

生活習慣・生体バイオマーカーからみた 脳卒中の危険因子・抑制因子：CIRCS の成果を中心に

山岸 良匡^{1,2)} 北村 明彦^{2,3)} 木山 昌彦²⁾ 岡田 武夫²⁾ 山海 知子^{1,2)}
今野 弘規^{2,3)} 崔 仁哲^{2,3)} 梅澤 光政^{1,2,4)} 磯 博康^{2,3)}

要旨：CIRCS (Circulatory Risk in Communities Study) は、秋田、茨城、大阪、高知の5地域住民約1万2千人を追跡するコホート研究である。そのうち秋田、大阪については1963年に追跡を開始しており、わが国の現存する大規模コホート研究のなかでは最古のグループに属する研究と位置づけられる。ベースライン調査は共通の方法で毎年行っており、その都度新しい調査項目を盛り込んで、脳卒中と虚血性心疾患の発症を追跡している。本稿ではCIRCSの特徴と、研究から得られた脳卒中の新しい生活習慣因子や生活習慣関連バイオマーカーについて、特に脂質に関連する要因を中心に概説する。

Key words: saturated fatty acids, HDL cholesterol, particle size, epidemiology, prevention

CIRCS

CIRCS (Circulatory Risk in Communities Study) は、秋田県井川、石沢、茨城県協和、大阪府八尾、高知県野市の5地域の住民約1万2千人を追跡するコホート研究である。1960年代当時わが国に多発した脳卒中を予防するために、どのような生活習慣が脳卒中発症に関わり、どのようにすれば防ぐことができるのかを明らかにするため、当時の大阪府立成人病センターの小町喜男(現・筑波大学名誉教授)らが、脳卒中が特に多発した秋田と、比較的脳卒中が少なく虚血性心疾患が多かった大阪において、実証的な調査と対策を1963年に開始した。わが国の現存する大規模コホート研究のなかでは最古のグループに属する研究と位置づけられる。その後、1969年に高知が、1981年に茨城が加わった。ベースライン調査を共通の方法で毎年行うダイナミックコホートであり、その都度新しい調査項目を盛り込んで、脳卒中と虚血性心疾患の発症を50年以上にわたり追跡している。¹⁾

CIRCSの第一義的な目的は、循環器疾患の特徴を地域ごとに把握し、その関連要因を明らかにすることにより、その成果を予防対策の展開につなげる点にある。したがって単にリスクファクターの同定を目的とした疫学研究とは異なり、予防事業の一環として実施されてきた。しかしながら、その内容は病理的検討や基礎・臨床・疫学・統計学的な専門技術を駆使した調査・分析が基礎となっており、さらにその成果を予防対策に還元するための具体的な方法論までも開発する、実践的な研究体系からなっている。

飽和脂肪と脳卒中

CIRCSは血清総コレステロールの低値と脳出血発症との関連を世界で初めて明らかにした研究としても知られる^{2,3)}。この知見は1960年代当時の東北地方の生活様態、すなわち、米と過剰な食塩を中心とし動物性食品が極端に少ない食生活に加え、機械化される以前の重労働を伴う農作業を基盤とする「血清総コレステロール値が高くなりえない生活」から脳出血が多発するという、小町らの実地での観察とよく符合していた。実際、1960年代のCIRCS秋田地域における男性の血清総コレステロール値の平均値は150 mg/dl前後であった。一方、小町らは大阪のような都市部では、血清総コレステロールの高い人から心筋梗塞が多発することも観察しており、

¹⁾筑波大学医学医療系社会健康医学

²⁾大阪がん循環器病予防センター

³⁾大阪大学大学院医学研究科公衆衛生学

⁴⁾獨協医科大学公衆衛生学

(2014年11月25日受付, 2014年11月26日受理)

doi: 10.3995/jstroke.10305

「血清コレステロール値は高すぎても低すぎてもよくないのではないか」という仮説を提唱した¹⁾。

しかしながら、この小町らの説は当初はなかなか受け入れられなかった。この間、当時の CIRCS 研究者らは循環器疾患の悉皆登録システムの構築や診断基準の標準化、血清コレステロール測定 CDC 国際標準化プログラムへの参画など、研究の精度向上のために多大な努力を積み重ねてきたという。その後、CIRCS からだけでなく、米国 35 万人を対象とする MRFIT 研究からも同様の関連が示され⁴⁾、現在では、血清総コレステロールの低値と脳出血リスクとの関連は、基礎実験を含む多くの研究やメタアナリシスで再現されるようになった。

