

脳卒中発症因子の研究

—— 疲労・ストレスの影響も含めて ——

小川 達次, 沖田 直*, 斉藤 博**
服部 彰***, 小暮 久也****

はじめに

脳卒中死亡率は減少しているが、発症率は必ずしも減少しておらず、脳卒中の予防対策は高齢化社会における重要な課題のひとつである。脳卒中発症に関与する因子については、高血圧・糖尿病などの risk factor 以外にも、肥満度・発症時間帯・直前行動・喫煙・飲酒・疲労度などが脳卒中の各病型と関連している可能性が提起されている^{1,2)}。今回、我々は age matching を行った対照群を設定し、脳梗塞・脳出血の発症因子を、疲労とストレスの影響を含めて検討したので報告する。

対象と方法

対象は1987年4月から1988年3月までに、国立療養所宮城病院に発症後7日以内に入院し、CTにて病巣が確認し得た初回脳卒中発作症例中、テント上脳梗塞52例(男30例・女22例)、脳出血34例(男20例・女14例)で、血管腫が疑われる脳出血1例と脳梗塞例は本調査から除外した。脳梗塞の診断は、心房細動など不整脈の有無・発症様式と経過・出血性梗塞の有無などのCT所見と血管撮影所見を基に行った。

対照群は1988年4月時点での国立鳴子病院整形外科入院患者中、脳卒中の既往のない50歳以上の62例(男28例・女34例)で、慢性関節リウマチ例と長期ステロイド服用例は除外した。対照群、テント上脳梗塞群(梗塞群)、脳出血群(出血群)の平均年齢は、男性が各々63.8±8.0, 67.7±7.6,

67.4±8.1歳、女性が各々68.7±6.6, 72.8±8.2, 68.1±10.0歳で、男女とも群間に有意差はなかった。

調査は、同一インタビュアーがアンケート用紙に従って、下記に示す項目について、可能な限り本人から直接あるいは電話で聴取することにより行った。検査値・測定値は、入院カルテの記載によった。

調査項目および検定法

発症時間帯、発症状況、Body Mass Index (BMI)、喫煙、飲酒、高血圧・耐糖能異常の既往歴とその治療状況、入院後に確認された高血圧・耐糖能異常、入院時と入院1カ月後のヘマトクリット値(Hct)、職業の有無、労働環境、発症前のストレス、発症直前の疲労度の各項目を調査した。対照群・梗塞群・出血群は必要に応じて、男女別に分けて検討した。

① 発症時間帯：1日を0～5時台, 6～11時台, 12時～17時台, 18時～23時台に分け、脳卒中2群で発症時間の分布を調べるとともに、2群間での比較も行った。

② 発症状況：発症に気付いた状況を「睡眠中および起床時」と「覚醒中」に分け、脳卒中2群間の差を検討した。

③ BMI：体重(kg)/[身長(m)]²の値が25.4を越える場合を肥満と判定し、男女別に3群間で比較した。

④ 喫煙：「吸わない」から「40本以上」までを5段階に分けて、3群間で比較した。

⑤ 飲酒：「飲まない」、「週1日以内」を非飲酒群、「週2回以上」を飲酒群として3群間で比較した。

⑥ 危険因子：高血圧と耐糖能異常について、

仙台市立病院神経内科

* 広南病院神経内科

** 国立療養所西多賀病院神経内科

*** 国立仙台病院整形外科

**** 小暮医院

a) 既往歴の有無, b) 治療状況, c) 入院後に確認された各疾患の有無について調査し, 男女別に3群間で比較した。

入院後の高血圧は, 「発症後(対照群では入院後)1カ月以上経過し全身状態が落ち着いた時点で, 安静時収縮期血圧が150 mmHg以上か拡張期血圧が100 mmHg以上, また降圧剤服用中」を判定基準とした。

