血栓を識る（後編）：脳梗塞に関する最新の疫学

黒田淳哉*

黒田淳哉

Current epidemiology of ischemic stroke in Japan

Junya KURODA

要約：本邦においては高齢化社会の進行とともに脳卒中対策の重要性はますます高まっているが、近年とりわけ脳梗塞発症率・死亡率の低下が鈍化している。高血圧管理の改善が進んだ一方で、高齢化や生活習慣の欧米化による代謝性疾患の増加が問題となっている。本稿では、そのような現状を踏まえ、本邦における脳卒中・脳梗塞の時代的動向や現状を国際比較も交えて概説し、脳梗塞危険因子が発症や臨床経過に及ぼす影響について、久山町研究やFukuoka Stroke Registryの報告を中心に述べる。さらに、脳梗塞発症・再発予防において、中心的な治療法である抗血栓療法（抗血栓療法）の推移・現状についても概観する。本邦における脳梗塞疫学研究の成果が脳卒中医療の基盤となり得るエビデンスを構築することにより、脳卒中の予防・診療の改善につながるよう期待したい。

1996年
九州大学医学部医学科卒業、
同附属病院内科研修医
1998年
聖マリア病院脳血管内科
1999年
九州大学大学院医学系研究科
2003年
九州大学病院医員（第二内科）
2008年
米国ニュージャージー医科大学
博士研究員
2010年
白十字病院脳血管内科 医長
2011年
九州大学病院腎・高血圧・脳
血管内科 助教
2013年
九州大学大学院医学研究院
病態機能内科学 講師（併任）
現在に至る

Key words: ischemic stroke, epidemiology, risk factor, antithrombotic therapy, Fukuoka Stroke Registry (FSR)

1. はじめに

脳卒中は現在、日本における死因の第4位を占めるとともに、後遺症により日常生活を支障し生活の質を大きく損なうという点でも大変重要な疾患である。脳卒中の中で最も多い脳梗塞は、動脈硬化による頸部・頭蓋内動脈の狭窄・閉塞により、または心臓など他部位に形成された血栓が塞栓子となることで、局所脳血流が途絶えて脳組織が虚血壊死をきたすことにより発症する。本稿では、本邦における脳卒中、とりわけ脳梗塞の現状・動向とその危険因子について、また、脳梗塞における抗血栓療法の現状につき概説する。

2. 脳卒中および脳梗塞の頻度と死亡率、国際比較

かつて本邦では脳卒中が死因の第1位であったが、高血圧などの危険因子管理状態の改善や急性期治療・再発予防方策の向上により、経年的に、悪性新生物、心疾患、そして肺炎に追い抜かれ、現在は第4位と低下した（図1）¹⁾。2015年の脳卒中の死亡数は前年に比較して2,332人減少し、11万1,875人となっており、死亡総数の8.7%を占めている¹⁾。脳卒中死亡の内訳を見ると、脳内出血が1960年以降大きく低下した一方で、脳梗塞は1980年頃まで上昇した後は人口10万に対し50前後で推移してほぼ横ばいとなっている（図2）¹⁾。

続いて、本邦における脳卒中発症率の推移について、久山町研究の結果を紹介する。久山町は福岡市の東隣りに位置し、人口約8,000人の比較的小さな町である。住民の年齢・職業構成は50年以上にわたり現在に至るまで日本全国のそれとよく一致して

*責任者連絡先：
九州大学大学院医学研究院病態機能内科学
〒812-8582 福岡市東区馬出3-1-1
Tel: 092-642-5256, Fax: 092-642-5271
E-mail: j-kuro@intmed2.med.kyushu-u.ac.jp

図1 わが国の主要死因別にみた死亡率の推移(厚生労働省 平成27年人口動態統計月報年計(概数)の概況より)

おり、日本人の平均的な集団とみなすことができる。1961年、1974年、1983年、1993年、2002年に集団を設定し、追跡調査が行われている。この結果²⁾によれば、脳卒中全体の年齢調整発症率(対1,000人年)は、男性では1961年集団の14.3から1974年集団の7.0に急激に低下したが、その後の低下はゆるやかになり、近年はほぼ横ばいとなっている。女性では1961年集団の7.2から1974年集団の4.1に低下したが、その後の低下は鈍化している。脳卒中のうち、脳梗塞について見てみると、男性では1961年集団の9.5から1974年集団の5.6と大きく低下したが1993年集団から2003年集団にかけては横ばいからやや増加に転じている。女性では1961年集団の5.3から1974年集団の2.9へと大きく低下したが、その後の低下は鈍化が見られる(図3)²⁾。