同様の関連は、血清総コレステロール値を上昇させる最大の食事要因である飽和脂肪酸摂取でも見られている。Fig. 1 の左側に示すように、CIRCS では飽和脂肪酸摂取と脳出血発症との関連は強い負の関連であった⁵⁾。動物性蛋白質で見た場合にも弱い負の関連がみられるが(図略)、飽和脂肪酸の方が明らかに強く、動物性蛋白質による交絡では説明できない。米国の Nurses' Health Study でも同様に最も低い群では脳出血発症リスクが高まることが示されているが(Fig. 1 右)⁶⁾、この図でもわかるようにわが国の飽和脂肪酸摂取は最も高い群でも 17 g/日前後であるのに対し、米国人では最も低い群で 20 g/日と、両者の分布は全く重ならない。このことは、わが国の臨床・予防に資するためには、わが国独自の疫学研究成果を積み重ねていかなければならないことを改めて示す結果であった。

なお、飽和脂肪酸摂取と脳卒中との負の関連は、その

後の日本人による大規模研究でも繰り返し報告されている。JACC 研究では、飽和脂肪酸摂取と脳出血死亡、脳梗塞死亡とも負の関連を示し⁷⁾、また JPHC 研究では、飽和脂肪酸摂取と脳出血(特に深部脳出血)発症、脳梗塞(特に穿通枝系脳梗塞)発症とも負の関連を示した⁸⁾。JPHC 研究では飽和脂肪酸摂取と心筋梗塞発症との間に正の関連が示されており、半世紀前の小町仮説の正しかったことが飽和脂肪の観点からも明らかとなった。

HDL 粒子径と脳梗塞

日本人の血清総コレステロール値は、わが国の産業の発展や栄養状態の改善に伴い、その後一貫して上昇している。CIRCS 茨城地域では 1981 年からの 30 年間で男女とも血清総コレステロール値は増加し(Fig. 2, 3)、例えば 40~69 歳の男性では 1980 年代前半では 185 mg/dl 程度であったのに対し、2000 年代後半には 205 mg/dl 前後と 30 年間で約 20 mg/dl 上昇した⁹⁾。しかしながら、この上昇の本態は HDL コレステロール値の上昇であり(Fig. 4, 5)、non-HDL コレステロールの上昇は見られていない。HDL コレステロール値の上昇は国民健康・栄養調査など他の集団でも見られており¹⁰⁾、その原因は不明である。CIRCS における総コレステロールや HDL コレステロールは、わが国唯一の脂質標準分析室のある大阪府立成人病センター(現在は国立循環器病研究センターに移管)¹¹⁾とその認証機関においてのみ測定されており、測定方法の変化に起因する上昇とは考えられない。また、高血圧や糖尿病、肥満、喫煙の有無別に見ても同様の傾向を示すことから、これらの変化による上昇