入院後の耐糖能異常は, 「全身状態が落ち着いた時点(対照群では入院中)の75 g GTTが境界型か糖尿病型, または空腹時血糖>110 mg/dl」を判定基準とした。対照群の大部分は75 g GTT未施行で空腹時血糖で判定した。

⑦ Hct: 3群において, 男女別に入院時平均Hctを算出し, Welchのt検定を用いて比較した。さらに, 各群で入院時と入院1カ月後のHctを調べ, Paired-t検定を用いて検討した。梗塞群・出血群では, 発症3日以内に入院し1カ月後のHctが検査し得た症例を対象とした。

⑧ 有職者と労働環境: 各群の有職状況と職業ありと答えた症例での労働環境を調べ, 男女別に3群間で比較した。

⑨ ストレス: 発症2カ月以内のストレスの有無を3群間で男女別に比較し, 具体的な内容も記載してもらった。

⑩ 疲労度: 各群男女別に, 「非常に疲れていた・疲労(+++)」, 「かなり疲れていた・疲労

(++)」, 「少し疲れていた・疲労(+)」を『疲労あり』群として集計し, 『疲労なし』群との間に平均年齢に差があるか検討した。さらに発症直前の疲労度を群間で比較した。

上記調査項目中, 検定法の記載のない場合にはカイ二乗検定を用いた。

結 果

① 発症時間帯(図1): 梗塞群では6時~11時

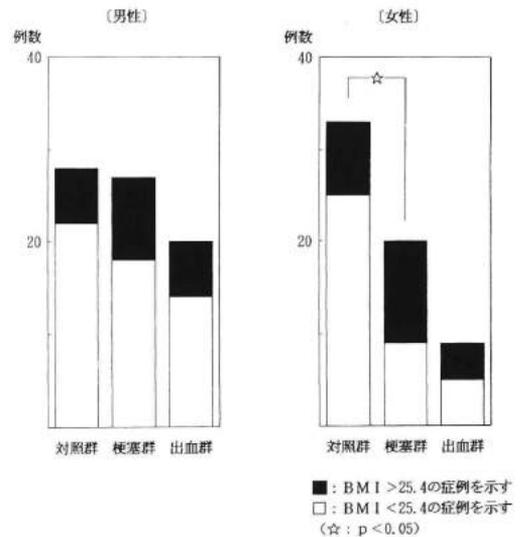


図2. 肥満度

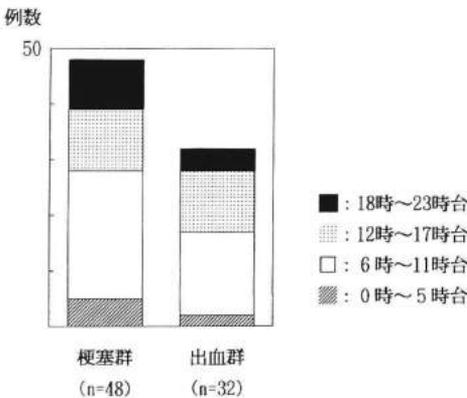


図1. 発症時間帯の分布 (発症時間が不明であった梗塞群4例, 出血群2例は除く)

