

令和4年度 厚生労働科学研究費補助金
循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業

「生涯にわたる循環器疾患の個人リスクおよび集団リスクの評価ツールの開発及び臨床応用のための研究 (20FA1002)」 分担研究報告書

11-1. 秋田・大阪コホート研究

分担研究者 木山昌彦 大阪がん循環器病予防センター副所長
研究協力者 高田碧 大阪がん循環器病予防センター医員
研究協力者 李嘉琦 大阪大学大学院医学系研究科特任研究員

研究要旨

2008年に公表した秋田・大阪コホート研究では、1963年（都市部は1964年）から2003年までの日本の農村部（秋田県I町）と都市部（大阪府Y市M地区）における虚血性心疾患と全脳卒中の発症率の経年変化を報告した。本研究はその続報として、1963年から2018年までの農村部と都市部における脳卒中の病型別発症率を報告した。

研究対象者は、秋田県I町と大阪府Y市M地区の40歳以上の全住民である。脳卒中の発症および死亡情報は、1963年から2018年にかけて、死亡証明書、国民健康保険の申請、地域の医師、保健師などからの報告、各世帯に郵送される質問票、および毎年実施される循環器健診により収集した。病型別脳卒中は臨床診断基準とCT・MRI普及以後の画像所見により、脳内出血、くも膜下出血と脳梗塞に分類した。脳梗塞は画像所見によりラクナ梗塞、アテローム血栓型脳梗塞、脳塞栓症と分類不明脳梗塞に分類した。調査時期は7つに分けた：1963/1964-1971(都市部人口:3242人、男性の割合：47.3%；農村部人口:2311人、男性の割合：46.0%)、1972-1979、1980-1987、1988-1995、1996-2003、2004-2011と2012-2018(13,307人、46.7%；3586人、44.8%)。7つの調査期間における男女別・地域別の病型別脳卒中の年齢標準化発症率を計算した。さらに、都市部に対する農村部の全脳卒中の発症率の比を計算した。

都市部における全脳卒中の年齢標準化発症率（人口千対）は、男性で6.60から1.15まで、女性で3.28から0.59まで減少した。農村部においては、男性で11.51から1.98まで、女性で6.46から1.31まで減少した。脳内出血、くも膜下出血、脳梗塞とラクナ脳梗塞の発症率も同様の減少が見られた。2012年から2018年にかけて、都市部と比べ、農村部の全脳卒中の発症率の比(95%信頼区間)は、男性で1.72(1.08-2.75)、女性で2.23(1.23-4.03)であった。

本研究により、日本での脳卒中発症率は、過去半世紀にわたって農村部と都市部の両方が減少し続けてきたが、地域の格差が依然として存在する。

A. 研究目的

秋田・大阪コホート研究は、1963年に大阪府立成人病センター集団検診第1部（後の大阪府立健康科学センター、現大阪がん循環器病予防センター循環

器病予防部門）が開始し、2022年で60年を迎えた現在も継続中の循環器疾患等生活習慣病の疫学研究である。現在は大阪がん循環器病予防センター、大阪大学、筑波大学、愛媛大学等の研究機

関が協働で、精度管理された各種検査、生活習慣に関する調査、循環器疾患等生活習慣病などの発症調査を継続して行い、質の高いデータに基づく疫学研究を実施している。

今年度は、秋田、大阪それぞれで6月、1月に調査を実施し、それぞれ1248名、924名での実施となった。

これまで我々は、秋田県 I 町と大阪府 Y 市 M 地区における虚血性心疾患と全脳卒中の発症率の経年変化を地域集団と入院患者別に報告した¹⁻⁴。日本人の地域住民を対象とした縦断研究において虚血性心疾患発症が増加していることを示した初めての報告であった。生活習慣の欧米化が特に進んでいると考えられる都市部の男性における長期的な虚血性心疾患発症率は、1980代から2000年代にかけて有意に増加していた。一方、都市部の女性および農村部の男女では、発症率の増加は認めなかった²。

今年度は、続報として、1963年から2018年までの日本の農村部と都市部における脳卒中の病型別発症率を報告した。さらに、農村部と都市部の格差を検討した。

B. 研究方法

1. 研究対象者

対象集団は、秋田県 I 町と大阪府 Y 市 M 地区の40歳以上の全住民である。それらの地域では脳卒中予防を中心とした循環器疾患対策を1963年より継続して実施している。

