意な関連を認めなかった文献、5時間未満（又は以下）の睡眠とのみ有意な関連を認めた文献も複数ある。全体としてみると、1日の睡眠時間7時間ないし7-8時間の群を対照群として、それよりも睡眠が短い群も長い群も脳・心臓疾患のリスクが高くなる傾向があるといえる。

ここで、労働時間が長いことにより生じ得る短時間睡眠の影響についてみると、Gallicchioら（2009）<sup>1</sup>は、全死因に関し16の研究（対象者1,376,728人）、心血管疾患による死亡に関し5の研究（対象者104,468人）についてメタアナリシスを行い、短時間睡眠（多くの研究で6-7時間未満、全死因に係る1研究は8時間未満）の群は、全死因について相対リスクが有意に高かった（RR1.10、95%CI:1.06-1.15）が、心血管疾患による死亡とは有意な関連がなかった（RR1.06、95%CI:0.94-1.18）としている。

Cappuccioら（2011）<sup>2</sup>は、15の研究（対象者474,684人）についてメタアナリシスを行い、短時間睡眠（多くの研究で5-6時間以下、1研究は7時間未満）の群は、脳卒中（RR1.15、95%CI:1.00-1.31）及び冠動脈性心疾患（RR1.48、95%CI:1.22-1.80）の発症又は死亡と有意な関連がみられたが、全心血管疾患とは関連がみられなかった（RR1.03、95%CI:0.93-1.15）としている。

Geら（2015）<sup>3</sup>は、12のコホート研究についてメタアナリシスを行い、対照群（多くの研究で7-8時間、一部6-8時間又は7-9時間）に比較して、短時間睡眠（多くの研究で5-6時間未満、一部4時間以下）の群は、脳卒中の発症又は死亡と有意な関連がみられた（HR1.13、95%CI:1.02-1.25）としている。

---

<sup>1</sup> Gallicchio L & Kalesan B, Sleep duration and mortality :A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies, 2009

<sup>2</sup> Cappuccio FP et al., Sleep duration predicts cardiovascular outcomes :A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies, 2011

<sup>3</sup> Ge B & Guo X, Short and long sleep durations are both associated with increased risk of stroke:a meta-analysis of observational studies, 2015

Li ら (2016)<sup>4</sup>は、脳卒中の発症に関し 11、死亡に関し 7 の研究についてメタアナリシスを行い、対照群（睡眠時間 7 時間の群）に比較して、睡眠時間が 1 時間短くなるごとに、脳卒中の発症に有意な増加がみられた（RR1.07、95%CI:1.02-1.12）が、脳卒中の死亡に関しては有意差がなかった（RR1.05、95%CI:0.99-1.11）としている。また、16 の研究についてメタアナリシスを行い、睡眠時間と脳卒中の発症又は死亡との間には概して J 字型の関連がみられるとしている。

Wang ら (2016)<sup>5</sup>は、14 の研究についてメタアナリシスを行い、対照群（睡眠時間 7 時間の群）に比較して、睡眠時間が 1 時間短くなるごとに、冠動脈疾患の発症に有意な増加がみられた（RR1.11、95%CI: 1.05-1.16）としている。また、22 の研究（対象者 517,440 人）についてメタアナリシスを行い、睡眠時間と冠動脈性心疾患の発症との間には U 字型の関連があり、睡眠時間 7-8 時間が最も発症リスクが低いとしている。

Itani ら (2017)<sup>6</sup>は、死亡に関し 36、脳卒中に関し 14、冠動脈性心疾患に関し 19、全心血管疾患に関し 24 の研究についてメタアナリシスを行い、短い睡眠時間（5 時間又は 6 時間以下、一部 4 時間又は 7 時間以下）は、対照群（多くの研究で 7 時間又は 7-8 時間、一部 6-7 時間、6-8 時間又は 7-9 時間）に比較して、死亡（RR1.12、95%CI: 1.08-1.16）、冠動脈性心疾患（RR1.26、95%CI:1.15-1.38）、全心血管疾患（RR1.16、95%CI:1.10-1.23）と有意な関連がみられたが、脳卒中とは有意な関連がなかった（RR1.08、95%CI: 0.98-1.19）としている。また、メタ回帰分析により、統計的に有意な死亡率の増加と 6 時間未満の睡眠時間との間に線形の関連性がみられたとしている。

#### ○ 労働時間と脳・心臓疾患の発症等に関する主要な疫学調査の状況

労働時間と脳・心臓疾患の発症等との関係についての疫学調査は、睡眠時間と脳・心臓疾患の発症等との関係についての疫学調査に比べ限られた数となるが、一定規模のコホート研究が行われ、また、それら複数の疫学調査の結果を統計的に統合したメタアナリシスが実施されている状況にある。調査規模や分析対象規

---

<sup>4</sup> Li W et al., Sleep duration and risk of stroke events and stroke mortality: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies, 2016

<sup>5</sup> Wang D et al., Sleep duration and risk of coronary heart disease :A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies, 2016

<sup>6</sup> Itani O et al., Short sleep duration and health outcomes: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression, 2017

模の観点から重要と考えられる近年の疫学調査は、O' Reilly ら (2013)<sup>7</sup>、Kivimäki ら (2015)<sup>8</sup>、Hannerz ら (2018)<sup>9,10</sup>、Virtanen ら (2018)<sup>11</sup>、Hayashi ら (2019)<sup>12</sup>、Li ら (2020)<sup>13</sup>、Descatha ら (2020)<sup>14</sup>の調査である。

O' Reilly らは、北アイルランドの週 35 時間以上働く労働者 414,949 人 (男性 270,011 人、女性 144,938 人) を 2001 年から 8.7 年間追跡したコホート研究において、週の労働時間が 35-40 時間 (対照群)、41-48 時間、49-54 時間、55 時間以上の群で比較した。職業階層を考慮しない男女別の分析では、いずれの労働時間も、総死亡リスクとの有意な関連はみられなかったが、職業階層 (管理職、中間職、自営業、単純労働職) 別の分析では、週 55 時間以上労働の男性・単純労働職について、総死亡 (HR1.31、95%CI:1.11-1.55)、全心血管疾患 (HR1.49、95%CI:1.10-2.00) 虚血性心疾患 (HR1.53、95%CI:1.08-2.17)、脳血管疾患 (HR2.65、95%CI:1.28-5.50) の死亡リスクが有意に高かったとしている。

Kivimäki らは、上記 O' Reilly の研究を含め、冠動脈性心疾患に関する 22 件の研究 (対象者計 598,470 人) 及び脳血管疾患に関する 14 件の研究 (対象者計 520,925 人) についてメタアナリシスを行い、発症の相対リスクを週の労働時間が 35-40 時間 (対照群) と 55 時間以上の群で比較した。その結果、冠動脈性心疾患 (RR1.13、95%CI:1.02-1.26、図 1)、脳血管疾患 (RR1.33、95%CI:1.11-1.61、図 2) の発症リスクが有意に高かったとしている。ただし、分析対象とした研究のうち冠動脈性心疾患に関する 17 研究、脳血管疾患に関する 13 研究は、労働時間に関する研究としては公開されていないものを Kivimäki らが各研究者にデータ

---

<sup>7</sup> O'Reilly D & Rosato M, Worked to death? A census-based longitudinal study of the relationship between the numbers of hours spent working and mortality risk, 2013

<sup>8</sup> Kivimäki M et al., Long working hours and risk of coronary heart disease and stroke: a systematic review and meta-analysis of published and unpublished data for 603 838 individuals, 2015

<sup>9</sup> Hannerz H, et al., Long weekly working hours and ischaemic heart disease: a follow-up study among 145861 randomly selected workers in Denmark, 2018

<sup>10</sup> Hannerz H et al., Long working hours and stroke among employees in the general workforce of Denmark., 2018

<sup>11</sup> Virtanen M et al., Long Working Hours and Risk of Cardiovascular Disease., 2018

<sup>12</sup> Hayashi R et al., Working Hours and Risk of Acute Myocardial Infarction and Stroke Among Middle-Aged Japanese Men, 2019

<sup>13</sup> Li J, et al., The effect of exposure to long working hours on ischaemic heart disease: A systematic review and meta-analysis from the WHO/ILO Joint Estimates of the Work-related Burden of Disease and Injury, 2020

<sup>14</sup> Descatha A, et al., The effect of exposure to long working hours on stroke: A systematic review and meta-analysis from the WHO/ILO Joint Estimates of the Work-related Burden of Disease and Injury, 2020

提供を依頼して分析を行ったものである。しかしながら、そのうち冠動脈性心疾患に関する7研究、脳血管疾患に関する6研究については、その研究の質は高くないとの記述がある<sup>15</sup>。

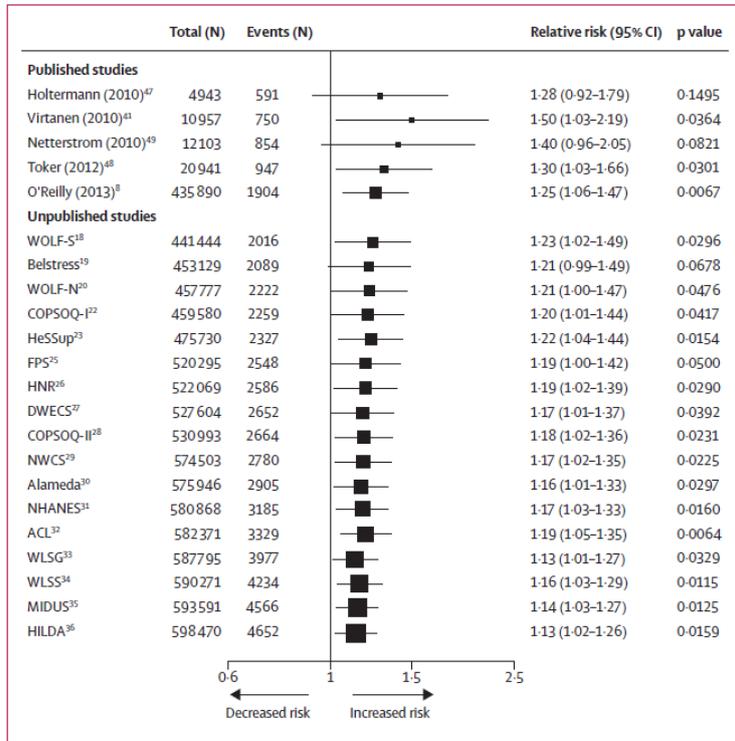


Figure 2: Cumulative meta-analysis of published and unpublished data of the association between long working hours and incident coronary heart disease  
Estimates adjusted for age, sex, and socioeconomic status.

(Kivimäki,2015)

図1 長時間労働と冠動脈性心疾患の発症との関係に関する公開・非公開データのメタアナリシス

(注) 図1、図2とも、各数値はすべて上の研究から順に累積した値

Hannerz らは、デンマークの週 32 時間以上働く労働者 145,861 人を 2014 年まで平均 7.7 年追跡したコホート研究において、週の労働時間が 32-40 時間 (対照群)、41-48 時間、48 時間超の群で比較した。週 48 時間を超えて労働する群は、対照群と比較して、虚血性心疾患の発症リスクに有意な差はなかった (RR1.07、95%CI:0.94-1.21) としている。ただし、低い社会経済的地位の層に限ると、週 48 時間を超えて労働する群は、対照群と比較して、虚血性心疾患の発症リスクが有意に高かった (RR1.27、95%CI:1.05-1.53) なお、低い社会経済的地位の層のほかは、他の社会経済的地位、性別、夜勤の有無、聞き取り調査年で区分したいずれ

<sup>15</sup> Kivimäki M et al., Long working hours and risk of coronary heart disease and stroke: a systematic review and meta-analysis of published and unpublished data for 603 838 individuals, Supplementary appendix, p7, 2015

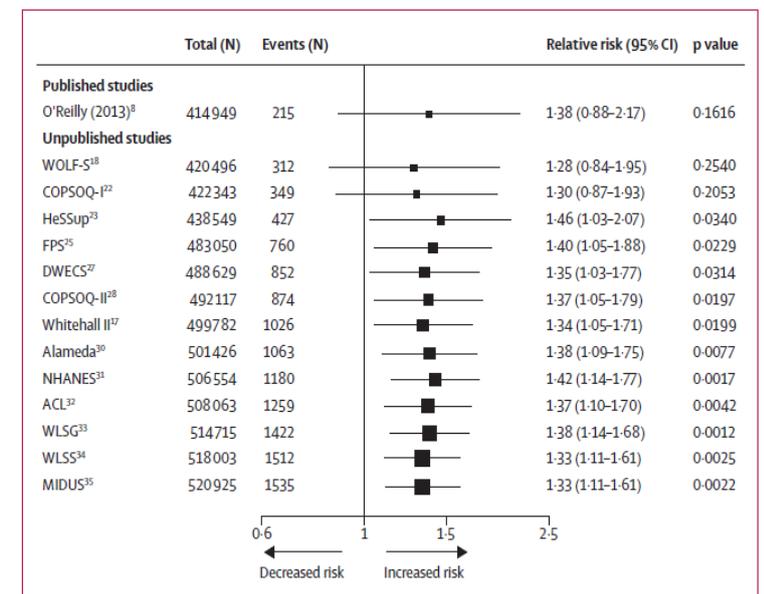


Figure 3: Cumulative meta-analysis of published and unpublished data of the association between long working hours and incident stroke  
Estimates adjusted for age, sex, and socioeconomic status.

(Kivimäki,2015)

図2 長時間労働と脳血管疾患の発症との関係に関する公開・非公開データのメタアナリシス

の層でも有意な関係はみられなかった。

さらに、Hannerz らは、デンマークの週 35 時間以上働く労働者 149,811 人を 2014 年まで追跡したコホート研究において、週の労働時間が 35-40 時間（対照群）、41-48 時間、49-54 時間、55 時間超の群で比較した。週 55 時間を超えて労働する群は、対照群と比較して、脳血管疾患の発症リスクに有意な差はなかった (RR0.89、95%CI:0.69-1.16) としている。

Virtanen らは、上記 Kivimäki らと Hannerz らの研究（虚血性心疾患に関する対象者 744,331 人、脳血管疾患に関する対象者 719,960 人）についてメタアナリシスを行い、発症の相対リスクを週の労働時間が 35-40 時間（対照群）と 55 時間以上の群で比較した。その結果、55 時間以上の群で、虚血性心疾患 (RR1.12、95%CI: 1.03-1.21)、脳血管疾患 (RR1.21、95%CI: 1.01-1.45) の発症リスクが有意に高かったとしている。

Hayashi らは、日本の 5 つの保健所管内に居住していた、40-59 歳の男性 15,277 人を 1993 年から 2012 年まで約 20 年間追跡したコホート研究において、1 日の労働時間が 7-9 時間未満（対照群）、9-11 時間未満、11 時間以上の群で比較した。その結果、1 日 11 時間以上の群では、急性心筋梗塞の発症リスクが有意に高かった一方 (HR1.63、95%CI:1.01-2.63)、脳血管疾患 (HR0.83、95%CI:0.60-1.13) 及び全心血管疾患 (HR0.97、95%CI:0.75-1.25) では発症リスクに有意な差はなかったとしている。

Li らは、上記 Kivimäki ら、Hannerz ら、Hayashi らの研究等（虚血性心疾患の発症に関し 22 研究、対象者 339,680 人、同死亡に関し 16 研究、対象者 726,803 人）についてメタアナリシスを行い、虚血性心疾患の発症・死亡の相対リスクを週の労働時間が 35-40 時間（対照群）と 55 時間以上の群で比較した。その結果、55 時間以上の群で、虚血性心疾患の発症 (RR1.13、95%CI:1.02-1.26) と死亡 (RR1.17、95%CI:1.05-1.31) について、リスクが有意に高かったとしている。

Descatha らは、上記 Kivimäki ら、Hayashi らの研究等（脳血管疾患の発症に関し 16 研究、対象者 412,742 人、同死亡に関し 10 研究、対象者 664,647 人）についてメタアナリシスを行い、脳血管疾患の発症・死亡の相対リスクを週の労働時間が 35-40 時間（対照群）と 55 時間以上の群で比較した。その結果、55 時間以上の群で、脳血管疾患の発症リスクが有意に高かった一方 (RR1.35、95%CI: 1.13-1.61)、脳血管疾患の死亡リスクには有意な差はなかった (RR1.08、95%CI: 0.89-

1.31) としている。ただし、発症リスクの分析の主要な対象となった研究 (Fadelら (2019)<sup>16</sup>、Weight 60.8%) においては、1日10時間以上の労働を年50日以上していることを長時間労働の指標としている点に留意が必要である。

○ 労働者の1日の生活時間と睡眠時間、労働時間との関係

日本の有業者の平均的な生活時間を調査した平成28年の社会生活基本調査 (図3) によると、15歳以上の有業者 (主に仕事) の者の平日の睡眠時間は7.2時間、仕事時間は8.1時間、食事、身の回りの用事、通勤等の生活に必要な時間 (食事等の時間) は5.3時間となっている。

これを前提とすると、現時点においても、1日6時間程度の睡眠が確保できない状態は、1日の労働時間8時間を超え、4時間程度の時間外労働を行った場合に相当し、これが1か月継続した状態は、おおむね80時間 (注1) を超える時間外労働が想定される。

また、1日5時間程度の睡眠が確保できない状態は、1日の労働時間8時間を超え、5時間程度の時間外労働を行った場合に相当し、これが1か月継続した状態は、おおむね100時間 (注2) を超える時間外労働が想定される。

(注1) 24時間から、生活を営む上で必要な睡眠 (6時間)・食事等・仕事 (法定労働時間8時間及び法定休憩時間1時間) を引いた時間数に1か月の平均勤務日数21.7日に乗じた概数。

(注2) 上記の睡眠を5時間として同様に算出した概数。

<平成28年社会生活基本調査>

(男女, 15歳以上, 有業者 (主に仕事), 平日)

睡眠 7.2	食事等 5.3	仕事 8.1	余暇 3.4
--------	------------	-----------	-----------

(注) 1 食事等は、食事、身の回りの用事、通勤等の時間である。

2 余暇は、趣味・娯楽、休養・くつろぎ等の時間である。

図3 労働者の1日の生活時間

<sup>16</sup> Fadel M et al., Association Between Reported Long Working Hours and History of Stroke in the CONSTANCES Cohort, 2019

## 業務の過重性の評価（これまでの整理）

## （1 過重負荷の考え方）

## （1）過重負荷の考え方

本検討会は、平成 13 年検討会において整理された過重負荷の考え方について、現時点での医学的知見に照らしても妥当と判断する。

すなわち、脳・心臓疾患は、血管病変等の形成、進行及び増悪によって発症する。この血管病変等の形成、進行及び増悪には、主に加齢、食生活、生活環境等の日常生活による諸要因や遺伝等の個人に内在する要因（以下「基礎的要因」という。）が密接に関連し、脳・心臓疾患は、このような基礎的要因による生体を受ける通常の負荷により、長年の生活の営みの中で、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、労働者に限らず発症するものである。

しかしながら、加齢や日常生活などにおける通常の負荷による血管病変等の形成、進行及び増悪という自然経過の過程において、業務が血管病変等の形成に当たって直接の要因とはならないものの、業務による過重な負荷が加わることにより、発症の基礎となる血管病変等がその自然経過を超えて著しく増悪し、脳・心臓疾患が発症する場合がある。

ここで「過重負荷」とは、医学経験則に照らして、脳・心臓疾患の発症の基礎となる血管病変等をその自然経過を超えて著しく増悪させ得ることが客観的に認められる負荷と定義されるが、この脳・心臓疾患の発症に影響を及ぼす業務による過重負荷としては、脳・心臓疾患の発症に近接した時期における急性の負荷のほか、長期間にわたる業務による疲労の蓄積がある。

これらの業務による過重負荷の判断に当たっては、労働時間の長さ等で表される業務量や、業務内容、作業環境等を具体的かつ客観的に把握し、総合的に判断する必要がある。なお、事務、営業、販売、工場労働、屋外労働（建設作業）等において、日常業務に従事する上で受ける負荷は、一般に日常生活などにおける通常の負荷の範囲内にとどまるものと考えられる。

そして、業務による過重負荷と脳・心臓疾患の発症のパターンは、次の①～③のように考えられる（図 1）が、いずれの場合であっても、業務の過重性を総合

的に考察した上で、業務による明らかな過重負荷を発症前に受けたことが認められ、このことが原因で脳・心臓疾患を発症した場合は、業務起因性が認められると判断できる。なお、疲労の蓄積の解消や適切な治療によって、血管病変等が改善するとする報告があることに留意する必要がある。

- ① アに示すように長時間労働等業務による負荷が長期間にわたって生体に加わることによって疲労の蓄積が生じ、それが血管病変等をその自然経過を超えて著しく増悪させ発症する。
- ② ①の血管病変等の著しい増悪に加え、イで示される発症に近接した時期の業務による急性の負荷を引き金として発症する。
- ③ ウに示すように急性の過重負荷を原因として発症する。