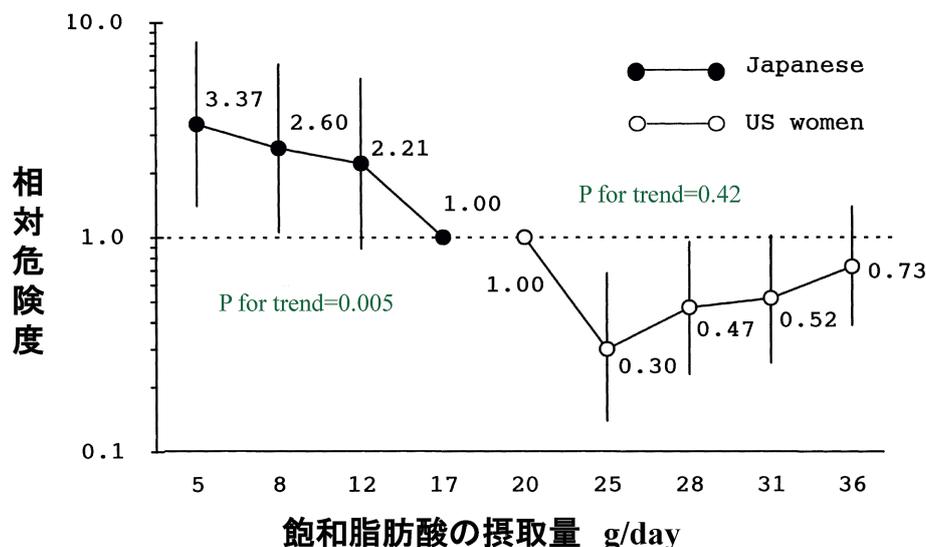


Fig. 1 飽和脂肪酸摂取と脳出血発症との関連

左は日本人(CIRCS)男女 1 万人、右は米国看護婦(Nurses' Health Study)8 万人を、いずれも 13 年間追跡。Iso H, et al. *Am J Epidemiol* 2004; 157: 32-39 より引用

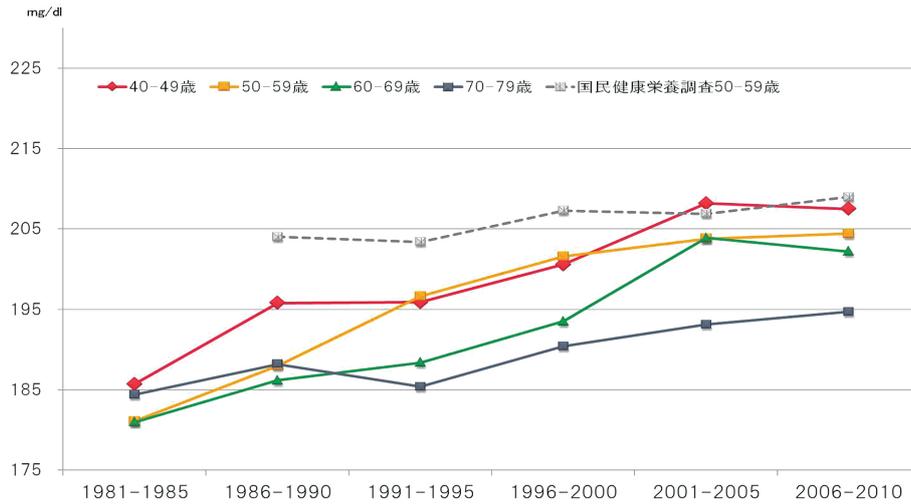


Fig. 2 血清総コレステロールの推移, CIRCS 茨城地域(男性)

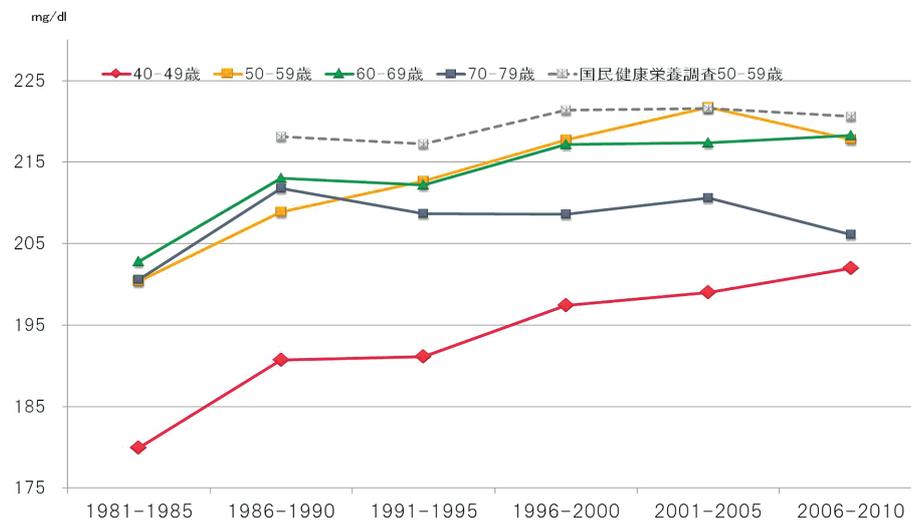


Fig. 3 血清総コレステロールの推移, CIRCS 茨城地域(女性)