2. 脳卒中発症調査

脳卒中の発生調査は、死亡証明書、国民健康保険の申請、地域の医師、保健師などからの報告、各世帯に郵送される質問票、および毎年実施される循環器健診等の情報源より、脳卒中発症が疑われる者全例に対し、本人または

家族、あるいは、いずれも不在の場合は、受療した医療機関の主治医より、発症時の状況についての聞き取り調査を実施した¹⁻⁴。発生時の症状に基づき、文部省研究班にて定められた診断基準⁵により、脳卒中発生の有無を判定し、脳卒中確定者について、脳内出血、くも膜下出血、脳梗塞及び分類不能の脳卒中に病型分類した。CT・MRI普及以後の画像所見も用いた。脳梗塞は画像所見によりラクナ梗塞、アテローム血栓型脳梗塞、脳塞栓症と分類不明脳梗塞に病型分類した。一過性脳虚血発作は含まれなかった。脳卒中の判定は、医師の協議により決定した。このうち1人は、全期間を通じて協議に参加しており、判定医の交代に伴い小さな誤分類を防ぐことができた。

3. 統計解析

本研究では、脳卒中の初発例を対象として、1963/1964-1971(都市部人口:3242人、男性の割合:47.3%;農村部人口:2311人、男性の割合:46.0%)、1972-1979、1980-1987、1988-1995、1996-2003、2004-2011と2012-2018(13,307人、46.7%;3586人、44.8%)。7つの調査期間に分けて、男女別・地域別の病型別脳卒中の年齢標準化発症率を計算した。

発症率の算出に用いた人口は、各期間の中央の国勢調査人口であった。発生率の推移については、1985年基準人口を用い、直接法により年齢調整を行った。傾向性に関するコクラン=アーミテージ検定により、経時的変化についての有意性を検定した。

統計解析ソフト SAS の STDRATE プロシージャを用い、都市部に対する農村部の全脳卒中の発症率の比と信頼区間を計算した。

統計解析ソフトは Windows 版 SAS バージョン 9.4 を使用した。

4. 倫理面への配慮

秋田・大阪コホート研究を含む CIRCS 研究は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に基づき、大阪がん循環器病予防センター倫理委員会の承認を得て実施している。

C. 研究結果

40 歳以上の都市部住民における男女別に見た年齢標準化した病型別脳卒中の発症率は表 1 に示す。都市部住民における全脳卒中の発生率(千人年対)は、男性では 1964~1971 年の 6.60 から 2012~2018 年の 1.15 に減少した (P for trend < 0.001)。女性では 3.28 から 0.59 に減少した (P for trend < 0.001)。脳内出血と脳梗塞の発症率は、男女ともに同様の減少傾向が見られた (P for trend < 0.001)。

農村部住民における年齢標準化した病型別脳卒中の発症率は表 2 に示す。農村部における全脳卒中の発症率(千人年対)は、男性では 1963-1971 年の 11.51 から 2012-2018 年の 1.98 に減少した (P for trend < 0.001)。女性では 6.46 から 1.31 に減少した (P for trend < 0.001)。脳内出血、くも膜下出血と脳梗塞の発症率では、男女ともに同様の結果が得られた (P for trend < 0.001)。

病型別脳梗塞の年齢標準化した発症率は表 3 と 4 に示す。1988-1995 年から 2012-2018 年にかけて、都市部と農村部の両方ともにラクナ梗塞の発症率が一貫して減少したが、アテローム血栓型脳梗塞または脳塞栓症は減少が認められなかった。

図 1 は、7つの調査期間における農村部と都市部住民における全脳卒中の発症率の比の推移を示す。都市部とくらべ、農村部住民の全脳卒中発症率が高く、7つの調査期間にわたって、発症率の比の大幅な増減が観察されなかった。

男性で発症率の比(95% 信頼区間)は 7つの調査期間にわたってそれぞれ、1.74 (1.25-2.43)、1.45 (1.04-2.04)、0.98 (0.70-1.36)、1.26 (0.90-1.75)、1.88 (1.39-2.55)、2.10 (1.48-2.98) と 1.72 (1.08-2.75) であった。女性ではそれぞれ、1.96 (1.28-3.01)、1.31 (0.91-1.89)、1.24 (0.89-1.74)、1.58 (1.09-2.28)、1.12 (0.74-1.71)、1.70 (1.11-2.59) と 2.23 (1.23-4.03) であった。

