

氏名	ふじい たかこ 藤居 貴子		
学位の種類	博士（医学）		
報告番号	甲第 1922 号		
学位授与の日付	令和 4 年 3 月 17 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当（課程博士）		
学位論文題目	Seasonal variation in incidence of stroke in a general population of 1.4 million Japanese: the Shiga Stroke Registry (日本の 140 万人の地域における脳卒中発症率の季節変動：滋賀脳卒中発症登録研究)		
論文審査委員	(主 査) 福岡大学	教授	東 登志夫
	(副 査) 福岡大学	教授	三浦 伸一郎
	福岡大学	准教授	緒方 利安

## 内 容 の 要 旨

### 【目的】

脳卒中は世界で年間約 1200 万人発症し、約 620 万人死亡している、また、25 歳以降に脳卒中を発症する生涯リスクは 25%と推測されている。脳卒中を発症した生存者の多くは、身体的機能障害、認知やコミュニケーションの障害が残る状態となり、介護福祉が必要となる。また、就労や収入にも影響し社会的損失が大きい。現在、世界的に平均寿命が長くなっているが、健康寿命を延伸するため、脳卒中発症の実態を明らかにすることと、それに見合った脳卒中発症および発症後の重症化を最小限にするための予防戦略を見出し、医療体制の整備を行うことが重要である

本研究の目的は、日本で大規模な地域悉皆登録を行っている滋賀脳卒中・循環器病登録研究のデータおよび人口動態統計、気象庁のデータを用いて脳卒中発症率の季節変動を明らかにすることである。

### 【対象と方法】

#### 研究対象

2011 年 1 月 1 日から 2013 年 12 月 31 日に発症した滋賀県在住の初発脳卒中患者（18 歳以上）6,688 名（男性 3,570 名、女性 3,118 名）のうち脳梗塞患者 4,480 名（男性 2,518 名、女性 1,962 名）、脳出血患者 1,588 名（男性 857 名、女性 731 名）およびくも

膜下出血患者 563 名（男性 166 名、女性 397 名）を本研究の対象とした。

## 研究方法

### 1. 研究デザイン

本研究は、滋賀県内で実施している地域疾患登録となる「滋賀脳卒中・循環器病発症登録研究」のデータを用いた後向き観察研究である。滋賀脳卒中・循環器病発症登録研究は、2012 年度より滋賀県地域医療再生計画（三次医療圏）脳卒中診療連携体制整備事業として、脳卒中発症登録体制の整備を行い、脳卒中を発症した患者情報について登録するシステムを構築し、現在も滋賀県循環器病対策推進事業として継続している。脳卒中発症登録は、2011 年 1 月 1 日以降に発症した全脳卒中患者を対象としており、データは WHO MONICA 研究登録基準に準拠し、採録担当者が脳卒中診療を行っている各医療機関に出張し登録を行っている。

### 2. 利用データ

#### 1) 気温データ

気象庁により公開されている滋賀県彦根気象台で観測された 2011 年から 2013 年の月毎の平均気温を用いた。

#### 2) 滋賀県の人口データ

厚生労働省人口動態統計より公開された滋賀県の 2012 年 6 月の人口（性別、年齢別）を用いた。

### 3. データ解析

各月の発症率（10 万人年あたり）は、月別の脳卒中発症数（性別、年齢別）と滋賀県の 2012 年 6 月時点の人口（性別、年齢別）をもとに、人年法を用いて算出した。性および年齢を調整した発症率の推定には、ポアソン回帰モデルを用いた。同様の方法で、月別の脳梗塞、脳出血およびくも膜下出血発症率も算出した。また、季節を春季（3～5 月）、夏季（6～8 月）、秋季（9～11 月）、冬季（12～2 月）の 4 グループに分けて季節別の 10 万人年あたりの性・年齢調整発症率についてもポアソン回帰モデルで推定し、季節間の比較検定も行った。解析ソフトは、SAS 9.4 を使用した。