次に、脳卒中発症率の国際比較を行う。1990年～2012年の間に行われた119の疫学調査のメタ解析であるGlobal Burden of Disease Study 2010³⁾によれば、日本の2010年の年齢調整脳卒中発症率(対1,000人年)は1.92であり、発症率の高い東欧諸国と比較すると半分程度となっているが、西欧諸国と比較すると1.5～2倍程度高い状態である(図4)³⁾。脳卒中死亡率に関しては、経済協力開発機構(OECD)が発表しているOECD Health Statistics 2015⁴⁾によれば、

図2 脳血管疾患の死亡率(人口10万対)の推移(厚生労働省 2014年人口動態統計より)

2013年の日本における人口10万あたりの脳卒中死亡率は54であり、OECD34カ国中15位であった。一方で、日本における虚血性心疾患死亡率はOECD34カ国で最低であった。

以上より、本邦における脳卒中発症率・死亡率は以前と比べると低下しているが、近年低下の程度が鈍化しており、加えて西欧や米国に比べると未だに高く、さらなる脳卒中予防対策が必要であると考えられる。

図3 脳卒中病型別の年齢調整発症率の時代的推移(久山町5集団, 40歳以上, 各7年追跡)(文献2より作成)

図4 年齢調整脳卒中発症率の国際比較(文献3より引用)(10万人年あたり)

3. 脳梗塞病型別の頻度と時代的推移・再発率

脳梗塞は、血管閉塞のメカニズムにより、ラクナ梗塞、アテローム血栓症、心原性脳塞栓症(以上3大病型)と「分類不能」に分類できる。久山町研究では、1961年、1974年、1988年の40歳以上の健診受診者を追跡した成績で脳梗塞病型別割合の経時的变化が検討されている。1961年集団では脳梗塞の6割以上をラクナ梗塞が占めていたが経時的にその割合は低下し、1988年集団では半数以下となった。一方で、アテローム血栓性と心原性脳塞栓症の割合はそれぞれ全体の4分の1程度と増加している(図5)⁵⁾。

続いて、本邦における最近の脳梗塞病型別割合を

福岡脳卒中データベース(Fukuoka Stroke Registry: FSR)⁶⁾のデータを用いて検討したい。FSRは、九州大学病院腎・高血圧・脳血管内科、国立病院機構九州医療センター脳血管・神経内科、国立病院機構福岡東医療センター脳神経内科、福岡赤十字病院脳神経内科、製鉄記念八幡病院脳血管・神経内科、九州労災病院脳血管内科、聖マリア病院脳血管内科の計7病院が参加する、発症7日以内の脳卒中患者全例を対象として登録する臨床疫学研究である。2007年6月開始時点から2016年9月発症の脳梗塞患者11,190例では、アテローム血栓性が16.9%、ラクナ梗塞が18.7%、心原性脳塞栓症が21.9%を占める。経時的に心原性脳塞栓症の割合が増加する傾向にあ

図5 脳梗塞病型別頻度の時代的推移(久山町3集団, 40歳以上, 各13年追跡)(文献5より作成)

り, 現時点では脳梗塞の中で最多の病型となっている。入院時 National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS), 退院時 modified Rankin Scale を3大病型別にみるといずれも心原性脳塞栓症で最も高く, ラクナ梗塞で最も低値であった。このことから, とくに心原性脳塞栓症は3大病型の中でも入院時に最も重症で, 退院時機能転帰も最も不良である病型と言える。

次に, 脳梗塞病型別にみた再発率について検討する。久山町研究では長期間の追跡が可能であるという強みを生かして, 10年間の累積再発率が調査された。再発率は脳梗塞病型で異なり, 心原性脳塞栓症では75.2%, アテローム血栓性で46.8%, ラクナ梗塞で46.9%であった(図6)⁷⁾。FSR前向き登録症例において2011年4月~2016年9月発症の脳梗塞患者を対象に5年間追跡した再発・死亡率は, 心原性脳塞栓症で46.2%, アテローム血栓性で38.1%, ラクナ梗塞で20.6%となっている。

4. 脳梗塞危険因子の疫学

本邦における生活環境は, 戦後から現在に至るまで大きく変化した。経済発展に伴い, 食生活の欧米化や運動量の顕著な減少が起こり, その結果, 糖尿病, 脂質異常症, 肥満など代謝性疾患の増加をもたらしている。これらはすべて脳梗塞の危険因子であ

