

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

(ホ) 肥満

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

(ハ) 糖尿病

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

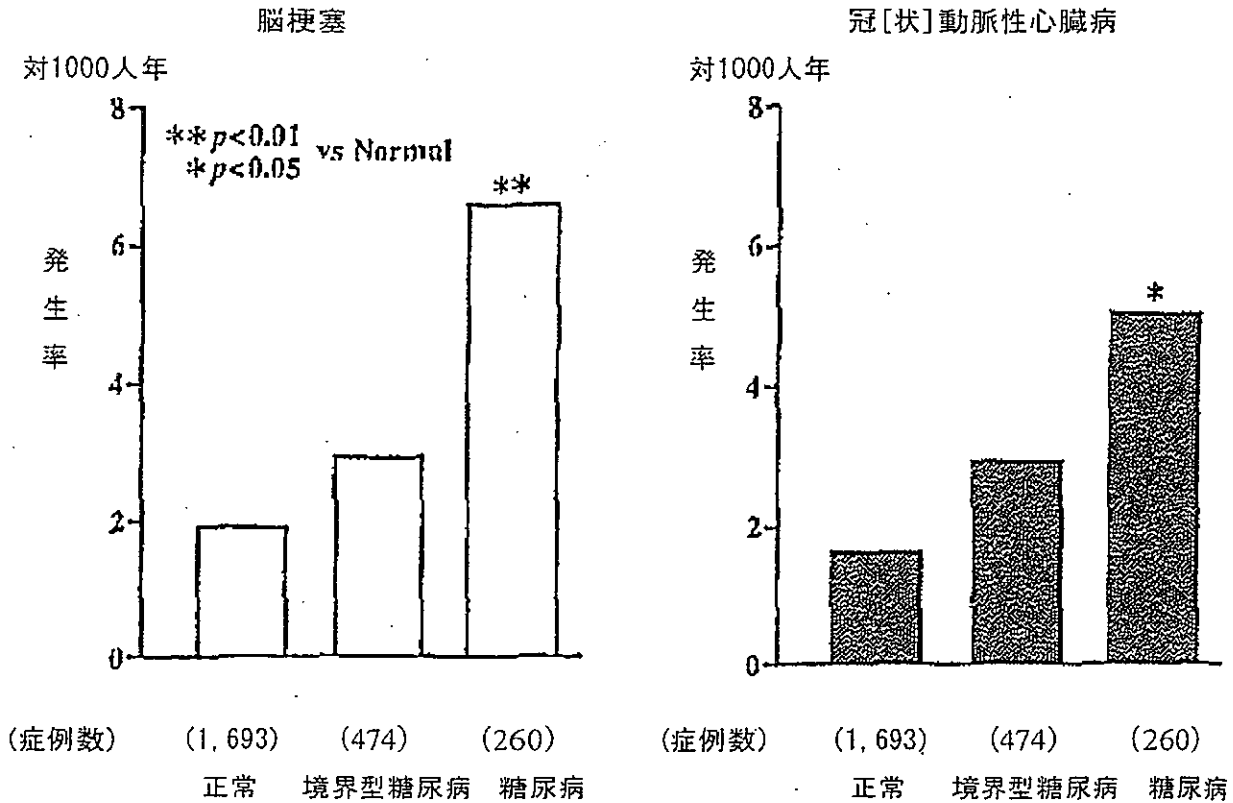


図6-3 耐糖能レベル別の脳梗塞及び虚血性心臓病発症率

(Fujishimaら (1996) ⁶⁾)

(ト) ストレス

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

(4) 脳血管疾患に対するリスクファクターの相対リスクないしオッズ比

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

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

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

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

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

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

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

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

表 6-3 脳血管疾患に対するリスクファクターの相対リスク

1 高血圧 (血圧は mmHg)

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

2 飲酒

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

3 喫煙

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

4 高脂血症

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

5 肥満

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

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

6 糖尿病

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

7 ストレス (仕事と日常生活の全て)

| 報告者(年) | 相対リスク、オッズ比 |
|--------------|------------|
| 竹下ら(1999)17) | 1.7 |

表6-4 くも膜下出血に対するリスクファクターの相対リスク

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

*) 有意性あり

表6-5 10年間の脳卒中罹患に対する多重リスクファクターの相対リスク
(フラミンガム調査より、Williamら(1996)36))

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

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

2 虚血性心疾患等のリスクファクター

(1) リスクファクターの概要

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

(2) リスクファクターの影響判定

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

表6-6 虚血性心疾患のリスクファクター

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

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

(3) リスクファクター各論

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

イ 是正不可能なリスクファクター

(イ) 性

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

(ロ) 年齢

加齢により、虚血性心疾患発症頻度は増加してくる。虚血性心疾患発症例

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

(ハ) 家族歴（遺伝）

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

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

(ニ) 人種

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

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

ロ 是正可能なリスクファクター

(イ) 高血圧

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

(ロ) 喫煙

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

(ハ) 肥満

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

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

(ニ) 糖尿病

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

(ホ) 高脂血症

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

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

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

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

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

(ハ) ストレス

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

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

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

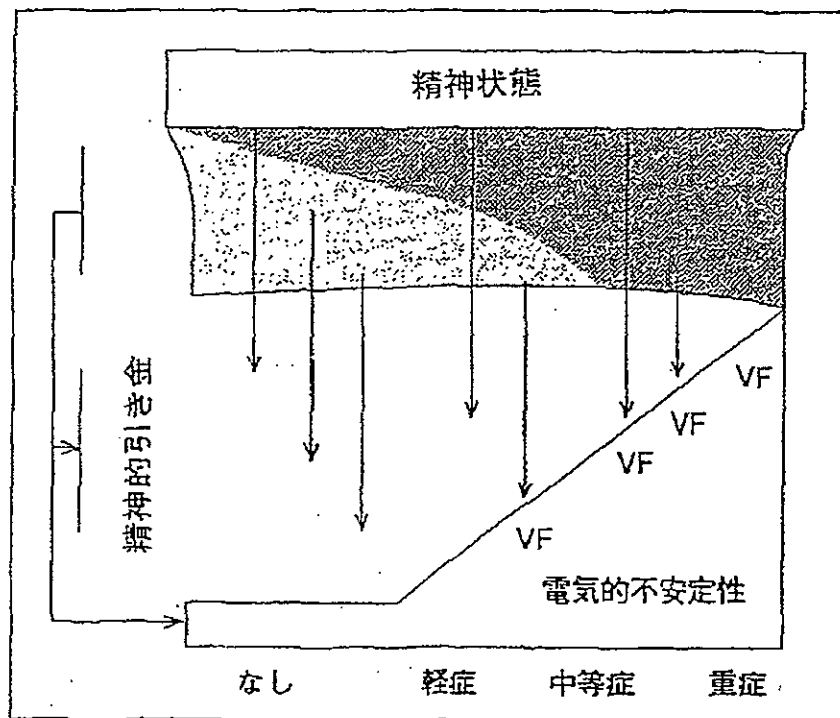


図6-4 心室細動発生の3要素

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

(Lown(1990)⁵¹⁾)

(ト) 高尿酸血症

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

(フ) その他の因子

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

(4) 虚血性心疾患に対するリスクファクターの相対リスクないしオッズ比

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

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