

## 原 著

## メタボリックシンドロームと脳卒中罹患：18.6年間のコホート研究

サイトウ 齊藤    イサオ 功\*    ヤマウチ カ ナ コ 山内加奈子<sup>2\*</sup>    ヤマイズミ マサミツ 山泉 雅光<sup>3\*</sup>    カトウ タダヒロ 加藤 匡宏<sup>4\*</sup>

**目的** 地域集団における18.6年間の前向きコホート研究によりメタボリックシンドローム (MetS) と脳卒中罹患との関連について検討すること。

**方法** 1996～98年の愛媛県旧O市の基本健康診査受診者4,068人(40～74歳)のうち、脳卒中の既往者を除く3,969人を対象とし、2018年12月末までの脳卒中罹患または脳卒中による死亡の有無を調べた。わが国のMetSの診断基準に基づき、ベースライン時のウエスト周囲長高値の有無と血圧高値、脂質異常、血糖高値のリスクの保有個数(0個, 1個, 2個以上)の組み合わせにより6群に分けた。 Kaplan-Meier法によるMetSの生存曲線の解析, ならびにCox比例ハザードモデルを用いて全脳卒中, 出血性脳卒中, 脳梗塞別に性年齢調整済みハザード比と人口寄与割合を算出した。

**結果** 追跡期間中, 376人の脳卒中罹患を把握した。MetSの割合は, 脳卒中罹患ありの群15.2%, なしの群9.4%であり, 有意な違いを認めた。ウエスト周囲長正常かつリスク0個の群を基準とした場合, 全脳卒中, ならびに脳梗塞に対して, ウエスト周囲長にかかわらずリスク1個, ならびに2個以上の群で性年齢調整済みハザード比が2倍程度の有意な上昇を認めた。全脳卒中に対する人口寄与割合は, ウエスト周囲長正常かつリスク1個の群で最も高かった(18.9%)。

**結論** 脳卒中罹患に対してMetSの寄与は大きくなかった。これまでの知見と同様, 非肥満であっても血圧高値などのリスクが少なくとも1個あれば脳卒中罹患リスクは高まった。

**Key words** : メタボリックシンドローム, 脳卒中, 疫学, コホート研究

日本公衆衛生雑誌 2022; 69(5): 394-402. doi:10.11236/jph.21-132

## I はじめに

わが国では2008年度からメタボリックシンドローム(以下, MetSと略)に焦点を当てた特定健診・特定保健指導が始まった。本制度が開始される当初, われわれは本誌に平均追跡期間が5.7年間という短期間のコホート研究ではあったがMetSの脳卒中罹患に対するハザード比は有意に上昇せず, むしろ非肥満者においてもリスクがある場合にハザード比の上昇を認めたと報告した<sup>1)</sup>。その後, MetSと循環器疾患発症<sup>2)</sup>, あるいは死亡<sup>3)</sup>との関連についてより大規模なコホート研究が行われ, 虚血性心疾患や脳梗塞をアウトカムとした場合にはMetSのハザード比は上昇するものの, 非肥満者においても同

様の傾向があることが共通の結果として見出され<sup>4)</sup>, 制度の見直しにつながる提言へと展開した<sup>5)</sup>。

脳卒中には, くも膜下出血, 脳内出血, そして脳梗塞といった異なる病型がある。高血圧はこれらいずれの病型に対しても危険因子であるのに対し, 一方, 脂質代謝は脳卒中の病型別に関連が著しく異なることが指摘されている<sup>6-9)</sup>。すなわちMetSは内臓脂肪の蓄積がその概念の根底にあることから虚血性心疾患と関連が強いことは理解できるが, 脳卒中に関してはその寄与がこれら病型によって異なると想定される。

前回の報告では限界として, 追跡期間が短かったことから脳卒中を病型に分けて検討することができなかったこと, また死亡例に対して死因を把握できていなかったため脳卒中死亡をエンドポイントとして加えることができなかったことを述べた。さらに, これまで40歳以上を対象としていたが, 特定健診・特定保健指導の年齢層である40～74歳を対象に分析を行うことが, 現行の制度の評価を行う上でも有益であると考えられた。

\* 大分大学医学部公衆衛生・疫学講座

<sup>2\*</sup> 福山市立大学教育学部

<sup>3\*</sup> JA 愛媛厚生連健診センター

<sup>4\*</sup> 愛媛大学大学院教育学研究科心理発達臨床専攻  
責任著者連絡先: 〒879-5593 由布市挾間町医大ケ丘 1-1

大分大学医学部公衆衛生・疫学講座 齊藤 功

これらのことを踏まえ、本研究は1996年から20年間以上にわたり地域において継続してきた長期間のコホート研究から、脳卒中の病型の違いを含め、MetSと脳卒中罹患との関連について改めて検討することを目的に実施した。