D. 考察

都市部と農村部と共に、全脳卒中の発症率は、1963 年から 2018 年まで継続的に減少してきた。この結果は、秋田・大阪コホート研究の既報^{1,4}と久山町研究⁶などほかの日本研究と一致した。さらに、本研究では、病型別脳卒中の発症率において同様の減少が認められた。しかし、都市部と比べ、農村部の全脳卒中発症率は依然として高かったことは見られた。

秋田・大阪コホート研究は、循環器疾患予防対策を長期間にわたって実施した地域において、都市部と農村部の脳卒中発症率の経年変化を観察・比較できる唯一の日本研究である^{1,4}。発症調査開始時、秋田県 I 町の脳卒中死亡率は日本で最も高く、世界中にも高かった。大阪府 Y 市 M 地区は脳卒中死亡率が低かった⁷。そのため、1960 年代には脳卒中発生率に明らかな格差が観察された。都市部と農村部における積極的かつ持続的な循環器疾患予防対策の結果として、過去半世紀にわたって脳卒中発症率は減少しつつあった。2012 年から 2018 年の期間における全脳卒中の発生率(千人口対)は、都市部の男性で 1.15 (0.86-1.44)、女性で 0.59 (0.39-0.79) であって、農村部ではそれぞれ、1.98 (1.20-2.77)、1.31 (0.67-1.94) であった。しかし、脳卒中発症率の減少は 1980 年代以降鈍化しており、最近では都市部

と農村部の格差が顕著になっている。また、近年の日本での脳卒中の発生率は、米国、イギリス、フランスを含む多くの先進国より依然として高かった⁸。

1960年代の秋田・大阪の現地調査によると、日本人における脳卒中の特徴は、脳内出血とラクナ脳卒中の割合が高く、アテローム血栓型脳梗塞の割合が低かった。それで日本人における脳卒中の最も重要な病因は高血圧であることは分かった⁷。その後、高血圧対策を中心とした循環器疾患予防対策を実施した成果として、高血圧有病率は1960年代から減少し⁷、特に農村部は大幅に減少してきた。同時に脳卒中の発生率も低下してきた。

私たちの研究の強みは、継続的な循環器疾患予防対策を実施した都市部と農村部において、脳卒中の発症率を観察・比較したことであった。

研究期間全体を通し、脳卒中の発症診断に臨床基準を一貫して使用したため、脳卒中発症の経年変化を正確に観察できると考える。この研究の限界は、脳梗塞の病型別発症者数が少なく、アテローム血栓型脳梗塞と脳塞栓症を区別することが困難であるため、脳梗塞の病型別発症率を十分に観察されなかった。また、調査地域は二つのみで、日本の全地域での一般化に制限されると考える。

E. 結論

1960年代の日本の農村部では脳卒中発症率が極めて高く、その後、都市部とともに、大幅に減少してきた。しかし、都市部と比べ、農村部の脳卒中発症率は依然として高かった。また、欧米の先進国と比べても少し高かった。これらの知見は、日本における脳卒中予防対策に継続的な努力の必要性を示唆した。

本研究内容は *Int J Stroke*. 2022. doi:

10.1177/17474930221135531. に原著論文として掲載されている。

参考文献

1. Shimamoto T, Komachi Y, Inada H, Doi M, Iso H, Sato S, Kitamura A, Iida M, Konishi M, Nakanishi N, et al. Trends for coronary heart disease and stroke and their risk factors in Japan. *Circulation*. 1989;79:503–515.
2. 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;52:71-79.
3. 北村 明彦, 山海 知子, 小西 正光, 他. 脳卒中予防対策地域における脳卒中発生状況と重症度の推移に関する疫学的研究. *日本公衆衛生雑誌* 2004; 50: 3-12.
4. 北村 明彦, 中川 裕子, 今野 弘規, 他. 大阪府八尾市における脳卒中の入院患者率と病型割合の推移. *日本公衆衛生雑誌* 2006; 53:347-35.
5. 土井 光徳, 嶋本 喬, 飯田 稔, 他. 脳卒中, 虚血性心疾患の発症調査方法及び診断基準. *循環器疾患の変貌—日本人の栄養と生活環境との関連*. 小町喜男, 他編. 東京: 保健同人社, 1987; 525–545.
6. 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*. 2013;128:1198–1205.
7. Komachi Y, Iida M, Shimamoto T, et al. Geographic and occupational comparisons of risk factors in cardiovascular diseases in Japan. *Jpn Cir J*. 1971;35:189–207.

8. GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol.* 2021;20:795–820.

F.健康危険情報

なし

G.論文発表

1. Li J, Imano H, Kitamura A, et al. Trends in the incidence of stroke and its subtypes from 1963 to 2018 in Japanese urban and rural communities: The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *Int J Stroke.* 2022; Online ahead of print.

H.知的財産権の出願・登録状況

なし

表 1. 都市部住民における男女別に見た年齢標準化した病型別脳卒中の発症率（人口千対）

	1964-1971	1972-1979	1980-1987	1988-1995	1996-2003	2004-2011	2012-2018	P for trend
男性								
対象者数	1533	2326	3495	4969	5493	5807	6217	
全脳卒中, n	65	79	110	111	107	88	70	
年齢標準化発症率	6.60	5.20	5.47	3.06	2.40	1.58	1.15	<0.001
95% 信頼区間	4.91-8.28	4.00-6.40	4.40-6.53	2.48-3.64	1.94-2.86	1.24-1.92	0.86-1.44	
脳内出血, n	14	17	27	29	27	25	17	
年齢標準化発症率	1.37	1.05	1.27	0.73	0.61	0.47	0.31	<0.001
95% 信頼区間	0.61-2.14	0.53-1.56	0.77-1.78	0.46-1.00	0.37-0.84	0.28-0.66	0.15-0.47	
くも膜下出血, n	1	2	7	8	6	9	4	
年齢標準化発症率	0.08	0.12	0.29	0.19	0.13	0.22	0.11	0.77
95% 信頼区間	0.00-0.23	0.00-0.29	0.07-0.51	0.06-0.32	0.02-0.24	0.07-0.37	0.00-0.22	
脳梗塞, n	42	54	70	72	69	51	49	
年齢標準化発症率	4.23	3.67	3.62	2.08	1.53	0.84	0.73	<0.001
95% 信頼区間	2.89-5.57	2.64-4.69	2.74-4.49	1.59-2.57	1.17-1.90	0.61-1.08	0.52-0.95	
女性								
対象者数	1709	2638	3764	5570	6193	6756	7090	
全脳卒中, n	36	70	87	75	95	73	47	
年齢標準化発症率	3.28	3.76	3.35	1.65	1.59	0.92	0.59	<0.001
95% 信頼区間	2.18-4.38	2.86-4.67	2.64-4.06	1.27-2.03	1.26-1.93	0.69-1.15	0.39-0.79	
脳内出血, n	12	19	21	11	23	20	15	
年齢標準化発症率	1.03	0.96	0.81	0.24	0.37	0.25	0.20	<0.001
95% 信頼区間	0.43-1.63	0.52-1.40	0.46-1.15	0.10-0.39	0.22-0.53	0.13-0.38	0.08-0.33	
くも膜下出血, n	1	7	14	17	12	17	7	
年齢標準化発症率	0.07	0.33	0.52	0.39	0.24	0.27	0.13	0.08
95% 信頼区間	0.00-0.21	0.09-0.58	0.25-0.80	0.20-0.58	0.10-0.38	0.14-0.41	0.02-0.25	
脳梗塞, n	17	35	40	45	55	33	24	
年齢標準化発症率	1.66	1.93	1.53	0.97	0.90	0.36	0.24	<0.001
95% 信頼区間	0.85-2.47	1.27-2.59	1.05-2.01	0.68-1.26	0.65-1.15	0.23-0.50	0.13-0.34	