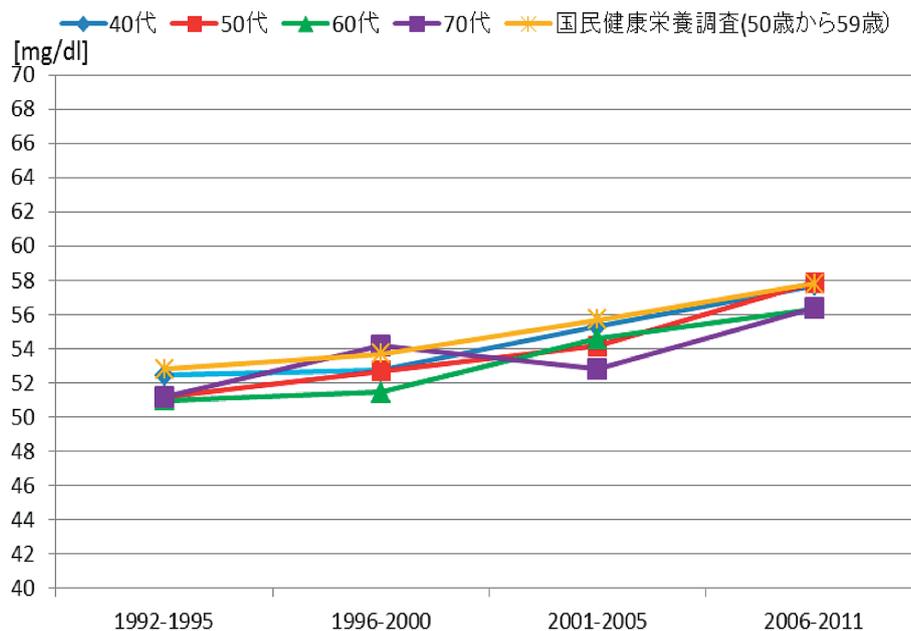


Fig. 4 血清HDL-コレステロールの推移, CIRCS 茨城地域(男性)

とも考えにくい。⁹⁾

さて、その HDL コレステロールはいわゆる善玉コレステロールと考えられ、HDL コレステロールの低いことが循環器疾患リスクの上昇と関連すると考えられてきた。しかしながら近年、HDL コレステロールにもいくつかのサブタイプがあり、サブタイプによって循環器疾

患リスクとの関連は異なる可能性も指摘されるようになった。そこで CIRCIS では、コホート内症例対照研究の手法を用いて、HDL を粒子径サイズごとにわけた分画と脳卒中発症との関連を分析した¹²⁾。その結果は Fig. 6 の通りで、HDL コレステロール全体では負の関連が認められたが、粒子径別では中程度～小さい HDL コレ