## II 研究方法

### 1. 対象集団

1996～98年の愛媛県旧O市の老人保健法に基づく基本健康診査受診者4,068人(40～74歳, 受診率53.7%)のうち、脳卒中の既往者を除く3,969人を対象とした。

### 2. 方法

ベースラインデータは、性別、年齢、身長、体重、血圧、血清総コレステロール、HDLコレステロール、中性脂肪(随時)、血糖値(随時)、ウエスト周囲長(臍周囲)を用いた。また、血清総コレステロールからHDLコレステロールを引いた値をnon-HDLコレステロールとした。Body mass indexは、体重(kg)を身長(m)の二乗で除して求めた。さらに、食後の採血時間を尋ね、食後8時間以上経過した場合を空腹時採血とした。主要な生活習慣として喫煙状況(吸わない、止めた、現在吸っている、不明)と飲酒状況(飲まない、止めた、飲む、不明)を把握した。それぞれ、現在吸っている、飲むと回答した人を現在喫煙者、現在飲酒者とした。

MetSは、2005年8学会合同基準に準じ<sup>10)</sup>、ウエスト周囲長高値(男85 cm以上、女90 cm以上)に加え、①血圧130/85 mmHg以上、②中性脂肪150 mg/dL以上、またはHDLコレステロール40 mg/dL未満、③空腹時血糖値110 mg/dL以上のいずれか2個以上のリスクを保有する者として定義した。ただし、高血圧、脂質異常症、糖尿病に対する薬剤治療を受けている場合は、それぞれの項目に含めた。随時採血の場合は、血糖値140 mg/dLを上記基準に代用して用いた。

われわれは住所地がO市にあり、外傷性脳血管障害を除く入院患者を対象に、所定の様式に基づいた調査票に医療記録の採録を行ってきた<sup>11)</sup>。各症例は、旧文部省研究班の脳卒中診断基準を用い<sup>12)</sup>、初回の脳卒中か否かの判定と、脳出血、脳梗塞、くも膜下出血、分類不能の脳卒中の各病型に分類した。

次に、CT・MRI所見のある症例についてはCT・MRI画像の読影から、疫学研究のCT分類に基づき<sup>13)</sup>、CT・MRI画像の高吸収域と低吸収域で検出される責任病巣部位を同定し、くも膜下出血、脳出血、脳梗塞、分類不能に分類した。さらに、脳梗塞と診断された症例については、梗塞の部位と皮

質枝症状の有無等により、穿通枝系脳梗塞と皮質枝系脳梗塞に分類した。皮質枝系脳梗塞に関しては、さらに発症様式と塞栓源の有無により、塞栓型、血栓型、分類不能の3群に分類した。

本コホート対象者を2018年12月31日まで追跡し、その間の転出と生死について住民基本台帳を基に確認した。脳卒中罹患の把握は、ベースラインデータとこれら旧O市における脳卒中登録のデータを突合せ、突合できた者は脳卒中発生日をエンドポイントとし、健診受診からの人年を算出した。また、死亡例に対しては、厚生労働省に対して人口動態統計の目的外使用の申請を行い、該当者に対して国際疾病分類第10回改訂(ICD-10)に基づき原死因を同定した。原死因を示すICD-10コードがI60～I69の場合には全脳卒中、I60～I61、I69.0、I69.1を出血性脳卒中(クモ膜下出血と脳出血)、I63、I63.9を脳梗塞として定義した。本研究では、第一に脳卒中罹患をアウトカムとし、さらに病院調査で把握できなかったこれら脳卒中死亡例の一部は、脳卒中の死亡診断の確からしさに基づき<sup>14)</sup>、本研究の罹患として含めて分析に用いた。なお、脳梗塞のCT分類は、死亡例に対するICD-10のコードでは分類できないため、CT分類を用いた分析ではICD-10のコードは用いなかった。脳卒中の非罹患者については、健診受診日から転出日、発症日または死亡日まで、もしくは、追跡最終期間までの人年を求めた。

なお、本研究の実施計画は、愛媛大学ならびに大分大学の倫理委員会の承認に基づき(愛媛大学教育学部倫理委員会2019年1月8日承認、大分大学医学部倫理委員会2019年4月15日承認)対象者より書面によるインフォームド・コンセントを得て実施している。

### 3. 解析方法

脳卒中罹患の有無別にみた各因子の平均値、中央値もしくは割合の差の検定は、それぞれt検定、ウィルコクソン検定、カイ二乗検定を用いた。まず、カプラン・マイヤー法により、全脳卒中、出血性脳卒中、脳梗塞それぞれに対するMetSの有無の2群の生存曲線を図示した。生存曲線の同一性の検定はログランク検定を用いた。ハザード比と95%信頼区間の算出は、Cox比例ハザードモデルを用いた。モデルの説明変数には、分類1としてMetSの有無を、分類2としてウエスト周囲長高値の有無とMetSの構成要因の組み合わせから6群に分け、MetSなしの群、ウエスト周囲長正常かつリスク0個の群をそれぞれ基準とする性年齢調整済みハザード比を算出した。アウトカムは、全脳卒中、出血性脳卒中、脳梗塞とした。また、喫煙状況と飲酒状況

