脳卒中に関する疫学的研究*

——漁村（牛深）における脳卒中の Risk Factor の特殊性、
殊に血清尿酸との関係について——*

高 木 勝** 稲 葉 裕** 田 代 寛 美**
中 山 裕 熙*** 戸 嶋 裕 徳**

I. はじめに

高尿酸血症は虚血性心臓病の Risk Factor として既に指摘されているが¹⁾、脳卒中に関しては現在なお論じられているところである^{2,3)}。

脳卒中の Risk Factor としては、年齢、高血圧およびその臓器障害などが重要とされているが、我が国の特徴として蛋白質や脂質の摂取不足による食事性の低アルブミン血症や低コレステロール血症などが知られている^{4,5)}。これは主に我が国の農村部の特徴といえるが、今回は魚を多食し低アルブミン血症のきわめて少ない漁村において、血清尿酸を加えて脳卒中の Risk Factor を検討したので報告する。

II. 対象および方法

1960年以来追跡調査を行なっている^{6,7)}熊本県牛深市の漁村部において、10年目の系統的調査時に血清尿酸の測定を行ない、この1970年を起点としてその後の8年間の脳卒中の発症について検討した。対象は50才から79才の男子住民で、年齢、血圧、心電図、血清コレステロール、中性脂肪、 α リポ蛋白、血清アルブミン、血清尿酸、飲酒、喫煙、Body Mass Index の11項目がすべてそろった者で、脳卒中をおこしていない者 314 名である。なお、血清尿酸は Folin 法で、血清コレステロールは Ancel-Keys 法で測定した。

III. 結 果

314 名中 8 年間に脳卒中をおこした者は 30 名、おこさなかった者は 284 名であった。

この漁村の食餌の化学分析の結果を平均値と標準偏差で示すと、総カロリーは $2,376 \pm 392$ カロリー、蛋白質 103 ± 40 g、脂質 40 ± 22 g、糖質 401 ± 117 g であり、蛋白質の 54% が魚由来であった。これを 1958 年から同じく調査を行なっている福岡県浮羽郡田主丸町の農村部の 10 年目 (1968 年) の成績と比べると、農村では総カロリーは $2,271 \pm 428$ カロリー、蛋白質 63 ± 13 g、脂質 22 ± 6 g、糖質 455 ± 96 g であり、漁村は農村に比べて蛋白質、脂質の摂取が明らかに多く、魚を多く摂ることにより低アルブミン血症の頻度がきわめて少ない反面、血清コレステロールの平均値は 153 mg/dl で、農村の平均値 149 mg/dl とほぼ同じであることが特徴としてみられた。

そこで脳卒中発症者 30 名と非発症者 284 名について、年齢、収縮期血圧、血清コレステロール、中性脂肪、 α リポ蛋白、血清アルブミン、血清尿酸のそれぞれの平均値を比べると、脳卒中発症者の年齢は 64.4 歳で非発症者より 4 歳多く、以下同様に収縮期血圧は 164 mmHg で 21 mmHg 高く、血清尿酸は 6.9 mg/dl で 1.1 mg/dl 高値を示し、いずれも 0.5% の危険率で有意の差があった。一方血清コレステロール、中性脂肪、 α リポ蛋白、血清アルブミンについては有意な差はみられなかった。

次に、脳卒中と血清尿酸の濃度との関係をみる

* 1979 年 6 月、第 11 回日本動脈硬化学会において発表

** 久留米大学医学部第 3 内科

*** 九州厚生年金病院

Fig. 1 血清尿酸値と脳卒中発症率 (/千/年)

と, Fig.1 のごとく血清尿酸値が 4.4 mg/dl 以下の者は, 千人に対して年平均 1.8 名の脳卒中発症を示したのに対して, 4.5 mg/dl から 7.4 mg/dl の者は同じく 13.4 名と 7.4 倍の発症率を, 7.5 mg/dl 以上の者は 19.4 名と実に 10.8 倍の発症率を示し, 血清尿酸の濃度の上昇に伴い, 脳卒中発症率が段階的に上昇することがわかった。

そこで, 脳卒中の Risk Factor として血清尿酸はいかなる位置を占めるかを見るために, 複数個の変量の中で最も判別率の高いものから順に取り出し, 次々に変量を加えて合計判別率を求める Stepwise Discriminant Analysis を先に述べた 11 変量を用いて行なった。