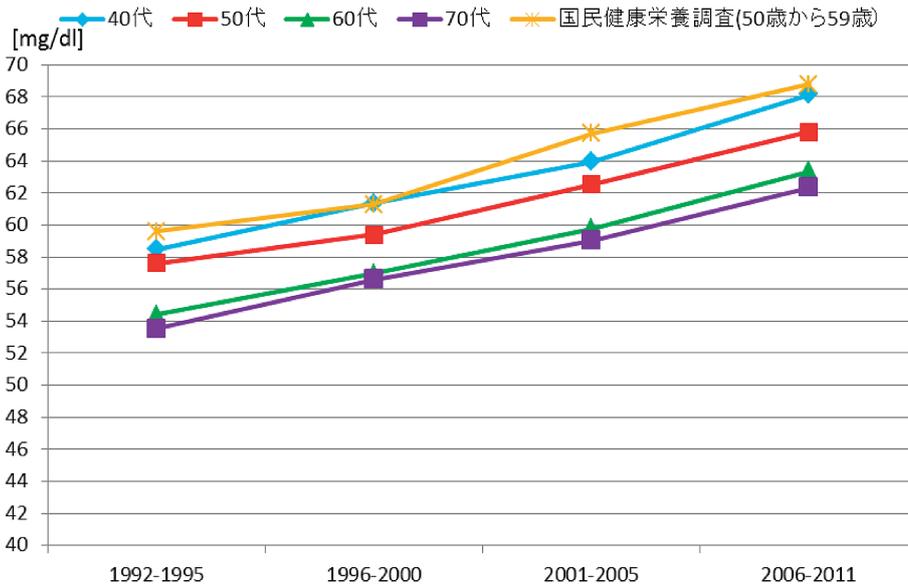


Fig. 5 血清 HDL-コレステロールの推移, CIRCS 茨城地域(女性)

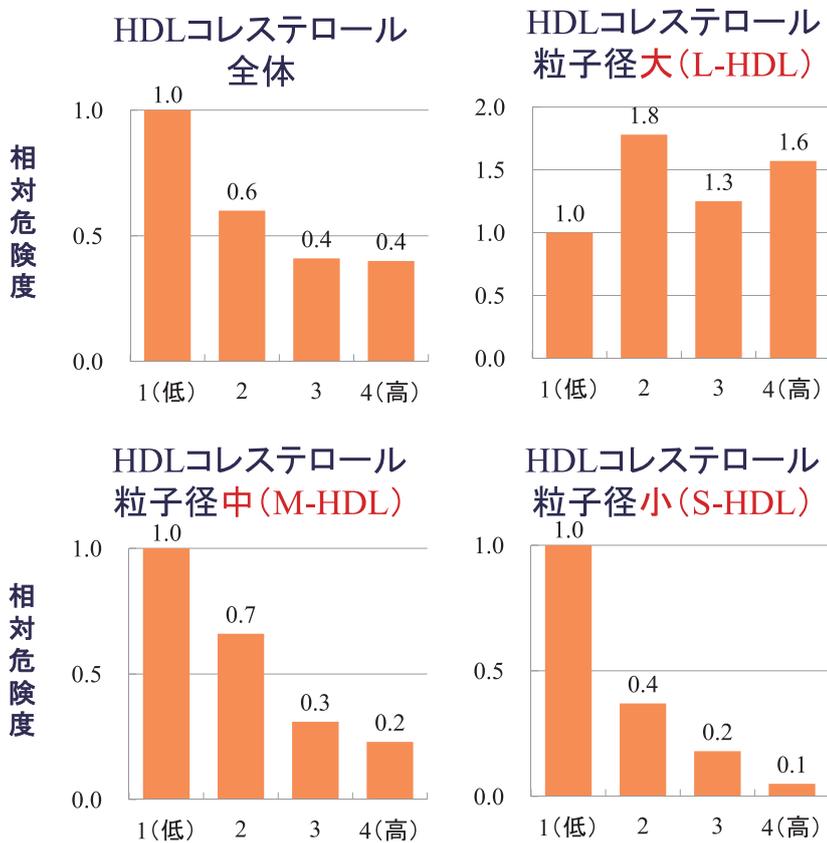


Fig. 6 HDL-コレステロール粒子径と脳卒中発症, CIRCS コホート内症例対照研究
HDL-コレステロールの粒子径が小さいものほど、脳卒中発症と負の関連を認め、粒子径の大きい HDL-コレステロールでは関連を認めなかった。図には示さないが、HDL-コレステロール全体、大粒子径 HDL-コレステロールでは、ベースライン時の Body Mass Index, 中性脂肪, 喫煙, 糖尿病有病と負の相関を認めるが、中粒子径, 小粒子径 HDL-コレステロールでは、中性脂肪とのみ負の相関を認めたが、Body Mass Index, 喫煙, 糖尿病有病との有意な相関は見られなかった。

ステロールでのみ負の関連が見られ、粒子径の大きい HDL コレステロールでは関連は見られなかった。興味深いことに、HDL コレステロールと相関が強いとされる body mass index, 喫煙, 糖尿病は、HDL コレステロール全体や、粒子径の大きい HDL コレステロールとは相関が見られたが、中程度～小さい HDL コレステロールではこれらとの相関は見られなかった。