り, 脳梗塞の発症を促進していると考えられる。また, それらの因子は脳梗塞発症後の経過にも影響を及ぼす可能性が指摘されている。前に述べた久山町5集団における心血管危険因子の推移の要点を表1に示す²⁾。本項では, 代表的な危険因子として, 高血圧, 糖代謝異常, 脂質異常症, 心房細動に関する経時的推移, 現状, および脳梗塞臨床経過に及ぼす影響について, 久山町研究, FSRの研究を中心に述べる。

1) 高血圧

高血圧は, 脳卒中の最大の危険因子である。久山町における高血圧(血圧140/90 mmHg以上または降圧薬服用)の頻度を各集団で比較すると, 男性では1961年集団の38.4%から2002年集団の41.3%まであまり変化なく, 女性では1961年集団の35.9%から30.8%へとわずかに減少傾向を示した(表1)²⁾。降圧薬服用者の頻度は1961年集団では男女とも2%程度であったが, 2002年には10%台後半へと増加した。そのためと思われるが, 高血圧者の血圧は, 男性では161/91 mmHgから148/89 mmHgへ, 女性では163/88 mmHgから149/86 mmHgへととくに収縮期血圧が大きく低下した。すなわち, わが国においては1960年代~2000年代にかけて高血圧者の頻度にあまり変化はなかったが, 降圧薬内服者の頻度が増加したため, 高血圧者の血圧が大きく低下したと推測される。このことが脳卒中の発症率低下, と

図6 脳梗塞病型別に見た10年間の累積再発率(文献7より引用)

表1 心血管危険因子の有病率・平均値の時代的推移(久山町5集団, 40歳以上, 年齢調整)(文献2より改変引用)

	1961年	1974年	1983年	1993年	2002年	傾向性P
男性						
対象者数(人)	705	855	1,048	747	1,305	
高血圧(%)	38.4	43.1	47.7	43.7	41.3	0.71
降圧薬服用(%)	2.0	8.4	10.9	14.7	17.5	<0.001
高血圧者の収縮期血圧(mmHg)	161	157	152	152	148	<0.001
高血圧者の拡張期血圧(mmHg)	91	90	92	88	89	0.01
糖代謝異常(%)	11.6	14.1	14.3	29.9	54.0	<0.001
高コレステロール血症(%)	2.8	12.2	23.0	25.2	22.2	<0.001
肥満(%)	7.0	11.6	20.2	26.7	29.2	<0.001
女性						
対象者数(人)	913	1,183	1,411	1,236	1,803	
高血圧(%)	35.9	40.1	41.2	34.6	30.8	<0.001
降圧薬服用(%)	2.1	7.4	11.5	15.2	16.2	<0.001
高血圧者の収縮期血圧(mmHg)	163	161	155	155	149	<0.001
高血圧者の拡張期血圧(mmHg)	88	87	87	84	86	<0.001
糖代謝異常(%)	4.8	7.9	7.0	21.0	35.1	<0.001
高コレステロール血症(%)	6.6	19.9	33.5	35.7	35.3	<0.001
肥満(%)	12.9	21.5	23.5	26.2	23.8	<0.001

くに脳出血やラクナ梗塞の減少に関連していると考えられる。しかし、2002年集団でも高血圧者の収縮期血圧(平均)は140 mmHg以上であり、未だに降圧が不十分と言わざるを得ない。

血圧レベルと心血管疾患発症の関連を明らかにするため、久山町1988年集団を19年間追跡した研究⁸⁾によれば、心血管疾患の累積発症率は血圧レベルの上昇に伴い増加し、正常血圧(120/80 mmHg未満)

に比較して、高血圧前症の下位レベルにおいてさえも有意に上昇しており(図7)⁸⁾、多変量解析で他の因子を調整しても有意にハザード比の上昇を認めており、とくに脳卒中でその傾向が強かった。正常血圧よりも少し高い程度の高血圧前症でもリスクの上昇が認められ、脳梗塞を含む心血管疾患の予防には厳格な降圧が必要であると考えられる。

また、血圧に関しては脳梗塞発症後の病態・機能

図7 血圧カテゴリ(JNC-7)別に見た心血管疾患の性年齢調整累積発症率(40歳以上, 1988–2007年, n=2,634)(文献8より引用)