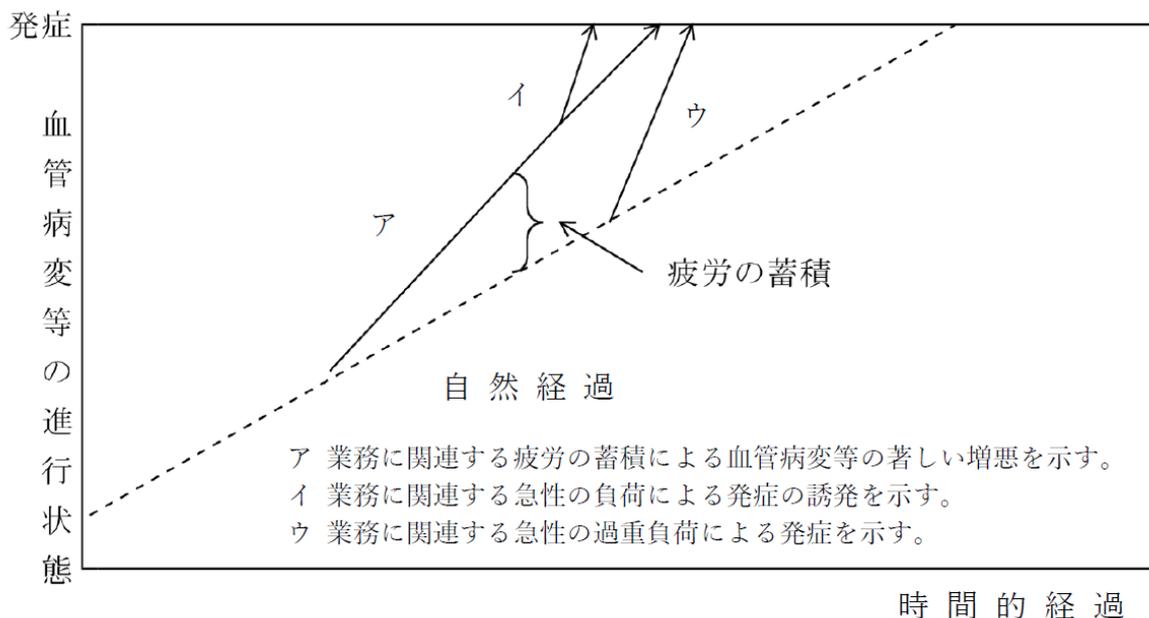


図1 発症に至るまでの概念図

(2) 過重負荷の評価の基準となる労働者

本検討会は、過重負荷の評価の基準となる労働者としては、引き続き、本人ではなく、同種労働者にとって、特に過重な業務であるかを判断の基準とすることが妥当と判断する。ここでいう同種労働者とは、当該労働者と職種、職場における立場や職責、年齢、経験等が類似する者をいい、基礎疾患を有していたとしても日常業務を支障なく遂行できるものを含む概念である。

これは、労災保険制度が、業務に内在する危険が現実化したものに対する補償を行う制度であることから、業務に内在する危険を判断するに当たり、本人ではなく本人と同種の労働者を抽象的に想定して業務に着目し、当該業務が過重であったか否かを客観的に判断するという枠組みが不可欠であることによる。

このような同種労働者については、平成13年検討会の整理のとおり、基礎疾患を有していたとしても日常業務を支障なく遂行できる労働者は現に多数就労していることから、これらの者の保護に欠けることのないよう、基礎疾患を有していたとしても日常業務を支障なく遂行できる者を含むとする必要がある。これは、対象疾病の項において、労働者が器質性心疾患を有する場合に、その病態が安定しており、直ちに重篤な状態に至るとは考えられない場合であって、業務による明らかな過重負荷によって自然経過を超えて著しく重篤な状態に至ったと認められる場合には、業務と発症との関連を認めることが妥当と判断したことも整合するものである。

一方で、脳・心臓疾患に係る重篤な基礎疾患を有し、日常生活を営む上で受けるわずかな負荷（例えば、入浴や排便等）によっても発症し得る労働者については、その病態が安定していたと評価することができないものであり、このような労働者が、業務遂行中にたまたま対象疾病を発症したとしても、これは、自然経過によるものと評価せざるを得ず、このような場合に業務起因性を認めることはできない。この点からも、基礎疾患の観点から同種労働者に含まれる者としては、「基礎疾患を有していたとしても日常業務を支障なく遂行できる者」の範囲とすることが適切である。

また、この同種労働者については、心理的負荷・身体的負荷の評価の必要性等を踏まえ、現行認定基準で明示されていた年齢及び経験のほか、職種、職場における立場や職責などについても類似する者を想定することが適切である。なお、「基礎疾患を有していたとしても日常業務を支障なく遂行できる者」を同種労働者に含むことから、基礎疾患の状況などの健康状態についても、年齢等と同様に考慮対象とすることとなる。

以上のような考察から、過重負荷の判断、すなわち、特に過重な業務に就労したと認められるか否かについては、「業務量、業務内容、作業環境等を考慮し、同種労働者にとっても、特に過重な精神的、身体的負荷と認められる業務であるか否かという観点から、客観的かつ総合的に判断すること」が必要であり、ここで

いう同種労働者とは、「職種、職場における立場や職責、年齢、経験等が類似する者をいい、基礎疾患を有していたとしても日常業務を支障なく遂行できるものを含む」とすることが妥当と判断する。

### (3) 業務の過重性の評価期間

#### ア 過重負荷と発症との時間的関連及び急性の過重負荷の評価期間

一般的に、業務による過重な負荷と発症との関連を時間的にみた場合、発症に近ければ近いほど影響が強いものと考えられる。

その上で、業務による過重な負荷と発症との関連については、上記(1)のとおり、①長時間労働等業務による負荷が長期間にわたって生体に加わることによって疲労の蓄積が生じ、それが血管病変等とその自然経過を超えて著しく増悪させ発症する、②①の血管病変等の著しい増悪に加え、発症に近接した時期の業務による急性の負荷を引き金として発症する、③急性の過重負荷を原因として発症するといえる。

ここで、現行認定基準では、上記②及び③の発症により近い急性の過重負荷として、発生状態を時間的及び場所的に明確にし得る異常な出来事（以下「異常な出来事」という。）に遭遇したこと、発症に近接した時期において特に過重な業務（以下「短期間の過重業務」という。）に就労したことを認定要件としている。また、上記①及び②の疲労の蓄積をもたらす長期間の過重負荷として、発症前の長期間にわたって、著しい疲労の蓄積をもたらす特に過重な業務（以下「長期間の過重業務」という。）に就労したことを認定要件としている。

そして、その評価期間について、現行認定基準では、異常な出来事については発症直前から前日までの間、短期間の過重負荷については発症前おおむね1週間としているところである。

現行認定基準策定以降、現時点までの医学的知見（疫学調査）をみても、表1及び表2に示すように、異常な出来事に相当する負荷については、発症直前を中心に把握・評価が、短期間の過重負荷に相当する負荷については、発症前おおむね1週間を中心に把握・評価が行われている。これらのことから、業務の過重性を評価する期間は、引き続き、異常な出来事については発症直前から

前日までの間、短期間の過重負荷については発症前おおむね1週間が妥当と考えられる。

なお、短期間の過重業務の判断に当たり、業務による過重な負荷は、上記のとおり時間的にみた場合に発症に近ければ近いほど影響が強いと考えられることを踏まえ、

- ① 発症に最も密接な関連性を有する業務は、発症直前から前日までの間の業務であるので、まず、この間の業務が特に過重であるか否かを判断する
  - ② 上記①の業務が特に過重であると認められない場合、発症前おおむね1週間以内の業務が特に過重であるか否かを判断する
- との取扱いを維持することが適切である。

また、発症前1週間より前の業務については、原則として長期間の負荷として評価されることとなるが、発症前1か月間より相当短い期間のみに過重な業務が集中し、それより前の業務の過重性が低いために、長期間の過重業務とは認められないような場合には、発症前1週間を含めた当該期間に就労した業務の過重性を評価し、それが特に過重な業務と認められるときは、短期間の過重業務として認める取扱いについても維持することが適切であり、あわせて、本取扱いを認定基準上明確にすることが妥当である。

表1 異常な出来事に相当する負荷の調査期間

調査期間	疾病	調査項目	調査方法	有意性	著者
発症直前（当該業務中の突然死）	心臓性突然死	精神的緊張	動的コホート研究	あり	Farioli A ら (2015)
発症直前（当該業務中の突然死）	心臓性突然死	精神的緊張 身体的負荷	症例分布研究	あり	Varvarigou V ら (2014)
発症直前（当該業務中及び通報帰還時の突然死）	心臓性突然死	精神的緊張 身体的負荷	後ろ向きコホート研究	あり	Farioli A ら (2014)
発症直前（当該業務中及び通報帰還時の突然死）	心臓性突然死	精神的緊張	総説	あり	Kales SN & Smith DL (2014)
発症直前（当該業務中及び通報帰還時の突然死）	冠動脈性心疾患	精神的緊張 身体的負荷	症例対照研究	あり	Kales SN ら (2007)
発症直前	急性心臓事象	高温 身体的負荷	記述疫学研究	あり	Wójcik-Stasiak M ら (2011)
3時間の訓練前後（動脈壁硬化に関する指標を比較）	動脈壁硬化	身体的負荷	観察研究	あり	Fahs CA ら (2011)

表2 短期間の過重業務に相当する負荷の調査期間

調査期間	疾病	調査項目	調査方法	有意性	著者
ベースライン時の1日	心血管疾患	睡眠時間	前向きコホート研究	あり	Eguchi K ら (2008)
発症前7日間	急性心筋梗塞又は重度の冠動脈性心疾患の発症	睡眠時間	症例対照研究	あり	Cheng Y ら (2014)

発症前7日間	脳血管疾患、心筋梗塞、大動脈乖離の発症	労働時間	症例クロスオーバー研究	あり	Shin KS ら (2017)
ベースライン時の週当たり労働日数	頸動脈内膜中膜肥厚	労働時間	前向きコホート研究	なし	Krause N ら (2009)
発症前週	心血管疾患の発症	労働時間	症例対象研究	あり	Jeong I ら (2018)
10日間と回復期4日間	脳・心血管疾患	精神的緊張	介入研究	あり	久保智英 ら (2008)
ベースライン時の1日	心血管疾患	睡眠時間	前向きコホート研究	あり	Eguchi K ら (2008)

## イ 長期間の過重負荷の評価期間

長期間の過重業務に相当する負荷を調査した疫学調査では、4週間～10年以上の負荷を調査しているものがあるが、「過去4週間の典型的な睡眠時間」、「前年の平均的な睡眠時間」のような、概括的な状況の把握にとどまるものが多い。症例報告では、発症1か月～7か月前の状況が報告されているものがみられる。さらに、裁判例の状況をみると、現行認定基準に沿って発症前6か月の負荷を検討しているものが大半である中で、発症前6か月よりも前の時間外労働等も評価している事例が数件みられるといった状況にある。

以上のような医学的知見等の状況から総合的に判断すると、原則として発症前1～6か月の就労状況を調査すれば発症と関連する疲労の蓄積が判断され得るとした平成13年検討会の整理は妥当であり、これを変更するに足りる十分な根拠は現時点でもないものと考ええる。したがって、長期間の過重負荷について業務の過重性を評価する期間は、引き続き、発症前おおむね6か月が妥当と考えられる。

なお、当該期間中の業務による負荷を時間的にみた場合、発症に近ければ近いほど影響が強いものと考えられるが、発症に近い時期の負荷が小さく、発症から離れた時期の負荷が大きい場合についても、全体を総合的に評価する必要がある。あわせて、発症前おおむね6か月より前の業務については、就労実態を示す明確で評価できる資料があり特に身体的、精神的負荷が認められる場合に、疲労の蓄積に係る業務の過重性を評価するに当たり付加的要因として考慮する取扱いについて、引き続き、維持することが妥当である。

さらに、長期間の過重業務の判断に当たって、上記(1)②のとおり、疲労の蓄積に加え急性の負荷を引き金として発症する場合があることから、発症に近接した時期に一定の負荷要因（心理的負荷となる出来事等）が認められる場合には、それらの負荷要因についても十分に検討する必要がある。すなわち、長

期間の過重業務の判断に当たって、短期間の過重業務（発症に近接した時期の負荷）についても総合的に評価すべき事案があることを、認定基準上明らかにすることが妥当である。

表3 長期間の過重業務に相当する負荷の調査期間

調査期間	疾病	調査項目	調査方法	有意性	著者
過去4週間の典型的な睡眠時間	冠動脈性心疾患及び心血管疾患	睡眠時間	前向きコホート研究	あり	Sands-Lincoln Mら
ベースライン過去4週間の典型的な睡眠時間	冠動脈性心疾患又は心筋梗塞による死亡	睡眠時間	コホート研究	なし	Hale Lら.
国勢調査前4週間	死亡	労働時間	前向きコホート研究	なし	O' Reilly D & Rosato M
過去1か月及び過去1年間間の睡眠時間	急性心筋梗塞の発症	睡眠時間	症例対照研究	あり	Liu Y & Tanaka H.
前月の平均睡眠時間	動脈硬化	睡眠時間	横断研究	なし	Yoshioka Eら
参加時に30日間測定	総頸動脈内膜中膜厚と平均最大頸動脈内膜中膜厚	睡眠時間	横断研究	あり	Ma CCら
発症前1か月または健康診断1か月前の睡眠時間	急性心筋梗塞の発症	睡眠時間	症例対照研究	なし	Fukuoka Yら
1か月（突発的なストレス性イベントとして発症前1か月間の体験を調査）	急性心筋梗塞（AMI）	精神的緊張	横断研究	—	Fukuoka Yら
5週間	血圧上昇	身体的負荷	横断研究	あり	Kario Kら
過去2-3か月	動脈硬化（心臓首血管指数：CAVI $\geq$ 9.0）	労働時間	横断研究	なし	Hata Kら
発症前週 発症前3か月	CVD（脳梗塞、脳内出血、くも膜下出血、急性心筋梗塞）の発症	労働時間	症例対象研究	あり	Jeong Iら.
4~8か月（震災から検査実施時までの期間）	血圧	身体的負荷	前向き症例対照研究	—	Konno Sら.
前6か月の通常の睡眠時間	非致死的心筋梗塞、安定狭心症、不安定狭心症、不特定の冠動脈性心疾患、又は冠動脈性心疾患による死亡	睡眠時間	前向きコホート	なし	Yang Lら.
前年の平均睡眠時間	脳血管疾患による死亡	睡眠時間	前向きコホート研究	あり	Pan Aら.
前年の平均睡眠時間	脳梗塞、脳内出血、くも膜下出血、及び不定型の脳血管疾患	睡眠時間	コホート研究	あり (リスク低下)	Kawachi Tら.
コホート研究前年の睡眠時間	死亡	睡眠時間	コホート研究	女性あり	Kim Yら.
前年の平日の平均睡眠時間	死亡（全脳血管疾患、脳出血、脳梗塞、冠動脈性心疾患、全心血管疾患、がん）	睡眠時間	前向きコホート研究	なし	Ikehara Sら.
調査前年の平均睡眠時間	心血管疾患、冠状動脈性心疾患、及び脳血管疾患による死亡	睡眠時間	前向きコホート研究	あり	Smagula SFら.
過去1年間の平均睡眠時間	冠動脈性心疾患による死亡	睡眠時間	前向きコホート研究	あり	Shankar Aら.
前年の平均睡眠時間	全死因、冠動脈性心疾患（虚血性心疾患と脳血管疾患）、がん、その他の原因による死亡	睡眠時間	コホート研究	あり	Kakizaki Mら.
1年間隔で測定	冠動脈石灰化	睡眠時間	前向きコホート研究	あり	King CRら.
前年の平日の平均睡眠時間	死亡	睡眠時間	前向きコホート研究	なし	Kubota Yら.
1990年の平均睡眠時間	心血管疾患のイベントの発生及び全死亡	睡眠時間	前向きコホート研究	なし	Chien KLら.

測定時（3日間、1年後再測定）	頸動脈内膜中膜厚	睡眠時間	前向きコホート研究	男性あり	Sands MR ら。
ベースライン時の週当たり労働日数	頸動脈内膜中膜肥厚	労働時間	前向きコホート研究	なし	Krause N ら。
調査時10年以上前からのばく露年数	脳卒中	労働時間	後ろ向きコホート研究	あり	Fadel M ら。
7～14か月（震災から健康診断実施時までの期間）	心疾患	交替・深夜 精神的緊張	後ろ向き研究	あり	Azuma T ら。
12か月（発症前12か月のライフイベントを調査）	心筋梗塞	精神的緊張	症例対照研究	あり	Möller J ら。
1年間	急性心筋梗塞	精神的緊張	症例対照研究	あり	Rosengren A ら。
1.5年で4回にわたって通常の労働時間を聞き取り	脳血管疾患の発症（入院または死亡）	労働時間	コホート研究	あり	Hannerz H ら。
18か月の追跡調査時に測定	初期アテローム性動脈硬化症	精神的緊張	コホート研究	男性あり	Nordstrom CK ら。
過去2年間の毎日の睡眠時間（昼寝含まない）	心血管疾患、脳血管疾患、糖尿病、がん	睡眠時間	コホート研究	女性あり	Cai H ら。
発症2～3年前	脳卒中	労働時間	症例対照研究	なし	巴山玉蓮ら
2～4年間	心血管疾患、うつ症状	精神的緊張	コホート研究	なし (傾向あり)	Kivimäki M ら。
平均4年間（観察期間中3回の調査）	冠動脈性心疾患（CHD）の再発	精神的緊張	前向きコホート研究	あり	Aboa-Éboulé C ら。
平均5.3年間フォローアップ（2回測定）	冠動脈性心疾患	精神的緊張	コホート研究	あり	Bosma H ら。
9年間（観察開始・終了時の勤務形態により分析）	脳血管疾患、虚血性心疾患	交替・深夜	コホート研究	あり (リスク低下)	大久保靖司ら
過去10年間の通常の睡眠時間	心血管疾患及びがんによる死亡	睡眠時間	コホート研究	あり	Xiao Q ら。
ベースライン時と10年目フォローアップ時の労働時間の平均	急性心筋梗塞、脳梗塞	労働時間	前向きコホート研究	心筋梗塞あり	Hayashi R ら。
10年間	心血管疾患（狭心症、冠状動脈性心疾患、うっ血性心不全、心臓発作、高血圧）	労働時間	後ろ向きコホート研究	あり	Conway SH ら。
10年間の騒音ばく露レベル	心筋梗塞	騒音	症例対照研究	男性あり	Kersten N & Backé E
10年以上のばく露等	心筋梗塞（MI）	騒音	症例対照研究	男性あり	Babisch W ら。
10年間（ベースライン時と8年後に測定）	死亡（致死性冠動脈性心疾患）	精神的緊張	コホート研究	あり	Eng PM ら。
11年間（ベースライン、4年目、11年目に調査）	頸動脈アテローム性動脈硬化症	身体的負荷	コホート研究	あり	Krause N ら。
21年間（ベースライン時と5年後に測定）	心血管疾患（CVD）、冠動脈性心疾患（CHD）	精神的緊張	コホート研究	あり（一部はリスク低下）	MacLeod J ら。
26年間の居住地における騒音	心臓疾患	騒音	コホート研究	あり	Hart JE ら。

表4 症例報告における負荷の調査（報告対象）期間

報告対象期間（発症前）	疾病、属性、発症状況	時間、従事作業等	著者
前日～当日、7か月	51歳男性、内航貨物船の機関長。船内でのくも膜下出血による死亡	通常の業務内容、発症前日から当日の作業内容、航海スケジュールの不規則性、7か月連続乗船勤務による疲労の蓄積、精神的負荷を報告	坂村修・上畑鉄之丞
直前の作業、1か月	女性。看護師。患者を車いすから移す作業直後にくも膜下出血を発症。	平均的な夜間勤務、深夜勤務の回数、発症月の業務増を報告	日山亨 他
1か月	51歳男性。頸動脈乖離を発症。	発症約1か月前からの業務内容（業務によるストレス）、夜間勤務、時間外勤務の状況を報告	Aoyama Y et al.
3か月	男性。麻酔科医師。急性心機能不全で死亡。	通常の業務内容、発症前3か月の日直、当直、時間外労働の状況、発症前2年間の論文執筆の状況等を報告	日山亨 他

3か月	40歳男性。研究所のホワイトカラー。脳出血を発症。	発症前3か月続いた過労、生理心理的に休息にならない休日という特徴を報告(発症直前の労働負荷強度よりも、勤務日と休日の過労の進展度が過労障害につながったと評価)	Sasaki T et al.
3か月	40歳男性。研究者。左被殻出血を発症。	通常の業務内容、発症4-6か月前の時間外労働、発症3か月前から発症までの時間外労働の増加、家事負担、休日に精神的には休息できなかったこと等を報告	Sasaki T & Kubo T
5か月	38歳男性。新聞社センター主任。視床出血による死亡。	通常的时间外労働の状況(長時間労働あり)、発症前5か月の業務内容(出張)、時間外労働、睡眠時間の状況等を報告	内田博 他

## 業務の過重性の評価（これまでの整理）

## （2 異常な出来事の評価、短期間の過重業務の評価）

## 1 異常な出来事の評価

## (1) 異常な出来事の考え方

現行認定基準においては、発症直前から前日までの間において、発生状態を時間的及び場所的に明確にし得る異常な出来事に遭遇したことを認定要件として掲げている。

これは、生体が異常な出来事に遭遇した場合に、当該過重負荷が急激な血圧変動や血管収縮等を引き起こし、血管病変等を急激に著しく増悪させ、脳・心臓疾患の発症の原因となると考えられるからであり、本検討会は、平成 13 年検討会において整理されたこの「異常な出来事」の考え方について、現時点での医学的知見に照らしても妥当と判断する。