その他のバイオマーカー・リスクファクター

このように CIRCS では、1960 年代のわが国の特徴であるコレステロールの高くなり得ない生活を原点に研究を出発したため、脂質に関する研究が先行している。しかし、それ以外のバイオマーカーやリスクファクターについても数多く報告している。古典的なリスクファクターでは、血圧¹³⁾、血清総コレステロール^{2,3)}、糖尿病¹⁴⁾、飲酒¹⁵⁾、喫煙¹⁶⁾、身長¹⁷⁾、メタボリックシンドローム^{18,19)}などについて、また新しいバイオマーカー・リスクファクターでは、慢性腎臓病²⁰⁾、血清アルカリフォスファターゼ²¹⁾、血清 γ -GTP²²⁾、血清ホモシステイン²³⁾、血清高感度 CRP²⁴⁾、血清リノール酸などの各種脂肪酸²⁵⁾、血漿フィブリノーゲン²⁶⁾、血清高分子量アディポネクチン²⁷⁾、いびき²⁸⁾、抑うつ傾向²⁹⁾、心電図 ST-T 変化³⁰⁾、頸動脈内膜中膜複合体厚³¹⁾、足関節上腕血圧比 (ABI)³²⁾について報告している。これらについての詳細はそれぞれの原著を参照されたい。

脳卒中予防対策の効果

CIRCS は通常のコホート研究と異なり、ダイナミックコホート研究であり、かつ地域集団全体の循環器疾患の発症調査もあわせて行っているため、脳卒中予防対策の効果に関しても報告している。これまでに脳卒中発症率の推移³³⁾や、高血圧³⁴⁾や高脂血症³⁵⁾の健康教室の効果、メディアを用いた減塩教育の効果³⁶⁾を報告している。また、地域住民の脳卒中リスクファクターの時代的変遷についても報告しており、例えば農村地域では、肥満を伴う高血圧が特に若年層を中心に増加しているが、中高年では肥満を伴わない高血圧が現在でもそれ以上に多く、肥満の有無にかかわらず高血圧対策を進めることの重要性を示した。³⁷⁾

さらに、地域全体における予防対策が実際に脳卒中を減らすこと³⁸⁾、さらにそれが医療費の節減にもつながり、医療費の節減効果は対策費の支出を上回り、費用節約になることを明らかにしている。³⁹⁾

