

EPIDEMIOLOGIC STUDIES OF CORONARY HEART DISEASE AND STROKE
IN JAPANESE MEN LIVING IN JAPAN, HAWAII, AND CALIFORNIA:
INCIDENCE OF STROKE IN JAPAN AND HAWAII

日本、Hawaii 及び California に居住する日本人男子における
冠動脈性心疾患及び脳卒中に関する疫学的調査：
日本及び Hawaii の脳卒中発生率

YO TAKEYA, M.D. 武谷 溶
JORDAN S. POPPER, M.D.
YUKIKO SHIMIZU, D.M.Sc. 清水由紀子
HIROO KATO, M.D. 加藤寛夫
GEORGE G. RHOADS, M.D.
ABRAHAM KAGAN, M.D.



RADIATION EFFECTS RESEARCH FOUNDATION
財団法人 放射線影響研究所
A Cooperative Japan - United States Research Organization
日 米 共 同 研 究 機 関

A paper based on this report was published in the following journal:

本報告に基づく論文は下記の雑誌に掲載された。

Stroke 15:15-23, 1984

RERF TECHNICAL REPORT SERIES

放射線影響研究所業績報告書集

The RERF Technical Reports provide the official bilingual statements required to meet the needs of Japanese and American staff members, consultants, and advisory groups. The Technical Report Series is not intended to supplant regular journal publication.

放射線影響研究所業績報告書は、日米専門職員、顧問、諮問機関の要求に応えるための日英両語による公式報告記録である。業績報告書は通例の誌上発表論文に代わるものではない。

The Radiation Effects Research Foundation (formerly ABCC) was established in April 1975 as a private nonprofit Japanese Foundation, supported equally by the Government of Japan through the Ministry of Health and Welfare, and the Government of the United States through the National Academy of Sciences under contract with the Department of Energy.

放射線影響研究所(元 ABCC)は、昭和50年4月1日に公益法人として発足したもので、その経費は日米両政府の平等分担により、日本は厚生省の補助金、米国はエネルギー省との契約に基づく米国学士院の補助金とをもって運営されている。



**EPIDEMIOLOGIC STUDIES OF CORONARY HEART DISEASE AND STROKE
 IN JAPANESE MEN LIVING IN JAPAN, HAWAII, AND CALIFORNIA:
 INCIDENCE OF STROKE IN JAPAN AND HAWAII**

日本、Hawaii 及び California に居住する日本人男子における
 冠動脈性心疾患及び脳卒中に関する疫学的調査：
 日本及び Hawaii の脳卒中発生率

YO TAKEYA, M.D. (武谷 溶)¹; JORDAN S. POPPER, M.D.²;
 YUKIKO SHIMIZU, D.M.Sc. (清水由紀子)³; HIROO KATO, M.D. (加藤寛夫)³;
 GEORGE G. RHOADS, M.D.^{2,4}; ABRAHAM KAGAN, M.D.²

*Kyushu Central Hospital*¹, *The Honolulu Heart Study, US National Heart, Lung, and Blood Institute*²;
*RERF Department of Epidemiology & Statistics*³; and *School of Public Health, University of Hawaii*⁴
 九州中央病院¹, 米国心臓肺臓及び血液研究所 Honolulu 心臓調査², 放射線疫学統計部³,

Hawaii 大学公衆衛生学部⁴

SUMMARY

As part of the Ni-Hon-San Study, stroke incidence was compared in the Japan and Hawaii cohorts. Stroke cases were classified into two types, intracranial hemorrhage (ICH) and thromboembolic (TE) stroke. For each type the incidence in Japan was about three times as great as in Hawaii. The ratio, ICH/TE, was 1/2.2 in Japan and 1/1.6 in Hawaii. Blood pressure was the most important risk factor, followed by age for total stroke in both Japan and Hawaii. Proteinuria was also a risk factor in Hawaii. Conversely, an index of animal food intake was inversely related to total stroke, significantly in Hawaii, and at a suggestive level for total and hemorrhagic stroke in Japan.

Since the levels of blood pressure do not differ between Japan and Hawaii, one possible explanation for the large difference in stroke incidence between the two cohorts may be the fact that animal protein and saturated fat intake, which is inversely associated with stroke incidence, is much greater in Hawaii than in Japan. This explanation would support epidemiologic and experimental studies in Japan which suggest that dietary animal protein and fat exert an inhibitory effect on the incidence of stroke.

要 約

Ni-Hon-San 調査の一部として、脳卒中発生率を日本と Hawaii の日系米人との間で比較した。脳卒中を脳出血 (ICH) と脳梗塞 (TE) に大別したが、その発生率はいずれも日本が Hawaii よりも約 3 倍高かった。脳出血と脳梗塞の比は日本で 1 対 2.2, Hawaii で 1 対 1.6 であった。日本及び Hawaii とともに脳卒中全体の危険因子としては血圧が最も重要な要因であり、次いで年齢が重要であった。Hawaii では蛋白尿も危険因子であった。動物性食品摂取量の多い方が脳卒中発生率が低く、これは Hawaii では統計的に有意であったが、日本では脳卒中全体と脳出血について示唆的であった。

血圧値には、日本と Hawaii で差異はないので、脳卒中発生率と逆の関係にある動物性蛋白と飽和脂肪の摂取量が、Hawaii の方が日本よりもはるかに多いことがこの日本と Hawaii の脳卒中発生率の大きな差異を説明するものとして挙げられるであろう。この調査結果は日本におけるほかの疫学的調査、及び動物実験結果で示唆されている動物性蛋白及び脂肪を摂取することが、脳卒中の発生を抑制するとの仮説を支持している。

INTRODUCTION

It has been reported that mortality from ischemic heart disease in Japan is low compared with that in the United States and, conversely, that mortality from stroke is higher in Japan.¹ It is uncertain whether this difference is attributable to genetic factors or environmental factors.

In order to examine the relationship of ischemic heart disease and stroke to environmental factors, a large-scale epidemiologic cohort study (Ni-Hon-San Study) was begun in 1965 on males in Japan (Hiroshima and Nagasaki) and Japanese-American males resident in Hawaii and in the San Francisco Bay Area of California in whom the difference in genetic factors is minimized and variation in environmental and life-style factors is large.²

The comparative incidence of ischemic heart disease has been reported previously.^{3,4} However, the stroke study was begun later because of delayed participation of the neurologist in Japan, where the prevalence was determined during the examination period 1972-74. Stroke prevalence in Japan for this period and that in Hawaii and San Francisco for the examination period 1965-68 were compared, and it was reported that stroke prevalence in Japan was three times as high as that in the United States.⁵ Subsequent follow-up has now made it possible to compare the incidence in Japan for four years following the 1972-74 study with that in Hawaii for six years following the 1965-68 study. Comparable follow-up for stroke incidence was not carried out for the California study.

MATERIALS AND METHODS

The study subjects are composed of 1,366 males aged 45-69 years in Japan who were examined during the two years beginning in October 1972 and were free of stroke at the time of examination, and 7,895 Japanese-American males aged 45-68 in Hawaii who were examined during the three years beginning in 1965 and were free of stroke at the time of examination. Observation periods were four years and six years, respectively.

Uniformity of diagnostic standards is important for comparing stroke incidence in different cohorts. In this study, those men who answered "Yes" to the question "Have you ever had a stroke?" and those with positive neurologic findings at the screening examination by the clinicians were referred to the neurologists

緒言

過去の報告では、日本における虚血性心疾患の死亡率は米国に比べると低い、逆に脳卒中の死亡率は日本の方が高いとされている。¹ この相違が、遺伝因子又は環境因子のどちらによるものなのかはまだ明らかでない。

虚血性心疾患及び脳卒中と環境因子との関係を究明するために、大規模な疫学的調査(Ni-Hon-San調査)が1965年に開始された。² それは遺伝因子では差異が小さく、環境及び生活様式因子では差異の大きい日本人男子(広島及び長崎在住)と、Hawaii及びCalifornia州San Francisco湾地区に在住する日系米国人男子を対象にして行われた。²

虚血性心疾患発生率の比較は、既に報告した。^{3,4} 脳卒中調査は日本の神経科医の参加が遅れたために、それよりも後に始められて、検診周期の1972-74年において有病率が調査された。この期間の日本の有病率とHawaii及びSan Franciscoの検診周期1965-68年の有病率を比較すると、日本の脳卒中有病率は米国よりも3倍高かったことは既に報告したとおりである。⁵ 引き続き行われた追跡調査によって、1972-74年の調査に続く4年間の日本の発生率と1965-68年の調査に続く6年間のHawaiiの発生率を比較することができた。脳卒中発生率の比較調査はCaliforniaでは行われなかった。

対象及び方法

調査対象者は、日本では1972年10月からの2年間に検診を受け、検診時に脳卒中に罹患していなかった45-69歳の男子1,366人であり、Hawaiiでは1965年からの3年間に検診を受け、検診時に脳卒中に罹患していなかった45-68歳の日系米国人男子7,895人である。観察期間はそれぞれ4年と6年であった。

異なる集団間での脳卒中発生率の比較には、診断基準を統一することが重要である。今回の調査では、「過去に脳卒中を起こしたことがありますか」という質問に「はい」と答えた対象者と、検診医によるスクリーニング検査で、神経学的異常所見が認められた対象者が、神経科医(日本ではYT, Honoluluで

(YT in Japan, JSP in Honolulu) for evaluation. For cases who died between regular examinations, except those who were autopsied, a detailed questionnaire (Mortality Surveillance Questionnaire) was mailed to the physician who certified the death certificate (in Japan), or a check was made against the hospital record (in Hawaii) for accuracy of causes of death.