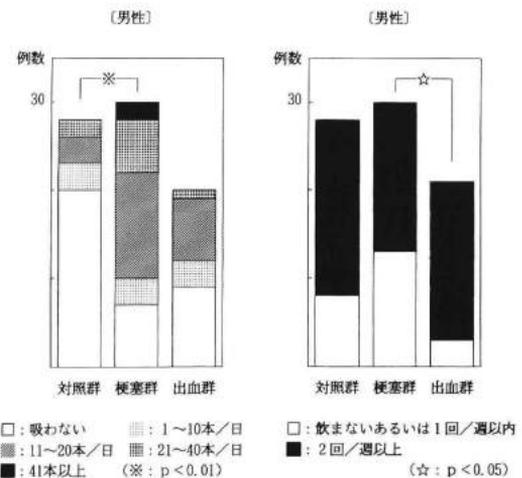


図3. 喫煙

図4. 飲酒

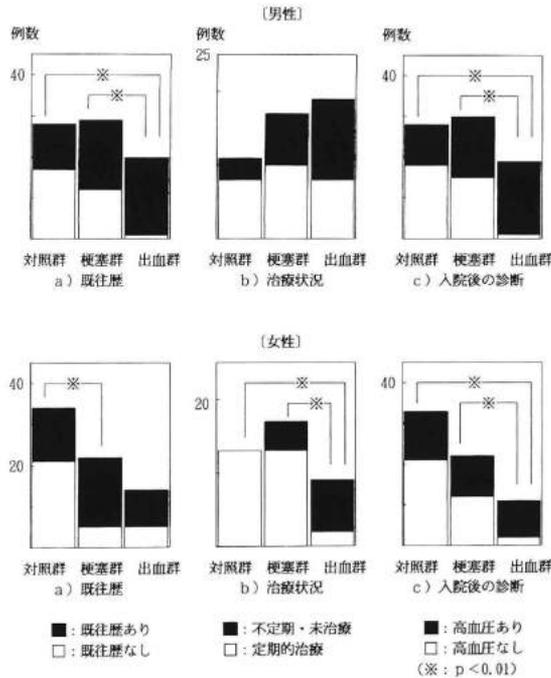


図5. 高血圧の既往歴・治療状況・診断

台、出血群では6～17時台の発症が多い傾向にあった(各々 $p < 0.10$)。2群間には発症時間の分布に差はなかった。

② 発症状況：梗塞群では、睡眠中あるいは起床時の発症が24例(46%)、覚醒時発症が28例(54%)であったのに対して、出血群では睡眠中あるいは起床時の発症が1例(3%)と少なく、覚醒時発症が33例(97%)を占めていた。発症状況は脳卒中2群間で有意差を認めた($p < 0.01$)。

③ BMI(図2)：肥満例の割合は、男女とも梗塞群・出血群・対照群の順に多く、梗塞群女(20例中11例)では対照群女(33例中8例)に比して有意に肥満例が多かった($p < 0.05$)。

④ 喫煙(図3)：女性では3群とも「吸わない」が大部分を占めたため、男性に限って検討を行った。梗塞群男は対照群男に比して有意に喫煙者が多かった($p < 0.01$)。

⑤ 飲酒(図4)：女性では3群とも「飲まない」が大部分を占めたため、男性に限って検討を行った。「週2回以上飲む」が、対照群28例中20例、

梗塞群30例17例、出血群20例中17例と出血群に多くみられ、出血群男と梗塞群男の間に有意差を認めた($p < 0.05$)。

A. 高血圧(図5)

a) 既往歴：男性は、出血群(20例中19例)が対照群(28例中11例)・梗塞群(29例中17例)に比して高血圧の既往例が多かった($p < 0.01$)。女性では、梗塞群(22例中17例)と対照群(34例中13例)の間に有意差を認め($p < 0.01$)、出血群(14例中9例)も対照群に比して多い傾向にあった($p < 0.10$)。

b) 治療状況：女性では対照群(13例中不定期・未治療なし)・梗塞群(17例中4例)に比べて、出血群(9例中7例)で治療状況が悪かった($p < 0.01$)。男性でも有意ではなかったが、出血群の治療状況は悪く、「不定期・未治療」が11例と「定期的治療」の8例を上回っていた。