すなわち、「異常な出来事」とは、「当該出来事によって急激な血圧変動や血管収縮等を引き起こすことが医学的にみて妥当と認められる出来事」と解され、この旨を認定基準上明らかにすることが妥当である。

そして、この異常な出来事については、医学的知見等を踏まえると、具体的には、

- ① 極度の緊張、興奮、恐怖、驚がく等の強度の精神的負荷を引き起こす事態
- ② 急激で著しい身体的負荷を強いられる事態
- ③ 急激で著しい作業環境の変化

がこれに該当するものと考えられる。

## (2) 異常な出来事の検討の視点等

異常な出来事に関する過重負荷の有無の判断については、医学的知見等を踏まえ、その検討の視点や、業務と発症との関連性が強いと評価できる場合の例示を認定基準上明らかにすることにより、明確化、具体化を図ることが適切である。

その際、検討の視点としては、「異常な出来事と認められるか否かについては、出来事の異常性・突発性の程度、予測の困難性、事故や災害の場合にはその大きさ、被害・加害の程度、緊張、興奮、恐怖、驚がく等の精神的負荷の程

度、作業強度等の身体的負荷の程度、気温の上昇又は低下等の作業環境の変化の程度等について検討し、これらの出来事による身体的、精神的負荷が著しいと認められるか否かという観点から、客観的かつ総合的に判断すること」を示すことが妥当である。

さらに、業務と発症との関連性が強いと評価できる場合の例示としては、「①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、②事故の発生に伴って著しい身体的、精神的負荷のかかる救助活動や事故処理に携わった場合、③生命の危険を感じさせるような事故や対人トラブルを体験した場合、④著しい身体的負荷を伴う消火作業、人力での除雪作業、身体訓練、走行等を行った場合、⑤著しく暑熱な作業環境下で水分補給が阻害される状態や著しく寒冷な作業環境下での作業、温度差のある場所への頻回な出入りを行った場合等には、業務と発症との関連性が強いと評価できることを踏まえて判断すること」を示すことが妥当である。

## 2 短期間の過重負荷の評価

### (1) 短期間の過重負荷の考え方

現行認定基準においては、発症に近接した時期において、「特に過重な業務に就労したこと」を認定要件として掲げている。

これも、上記1(1)と同じく、生体が特に過重な業務（日常業務に比較して特に過重な精神的、身体的負荷を生じさせたと客観的に認められる業務）に就労した場合に、当該過重負荷が急激な血圧変動や血管収縮等を引き起こし、血管病変等を急激に著しく増悪させ、脳・心臓疾患の発症の原因となると考えられるからであり、本検討会は、平成13年検討会において整理されたこの「短期間の過重負荷」の考え方について、現時点での医学的知見に照らしても妥当と判断する。

短期間の過重負荷の評価に当たっては、発症に近接した時期の一定期間において、労働時間や労働時間以外の負荷要因を検討・評価して、血管病変等を著しく増悪させる負荷であったかどうかによって総合的に判断すべきである。

### (2) 短期間の過重業務の検討の視点等

#### ア 労働時間

短期間の過重業務における労働時間に関する過重負荷の有無の判断については、検討の視点や、業務と発症との関連性が強いと評価できる場合の例示を認定基準上明らかにすることにより、明確化、具体化を図ることが適切である。

その際、検討の視点としては、「労働時間の長さは、業務量の大きさを示す指標であり、また、過重性の評価の最も重要な要因であるので、評価期間における労働時間については十分に考慮し、発症直前から前日までの間の労働時間数、発症前1週間の労働時間数、休日の確保の状況等の観点から検討し、評価すること」を示すことが妥当である。

さらに、業務と発症との関連性が強いと評価できる場合の例示としては、「①発症直前から前日までの間に特に過度の長時間労働が認められる場合、②発症前おおむね1週間に継続して深夜時間帯に及ぶ時間外労働を行うなど過度の長時間労働が認められる場合等（手待時間が長いなど特に労働密度が低い場合を除く。）には、業務と発症との関係性が強いと評価できることを踏まえて判断すること」を示すことが妥当である。

なお、労働時間の長さのみで過重負荷の有無を判断できない場合には、労働時間と労働時間以外の負荷要因を総合的に考慮して判断する必要がある。

#### イ 労働時間以外の負荷要因

労働時間以外の負荷要因及びその検討の視点については、現行認定基準と同じく、原則として長期間の過重業務における労働時間以外の負荷要因と同様に考えることが妥当である。

ただし、作業環境については、短期間の過重業務の判断において重視し、長期間の過重業務においては付加的に考慮することが妥当である。

## 業務の過重性の評価（これまでの整理）

## （3 長期間の過重業務の評価）

## (1) 長期間にわたる疲労の蓄積の考え方

現行認定基準においては、発症前の長期間にわたって、「著しい疲労の蓄積をもたらす特に過重な業務に就労したこと」を認定要件として掲げている。

これは、業務を遂行することによって生体機能に引き起こされる多様なストレス反応（※）について、恒常的な長時間労働等の負荷が長期間にわたって作用した場合には、ストレス反応は持続し、かつ、過大となり、ついには回復し難いものとなり、この疲労の蓄積によって、生体機能が低下し、血管病変等が増悪することがあると考えられるからであり、本検討会は、平成 13 年検討会において整理されたこの「長期間にわたる疲労の蓄積（長期間の過重負荷）」の考え方について、現時点での医学的知見に照らしても妥当と判断する。

もちろん、過重負荷の考え方で整理したように、血管病変等の形成、進行及び増悪は、基本的には加齢、日常の生活習慣等と大きく関連するものであることから、業務による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、その結果、脳・心臓疾患が発症したと認められる場合に限り、業務起因性が認められるものである。

したがって、業務の過重性の評価に当たっては、発症時における疲労の蓄積がどの程度であったのか、すなわち、業務により生じた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のものであったか否かといった観点から判断することになる。

また、疲労は、恒常的な長時間労働等の負荷が長期間にわたって作用することにより蓄積するが、逆にこの負荷要因が消退した場合には、疲労も回復するものであることから、発症時における疲労の蓄積度合の評価に当たっては、発症前の一定期間の就労状態等を考察し、判断することが妥当である。

※ ストレス反応とは、職務不満足や抑うつなどの心理的な反応、血圧上昇、心拍数の増加、不眠、疲労感などの生理的な反応、生活習慣、疾病休業、事故などの行動面での反応などをいう（図 1）。

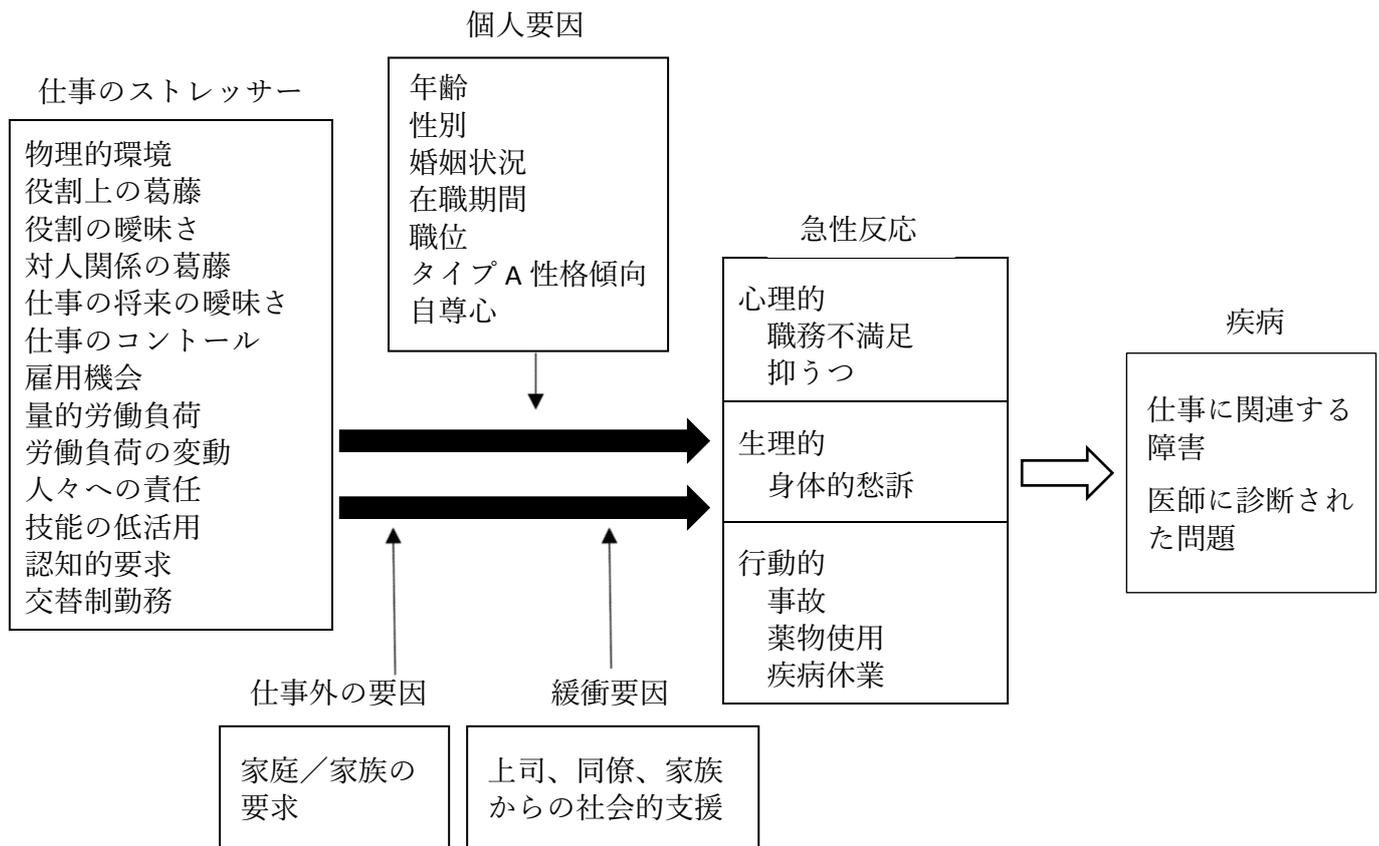


図1 NIOSH 職業性ストレスモデル<sup>1</sup>

(2) 長期間の過重業務の検討の視点等

疲労の蓄積をもたらす業務による負荷要因としては、医学的知見等を踏まえ、労働時間（恒常的な長時間労働）のほか、勤務時間の不規則性、事業場外における移動を伴う業務、心理的負荷を伴う業務、身体的負荷を伴う業務及び作業環境の各要因が挙げられる。

長期間の過重業務における過重負荷の有無の判断に当たっては、これらの負荷要因について、検討し、評価する必要がある。

ア 労働時間

【P】

イ 勤務時間の不規則性

<sup>1</sup> Hurrell & McLaney, Exposure to job stress - a new psychometric instrument., Scand J Work Environ Health, 14(suppl.1) :27-28, 1988

現行認定基準における負荷要因のうち、「不規則な勤務」、「拘束時間の長い勤務」、「交替制勤務・深夜勤務」に関する負荷等については、いずれも勤務時間の不規則性に関するものと整理される。その上で、「勤務時間の不規則性」を負荷要因として掲げ、その細目として、医学的知見等を踏まえ、「拘束時間の長い勤務」、「休日のない連続勤務」、「勤務間インターバルが短い勤務」、「不規則な勤務・交替制勤務・深夜勤務」について検討し、評価することが必要である。

#### (ア) 拘束時間の長い勤務

拘束時間とは、労働時間、休憩時間その他の使用者に拘束されている時間（始業から終業までの時間）をいう。

現行認定基準策定以降、現時点までの医学的知見をみても、拘束時間それ自体に関する医学的知見は確認されなかったが、拘束時間の長い勤務においては、睡眠時間が十分確保されない場合があることが想定され、睡眠時間と脳・心臓疾患の発症等との関係についての医学的知見等を考慮する必要がある。一方で、労働時間の評価と重複した評価になることも適切ではなく、拘束時間の長い勤務については、拘束時間数、実労働時間数だけではなく拘束時間中の実態等について十分検討する必要がある。

これらの状況を踏まえ、検討の視点としては、「拘束時間の長い勤務については、拘束時間数、実労働時間数、労働密度（実作業時間と手待時間との割合等）、休憩・仮眠時間数及び回数、休憩・仮眠施設の状況（広さ、空調、騒音等）、業務内容等の観点から検討し、評価すること」、「なお、1日の休憩時間がおおむね1時間以内の場合には、労働時間の項目における評価との重複を避けるため、この項目では評価しない」ことを示すことが妥当である。

#### (イ) 休日のない連続勤務

休日のない（少ない）連続勤務については、現行認定基準では負荷要因として掲げられていないが、労働時間の項目の中で、「休日のない連続勤務が長く続くほど業務と発症との関連性をより強める」、「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」ことが示されている。また、支給決定事例、裁判例においても、休日のない（少ない）連続勤務を評価しているのがみられる。

これらの状況を踏まえ、「休日のない連続勤務」を勤務時間の不規則性に関する負荷要因の細目として掲げ、その検討の視点としては、「休日のない（少ない）連続勤務については、連続労働日数、連続労働日と発症との近接性、休日の数、実労働時間数、労働密度（実作業時間と手待時間との割合等）、業務内容等の観点から検討し、評価すること」、「その際、休日のない連続勤務が長く続くほど業務と発症との関連性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ことを踏まえて適切に評価すること」を示すことが妥当である。

#### (ウ) 勤務間インターバルが短い勤務

勤務間インターバルとは、終業から始業までの時間をいう。

勤務間インターバルが短い勤務については、現行認定基準では負荷要因として掲げられていないが、交替制勤務・深夜勤務の項目の中で、「勤務と次の勤務までの時間」の観点からも検討し、評価することが示されている。また、現行認定基準策定以降、現時点までの医学的知見をみると、勤務間インターバルが短い勤務と脳・心臓疾患の発症等に関する疫学調査は確認されなかったが、勤務間インターバルが短い勤務においては、睡眠時間が十分確保されない場合があることが想定され、睡眠時間と脳・心臓疾患の発症等との関係についての医学的知見等を考慮する必要がある。さらに、勤務間インターバルと睡眠の短さ、疲労感、高血圧等との関係についての疫学調査が【資料2】のとおり認められ、これらの報告によれば、勤務間インターバルの時間数、勤務間インターバルが短い勤務の有無やその回数が、睡眠の短さ、疲労感、高血圧等に有意に関連するとされている。

これらの状況を踏まえ、「勤務間インターバルが短い勤務」を勤務時間の不規則性に関する負荷要因の細目として掲げ、その検討の視点としては、「勤務間インターバルが短い勤務については、その程度（時間数、頻度、連続性等）や業務内容等の観点から検討し、評価すること」を示すことが妥当である。

また、特に睡眠時間と脳・心臓疾患の発症等との関係についての医学的知見を踏まえ、長期間の過重負荷の判断に当たっては、「勤務間インターバルが短い勤務については、睡眠時間の確保の観点から、勤務間インターバルがお

おむね 11 時間未満の勤務の有無、時間数、頻度、連続性等について検討し、評価すること」との補足を示すことが妥当である。

#### (エ) 不規則な勤務・交替制勤務・深夜勤務

不規則な勤務・交替制勤務・深夜勤務については、勤務時間帯やその変更が生体リズム（概日リズム）と生活リズムの位相のずれを生じさせ、疲労の蓄積に影響を及ぼすことが考えられる。現行認定基準策定以降、現時点までの交替制勤務等と脳・心臓疾患の発症等に関する疫学調査は【資料 2】のとおり認められ、多くの研究において、交替制勤務者の脳・心臓疾患のリスクが有意に高いことが認められている。交替制勤務者のリスクが有意に低いとの結果を示した研究もあるが、これは、長期間の観察により健康障害の発生した従業員は死亡、退職、勤務を変化させたことにより、見かけ上の改善が発生すると考察されている。

なお、現行認定基準においては、「不規則な勤務」と「交替制勤務・深夜勤務」は異なる負荷要因とされているが、これらは上記のとおり勤務時間帯やその変更が生体リズム（概日リズム）と生活リズムの位相のずれを生じさせるという点で共通するものであること、支給決定事例等をみても、交替制勤務について勤務シフトが不規則に変更されるような事例や、不規則な勤務によって深夜勤務が生じる事例などがみられ、区分が難しい場合が多いことから、負荷要因の一つの細目として検討・評価することが適切である。

これらの状況を踏まえ、「不規則な勤務・交替制勤務・深夜勤務」を勤務時間の不規則性に関する負荷要因の細目として掲げ、当該項目は、「予定された始業・終業時刻が変更される勤務、予定された始業・終業時刻が日や週等によって異なる交替制勤務（月ごとに各日の始業時刻が設定される勤務や、週ごとに規則的な日勤・夜勤の交替がある勤務等）、予定された始業又は終業時刻が相当程度深夜時間帯に及び夜間に十分な睡眠を取ることが困難な深夜勤務をいう」ことを示すことが妥当である。

その上で、その検討の視点としては、「不規則な勤務・交替制勤務・深夜勤務については、予定された業務スケジュールの変更の頻度・程度・事前の通知状況、予定された業務スケジュールの変更の予測の度合、交替制勤務における予定された始業・終業時刻のばらつきの程度、勤務のため夜間に十分な睡眠が取れない程度（勤務の時間帯や深夜時間帯の勤務の頻度）【P】、一勤務

の長さ（引き続いて実施される連続勤務の長さ）、一勤務中の休憩の時間数及び回数、休憩や仮眠施設の状況（広さ、空調、騒音等）、業務内容及びその変更の程度等の観点から検討し、評価すること」を示すことが妥当である。

#### ウ 事業場外における移動を伴う業務

現行認定基準においては、「出張の多い業務」を負荷要因として考慮している。本検討会においては、明確化の観点から「出張」の概念を整理し、ここでいう「出張」に該当しない事業場外における移動を伴う業務も含め、事業場外における移動による負荷に着目し、「事業場外における移動を伴う業務」として負荷要因を整理することが適切である。あわせて、現行認定基準において「作業環境」の負荷要因の細目として評価されている「時差」については、「事業場外における移動を伴う業務」に伴う負荷であることから、本負荷要因の内容として検討、評価することが適切である。

そして、事業場外における移動を伴う業務に関する負荷要因の細目として、医学的知見等を踏まえ、「出張の多い業務」、「その他事業場外における移動を伴う業務」について検討し、評価することが必要である。

#### (ア) 出張の多い業務

出張とは、一般的に事業主の指揮命令により、特定の用務を果たすために通常の勤務地を離れて用務地へ赴き、用務を果たして戻るまでの一連の過程をいう。

現行認定基準策定以降、現時点までの医学的知見をみると、出張の多い業務と脳・心臓疾患の発症等に関する疫学調査は確認されなかったが、出張業務による負荷を報告した症例報告がある。

また、飛行による時差については、現行認定基準では5時間を超えるものを検討することとなっているが、睡眠リズムの研究においては時差が4～5時間を超えると生体がこれに直ちに適応することは困難とされており、その考え方を前提に、4時間を超える時差に生体が直ちに適応できないことを確認した研究がある<sup>2</sup>。これに加えて、近年はより短い時差の影響も注目されて

---

<sup>2</sup> Czeisler C, et al, Stability, Precision, and Near-24-Hour Period of the Human Circadian Pacemaker, 1999

Akashi M, et al., Noninvasive method for assessing the human circadian clock using hair follicle cells, 2010

おり、2014年のアメリカ睡眠医学会による時差障害の診断基準<sup>3</sup>においては、2時間を超える時差となるジェット機飛行が診断基準に含まれている。これらのことから、時差の程度については時間数にかかわらず評価の対象とし、特に4時間以上の時差について重視することが適当である。

これらの状況を踏まえ、出張の多い業務の検討の視点としては、「出張の多い業務については、出張(特に時差のある海外出張)の頻度、出張が連続する程度、出張期間、交通手段、移動時間及び移動時間中の状況、移動距離、出張先の多様性、宿泊の有無、宿泊施設の状況、出張中における睡眠を含む休憩・休息の状況、出張中の業務内容等の観点から検討し、併せて出張による疲労の回復状況等も踏まえて評価すること。

ここで、飛行による時差については、時差の程度(特に4時間以上の時差の程度)、時差を伴う移動の頻度、移動の方向等の観点から検討し、評価すること。

また、出張に伴う労働時間の不規則性についても、前項により適切に評価すること」を示すことが妥当である。

#### (イ) その他事業場外における移動を伴う業務

出張を、上記(ア)のとおり特定の用務を果たすために通常の勤務地を離れて行うものと整理した場合にも、長距離輸送の業務に従事する運転手や航空機の客室乗務員等、通常の勤務として事業場外における移動を伴う業務についての負荷を検討する必要がある。