まず心電図異常 (Minnesota Code 4-1, 2, 3, 7-1, 2, 8-3) が単独で 66.6% の判別率を示した。次に収縮期血圧を加えると 71.6%, さらに血清尿酸を加えると 73.9% で, 以下 α リポ蛋白で 74.2%, 年齢で 74.5%, 血清アルブミンで 74.9%, あとはこれ以上判別率はあがらず飲酒, Body Mass Index, 中性脂肪, 喫煙, 血清コレステロールとつづき, 年齢までの上位 5 変量で約 75% を判別することがわかった。そこで, この上位 5 変量を用いて Linear Discriminant Analysis⁸⁾ を行なったところ, Table 1 に示すごとく心電図異常が最も大きな値

Table 1 Linear Discriminant Analysis
Fisherman N=314 (Stroke=30)

	Standardized Coefficient
ECG Abnormalities	0.7634**
Systolic Blood Pressure (mmHg)	0.6446*
Serum Uric Acid (mg/dl)	0.5983*
α -Lipoprotein Fraction (%)	0.2716
Age (Year)	0.2229

** : $p < 0.001$

* : $p < 0.005$

を示し, 次に収縮期血圧, 三番目が血清尿酸で, この三つが年齢を陵駕して有意な値を示した。

IV. 考 察

高尿酸血症は痛風の原因となるばかりでなく, 腎障害, 心筋障害, 血管障害などをひきおこすと言われており, また高血圧者には高頻度の高尿酸血症が見られると言われている。

今回の分析において, この漁村では血清尿酸が 7.5 mg/dl 以上の者が 18.5%, 8.5 mg/dl 以上の者が 8.6% と高尿酸血症の頻度が比較的高く, さらに田主丸の農村部に比べ高血圧者の頻度も有意に高い⁹⁾。これらのことから, この漁村では, 腎障害を中にはさんで, 高血圧, 高尿酸血症の悪循環がくり返されていることを考える必要がある。

V. 結 論

魚を多く摂り, 比較的高蛋白食の牛深の漁村部では, 高尿酸血症は心電図異常, 収縮期血圧と共に, 脳卒中の重要な Risk Factor であることがわかった。

文 献

- 1) Persky, V. W., Dyer, A. R., Idris-Soven, E., Stamler, J., Shekelle, R. B., Schoenberger, J. A., Berkson, D. M. and Lindberg, H. A.: Uric Acid: A risk factor for coronary heart disease? *Circulation*, **59**: 969-977 (1979).
- 2) Meyer, J. S., Kypros, G. P. and Gilroy, J.: Hyperuricemia, gout and cerebrovascular disease. *West Virginia Med. J.*, **60**: 150-153 (1964).
- 3) Kanell, W. B., Blaisdell, F. W., Gifford, R., Hass, W., McDowell, F., Meyer, J. S., Millikan, C. H., Rentz, L. E. and Seltser, R.: Risk factors in stroke due to cerebral infarction. *Stroke*, **2**: 423-428 (1971).
- 4) Kimura, N., Toshima, H., et al.: Population survey on cerebrovascular and cardiovascular disease. The ten years experience in the farming village of Tanushimaru and the fishing village of Ushibuka. *Jap Heart J.*, **13**: 118-127 (1972).
- 5) Kimura, N., Nakayama, Y. and Tashiro, H.: The 15 year follow-up population survey on cerebrovascular disease in rural Kyushu, Japan. *Jap. J. Med.*, **16**: 142-144 (1977).
- 6) Kimura, N.: Atherosclerosis in Japan. *Cardiologia Practica*, **13**: 200-211 (1962).
- 7) Keys, A., Blackburn, H. W., et al: Epidemiological studies related to coronary heart disease: Charac-

- teristics of men aged 40-59 in seven countries. Acta Med. Scand., **460**: Suppl. 231-249 (1966).
- 8) Truett, J., Cornfield, J. and Kannel, W.: A multivariate analysis of the risk of coronary heart disease

- in framingham. J. Chron., **20**: 511-524 (1967).
- 9) 中山裕熙: 脳卒中の疫学的研究の成果とそれに基づく教育の必要性. 公衆衛生 **42**: 84-89 (1978).