In order to achieve comparable diagnosis of stroke, the same criteria were used in both study sites. Stroke was diagnosed on the basis of clinical history and findings of the neurological consultations which were performed similarly in both cohorts. Results of laboratory tests or diagnostic procedures in hospitals, such as electroencephalography, cerebral angiography, brain scans, computer tomography (CT) scans, etc., were not made available to the neurologists, since these tests were rarely used in the Japan cohort. Even for autopsy cases, the postmortem findings were eliminated, and the clinical pictures before death were used for diagnosis.

This approach insures comparability in those subjects diagnosed by neurologists at the two study sites, but eliminates many incidence cases for which the diagnoses were based on hospital records and/or laboratory information, particularly in the Hawaii cohort in which the majority of patients suffering stroke are hospitalized. The entire incidence figures for strokes in the Hawaii cohort were published elsewhere.⁶

Stroke cases were classified by reliability into two grades, definite or possible. Definite stroke was diagnosed for cases with relatively sudden onset of a neurological deficit which was obvious in the neurologist's consultation or in records of the clinician's findings. Duration of the neurological deficit of at least two weeks (or until death) was required. When the duration of a neurological deficit was shorter than two weeks but at least 24 hours or of unknown duration, possible stroke was diagnosed. The neurologists found no residual signs in most of the latter cases.

Strokes were roughly classified into two subtypes, intracranial hemorrhage and thromboembolic stroke. ICH is combined with subarachnoid hemorrhage because some cases could not be distinguished. When lateralizing signs developed, it could often not be determined whether they were the result of vasospasm or the direct effect of hematoma.

はJSP)の神経学的診断を受けた。定期検診の周期の間に死亡した場合は、剖検例を除き、死因を正確に把握するために、詳細な質問票(死亡調査質問票)を、死亡診断書を記入した医師に郵送し(日本)、あるいは病院の記録を検討した(Hawaii)。

脳卒中診断の同一性を期して、日本とHawaiiで同じ基準が使用された。脳卒中の診断は、両集団ともに同じように行われた病歴調査と神経科医の診断所見にのみ基づいて行われた。病院で行われた臨床検査や脳波、脳血管造影、脳スキャン、コンピューター断層撮影(CT)スキャンなどの診断結果は、こういった検査が日本の対象集団ではほとんど行われていなかったため、神経科医が利用することができなかった。剖検例であっても、死後の解剖所見を参考にしないで、死亡前の臨床像によって診断した。

このアプローチは、二つの異なる集団で神経科医がそれぞれ診断した対象者の一様性を確実なものにするが、病院の記録や臨床検査結果に基づいて診断された発病例を、特にほとんどの脳卒中患者が病院に収容されるHawaiiの集団では除外しなければならなかった。Hawaiiの集団における脳卒中発生率の詳細は既に発表した。⁶

脳卒中の症例を確実度によって、確実及び不確実の二段階に分類した。確実の診断は、神経科医の診察で、あるいは検診医の所見記録に比較的突然発生した神経障害が記載されている場合である。神経障害が少なくとも2週間(あるいは死亡まで)継続することが必要とされた。神経障害の持続期間が2週間より短いながらも24時間以上であるとき、あるいは期間が不明のときは不確実と診断した。後者の大部分の場合、神経科医は診察の時点で後遺症としての神経障害の存在を確認することはできなかった。

脳卒中は脳出血(頭蓋内出血)と、脳梗塞の二つの亜型に大別した。脳内出血はクモ膜下出血と区別できない症例が幾つかあったので同様に脳出血(頭蓋内出血)として扱った。片側性神経障害が発生したときに、それらが血管攣縮によるものか血腫の直接影響なのかしばしば判断できないことがあった。

Relatively sudden onset of unconsciousness developing during activity, usually with headache, vomiting, nuchal rigidity, fever, and focal neurological deficits, was classified as ICH. TE stroke was diagnosed when neurological deficits occurred in resting or sleeping state, usually without prolonged unconsciousness. More detailed diagnostic classification could not be made because cases frequently occurred where clinical follow-up or detailed examination could not be conducted.

A brief comparison of the results of diagnosis independently made by the neurologists at the two study sites was done by exchanging the same data (26 cases).⁵ The diagnoses in 21 (81%) of these cases were in total agreement, and 96.2% were in accordance if difference by one grade is accepted. Table 1 shows stroke cases by certainty of diagnosis and type.

The ascertainment of deaths of the study cohorts was practically 100% complete in Japan owing to the compulsory family registration system in Japan and nearly so in Hawaii, and the re-examination rate between the two successive clinical examinations was high (over 90%). Thus, person-years at risk was computed by multiplying the number of subjects at risk by average follow-up period (i.e., four years in Japan and six years in Hawaii). The age-adjusted average annual incidence rates based on person-years at risk were compared between Japan and Hawaii, and tested by Mantel-Haenszel chi-square statistics.

通常、頭痛、嘔吐、項部硬直、発熱、神経障害を伴って活動中に発生した比較的急激な意識消失発作は、脳出血と分類した。神経障害が休息中又は睡眠中に発生し、それが通常長い意識消失状態を伴わない場合、脳梗塞と診断した。臨床的な追跡検査又は精密検査を行うことができなかった症例が少なからずあったので、更に詳細な診断上の分類はできなかった。

二か所の調査地域での神経科医は、26症例のデータを交換してそれぞれ単独に行った診断結果を簡単に比較検討した。⁵ このうち21例(81%)の診断については完全に一致し、もし診断確実度の一段階相違を許容すれば、96.2%が一致したことになる。表1に日本とHawaiiの脳卒中症例を診断の確実度別、亜型別に示した。

調査対象集団の死亡確認は、日本においては戸籍制度によって事実上100%であり、Hawaiiでもほぼこれに相当し、二つの検診の間に行われた再検診の受診率は90%以上の高率であった。したがって、観察人年は観察対象者数と平均追跡期間(すなわち、日本では4年、Hawaiiでは6年)の積で求めた。観察人年に基づく年齢訂正年間平均発生率を日本とHawaiiで比較し、Mantel-Haenszel χ^2 法で検定した。

TABLE 1 NUMBER OF STROKE CASES BY SUBTYPE AND CERTAINTY OF DIAGNOSIS

表1 脳卒中症例数、亜型別及び診断の確実度別

Subtype	Japan			Hawaii		
	Total	Definite	Possible	Total	Definite	Possible
Total	62	38	24	126	71	55
ICH	18	12	6	34	26	8
TE	44	26	18	74	42	32
Unknown	0	0	0	18	3	15

Risk factors analyzed in this study include results of physiological tests such as blood pressure at the initial examination, laboratory tests such as serum cholesterol and hematocrit levels, and nutrient intake obtained from a 24-hour recall nutrition survey.⁷

In the analysis the mean variables were compared after age-adjustment by the direct method except where otherwise specified. Appropriately weighted tests were used. Tests of uniformity and linear increasing tendency were made with the Mantel-Haenszel chi-square statistic by calculating age-adjusted incidence by level of each factor. Multiple logistic regression was used for multivariate analyses, the regression coefficients being estimated by the method of maximum likelihood.

Absolute coefficients of risk factor in the two cohorts were compared and tested by t-test using standard deviations of absolute coefficient.

RESULTS

Table 2 shows the average annual incidence (per 1,000 persons) by age (5-year age-groups). The age-adjusted stroke incidence rate (total of definite and possible cases) in Japan is 7.4 per 1,000, approximately 2.7 times as high as that in Hawaii. Examined by age, the incidence in Japan is higher than that in Hawaii in every age-group above 50, and the differences are statistically significant.

With the exclusion of possible cases, the stroke incidence rate in Japan is 3.1 times as high as that in Hawaii (Table 3). The ratios of ICH to TE cases were 1/2.2 in Japan and 1/1.6 in Hawaii; the number of TE cases being larger than that of ICH in both cohorts. The age-adjusted incidence rate of ICH in Japan is 3.1 times as high as that in Hawaii, and the incidence rate of TE strokes in Japan is 3.4 times as high as that in Hawaii (Table 3). However, accurate comparison by type is compromised by the existence of three cases (4.2% of 71) of unknown type in Hawaii.