このため、「その他事業場外における移動を伴う業務」を事業場外における移動を伴う業務に関する負荷要因の細目として掲げることが適切である。

その上で、その検討の視点としては、「その他事業場外における移動を伴う業務については、移動(特に時差のある海外への移動)の頻度、交通手段、移動時間及び移動時間中の状況、移動距離、移動先の多様性、宿泊の有無、宿泊施設の状況、宿泊を伴う場合の睡眠を含む休憩・休息の状況、業務内容等の観点から検討し、併せて移動による疲労の回復状況等も踏まえて評価すること。

---

<sup>3</sup> American Academy of Sleep Medicine, International Classification of Sleep Disorders: Third Edition, 2014

なお、時差及び移動に伴う労働時間の不規則性の評価については出張の多い業務と同様であることを示すことが妥当である。

#### エ 心理的負荷を伴う業務

現行認定基準策定以降、現時点までの業務による心理的負荷と脳・心臓疾患の発症等に関する疫学調査は【資料2】のとおり認められ、多くの研究において、仕事の要求度が高く、コントロールが低く、周囲からの支援が少ない場合など、心理的負荷の高い群は脳・心臓疾患のリスクが有意に高いことが認められている。また、裁判例においても、自分の生命が脅かされるような危険作業、極めて達成困難なノルマ、取引先からの重大なクレーム、上司からの執拗な精神的攻撃など、心理的負荷を伴う業務の過重性が評価されている。

現行認定基準においては、このような業務によるストレスに関連する負荷について「精神的な緊張を伴う業務」として整理しているが、本検討会は、現行認定基準の策定後、「心理的負荷による精神障害の認定基準」（平成23年12月26日付け基発1226第1号）に定める「業務による心理的負荷評価表」（以下「評価表」という。）により業務による心理的負荷をもたらす出来事が整理されたこと等を踏まえ、業務による心理的負荷を広く評価対象とする趣旨で、「心理的負荷を伴う業務」として整理することが適切と考える。

その上で、その検討の視点としては、「心理的負荷を伴う業務については、別表に掲げられている日常的に心理的負荷を伴う業務又は心理的負荷を伴う具体的出来事等について、負荷の程度を評価する視点により検討し、評価すること」を示すことが妥当である。

あわせて、本検討会は、上記の別表として、現行認定基準及び評価表を参考に、脳・心臓疾患の発症に関与する可能性のある日常的に心理的負荷を伴う業務及び心理的負荷を伴う具体的出来事について、次のとおり整理した（表5、6）。なお、個別の事案に即した事情や、今後の心理的負荷に関する医学的知見の進展等により、別紙に掲げられていない具体的出来事等に関して強い心理的負荷が認められる場合には、上記の「等」として評価することを想定している。

表5 日常的に心理的負荷を伴う業務

具体的業務	負荷の程度を評価する視点
-------	--------------

1	常に自分あるいは他人の生命、財産が脅かされる危険性を有する業務	危険性の度合、業務量（労働時間、労働密度）、就労期間、経験、適応能力、会社の支援、予想される被害の程度等	
2	危険回避責任がある業務		
3	人命や人の一生を左右しかねない重大な判断や処置が求められる業務		
4	極めて危険な物質を取り扱う業務		
5	決められた時間（納期等）どおりに遂行しなければならないような困難な業務	阻害要因の大きさ、達成の困難性、ペナルティの有無、納期等の変更の可能性等	業務量（労働時間、労働密度）、就労期間、経験、適応能力、会社の支援等
6	周囲の理解や支援のない状況下での困難な業務	業務の困難度、社内での立場等	

表6 心理的負荷を伴う具体的出来事

	出来事の 類型	具体的出来事	負荷の程度を評価する視点
1	①事故や 災害の体 験	（重度の）病気やケガをした	・病気やケガの程度 ・後遺障害の程度、社会復帰の困難性等
2		悲惨な事故や災害の体験、目撃をした	・本人が体験した場合、予感させる被害の程度 ・他人の事故を目撃した場合、被害の程度や被害者との関係等
3	②仕事の 失敗、過 重な責任 の発生等	業務に関連し、重大な人身事故、重大事故を起こした	・事故の大きさ、内容及び加害の程度 ・ペナルティ・責任追及の有無及び程度、事後対応の困難性等
4		会社の経営に影響するなどの重大な仕事上のミスをした	・失敗の大きさ・重大性、社会的反響の大きさ、損害等の程度 ・ペナルティ・責任追及の有無及び程度、事後対応の困難性等
5		会社で起きた事故、事件について、責任を問われた	・事故、事件の内容、関与・責任の程度、社会的反響の大きさ等 ・ペナルティの有無及び程度、責任追及の程度、事後対応の困難性等 (注) この項目は、部下が起こした事故等、本人が直接引き起こしたものでない事故、事件について、監督責任等を問われた場合の心理的負荷を評価する。本人が直接引き起こした事故等については、項目4で評価する。
6		自分の関係する仕事で多額の損失等が生じた	・損失等の程度、社会的反響の大きさ等 ・事後対応の困難性等 (注) この項目は、取引先の倒産など、多額の損失等が生じた原因に本人が関与していないものの、それに伴う対応等による心理的負荷を評価する。本人のミスによる多額の損失等については、項目4で評価する。
7		業務に関連し、違法行為を強要された	・違法性の程度、強要の程度（頻度、方法）等 ・事後のペナルティの程度、事後対応の困難性等
8		達成困難なノルマが課された	・ノルマの内容、困難性、強制の程度、達成できなかった場合の影響、ペナルティの有無等 ・その後の業務内容・業務量の程度、職場の人間関係等
9		ノルマが達成できなかった	・達成できなかったことによる経営上の影響度、ペナルティの程度等 ・事後対応の困難性等 (注) 期限に至っていない場合でも、達成できない状況が明らかになった場合にはこの項目で評価する。

10		新規事業の担当になった、会社の建て直しの担当になった	<ul style="list-style-type: none"> <li>・新規業務の内容、本人の職責、困難性の程度、能力と業務内容のギャップの程度等</li> <li>・その後の業務内容、業務量の程度、職場の人間関係等</li> </ul>
11		顧客や取引先から無理な注文を受けた	<ul style="list-style-type: none"> <li>・顧客・取引先の重要性、要求の内容等</li> <li>・事後対応の困難性等</li> </ul>
12		顧客や取引先からクレームを受けた	<ul style="list-style-type: none"> <li>・顧客・取引先の重要性、会社に与えた損害の内容、程度等</li> <li>・事後対応の困難性等</li> </ul> <p>(注) この項目は、本人に過失のないクレームについて評価する。本人のミスによるものは、項目4で評価する。</p>
13	③仕事の量・質	仕事内容の(大きな)変化を生じさせる出来事があった	<ul style="list-style-type: none"> <li>・業務の困難性、能力・経験と業務内容のギャップ等</li> <li>・時間外労働、休日労働、業務の密度の変化の程度、仕事内容、責任の変化の程度等</li> </ul>
14	④役割・地位の変化等	退職を強要された	<ul style="list-style-type: none"> <li>・解雇又は退職強要の経過、強要の程度、職場の人間関係等</li> </ul> <p>(注) ここでいう「解雇又は退職強要」には、労働契約の形式上期間を定めて雇用されている者であっても、当該契約が期間の定めのない契約と実質的に異なる状態となっている場合の雇止めの通知を含む。</p>
15		配置転換があった	<ul style="list-style-type: none"> <li>・職種、職務の変化の程度、配置転換の理由・経過等</li> <li>・業務の困難性、能力・経験と業務内容のギャップ等</li> <li>・その後の業務内容、業務量の程度、職場の人間関係等</li> </ul> <p>(注) 出向を含む。</p>
16		転勤をした	<ul style="list-style-type: none"> <li>・職種、職務の変化の程度、転勤の理由・経過、単身赴任の有無、海外の治安の状況等</li> <li>・業務の困難性、能力・経験と業務内容のギャップ等</li> <li>・その後の業務内容、業務量の程度、職場の人間関係等</li> </ul>
17		複数名で担当していた業務を1人で担当するようになった	<ul style="list-style-type: none"> <li>・業務の変化の程度等</li> <li>・その後の業務内容、業務量の程度、職場の人間関係等</li> </ul>
18		非正規社員であるとの理由等により、仕事上の差別、不利益取扱いを受けた	<ul style="list-style-type: none"> <li>・差別・不利益取扱いの理由・経過、内容、程度、職場の人間関係等</li> <li>・その継続する状況</li> </ul>
19	⑤パワーハラスメント	上司等から、身体的攻撃、精神的攻撃等のパワーハラスメントを受けた	<ul style="list-style-type: none"> <li>・指導・叱責等の言動に至る経緯や状況</li> <li>・身体的攻撃、精神的攻撃等の内容、程度等</li> <li>・反復・継続など執拗性の状況</li> <li>・就業環境を害する程度</li> <li>・会社の対応の有無及び内容、改善の状況</li> </ul> <p>(注) 当該出来事の評価対象とならない対人関係のトラブルは、出来事の類型「対人関係」の各出来事で評価する。</p> <p>(注) 「上司等」には、職務上の地位が上位の者のほか、同僚又は部下であっても、業務上必要な知識や豊富な経験を有しており、その者の協力が得られなければ業務の円滑な遂行を行うことが困難な場合、同僚又は部下からの集団による行為でこれに抵抗又は拒絶することが困難である場合も含む。</p>
20	⑥対人関係	同僚等から、暴行又は(ひどい)いじめ・嫌がらせを受けた	<ul style="list-style-type: none"> <li>・暴行又はいじめ・嫌がらせの内容、程度等</li> <li>・反復・継続など執拗性の状況</li> <li>・会社の対応の有無及び内容、改善の状況</li> </ul>
21		上司とのトラブルがあった	<ul style="list-style-type: none"> <li>・トラブルの内容、程度等</li> <li>・その後の業務への支障等</li> </ul>
22		同僚とのトラブルがあった	<ul style="list-style-type: none"> <li>・トラブルの内容、程度、同僚との職務上の関係等</li> <li>・その後の業務への支障等</li> </ul>
23		部下とのトラブルがあった	<ul style="list-style-type: none"> <li>・トラブルの内容、程度等</li> <li>・その後の業務への支障等</li> </ul>
24	⑦セクシュアルハラスメント	セクシュアルハラスメントを受けた	<ul style="list-style-type: none"> <li>・セクシュアルハラスメントの内容、程度等</li> <li>・その継続する状況</li> <li>・会社の対応の有無及び内容、改善の状況、職場の人間関係等</li> </ul>

## オ 身体的負荷を伴う業務

身体的負荷を伴う業務については、現行認定基準では負荷要因として掲げられていないが、過重負荷の有無の判断において、「著しい疲労の蓄積をもたらす特に過重な業務に就労したと認められるか否かについては、業務量、業務内容、作業環境等を考慮し、同僚等にとっても、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、客観的かつ総合的に判断すること」が示されており、各負荷要因を総合的に判断するに当たって、「身体的負荷」という観点でも検討することとされている。また、現行認定基準の運用上の留意点（平成13年12月12日付け基補発第31号）においても、日常業務と質的に著しく異なる業務の評価に関して、「例えば、事務職の労働者が激しい肉体労働を行うことにより、日々の業務を超える身体的、精神的負荷を受けたと認められる場合」などを評価することが示されている。

現行認定基準策定以降、現時点までの業務による身体的負荷と脳・心臓疾患の発症等に関する疫学調査は【資料2】のとおり認められ、身体的負荷が高く、心肺持久力が劣ると自覚している労働者は、心血管疾患による死亡リスクが有意に高いとするもの、相対最大酸素摂取量又は相対安静時酸素摂取量が高い労働が、急性心筋梗塞のリスク増加と関連があったとするものなどがみられる。また、裁判例においても、業務の身体的負荷を評価したものがある。

このような状況を踏まえ、「身体的負荷を伴う業務」を負荷要因として掲げ、その検討の視点としては、「身体的負荷を伴う業務については、業務内容のうち重量物の運搬作業、人力での掘削作業などの身体的負荷が大きい作業の種類、作業強度、作業量、作業時間、歩行や立位を伴う状況等のほか、当該業務が日常業務と質的に著しく異なる場合にはその程度（事務職の労働者が激しい肉体労働を行うなど）の観点から検討し、評価すること」を示すことが妥当である。

なお、作業強度を検討するための参考として表7があるが、身体的負荷を質的、量的に評価する基準を設けることは困難であり、総合的に評価することとなる。

表 7 主な職業及び作業における活動強度

職業, 作業分類	作業内容	強度 (METs)
農作業	雑草を刈る, 納屋の掃除, 家禽の世話, きつい労力	6.0
	牛や馬に餌を与える, 家畜用の水を運搬する	4.5
	動物の世話をする (身づくろい, ブラッシング, 毛を刈る, 入浴補助, メディカルケア, 烙印押し)	4.0
林業	樹木を刈り取る	9.0
	手で若木を植える	6.0
	電動のこぎりを使用する	4.5
	草むしり	4.0
建設業	シャベルですくう: きつい (7.3kg/分以上)	9.0
	シャベルやピック, じょうご, 鍬のような重い道具の使用, れんがのような重い荷物の運搬	8.0
	シャベルですくう: 楽な (4.4kg/分以下)	6.0
	一般的な大工仕事	3.5
製鋼所	粉碎機の使用, 一般的な作業	8.0
	鋳型 (鋳物を鋳造するときに, 溶かした金属を流し込む型) を返す, 鍛冶	5.5
	鋳物 (溶かした金属を鋳型に流し込んで器物をつくること)	5.0
部品製造	パンチプレス (大型の穴あけ機) を操作する	5.0
	たたく, 穴を開ける	4.0
	溶接作業, 旋盤の操作	3.0
歩行を伴う作業	階段上り, 立位: 約7.3~18.1kgのものを持ちながら	8.0
	階段下り, 立位: 約22.7~33.6kgのものを持ちながら	6.5
	階段下り, 立位: 約11.3~22.2kgのものを持ちながら	5.0
	5.6km/時で11.3kg以下の物を運ぶ: きびきびと	4.5
	4.8km/時で11.3kg以下の軽い物を運ぶ, 車いすを押す	4.0
	5.6km/時 (屋内), きびきびと, 何も持たずに	3.8
	4.8km/時 (屋内), ややはやい, 何も持たずに	3.3
4.0km/時, ゆっくりと11.3kg以下の軽いものを運ぶ	3.0	
立位作業	立位でのトラックの荷物の積み下ろし	6.5
	ややきついまたはきつい (22.7kg以上の物を持ち上げる, レンガを積み上げる, 壁紙を貼る), マッサージ, アイロンがけ	4.0
	ややきつい (休息をはさみながら効率よく物を組み立てる, 22.7kgの物をロープに引っ掛けて釣り上げる)	3.5
	部品の組み立て, 溶接, 引っ越しの荷造り, 看護: 軽いまたはややきつい労力	3.0
管理業務	舞台, 競技場の整備, ややきつい労力	4.0
	掃除, モップがけ, ややきつい労力, 電気の配管工事	3.5
	掃除機をかける, 機器を用いた床磨き, ゴミを捨てる, ややきつい労力	3.0

文献7) より抜粋, 改変

(1マイルを1.6km, 1ポンドを0.45kgに換算して表示)

心疾患患者の学校、職域、スポーツにおける運動許容条件に関するガイドライン (2008年改訂版) 表 11

## カ 作業環境

作業環境については、短期間の過重業務の判断において重視し、長期間の過重業務においては付加的に検討し、評価することが適当である。支給決定事例においても、作業環境を評価した事例は、長期間の過重業務よりも短期間の過重業務として判断したものが多い。

### (ア) 温度環境

現行認定基準策定以降、現時点までの温度環境と脳・心臓疾患の発症等に関する疫学調査は【資料2】のとおり限られているが、寒冷刺激や極端な温度差は特に出血性の脳卒中を起こしやすくすることにはエビデンスがあり、

また、高温のばく露は、脱水による循環器病の発症リスクとして考えていくべきであって、寒冷と高温は並列して検討することが適当と考えられる。

これらを踏まえ、温度環境の検討の視点としては、「温度環境については、寒冷・暑熱の程度、防寒・防暑衣類の着用の状況、一連続作業時間中の採暖・冷却の状況、暑熱と寒冷との交互のばく露の状況、激しい温度差がある場所への出入りの頻度、水分補給の状況等の観点から検討し、評価すること」を示すことが妥当である。

#### (イ) 騒音

現行認定基準策定以降、現時点までの騒音と脳・心臓疾患の発症等に関する疫学調査は【資料2】のとおり認められ、現行認定基準の検討の視点を修正する根拠は特段ないものとする。

これらを踏まえ、騒音の検討の視点としては、引き続き「騒音については、おおむね80dBを超える騒音の程度、そのばく露時間・期間、防音保護具の着用の状況等の観点から検討し、評価すること」を示すことが妥当である。

## 脳・心臓疾患の危険因子（リスクファクター）

## 1 脳血管疾患の危険因子

## (1) 危険因子の概要

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危険因子（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、脂質異常症等が発症要因となるとされている。

## (2) 危険因子の各論

脳卒中治療ガイドライン<sup>1</sup>（以下「脳卒中 GL」という。）や動脈硬化性疾患予防ガイドライン<sup>2</sup>（以下「動脈硬化 GL」という。）などに基づき、広く認知されている危険因子は、次のとおりである。

※ 以下、この章で示す参考文献は、家族歴の項を除き、上記ガイドラインにおいて参照されている文献である。

## ア 是正不可能な危険因子

## (ア) 年齢

年齢階層が上がるに従って心筋梗塞など動脈硬化性疾患の発症および死亡のリスクは増加し、絶対リスクからみると加齢は他のどの危険因子よりも強く動脈硬化性疾患の発症や死亡のリスクを高める<sup>3</sup>。

## (イ) 性

日本人における脳梗塞の年齢調整発症率（10 万人/年）は、女性は男性の 50～70%程度である<sup>4</sup>。女性の脳梗塞発症率は加齢とともに増加し、75

---

<sup>1</sup> 日本脳卒中学会、脳卒中治療ガイドライン 2015（追補 2019 対応）、2019

<sup>2</sup> 日本動脈硬化学会、動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017 年版、2017

<sup>3</sup> 動脈硬化 GL p33 から引用

Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97:1837-47.

Group NDR. Risk assessment chart for death from cardiovascular disease based on a 19-year follow-up study of a Japanese representative population. *Circ J* 2006;70:1249-55.

Nishimura K, Okamura T, Watanabe M, et al. Predicting coronary heart disease using risk factor categories for a Japanese urban population, and comparison with the framingham risk score: the suita study. *J Atheroscler Thromb* 2014;21:784-98.

<sup>4</sup> 動脈硬化 GL p134 から引用

歳以上では男性の 60~90%となり、心筋梗塞に比べ男女差が縮小する<sup>5</sup>。

また、くも膜下出血の危険因子として、性別は特に一定した傾向は見られないという報告<sup>6</sup>から、女性に多いという報告までさまざまであるが、わが国では、女性に多い傾向を認める（男女比 1 : 2）<sup>7</sup>。

#### (ウ) 家族歴

上記ガイドラインにおいて、脳血管疾患の発症、死亡に関する家族歴の影響については言及されていない。

Kadota ら (2008)<sup>8</sup>は、日本人 8037 人（男性 3586 人、女性 4451 人）を対象としたコホート研究において、脳卒中家族歴と脳卒中死亡リスクとの関連は認められなかった（男性 HR0.73、95%CI: 0.47-1.15、女性 HR1.32、95%CI:0.85-2.04）が、60 歳以上の男性及び 60 歳未満の女性について、高血圧家族歴と脳卒中死亡リスクとの有意な関連が認められた（それぞれ、HR1.52、95%CI:1.02-2.27、HR3.06、95%CI:1.37-6.86）としている。

#### イ 是正可能な危険因子

##### (ア) 高血圧

---

Fukiyama K, Kimura Y, Wakugami K, et al. Incidence and long-term prognosis of initial stroke and acute myocardial infarction in Okinawa. Japan. Hypertens Res 2000;23:127-35.

Kubo M, Kiyohara Y, Kato I, et al. Trends in the incidence, mortality, and survival rate of cardiovascular disease in a Japanese community: the Hisayama study. Stroke 2003; 34:2349-54.

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;52:71-9.

Kubo M, Hata J, Doi Y, et al. Secular trends in the incidence of and risk factors for ischemic stroke and its subtypes in Japanese population. Circulation 2008;118:2672-8.

Turin TC., Kita Y, Rumana N, et al. Ischemic stroke subtypes in a Japanese population: Takashima Stroke Registry, 1988-2004. Stroke 2010;41:1871-6.

Kita Y, Turin TC, Ichikawa M, et al. Trend of stroke incidence in a Japanese population: Takashima stroke registry, 1990-2001. Int J Stroke 2009;4:241-9.

#### <sup>5</sup> 動脈硬化 GL p134 から引用

Rumana N, Kita Y, Turin TC, et al. Trend of increase in the incidence of acute myocardial infarction in a Japanese population: Takashima AMI Registry, 1990-2001. Am J Epidemiol 2008;167:1358-64.

Turin TC., Kita Y, Rumana N, et al. Ischemic stroke subtypes in a Japanese population: Takashima Stroke Registry, 1988-2004. Stroke 2010;41:1871-6.

Kita Y, Turin TC, Ichikawa M, et al. Trend of stroke incidence in a Japanese population: Takashima stroke registry, 1990-2001. Int J Stroke 2009;4:241-9.