c) 入院後の診断：入院後に高血圧と診断された症例は、男女とも出血群が対照群・梗塞群に比較して多かった($p < 0.01$)。一方、対照群・梗塞群

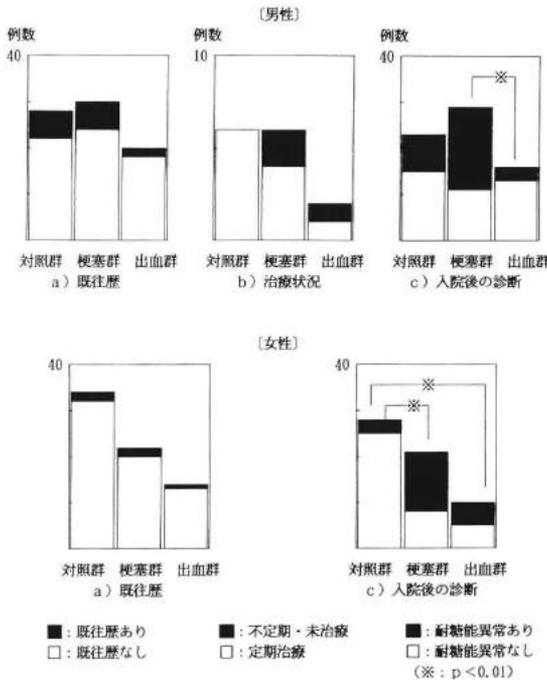


図6. 糖尿病の既往歴・治療状況・診断 (女性では糖尿病の既往歴を有する例が少なく、治療状況は検討できなかった。)

では、男女とも既往歴にあげた症例数より減少しており、この傾向は梗塞群女で特に目立った。

B. 耐糖能異常 (図6)

a) 既往歴: 男女別に対照群 (28例中6例, 32例中2例)・梗塞群 (30例中6例, 22例中2例)・出血群 (20例中2例, 14例中1例)で、群間に差はなかった。

b) 治療状況: 男性は群間に差はなかった。女性では症例が少なく、検討できなかった。

c) 入院後の診断: 男性では、梗塞群は出血群より耐糖能異常が多く ($p < 0.01$), 対照群と比べても多い傾向にあった ($p < 0.10$)。女性では、梗塞群・出血群と対照群の間に有意差を認めた ($p < 0.01$)。

⑦ Hct (図7)

A. 入院時 Hct: 梗塞群は男女とも対照群に比して、有意に Hct が高かった (梗塞群男 $47.0 \pm 6.0\%$, 対照群男 $41.0 \pm 5.8\%$ ・梗塞群女 $42.6 \pm 4.7\%$, 対照群女 $38.1 \pm 3.3\%$, 各々 $p < 0.01$)。出血