著者は日本脳卒中学会への COI 自己申告を完了して

おり、本論文の発表に関して、開示すべき COI はない。

参考文献

- 1) 嶋本 喬, 飯田 稔, 編著, 小町喜男, 監: 地域における循環器疾患の疫学研究と予防対策の発展: 秋田・大阪における 40 年の歩み. 東京, 日本公衆衛生協会, 2007
- 2) 嶋本 喬, 飯田 稔, 小澤秀樹ら: 脳卒中危険因子 RiskFactor. 現代の診療 19: 36-43, 1977
- 3) Shimamoto T, Komachi Y, Inada H, et al: Trends for coronary heart disease and stroke and their risk factors in Japan. *Circulation* 79: 503-515, 1989
- 4) Iso H, Jacobs DR, Wentworth D, et al: Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350,977 men screened for the multiple risk factor intervention trial. *N Engl J Med* 320: 904-910, 1989
- 5) Iso H, Sato S, Kitamura A, et al: Fat and protein intakes and risk of intraparenchymal hemorrhage among middle-aged Japanese. *Am J Epidemiol* 157: 32-39, 2003
- 6) Iso H, Stampfer MJ, Manson JE, et al: Prospective study of fat and protein intake and risk of intraparenchymal hemorrhage in women. *Circulation* 103: 856-863, 2001
- 7) Yamagishi K, Iso H, Yatsuya H, et al: Dietary intake of saturated fatty acids and mortality from cardiovascular disease in Japanese: the Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer Risk (JACC) Study. *Am J Clin Nutr* 92: 759-765, 2010
- 8) Yamagishi K, Iso H, Kokubo Y, et al: Dietary intake of saturated fatty acids and incident stroke and coronary heart disease in Japanese communities: the JPHC Study. *Eur Heart J* 34: 1225-1232, 2013
- 9) 門野彩花, 山岸良匡, 磯 博康: 一般住民における総コレステロール・HDL コレステロールの 30 年間の推移. 医学のあゆみ 253: 591-593, 2015
- 10) Yokoyama S, Ueshima H, Miida T, et al: High-density lipoprotein levels have markedly increased over the past twenty years in Japan. *J Atheroscler Thromb* 21: 151-160, 2014
- 11) Nakamura M, Yokoyama S, Kayamori Y, et al: HDL cholesterol performance using an ultracentrifugation reference measurement procedure and the designated comparison method. *Clin Chim Acta* 439: 185-190, 2015
- 12) Chei CL, Yamagishi K, Kitamura A, et al: High-density lipoprotein subclasses and risk of stroke and its subtypes in Japanese population: the Circulatory Risk in Communities Study. *Stroke* 44: 327-333, 2013
- 13) Imano H, Kitamura A, Sato S, et al: Trends for blood pressure and its contribution to stroke incidence in the middle-aged Japanese population: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *Stroke* 40: 1571-1577, 2009
- 14) Iso H, Imano H, Kitamura A, et al: Type 2 diabetes and risk of non-embolic ischaemic stroke in Japanese men and women. *Diabetologia* 47: 2137-2144, 2004
- 15) Iso H, Kitamura A, Shimamoto T, et al: Alcohol intake and the risk of cardiovascular disease in middle-aged Japanese men. *Stroke* 26: 767-773, 1995
- 16) Yamagishi K, Iso H, Kitamura A, et al: Smoking raises the risk of total and ischemic strokes in hypertensive men. *Hypertens Res* 26: 209-217, 2003
- 17) Shimizu Y, Imano H, Ohira T, et al: Adult height and body mass