予後にも影響するという報告がある。脳梗塞発症後の血圧レベルと症状改善、症状増悪、機能予後不良との関連をFSRのデータを用いて調べた研究⁹⁾では、発症48時間の血圧高値が症状改善不良、症状増悪、機能予後不良と関連していると報告している。さらにFSRを用いた研究では、亜急性期(発症4–10日)における日ごとの血圧の変動が大きいと機能予後不良に結びつくことが報告されている¹⁰⁾。急性期～亜急性期の血圧レベルや血圧変動に介入することで、症状や機能転帰の改善に得られるかは不明であり、今後の課題である。

2) 糖代謝異常

久山町における糖尿病・境界型糖尿病を含む糖代謝異常の有病率は、男性では1961年集団では11.6%であったが、2002年集団では54.0%へ、女性でも4.8%から35.1%へと大幅に増加した(表1)²⁾。すなわち、本邦では現在40歳以上の男性の半数以上、女性の3分の1以上が糖代謝異常であるという憂慮すべき事態となっている。

耐糖能レベル、HbA1cレベルと脳梗塞を含む心血管疾患発症との関連について、久山町研究の報告を紹介する。1988年の健診で75g経口ブドウ糖負荷試験を施行した40–79歳の住民2,427人を5年間追

跡したところ、耐糖能レベル低下に伴い心血管疾患(脳梗塞+虚血性心疾患)のリスクは高くなり、耐糖能正常群を1とした多変量調整後のハザード比は、耐糖能異常群で1.7、糖尿病群で2.6となった(耐糖能レベルは1985年のWHO基準)¹¹⁾。2002年に健診を受診した40–79歳の住民2,851人を7年間追跡したところ、HbA1cレベルで4群に分類し、それに糖尿病治療薬使用者を加えた5群において、HbA1c 5.5%の群から脳梗塞発症リスクが有意に増大していた(図8)¹²⁾。以上より、糖尿病は脳梗塞を含む心血管病のリスクであるが、糖尿病に至らない糖代謝異常であっても発症リスクが増大し、脳梗塞の発症リスクは比較的低いHbA1cレベルから上昇することが示唆される。

しかしながら、UKPDSをはじめとした多くの研究で厳格な血糖管理を行っても脳卒中の発症予防効果は示されていない。一方で、脳梗塞症例の急性期病態と発症前の血糖コントロール状態との関連は不明であった。FSR登録患者において、平成22年8月までに登録された発症24時間以内の初発脳梗塞症例3,627例を対象に、発症前の血糖管理が臨床経過に及ぼす影響について報告されている。それによれば、HbA1cレベルが高いほど入院中の症状改善が

図8 HbA1c レベル別にみた脳梗塞発症のハザード比(文献12より作成)
(40-79 歳, 2002-2009 年, n=2,851, 多変量調整)
調整因子: 性・年齢・高血圧・総コレステロール・HDL コレステロール・
body mass index・心電図異常・喫煙・飲酒・運動習慣

少なく、症状増悪が多く、機能転帰不良例が多いことが示された¹³⁾。すなわち、発症前の血糖高値は脳梗塞を発症した際には、急性期病態に悪影響を及ぼし、最終的に機能転帰不良につながる可能性が示唆された。

3) 脂質異常症

久山町における高コレステロール血症(総コレステロール ≥ 220 mg/dL)の頻度は、男性では1961年集団の2.8%から1993年の25.2%に増加し、その後やや減少に転じている。女性も同様の傾向がみられた(表1)。

高LDL-コレステロール(LDL-C)血症は虚血性心疾患の確立した危険因子であるが、従来より脳卒中発症との関連は報告により一致していなかった。1983年に久山町健診を受診した40歳以上の住民2,351人を19年間追跡した結果、LDL-Cレベルと脳梗塞発症には有意な関連がみられなかったが、脳梗塞病型別にみると、アテローム血栓性脳梗塞発症のハザード比はLDL-C ≤ 103 mg/dLの群を対照とした時、LDL-C ≥ 151 mg/dLの群において2.84と有意に上昇していた。ラクナ梗塞発症については有意ではないが同様の傾向がみられた。一方で、LDL-Cと心原性脳塞栓症の間には負の関連を認めた¹⁴⁾。したがって、LDL-C高値は非心原性脳梗塞のリスク因子と

いえよう。また、最近、LDL-Cのみでなく、動脈硬化惹起性リポ蛋白の総合指標として、non-HDLコレステロールが注目されているが、LDL-Cの代わりにnon-HDLコレステロールを使用しても同様の結果であった¹⁵⁾。