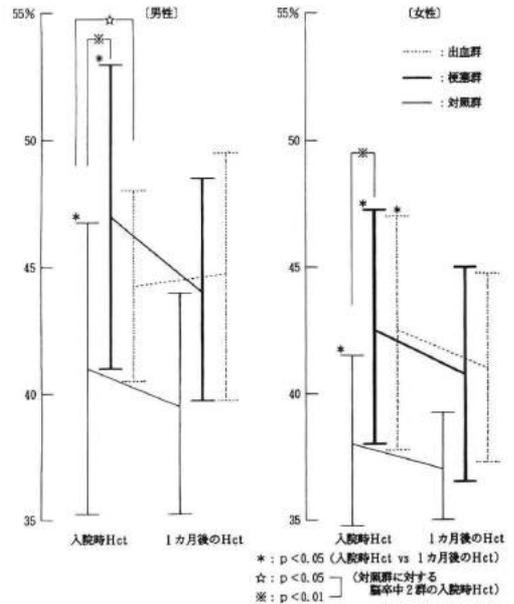


図7. ヘマトクリット値の変動

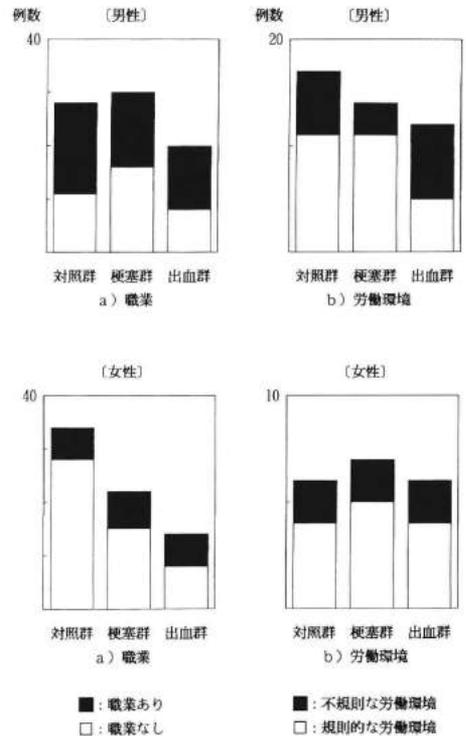


図8. 職業の有無と労働環境

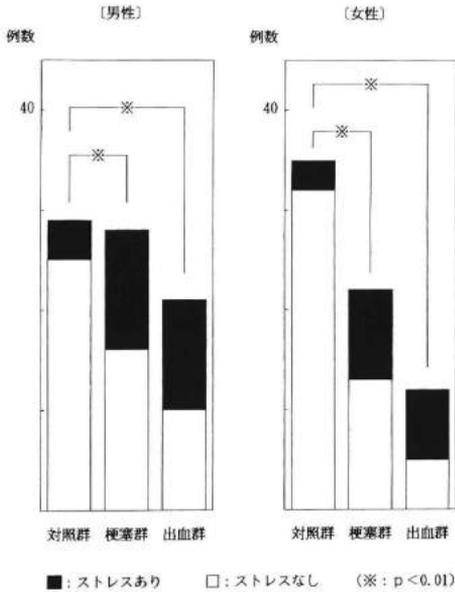


図9. ストレス

群では、男性 $44.2 \pm 3.8\%$ 、女性 $42.4 \pm 4.6\%$ で、男性で対照群より高かった ($p < 0.05$)。

B. 入院時と1カ月後のHctの比較：1カ月後のHctは、対照群男 $39.6 \pm 4.4\%$ 、対照群女 $37.1 \pm 2.1\%$ 、梗塞群男 $44.1 \pm 4.3\%$ 、梗塞群女 $40.7 \pm 4.3\%$ 、出血群男 $44.7 \pm 4.9\%$ 、出血群女 $41.0 \pm 3.7\%$ で、出血群男を除く各群で、入院時に比較して有意にHctの低下を見た(各々 $p < 0.05$)。特に、梗塞群で男が2.9%、女が1.9%と低下が目立った。

⑧ 有職者と労働環境(図8)：職業の有無には群間に有意差はなかった。労働環境も差はなかったが、出血群男(12例中7例)で梗塞群男(14例中3例)より不規則な傾向にあった ($p < 0.10$)。

⑨ 発症2カ月以内のストレス(図9)：男性では、梗塞群(ストレスありが28例中12例)・出血群(21例中11例)ともに対照群(29例中4例)と比べてストレスありと回答した例が多かった(各々 $p < 0.05$, $p < 0.01$)。梗塞群と出血群の間に差はなかった。女性でも、対照群(ストレスありが35例中3例)と比べて、梗塞群(22例中9例)・出血群(12例中7例)ともストレスありと答えた例が多かった(各々 $p < 0.01$, $p < 0.01$)。脳卒中2