#### <sup>6</sup> 脳卒中 GL p190 から引用

Ingall T, Asplund K, Mahonen M, Bonita R. A multinational comparison of subarachnoid hemorrhage epidemiology in the WHO MONICA stroke study. Stroke 2000 ; 31 : 1054-1061.

#### <sup>7</sup> 脳卒中 GL p190 から引用

Inagawa T, Tokuda Y, Ohbayashi N, Takaya M, Moritake K. Study of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in Izumo City, Japan. Stroke 1995 ; 26 : 761-766.

<sup>8</sup> Kadota A, et al.; NIPPON DATA80 Research Group. Relationships between family histories of stroke and of hypertension and stroke mortality: NIPPON DATA80, 1980-1999. Hypertens Res. 2008;31:1525-31

高血圧は、脳出血と脳梗塞に共通の最大の危険因子である<sup>9</sup>。

血圧値と脳卒中（脳梗塞、脳出血、くも膜下出血）発症率との関係は直線的な正の相関関係にあり、血圧が高いほど脳卒中の発症率は高くなる<sup>10</sup>。したがって、高血圧治療は脳卒中の予防に極めて有効である<sup>11</sup>。

14 件の降圧薬の介入試験をメタアナリシスにより解析した成績によれば、3～5年間の5～6 mmHg の拡張期血圧の下降により脳卒中の発症率は42%減少する<sup>12</sup>。

同様に、高血圧患者を含む、すべての降圧治療に関する 68 件の randomized controlled trial (RCT) のメタアナリシスでは、冠動脈イベント、心血管イベントよりも脳卒中の発症率は減少する (-36%)<sup>13</sup>。また、高齢者の収縮期高血圧の治療により脳卒中の発症率は30%減少する<sup>14</sup>。

#### (イ) 糖尿病

糖尿病は脳梗塞の確立された危険因子である<sup>15</sup>。

---

<sup>9</sup> 脳卒中 GL p25 から引用

Kannel WB, Wolf PA, McGee DL, Dawber TR, McNamara P, Castelli WP. Systolic blood pressure, arterial rigidity, and risk of stroke. The Framingham study. JAMA 1981;245: 1225-1229.

Tanaka H, Ueda Y, Hayashi M, Date C, Baba T, Yamashita H, et al. Risk factors for cerebral hemorrhage and cerebral infarction in a Japanese rural community. Stroke 1982;13:62-73.

<sup>10</sup> 脳卒中 GL p25 から引用

MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. Lancet 1990;335:765-774.

<sup>11</sup> 脳卒中 GL p25 から引用

Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis. Lancet 2001;358:1305-1315.

<sup>12</sup> 脳卒中 GL p25 から引用

Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis. Lancet 2001;358:1305-1315.

Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein KA, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. Lancet 1990;335:827-838.

<sup>13</sup> 脳卒中 GL p25 から引用

Thomopoulos C, Parali G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incident in hypertension. 1. Overview, meta-analyses, and meta-regression analyses of randomized trials. J Hypertens 2014;32:2285-2295.

<sup>14</sup> 脳卒中 GL p25 から引用

Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, Thijs L, Den Hond E, Boissel JP, et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. Lancet 2000;355:865-872.

<sup>15</sup> 脳卒中 GL p28 から引用

Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. JAMA 1979;241: 2035-2038.

Abbott RD, Donahue RP, MacMahon SW, Reed DM, Yano K. Diabetes and the risk of stroke. The Honolulu Heart Program. JAMA 1987;257:949-952.

最近のメタアナリシスでは、糖尿病は虚血性脳卒中の発症リスクを 2.27 倍高めるのみならず、出血性脳卒中のリスクも 1.56 倍に高めることが示された<sup>16</sup>。

2 型糖尿病では血糖のコントロールにより細小血管症（網膜症、腎症、末梢神経障害）は減少する<sup>17</sup>。一方、Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) 試験では HbA1c（ヘモグロビン A1c）を 6.0% 以下にコントロールすることを目標とした厳格な治療は脳卒中発症を抑制させず、死亡率を有意に上昇させた<sup>18</sup>。これには低血糖発作の増加が関連していたと考えられる。脳梗塞の発症予防には、糖尿病を含む危険因子（高血圧、脂質異常症、肥満、喫煙）を包括的にコントロールすることが必要である<sup>19</sup>。

また、糖尿病と脳卒中発症リスクに関連する 64 件のコホート研究のメタアナリシスにおいて、他の主要な心血管リスク因子における性差とは無関係に、糖尿病を有する患者の脳卒中発症の相対危険度は、男性と比較して女性の方が 27% 増加するという結果が示された<sup>20</sup>。

#### （ウ）脂質異常症（高脂血症）

海外の研究では高コレステロール血症は脳梗塞の危険因子であることが報告されている<sup>21</sup>。

---

Singer DE, Nathan DM, Anderson KM, Wilson PW, Evans JC. Association of HbA1c with prevalent cardiovascular disease in the original cohort of the Framingham Heart Study. *Diabetes* 1992;41:202-208.  
大村隆夫, 上田一雄, 清原裕, 他. 一般住民の 22 年間追跡調査における耐糖能異常と脳卒中発症の関連 久山町研究. *糖尿病* 1993;36:17-24

<sup>16</sup> 脳卒中 GL p28 から引用

Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010;375:2215-2222.

<sup>17</sup> 脳卒中 GL p28 から引用

Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:837-853.

<sup>18</sup> 脳卒中 GL p28 から引用

Gerstein HC, Miller ME, Genuth S, Ismail-Beigi F, Buse JB, Goff DC, et al. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* 2011;364:818-828.

<sup>19</sup> 脳卒中 GL p28 から引用

Gaede P, Lund-Andersen H, Parving H-H, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:580-591.

<sup>20</sup> 脳卒中 GL p28 から引用

Peters SA, Huxley RR, Woodward M. Diabetes as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts, including 775,385 individuals and 12,539 strokes. *Lancet* 2014;383:1973-1980.

<sup>21</sup> 脳卒中 GL p30 から引用

低 HDL-コレステロール血症と脳梗塞に関しては、日本人を対象とした研究では、低 HDL-コレステロール血症が脳卒中および脳梗塞の独立した危険因子であることが報告された<sup>22</sup>。

その後、総コレステロールと脳卒中に関しては 29 のコホート研究を解析した Asian Pacific Cohort Studies Collaboration<sup>23</sup>の結果が発表され、総コレステロールが 1 mmol/L(38.7mg/dL) 増えると、脳梗塞の発症が 25%増加することが示された。韓国から発表された観察研究<sup>24</sup>によれば、787,442 人に発症した 6,328 件の虚血性脳卒中のデータを解析したところ、コレステロール値が高くなるほど虚血性脳卒中の危険度は高まるという結果が示されている。

一方で日本人を対象とした脳梗塞を病型別に検討した研究では、動脈硬化との関連が強い大血管性脳梗塞(アテローム血栓性脳梗塞)においては血清総コレステロール値と脳梗塞発症リスクが相関するが、その他の病型では関連が低いことが示されている<sup>25</sup>。日本を含む東アジア地域での検討では、血清総コレステロール値が高いことは虚血性脳卒中の、低いことは出血性脳卒中の発症リスクが高まる傾向があるものの有意ではなく、血压と比べてその重要性は低いとされている<sup>26</sup>。

#### (エ) 不整脈 (心房細動)

非弁膜症性心房細動 (NVA) は脳梗塞の危険因子である。

NVA 患者の脳梗塞発症率は平均 5%/年であり、心房細動のない人々の

---

Boysen G, Nyboe J, Appleyard M, Sorensen PS, Boas J, Somnier F, et al. Stroke incidence and risk factors for stroke in Copenhagen, Denmark. *Stroke* 1988;19:1345-1353.

Iso H, Jacobs DR Jr, Wentworth D, Neaton JD, Chhen JD. Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350,977 men screened for the multiple risk factor intervention trial. *N Engl J Med* 1989;320:904-910.

<sup>22</sup> 脳卒中 GL p30 から引用

Soyama Y, Miura K, Morikawa Y, Nishijo M, Nakanishi Y, Naruse Y, et al. High-density lipoprotein cholesterol and risk of stroke in Japanese men and women: the Oyabe Study. *Stroke* 2003;34:863-868.

<sup>23</sup> 脳卒中 GL p30 から引用

Zhang X, Patel A, Horibe H, Wu Z, Barzi F, Rodgers A, et al. Cholesterol, coronary heart disease, and stroke in the Asia Pacific region. *Int J Epidemiol* 2003;32:563-572.

<sup>24</sup> 脳卒中 GL p30 から引用

Ebrahim S, Sung J, Song YM, Ferrer RL, Lawlor DA, Davey Smith G. Serum cholesterol, haemorrhagic stroke, ischaemic stroke, and myocardial infarction: Korean national health system prospective cohort study. *BMJ* 2006;333:22.

<sup>25</sup> 脳卒中 GL p30 から引用

Cui R, Iso H, Yamagishi K, Saito I, Kokubo Y, Inoue M, 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.

<sup>26</sup> 脳卒中 GL p30 から引用

Eastern Stroke Coronary Heart Disease Collaborative Research. Blood pressure, cholesterol, and stroke in eastern Asia. *Lancet* 1998;352:1801-1807.

2～7倍高い<sup>27</sup>。

平成12年度厚生科学研究費による脳梗塞急性期医療の実態に関する研究(J-MUSIC)によれば、発症後7日以内に入院した脳梗塞患者の20.8%に心房細動を合併していた<sup>28</sup>。

(オ) 喫煙

喫煙は欧米において脳卒中の危険因子であることが報告されており<sup>29</sup>、わが国を含む各国で行われた32件のコホート研究のメタアナリシスでも喫煙は脳卒中の有意な危険因子であることが示されている<sup>30</sup>。また、このメタアナリシスの病型別解析によれば、喫煙は脳梗塞とくも膜下出血の有意な危険因子であるが、脳出血の有意な危険因子ではなかった<sup>31</sup>。

40歳以上の中国人を対象としたコホート研究では、喫煙は脳梗塞とともに脳出血の発症リスクを高めることが示されている<sup>32</sup>。

わが国においても、男性では20本/日以上喫煙が脳梗塞の危険因子で

---

<sup>27</sup> 脳卒中 GL p33 から引用

Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;22:983-988.

Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FA, Cuddy TE. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am J Med* 1995;98:476-484.

Levy S, Maarek M, Coumel P, Guize L, Lekieffre J, Medvedowsky JL, et al. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study. *The College of French Cardiologists. Circulation* 1999;99:3028-3035.

<sup>28</sup> 脳卒中 GL p33 から引用

Kimura K, Kazui S, Minernatsu K, Yamaguchi T. Analysis of 16,922 patients with acute ischemic stroke and transient ischemic attack in Japan. A hospital-based prospective registration study. *Cerebrovasc Dis* 2004;18:47-56.

<sup>29</sup> 脳卒中 GL p37 から引用

Abbott RD, Yin Y, Reed DM, Yano K. Risk of stroke in male cigarette smokers. *N Engl J Med* 1986;315:717-720.

Wolf PA, D'Agostino RB, Kannel WB, Bonita R, Belanger AJ. Cigarette smoking as a risk factor for stroke. The Framingham Study. *JAMA* 1988;259:1025-1029.

<sup>30</sup> 脳卒中 GL p37 から引用

Shinton R, Beevers G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *BMJ* 1989;298:789-794.

<sup>31</sup> 脳卒中 GL p37 から引用

Shinton R, Beevers G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *BMJ* 1989;298:789-794.

<sup>32</sup> 脳卒中 GL p37 から引用

Kelly TN, Gu D, Chen J, Huang JF, Chen JC, Duan X, et al. Cigarette smoking and risk of stroke in the Chinese adult population. *Stroke* 2008;39:1688-1693.

ある<sup>33</sup>ことや、ラクナ梗塞<sup>34</sup>あるいはアテローム血栓性脳梗塞<sup>35</sup>の危険因子であることが報告されている。喫煙により致死性脳卒中の発症リスクが高くなるが、高血圧患者ではさらに高くなる<sup>36</sup>。脳卒中のリスクは喫煙本数が多いほど大きくなり<sup>37</sup>、5～10年間の禁煙により脳卒中のリスクは低下する<sup>38</sup>。

Japan Public Health Center-Based Prospective Study on Cancer and Cardiovascular Disease (JPHC Study) 中の 40～59 歳の喫煙者 461,761 例において脳卒中の発症を調査した結果によれば喫煙の相対危険度は、男性では全脳卒中 1.27 (95%CI:1.05-1.54)、脳梗塞 1.66 (95%CI:1.25-2.20)、脳出血 0.72 (95%CI:0.49-1.07)、くも膜下出血 3.60 (95%CI:1.62-8.01) であり、女性では全脳卒中 1.98 (95%CI:1.42-2.77)、脳梗塞 1.57 (95%CI:0.86-2.87)、脳出血 1.53 (95%CI:0.86-4.25)、くも膜下出血 2.70 (95%CI:1.45-5.02) であった。

---

<sup>33</sup> 脳卒中 GL p37 から引用

Nakayama T, Date C, Yokoyama T, Yoshiike N, Yamaguchi M, Tanaka H. A 15.5-year follow-up study of stroke in a Japanese provincial city. The Shibata Study. *Stroke* 1997;28:45-52.

<sup>34</sup> 脳卒中 GL p37 から引用

Tanizaki Y, Kiyohara Y, Kato I, Iwamoto H, Nakayama K, Shinohara N, et al. Incidence and risk factors for subtypes of cerebral infarction in a general population: the Hisayama study. *Stroke* 2000;31:2616-2622.

<sup>35</sup> 脳卒中 GL p37 から引用

Mannami T, Iso H, Baba S, Sasaki S, Okada K, Konishi M, 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.

<sup>36</sup> 脳卒中 GL p37 から引用

Nakamura K, Nakagawa H, Sakurai M, Murakami Y, Irie F, Fujiyoshi A, et al. Influence of smoking combined with another risk factor on the risk of mortality from coronary heart disease and Stroke: pooled analysis of 10 Japanese cohort studies. *Cerebrovasc Dis* 2012;33:480-491.

<sup>37</sup> 脳卒中 GL p37 から引用

Abbott RD, Yin Y, Reed DM, Yano K. Risk of stroke in male cigarette smokers. *N Engl J Med* 1986;315:717-720.

Wolf PA, D'Agostino RB, Kannel WB, Bonita R, Belanger AJ. Cigarette smoking as a risk factor for stroke. The Framingham Study. *JAMA* 1988;259:1025-1029.

Shinton R, Beevers G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *BMJ* 1989;298:789-794.

Kelly TN, Gu D, Chen J, Huang JF, Chen JC, Duan X, et al. Cigarette smoking and risk of stroke in the Chinese adult population. *Stroke* 2008;39:1688-1693.

<sup>38</sup> 脳卒中 GL p37 から引用

Wolf PA, D'Agostino RB, Kannel WB, Bonita R, Belanger AJ. Cigarette smoking as a risk factor for stroke. The Framingham Study. *JAMA* 1988;259:1025-1029.

Shinton R, Beevers G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *BMJ* 1989;298:789-794.

Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH, Walker M. Smoking cessation and the risk of stroke in middle-aged men. *JAMA* 1995;274:155-160.

男性では喫煙本数が増えると脳卒中の発症が増える用量依存性がみられた<sup>39</sup>。

(カ) 飲酒

出血性脳卒中（脳出血やくも膜下出血）の発症率と飲酒量との間には直線的な正の相関関係がある<sup>40</sup>。

一方、虚血性脳卒中の発症率と飲酒量との間にはJ（またはV）カーブ現象が見られ、非飲酒者と比べ、少量～中等量の飲酒者では虚血性脳卒中の発症率は低く、大量飲酒者では高い<sup>41</sup>。

Japan Public Health Center-Based Prospective Study on Cancer and Cardiovascular Disease (JPHC Study) Cohort I<sup>42</sup>では、機会飲酒者と比べ、

---

<sup>39</sup> 脳卒中 GL p37 から引用

Mannami T, Iso H, Baba S, Sasaki S, Okada K, Konishi M, 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.

<sup>40</sup> 脳卒中 GL p39 から引用

Donahue RP, Abbott RD, Reed DM, Yano K. Alcohol and hemorrhagic stroke. The Honolulu Heart Program. *JAMA* 1986;255:2311-2314

Camargo CA Jr. Moderate alcohol consumption and stroke. The epidemiologic evidence. *Stroke* 1989;20:1611-1626.

Kiyohara Y, Kato I, Iwamoto H, Nakayama K, Fujishima M. The impact of alcohol and hypertension on stroke incidence in a general Japanese population. The Hisayama Study. *Stroke* 1995;26:368-372.

Iso H, Kitamura A, Shimamoto T, Sankai T, Naito Y, Sato S, et al. Alcohol intake and the risk of cardiovascular disease in middle-aged Japanese men. *Stroke* 1995;26:767-773.

Gill JS, Zyzanski AV, Shipley MJ, Gill SK, Beevers DG. Stroke and alcohol consumption. *N Engl J Med* 1986;315:1041-1046.

Gorelick PB, Sacco RL, Smith DB, Alberts M, Mustone-Alexander L, Rader D, et al. Prevention of a first stroke: a review of guidelines and a multidisciplinary consensus statement from the National Stroke Association. *JAMA* 1999;281:1112-1120.

<sup>41</sup> 脳卒中 GL p37 から引用

Kiyohara Y, Kato I, Iwamoto H, Nakayama K, Fujishima M. The impact of alcohol and hypertension on stroke incidence in a general Japanese population. The Hisayama Study. *Stroke* 1995;26:368-372.

Iso H, Kitamura A, Shimamoto T, Sankai T, Naito Y, Sato S, et al. Alcohol intake and the risk of cardiovascular disease in middle-aged Japanese men. *Stroke* 1995;26:767-773.

Gill JS, Zyzanski AV, Shipley MJ, Gill SK, Beevers DG. Stroke and alcohol consumption. *N Engl J Med* 1986;315:1041-1046.

Gorelick PB, Sacco RL, Smith DB, Alberts M, Mustone-Alexander L, Rader D, et al. Prevention of a first stroke: a review of guidelines and a multidisciplinary consensus statement from the National Stroke Association. *JAMA* 1999;281:1112-1120.

Reynolds K, Lewis B, Nolen JD, Kinney GL, Sathya B, He J. Alcohol consumption and risk of stroke: a meta-analysis. *JAMA* 2003;289:579-588.

Di Castelnuovo A, Rotondo S, Iacoviello L, Donati MB, De Gaetano G. Meta-analysis of wine and beer consumption in relation to vascular risk. *Circulation* 2002;105:2836-2844.

<sup>42</sup> 脳卒中 GL p37 から引用

大量飲酒（エタノール 450 g/週以上）者で全脳卒中の発症率が 68%増加し、特に出血性脳卒中の中でもくも膜下出血の発症率が著しく増加した。

一方、少量～中等量（エタノール 1～149 g/週）の飲酒者では、機会飲酒者と比べ、虚血性脳卒中の発症率が 39%少なく、ラクナ梗塞でより顕著であった。

#### （キ）炎症マーカー

高感度 C-reactive protein (hs-CRP) をはじめとした血液炎症マーカー濃度は、血管炎症を反映しているとされ、脳梗塞の独立した危険因子である。

Emerging Risk factors Collaboration の 54 コホート研究、16 万人を平均 8.2 年追跡調査したメタアナリシスでは、hs-CRP を log 変換した値の 1SD の増加は、年齢、性別、危険因子で補正しても虚血性心疾患リスクを 1.37 倍 (95%CI: 1.27-1.48) 虚血性脳卒中のリスクを 1.27 倍 (95%CI: 1.15-1.40) 有意に高めていた。一方、hs-CRP と出血性脳卒中リスクとの間には関連はみられないと報告されている（オッズ比 1.07、95%CI: 0.86-1.32）<sup>43</sup>。

わが国では、2,692 例の一般住民を 12 年間追跡した久山町研究で、男性で hs-CRP 濃度高値群では低値群に比し虚血性脳卒中リスクが有意に高いことが報告されている<sup>44</sup>。しかし、女性、出血性脳卒中では hs-CRP との関連性がみられなかったと報告している。

さらに、日本人一般住民 7,901 例を 2.7 年間追跡した研究でも、hs-CRP 濃度高値群は低値群に比し虚血性脳卒中発症率が有意に高いことが報告されている<sup>45</sup>。

hs-CRP にはすでに確立された測定系が存在するが、健常人でわが国では欧米に比しその濃度が半値以下であることに留意する必要がある。

hs-CRP をはじめとした炎症マーカーは、画像評価と組み合わせるとさらにその有用性が高まることが報告されている。Cardiovascular health Study で、5,020 例を 12 年間追跡したところ、CRP 高値群は低値群に比し

---

Iso H, Baba S, Mannami T, Sasaki S, Okada K, Konishi M, et al. Alcohol consumption and risk of stroke among middle-aged men: the JPHC Study Cohort I. *Stroke* 2004;35:1124-1129.

<sup>43</sup> 脳卒中 GL p40 から引用

Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, Pepys MB, Thompson SG, Collins R, et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet* 2010;375:132-140.

<sup>44</sup> 脳卒中 GL p40 から引用

Wakugawa Y, Kiyohara Y, Tanizaki Y, Kubo M, Ninomiya T, Hata J, et al. C-reactive protein and risk of first-ever ischemic and hemorrhagic stroke in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Stroke* 2006;37:27-32.