脂質異常症の治療薬として、スタチンが広く普及している。FSRの脳梗塞登録患者のデータを用いて調べた研究では、脳梗塞発症前にスタチンが投与されていた患者では、入院時に軽症(NIHSS ≤ 4)と有意に関連していることが示された¹⁶⁾。また、FSR登録脳梗塞患者を2年間追跡した研究では、スタチン服用群は非服用群に比べて脳卒中再発および死亡が有意に抑制されたと報告されている¹⁷⁾。このことから、スタチンの内服は急性期脳梗塞病態に影響を与えることが示唆された。また、スタチンの投与は、海外の承認用量よりも少ない本邦で実際に使用される用量においても脳卒中再発・死亡抑制効果があると考えられた。

4) 心房細動

久山町研究における心房細動の時代的推移を見てみよう。1961年集団、1974年集団、1988年集団、2002年集団において、40歳以上における心房細動の年齢調整有病率は、それぞれ男性で、0.7%、1.6%、1.6%、1.1%であり、女性では、0.5%、0.4%、0.9%、

0.6%であった。どの集団においても男性の有病率が女性よりも高かったが、男女とも有病率の経時的变化は明らかでなかった⁵⁾。2003年に健康診断を受診した40歳以上の日本人を対象にして、日本循環器病学会が行った疫学調査¹⁸⁾では、心房細動の頻度は加齢とともに増加し、80歳以上の有病率は男性4.4%、女性2.2%であったが、通院治療中や発作性心房細動の患者は見逃されている可能性があり、実際にはさらに高い可能性があると考えられる。この報告によれば、本邦においては急速な高齢化により心房細動患者は今後さらに増加が見込まれ、2020年には97.4万人、2030年には104.9万人にも達すると推定されている¹⁸⁾。

心房細動の発症率に関しては、新潟県成人病予防協会が1996年～1998年の健診を受診した20歳以上の男女28,449人を4.5年追跡した報告¹⁹⁾によれば、年齢調整後心房細動発症率は男性で1,000人年あたり3.28であり、女性の1.39に比べ約2.4倍であった。年齢別では、40歳台、50歳台、60歳台、70歳台、80歳以上における心房細動発症率は男性でそれぞれ0.59, 2.38, 3.82, 7.11, 6.63、女性で0.06, 0.48, 1.82, 3.24, 5.59であり、どの年代においても男性で高く、加齢とともに上昇した¹⁹⁾。

久山町研究では、脳梗塞発症に心房細動が及ぼす影響について、脳梗塞病型別に報告している²⁰⁾。久山町における1961年集団を32年間追跡し、他の危険因子を多変量調整した結果、心房細動は脳梗塞全体の発症リスクを男性では3.7倍、女性で2.8倍有意に増加させたが、心原性脳塞栓症発症に対する心房細動の相対危険は男性で17.8、女性で5.9と著明に上昇していた。一方で、ラクナ梗塞やアテローム血栓性脳梗塞の発症は心房細動との間に関連を認めなかった。

5) 環境因子(黄砂、浮遊粒子状物質)

近年、中国大陸からの黄砂や微小粒子状物質の飛来が大規模化し、とくに健康問題との関連が注目されている。1999年～2010年にかけてFSRに登録された発症7日以内の脳梗塞患者6,352名を対象として、黄砂暴露と脳梗塞発症との関連を調べたところ、脳梗塞全体の発症との関連は認められなかったが、発症3日前から発症当日までの黄砂暴露は、アテローム血栓性脳梗塞発症を有意に増加させ、とく

に飲酒または喫煙習慣を持つ群ではこれらの習慣がない群に対して、アテローム血栓性脳梗塞発症が有意に高かったと報告されている²¹⁾。また、浮遊粒子状物質や粒子径2.5 μmの微小粒子状物質(PM_{2.5})に関しても解析が行われており、発症前1日以内の暴露が脳梗塞発症に関連していたと報告されている²²⁾。

5. 脳梗塞における抗血栓療法

脳梗塞の発症・再発予防においては、抗血栓療法が中心的な治療法となる。一方で、抗血栓薬は出血性合併症をきたすことがあるため、その使用に際しては、安全性と有効性のバランスを考える必要があるところがやや他の薬剤と異なる特徴である。