を加えたモデルを作成し、ハザード比の変化を確認した。さらに脳梗塞のうち、穿通枝系脳梗塞と皮質枝系脳梗塞（血栓型）に分けて分析を行った。人口寄与割合は、比例ハザードモデルの性年齢調整済みハザード比を用い、本集団の発症ありの群の割合を基に求めた<sup>15)</sup>。本研究における統計解析は SAS version 9.4 (SAS Institute, Inc., Cary, NC) を用いた。危険水準 (有意水準)  $P < 0.05$  をもって有意とした。

### Ⅲ 研究結果

ベースライン3,969人のうち、平均18.6年間の追跡期間中に376人の全脳卒中罹患を把握した。このうち、290人が病院調査から、残り86人は人口動態統計から把握した数であった。

表1に、脳卒中罹患の有無別に危険因子の比較を行った。ウエスト周囲長、最大血圧、最小血圧、降圧薬内服者割合、総コレステロール、HDL コレステロール、そして血糖値において脳卒中罹患の有無で有意に値が異なっていた。MetS の割合は、脳卒中罹患の有無でそれぞれ15.2%、9.4%であり有意な違いを認めた。

図1は Kaplan-Meier 法に基づき、MetS の有無別に全脳卒中、出血性脳卒中、脳梗塞の罹患をそれぞれアウトカムとした場合の生存曲線を示した。全脳卒中と脳梗塞は、2群の有意な生存率の違いを認めたが、出血性脳卒中に対しては有意な差を認めなかった。

表2は、分類1としてMetSの有無を、分類2としてウエスト周囲長の正常群と高値群、そしてリス

クの保有個数の組み合わせにより6群に分け、全脳卒中に対する性年齢調整済みハザード比と人口寄与割合を算出した。MetSなしと比べてありのハザード

表1 全脳卒中罹患の有無別にみた各要因の平均値または割合の比較

変数	全脳卒中		P値 <sup>2)</sup>
	あり	なし	
人数	376	3,593	
男性, %	48.4	33.1	<0.001
平均年齢, 歳	65.6±6.5	60.4±9.3	<0.001
ウエスト周囲長, cm	82.8±8.9	80.9±9.1	<0.001
最大血圧, mmHg	137.5±17.6	130.6±17.9	<0.001
最小血圧, mmHg	79.4±10.7	77.4±10.6	<0.001
降圧薬内服者, %	30.3	16.5	<0.001
総コレステロール, mg/dL	204.5±37.3	209.3±37.9	0.020
Non-HDL コレステロール, mg/dL	147.3±37.1	149.9±38.5	0.222
HDL コレステロール, mg/dL	57.2±14.7	59.5±15.9	0.009
中性脂肪 <sup>1)</sup> , mg/dL	104	105	0.277
血糖値 <sup>1)</sup> , mg/dL	98	96	0.001
現在喫煙者, %	16.0	14.4	0.410
現在飲酒者, %	30.3	25.8	0.056
メタボリックシンドロームの構成要因			
ウエスト周囲長高値, %	32.7	23.4	<0.001
血圧高値, %	79.8	59.0	<0.001
脂質異常, %	32.7	29.1	0.139
血糖高値, %	13.6	10.5	0.068
メタボリックシンドローム, %	15.2	9.4	<0.001