Means of 15 variables determined at the baseline examination were compared between nonstroke subjects and those who subsequently developed

今回の調査で解析に用いた危険因子には、初回の検診時における血圧測定などの生理学的検査、血清コレステロール及びヘマトクリット値などの臨床検査、そして24時間食餌記憶調査から得た栄養摂取量調査の結果を含む。⁷

本解析においては、特記しない限り、直接法による年齢訂正平均値を比較した。近似的加重検定が使用された。各因子の値別年齢訂正発生率を算出し、その均一性及び直線増加傾向について、Mantel-Haenszel χ^2 法を用いて検定を行った。多変量解析には多重ロジスティック関数解析を用い、回帰変数は最大尤度法により推定した。

二つの集団における危険因子の回帰係数の比較は、回帰係数の標準偏差を用いた t 検定で検定した。

結果

表2に年齢5歳階級ごとの年間平均発生率(1,000人対)を示した。日本における年齢訂正脳卒中発生率(確実及び不確実症例の総計)は、1,000人に対し7.4で、Hawaiiに比して約2.7倍も高い。年齢階級別にみると、日本における発生率は50歳以上のすべての年齢群でHawaiiより高く、その差は統計的に有意であった。

不確実症例を除くと、日本の脳卒中発生率はHawaiiより3.1倍も高くなる(表3)。脳出血対脳梗塞の比は日本で1対2.2、Hawaiiで1対1.6であり、両集団とも脳出血よりも脳梗塞症例数の方が多かった。日本における脳出血の年齢訂正発生率はHawaiiの3.1倍で、脳梗塞の発生率は日本がHawaiiの3.4倍である(表3)。しかしながら、Hawaiiで類型不明の症例が3例(71例の4.2%)あったために、型別の正確な比較は完全なものとはいえない。

日本とHawaiiの危険因子を識別するために、初回検診時に測定された15の変数の平均値を脳卒中に

TABLE 2 AVERAGE ANNUAL INCIDENCE OF DEFINITE AND POSSIBLE STROKE PER 1,000 BY 5-YEAR AGE

表2 確実及び不確実脳卒中の年間平均発生率
(1,000人対), 年齢5歳階級別

Age	Japan 1975-78			Hawaii 1968-73			Test ^{††}
	Subjects	Cases	Rate [†]	Subjects	Cases	Rate	
45-49	54	0	0.0	1825	11	1.0	NS
50-54	239	7	7.3	2766	39	2.3	**
55-59	367	11	7.5	1569	21	2.2	***
60-64	357	17	11.9	1306	37	4.7	***
65-69	349	27	19.3	429	18	7.0	***
Total	1366	62	11.3	7895	126	2.7	
Age-adjusted rate ^{†††}			7.4			2.7	***

† Annual incidence rate is calculated as follows:

年間発生率は次のようにして計算した。

Japan; (No. of cases/No. of subjects)/4 (Years follow-up)
日本 (症例数/対象者数) (観察年数)

Hawaii; (No. of cases/No. of subjects)/6 (Years follow-up)
(症例数/対象者数) (観察年数)

†† χ^2 test of two rates between two cohorts

二つの集団間の発生率に対する χ^2 検定

NS: P>0.10 * : P<0.05 ** : P<0.01 *** : P<0.001

††† Calculated by the indirect method with Hawaii as standard

Hawaii を標準にして間接法で計算した。

TABLE 3 AVERAGE ANNUAL STROKE INCIDENCE PER 1,000 BY 5-YEAR AGE AND SUBTYPE (DEFINITE CASES ONLY)

表3 1,000人当たりの脳卒中年間平均発生率, 年齢5歳階級別, 亜型別
(確実症例のみ)

Age	Total		Intracranial Hemorrhage				Thromboembolic Stroke					
	Japan		Hawaii		Japan		Hawaii		Japan		Hawaii	
	Cases	Rate	Cases	Rate	Cases	Rate	Cases	Rate	Cases	Rate	Cases	Rate
45-49	0	0.0	6	0.55	0	0.0	2	0.18	0	0.0	3	0.27
50-54	6	6.3	22	1.3	4	4.2	10	0.60	2	2.1	11	0.66
55-59	7	4.8	13	1.4	2	1.4	3	0.32	5	3.4	10	1.1
60-64	11	7.7	21	2.7	2	1.4	9	1.1	9	6.3	12	1.5
65-69	14	10.0	9	3.5	4	2.9	2	0.77	10	7.2	6	2.3
Total	38	7.0	71	1.5	12	2.2	26	0.55	26	4.8	42	0.89
Age-adjusted rate		4.7		1.5		1.7		0.55		3.0		0.89

ICH or TE stroke in order to identify the risk factors for Japan and Hawaii (Table 4). These variables include systolic and diastolic blood pressure, serum cholesterol, hematocrit, relative

罹患していない対象者と、後に脳出血又は脳梗塞が発生した対象者とで比較した(表4)。これら¹⁵の変数は、収縮期及び拡張期の血圧値、血清コレステロール値、ヘマトクリット値、相対体重、1日の

body weight, number of cigarettes per day, and nutrient intake per day such as total calories, animal and vegetable protein, saturated and unsaturated fat, simple and complex carbohydrate, and alcohol. Calories per kilogram of body weight were also included as a possible index of physical activity.

In Japan, variables which show significantly higher means for ICH are limited to systolic and diastolic blood pressures. The means of both blood pressures and cigarette smoking appear to be higher for TE than for nonstroke subjects. The data also shows an excess relative body weight as a suggestive risk factor. Conversely, intake of protein, particularly animal protein, and fat, particularly saturated fat, is lower for TE than for nonstroke subjects. Total calories and calories/kg also show lower means for TE.

タバコ喫煙本数、並びに総摂取熱量、動物性及び植物性蛋白質、飽和及び不飽和脂肪、単糖及び多糖、アルコールなどの1日当たりの摂取栄養量である。体重1kg当たりの摂取熱量は身体活動の指標として変数に含めた。

日本では、脳出血において有意に高い平均値を示す変数は、収縮期血圧及び拡張期血圧に限られている。脳梗塞群では収縮期及び拡張期血圧と喫煙本数の平均値は、脳卒中に罹患していない対象者より高い。同じ脳梗塞群では相対体重もまた危険因子の一つと考えられる。逆に蛋白質、特に動物性蛋白質の摂取量、及び脂肪、特に飽和脂肪摂取量は、脳卒中に罹患していない対象者よりも脳梗塞群の方が少ない。総熱量と1kg当たりの熱量はやはり脳梗塞群において低い平均値を示している。

TABLE 4 AGE-ADJUSTED[†] MEANS OF SELECTED VARIABLES WITH AND WITHOUT STROKE (DEFINITE AND POSSIBLE CASES)

表4 脳卒中患者と非罹患患者における特定変数の年齢訂正[†]平均値
(確実及び不確実症例)

Variable	Japan			Hawaii		
	Nonstroke	ICH	TE	Nonstroke	ICH	TE
Systolic Blood Pressure (mmHg)	135.2	163.4***	161.4***	138.8	148.9**	154.1***
Diastolic Blood Pressure (mmHg)	84.4	97.2**	96.2***	81.9	92.5***	88.8***
Serum Cholesterol (mg/100 ml)	190.8	183.7	188.6	217.1	207.4Sug	218.5
Hematocrit (%)	43.3	44.2	44.2	44.5	44.2	44.6
Relative Body Weight (%)	101.7	108.7	107.7	111.8	115.8	111.7
Cigarette/Day	13.7	10.3	18.5***	9.6	12.1	11.7
Calorie	2251	2144	2039Sug	2177	2020	2063
Animal Protein (g)	42.2	28.1	33.0*	66.9	54.3**	57.4**
Vegetable Protein (g)	38.0	44.7	36.8	23.3	24.9	21.9
Saturated Fat (g)	17.7	10.9	9.0*	55.1	41.1***	53.3
Unsaturated Fat (g)	22.1	20.7	19.4	24.5	29.6	20.7*
Simple Carbohydrate (g)	63.0	67.0	58.9	86.9	74.1	86.4
Complex Carbohydrate (g)	283.9	270.0	281.2	166.7	170.9	159.0
Alcohol (g)	31.1	40.6	24.7	12.2	13.0	14.2
Calories/Body Weight (kg)	41.0	38.0	34.8**	35.6	31.8	33.7

Sug: P<0.10 *P<0.05 **P<0.01 ***P<0.001

[†] Age-adjustment constants 年齢訂正定数

Japan		Hawaii	
		45-49	0.120
45-54	0.216	50-54	0.233
55-59	0.267	55-59	0.211
60-64	0.262	60-64	0.256
65-69	0.255	65-59	0.180

In Hawaii, both systolic and diastolic blood pressures are again noted to be significant risk factors for ICH. Conversely, serum cholesterol and intake of animal protein, saturated fat, and calories/kg are lower in ICH patients than in nonstroke subjects. For TE cases, systolic and diastolic blood pressure is higher, but intake of protein and fat is lower than that for nonstroke subjects.