FSR登録患者において、ラクナ梗塞発症後の退院時抗血小板薬は、2008年にはアスピリン単剤が約4割を占めていたが、2015年には1割程度と激減している。一方で、クロピドグレル単剤とシロスタゾール単剤の割合は経年的に増加し、2015年にはいずれも4割弱を占めている。アテローム血栓性脳梗塞発症後の退院時抗血小板薬は、2008年にはクロピドグレル単剤が約4割、アスピリン単剤が約2割、多剤併用は15%程度であったが、2015年にはアスピリン単剤が1割以下となり、クロピドグレル単剤の割合はあまり変化なく、一方で多剤併用が4割を超えるまでに増加した。このような年代における抗血小板薬選択の変化は、アスピリンの頭蓋内出血増加、クロピドグレルのハイリスク症例に対する有用性、シロスタゾールのアスピリンに比較した脳出血の少なさが強調・周知された影響も考えられる。また、脳梗塞急性期から亜急性期にかけての2剤併用療法の有効性を示唆する報告がなされたことも、とくにハイリスク症例において多剤併用が増加した一因になっているものと思われる。

京都市伏見区における心房細動の登録研究であるFushimi AF Registryのデータによれば、CHADS₂スコアが3～6点の高リスク症例においても、ワルファリンの投与率は6割以下であったと報告されている²³⁾。また、FSRのデータでは、2007年6月～2013年5月に登録された非弁膜症性心房細動(NVAF)を合併した脳梗塞患者のうち、発症前に心房細動の診断を受けていたのは54%にすぎず、抗凝固療法を

図9 入院時 PT-INR と入院時神経学的重症および退院時転帰不良との関連(文献 25 より作成)
調整因子：性・年齢・脳梗塞既往・高血圧・糖尿病・脂質異常症・弁膜症・eGFR・抗血小板療法・
発症前 modified Rankin Scale

受けていたのはそのうちの 59%にとどまっていた²⁴⁾。2011 年 4 月～2016 年 9 月発症の NVAf 合併脳梗塞症例では、何らかの抗凝固療法を受けていた患者の割合は全体の 35%にとどまり、残りの 65%が全く抗凝固療法を受けていなかった。心房細動のうち、とくに発作性心房細動は通常の外来診察では診断が難しい場合もあるが、今後は脳梗塞を起こす前に心房細動の診断率を上げる取り組みも必要と考えられる。また、心房細動を有し適応がある患者には、適切に抗凝固療法を行うことが重要であると思われる。

さらに、同じく FSR の報告では、ワルファリンを投与されていた患者においても、発症時 PT-INR が 2 以上であったのが 7%、1.5 以上でも 32%にとどまっております²⁵⁾。大半の患者はワルファリンの抗凝固効果が不十分であったことが示唆され、抗凝固療法がなされていても投与量(効果)が不十分であるという問題も存在すると考えられた。また、ワルファリンによる抗凝固療法の強度は、脳梗塞の重症度に影響することも報告されており、PT-INR $\geq$ 2 であれば、入院時の神経学的重症度ならびに退院時転帰は有意に良好であった(図 9)²⁵⁾。

次に NVAf 合併脳梗塞患者の二次予防について見てみよう。FSR 登録例において、ダビガトラン発売後の NVAf を有する NVAf 合併脳梗塞症例の退

院時抗凝固療法における直接作用型経口抗凝固薬(DOAC)の投与割合は経時的に増加を認め、2014 年 10 月～2016 年 9 月発症例では、ワルファリンが約 3 割、DOAC が約 7 割を占めている。若年者、体重高値、腎機能良好、退院時機能転帰良好例、自宅退院例で DOAC 投与割合が高く、とくにダビガトランではその傾向が顕著であった。また、退院後 1 年間の脳卒中発症率は各薬剤間で差がみられなかった。

6. おわりに～脳梗塞疫学研究の将来展望

本邦においては、未だどの国も経験したことのないほどの超高齢化社会を迎え、さらに今後も高齢化が進行すると推定されている。そのような中において、寝たきりの最も大きな原因である脳卒中、とりわけ頻度が多い脳梗塞に対する対策はますますその重要性を増していくことは間違いない。また、高齢化とともに脳梗塞発症に大きく関わっているのが、本邦における生活習慣の変化であると考えられる。

私どもの願いは、高齢化社会の中においても脳梗塞などの心血管病を予防し、元気に健康に長寿を全うできる社会にすることである。久山町研究のように、日本全体のサンプルとなり得る地域高齢者の現状を把握して、それを予防に結びつけていくことは、