表中の数値は、数、平均値±標準偏差、または割合を示す。

1) 中央値

2) 平均値は t 検定、中央値はウィルコクソン検定、割合はカイ二乗検定による。

図1 メタボリックシンドロームの病型別脳卒中罹患生存曲線

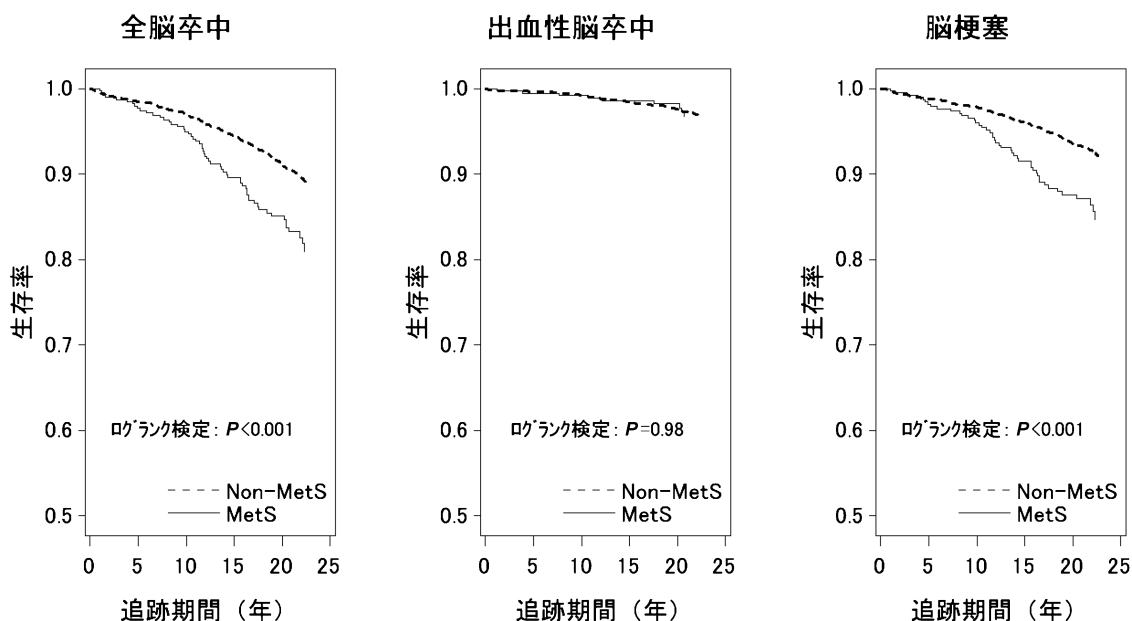


表2 全脳卒中罹患に対する性年齢調整済みハザード比と人口寄与割合

			全 脳 卒 中				性年齢調整済み ハザード比 (95%信頼区間)	人口 寄与 割合 (%)	
			あ り		な し				
			人数 (%)	観察年	人数 (%)	観察年			
分類1	メタボリック シンドローム	なし	319(84.8)	4,026	3,256(90.6)	62,769	1.00	3.3	
		あり	57(15.2)	689	337(9.4)	6,144	1.28(0.96-1.71)		
分類2	ウエスト 周囲長正常	リスク0個	38(10.1)	566	933(26.0)	18,374	1.00	18.9	
		リスク1個	148(39.4)	1,822	1,248(34.7)	24,012	1.92(1.34-2.76)		
		リスク2個以上	67(17.8)	793	573(16.0)	10,770	1.86(1.25-2.78)		
	ウエスト 周囲長高値	リスク0個	8(2.1)	137	135(3.8)	2,627	1.09(0.51-2.34)		0.2
		リスク1個	58(15.4)	707	367(10.2)	6,986	2.16(1.42-3.27)		8.3
	リスク2個以上	57(15.2)	689	337(9.4)	6,144	2.24(1.47-3.40)	8.4		

リスクは血圧高値, 脂質異常, 血糖高値のいずれかを指す。

表3 出血性脳卒中罹患に対する性年齢調整済みハザード比と人口寄与割合

			出 血 性 脳 卒 中				性年齢調整済み ハザード比 (95%信頼区間)	人口 寄与 割合 (%)	
			あ り		な し				
			人数 (%)	観察年	人数 (%)	観察年			
分類1	メタボリック シンドローム	なし	90(90.9)	1,186	3,485(90.1)	66,866	1.00	-1.2	
		あり	9(9.1)	114	385(10.0)	6,887	0.89(0.44-1.77)		
分類2	ウエスト 周囲長正常	リスク0個	12(12.1)	188	959(24.8)	18,893	1.00	21.3	
		リスク1個	43(43.4)	551	1,353(35.0)	25,855	1.96(1.02-3.77)		
		リスク2個以上	20(20.2)	249	620(16.0)	11,612	1.94(0.94-4.02)		
	ウエスト 周囲長高値	リスク0個	2(2.0)	40	141(3.6)	2,750	1.02(0.23-4.59)		0.0
		リスク1個	13(13.1)	158	412(10.7)	7,756	2.00(0.90-4.48)		6.6
	リスク2個以上	9(9.1)	114	385(10.0)	6,887	1.55(0.64-3.75)	3.2		

リスクは血圧高値, 脂質異常, 血糖高値のいずれかを指す。

ド比は1.28 (95%信頼区間0.96-1.71)であったが, 有意ではなかった。この群の人口寄与割合は3.3%であった。分類2では, ウエスト周囲長正常でリスク0個を基準とすると, 同リスク1個ないし2個以上保有, あるいはウエスト周囲長高値でリスク1個ないし2個以上保有のハザード比が有意に上昇した。人口寄与割合は, ウエスト周囲長正常でリスク1個保有の群が18.9%と最も高かった。

表3は, 同様に出血性脳卒中発症に対する性年齢調整済みハザード比と人口寄与割合を示した。分類1において, メタボリックシンドロームありの群の性年齢調整済みハザード比は0.89 (0.44-1.77)であり有意ではなかった。分類2では, ウエスト周囲長正常かつリスク1個の群の性年齢調整済みハザード比が1.96 (1.02-3.77)であった。人口寄与割合もこの群が21.3%と最も高かった。