<sup>45</sup> 脳卒中 GL p40 から引用

Makita S, Nakamura M, Satoh K, Tanaka F, Onoda T, Kawamura K, et al. Serum C-reactive protein levels can be used to predict future ischemic stroke and mortality in Japanese men from the general population. *Atherosclerosis* 2009;204:234-238.

脳卒中のリスクを 1.26 倍有意に高めていたが、頸動脈硬化が進展していない例では hs-CRP と血管イベントの関連は認めないが、頸動脈硬化が進展した例では hs-CRP 濃度高値群で血管イベントリスクが有意に高まり、脳卒中リスクについても同様な傾向がみられたと報告している<sup>46</sup>。

脳MRI を撮像した日本人高血圧患者 514 例を 41 か月追跡した検討では、無症候性脳梗塞の存在、hs-CRP 高値はともに将来の脳卒中リスクを高めていたが、無症候性脳梗塞を有し hs-CRP 濃度高値群は脳卒中発症リスクが有意に高いことが報告された<sup>47</sup>。これらの知見は、hs-CRP 濃度測定は、アテローム血栓症リスクの高い患者でリスク層別化に有用であることを示唆している。

#### (ク) 高尿酸血症

2010 年に改訂された日本痛風・核酸代謝学会による高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン(第 2 版)では、血清尿酸値が、①高血圧発症の独立した予測因子と捉えることが可能であること、②脳卒中の初発、再発リスク、心不全による予後、再入院の予測因子となる可能性があることを述べている一方、血清尿酸値が独立した心血管病の危険因子となるか否かについては相反する報告がなされている<sup>48</sup>。

その後のメタ解析を含む報告により、尿酸値が高血圧の発症や脳卒中、冠動脈イベントに対する独立したリスクとなることが報告されており<sup>49</sup>、わが国の 13 コホート試験をまとめた EPOCH-Japan Study においても尿酸値が脳心血管死の独立したリスクであった<sup>50</sup>。

---

<sup>46</sup> 脳卒中 GL p40 から引用

Cao JJ, Arnold AM, Manolio TA, Polak JF, Psaty BM, Hirsch CH, et al. Association of carotid artery intima-media thickness, plaques, and C-reactive protein with future cardiovascular disease and all-cause mortality: the Cardiovascular Health Study. *Circulation* 2007;116:32-38.

<sup>47</sup> 脳卒中 GL p40 から引用

Ishikawa J, Tamura Y, Hoshida S, Eguchi K, Ishikawa S, Shimada K, et al. Low-grade inflammation is a risk factor for clinical stroke events in addition to silent cerebral infarcts in Japanese older hypertensives: the Jichi Medical School ABPM Study, wave 1. *Stroke* 2007;38:911-917.

<sup>48</sup> 動脈硬化 GL p38 から引用

日本痛風・拡散代謝学会.高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン第 2 版.大阪：メディカルレビュー社 2010.

<sup>49</sup> 動脈硬化 GL p38 から引用

Wang J, Qin T, Chen J, et al. Hyperuricemia and risk of incident hypertension: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS One* 2014;9:e114259.

Kim SY, Guevara JP, Kim KM, et al. Hyperuricemia and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2009;61:885-92.

Kim SY, Guevara JP, Kim KM, et al. Hyperuricemia and coronary heart disease:a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62:170-80.

<sup>50</sup> 動脈硬化 GL p38 から引用

#### (ケ) 睡眠時無呼吸症候群

睡眠時無呼吸症候群(SAS)の重要な指標となる習慣性いびきが虚血性脳卒中の独立した危険因子であることが報告されている<sup>51</sup>。

急性期脳梗塞患者 181 例と健常者 181 例での患者対照研究では、SAS の随伴症状である過剰な日中の眠気が脳卒中(オッズ比 3.07、95%CI:1.65-6.08)に関連することも報告されている<sup>52</sup>。

閉塞性無呼吸を有する 697 人の前向き調査では、脳卒中あるいは死亡が起こる危険は、年齢、性、人種、喫煙、飲酒、body mass index(BMI)および糖尿病、脂質異常症、心房細動、高血圧の有無を調整した場合は、ハザード比 1.97(95%CI:1.12-3.48)であると報告されている<sup>53</sup>。

また、70 歳以上の高齢者 810 人の前向き調査によれば無呼吸指数が 30 以上の重症の閉塞性無呼吸では、脳梗塞発症はハザード比 2.52(95%CI:1.04-6.01)であると報告されている<sup>54</sup>。

70 歳以上の睡眠時無呼吸患者 394 人の検討では閉塞性無呼吸ではなく、中枢性無呼吸が脳卒中リスクと関連すると報告されている<sup>55</sup>。しかし、持続的気道陽圧(CPAP)で治療された閉塞性睡眠時無呼吸患者群と健常対照群の間に致死性的(オッズ比 105、95 %CI:0.39-2.21)および非致死性的(オッズ比 1.42、95%CI:0.52-3.40)心血管イベントに差はなかった。睡眠中の無呼吸イベントが起こる毎に 1%ずつ高血圧の発症を増加させ、夜間の酸素飽和度の 10%の減少により血圧が 13%上昇するという<sup>56</sup>。薬剤抵抗性の高血圧の原

---

Zhang W, Iso H, Murakami Y, et al. Serum uric acid and mortality from cardiovascular disease: EPOCH-JAPAN Study. *J Atheroscler Thromb* 2016;23:692-703.

<sup>51</sup> 脳卒中 GL p42 から引用

Partinen M, Palomaki H. Snoring and cerebral infarction. *Lancet* 1985;2: 1325-1326.

Palomaki H, Partinen M, Erkinjuntti T, Kaste M. Snoring, sleep apnea syndrome, and stroke. *Neurology* 1992;42 (7 Suppl 6):75-82.

<sup>52</sup> 脳卒中 GL p42 から引用

Davies DP, Rodgers H, Walshaw D, James OF, Gibson GJ. Snoring, daytime sleepiness and stroke: a case-control study of first-ever stroke. *J Sleep Res* 2003;12:313-318.

<sup>53</sup> 脳卒中 GL p42 から引用

Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med* 2005;353:2034-2041.

<sup>54</sup> 脳卒中 GL p42 から引用

Munoz R, Duran-Cantolla J, Martinez-Vila E, Gallego J, Rubio R, Aizpuru F, et al. Severe sleep apnea and risk of ischemic stroke in the elderly. *Stroke* 2006;37:2317-2321.

<sup>55</sup> 脳卒中 GL p42 から引用

Munoz R, Duran-Cantolla J, Martinez-Vila E, Gallego J, Rubio R, Aizpuru F, et al. Central sleep apnea is associated with increased risk of ischemic stroke in the elderly. *Acta Neurol Scand* 2012;126:183-188.

<sup>56</sup> 脳卒中 GL p42 から引用

Lavie P, Herer P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *BMJ* 2000;320:479-482.

因として SAS を疑う必要がある<sup>57</sup>。

(コ) メタボリックシンドローム

肥満は、メタボリックシンドローム (Met S) の重要なコンポーネントであり、Met S に特有の腹部内臓肥満はインスリン抵抗性に深く関与し、糖尿病、脂質異常症、高血圧を次々と引き起こし (メタボリックドミノ)、心血管イベントの発症リスクを高める<sup>58</sup>。

Iso ら<sup>59</sup>の報告では、脳梗塞を含む心血管イベントの既往がない日本人 (40~69 歳) の 9,087 例を 18 年間追跡調査した結果、脳梗塞のハザード比は、男性 2.0 (95%CI:1.3-3.1)、女性 1.5 (95%CI:1.0-2.3) であった。

Takahashi ら<sup>60</sup>の報告では、55 歳以上の健常人 1,493 例の追跡調査では、Met S は、女性でのみ脳梗塞の危険因子になっていると報告されている。Niwa ら<sup>61</sup>も 2,205 例の日本人一般住民を 11 年間追跡したところ女性でのみ脳卒中リスクになると報告している。

日本人とおなじアジア人種である台湾でも 3,602 人を対象とした 9 年間の追跡調査で、Met S は脳卒中のハザード比は 3.5 (95%CI:1.9-6.5) と報告されている<sup>62</sup>。

Met S が構成する各因子と独立して脳卒中発症に寄与しているかどうかは明らかでない。イラン人 2,548 例を 9 年間追跡した調査では、Met S は脳卒中リスクを 1.9~2.7 倍高めていたが、各因子を含めた多変量解析では脳卒中との有意な関連は消失していた<sup>63</sup>。

---

<sup>57</sup> 脳卒中 GL p42 から引用

Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, Tisler A, Tkacova R, Niroumand M, et al. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens* 2001;19:2271-2277.

<sup>58</sup> 脳卒中 GL p43 から引用

メタボリックシンドローム診断基準検討委員会.メタボリックシンドロームの定義と診断基準.日内会誌 2005;94:794-809.

<sup>59</sup> 脳卒中 GL p43 から引用

Iso H, Sato S, Kitamura A, Imano H, Kiyama M, Yamagishi K, et al. Metabolic syndrome and the risk of ischemic heart disease and stroke among Japanese men and women. *Stroke* 2007;38:1744-1751.

<sup>60</sup> 脳卒中 GL p43 から引用

Takahashi K, Bokura H, Kobayashi S, Iijima K, Nagai A, Yamaguchi S. Metabolic syndrome increases the risk of ischemic stroke in women. *Intern Med* 2007;46:643-648.

<sup>61</sup> 脳卒中 GL p43 から引用

Niwa Y, Ishikawa S, Gotoh T, Kayaba K, Nakamura Y, Kajii E. Association between stroke and metabolic syndrome in a Japanese population: Jichi Medical School (JMS) Cohort Study. *J Epidemiol* 2010;20:62-69.

<sup>62</sup> 脳卒中 GL p43 から引用

Chien KL, Hsu HC, Sung FC, Su TC, Chen MF, Lee YT. Metabolic syndrome as a risk factor for coronary heart disease and stroke: an 11-year prospective cohort in Taiwan community. *Atherosclerosis* 2007; 194:214-221.

<sup>63</sup> 脳卒中 GL p43 から引用

## (サ) 慢性腎臓病

慢性腎臓病 (CKD) は、腎臓に何らかの異常所見が見出される、もしくは糸球体濾過量 (GFR) が $<60\text{mL}/\text{分}/1.73\text{ m}^2$ 未満の腎機能が 3 か月以上持続するものと定義される<sup>64</sup>。

CKD は脳卒中を含む心血管疾患の独立した危険因子である<sup>65</sup>。

わが国では、大迫住民 1,977 名 (平均年齢 62.9 歳、男性 731 人、女性 1,246 人) を平均 7.76 年追跡調査したところ、CKD は脳卒中の独立した危険因子となることが明らかにされ、クレアチンクリアランス (Ccr) $>70\text{mL}/\text{min}$  の場合と比較すると Ccr $40\sim 70\text{mL}/\text{分}$  では脳卒中のハザード比が 1.9 (95%CI:1.06-3.75)、Ccr $<40\text{mL}/\text{分}$  では 3.1 (95%CI:1.24-7.84) となった<sup>66</sup>。

また、日本人の健診者 91,414 例以上を 10 年間観察したコホート研究によれば GFR $60\text{mL}/\text{分}/1.73\text{ m}^2$ 未満の心血管疾患のリスクは以上と比較して、冠動脈疾患で男性 1.08 倍、女性 1.13 倍、脳卒中で男性 1.98 倍、女性 1.85 倍と報告されている<sup>67</sup>。脳卒中病型別に CKD の寄与を検討したわが国の報告としては、Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS 研究) で一般住民 12,222 例を 17 年追跡した検討で、CKD は男性で 1.63 倍、女性で 1.51 倍脳卒中リスクを高め、特に男性では脳出血、女性では脳梗塞の有意なリスク因子であった<sup>68</sup>。

---

Hadaegh F, Mohebi R, Cheraghi L, Tohidi M, Moghaddam NB, Bozorogmanesh M, et al. Do different metabolic syndrome definitions predict cerebrovascular events and coronary heart disease independent of their components?: 9-years follow-up of the tehran lipid and glucose study. *Stroke* 2012;43:1669-1671.

<sup>64</sup> 脳卒中 GL p45 から引用

日本腎臓学会.CKD 診察ガイド 2012.東京:東京医学社;2012.

日本腎臓学会.エビデンスに基づく CKD 診察ガイドライン 2013.東京:東京医学社;2013.

Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith DH. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization.*Arch Intern Med* 2004; 164:659-663.

<sup>65</sup> 脳卒中 GL p45 から引用

日本腎臓学会.エビデンスに基づく CKD 診察ガイドライン 2013.東京:東京医学社;2013.

<sup>66</sup> 脳卒中 GL p45 から引用

Nakayama M, Metoki H, Terawaki H, Ohkubo T, Kikuya M, Sato T, et al. Kidney dysfunction as a risk factor for first symptomatic stroke events in a general Japanese population-the Ohasama study. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:1910-1915.

<sup>67</sup> 脳卒中 GL p45 から引用

Irie F, Iso H, Sairenchi T, Fukasawa N, Yamagishi K, Ikehara S, et al. The relationships of proteinuria, serum creatinine, glomerular filtration rate with cardiovascular disease mortality in Japanese general population. *Kidney Int* 2006;69:1264-1271.

<sup>68</sup> 脳卒中 GL p45 から引用

Shimizu Y, Maeda K, Imano H, Ohira T, Kitamura A, Kiyama M, et al. Chronic kidney disease and drinking status in relation to risks of stroke and its subtypes: the Circulatory Risk in Communities

## 2 虚血性心疾患の危険因子

### (1) 危険因子の概要

虚血性心疾患は、冠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。発症危険度は、危険因子の影響の強さとその期間に関連する。

### (2) 危険因子の各論

動脈硬化 GL に基づき、主な危険因子は、次のとおりである。

※ 以下、この章で示す参考文献は、動脈硬化 GL において参照されている文献である。

#### ア 是正不可能な危険因子

##### (ア) 年齢

年齢階層が上がるに従って心筋梗塞など動脈硬化性疾患の発症および死亡のリスクは増加し、絶対リスクからみると加齢は他のどの危険因子よりも強く動脈硬化性疾患の発症や死亡のリスクを高める<sup>69</sup>。

##### (イ) 性

女性は男性に比べて心筋梗塞の発症及び死亡リスクは低い。

1999～2001 年の滋賀県高島町の調査では、日本人女性の年齢調整急性心筋梗塞発症率 (10 万人・年) は 35.7 と男性 100.7 の約 3 分の 1 であった<sup>70</sup>。

さらに、2014 年の人口動態統計によると虚血性心疾患による (粗) 死亡率 (人口 10 万対) は、男性 49.8、女性 36.6 である。そして、年齢別の死亡率 (人口 10 万対) は、30 歳代は男性 2.6、女性 0.6、40 歳代は男性 11.0、女性 2.3、50 歳代は男性 30.2、女性 6.6、60 歳代は男性 66.5、女性 17.3、70 歳代は男性 131.9、女性 60.3、80 歳代は男性 334.9、女性 209.5、90 歳代は男性 675.6、女性 460.2、100 歳以上は男性 787.5、女性 549.0 と、どの年代においても女性の虚血性疾患の死亡率は男性より低かった。

しかし、女性の虚血性心疾患の死亡率は 60 歳代から上昇し、70 歳代の女性は 60 歳代の男性とほぼ同じとなっており、高齢女性の動脈硬化性疾

---

Study (CIRCS). Stroke 2011;42:2531-2537.

<sup>69</sup> 動脈硬化 GL p33 から引用

Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. Circulation 1998;97:1837-47.

Group NDR. Risk assessment chart for death from cardiovascular disease based on a 19-year follow-up study of a Japanese representative population. Circ J 2006;70:1249-55.

Nishimura K, Okamura T, Watanabe M, et al. Predicting coronary heart disease using risk factor categories for a Japanese urban population, and comparison with the Framingham risk score: the Suita study. J Atheroscler Thromb 2014;21:784-98.

<sup>70</sup> 動脈硬化 GL p33 から引用

Rumana N, Kita Y, Turin TC, et al. Trend of increase in the incidence of acute myocardial infarction in a Japanese population: Takashima AMI Registry, 1990-2001. Am J Epidemiol 2008;167:1358-64.

患のリスクは低くない<sup>71</sup>。

#### (ウ) 家族歴

欧米では 1970 年代より冠動脈疾患の家族歴は本疾患発症の危険因子になることが報告されていた<sup>72</sup>。

冠動脈疾患の家族歴、特に第 1 度近親者（親、子、兄弟、姉妹）の家族歴、また早発性（発症年齢：男性 55 歳未満、女性 65 歳未満）冠動脈疾患の家族歴は、冠動脈疾患発症の強い危険因子となる。

フラミンガム研究では、両親の少なくとも一人に冠動脈疾患がある場合は、冠動脈疾患のリスクの年齢調整オッズ比が男性で 2.6、女性で 2.3、多変量解析などですべて調整した場合でも男性 2.0、女性 1.7 である<sup>73</sup>。

わが国においては J-LIT にて冠動脈疾患の家族歴の存在は、冠動脈性疾患発症の相対リスクを約 3 倍増加させた<sup>74</sup>。

---

<sup>71</sup> 動脈硬化 GL p33 から引用

2014 年人口動態統計.<http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/List.do?lid=000001137965>

<sup>72</sup> 動脈硬化 GL p34 から引用

Sillberberg JS, Wlodarczyk J, Freyer J, et al. Risk associated with various definitions of family history of coronary heart disease. The Newcastle Family History Study II. *Am J Epidemiol* 1998;147:1133-9.

Li R, Bensen JT, Hutchinson RG, et al. Family risk score of coronary heart disease (CHD) as a predictor of CHD: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study and the NHLBI family heart study. *Genet Epidemiol* 2000;18: 236-50.

Williams RR, Hunt SC, Heiss G, et al. Usefulness of cardiovascular family history data for population-based preventive medicine and medical research (the Health Family Tree Study and the NHLBI Family Heart Study). *Am J Cardiol* 2001;87:129-35.

Lloyd-Jones DM, Nam BH, D'Agostino RB, et al. Parental cardiovascular disease as a risk factor for cardiovascular disease in middle-aged adults: a prospective study of parents and offspring. *JAMA* 2004;291:2204-11.

Myers RH, Kiely DK, Cupples LA, et al. Parental history is an independent risk factor for coronary artery disease: the Framingham Study. *Am Heart J* 1990;120:963-9.

Watkins H, Farrall M. Genetic susceptibility to coronary artery disease: from promise to progress. *Nat Rev Genet* 2006;7:163-73.

Inazu A, Brown ML, Hesler CB, et al. Increased high-density lipoprotein levels caused by a common cholesteryl ester transfer protein gene mutation. *N Engl J Med* 1990; 323:1234-8.

Inazu A, Jiang XC, Haraki T, et al. Genetic cholesteryl ester transfer protein deficiency caused by two prevalent mutations as a major determinant of increased levels of high density lipoprotein cholesterol. *J Clin Invest* 1994;94: 1872-82.

<sup>73</sup> 動脈硬化 GL p34 から引用

Lloyd-Jones DM, Nam BH, D'Agostino RB, et al. Parental cardiovascular disease as a risk factor for cardiovascular disease in middle-aged adults: a prospective study of parents and offspring. *JAMA* 2004;291:2204-11.

<sup>74</sup> 動脈硬化 GL p34 から引用

Mabuchi H, Kita T, Matsuzaki M, et al. Large scale cohort study of the relationship between serum cholesterol concentration and coronary events with low-dose simvastatin therapy in Japanese patients with hypercholesterolemia and coronary heart disease: secondary prevention cohort study of the Japan Lipid Intervention Trial (J-LIT). *Circ J* 2002;66: 1096-100.

最近の CREDO-Kyoto Study でも冠動脈疾患の家族歴が若年齢での主要心血管イベント発症に関与していた<sup>75</sup>。

従来の危険因子（高 LDL-C、低 HDL-C、高血圧、糖尿病、喫煙）は遺伝的素因が関与したり、同じ家庭内での習慣が影響してくる。すなわち、冠動脈疾患の家族歴には、既知の遺伝的及び環境的危険因子も含まれていると考えられる。また、その他の考慮すべき危険因子として Lp(a)、small dense LDL、ホモシステインなどが注目されてきているが、これらはいずれも遺伝的に規定されているものである。しかし、従来の危険因子を多変量解析などですべて調整しても家族歴は強いリスクとして残るため<sup>76</sup>、未だ解明されていない遺伝的要因が関与することが推定される<sup>77</sup>。

このことから、家族歴に関するほとんどの研究が、冠動脈疾患の家族歴は冠動脈疾患の独立した危険因子であると結論付けており、特に早発性（発症年齢：男性 55 歳未満、女性 65 歳未満）冠動脈疾患の家族歴は高リスクと考えるべきである。

#### イ 是正可能な危険因子

##### (ア) 高血圧

高血圧は、冠動脈疾患などの脳心血管病ならびに心不全、慢性腎臓病（CKD）などの臓器障害の重要な危険因子である<sup>78</sup>。

---

<sup>75</sup> 動脈硬化 GL p34 から引用

Furukawa Y, Ehara N, Taniguchi R, et al. Coronary risk factor profile and prognostic factors for young Japanese patients undergoing coronary revascularization. *Circ J* 2009;73:1459-65.