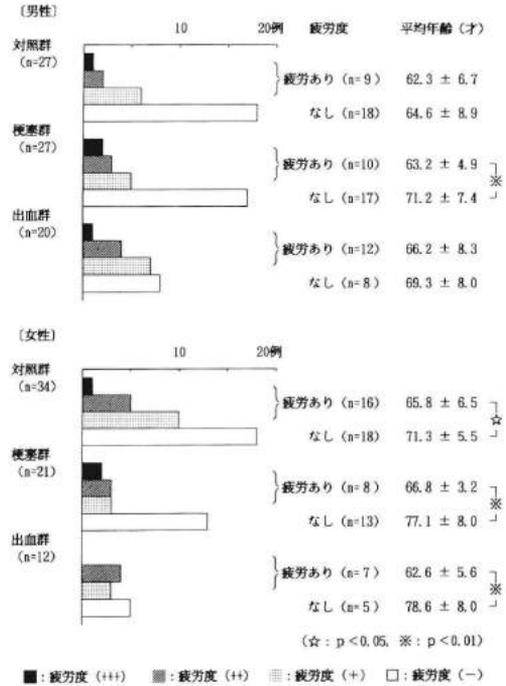


図10. 疲労度および疲労度別平均年齢

群間に差はなかった。

⑩ 疲労度(図10)：男性では、梗塞群で『疲労あり』群が有意に若かった ($p < 0.01$)。女性では、対照群・梗塞群・出血群とも『疲労あり』群が有意に若かったが(各々 $p < 0.05$, $p < 0.01$, $p < 0.01$)、特に梗塞群・出血群ではその差が大きく、『疲労なし』群に比べて『疲労あり』群は10歳以上若年であった。

一方、各群間での有意差は見られなかったが、出血群男では対照群男に比して、『疲労あり』群が多い傾向であった ($p < 0.10$)。出血群女でも『疲労あり』群が『疲労なし』群を上回っており、出血群は対照群・梗塞群と異なったパターンを示した。

考 察

我々は脳卒中を虚血群(テント上脳梗塞・テント下脳梗塞・脳塞栓)と出血群(脳内出血・クモ膜下出血)に分けて、各群の発症因子を検討し、今回調査した項目が発症因子となりうる可能性を示唆した^{1,2)}。今回は、① age matching を行った対

照群の設定、② リハビリテーション入院例を除外し初回発作の急性期入院例のみを対象を限定、③ 男女別に検討の3点を追加し、アンケート用紙も一部改変して、詳細な調査を行った。急性期入院例に限ったため、対象は国立療養所宮城病院周辺の農業を主とする地域住民で、人口構成も都市部に比べて高齢化していると思われる。このため、発症年齢は梗塞群・出血群ともに高く、前回みられた梗塞群と出血群間の発症年齢の差は認められなかった。これには、血圧管理が浸透し、脳出血の若年発症例が少なくなったことも影響していると思われる。

男女を併せた脳梗塞全体の発症因子としては、発症状況と入院時 Hct 高値があげられ、発症時間帯も関連があると考えられた。男性では、喫煙が対照群に対して、入院後の耐糖能異常が出血群に対して、有意差のある因子であった。女性では、肥満・高血圧の既往・入院後の耐糖能異常が対照群に対して有意差のある因子であった。

発症時間帯は6～11時台に多く、Muller³⁾、Mittler⁴⁾の報告による心筋梗塞の発症時間帯とほぼ一致していたが、発症のピークは午前6～8時で心筋梗塞の午前10時^{3,5)}より早い時間帯であった。Tsementzis⁶⁾は脳梗塞の発症が午前10～12時に最も多く、午前6～8時がそれに次々と報告しているが、脳塞栓も含めて集計しているために我々と異なった結果となった可能性がある。睡眠中に生ずる血圧の低下⁷⁾、早朝にみられる血小板凝集能の亢進⁹⁾が脳梗塞の引き金として重要な役割を果たし、起床時前後が発症危険時間帯になると思われる。現在注目されている睡眠中の至適血圧管理および血小板機能抑制剤の服用法が今後検討すべき問題であろう。喫煙は男性で明らかな危険因子であり、非飲酒者で喫煙歴のみを有する男性例の検討でも、梗塞群(13例中8例)は対照群(7例中1例)に比して有意に多かった。心筋梗塞でも同様の報告があり、発症時間帯が類似している点からも、心筋梗塞と脳梗塞の発症因子の共通性が示唆された。高血圧の既往は梗塞群男女とも多く、女では対照群との間に有意差をみたが、入院後の高血圧は男女とも減少し、対照群との間に差はな