表 2. 農村部住民における男女別に見た年齢標準化した病型別脳卒中の発症率（人口千対）

	1963-1971	1972-1979	1980-1987	1988-1995	1996-2003	2004-2011	2012-2018	P for trend
男性								
対象者数	1063	1234	1335	1594	1703	1661	1607	
全脳卒中, n	97	67	54	53	75	59	35	
年齢標準化発症率	11.51	7.56	5.34	3.84	4.51	3.32	1.98	<0.001
95% 信頼区間	9.11-13.91	5.69-9.43	3.89-6.78	2.80-4.89	3.46-5.57	2.40-4.25	1.20-2.77	
脳内出血, n	25	11	16	9	23	16	4	
年齢標準化発症率	3.06	1.20	1.53	0.65	1.53	0.96	0.21	<0.001
95% 信頼区間	1.79-4.33	0.49-1.91	0.77-2.30	0.22-1.07	0.88-2.17	0.45-1.47	0.00-0.41	
くも膜下出血, n	5	4	4	6	3	4	1	
年齢標準化発症率	0.51	0.42	0.36	0.51	0.22	0.41	0.03	0.10
95% 信頼区間	0.06-0.96	0.01-0.83	0.01-0.71	0.10-0.91	0.00-0.46	0.00-0.85	0.00-0.08	
脳梗塞, n	54	46	32	38	49	37	30	
年齢標準化発症率	6.25	5.19	3.17	2.69	2.77	1.84	1.75	<0.001
95% 信頼区間	4.52-7.97	3.64-6.74	2.05-4.29	1.83-3.55	1.97-3.56	1.23-2.45	0.99-2.51	
女性								
対象者数	1248	1457	1606	1867	1969	2062	1979	
全脳卒中, n	61	53	57	49	44	52	35	
年齢標準化発症率	6.46	4.92	4.16	2.60	1.79	1.56	1.31	<0.001
95% 信頼区間	4.76-8.15	3.56-6.28	3.08-5.25	1.85-3.35	1.13-2.44	1.02-2.09	0.67-1.94	
脳内出血, n	21	10	12	11	14	11	9	
年齢標準化発症率	2.25	0.84	0.87	0.58	0.58	0.33	0.60	<0.001
95% 信頼区間	1.22-3.27	0.32-1.36	0.38-1.37	0.22-0.93	0.24-0.92	0.08-0.58	0.09-1.12	
くも膜下出血, n	7	5	6	10	1	4	4	
年齢標準化発症率	0.61	0.42	0.45	0.62	0.02	0.18	0.22	0.01
95% 信頼区間	0.16-1.06	0.05-0.79	0.09-0.81	0.23-1.01	0.00-0.06	0.00-0.35	0.00-0.48	
脳梗塞, n	29	34	35	25	29	36	22	
年齢標準化発症率	3.10	3.26	2.55	1.23	1.19	1.04	0.49	<0.001
95% 信頼区間	1.93-4.26	2.13-4.40	1.70-3.39	0.74-1.72	0.63-1.75	0.60-1.47	0.23-0.75	