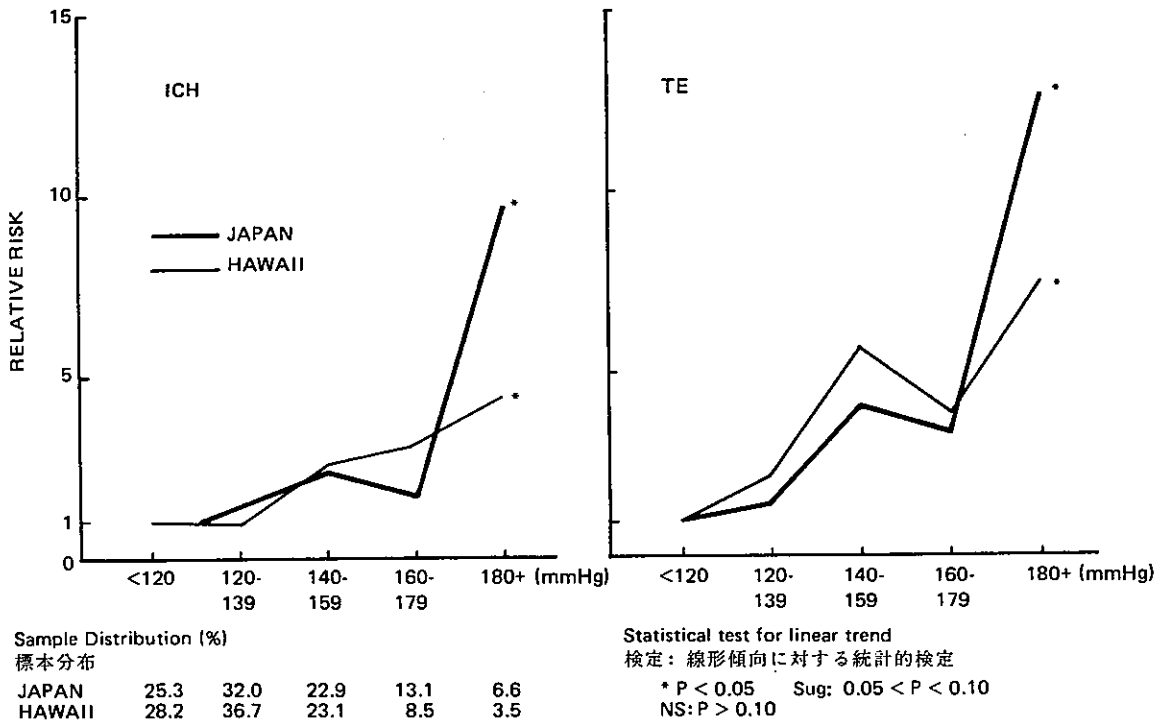
Next, the effect of major risk factors for ICH and TE stroke was presented as a relative risk of stroke incidence (age adjusted) in each level group to the incidence in the lowest level group. As shown in Figure 1, significant elevation of ICH and TE stroke incidence was observed with increase of systolic blood pressure both in Japan and Hawaii.

Hawaii でも、収縮期血圧及び拡張期血圧は両方とも、脳出血に対し有意な危険因子であることが認められた。逆に、血清コレステロール値並びに動物性蛋白質、飽和脂肪及び1kg当たりの熱量等の摂取量の平均値は、脳出血群の方が脳卒中に罹患していない対象者よりも低い。脳梗塞症例では、収縮期血圧及び拡張期血圧は高いが、蛋白質及び脂肪の摂取は脳卒中に罹患していない対象者よりも低い。

脳出血及び脳梗塞のそれぞれについて、主要危険因子の各レベル群での年齢訂正発生率を、最低レベル群の発生率に対する相対危険度として示した。図1に示すように、脳出血と脳梗塞の発生率は日本でもHawaiiでも、収縮期血圧の上昇に伴い有意に増大することが認められた。

FIGURE 1 RELATIVE RISK OF INTRACRANIAL HEMORRHAGE AND THROMBOEMBOLIC STROKE BY SYSTOLIC BLOOD PRESSURE, JAPAN AND HAWAII

図1 脳出血と脳梗塞の相対危険度，収縮期血圧値別，日本及びHawaii



Negative association was observed between intake of animal protein and fat, especially saturated fat, and incidence of ICH and TE stroke (Figures 2 and 3). It was particularly remarkable at low intake group. An association of simple and complex carbohydrate with ICH and TE stroke was not evident.

A consistent association of serum cholesterol with ICH and TE stroke incidence was not evident in either Japan or Hawaii in general (Figure 4). However, in Japan the relative risk of ICH seems high in both extremely high and low serum cholesterol level groups (U-shape).

A negative association was observed between ICH and TE stroke and calories/kg in Japan, though it was not statistically significant, but no such association was observed in Hawaii (Figure 5).

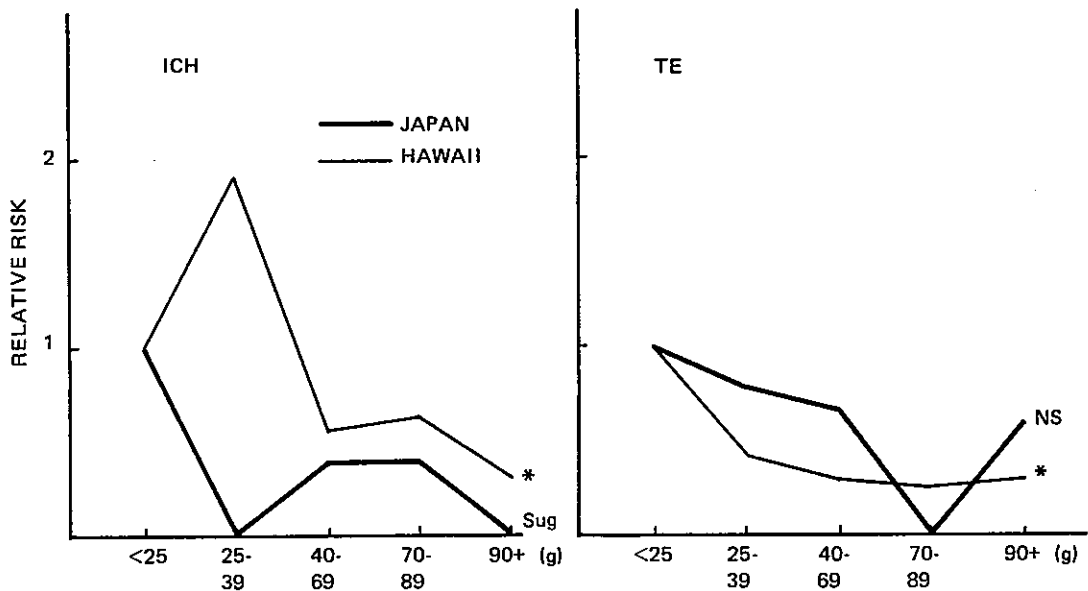
動物性蛋白質及び脂肪、特に飽和脂肪の摂取と、脳出血及び脳梗塞の発生率との間に負の相関が認められた(図2及び3)。それは摂取量の特に低い群で顕著であった。単糖及び多糖摂取量と脳出血及び脳梗塞発症の相関は見いだせなかった。

日本でも Hawaii でも、血清コレステロールと脳出血及び脳梗塞発生率との間には一定の相関が認められなかった(図4)。しかし、日本において脳出血の相対危険度は、血清コレステロールが極めて高い群及び低い群のいずれにおいても高いようである(U字型)。

日本では脳出血及び脳梗塞と1kg当たりの熱量の間に、統計的には有意でないが負の相関が認められた。しかし、そのような相関関係はHawaiiでは認められなかった(図5)。

FIGURE 2 RELATIVE RISK OF INTRACRANIAL HEMORRHAGE AND THROMBOEMBOLIC STROKE BY INTAKE OF ANIMAL PROTEIN, JAPAN AND HAWAII

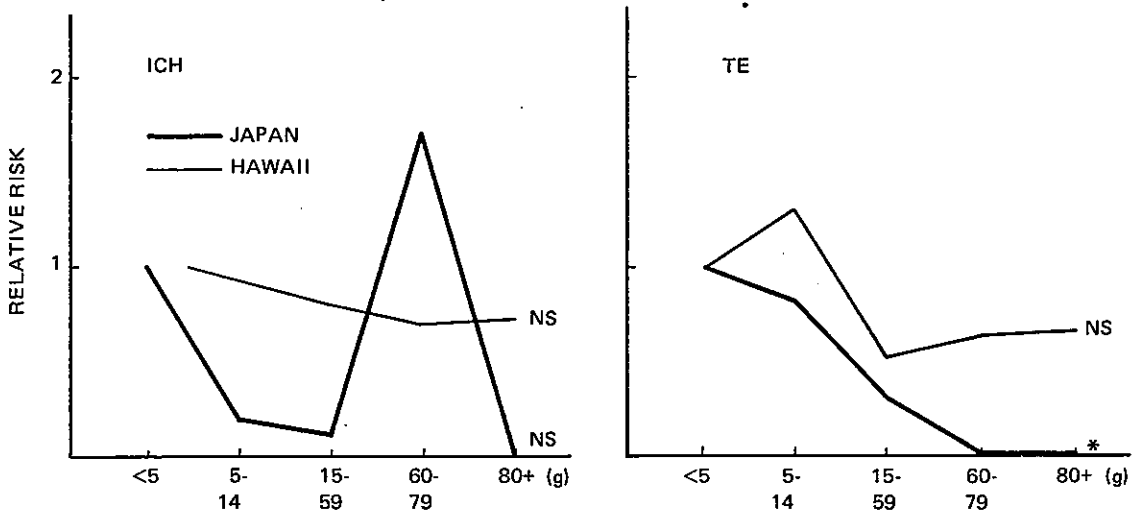
図2 脳出血と脳梗塞の相対危険度、動物性蛋白質摂取量別、日本及びHawaii



Sample Distribution (%)	標本分布				
JAPAN	23.9	29.0	36.9	6.5	3.7
HAWAII	4.6	10.7	39.6	21.1	23.9