表4は脳梗塞に対しての性年齢調整済みハザード比と人口寄与割合を示した。表2で示した全脳卒中

に対する傾向にほぼ等しく, ウエスト周囲長正常でリスク1個ないし2個以上保有, あるいはウエスト周囲長高値でリスク1個ないし2個以上保有のハザード比が有意に上昇した。人口寄与割合は, ウエスト周囲長正常でリスク1個保有の群が18.0%であった。

表5は脳梗塞のうち, 穿通枝脳梗塞122人, 皮質枝系脳梗塞(血栓型)56人に対する性年齢調整済みハザード比を示した。MetSありの性年齢調整済みハザード比はいずれも有意に上昇しなかった。穿通枝系脳梗塞に対しては, ウエスト周囲長正常でリスク2個以上, ならびにウエスト周囲長高値でリスク1個の群の性年齢調整済みハザード比が有意に増加した。皮質枝系脳梗塞(血栓型)に対してはウエスト周囲長正常の群よりも高値の群のハザード比が高い傾向があったが, いずれの群においても性年齢調整済みハザード比の有意な上昇は認めなかった。

全脳卒中, 出血性脳卒中, そして脳梗塞に対する

表4 脳梗塞罹患に対する性年齢調整済みハザード比と人口寄与割合

分類	メタボリック シンドローム	なし あり	脳 梗 塞				性年齢調整済み ハザード比 (95%信頼区間)	人口 寄与 割合 (%)
			あ り		な し			
			人数 (%)	観察人年	人数 (%)	観察人年		
分類1	メタボリック シンドローム	なし	223(83.2)	2,751	3,352(90.6)	64,338	1.00	4.4
		あり	45(16.8)	542	349(9.4)	6,321	1.35(0.98-1.87)	
分類2	ウエスト 周囲長正常	リスク0個	25(9.3)	361	946(25.6)	18,608	1.00	18.0
		リスク1個	101(37.7)	1,216	1,295(35.0)	24,777	1.91(1.23-2.97)	
		リスク2個以上	46(17.2)	527	594(16.1)	11,118	1.86(1.14-3.04)	
	ウエスト 周囲長高値	リスク0個	6(2.2)	97	137(3.7)	2,669	1.18(0.48-2.88)	
		リスク1個	45(16.8)	550	380(10.3)	7,166	2.30(1.40-3.78)	
	リスク2個以上	45(16.8)	542	349(9.4)	6,321	2.40(1.46-3.95)		

リスクは血圧高値, 脂質異常, 血糖高値のいずれかを指す。

表5 穿通枝系脳梗塞と皮質枝系脳梗塞(血栓型)罹患に対する性年齢調整済みハザード比

分類	メタボリック シンドローム	なし あり	穿通枝系脳梗塞 (n=122)		皮質枝系脳梗塞(血栓型) (n=56)	
			人数 (%)	性年齢調整済み ハザード比 (95%信頼区間)	人数 (%)	性年齢調整済み ハザード比 (95%信頼区間)
分類1	メタボリック シンドローム	なし	106(86.9)	1.00	47(83.9)	1.00
		あり	16(13.1)	1.12(0.66-1.90)	9(16.1)	1.21(0.59-2.49)
分類2	ウエスト 周囲長正常	リスク0個	13(10.7)	1.00	6(10.7)	1.00
		リスク1個	44(36.1)	1.69(0.90-3.16)	19(33.9)	1.67(0.66-4.22)
		リスク2個以上	27(22.1)	2.22(1.14-4.34)	9(16.1)	1.67(0.59-4.74)
	ウエスト 周囲長高値	リスク0個	3(2.5)	1.24(0.35-4.36)	1(1.8)	0.78(0.09-6.49)
		リスク1個	19(15.6)	2.15(1.05-4.42)	12(21.4)	2.59(0.95-7.04)
	リスク2個以上	16(13.1)	1.93(0.91-4.07)	9(16.1)	2.02(0.71-5.81)	

リスクは血圧高値, 脂質異常, 血糖高値のいずれかを指す。

MetSの関連について男女別に検討したところ、いずれも男女で大きな違いは認めなかった。また、表2~表5で示した関連について喫煙状況と飲酒状況の交絡を調整した場合でもハザード比は同様の傾向であった。

#### IV 考 察

本研究は、1996~98年をベースラインとする平均追跡期間18.6年の前向きコホート研究により、MetSの全脳卒中、および病型別の罹患リスクを検討した。病型は出血性脳卒中と脳梗塞に、さらに脳梗塞はCT分類に基づき穿通枝系脳梗塞と皮質枝系脳梗塞(血栓型)に分けて検討を行った。結果、前回の我々の報告ではMetSの全脳卒中罹患への影響は全く認めなかったが<sup>1)</sup>、追跡期間を延長したことにより、MetSの有無による生存率の違いが明らかになった。しかしながら、性年齢調整後のハザード比は有意ではなかった。MetSの人口寄与割合は、