かった。この原因として、① 脳梗塞では安静のみで血圧が下がる例が多い、② 特に女性では入院中の食事療法で肥満が是正され、血圧が正常化しやすいことが考えられる。安静により血圧が正常化する症例では、病前に高血圧が過大評価され、降圧剤の適量投与を招き、睡眠中に低血圧を来し発症することも考えられる。この点からも、睡眠中の血圧管理は今後の脳卒中予防の重要な課題である。耐糖能異常は梗塞群で入院後に診断された例が多かった。梗塞群は大部分75g GTTが施行されていたのに対して、出血群・対照群は空腹時血糖で判定した例が多いことも影響しているかもしれないが、梗塞群で約3分の2が耐糖能異常を有していることは注意すべき点と思われた。Hctは入院時に梗塞群で高く、従来の報告通り⁹⁾、高Hct血症は脳梗塞発症因子として重要と考えられた。Hctは日内変動を示し、午前8時¹⁰⁾から午前10時¹¹⁾に最大になることが知られているが、脳梗塞・心筋梗塞の発症危険時間帯と一致する点は興味深い。Hct高値の原因としては、入浴¹²⁾・脱水などの他に、疲労・ストレスが関与している可能性も考えられるが、この点に関しては後に検討したい。

男女を併せた出血群全体の発症因子として、発症状況・発症時間帯・高血圧が認められた。男性では、入院時 Hct 高値が対照群に対して有意差のある因子であった。女性では、入院後の耐糖能異常が対照群に対して有意差を有する因子であった。

発症は覚醒中に多く、発症時間のピークは午前10～12時台で、Tsementzis⁶⁾の結果と一致していた。この結果は、血圧の急激な上昇が発症の引き金として働く可能性を示唆する。高血圧の既往は出血群男で多く、治療状況は男女とも「不定期治療・未治療」が「定期的治療」を上回っていた。出血群に関しては、梗塞群とは反対に高血圧の管理がより徹底して行われることが重要である。しかし、発症前に脳卒中のタイプを予測することは不可能なため、中年以降の高血圧例では、定期的な服薬に加えて、降圧剤服用中の24時間血圧測定による血圧の変動を観察する必要がある。入院時

Hctは男性で対照群より高く、女性でも高い傾向にあった。頭蓋内出血では、Hctが発症日に上昇傾向を示したとの報告⁹⁾もあり、出血群でも発症前にストレスが存在したことを示唆する。特に、男性では1カ月後もHctの低下は認められず、慢性的なストレスの影響も含めた調査が必要と思われる。

最後に、ストレス・疲労と脳卒中発症との関連について考察する。本報告で発症2カ月以内のストレスは、出血群・梗塞群で対照群より多いことが示されたが、同時に、生活全体の疲労度をみると、出血群は男女とも『疲労あり』が『疲労なし』を上回り、疲労・ストレスが、脳卒中、特に脳出血の発症因子として重要であることが明らかにされた。これまで、心筋梗塞とストレスの関連は指摘されていたが^{13,14)}、脳卒中発症へのストレスの関与について言及した報告は少なく¹⁵⁾、脳梗塞と精神的・心理的ストレスの関係にも一定の結論がでていなかった^{16,17)}。対照群との比較による今回の調査から、疲労・ストレスの発症因子としての重要性が明確になったが、脳卒中予防対策のみならず過労死という観点¹⁸⁾からも、今後留意すべき点であろう。また、疲労・ストレスの原因をみると、対照群では自分自身の病気に関連した理由が多かったのに対して、脳卒中2群では仕事・家庭など対人関係を含む問題をあげた例が多く、ストレスの質も異なる印象であった。さらに、疲労・ストレスは比較的若年層で脳卒中発症と関連が強く認められ、高血圧などの危険因子の治療とならんで、労働環境の整備や家庭環境の見直しなど、社会問題を含めた幅広い対応が重要と考えられた。

日本は高齢化社会に突入しつつあり、今後高齢者が職をもつ機会も増える時代になろうとしている。高血圧など危険因子への治療とともに、対人関係を含め、いかに疲労・ストレスを持ち越さずに日々を送るかが、脳卒中予防の重要な課題の1つになると思われる。