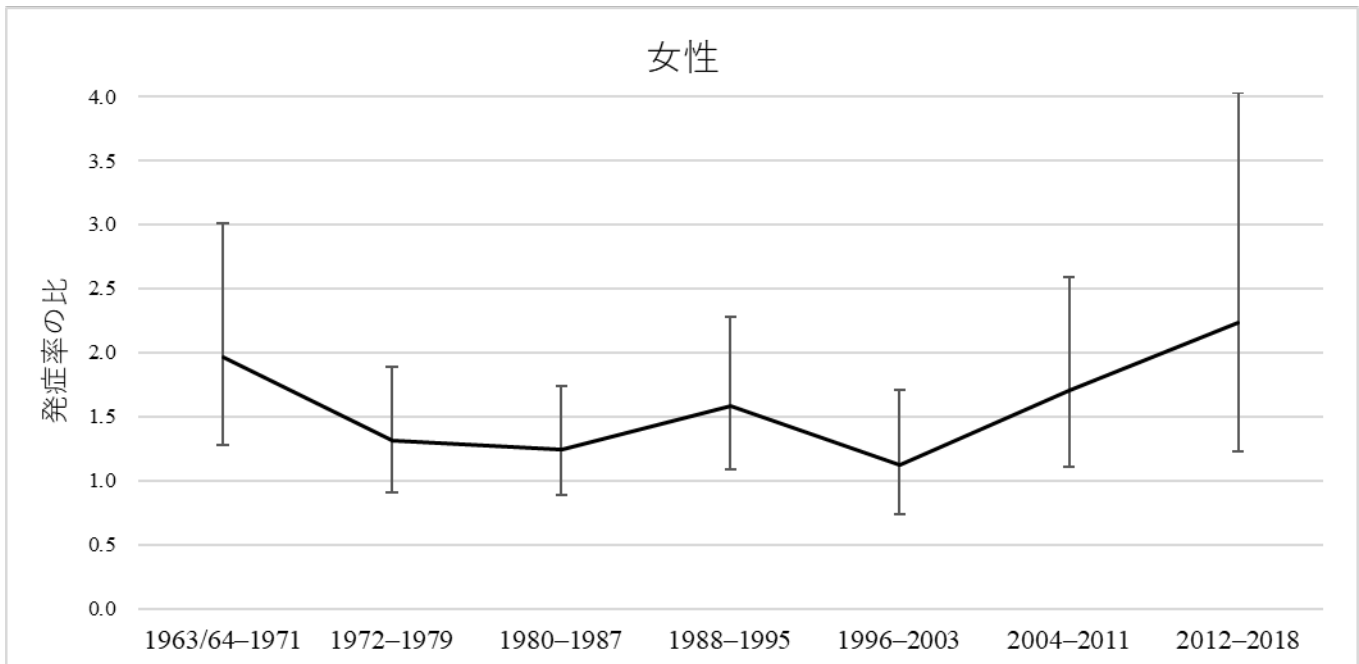
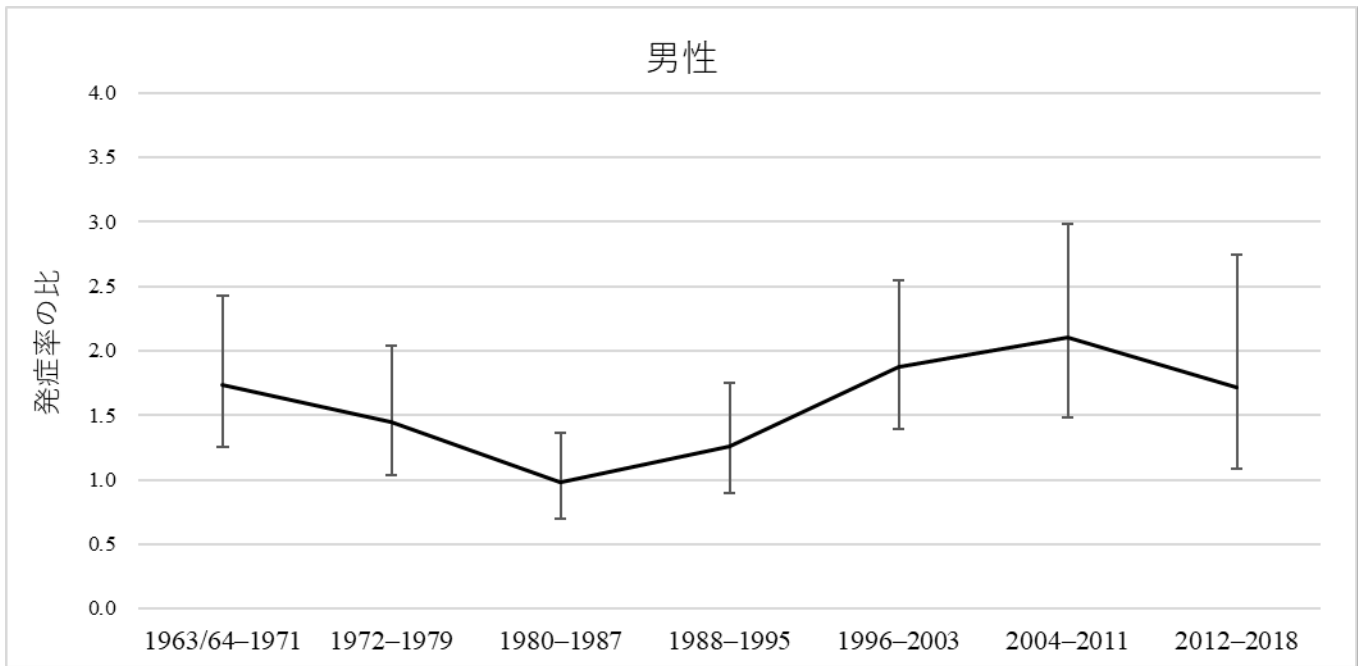


図 1. 都市部住民と比べ、農村部住民の年齢調整した全脳卒中発症率の比 (95% 信頼区間)