FIGURE 3 RELATIVE RISK OF INTRACRANIAL HEMORRHAGE AND THROMBOEMBOLIC STROKE BY INTAKE OF SATURATED FAT, JAPAN AND HAWAII

図3 脳出血と脳梗塞の相対危険度，飽和脂肪摂取量別，日本及び Hawaii

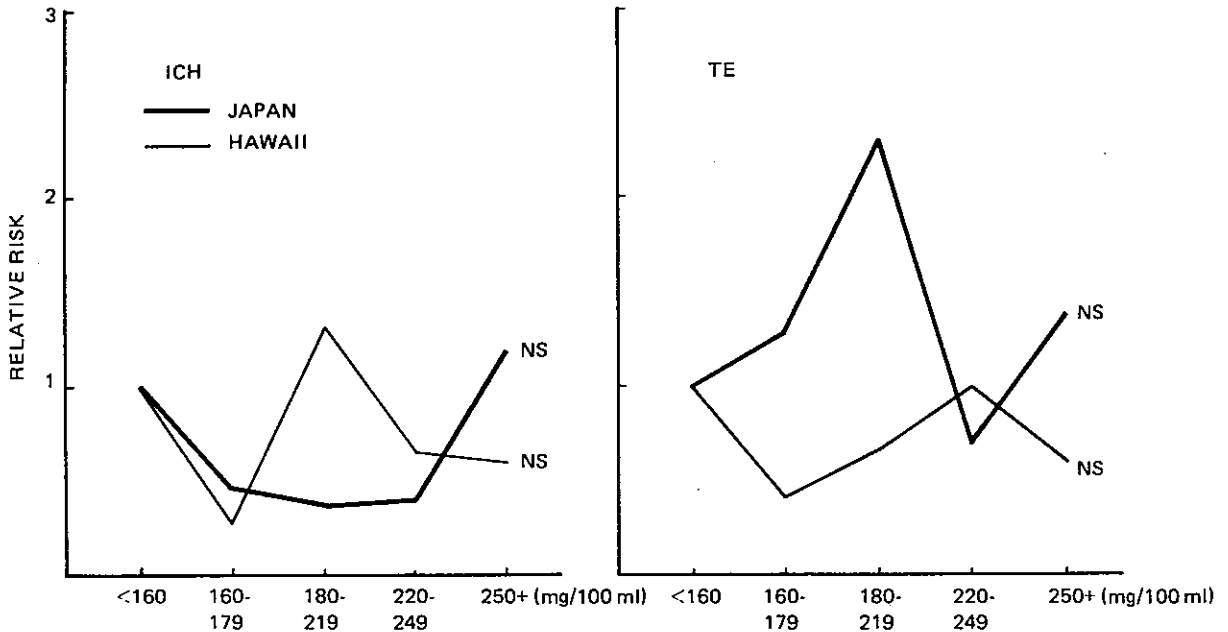


Sample Distribution (%) 標本分布

JAPAN	17.0	35.9	45.5	1.1	0.6
HAWAII	1.3	4.1	50.8	21.2	22.6

FIGURE 4 RELATIVE RISK OF INTRACRANIAL HEMORRHAGE AND THROMBOEMBOLIC STROKE BY CHOLESTEROL, JAPAN AND HAWAII

図4 脳出血と脳梗塞の相対危険度，コレステロール値別，日本及び Hawaii

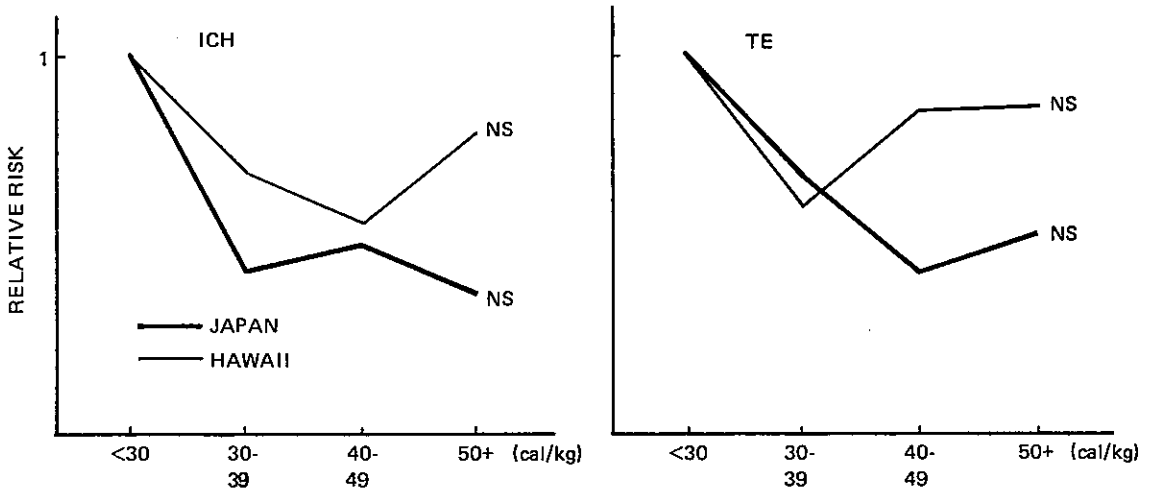


Sample Distribution (%) 標本分布

JAPAN	18.1	20.0	41.3	15.5	5.1
HAWAII	4.7	9.2	40.0	27.7	18.4

FIGURE 5 RELATIVE RISK OF INTRACRANIAL HEMORRHAGE AND THROMBOEMBOLIC STROKE BY CALORIES/BODY WEIGHT, JAPAN AND HAWAII

図5 脳出血及び脳梗塞の相対危険度，体重1 kg 当たりの熱量別，日本及び Hawaii



Sample Distribution (%) 標本分布

JAPAN	15.9	35.7	30.5	17.9
HAWAII	31.3	33.1	22.2	13.4

As some of the risk factors examined by univariate analysis are correlated with each other, a multiple logistic function analysis was performed in order to determine the role of each one of the risk factors while, in effect, holding the others constant. Twelve variables which appeared to be significant risk factors through univariate analysis were chosen and standardized coefficients of risk factors for the total stroke (i.e., both ICH and TE stroke combined) were estimated by multiple logistic function analysis (Table 5).

Both in Japan and Hawaii, the most important risk factor was blood pressure. Age was also significantly related to the incidence of total stroke, while the relation of proteinuria to total stroke was suggestive in Japan and significant in Hawaii. Conversely, the negative coefficient of animal protein intake was suggestive in Japan and significant in Hawaii, and that of serum cholesterol was negative but not significantly so in either cohort. Coefficients of calories/kg were negative in both cohorts. Neither alcohol intake nor cigarette smoking showed a relation to the incidence of total stroke. Electrocardiographic (ECG) evidence of left ventricular hypertrophy (LVH) was significantly related to stroke incidence only in Hawaii.

一変量解析で検定された危険因子の幾つかは互いに相関しているのので，實際上他の因子を一定にしておいて，各危険因子の役割を観察するために，多重ロジスティック関数解析が行われた。一変量解析により有意な危険因子と思われた12の変数を選択し，脳卒中全体（つまり脳出血と脳梗塞の合計）に対する危険因子の標準化係数を多重ロジスティック関数解析で推定した（表5）。

日本と Hawaii の両地で，最も重要な危険因子は血圧であった。年齢もまた，脳卒中全体の発生率に有意に相関しているが，蛋白尿の脳卒中全体に対する相関は日本では示唆的であり，Hawaii では有意であった。また，動物性蛋白摂取量の負の係数は日本では示唆的で，Hawaii では有意であり，血清コレステロールの係数は，どちらの集団においても負であったが有意ではなかった。体重1 kg 当たりの熱量の係数は両群で負を示した。また，アルコール摂取量及び喫煙本数は，脳卒中全体の発生率に何の相関もなかった。心電図 (ECG) の左室肥大 (LVH) 所見は，Hawaii において有意であった。

TABLE 5 STANDARDIZED MULTIPLE LOGISTIC FUNCTION COEFFICIENTS
(DEFINITE AND POSSIBLE CASES)表5 多重ロジスティック関数の標準化係数
(確実及び不確実症例)

Variable	Standardized coefficient		Absolute coefficient		Test†
	Japan	Hawaii	Japan	Hawaii	
Systolic Blood Pressure (mmHg)	0.73*	0.45*	0.030	0.021	NS
Serum Cholesterol (mg/100 ml)	-0.12	-0.06	-0.003	-0.002	NS
Relative Body Weight (%)	-0.01	-0.12	-0.001	-0.001	NS
Hematocrit (%)	0.24Sug	-0.06	0.066	-0.019	NS
Proteinuria	0.19Sug	0.14*	0.384	1.046	NS
LVH in ECG	-0.08	0.26*	-0.401	0.880	*
Alcohol (g)	-0.11	0.12	-0.002	0.005	NS
Saturated Fat (g)	-0.22	0.02	-0.041	0.002	NS
Animal Protein (g)	-0.27Sug	-0.27*	-0.077	-0.062	NS
Cigarettes Per Day	0.14	-0.12	0.012	0.009	NS
Calories/Body Weight (kg)	-0.22	-0.17*	-0.019	-0.013	NS
Age	0.39*	0.30*	0.069	0.053	NS

† Test for difference of absolute coefficient between two study sites

両調査対象群間の絶対係数の差異に対する検定

*P<0.05

Sug: 0.05<P<0.10

NS: P>0.10

No significant difference between Japan and Hawaii was observed in the risk factor coefficients except ECG. That is, there was no evidence of a difference between the study sites in the magnitude of effects of the risk factors on stroke incidence.