全脳卒中、出血性脳卒中、脳梗塞の各病型別にみても3~4%にとどまっており、Metsの脳卒中罹患への寄与は小さいことが改めて確認できた。

わが国では2008年に老人保健法に基づく基本健康診査が廃止され、新たに高齢者の医療の確保に関する法律に基づき特定健診・特定保健指導が開始された。市町村から保険者がこれらを実施するという制度の大幅な変更をともなったが、対策の根幹はこれまでとかわりなく高血圧対策を主とする循環器疾患対策である。脳卒中と虚血性心疾患の罹患率を比較すると、前者が男性で3.7倍、女性では9.6倍高く<sup>16)</sup>、循環器疾患対策として脳卒中对策が主であることに変わりはない。さらに、脳卒中には異なる病型が存在し、MetSに対しては病型によって関連が異なることが予想された。したがって、本稿ではそれらの点を鑑みて脳卒中に焦点を絞って分析を試みた。

本研究の脳卒中罹患患者は病院ベースの脳卒中登録に基づくものである。これまで1994年から2018年ま

での25年間に同地域全体において男性1,427人、女性1,187人の新規脳卒中発症を把握した<sup>11)</sup>。このうち、穿通枝系脳梗塞は男性626人(43.9%)、女性476人(40.1%)であった。また、脳梗塞全体に占める穿通枝系脳梗塞の割合は、それぞれ、55.5%、56.3%であり、脳梗塞の約半数を占めた。日本人において頻度の高い脳出血やラクナ梗塞はわが国の脳卒中の代表的な病型であった。山海らは、1979年から1987年の疫学調査に基づき、脳梗塞の65%が穿通枝系脳梗塞(ラクナ梗塞)であることを報告した。久山町研究では第3コホート(1988年)において脳梗塞発症者男性70人中30人(42.9%)、女性84人中44人(52.4%)がラクナ梗塞であった<sup>17)</sup>。JPHC研究では2005~2009年のコホートにおいて全脳梗塞発症者の男性493人、女性256人のうち、それぞれ男性235人(47.7%)、女性132人(51.6%)がラクナ梗塞であった<sup>18)</sup>。近年、脳梗塞に占めるラクナ梗塞の割合が減ってきていることが指摘されている<sup>17)</sup>。本研究地域は、他の地域と比べると若干ラクナ梗塞の割合が高かったが、大きな違いは認めない。

ウエスト周囲長とリスクの個数の組み合わせで脳卒中罹患に対するハザード比を検討した場合、ウエスト周囲長正常かつリスク0個の群を基準とすると、ウエスト周囲長高値の有無にかかわらずリスクが1個、あるいは2個以上の群においてハザード比は上昇した。この傾向は、以前の結果<sup>1)</sup>、ならびにその他のコホート研究<sup>2~4)</sup>から得られた知見に類似した。そして、人口寄与割合はウエスト周囲長が正常かつリスク1個の群で最も大きくなった。この理由は、この群の割合が比較的大きく、ハザード比も他の群とそれほど変わらないことによる。特に出血性脳卒中に対しては、MetSの寄与はほとんど認められず、明らかにウエスト周囲長が正常の群において人口寄与割合が大きくなった。

日本動脈硬化縦断研究(JALS)0次統合研究は、ウエスト周囲長の代わりにBMIを用い、MetSと脳卒中罹患リスクの検討を行った<sup>4)</sup>。全脳卒中に対する人口寄与割合は、非肥満群でリスク1個の群で23.3%と最も高く、次いで非肥満群のリスク2個以上の群のそれが17.6%であった。一方、MetSの人口寄与割合は8.0%と本研究の推計値にほぼ等しかった。虚血性心疾患と脳卒中を統合して循環器疾患をアウトカムとした場合<sup>19)</sup>、40~65歳の男性において、ウエスト周囲長正常でリスク2個以上の人口寄与割合は17.9%、MetSが31.1%であり、MetSにおいても人口寄与割合が上昇した。また、女性ではウエスト周囲長正常でリスク1個、もしくは2個以上の群の人口寄与割合が、それぞれ21.2%、15.9%

であった。アウトカムや年齢の定義によって異なるが、共通して言えることは、肥満者のみならず非肥満者でもリスクが1個、もしくは2個以上の群の人口寄与割合は高く、循環器疾患に対して大きな寄与があると考えられた。

脳梗塞をさらにCT分類により穿通枝系脳梗塞と皮質枝系脳梗塞(血栓型)に分け、それぞれのMetSに対するハザード比を算出したところ、穿通枝系脳梗塞は脳卒中全体の傾向に近い動向を示していたのに対して、後者はウエスト周囲長高値の群でハザード比が上昇する傾向を認めた。しかしながら、皮質枝系脳梗塞(血栓型)におけるハザード比はいずれも統計学的に有意ではなかった。皮質枝系脳梗塞(血栓型)はいわゆるアテローム血栓性脳梗塞に違い病態と考えられ、脳底動脈のアテローム変性にともなった血栓が生じて起きる脳梗塞である。病理学的に虚血性心疾患と類似した危険因子のプロフィールを持ち、肥満者の脂質異常や血糖高値によってリスクが上昇することが考えられることから<sup>6~8)</sup>、本研究においてウエスト周囲長高値の群でハザード比が上昇したことは合理的であると考えられた。