表 3. 40 歳以上の都市部住民における男女別に見た年齢標準化した病型別脳梗塞の発症率（人口千対）

	1988-1995	1996-2003	2004-2011	2012-2018	P for trend
男性					
対象者数	4969	5493	5807	6217	
ラクナ梗塞, n	42	26	20	20	
年齢標準化発症率	1.22	0.57	0.33	0.31	<0.001
95% 信頼区間	0.85-1.60	0.35-0.79	0.18-0.47	0.17-0.45	
アテローム血栓型脳梗塞, n	6	9	3	8	
年齢標準化発症率	0.18	0.20	0.05	0.12	0.19
95% 信頼区間	0.03-0.32	0.07-0.33	0.00-0.11	0.03-0.21	
脳塞栓症, n	6	8	7	14	
年齢標準化発症率	0.17	0.19	0.12	0.19	0.96
95% 信頼区間	0.03-0.31	0.06-0.32	0.03-0.21	0.09-0.29	
分類不明脳梗塞, n	18	26	21	7	
年齢標準化発症率	0.51	0.58	0.34	0.12	0.001
95% 信頼区間	0.27-0.74	0.35-0.80	0.20-0.49	0.02-0.21	
女性					
対象者数	5570	6193	6756	7090	
ラクナ梗塞, n	27	23	9	14	
年齢標準化発症率	0.61	0.39	0.13	0.13	<0.001
95% 信頼区間	0.38-0.84	0.23-0.55	0.04-0.22	0.06-0.21	
アテローム血栓型脳梗塞, n	3	4	2	3	
年齢標準化発症率	0.07	0.05	0.02	0.03	0.26
95% 信頼区間	0.00-0.16	0.00-0.10	0.00-0.05	0.00-0.06	
脳塞栓症, n	7	8	11	4	
年齢標準化発症率	0.14	0.13	0.08	0.06	0.16
95% 信頼区間	0.03-0.24	0.04-0.22	0.03-0.13	0.00-0.12	
分類不明脳梗塞, n	8	20	11	3	
年齢標準化発症率	0.16	0.33	0.13	0.02	0.01
95% 信頼区間	0.05-0.26	0.18-0.49	0.05-0.22	0.00-0.05	0.01

表 4. 農村部住民における男女別に見た年齢標準化した病型別脳梗塞の発症率（人口千対）

	1988-1995	1996-2003	2004-2011	2012-2018	P for trend
男性					
対象者数	1594	1703	1661	1607	
ラクナ梗塞, n	22	22	17	13	
年齢標準化発症率	1.58	1.24	0.85	0.77	0.04
95% 信頼区間	0.91-2.24	0.72-1.76	0.43-1.27	0.27-1.28	
アテローム血栓型脳梗塞, n	3	5	6	6	
年齢標準化発症率	0.21	0.33	0.29	0.39	0.49
95% 信頼区間	0.00-0.46	0.02-0.63	0.05-0.53	0.05-0.72	
脳塞栓症, n	10	13	5	9	
年齢標準化発症率	0.70	0.69	0.27	0.38	0.13
95% 信頼区間	0.26-1.13	0.31-1.07	0.03-0.51	0.11-0.64	
分類不明脳梗塞, n	3	9	9	2	
年齢標準化発症率	0.20	0.51	0.43	0.21	0.99
95% 信頼区間	0.00-0.43	0.17-0.85	0.14-0.72	0.00-0.58	
女性					
対象者数	1867	1969	2062	1979	
ラクナ梗塞, n	14	15	19	9	
年齢標準化発症率	0.71	0.76	0.60	0.28	0.12
95% 信頼区間	0.33-1.09	0.31-1.22	0.23-0.96	0.06-0.51	
アテローム血栓型脳梗塞, n	3	4	7	4	
年齢標準化発症率	0.15	0.08	0.16	0.08	0.77
95% 信頼区間	0.00-0.32	0.00-0.16	0.03-0.28	0.00-0.18	
脳塞栓症, n	3	8	5	6	
年齢標準化発症率	0.14	0.18	0.13	0.08	0.60
95% 信頼区間	0.00-0.31	0.05-0.30	0.01-0.25	0.02-0.14	
分類不明脳梗塞, n	5	2	5	3	
年齢標準化発症率	0.23	0.16	0.15	0.04	0.22
95% 信頼区間	0.03-0.43	0.00-0.45	0.00-0.31	0.00-0.08	