Animal protein and saturated fat were combined in an index of animal food intake as a single variable and multiple logistic function analysis was performed with other independent significant risk factors (i.e., systolic blood pressure, calories/kg, and age) for total stroke, ICH, and TE stroke as shown in Table 6. The negative association between the dietary variable and total stroke was significant for Hawaii and suggestive for Japan. The coefficients for the relation to TE stroke and to ICH were in the same direction, but statistically suggestive only for ICH in Japan.

As indicated, no difference was demonstrated in the kinds of risk factors and magnitude of effects between Japan and Hawaii. Therefore, the levels of risk factors in Japan and Hawaii were compared. Table 7 shows age-adjusted mean levels of each risk factor in Japan and Hawaii. There was no difference in blood pressure between Japan and Hawaii, but hematocrit, serum cholesterol, blood sugar one hour

危険因子係数の日本と Hawaii 間の差の検定では、心電図所見以外には有意性は認められなかった。すなわち、脳卒中発生率に対する危険因子の影響の程度には、二つの検診地間で差異は認められなかった。

表6に示すように、動物性蛋白質と飽和脂肪を動物性食品摂取の指標として組み合わせ、一つの変数とし、他の有意な危険因子(すなわち収縮期血圧、1kg当たりの熱量、年齢)を用いて多重ロジスティック関数解析を全脳卒中及び亜型別に行った。食餌変数と全脳卒中例との負の相関が Hawaii では有意であり、日本では示唆的であった。脳梗塞及び脳出血の亜型に分けてみても、係数は同じく負の方向であるが、日本の脳出血の場合にのみ統計的に示唆的であった。

以上示すように、危険因子の種類及びその影響程度に関し、日本と Hawaii の間で差異は認められなかった。こういう理由から、日本と Hawaii における危険因子ごとの測定値を比較した。表7には、日本と Hawaii における各危険因子の年齢訂正平均測定値が示してある。血圧値は日本と Hawaii とで差異がなかったが、ヘマトクリット値、血清コレステロール

after a 50g glucose load, and uric acid showed higher levels in Hawaii than in Japan. Body weight and skinfold thickness also showed higher levels in Hawaii than in Japan.

値, 50g ブドウ糖負荷1時間後の血糖値及び尿酸値は, 日本よりもHawaiiの方が高かった。体重と皮厚もまた日本よりHawaiiの方が高い値を示した。

TABLE 6 STANDARDIZED MULTIPLE LOGISTIC FUNCTION COEFFICIENT
(DEFINITE AND POSSIBLE CASES)

表6 多重ロジスティック関数の標準化係数(確実及び不確実症例)

Variable	Total		ICH		TE	
	Japan	Hawaii	Japan	Hawaii	Japan	Hawaii
Systolic Blood Pressure (mmHg)	0.74*	0.51*	0.65*	0.50*	0.74*	0.49*
Animal Protein + Saturated Fat (g)	-0.34Sug	-0.34*	-0.58Sug	-0.42	-0.23	-0.22
Calories/Body Weight (kg)	-0.22	0.06	-0.08	0.12	-0.28	0.04
Age	0.28Sug	0.30*	-0.01	0.26	0.40*	0.35*

Sug: P<0.10 *P<0.05

TABLE 7 AGE-ADJUSTED MEANS OF PHYSICAL CHARACTERISTICS AND
LABORATORY FINDINGS AND NUTRIENTS INTAKE

表7 身体測定値, 臨床検査値及び摂取栄養量の年齢訂正平均値

Variable	Japan	Hawaii
Physical Characteristics and Laboratory Findings		
Systolic Blood Pressure (mmHg)	132.7	133.4
Diastolic Blood Pressure (mmHg)	82.4	82.1
Hematocrit (%)	42.8	44.7
Serum Cholesterol (mg/100 ml)	176.4	218.3
Glucose (mg/100 ml)	144.0	161.7
Uric Acid (mg/100 ml)	5.3	6.0
Height (cm)	161.1	162.8
Weight (kg)	55.1	63.4
Back Skinfold (mm)	10.3	16.5
Nutrients Intake		
Calories	2179	2272
Animal Protein (g)	43	67
Vegetable Protein (g)	38	23
Saturated Fat (g)	18	55
Unsaturated Fat (g)	22	25
Simple Carbohydrate (g)	63	87
Complex Carbohydrate (g)	285	167
Alcohol (g)	29	13
Calories/Body Weight (kg)	41	36

There were also substantial dietary differences. Intake of total calories, protein (especially animal protein), and fat (especially saturated fat) was larger in Hawaii than in Japan. While simple carbohydrate level was higher in Hawaii, complex carbohydrate level was higher in Japan. The intake of sodium was of interest in relation to blood pressure, but it was not possible to estimate accurately the entire amount of dietary sodium in this large-scale epidemiologic study. Accordingly, estimation was made taking as an index the amount of sodium contained in the components of foods (excluding sodium in salt and soy sauce (shoyu) added in cooking), and it was found that the mean intake in Japan was 4.6g/day compared with 2.9g in Hawaii.⁷

DISCUSSION

The Japanese subjects of the Ni-Hon-San Study reside in Hiroshima and Nagasaki. There are remarkable regional differences in stroke mortality in Japan, it being high in the northeastern region and low in the southwestern region including Hiroshima and Nagasaki. Therefore, there is a question whether the Hiroshima and Nagasaki cohorts can be regarded as being representative of Japan. However, the distribution of the prefectures in which Japanese-Americans in Hawaii originate reveals that those with origin in Hiroshima Prefecture and adjacent Yamaguchi Prefecture account for 40% of the migrants, and 90% have their origin in the southwestern region as a whole. This is very convenient for comparing the Japanese in Japan (Hiroshima and Nagasaki) and the Japanese-Americans in Hawaii, since this fortuitous circumstance makes it likely that the cohorts under study are genetically similar.

It has already been reported that both mortality and prevalence of stroke are higher in the Japanese than in Japanese-Americans.^{1,5} The present study revealed that stroke incidence is approximately three times as high in Japan as in Hawaii. In both Japan and the United States there has been a fall in stroke mortality since 1968, steeper since 1970, and this trend is more marked in Japan than in the United States. There are no good nationwide incidence data in either country. If the incidence data paralleled the mortality data, the effect of the secular trends during the time periods covered in the present study would have been to narrow any difference found between the Japan and Honolulu

食生活にもはっきりした差異が認められた。総摂取熱量、蛋白質(特に動物性蛋白質)及び脂肪(特に飽和脂肪)の摂取量は、Hawaiiの方が日本よりも多かった。単糖の摂取量はHawaiiで高かったが、多糖の摂取量は日本の方が高かった。ナトリウム摂取量は血圧との関連で興味深い。今回の大規模な疫学調査では、摂取されたナトリウムの総量を正確に算出することが不可能であった。食品(調理時に加える塩、しょうゆを除く)に含まれるナトリウム量を算定したところ、1日当たりの平均摂取量は日本で4.6g、Hawaiiでは2.9gであった。⁷

考 察

Ni-Hon-San調査の日本人対象者は、広島と長崎に在住している。日本では脳卒中死亡率に著しい地域差があり、北東部では高く、広島、長崎を含む南西部では低い。したがって、広島と長崎の集団が日本の代表となり得るかという点に疑問がある。しかしながら、Hawaiiの日系米人の出身県の分布をみると、広島県及び隣接の山口県出身者が移民の40%を占め、全体として90%が南西日本出身である。この偶然の条件により、調査対象群が遺伝的に似たものになっているので、日本の日本人(広島及び長崎)とHawaiiの日系米人との比較が容易になった。

脳卒中の死亡率と有病率のいずれも、日本人の方が日系米人よりも高いことは既に報告したとおりである。^{1,5} 今回の調査では、脳卒中の発生率は日本の方がHawaiiより約3倍高かった。日本でも米国でも、1968年以降脳卒中死亡率は下降し、また1970年以降は急減している。この傾向は、米国よりも日本において顕著である。いずれの国においても発生率の全国的なデータはない。発生率の減少が死亡率の減少にそのまま反映するものであれば、調査期間中の死亡率減少という長期的傾向は、今回の日本とHonoluluの脳卒中発生率の差を小さくする方向に

incidence findings. Since there is little difference between these two cohorts in blood pressure, the most important risk factor, the marked difference in stroke incidence is presumably attributable to other risk factors. Possibilities that come to mind are the differences in serum cholesterol level, amount of cigarette smoking, alcohol intake, intake of sodium, intake of protein (especially animal protein) and of fat (especially saturated fat).