### 4. 倫理的事項

本研究は、国立大学法人滋賀医科大学倫理委員会にて承認（R2011-186）のもと実施されている。対象者からの同意取得には、オプトアウト方式を用いている。

## 【結果】

### 滋賀県の気温パターン

研究期間における滋賀県の月毎の平均気温は、7～8 月の夏季に高く、12～2 月の冬季

に低かった。

## 月別の脳卒中発症率

性別および年齢を調整した10万人年あたりの月毎の全脳卒中発症率は、夏季（6～8月）に低く、冬季（12月～2月）に高くなる傾向にあった。同様の傾向が、脳梗塞・脳出血およびくも膜下出血においても見られたが、脳出血において関連が顕著であった。

## 季節毎の脳卒中発症率

### 1) 全脳卒中

季節毎の全脳卒中発症率（10万人年あたり）は、夏季が最も低かった（130）。また、夏季と比較した発症率は、冬季（170、 $p<0.001$ ）、春季（151、 $p<0.001$ ）、秋季（141、 $p=0.020$ ）で有意に高かった。さらに、性別と年齢による層別分析では、4つのグループ（70歳未満の男性、70歳以上の男性、70歳未満の女性、70歳以上の女性）すべてにおいて同様のパターンがみられた。

### 2) 脳梗塞

脳梗塞の発症率（10万人年あたり）は、春季88（ $p=0.004$  vs 夏季）、夏季78、秋季80（ $p=0.549$  vs 夏季）、冬季90（ $p<0.001$  vs 夏季）であった。

脳梗塞病型別では、ラクナ梗塞の発症率に明確な季節変動はなかった。アテローム血栓性脳梗塞の発症率は、冬季が最も高かった（ $P=0.008$ ）。心原性脳塞栓症の発症率は、冬季と春季で最も高かった（ $P<0.001$ ）。

### 3) 脳出血

脳出血の発症率（10万人年あたり）は、春季39（ $p<0.001$  vs 夏季）、夏季30、秋季38（ $p=0.002$  vs 夏季）、冬季52（ $p<0.001$  vs 夏季）であった。

### 4) くも膜下出血

くも膜下出血の発症率（10万人年あたり）は、春季16（ $p=0.170$  vs 夏季）、夏季13、秋季16（ $p=0.129$  vs 夏季）、冬季20（ $p=0.002$  vs 夏季）であった。

## 【結論】

脳卒中および循環器疾患について県全域で発症登録を行っている滋賀脳卒中・循環器病登録研究のデータを用いて、脳卒中の病型別に性別・年齢を調整した発症率を月毎および季節別に明らかにした。日本における大規模な地域ベース登録での脳卒中発症率は、冬季に高く、夏季に低かった。

## 審査の結果の要旨

本論文は、県単位の悉皆性が高い地域疾患登録である滋賀脳卒中発症登録研究のデータを用いて、脳卒中発症と季節変動の関連について検討している。脳卒中発症は、月別、季節毎の全脳卒中および脳卒中病型別に、人口 10 万人あたりの性・年齢調整発症率を算出した。地域脳卒中登録による、性・年齢調整発症率は、全脳卒中は夏に低い結果であった。また、病型別では、脳梗塞の発症率は冬、春に高く、脳出血は夏に低く、くも膜下出血の発症率は冬に高いことが明らかになった。この研究結果により、今後の脳卒中予防戦略への重要な知見を得ることができた。

### 1. 斬新さ

脳卒中発症の季節変動に関する研究は、医療機関ベースによるものが多く、地域ベースでの研究は市町単位による 1960～2000 年代の既報で、県単位など大きな地域集団による報告は少ない。また、解析方法についても研究により相違があり一定の見解は得られていない。本研究は、日本で稀有な大規模地域疾患登録研究である滋賀脳卒中発症登録研究のデータより、脳卒中発症の季節変動について、病型別の人口 10 万人あたりの性・年齢調整発症率を詳細に解析した斬新な研究である。

### 2. 重要性

脳卒中発症率は冬に高くなることを明らかにしたことで、脳卒中の原因となる基礎疾患（高血圧、心房細動、脂質異常症、糖尿病）の適切なコントロールおよび、生活習慣の改善についての重要性を示唆した。また、保健医療従事者ならびに一般住民に広く周知・啓発することにより、有効な予防戦略として期待できるため、本研究で得られた知見は重要である。