<sup>76</sup> 動脈硬化 GL p34 から引用

Li R, Bensen JT, Hutchinson RG, et al. Family risk score of coronary heart disease (CHD) as a predictor of CHD: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study and the NHLBI family heart study. *Genet Epidemiol* 2000;18: 236-50.

Williams RR, Hunt SC, Heiss G, et al. Usefulness of cardiovascular family history data for population-based preventive medicine and medical research (the Health Family Tree Study and the NHLBI Family Heart Study). *Am J Cardiol* 2001;87:129-35.

Lloyd-Jones DM, Nam BH, D'Agostino RB, et al. Parental cardiovascular disease as a risk factor for cardiovascular disease in middle-aged adults: a prospective study of parents and offspring. *JAMA* 2004;291:2204-11.

Okamura T, Hayakawa T, Kadowaki T, et al. The inverse relationship between serum high-density lipoprotein cholesterol level and all-cause mortality in a 9.6-year follow-up study in the Japanese general population. *Atherosclerosis* 2006;184:143-50.

Hirano K, Yamashita S, Nakajima N, et al. Genetic cholesteryl ester transfer protein deficiency is extremely frequent in the Omagari area of Japan. Marked hyperalphalipoproteinemia caused by CETP gene mutation is not associated with longevity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:1053-9.

Yeboah J, McClelland RL, Polonsky TS, et al. Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals. *JAMA* 2012;308:788-95.

<sup>77</sup> 動脈硬化 GL p34 から引用

Watkins H, Farrall M. Genetic susceptibility to coronary artery disease: from promise to progress. *Nat Rev Genet* 2006;7:163-73.

<sup>78</sup> 動脈硬化 GL p30 から引用

国内の10コホート研究(男女計7万人)のメタ解析であるEPOCH-JAPANの結果では、至適血圧(120/80mmHg未満)を超えて血圧レベルが高くなるほど脳・心臓疾患による死亡のハザード比が上昇し、その関連は高齢者と比較して中壮年者で強かった<sup>79</sup>。EPOCH-JAPANによる試算では、脳・心臓疾患による死亡の50%、冠動脈疾患による死亡の59%が、至適血圧を超える血圧高値に起因する死亡と評価され、いずれにおいてもI度高血圧者からの死亡数が占める割合が最も高かった<sup>80</sup>。

脂質介入研究J-LITでは、高血圧患者は非高血圧患者に比べ一次予防対象者における冠動脈疾患発症の相対危険度が女性2.05倍、男性2.15倍となっている<sup>81</sup>。

#### (イ) 糖尿病

糖尿病は、動脈硬化性疾患の重要な危険因子である<sup>82</sup>。

NIPPON DATA80では、糖尿病患者の冠動脈疾患死亡リスクは2.8と有意に高く<sup>83</sup>、久山町研究では、年齢、性など多因子調整後の冠動脈疾患発症率は健常者1.6/1,000人年に対して5.0/1,000人年、脳梗塞発症率は健常者1.9/1,000人年に対して6.5/1,000人年といずれも高率である<sup>84</sup>。

糖尿病患者に合併した冠動脈疾患は無痛性心筋虚血が多く、診断の遅れ

---

日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会.高血圧治療ガイドライン ライフサイエンス出版 2014.

<sup>79</sup> 動脈硬化 GL p30 から引用

Fujiyoshi A, Ohkubo T, Miura K, et al. Blood pressure categories and long-term risk of cardiovascular disease according to age group in Japanese men and women. *Hypertens Res* 2012;35:947-53.

<sup>80</sup> 動脈硬化 GL p30 から引用

Fujiyoshi A, Ohkubo T, Miura K, et al. Blood pressure categories and long-term risk of cardiovascular disease according to age group in Japanese men and women. *Hypertens Res* 2012;35:947-53.

<sup>81</sup> 動脈硬化 GL p30 から引用

Sasaki J, Kita T, Mabuchi H, et al. Gender difference in coronary events in relation to risk factors in Japanese hypercholesterolemic patients treated with low-dose simvastatin. *Circ J* 2006;70:810-4.

<sup>82</sup> 動脈硬化 GL p31 から引用

Kannel WB, McGee DL. Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease: the Framingham study. *Diabetes Care* 1979;2:120-6.

Vaccaro O, Stamler J, Neaton JD. Sixteen-year coronary mortality in black and white men with diabetes screened for the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *Int J Epidemiol* 1998;27:636-41.

<sup>83</sup> 動脈硬化 GL p31 から引用

Kadowaki S, Okamura T, Hozawa A, et al. Relationship of elevated casual blood glucose level with coronary heart disease, cardiovascular disease and all-cause mortality in a representative sample of the Japanese population. *NIPPON DATA80. Diabetologia* 2008;51:575-82.

<sup>84</sup> 動脈硬化 GL p31 から引用

Fujishima M, Kyohara Y, Kato I, et al. Diabetes and cardiovascular disease in a prospective population survey in Japan: The Hisayama Study. *Diabetes* 1996;45 Suppl 3:S14-6.

につながるため注意が必要である<sup>85</sup>。糖尿病患者の冠動脈病変の特徴としては、①多枝病変、②病変が高度でびまん性<sup>86</sup>、③石灰化病変が多い<sup>87</sup>、などが挙げられる。

心血管疾患のリスクは、糖尿病発症前の耐糖能異常（IGT）の時期から高まる<sup>88</sup>。久山町研究では、IGT患者の冠動脈性疾患発症リスクは正常者の1.9倍と糖尿病の2.6倍には及ばないが高い傾向にある<sup>89</sup>。

JPHC研究では虚血性心疾患の発症リスクは、境界型群で1.65倍、糖尿病群で3.05倍と糖尿病発症前からの上昇が認められた<sup>90</sup>。IGTでは空腹時血糖値より糖負荷後2時間血糖値が心血管疾患リスクと強く関連し<sup>91</sup>、食後高血糖の動脈硬化促進因子としての意義が注目されている。

一般に女性の動脈硬化性疾患発症リスクは男性より低い、糖尿病患者では男性に比べ女性の発症率増加が高く、性差が減少すると報告されている<sup>92</sup>。また、男性では耐糖能正常群に比べ糖尿病群の冠動脈疾患発症リスク

---

<sup>85</sup> 動脈硬化 GL p31 から引用

Nesto RW, Phillips RT, Kett KG, et al. Angina and exertional myocardial ischemia in diabetic and nondiabetic patients: assessment by exercise thallium scintigraphy. *Ann Intern Med* 1988;108:170-5.

<sup>86</sup> 動脈硬化 GL p31 から引用

Goraya TN, Leibson CL, Palumbo PJ, et al. Coronary atherosclerosis in diabetes mellitus: a population-based autopsy study. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:946-53.

Kataoka Y, Yasuda S, Morii I, et al. Quantitative coronary angiographic studies of patients with angina pectoris and impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 2005;28:2217-22.

<sup>87</sup> 動脈硬化 GL p31 から引用

Hoff JA, Quinn L, Sevrukov A, et al. The prevalence of coronary artery calcium among diabetic individuals without known coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1008-12.

<sup>88</sup> 動脈硬化 GL p31 から引用

Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, et al. Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study. *Diabetes Care* 1999;22:920-4.

<sup>89</sup> 動脈硬化 GL p31 から引用

Fujishima M, Kyohara Y, Kato I, et al. Diabetes and cardiovascular disease in a prospective population survey in Japan: The Hisayama Study. *Diabetes* 1996;45 Suppl 3:S14-6.

<sup>90</sup> 動脈硬化 GL p31 から引用

Saito I, Kokubo Y, Yamagishi K, et al. Diabetes and the risk of coronary heart disease in the general Japanese population: the Japan Public Health Center-based prospective (JPHC) study. *Atherosclerosis* 2011;216:187-91.

<sup>91</sup> 動脈硬化 GL p31 から引用

Nakagami T, Hyperglycaemia and mortality from all causes and from cardiovascular disease in five populations of Asian origin. *Diabetologia* 2004;47:385-94.

DECODE Study Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med* 2001;161:397-405.

<sup>92</sup> 動脈硬化 GL p31 から引用

Peters SA, Huxley RR, Woodward M. Diabetes as risk factor for incident coronary heart disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts, including 858,507 individuals and 28,203 coronary events. *Diabetologia* 2014;57:1542-51.

が41～61歳では2～3倍高率であるのに対し、31～40歳では約17倍とほかに高いことが報告され、若年男性では中年男性に比べ冠動脈性疾患に及ぼす糖尿病の影響がより大きいことが示唆された<sup>93</sup>。

(ウ) 脂質異常症（高脂血症）

フラミンガム研究をはじめ、欧米で行われた多くの疫学調査の結果と同様に日本人を対象とするコホート研究においても LDL コレステロール（LDL-C）の上昇に伴い冠動脈疾患の発症や死亡に対するハザード比は上昇することが確認されている<sup>94</sup>。CIRCS では、LDL-C80mg/dL 未満の群に対し80～99mg/dL の群では1.4倍、100～119mg/dL では1.7倍、120～139mg/dL では2.2倍、140mg/dL 以上の群では2.8倍とリスクが増加することが示された<sup>95</sup>。

このように日本人でも LDL-C140mg/dL 以上で冠動脈疾患の発症リスクが2倍以上になることが明らかになった。

冠動脈疾患死亡に対しては、リスクに対する性差も認められ、男性のみで有意なリスク上昇を認めている<sup>96</sup>。

---

Peters SA, Huxley PR, Woodward M. Diabetes as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts, including 775,385 individuals and 12,539 strokes. *Lancet* 2014;383:1973-80.

<sup>93</sup> 動脈硬化 GL p31 から引用

Fujihara K, Igarashi R, Yamamoto M, et al. Impact of glucose tolerance status on the development of coronary artery disease among working-age men. *Diabetes Metab* 2016;8 DOI:10.1016/j. diabet. 2016.09.001.

<sup>94</sup> 動脈硬化 GL p23 から引用

Imamura T, Doi Y, Arima H, et al. LDL cholesterol and the development of stroke subtypes and coronary heart disease in a general Japanese population: the Hisayama study *Stroke* 2009;40:382-8.

Imano H, Noda H, Kitamura A, et al. Low-density lipoprotein cholesterol and risk of coronary heart disease among Japanese men and women: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *Prev Med* 2011;52:381-6.

Noda H, Iso H, Irie F, et al. Gender difference of association between LDL cholesterol concentrations and mortality from coronary heart disease amongst Japanese: the Ibaraki Prefectural Health Study. *J Intern Med* 2010;267:576-87.

Yokokawa H, Yasumura S, Tanno K, et al. Serum low-density lipoprotein to high-density lipoprotein ratio as a predictor of future acute myocardial infarction among men in a 2.7-year cohort study of a Japanese northern rural population. *J Atheroscler Thromb* 2011;18. 89-98.

Noda H, Iso H, Irie F, et al. Low-density lipoprotein cholesterol concentrations and death due to intraparenchymal hemorrhage: the Ibaraki Prefectural Health Study. *Circulation* 2009;119:2136-45.

<sup>95</sup> 動脈硬化 GL p23 から引用

Imano H, Noda H, Kitamura A, et al. Low-density lipoprotein cholesterol and risk of coronary heart disease among Japanese men and women: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *Prev Med* 2011;52:381-6.

<sup>96</sup> 動脈硬化 GL p23 から引用

Noda H, Iso H, Irie F, et al. Gender difference of association between LDL cholesterol concentrations and mortality from coronary heart disease amongst Japanese: the Ibaraki Prefectural Health Study. *J Intern Med* 2010;267:576-87.

わが国の数多くのコホート研究により、総コレステロール(TC)の上昇に伴い冠動脈疾患発症率・死亡率が上昇することが報告されてきた<sup>97</sup>。

NIPPON DATA80 では、24年間の追跡から、TC220mg/dL以上の冠動脈疾患死亡のハザード比は、220mg/dL未満の群に比べ1.55倍、集団寄与危険割合(PAF)は18.2%であった<sup>98</sup>。この基準をTC240mg/dLとした場合には、ハザード比は1.79倍と高くなるものの、PAFは11.9%まで低下した。TCと冠動脈疾患の発症率・死亡率との関連はほぼ直線的であったが、多くの研究において、TC220mg/dL周辺から統計学的に有意なリスクの上昇が観察されていた。TCと冠動脈疾患死亡リスクとの関係は男女ともに認められたが、65歳以上の高齢者ではその関連が弱まるという報告もある<sup>99</sup>。

Non-HDL コレステロール(Non-HDL-C)はレムナントリポ蛋白などの動脈硬化惹起性のリポ蛋白をすべて含むためLDL-Cよりも動脈硬化性疾患の発症予測能が優れているという考え方がある<sup>100</sup>。Non-HDL-Cと冠動脈疾患の関

---

<sup>97</sup> 動脈硬化 GL p24 から引用

Kodama K, Sasaki H, Shimizu Y. Trend of coronary heart disease and its relationship to risk factors in a Japanese population: a 26-year follow-up, Hiroshima/Nagasaki study. *Jpn Circ J* 1990;54:414-21.

Konishi M, Iso H, Iida M, et al. Trends for coronary heart disease and its risk factors in Japan: epidemiologic and pathologic studies. *Jpn Circ J* 1990;54:428-35.

Okamura T, Tanaka H, Miyamatsu N, et al. The relationship between serum total cholesterol and all-cause or cause-specific mortality in a 17.3-year study of a Japanese cohort. *Atherosclerosis* 2007;190:216-23.

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;74:1346-56.

Wakugami K, Iseki K, Kimura Y, et al. Relationship between serum cholesterol and the risk of acute myocardial infarction in a screened cohort in Okinawa, Japan. *Jpn Circ J* 1998;62:7-14.

Kitamura A, Iso H, Naito Y, et al. High-density lipoprotein cholesterol and premature coronary heart disease in urban Japanese men. *Circulation* 1994;89:2533-9.

Sugiyama D, Okamura T, Watanabe M, et al. Risk of hypercholesterolemia for cardiovascular disease and the population attributable fraction in a 24-year Japanese cohort study. *J Atheroscler Thromb* 2015;22:95-107.

<sup>98</sup> 動脈硬化 GL p24 から引用

Sugiyama D, Okamura T, Watanabe M, et al. Risk of hypercholesterolemia for cardiovascular disease and the population attributable fraction in a 24-year Japanese cohort study. *J Atheroscler Thromb* 2015;22:95-107.

<sup>99</sup> 動脈硬化 GL p24 から引用

Nagasawa SY, Okamura T, Iso H, et al. Relation between serum total cholesterol level and cardiovascular disease stratified by sex and age group: a pooled analysis of 65,594 individuals from 10 cohort studies in Japan. *J Am Heart Assoc* 2012;1:e001974.

<sup>100</sup> 動脈硬化 GL p24 から引用

Cui Y, Blumenthal RS, Flaws JA, et al. Non-high-density lipoprotein cholesterol level as a predictor of cardiovascular disease mortality. *Arch Intern Med* 2001;161:1413-9.

Pischon T, Girman CJ, Sacks FM, et al. Non-high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B in the prediction of coronary heart disease in men. *Circulation* 2005;112:3375-83.

連については、国内から多くの疫学調査成績が報告されている<sup>101</sup>。

Non-HDL-C は、LDL-C と同様に心筋梗塞の発症と関連し、両者の心筋梗塞発症予測能は同等であった<sup>102</sup>。一方、non-HDL-C の心筋梗塞発症予測能はTC より優れていた<sup>103</sup>。Non-HDL-C の冠動脈疾患、心筋梗塞の発症・死亡リスクは、男性、あるいは男女合わせた分析から 140mg/dL 前後から上昇するという報告も見受けられ<sup>104</sup>、いずれの研究でも 170~180mg/dL 以上では明

---

<sup>101</sup> 動脈硬化 GL p24 から引用

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;74:1346-56.

Ktamura A, Noda H, Nakamura M, et al. Association between non-high-density lipoprotein cholesterol levels and the incidence of coronary heart disease among Japanese: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *J Atheroscler Thromb* 2011;18:454-63.

Okamura T, Kokubo Y, Watanabe M, et al. Low-density lipoprotein cholesterol and non-high-density lipoprotein cholesterol and the incidence of cardiovascular disease in an urban Japanese cohort study: the Suita study. *Atherosclerosis* 2009;203:587-92.

Okamura T, Kokubo Y, Watanabe M, et al. Triglycerides and non-high-density lipoprotein cholesterol and the incidence of cardiovascular disease in an urban Japanese cohort: the Suita study. *Atherosclerosis* 2010;209:290-4.

Noda H, Iso H, Irie F, et al. Association between non-high-density lipoprotein cholesterol concentrations and mortality from coronary heart disease among Japanese men and women:the Ibaraki Prefectural Health Study. *J Atheroscler Thromb* 2010;17:30-6.

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;233:343-8.

Takeuchi T, Nemoto K, Takahashi O, et al. Comparison of cardiovascular disease risk associated with 3 lipid measures in Japanese adults. *J Clin Lipidol* 2014;8:501-9.

Tanaka F, Makita S, Onoda T, et al. Predictive value of lipoprotein indices for residual risk of acute myocardial infarction and sudden death in men with low-density lipoprotein cholesterol levels <120 mg/dl. *Am J Cardiol* 2013;112:1063-8.

Takeuchi T, Kotani K, Ishikawa S, et al. Serum non-high-density lipoprotein cholesterol levels and the incidence of ischemic stroke in a Japanese population: the Jichi Medical School Cohort Study. *Asia-Pacific Journal of Public Health* 2015;27:NP535-NP43.

<sup>102</sup> 動脈硬化 GL p24 から引用

Okamura T, Kokubo Y, Watanabe M, et al. Low-density lipoprotein cholesterol and non-high-density lipoprotein cholesterol and the incidence of cardiovascular disease in an urban Japanese cohort study: the Suita study. *Atherosclerosis* 2009;203:587-92.

<sup>103</sup> 動脈硬化 GL p24 から引用

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;74:1346-56.

<sup>104</sup> 動脈硬化 GL p24 から引用

Ktamura A, Noda H, Nakamura M, et al. Association between non-high-density lipoprotein cholesterol levels and the incidence of coronary heart disease among Japanese:the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *J Atheroscler Thromb* 2011;18:454-63.

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;233:343-8.

Tanaka F, Makita S, Onoda T, et al. Predictive value of lipoprotein indices for residual risk of acute

らかな増加を認めたが、女性では一定の傾向を認めていない<sup>105</sup>。

HDL-C の低値は冠動脈疾患や脳梗塞の発症リスクとなり、逆に高いほどリスクが減少する<sup>106</sup>。

日本を含む 23 のアジア・オセアニア地域の研究では、HDL-C の低値、特にアジア地域においては LDL-C や TG は正常域にあって HDL-C のみが低下していた場面にも冠動脈疾患の危険因子になることが示された<sup>107</sup>。しかしながら、日本人のみに限った大規模コホート研究では、HDL-C のみが低い場合には冠動脈疾患のリスクにはならないとする報告も示されている<sup>108</sup>。

#### (エ) 喫煙

喫煙が冠動脈疾患の危険因子であることは国内外で数多くのコホート

---

myocardial infarction and sudden death in men with low-density lipoprotein cholesterol levels <120 mg/dl. *Am J Cardiol* 2013;112:1063-8.

<sup>105</sup> 動脈硬化 GL p24 から引用

anabe 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;74:1346-56.

Kitamura A, Noda H, Nakamura M, et al. Association between non-high-density lipoprotein cholesterol levels and the incidence of coronary heart disease among Japanese: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS) *J Atheroscler Thromb* 2011;18:454-63.

Okamura T, Kokubo Y, Watanabe M, et al. Low-density lipoprotein cholesterol and non-high-density lipoprotein cholesterol and the incidence of cardiovascular disease in an urban Japanese cohort study: the Suita study. *Atherosclerosis* 2009;203:587-92.

Noda H, Iso H, Irie F, et al. Association between non-high-density lipoprotein cholesterol concentrations and mortality from coronary heart disease among Japanese men and women:the Ibaraki Prefectural Health Study. *J Atheroscler Thromb* 2010;17:30-6.

<sup>106</sup> 動脈硬化 GL p25 から引用

Yokokawa H, Yasumura S, Tanno K, et al. Serum low-density lipoprotein to high-density lipoprotein ratio as a predictor of future acute myocardial infarction among men in a 2.7-year cohort study of a Japanese northern rural population. *J Atheroscler Thromb* 2011;18: 89-98.

Kitamura A, Iso H, Naito Y, et al. High-density lipoprotein cholesterol and premature coronary heart disease in urban Japanese men. *Circulation* 1994;89:2533-9.

Chei CL, Yamagishi K, Kitamura A, et al. High-density lipoprotein subclasses and risk of stroke and its subtypes in Japanese population the Circulatory Risk in Communities Study. *Stroke* 2013;44:327-33.

Soyama Y, Miura K, Morikawa Y, et al. High-density lipoprotein cholesterol and risk of stroke in Japanese men and women: the Oyabe Study. *Stroke* 2003;34:863-8.

Iso H, Sato S, Kitamura A, et al. Metabolic syndrome and the risk of ischemic heart disease and stroke among Japanese men and women. *Stroke* 2007;38:1744-51.