The role of tobacco in the genesis of stroke has been controversial. Among three large prospective studies of cigarette smoking⁸⁻¹⁰ only one reported an association of tobacco with stroke death in men.⁸ In addition, Hammond¹⁰ reported such association in women. In the Framingham Study an association was found only for TE stroke in men.¹¹

In Japan data which relate cigarette smoking to stroke are also confusing. Some prospective studies were reviewed by Nakayama.¹² In the largest study smoking was associated only with hemorrhagic strokes in women; in one of three smaller studies reviewed, an association with cerebral infarction was revealed. More recent data from a rural Shikoku community were also negative for smoking effect.¹³ In the present data smoking was a significant risk factor only for TE stroke in Japan (Table 4). In view of the inconsistency of this finding and the modest difference in smoking habits between Japan and Hawaii,² it seems unlikely that smoking accounts for the difference in stroke incidence between the migrant and indigenous Japanese.

Previous reports from the Ni-Hon-San Study have indicated a larger consumption of alcohol in the Japan cohort than in the Honolulu cohort.^{2,14} Greater alcohol intake could partly explain the greater incidence of stroke in the Japan cohort as it acts indirectly through its effect on blood pressure.^{15,16} Alternatively, alcohol intake could enhance bleeding in cerebrovascular lesions by its effect on platelet number and function,¹⁷ or it could, through nutritional deficiency or some unknown mechanism, increase the vulnerability of the cerebral vasculature. A direct relation of alcohol intake to the incidence of stroke, independent of blood pressure, was found for ICH but not for TE stroke in the Hawaii cohort.⁶

影響したであろう。この二つの集団では、最も重要な危険因子である血圧値に差異がなかったので、脳卒中発生における顕著な差異は、他の危険因子にあると想定できる。考え得る可能性としては、血清コレステロール値、喫煙量、アルコール摂取量、ナトリウム摂取量、蛋白質(特に動物性蛋白質)及び脂肪(特に飽和脂肪)の摂取量における差異が挙げられる。

脳卒中発生におけるタバコの役割は議論を呼ぶところである。喫煙についての3件の大規模な計画調査⁸⁻¹⁰のうち、1件だけが男性におけるタバコと脳卒中死との関連性を報告している。⁸ 加えて、Hammond¹⁰ は女性における同様の関連性を示し、Framingham 研究では、男性における脳梗塞のみに喫煙との関連性が認められた。¹¹

日本における喫煙と脳卒中の関連性を示すデータも一様ではない。幾つかの計画調査が中山¹² によって検討された。最も大規模な調査では、喫煙は女性の脳出血とのみ関連があった。小規模の3件の研究のうち1件において、脳梗塞との関連性が認められた。四国の一地方からの最新の研究でも、やはり喫煙の影響は陰性であった。¹³ 本調査のデータでは、喫煙は日本における脳梗塞のみに有意な危険因子であった(表4)。このように所見が一致しないこと、並びに日本と Hawaii の喫煙習慣には差異がほとんどないこと² を考えると、喫煙が移民と土着の日本人の間の脳卒中発生率の差異を説明できるとは思われない。

Ni-Hon-San 調査のこれまでの報告によれば、日本の集団の方が Hawaii よりもアルコール消費量が多い。^{2,14} アルコール摂取は血圧への影響により、間接的に脳卒中発生に関与するので、アルコール摂取量の多いことが、日本の集団における高い脳卒中発生率の一つの説明になるかもしれない。^{15,16} あるいは、アルコール摂取は血小板の数や機能に影響を与えて、脳血管損傷部位の出血を増加させることもあり得るし、¹⁷ また、栄養障害等何らかの不明な機序により、脳血管系の易損性を高めることも考えられる。脳卒中発生率とアルコール摂取の直接的関係は、Hawaii の集団において、脳梗塞でなく脳出血に対し、血圧とは無関係に認められた。⁶

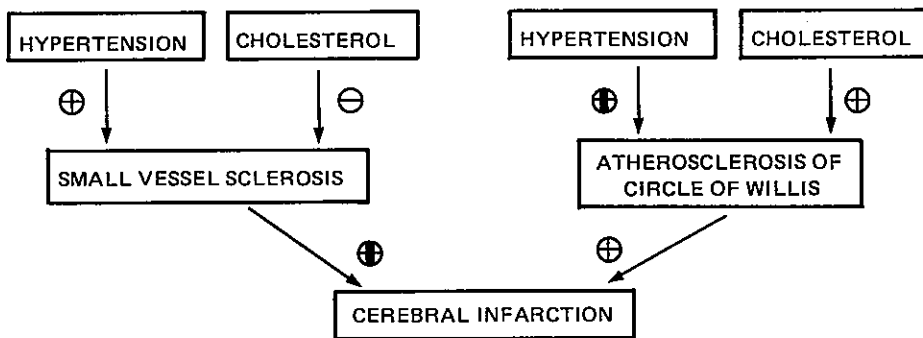
In a stroke survey of residents in Akita and Osaka, Komachi et al¹⁸ found a negative association of serum cholesterol level and intake of fat and protein with the incidence of stroke. They suggested that improvement of nutrition is required for the prevention of stroke, especially in rural areas. In an experiment using stroke-prone spontaneously hypertensive rats (SHRSP),¹⁹ an association between stroke and nutrient intake has been observed that mortality from stroke decreases with the increased intake of protein and fat. Both blood pressure and stroke incidence increased when salt intake was increased, but when protein or fat intake was increased at the same time, there was increased excretion of sodium into the urine, and stroke incidence decreased.

Pathological studies on cerebrovascular lesions²⁰ reveal small vessel sclerosis and atherosclerosis of the circle of Willis to be the two causes of cerebral infarction, but the frequency of small vessel sclerosis was higher in Japan while atherosclerosis of the circle of Willis was more severe in Hawaii. Figure 6 is a schematic diagram of the results of the analysis of this clinicopathologic study^{20,21} of autopsy cases. Small vessel sclerosis appears to be more closely related to cerebral infarction than atherosclerosis. It may be for this reason that the incidence of cerebral infarction is higher in Japan than in Hawaii.

秋田と大阪の居住者の脳卒中調査で小町ら¹⁸は、血清コレステロール値及び脂肪、蛋白質摂取と脳卒中発生との間に負の関係があることを認め、脳卒中予防には栄養改善が(特に地方において)必要であると述べている。脳卒中好発自然発症高血圧ラット(SHRSP)¹⁹を用いた実験において、蛋白質及び脂肪摂取の増加につれ、脳卒中による死亡率が低下するという、脳卒中と栄養摂取の関連性が認められている。食塩摂取を増加させると血圧、脳卒中発生率のいずれもが増加し、蛋白質と脂肪の摂取を同時に増加させた場合には、尿へのナトリウム排泄が増加し、脳卒中発生率は低下した。

脳血管損傷についての病理学的調査²⁰では、小血管硬化と Willis 輪のアテローム性動脈硬化との二つが、脳梗塞の原因であると判明したが、小血管硬化の頻度は日本の方が高く、Willis 輪のアテローム性動脈硬化の頻度は Hawaii の方が高かった。図6は、剖検例に対するこの臨床病理学調査^{20,21}の解析結果を図式化したものである。小血管硬化はアテローム性動脈硬化よりも、脳梗塞に緊密に関連しているようである。日本の方が Hawaii より脳梗塞の発生率が高いのは、このような理由によるのかもしれない。

FIGURE 6 RISK (BLOOD PRESSURE AND CHOLESTEROL) OF CEREBRAL INFARCTION
 図6 脳梗塞の危険因子(血圧とコレステロール)



Note: ⊖ Negative relation
 注 負の関係
 ⊕ Positive relation, moderate (relative risk 2.0)
 正の関係, 中程度(相対危険度2.0)
 ⊕ Positive relation, high (relative risk 4.0-6.0)
 正の関係, 高度(相対危険度4.0-6.0)

Hypertension is a cause of both small vessel sclerosis and atherosclerosis of the circle of Willis, and consequently it is the most important risk factor for cerebral infarction. However, since there is no difference in the blood pressure level between the Japan and Hawaii cohorts, factors other than blood pressure need to be considered as the cause for the higher incidence of TE stroke in Japan. Elevated serum cholesterol level may be considered to be the cause for atherosclerosis of the circle of Willis, but it either has no relation or an opposite effect on small vessel sclerosis. In Hawaii where the serum cholesterol level is comparatively high, the frequency of small vessel sclerosis tends to be low. The nutrition level reflected by the serum cholesterol value may act on vascular wall structure by suppressing the onset and development of small vessel sclerosis and this may have resulted in the lower incidence of TE stroke in Hawaii.

Although not established because of the small number of ICH cases, its relationship to small vessel sclerosis appears strong. This may also account for the somewhat higher incidence of ICH in Japan where small vessel sclerosis is more frequent than in Hawaii. However, the schema shown in Figure 6 must be considered preliminary, requiring substantiation with the accumulation of a larger number of cases.

Kuller and Reisler²² reported the similar inference from the standpoint of geographical pathology of stroke in relation to the level of blood lipid levels and blood pressure.