わが国の特定健診では、リスクの階層化により対象者を積極的支援、動機づけ支援、そして情報提供に分類しながら保健指導を実施している。厚生労働研究の研究班では、特定健診・特定保健指導で分類される区分に一致させて虚血性心疾患と全脳卒中を含む循環器疾患発症のハザード比を求め、保健指導の見直しのためのエビデンスを創出してきた<sup>19)</sup>。さらに、この結果は日本学術会議の提言としてまとめられ、将来のより効果的な保健指導に資するための科学的根拠として整理されている<sup>5)</sup>。これまでの成果は一貫して、非肥満群でリスク0個の群を基準としたとき、肥満の有無にかかわらず、リスクの集積により循環器疾患発症のハザード比は有意に上昇し、とりわけ人口寄与割合が最も大きい非肥満群に対する保健指導の重要性を説いていた。

本研究の限界として、次の3点が挙げられる。まず、本研究の脳卒中罹患者の把握は、同市内の3か所(総合病院2か所と脳心外科診療所)の脳卒中基幹病院で実施してきた。しかしながら、脳卒中急性期に市外やその他の病院に搬送される場合、あるいは病院外で発症後まもなく死亡する場合もありうる。本研究ではそれを補うために死亡情報を用いた。本研究の死亡情報を含めた脳卒中罹患率は千人年対5.1であった。この率は、国内の先駆的な地域における疫学研究の罹患率と比較しても同等であることを確認した<sup>16)</sup>。第2点目として、死亡情報から

把握された脳卒中罹患に対しては、死亡時の病院調査を行っていない。したがって、そのような症例に対してはCT分類による穿通枝系脳梗塞などの分類ができなかった。第3点目として、本研究は農村部地域での疫学研究の結果であり、日本全体を反映していない。つまり、都市部や大企業の職域ではMetSの影響がより強く出る<sup>20)</sup>といった異なった結果が得られる可能性もあり結果の解釈には注意を要する。

追跡期間18.6年間のコホート研究において、脳卒中罹患に対するMetSの寄与は大きくなかった。これまでの知見と同様、非肥満であっても高血圧などのリスクが少なくとも1個あれば脳卒中罹患リスクは高まった。また、肥満に上乘せして複数のリスクが重なった場合に相乗的に脳卒中リスクが高まるという現象は認めなかった。健康政策の考え方に基づけば、人口寄与割合の大きい曝露を取り除くことが予防に資する寄与が大きい。したがって、MetS、あるいはその予備軍を優先的に指導すればよいということにはならない。肥満の有無にかかわらず、いずれかのリスクがあれば積極的に脳卒中予防に向けた保健指導に関わる必要がある。このようなエビデンスに基づき、地域の公衆衛生従事者は脳卒中予防対策に取り組むべきである。

本研究の実施に際し、多大なるご協力を頂きました当域の保健所、保健センター、ならびに医師会の関係各位に深く感謝いたします。本研究は、令和3年度科学研究費補助金（基盤研究（B））「社会心理学的因子を介した2型糖尿病・循環器疾患発症に関するコホート研究」21H03202（研究代表者：斉藤功）の一部として実施した。