Satoh H, Tomita K, Fujii S, et al. Lower high-density lipoprotein cholesterol is a significant and independent risk for coronary artery disease in Japanese men. *J Atheroscler Thromb* 2009;16:792-8.

<sup>107</sup> 動脈硬化 GL p24 から引用

Huxley RR, Barzi F, Lam TH, et al. Isolated low levels of high-density lipoprotein cholesterol are associated with an increased risk of coronary heart disease:an individual participant data meta-analysis of 23 studies in the Asia-Pacific region. *Circulation* 2011;124:2056-64.

<sup>108</sup> 動脈硬化 GL p24 から引用

Hirata T, Sugiyama D, Nagasawa SY, et al. A pooled analysis of the association of isolated low levels of high-density lipoprotein cholesterol with cardiovascular mortality in Japan. *Eur J Epidemiol* 2016.

研究、そのメタ解析などで報告されている。

冠動脈疾患の発症・死亡のリスクは非喫煙者と比較して高く、その関連には用量反応関係が存在する<sup>109</sup>。また、低タール低ニコチンたばこがリスクを低下されるというデータはなく、さらに喫煙本数1日5本未満であってもリスクが増加する<sup>110</sup>。喫煙が動脈硬化性疾患の危険因子であることは、わが国のみでの検討においても多くのコホート研究<sup>111</sup>で一致しており、メタ解析では冠動脈疾患の罹患・死亡の相対リスクは生涯非喫煙者と比べて、1日20本以下の喫煙で2.15倍、1日20本を超える喫煙では3.28倍である。

喫煙によって2型糖尿病の発症リスクは、1.4倍に増加し<sup>112</sup>、メタボリックシンドローム発症リスクが喫煙本数に従って増加する<sup>113</sup>。喫煙者は、

---

<sup>109</sup> 動脈硬化 GL p29 から引用

National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US) Office on Smoking and Health. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention(US). Chapter 8. Cardiovascular diseases. The health consequences of smoking-50 years of progress: A report of the Surgeon General. 2014;411-57.

<sup>110</sup> 動脈硬化 GL p29 から引用

National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US) Office on Smoking and Health. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention(US). Chapter 8. Cardiovascular diseases. The health consequences of smoking-50 years of progress: A report of the Surgeon General. 2014;411-57.

<sup>111</sup> 動脈硬化 GL p29 から引用

Kono S, Ikeda M, Tokudome S, et al. Smoking and mortalities from cancer, coronary heart disease and stroke in male Japanese physicians. J Cancer Res Clin Oncol 1985;110:161-4.

入江ふじこ,西連地利己,磯博康,ら.健康管理への活用を目的とした基本健康診査成績による生命予後の検討,日本公衆衛生雑誌 2001:95-108.

Yamagishi K, Iso H, Kitamura A, et al. Smoking raise the risk of total and ischemic strokes in hypertensive men. Hypertens Res 2003;26:209-17.

Ueshima H, Choudhury SR, Okayama A, et al. Cigarette smoking as a risk factor for stroke death in Jpan: NIPPON DATA80.Stroke 2004;35:1836-41.

Iso H, Date C, Yamamoto A, et al. Smoking cessation and mortality from cardiovascular disease among Japanese men and women: the JACC Study.Am J Epidemiol 2005;161:170-9.

Higashiyama A, Okamura T, Ono Y, et al. Risk of smoking and metabolic syndrome for incidence of cardiovascular disease-comparison of relative contribution in urban Japanese population: the Suita study. Cric J 2009;73:2258-63.

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;31:477-84.

Kondo T, Osugi S, Shimokata K, et al. Smoking and smoking cessation in relation to all-cause mortality and cardiovascular events in 25,464 healthy male Japanese workers. Circ J 2011;75: 2885-92.

Eshak ES, Iso H, Yamagishi K, et al. Modification of the excess risk of coronary heart disease due to smoking by seafood/fish intake. Am J Epidemiol 2014;179:1173-81.

<sup>112</sup> 動脈硬化 GL p29 から引用

Pan A, Wang Y, Talaei M, et al. Relation of active, passive, and quitting smoking with incident type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis Lancet Diabetes Endocrinol 2015;3:958-67.

<sup>113</sup> 動脈硬化 GL p29 から引用

非喫煙者と比較して HDL-C が低く、LDL-C、TG が高いことがメタ解析で示され、また用量反応関係が認められている<sup>114</sup>。喫煙は単独で動脈硬化性疾患の危険因子であるばかりでなく、糖尿病、脂質異常症、メタボリックシンドロームの発症リスクを上げることも相まって、動脈硬化性疾患リスク増加に關与している。

#### (オ) 炎症マーカー

近年、高感度 CRP (hs-CRP) が動脈硬化性疾患の危険因子となりうることが報告されている<sup>115</sup>。わが国においても hs-CRP が脳卒中(特に脳梗塞、ラクナ梗塞)と有意な關連を認める報告や hs-CRP が心筋梗塞と脳梗塞の発症リスクと關連があり、特に心筋梗塞で關連が強いという報告もある<sup>116</sup>。一方、血中 CRP の濃度に關連する遺伝子型と冠動脈疾患の頻度の検討において、CRP の濃度と冠動脈疾患との頻度には關連がみられなかったことから<sup>117</sup>、CRP の濃度が動脈硬化性疾患の原因にはならない可能性が示唆され、むしろ動脈硬化の進展の程度を反映していると考えられる。

#### (カ) 高尿酸血症

2010 年に改訂された日本痛風・核酸代謝学会による高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン(第 2 版)では、血清尿酸値が、①高血圧発症の独立した予測因子と捉えることが可能であること、②脳卒中の初発、再発リスク、心不全による予後、再入院の予測因子となる可能性があることを述べている一方、血清尿酸値が独立した心血管病の危険因子となるか否かについては相反する報告がなされている<sup>118</sup>。

---

Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda E, et al. Association between cigarette smoking, metabolic syndrome, and carotid arteriosclerosis in Japanese individuals. *Atherosclerosis* 2005;181:381-8.

<sup>114</sup> 動脈硬化 GL p29 から引用

Craig WY, Palomaki GE, Haddow JE. Cigarette smoking and serum lipid and lipoprotein concentrations: an analysis of published data. *BMJ* 1989;298:784-8.

<sup>115</sup> 動脈硬化 GL p42 から引用

Kaptoge S, Di Angelantonio E, Pennells L et al, C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction. *N Engl J Med* 2012;367:1310-20.

Kawase Ishihara K, Kokubo Y, Yokota C, et al. Effect of plasma fibrinogen, high-sensitive c-reactive protein, and cigarette smoking on carotid atherosclerosis: The Suita study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2015;24:2385-9.

<sup>116</sup> 動脈硬化 GL p42 から引用

Iso H, Noda H, Ikeda A, et al. The impact of C-reactive protein on risk of stroke, stroke subtypes, and ischemic heart disease in middle-aged Japanese the Japan public health center-based study. *J Atheroscler Thromb* 2012;19:756-66.

<sup>117</sup> 動脈硬化 GL p42 から引用

Wensley F, Gao P, Burgess S, et al. Association between C reactive protein and coronary heart disease: mendelian randomisation analysis based on individual participant data *BMJ* 2011;342:d548.

<sup>118</sup> 動脈硬化 GL p38 から引用

日本痛風・核酸代謝学会.高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン第 2 版.大阪：メディカルレ

その後のメタ解析を含む報告により、尿酸値が高血圧の発症や脳卒中、冠動脈イベントに対する独立したリスクとなることが報告されており<sup>119</sup>、わが国の13コホート試験をまとめたEPOCH-Japan Studyにおいても尿酸値が脳心血管死の独立したリスクであった<sup>120</sup>。

#### (キ) 睡眠時無呼吸症候群

睡眠時無呼吸症候群(SAS)は、異常な呼吸パターン(無呼吸や低呼吸の出現)や睡眠中の換気不全特徴とする様々な呼吸障害を呈する睡眠呼吸障害(SDB)の代表的な病態である。SASは気道の閉塞に基づく閉塞性睡眠時無呼吸(OSA)と呼吸中枢からの呼吸ドライブの消失による中枢性睡眠時無呼吸(CSA)に分けられる。このうちCSAは、比較的稀で、循環器領域では心不全の結果もたらされる病態としてとらえられているが、一方OSAは、common diseaseであり、生活習慣と深く結びついており、動脈硬化性疾患との関連も強い。OSAは、様々な機序を介して動脈硬化を進行させる可能性がある。

OSA患者では非OSA患者に比べて血管内皮機能が低下しており、血管のスティフネスが上昇し、高感度CRPも上昇していることがメタ回帰分析によって明らかになっている<sup>121</sup>。また、OSAは、IMT(内膜中膜複合体厚)肥厚の独立した危険因子であることもメタ解析で明らかになっている<sup>122</sup>。さらにOSAは、2型糖尿病の発症リスクとなり<sup>123</sup>、将来の高血圧の新規発症

---

ビュー社 2010.

<sup>119</sup> 動脈硬化 GL p38 から引用

Wang J, Qin T, Chen J, et al. Hyperuricemia and risk of incident hypertension: A systematic review and meta-analysis of observational studies. PLoS One 2014;9:e114259.

Kim SY, Guevara JP, Kim KM, et al. Hyperuricemia and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. Arthritis Rheum 2009;61:885-92.

Kim SY, Guevara JP, Kim KM, et al. Hyperuricemia and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. Arthritis Care Res (Hoboken) 2010;62:170-80.

<sup>120</sup> 動脈硬化 GL p38 から引用

Zhang W, Iso H, Murakami Y, et al. Serum uric acid and mortality from cardiovascular disease: EPOCH-JAPAN Study. J Atheroscler Thromb 2016;23:692-703.

<sup>121</sup> 動脈硬化 GL p39 から引用

Wang J, Yu W, Gao M, et al. Impact of obstructive sleep apnea syndrome on endothelial function, arterial stiffening, and serum inflammatory markers: an updated meta-analysis and metaregression of 18 studies. J Am Heart Assoc 2015;4.

<sup>122</sup> 動脈硬化 GL p39 から引用

Zhou M, Guo B, Wang Y, et al. The association between obstructive sleep apnea and carotid intima-media thickness: A systematic review and meta-analysis. Angiology 2016.

<sup>123</sup> 動脈硬化 GL p39 から引用

Kendzierska T, Gershon AS, Hawker G, et al. Obstructive sleep apnea and incident diabetes. A historical cohort study. Am J Respir Crit Care Med 2014;190:218-25.

率も増加する<sup>124</sup>ことが多数の患者を対象としたコホート試験や前向き試験によって確認されている。このように OSA は直接あるいは間接的に動脈硬化性疾患の発症・進展に寄与する。

さらに重症 OSA では、対照群に比較して致死性及び非致死性心血管イベントが有意に増加していることが前向き観察研究により示された<sup>125</sup>。

#### (ク) メタボリックシンドローム

メタボリックシンドローム (Met S) は、内臓脂肪蓄積とインスリン抵抗性を基盤とした動脈硬化性疾患の易発症病態であり<sup>126</sup>、内臓脂肪蓄積に伴う脂肪組織由来因子 (アディポサイトカイン) の分泌異常が病態発症に重要であると考えられている。

労働省作業関連疾患総合対策研究班の調査<sup>127</sup>で、冠動脈疾患発症者の健診結果を 10 年前まで分析したところ、発症者は非発症者に比し、体格指数 (BMI)、血圧、空腹時血糖、血清脂質が軽度ではあるが有意に高く、かつ 10 年間持続していたことが確認された。また疫学調査 NIPPON DATA80 でも、危険因子保有数の増加に伴って冠動脈疾患や脳卒中による死亡の相対危険度が上昇していることが示されている<sup>128</sup>。

---

<sup>124</sup> 動脈硬化 GL p39 から引用

Marin JM, Agusti A, Villar I, et al. Association between treated and untreated obstructive sleep apnea and risk of hypertension. *JAMA* 2012;307:2169-76.

<sup>125</sup> 動脈硬化 GL p39 から引用

Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, et al. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005;365:1046-53.

Martinez-Garcia MA, Campos-Rodriguez F, Catalán-Serra P, et al. Cardiovascular mortality in obstructive sleep apnea in the elderly: role of long-term continuous positive airway pressure treatment: a prospective observational study. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:909-16.

<sup>126</sup> 動脈硬化 GL p46 から引用

メタボリックシンドローム診断基準検討委員会.メタボリックシンドロームの定義と診断基準.日本内科学会雑誌 2005;94:794-809.

Alberti KG, Zimmct P, Shaw J, et al. The metabolic syndrome-a new worldwide definition. *Lancet* 2005;366:1059-62.

<sup>127</sup> 動脈硬化 GL p46 から引用

Nakamura T, Tsubono Y, Kameda-Takemura K, et al. Magnitude of sustained multiple risk factors for ischemic heart disease in Japanese employees: a case-control study. *Jpn Circ J* 2001;65:11-7.

労働省作業関連疾患総合対策研究班.動脈硬化発症に貢献する宿主要因の意義.平成 6 年度研究報告. 1994.

<sup>128</sup> 動脈硬化 GL p46 から引用

Nakamura T, Tsubono Y, Kameda-Takemura K, et al. Magnitude of sustained multiple risk factors for ischemic heart disease in Japanese employees: a case-control study. *Jpn Circ J* 2001;65:11-7.

労働省作業関連疾患総合対策研究班.動脈硬化発症に貢献する宿主要因の意義.平成 6 年度研究報告. 1994.

Nakamura Y, Yamamoto T, Okamura T, et al. Combined cardiovascular risk factors and outcome:

従って、わが国の冠動脈疾患発症において、それぞれの危険因子の程度が軽くても危険因子が集積した病態が重要である。また、わが国の中老年男性において、危険因子を重複して保有するオッズ比は、内臓脂肪型肥満で著しく高値を示しており<sup>129</sup>、このような肥満を疾患として捉えるために、日本肥満学会から「肥満症」の診断基準が提唱された<sup>130</sup>。実際に、冠動脈疾患患者の約半数は内臓脂肪蓄積例であり<sup>131</sup>、日系アメリカ人のコホート研究でも冠動脈疾患発症に、内臓脂肪蓄積、高血圧、高血糖が危険因子として重要であることが示されている<sup>132</sup>。メタボリックシンドロームのような危険因子の集積が、動脈硬化性疾患のリスクを高めることは、海外の疫

---

NIPPON DATA80. 1980-1994. *Circ J* 2006;7:960-4.

大久保賢,清原裕. 【メタボリック・シンドローム】一般住民におけるメタボリック・シンドロームの頻度.臨牀と研究 2004;81:1736-40.

<sup>129</sup> 動脈硬化 GL p46 から引用

松澤佑次.糖尿病発症高危険群におけるインスリン抵抗性とその生活習慣基盤に関する多施設共同追跡調査：総合研究報告書：介入対象としての内臓肥満の意義の確立.厚生省健康科学総合研究事業報告 2001.

<sup>130</sup> 動脈硬化 GL p46 から引用

松澤佑次,井上修二,池田義雄,et al. 新しい肥満の判定と肥満症の診断基準.肥満研究 2000;6:18-28.

日本肥満学会.肥満症診断ガイドライン 2016.ライフサイエンス出版 2016.

<sup>131</sup> 動脈硬化 GL p46 から引用

Nakamura T, Tokunaga K, Shimomura I, et al. Contribution of visceral fat accumulation to the development of coronary artery disease in non-obese men. *Atherosclerosis*1994;107:239-46.

<sup>132</sup> 動脈硬化 GL p46 から引用

Fujimoto WY, Bergstrom RW, Boyko EJ, et al. Visceral adiposity and incident coronary heart disease in Japanese-American men. The 10-year follow-up results of the Seattle Japanese-American Community Diabetes Study. *Diabetes Care* 1992;22:1808.12.

学研究<sup>133</sup>やメタ解析<sup>134</sup>、CIRCS 研究<sup>135</sup>、端野・壮瞥町研究<sup>136</sup>や久山町研究<sup>137</sup>において示されている。

(ケ) 慢性腎臓病

慢性腎臓病 (CKD) は末期腎不全のみならず動脈硬化性疾患の高リスク病態でもあり、これらの複合アウトカムリスクは、原疾患 (Cause)、糸球体濾過量 (GFR)、および蛋白尿 (アルブミン尿: Albuminuria) により大きく異なるため、これらの3要因を用いて CKD 重症度分類 (OGA 分類)<sup>138</sup>が行われている。わが国の成人の約 13%が CKD を有すると推定され<sup>139</sup>、CKD のスクリーニングは動脈硬化性疾患の包括的リスク管理においても重要である。

(コ) 冠動脈疾患の既往

---

<sup>133</sup> 動脈硬化 GL p46 から引用

Malik S, Wong ND, Franklin SS, et al. Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults. *Circulation* 2004; 110:1245-50.

Hunt KJ, Resendez RG, Williams K, et al. National Cholesterol Education Program versus World Health Organization metabolic syndrome in relation to all-cause and cardiovascular mortality in the San Antonio Heart study. *Circulation* 2004;110:1251-7.

Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001;24:683-9.

Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002;288:2709-16.

<sup>134</sup> 動脈硬化 GL p46 から引用

Mottillo S, Fillion KB, Genest J, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1113-32.

<sup>135</sup> 動脈硬化 GL p46 から引用

ISO H, Sato S, Kitamura A, et al. Metabolic syndrome and the risk of ischemic heart disease and stroke among Japanese men and women. *Stroke* 2007;38:1744-51.

<sup>136</sup> 動脈硬化 GL p46 から引用

Takeuchi H, Saitoh S, Takagi S, et al. Metabolic syndrome and cardiac disease in Japanese men: applicability of the concept of metabolic syndrome defined by the National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III to Japanese men-the Tanno and Sobetsu Study. *Hypertens Res* 2005;28:203-8.

<sup>137</sup> 動脈硬化 GL p46 から引用

大久保賢, 清原裕. 【メタボリック・シンドローム】一般住民におけるメタボリック・シンドロームの頻度, 臨床と研究 2004;81:1736-40.

<sup>138</sup> 動脈硬化 GL p32 から引用

日本腎臓学会 (編). エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2013. 東京医学社 2013. 日本腎臓学会腎臓病対策委員会 腎健診対策小委員会「腎健診受診者に対する保健指導、医療機関紹介基準に関する提言」日腎会誌 2017 ; 59 (2) 38-42.

<sup>139</sup> 動脈硬化 GL p32 から引用

Imai E, Horio M, Watanabe T, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the Japanese general population. *Clin Exp Nephrol* 2009;13:621-30.

冠動脈疾患患者の心血管イベント発症率が一次予防患者よりも高いことは、欧米の疫学研究、介入試験などから明らかである<sup>140</sup>。

わが国でも、スタチンを用いた一次予防試験である MEGA Study<sup>141</sup>における食事療法群の心血管イベント発症率が 2.1/1,000 人年、J-LIT における一次予防患者の心血管イベント発症率が 0.9/1,000 人年<sup>142</sup>に対して、J-LIT の冠動脈疾患患者では 4.5/1,000 人年<sup>143</sup>、JELIS の一時予防患者が 1.6/1,000 人年に対して冠動脈疾患患者は 6.8/1,000 人年である<sup>144</sup>。

また、冠動脈疾患患者の登録研究である JCAD<sup>145</sup>や CREDO-Kyoto Study<sup>146</sup>における心血管イベント発症率は 15/1,000 人年以上である。

---

<sup>140</sup> 動脈硬化 GL p35 から引用

Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-81.

Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012;380:581-90.

Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet* 2015;385:1397-405.

<sup>141</sup> 動脈硬化 GL p35 から引用

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;368:1155-63.

<sup>142</sup> 動脈硬化 GL p35 から引用

Matsuzaki M, Kita T, Mabuchi H, et al. Large scale cohort study of the relationship between serum cholesterol concentrations and coronary events with low-dose simvastatin therapy in Japanese patients with hypercholesterolemia: primary prevention cohort study of the Japan Lipid Intervention Trial (J-LIT). *Circ J* 2002;66:1087-95.

<sup>143</sup> 動脈硬化 GL p35 から引用

Mabuchi H, Kita T, Matsuzaki M, et al. Large scale cohort study of the relationship between serum cholesterol concentration and coronary events with low-dose simvastatin therapy in Japanese patients with hypercholesterolemia and coronary heart disease: secondary prevention cohort study of the Japan Lipid Intervention Trial (J-LIT). *Circ J* 2002;66:1096-100.

<sup>144</sup> 動脈硬化 GL p35 から引用

Matsuzaki M, Yokoyama M, Saito Y, et al. Incremental effects of eicosapentaenoic acid on cardiovascular events in statin-treated patients with coronary artery disease: secondary prevention analysis from JELIS. *Circ J* 2009;73:1283-90.

<sup>145</sup> 動脈硬化 GL p35 から引用

The Japanese Coronary Artery Disease (JCAD) Study Investigators. Current status of the background of patients with coronary artery disease in Japan. The Japanese Coronary Artery Disease Study (The JCAD Study). *Circ J* 2006;70:1256-62.

<sup>146</sup> 動脈硬化 GL p35 から引用

Furukawa Y, Taniguchi R, Ehara N, et al. Better survival with statin administration after revascularization therapy in Japanese patients with coronary artery disease: perspectives from the CREDO-Kyoto registry. *Circ J* 2008;72:1937-45.