わが国における疾病対策上も大変意義深いことである。本稿でも述べたが、糖代謝異常や脂質異常症、ひいてはメタボリックシンドロームなどの代謝性疾患が急増しており、脳梗塞を含む心血管疾患の大きなリスクとなっており、その対策が急務である。また、本邦では脳卒中予防が叫ばれているが、脳卒中診療の拠り所となるエビデンスの多くは欧米の研究に由来しており、日本人における脳卒中診療のエビデンスは不足しているのが現状である。そのような中、脳卒中に関する臨床研究システムの一つとして、本稿でも紹介したFSRが行われている。脳梗塞は多因子疾患であるため、生活習慣のみならず遺伝性因子の解明を目指して、ゲノム疫学にも取り組んでいる。さらに、脳梗塞の診断から治療、予後予測に至る様々な段階で有用なバイオマーカーの検索も進めている。このような多方面からの臨床疫学研究が実を結び、本邦における脳卒中医療の基盤となり得るエビデンスを構築して、脳卒中の予防・診療の改善に成果が得られることを大いに期待したい。

著者の利益相反(COI)の開示：

本論文発表内容に関連して開示すべき企業との利益相反なし

文献

- 厚生労働統計協会編：国民衛生の動向 2016/2017. 厚生労働省 63(9) 増刊. 2016.
- Hata J, Ninomiya T, Hirakawa Y, Nagata M, Mukai N, Gotoh S, Fukuhara M, Ikeda F, Shikata K, Yoshida D, Yonemoto K, Kamouchi M, Kitazono T, Kiyohara Y: Secular trends in cardiovascular disease and its risk factors in Japanese: half-century data from the Hisayama Study (1961-2009). *Circulation* **128**: 1198-1205, 2013.
- Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, Mensah GA, Connor M, Bennett DA, Moran AE, Sacco RL, Anderson L, Truelsen T, O'Donnell M, Venketasubramanian N, Barker-Collo S, Lawes CM, Wang W, Shinohara Y, Witt E, Ezzati M, Naghavi M, Murray C: Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study 2010 (GBD 2010) and the GBD Stroke Experts Group: Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* **383**: 245-254, 2014.
- OECD Health Statistics 2015. http://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/data/oecd-health-statistics_health-data-en (2017.2.12).
- Kubo M, Hata J, Doi Y, Tanizaki Y, Iida M, Kiyohara Y: Secular trends in the incidence of and risk factors for ischemic stroke and its subtypes in Japanese population. *Circulation* **118**: 2672-2678, 2008.
- 北園孝成, 吾郷哲朗, 鴨打正浩：脳卒中データベース研究：Fukuoka Stroke Registry. *脳卒中* **36**: 85-89, 2014.
- Hata J, Tanizaki Y, Kiyohara Y, Kato I, Kubo M, Tanaka K, Okubo K, Nakamura H, Oishi Y, Ibayashi S, Iida M: Ten year recurrence after first ever stroke in a Japanese community: the Hisayama study. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* **76**: 368-372, 2005.
- Fukuhara M, Arima H, Ninomiya T, Hata J, Yonemoto K, Doi Y, Hirakawa Y, Matsumura K, Kitazono T, Kiyohara Y: Impact of lower range of prehypertension on cardiovascular events in a general population: the Hisayama Study. *J Hypertens* **30**: 893-900, 2012.
- Ishitsuka K, Kamouchi M, Hata J, Fukuda K, Matsuo R, Kuroda J, Ago T, Kuwashiro T, Sugimori H, Nakane H, Kitazono T; FSR Investigators: High blood pressure after acute ischemic stroke is associated with poor clinical outcomes: Fukuoka Stroke Registry. *Hypertension* **63**: 54-60, 2014.
- Fukuda K, Kai H, Kamouchi M, Hata J, Ago T, Nakane H, Imaizumi T, Kitazono T; FSR Investigators; steering committee of the Fukuoka Stroke Registry included: Day-by-Day Blood Pressure Variability and Functional Outcome After Acute Ischemic Stroke: Fukuoka Stroke Registry. *Stroke* **46**: 1832-1839, 2015.
- Fujishima M, Kiyohara Y, Kato I, Ohmura T, Iwamoto H, Nakayama K, Ohmori S, Yoshitake T: Diabetes and cardiovascular disease in a prospective population survey in Japan: The Hisayama Study. *Diabetes* **45**: S14-S16, 1996.
- Ikeda F, Doi Y, Ninomiya T, Hirakawa Y, Mukai N, Hata J, Shikata K, Yoshida D, Matsumoto T, Kitazono T, Kiyohara Y: Haemoglobin A1c even within non-diabetic level is a predictor of cardiovascular disease in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Cardiovasc Diabetol* **12**: 164, 2013.
- Kamouchi M, Matsuki T, Hata J, Kuwashiro T, Ago T, Sambongi Y, Fukushima Y, Sugimori H, Kitazono T; FSR Investigators: Prestroke glycemic control is associated with the functional outcome in acute ischemic stroke: the Fukuoka Stroke Registry. *Stroke* **42**: 2788-2794, 2011.
- Imamura T, Doi Y, Arima H, Yonemoto K, Hata J, Kubo M, Tanizaki Y, Ibayashi S, Iida M, Kiyohara Y: LDL cholesterol and the development of stroke subtypes and coronary heart disease in a general Japanese population: the Hisayama study. *Stroke* **40**: 382-388, 2009.
- Imamura T, Doi Y, Ninomiya T, Hata J, Nagata M, Ikeda F, Mukai N, Hirakawa Y, Yoshida D, Fukuhara M, Kitazono T, Kiyohara Y: Non-high-density lipoprotein cholesterol and the development of coronary heart disease and stroke subtypes in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Atherosclerosis* **233**: 343-348, 2014.
- Ishikawa H, Wakisaka Y, Matsuo R, Makihara N, Hata J, Kuroda J, Ago T, Kitayama J, Nakane H, Kamouchi M, Kitazono T; Fukuoka Stroke Registry Investigators: Influence of Statin Pretreatment on Initial Neurological Severity and Short-Term Functional Outcome in Acute Ischemic Stroke Patients: The Fukuoka Stroke Registry. *Cerebrovasc Dis* **42**: 395-403, 2016.