開示すべきCOI状態はない。

（	受付	2021.10.18
	採用	2021.12.15
	J-STAGE早期公開	2022. 3.16

## 文 献

- 1) 斉藤 功, 小西正光, 渡部和子, 他. 地域集団におけるメタボリックシンドロームの脳卒中罹患に及ぼす影響について. 日本公衛誌 2007; 54: 677-683.
- 2) Noda H, Iso H, Saito I, et al. The impact of the metabolic syndrome and its components on the incidence of ischemic heart disease and stroke: the Japan public health center-based study. Hypertens Res 2009; 32: 289-298.
- 3) Saito I, Iso H, Kokubo Y, et al. Metabolic syndrome and all-cause and cardiovascular disease mortality: Japan public health center-based prospective (JPHC) study. Circ J 2009; 73: 878-884.
- 4) 大橋靖雄, 島本和明, 佐藤眞一, 他. 肥満を含む循環器リスクファクターの重積と脳卒中発症リスクの検討 日本動脈硬化縦断研究 (JALS) 0次統合研究. 日本公衛誌 2011; 58: 1007-1015.
- 5) 日本学術会議臨床医学委員会・健康・生活科学委員会合同生活習慣病対策分科会. 提言: 働く世代の生活習慣病予防—健診・保健指導の今後の展開と若年期からの対策の重要性. 2017. <http://www.scj.go.jp/ja/info/kohyo/pdf/kohyo-23-t251-2.pdf>. (2021年11月12日アクセス可能).
- 6) 小西正光. 日本人の循環器疾患の原点とその後の変遷 (前編) 秋田県における病理・疫学的研究を中心にして. 日本医事新報 2009; 4435: 58-64.
- 7) 小西正光. 日本人の循環器疾患の原点とその後の変遷 (中編) 秋田県における病理・疫学的研究を中心にして. 日本医事新報 2009; 4439: 59-64.
- 8) 小西正光. 日本人の循環器疾患の原点とその後の変遷 (後編) 秋田県における病理・疫学的研究を中心にして. 日本医事新報 2009; 4443: 53-59.
- 9) Saito I, Yamagishi K, Kokubo Y, et al. Non-high-density lipoprotein cholesterol and risk of stroke subtypes and coronary heart disease: the Japan public health center-based prospective (JPHC) study. J Atheroscler Thromb 2020; 27: 363-374.
- 10) 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.
- 11) 加藤匡宏, 丸山広達, 斉藤 功. 愛媛県O市における25年間の脳卒中および虚血性心疾患の疾病登録調査. 愛媛大学教育実践総合センター紀要 2021; 39: 23-33.
- 12) 沖中重雄. 脳卒中の疫学的研究全国17ヶ市町村に於ける過去3ヶ年間の追跡成績. 日本医事新報 1966; 11: 19-28.
- 13) 山海知子, 宮垣武司, 磯 博康, 他. CT所見を中心とした脳卒中の疫学的研究: 農村集団における病型別にみた発生割合の検討. 日本公衛誌 1991; 38: 901-909.
- 14) Baba S, Ozawa H, Sakai Y, et al. Heart disease deaths in a Japanese urban area evaluated by clinical and police records. Circulation 1994; 89: 109-115.
- 15) Rockhill B, Newman B, Weinberg C. Use and misuse of population attributable fractions. Am J Public Health 1998; 88: 15-19.
- 16) Saito I, Yamagishi K, Kokubo Y, et al. Association between mortality and incidence rates of coronary heart disease and stroke: the Japan public health center-based prospective (JPHC) study. Int J Cardiol 2016; 222: 281-286.
- 17) 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: 2672-2678.
- 18) Cui R, Iso H, Yamagishi K, et al. Trends in the proportions of stroke subtypes and coronary heart disease in the Japanese men and women from 1995 to 2009.

- Atherosclerosis 2016; 248: 219–223.
- 19) Iso H, Cui R, Takamoto I, et al. Risk classification for metabolic syndrome and the incidence of cardiovascular disease in Japan with the low prevalence of obesity: a pooled analysis for 10 prospective cohort studies. *J Am Heart Assoc* 2021; 10: e020760.
- 20) 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: 11–17.
-



## Metabolic syndrome and risk of stroke incidence in a rural community in Japan

Isao SAITO\*, Kanako YAMAUCHI<sup>2\*</sup>, Masamitsu YAMAIZUMI<sup>3\*</sup> and Tadahiro KATO<sup>4\*</sup>

**Key words** : metabolic syndrome, stroke, epidemiology, cohort study

**Objective** To investigate the relationship between metabolic syndrome (MetS) and stroke incidence in a rural population by a prospective cohort study over 18.6 years.

**Methods** From 1996 to 1998, 4,068 subjects (aged 40–74 years) underwent a health checkup in O city, Ehime Prefecture, Japan, and 3,969 subjects were included, excluding those with a history of stroke, to determine whether they had suffered a stroke or died from stroke by the end of December 2018. The subjects were stratified into six groups on the presence of high waist circumference at baseline and the number of risk factors (0, 1, or 2 or more) for high blood pressure, dyslipidemia, and high blood glucose, according to the diagnostic criteria for MetS in Japan. Kaplan-Meier analysis of MetS survival curves and Cox proportional hazards models were used to calculate sex- and age-adjusted hazard ratios and population attributable fractions (PAFs) for total stroke, hemorrhagic stroke, and cerebral infarction.

**Results** During the follow-up period, 376 patients were identified as having had a stroke; the percentage of MetS in the stroke group was 15.2% compared to 9.4% in the non-stroke group, a significant difference. The sex- and age-adjusted hazard ratios for total stroke and cerebral infarction were approximately 2-fold higher in the groups with 1 risk and 2 or more risks, regardless of waist circumference, than in the group with normal waist circumference and no risks. PAF to total stroke incidence was highest in the group with normal waist circumference and 1 risk factor (18.9%).

**Conclusions** The contribution of MetS to stroke incidence was not significant. Consistent with previous findings, the risk of stroke was increased in non-obese individuals who had at least one risk factor, such as high blood pressure.

---

\* Department of Public Health and Epidemiology, Faculty of Medicine, Oita University

<sup>2\*</sup> Faculty of Education, Fukuyama City University

<sup>3\*</sup> JA Ehime Kouseiren Medical Examination Center

<sup>4\*</sup> Division of Life Span Development and Clinical Psychology, Graduate School of Education, Ehime University