The criteria for diagnosis of stroke used in the present analysis may seem weak in the light of the recent progress in diagnostic methods, such as development of CT scans, cerebral angiography, and so on. This limitation was unavoidable, as the decision was made to base the study on the cohorts over whose medical management the investigators had no control. In the Hawaii cohort, the collected laboratory findings and diagnostic test results such as angiography were not consulted in making the diagnosis for the present analysis in order to ensure consistency with the Japanese cohort for which such information was not completely available.

Analysis of the incidence rates and the related risk factors in the same Hawaii cohort using the

高血圧は小血管硬化及び Willis 輪のアテローム性動脈硬化の両方の原因であり、したがって脳梗塞の最も重要な危険因子である。しかし、日本と Hawaii の集団には血圧値の差異がないので、日本の高い脳梗塞発生率の原因として、血圧以外の要因を考察する必要がある。高い血清コレステロール値が Willis 輪のアテローム性動脈硬化の原因と考えられるかもしれないが、小血管硬化には何の関係もないか、又は反対の影響を及ぼす。血清コレステロール値の比較的高い Hawaii では、小血管硬化の頻度は低い傾向にある。血清コレステロール値に反映される栄養水準は、小血管硬化の発生と進行を抑止するという血管壁構造への作用を考えると Hawaii の脳梗塞発生率が低くなっていることと一致すると思われる。

脳出血の症例が少ないため明確ではないが、脳出血発生は小血管硬化に影響されるところが大きいと考えられる。このことは小血管硬化の頻度が Hawaii よりも高い日本において、脳出血の発生率がやや高いことの説明になるかもしれない。図 6 に示す図式は予備的なものと考え、症例数をもっと増やして証明する必要がある。

Kuller と Reisler²² は、脳卒中と血液脂質値及び血圧値の関係について地理病理学的視点から同様の推論を発表した。

今回の解析で使用した脳卒中の診断基準は、CT スキャンの開発、脳血管造影などの診断方法における今日の進歩を考慮に入れると、不十分なものに思えるかもしれない。この調査は、医学的管理について調査者が何の権限ももたない集団を対象にしなればならなかったもので、この限界は避け得ないものであった。Hawaii の集団において収集された臨床所見や血管造影などの診断検査結果は、このような情報が完全には手に入らなかった日本人集団での診断確度と一致させるため、今回の解析のための診断の際には参照されなかった。

臨床所見及び診断検査結果を含むすべての材料を

full material including laboratory findings and diagnostic tests results was published elsewhere.⁶ The restriction of diagnostic information on the Hawaii data resulted in reducing the overall stroke incidence cases from 182 to 126; decreasing the number of definite cases from 133 to 71; increasing possible cases from 49 to 55 and unknown cases from 15 to 18, thus changed the ratio of definite ICH/TE stroke cases from 1/2.8 to 1/1.6. The principal effects on the Hawaii risk relationship in reducing the number of cases in the current study were the change of the alcohol-ICH association from significant to nonsignificant and the cholesterol-ICH association from significant ($P < .05$) to suggestive ($.05 < P < .1$).

用いた Hawaii の同じ集団内における発生率、及び関連危険因子の解析は別に発表した。⁶ Hawaii のデータのうち診断情報が制限されていることにより、全脳卒中発生症例が182から126に減じ、そのうち確実症例が133から71に減じ、不確実症例が49から55に、不明症例が15から18に増えた。このため、確実な脳出血対脳梗塞の割合は、1対2.8から1対1.6に変わった。今回の調査で症例数の減少したことで、Hawaii における危険因子のうちアルコールと脳出血の関連性が、有意なものから有意でないものに、コレステロールと脳出血の関連性が、有意なもの ($P < .05$) から示唆的なもの ($.05 < P < .1$) に変わった。

REFERENCES

参考文献

1. GORDON T: Further mortality experience among Japanese Americans. *Public Health Rep* 82:973-84, 1967
2. KAGAN A, HARRIS B, WINKELSTEIN W Jr, JOHNSON KG, KATO H, SYME SL, RHOADS GG, GAY ML, NICHAMAN MZ, HAMILTON HB, TILLOTSON J: Epidemiologic studies of coronary heart disease and stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii and California: Demographic, physical, dietary and biochemical characteristics. *J Chronic Dis* 27:345-64, 1974 (ABCC TR 16-72)
3. ROBERTSON TL, KATO H, RHOADS GG, KAGAN A, MARMOT M, SYME SL, GORDON T, WORTH RM, BELSKY JL, DOCK DS, MIYANISHI M, KAWAMOTO S: Epidemiologic studies of coronary heart disease and stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii and California: Incidence of myocardial infarction and death from coronary heart disease. *Am J Cardiol* 39:239-43, 1977 (RERF TR 2-76)
4. ROBERTSON TL, KATO H, GORDON T, KAGAN A, RHOADS GG, LAND CE, WORTH RM, BELSKY JL, DOCK DS, MIYANISHI M, KAWAMOTO S: Epidemiologic studies of coronary heart disease and stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii and California: Coronary Heart disease risk factors in Japan and Hawaii. *Am J Cardiol* 39:244-9, 1977 (RERF TR 1-76)
5. KAGAN A, POPPER JS, RHOADS GG, TAKEYA Y, KATO H: Epidemiologic studies of coronary heart disease and stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii and California: Prevalence of stroke. *Cerebrovascular diseases*, 10th Princeton Conference, ed by P Scheinberg. New York, Raven Press, 1976. pp 267-77
6. KAGAN A, POPPER JS, RHOADS GG: Factors related to stroke incidence in Hawaii Japanese men. The Honolulu Heart Study. *Stroke* 11:14-21, 1980
7. TILLOTSON J, KATO H, NICHAMAN MZ, MILLER DC, GAY ML, JOHNSON KG, RHOADS GG: Epidemiologic studies of coronary heart disease and stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii and California: Methodology for comparison of diet. *Am J Clin Nutr* 26:177-84, 1973 (ABCC TR 27-72)

8. KAHN HA: The Dorn study of smoking and mortality among US veterans: Report on eight and one-half years of observation. *Natl Cancer Inst Monogr* 19:1-126, 1966
9. DOLL R, HILL AB: Mortality in relation to smoking: Ten years' observations of British doctors. *Br Med J* 1:1399-410, 1964
10. HAMMOND EC: Smoking in relation to death rates of one million men and women. *Natl Cancer Inst Monogr* 19:127-204, 1964
11. SHURTLEFF D: Some characteristics related to the incidence of cardiovascular disease and death: Framingham Study, 18 year follow-up. In *The Framingham Study. An Epidemiological Investigation of Cardiovascular Disease*. Section 30. Ed by WB Kannel and T Gordon. US Department of Health, Education and Welfare. Publication No. (NIH) 74-599, 1974
12. NAKAYAMA Y: Epidemiological research in Japan on smoking and cardiovascular diseases. Atherosclerosis IV. Proceedings of the Fourth International Symposium. Ed by CA Schettler, Y Goto, Y Hata, G Klose. New York, Springer-Verlag, 1977
13. TANAKA H, UEDA Y, HAYASHI M, DATE C, BABA T, YAMASHITA H, SHOJI H, TANAKA Y, OWADA K, DETELS R: Risk factors for cerebral hemorrhage and cerebral infarction in a Japanese rural community. *Stroke* 13:62-73, 1982
14. KATO H, TILLOTSON J, NICHAMAN MZ, RHOADS GG, HAMILTON HB: Epidemiologic studies of coronary heart disease and stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii and California: Serum lipids and diet. *Am J Epidemiol* 97:372-85, 1973 (ABCC TR 28-72)
15. KLATSKY AL, FRIEDMAN GD, SIEGELAUB AB, GERARD MJ: Alcohol consumption and blood pressure. Kaiser-Permanente Multiphasic Health Examination Data. *N Engl J Med* 296:1194-200, 1977
16. KAGAN A, YANO K, RHOADS G, McGEE D: Alcohol and cardiovascular disease: The Hawaiian experience. *Circulation* 64 (suppl) III:27-31, 1981
17. HAUT MJ, COWAN DH: The effect of ethanol on hemostatic properties of human blood platelets. *Am J Med* 56:22-33, 1974
18. KOMACHI Y, IIDA M, SHIMAMOTO T, et al: Geographic and occupational comparisons of risk factors in cardiovascular disease in Japan. *Jpn Cir J* 35:189-207, 1971
19. YAMORI Y, HAMASHIMA Y, HORIE R, et al: Pathogenesis of acute arterial fat deposition in spontaneously hypertensive rats. *Jpn Cir J* 39:601-9, 1975
20. MITSUYAMA Y, THOMPSON LR, HAYASHI T, LEE KK, KEEHN RJ, RESCH JA, STEER A: Autopsy study of cerebrovascular disease in Japanese men who lived in Hiroshima, Japan and Honolulu, Hawaii. *Stroke* 10:389-95, 1979 (RERF TR 6-78)
21. ODOROFF CL, LEE KK, SHIMIZU Y: Preliminary analysis on clinicopathologic study on cerebral lesions. Unpublished
22. KULLER L, REISLER DM: An explanation for variations in distribution of stroke and arterio-sclerotic heart disease among populations and racial groups. *Am J Epidemiol* 93:1-9, 1971