ま と め

1) 国立療養所宮城病院に1987年4月から1988年3月までに入院した急性期脳梗塞・脳出血

症例を対象に、脳卒中発症因子を調査した。

2) 梗塞群男では入院時Hct高値・喫煙歴・耐糖能異常・ストレスが、梗塞群女では入院時Hct高値・肥満・高血圧の既往・耐糖能異常・ストレスが有意な発症因子であった。

3) 梗塞群の発症は午前6～8時に最も多かった。早朝のHct高値と血小板凝集能亢進が引き金として重要であるが、高血圧の過剰治療による睡眠中の血圧低下も注意すべき点である。

4) 出血群は覚醒時の日中発症例が大部分であった。出血群男では高血圧・入院時Hct高値・ストレスが、出血群女では、高血圧・耐糖能異常・ストレスが有意な発症因子であり、高血圧の定期的治療が発症予防に重要と考えられた。

5) 疲労・ストレスは脳卒中発症に関与する因子であることが明らかにされた。特に、出血群、比較的若年発症の脳卒中群で重要な要因であった。

文 献

- 1) 小川達次 他：脳卒中引き金因子の研究（小暮久也編），昭和61年度労働省委託研究報告書
- 2) 小川達次 他：脳卒中引き金因子に関する調査，第10回東北脳血管障害懇話会学術集会記録集：119-126, 1988
- 3) Muller JE et al: Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* **313**: 1315-1322, 1985
- 4) Mitler MM et al: Circadian variation in myocardial infarction. *N Engl J Med* **314**: 1187-1188, 1986
- 5) Myers A et al: Circumstances attending 100 sudden deaths from coronary artery disease with coroner's necropsies. *Br Heart J* **37**: 1133-1143, 1975
- 6) Tsementzis SA et al: Diurnal variation of and activity during the onset of stroke. *Neurosurgery* **17**: 901-904, 1985
- 7) 平 則夫 他：量的降圧療法から質的降圧療法への転換の試み，臨床薬理の進歩'87: 35-60, 1987
- 8) Tofler GH et al: Concurrent morning increase in platelet aggregability and the risk of myocardial infarction and sudden cardiac death. *N Engl J Med* **316**: 1514-1518, 1987

- 9) 山之内博 他: 脳硬塞, 頭蓋内出血発作前後における末梢血液のヘマトクリット値, ヘモグロビン値, 赤血球数, 血清総蛋白値の変動. 日本老年医学会雑誌 **13**: 207-214, 1976
- 10) Kubota K et al: Is the circadian change in hematocrit and blood viscosity a factor triggering cerebral and myocardial infarction? *Stroke* **18**: 812-813, 1987
- 11) 川上明男 他: 慢性期脳梗塞患者のヘマトクリット(Ht), 血液粘度の日内変動について. 脳卒中 **8**: 224-230, 1986
- 12) 内山伸治 他: 老年者における入浴前後の血圧, 脈拍及び, 血液生化学的所見の変動. 第1回日本脳卒中学会総会講演抄録: 31, 1976
- 13) Behar S et al: Circadian variation and possible external triggers of onset of myocardial infarction. *Am J Med* **94**: 395-400, 1993
- 14) Smith M et al: Potential precipitating factors of the onset of myocardial infarction. *Am J Med Sci* **303**: 141-144, 1992
- 15) 吉永まゆみ 他: 作業関連病としての脳血管障害—その臨床と対策—. 日本医師会雑誌 **111**: 1807-1811, 1994
- 16) Macko RF et al: Precipitants of brain infarction; Roles of preceding infection/inflammation and recent psychological stress. *Stroke* **27**: 1999-2004, 1996
- 17) Harmsen P et al: Risk factors for stroke in middle-aged men in Gotenborg, Sweden. *Stroke* **21**: 223-229, 1990
- 18) 高瀬貞夫 他: 脳血管疾患と過労死. 心身医療 **8**: 316-321, 1996