### 3. 研究方法の正確性

本研究は、悉皆性の高い滋賀脳卒中発症登録研究のデータを用いて実施している。データ解析は、全脳卒中および病型別について、人口 10 万人あたりの発症率を対象集団の人口より、性・年齢を調整し、月別および季節毎に算出している。よって、研究方法の正確性は高い。

### 4. 表現の明確さ

研究課題、目的、方法、結果、考察、結論は十分に検討され、正確かつ明瞭に表現されている。また、十分に検討され、明瞭な英語表記で記載された論文である。

### 5. 主な質疑応答

Q: 福岡市の人口は約 150 万人で、脳卒中発症は年間約 3000～3500 名である。本研究では滋賀県の人口は約 140 万人で、研究対象が 3 年間で発症した 6688 名とある。福岡市の方が多いうのだが、この違いは何か？

A: 滋賀県においても脳卒中発症は年間約 3000 名である。本研究の対象は、初発脳

卒中のみとしているためである。

Q: 脳梗塞の病型別では、ラクナ梗塞では季節変動がなく、アテローム血栓性脳梗塞は冬に高く、心原性脳塞栓症は冬と春に高い結果である。性別と年齢の層別解析では、70歳以上では冬と春に発症率が高く、70歳未満の男性は冬に高い結果となっている。これらは一般的な臨床経験からは違和感があるが、どう考えるか？

A: 先行研究にて検討したところ、心房細動が冬に多くなること、動脈硬化が冬に悪化することが示唆されている。心原性脳梗塞、アテローム血栓性脳梗塞の発症率が冬に高くなることは、これらが関連しているのではないかと考えている。

Q: 春と秋は気温的には同じような感じだが、本研究の発症率の結果は明確に違いがある。その違いについてどのように考えているか？

A: 春と秋については、気温差（寒暖差）が関連しているのではないかと考えている。今後の課題として、発症と気温差との関連について検討していきたい。

Q: 年齢、男女差を分けているが、患者集団の平均年齢は何歳か？

A: 正確な数値は手元に持ち合わせていないため正確ではないが、70～75歳の間であった（男女込みの平均年齢は、73.4（±13.7）歳で、女性で高い傾向にあった）。

Q: 論文タイトルは、季節別との関連より気温差による影響がよいのではないか？

A: 今回は発症と気温については解析していないため、気温との関連とは言い難い。

Q: 考察で発症の機序について検討していたが、今回の研究では因子分析はしていないのか？

A: 今回は、発症率の記述疫学研究としている。今後は、既往生活歴など因子分析が必要と考えている。

Q: 因子分析に関するデータはあるのか？

A: ある。例えば、高血圧、心房細動、脂質異常症、糖尿病などの有無および入院時の検査データを収集しており、今後検討は可能である。

Q: 季節のうち春と秋については、脳卒中の発症率に違いがあるのか？

A: 夏を基準として結果を出しているが、春が高かった。

Q: 70歳未満の女性について季節変動がない結果についての理由は？

A: 十分な検討はできていないが、対象数が少ないことが理由と考えられる。

Q: 滋賀県独自の気象条件はあるのか？

A: 滋賀県の気象条件には大きな特異性はない。県北部は北陸の気候区が入ってきており、南部は太平洋瀬戸内などの気候区が入ってきている地域である。

Q: 滋賀県独自の心血管リスクはあるか？

A: 滋賀県の大きな特異性はなく、飲酒率や喫煙率についても低い地域である。

Q: 本研究結果で得られた脳卒中発症率と季節変動で今後の予防戦略についての考えがあるか？

A: まず、基礎疾患のコントロールが重要と考えている。高血圧症などの基礎疾患が

冬に悪化し、脳卒中発症に影響することが示唆される。このため、基礎疾患のコントロールを綿密に行い、脳卒中発症予防に繋げていきたい。また、本研究内容についての啓発が必要と考えており、広く地域住民に働きかけてゆきたい。

以上、審査員全員で審議の結果、内容の斬新さ、重要性、研究方法の正確性、表現の明確性および質疑応答の結果を踏まえ、本論文は博士学位論文に値し、学位申請者についても学位授与に値すると評価された。