- 17) Makihara N, Kamouchi M, Hata J, Matsuo R, Ago T, Kuroda J, Kuwashiro T, Sugimori H, Kitazono T; Fukuoka Stroke Registry Investigators: Statins and the risks of stroke recurrence and death after ischemic stroke: the Fukuoka Stroke Registry. *Atherosclerosis* **231**: 211–215, 2013.
- 18) Inoue H, Fujiki A, Origasa H, Ogawa S, Okumura K, Kubota I, Aizawa Y, Yamashita T, Atarashi H, Horie M, Ohe T, Doi Y, Shimizu A, Chishaki A, Saikawa T, Yano K, Kitabatake A, Mitamura H, Kodama I, Kamakura S: Prevalence of atrial fibrillation in the general population of Japan: an analysis based on periodic health examination. *Int J Cardiol* **137**: 102–107, 2009.
- 19) Watanabe H, Tanabe N, Yagihara N, Watanabe T, Aizawa Y, Kodama M: Association between lipid profile and risk of atrial fibrillation. *Circ J* **75**: 2767–2774, 2011.
- 20) Tanizaki Y, Kiyohara Y, Kato I, Iwamoto H, Nakayama K, Shinohara N, Arima H, Tanaka K, Ibayashi S, Fujishima M: Incidence and risk factors for subtypes of cerebral infarction in a general population: the Hisayama study. *Stroke* **31**: 2616–2622, 2000.
- 21) Kamouchi M, Ueda K, Ago T, Nitta H, Kitazono T; Fukuoka Stroke Registry Investigators: Relationship between asian dust and ischemic stroke: a time-stratified case-crossover study. *Stroke* **43**: 3085–3087, 2012.
- 22) Matsuo R, Michikawa T, Ueda K, Ago T, Nitta H, Kitazono T, Kamouchi M; Fukuoka Stroke Registry Investigators: Short-Term Exposure to Fine Particulate Matter and Risk of Ischemic Stroke. *Stroke* **47**: 3032–3034, 2016.
- 23) Akao M, Chun YH, Wada H, Esato M, Hashimoto T, Abe M, Hasegawa K, Tsuji H, Furuke K; Fushimi AF Registry Investigators: Current status of clinical background of patients with atrial fibrillation in a community-based survey: the Fushimi AF Registry. *J Cardiol* **61**: 260–266, 2013.
- 24) Nakamura A, Kuroda J, Ago T, Hata J, Matsuo R, Arakawa S, Kuwashiro T, Yasaka M, Okada Y, Kitazono T, Kamouchi M; Fukuoka Stroke Registry Investigators: Causes of Ischemic Stroke in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation. *Cerebrovasc Dis* **42**: 196–204, 2016.
- 25) Nakamura A, Ago T, Kamouchi M, Hata J, Matsuo R, Kuroda J, Kuwashiro T, Sugimori H, Kitazono T; Fukuoka Stroke Registry Investigators: Intensity of anticoagulation and clinical outcomes in acute cardioembolic stroke: the Fukuoka Stroke Registry. *Stroke* **44**: 3239–3242, 2013.