- index in relation to risk of total stroke and its subtypes: the circulatory risk in communities study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 23: 667–674, 2014
- 18) Chei CL, Yamagishi K, Tanigawa T, et al: Metabolic Syndrome and the Risk of Ischemic Heart Disease and Stroke among Middle-Aged Japanese. *Hypertens Res* 31: 1887–1894, 2008
- 19) Iso H, Sato S, Kitamura A, et al: Metabolic syndrome and the risk of ischemic heart disease and stroke among Japanese men and women. *Stroke* 38: 1744–1751, 2007
- 20) Shimizu Y, Maeda K, Imano H, et al: Chronic kidney disease and drinking status in relation to risks of stroke and its subtypes: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *Stroke* 42: 2531–2537, 2011
- 21) Shimizu Y, Imano H, Ohira T, et al: Alkaline phosphatase and risk of stroke among Japanese: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *J Stroke Cerebrovasc Dis* 22: 1046–1055, 2013
- 22) Shimizu Y, Imano H, Ohira T, et al: gamma-Glutamyltranspeptidase and incident stroke among Japanese men and women: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *Stroke* 41: 385–388, 2010
- 23) Iso H, Moriyama Y, Sato S, et al: Serum total homocysteine concentrations and risk of stroke and its subtypes in Japanese. *Circulation* 109: 2766–2772, 2004
- 24) Iso H, Noda H, Ikeda A, et al: The impact of C-reactive protein on risk of stroke, stroke subtypes, and ischemic heart disease in middle-aged Japanese: the Japan public health center-based study. *J Atheroscler Thromb* 19: 756–766, 2012
- 25) Iso H, Sato S, Umemura U, et al: Linoleic acid, other fatty acids, and the risk of stroke. *Stroke* 33: 2086–2093, 2002
- 26) Sato S, Iso H, Noda H, et al: Plasma fibrinogen concentrations and risk of stroke and its subtypes among Japanese men and women. *Stroke* 37: 2488–2492, 2006
- 27) Saito I, Yamagishi K, Chei CL, et al: Total and high molecular weight adiponectin levels and risk of cardiovascular disease in individuals with high blood glucose levels. *Atherosclerosis* 229: 222–227, 2013
- 28) Nagayoshi M, Tanigawa T, Yamagishi K, et al: Self-reported snoring frequency and incidence of cardiovascular disease: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *J Epidemiol* 22: 295–301, 2012
- 29) Ohira T, Iso H, Satoh S, et al: Prospective study of depressive symptoms and risk of stroke among Japanese. *Stroke* 32: 903–908, 2001
- 30) Ohira T, Iso H, Imano H, et al: Prospective study of major and minor ST-T abnormalities and risk of stroke among Japanese. *Stroke* 34: e250–253, 2003
- 31) Kitamura A, Iso H, Imano H, et al: Carotid intima-media thickness and plaque characteristics as a risk factor for stroke in Japanese elderly men. *Stroke* 35: 2788–2794, 2004
- 32) Cui R, Yamagishi K, Imano H, et al: Relationship between the ankle-brachial index and the risk of coronary heart disease and stroke: The Circulatory Risk in Communities Study. *J Atheroscler Thromb* 2014 21: 1283–1289, 2014
- 33) 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* 52: 71–79, 2008
- 34) Iso H, Shimamoto T, Yokota K, et al: Community-based education classes for hypertension control. A 1.5-year randomized controlled trial. *Hypertension* 27: 968–974, 1996
- 35) Iso H, Imano H, Nakagawa Y, et al: One-year community-based education program for hypercholesterolemia in middle-aged Japanese: a long-term outcome at 8-year follow-up. *Atherosclerosis* 164: 195–202, 2002
- 36) 横田紀美子, 原田美知子, 若林洋子ら: 地域ぐるみの減塩教育キャンペーンの実際とその評価: 筑西市協和地区・脳卒中半減対策事業メディアによる健康教育活動. *日本公衛誌* 53: 543–553, 2006
- 37) Hori M, Kitamura A, Kiyama M, et al: Fifty-year time trends for blood pressure levels in a Japanese population: The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS)(in submission)
- 38) Iso H, Shimamoto T, Naito Y, et al: Effects of a long-term hypertension control program on stroke incidence and prevalence in a rural community in northeastern Japan. *Stroke* 29: 1510–1518, 1998
- 39) Yamagishi K, Sato S, Kitamura A, et al: Cost-effectiveness and budget impact analyses of a long-term hypertension detection and control program for stroke prevention. *J Hypertens* 30: 1874–1879, 2012

Abstract**Lifestyles and biomarkers as risk and beneficial factors of stroke
in the Circulatory Risk in Communities Study**

Kazumasa Yamagishi, M.D., Ph.D.,^{1,2)} Akihiko Kitamura, M.D., Ph.D.,^{2,3)} Masahiko Kiyama, M.D., Ph.D.,²⁾
Takeo Okada, M.D., Ph.D.,²⁾ Tomoko Sankai, M.D., Ph.D.,^{1,2)} Hironori Imano, M.D., Ph.D.,^{2,3)}
Renzhe Cui, M.D., Ph.D.,^{2,3)} Mitsumasa Umesawa, M.D., Ph.D.^{1,2,4)} and Hiroyasu Iso, M.D., Ph.D., M.P.H.^{2,3)}

¹⁾Department of Public Health Medicine, Faculty of Medicine, University of Tsukuba

²⁾CVD Prevention, Osaka Center for Cancer and Cardiovascular Diseases Prevention

³⁾Public Health, Osaka University Graduate School of Medicine

⁴⁾Department of Public Health, Dokkyo Medical University

CIRCS (Circulatory Risk in Communities Study) is an ongoing dynamic cohort study involving approximately 12,000 people from 5 communities in Akita, Ibaraki, Osaka, and Kochi, initiating in 1963, which is considered to be one of the oldest large cohort study of the Japanese. The standardized baseline survey has been performed every year introducing new survey items accordingly, and followed-up to determine incident stroke and coronary heart disease. In this review, we overviewed the characteristics of CIRCS and novel risk/beneficial factors for stroke, especially lipid-related factors.

Key words: saturated fatty acids, HDL cholesterol, particle size, epidemiology, prevention

(Jpn J Stroke 37: 367–373, 2015)