討 論

質問 竹林茂夫 (福岡大学病理)

1) 脳卒中のうち梗塞と出血の役割はどのぐらいでしたか。

2) 脳卒中と尿酸値の上昇が関係しているとのことですが、脳梗塞、高血圧性脳出血ともに同様に考えてよいでしょうか。

回答 高木 勝

今回の脳卒中30名の内訳は、脳梗塞22名、脳出血8名であるが、例数が少数であるため別々に分析は行なっていません。しかし、大部分のものは脳梗塞であり、やはりこれを反映していると考えます。

回答 戸嶋裕徳

脳出血および脳梗塞別にみた尿酸値の影響に關しましては、脳出血例が少ないので比較していません。いずれにしても、高尿酸血症が脳の血管を障害している可能性はありうると考えています。

質問 南部征喜 (国立循環器病センター)

uric acid 4.5 mg/dl となりますと、急に stroke による死亡が増えていますが、これは決して異常

値といわれるレベルではありませんが、このようなレベルにもこの地方の蛋白摂取が高いということが関与していると考えられますか。

回答 高木 勝

先に述べましたように、食餌性の因子を検討する意味で、24時間聴き取り法による食餌分析を3群間で検討しましたが尿酸値の高い群の方が蛋白摂取が多い傾向があるものの有意な差はなく、高蛋白食による積極的な影響は示唆されませんでした。しかし、軽度の異常群では、その影響を必ずしも否定できないと思います。

質問 山本 章 (国立循環器病センター)

高尿酸血をおこす原因として、サイアサイド系の薬物の使用があげられると思いますが、今回の調査の factor の一つとして考慮されましたか。

回答 高木 勝

サイアサイド剤使用の有無につきましては検討していません。フィールド調査ですので厳密な意味では不可能で、治療中のものが少ないところからみて、疫学的に無視してよいかもしれません。

Summary

Serum Uric Acid as a Specific Risk Factor for Stroke in a Fishing Village of Ushibuka

Masaru TAKAGI*, Yutaka INABA*, Hiromi TASHIRO*,
Yuhki NAKAYAMA** and Hironori TOSHIMA*

*The Third Department of Internal Medicine, Kurume University School of Medicine, Kurume, 830, Japan

**Department of Clinical Laboratory, Kyushu Koseinenkin Hospital, Kitakyushu, 806, Japan

Our previous epidemiological study in the farming village (Tanushimaru) proved the importance of hypertension and hypoalbuminemia as risk factors for stroke.

The purpose of this report is to identify the features of stroke in the fishing village (Ushibuka) where hypoalbuminemia is unusual due to high intake of fish protein.

Cohort of the fishing village was consisted of stroke free 314 males (aged 50–79) and age, systolic blood pressure, electrocardiogram, serum cholesterol, serum triglyceride, serum α -lipoprotein fraction, serum albumin, serum uric acid, drinking habits, smoking habits and body mass index of each individual were checked at the systematic re-examination in 1970. Statistical data were computed by multivariate analysis.

Thirty males had stroke during 8-year of following up period (1970–1978).

The mean value of age, systolic blood pressure and serum uric acid level were significantly higher in the stroke group compared with that in the non-stroke group, while serum cholesterol, trigly-

ceride, α -lipoprotein fraction and albumin level were not significant.

High level of serum uric acid was correlated with high incidence of stroke.

According to stepwise discriminant analysis using above mentioned 11 variables, electrocardiographic abnormalities (Minnesota Code 4–1, 2, 3 7–1, 2 8–3) could discriminate 66.6% of strokes and when systolic blood pressure, serum uric acid, serum α -lipoprotein fraction and age were added in order, resultant discriminant rates were 71.6%, 73.9%, 74.2% and 74.5% respectively.

Standardized coefficients of linear discriminant functions were significant only in the following variables of electrocardiographic abnormalities, systolic blood pressure and serum uric acid level.

As well as electrocardiographic abnormalities and systolic blood pressure, high level of serum uric acid was noted to be an important risk factor of stroke in the fishing village (Ushibuka) where high intake of fish protein is common.

Key words: Uric acid, Stroke, Epidemiological study, Multivariate analysis, Fisherman