
総 説

地域脳卒中登録から見た脳卒中発症

高 嶋 直 敬*

京都府立医科大学大学院医学研究科地域保健医療疫学

Current Status of Incidence and Prognosis of Stroke in Japan Finding From Population-based Registries

Naoyuki Takashima

*Department of Epidemiology for Community Health and Medicine,
Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science*

抄 録

我が国の脳血管疾患（脳卒中）の死亡率は1965年頃にピークを迎え、その後、減少し2021年には脳血管疾患は死因順位では4位、死亡者の約7%を占めている。2019年の国民生活基礎調査では要介護が必要となった者の5人に1人は脳卒中が原因と推定され、脳卒中は現時点でも、生命・機能予後、健康寿命延伸の視点から公衆衛生上の重要な疾患の一つである。しかし脳卒中を中心とした循環器疾患登録は一部の地域を除き行われておらず、リアルワールドでの脳卒中の発症、生命・機能予後の実態が把握できていないのが現状である。本稿ではこれまでの地域における循環器疾患登録の結果や、著者らがこれまで報告した成果から、我が国の脳卒中の発症等の実態について示したい。

キーワード：脳卒中、疫学、地域疾患登録。

Abstract

In Japan, crude stroke mortality has been decreasing since 1965 and stroke was the fourth leading cause of death in 2021. Although, from the Comprehensive Survey of Living Conditions 2019, stroke was the 2nd leading cause of disability in Japan. These results indicate that stroke still has been a leading cause of death and disability and one of the suitable targets for public health concerns. However, in Japan, there is limited evidence for the incidence and survival rate of stroke and functional outcomes after stroke. In this review, we present the epidemiology of stroke in Japan using population-based stroke registries.

Key Words: Stroke, Epidemiology, Population-based registry.

令和5年6月16日受付 令和5年6月20日受理

*連絡先 高嶋直敬 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路ル梶井町465番地

n-taka@koto.kpu-m.ac.jp

doi:10.32206/jkpum.132.07.455

我が国の循環器疾患発症の特徴

1960年頃には欧米では心筋梗塞死亡率が高く、脳卒中死亡率は低いが、我が国の死亡統計では脳卒中死亡、特に脳内出血死亡が非常に多く、心筋梗塞死亡が少ないといった特徴があった。これに対して、欧米の研究者からわが国の死因が不正確なのではないかという疑問が呈された。この疑問に対して久山研究から、人口動態統計の報告同様に、脳卒中死亡が心疾患死亡より多く、脳卒中では脳梗塞より脳内出血が多いことが報告された¹⁾。

循環器疾患の危険因子としては、これまでの疫学研究から肥満、喫煙、高血圧、脂質異常症、糖尿病等が明らかにされてきた。東アジアから東南アジア地域では高血圧の有病率が高く、欧米諸国では脂質異常症の有病率が高いことが知られており、これらの危険因子の保有状況の違いから、わが国では脳卒中が多く、欧米諸国では冠動脈疾患が多いと考えられてきた。

循環器疾患発症の国際比較研究はほとんどない。WHOが中心となって行った大規模な研究として1985年頃に行われたWHO MONICA project (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) がある。この研究では

ヨーロッパを中心に21か国で共通のプロトコルを用い、35歳から64歳の住民を対象として悉皆的な循環器疾患の発症の把握を行った。脳卒中の年齢調整発症率は、北欧や東欧で高く、発症率が高いフィンランドやロシアでは人口10万人当たり男性で200、女性でも100を超えた²⁾。一方、急性心筋梗塞の年齢調整発症率は欧州諸国では人口10万人当たり、男性は600を超え、女性でも150を超えた。周辺地域と比較して急性心筋梗塞の発症率が低いフランスなどの地中海諸国でも年齢調整後の人口10万人当たりの発症率が男性で150から300、女性では30から70であった³⁾。この結果から、欧州諸国ではフランスなどの心筋梗塞の発症率が低い地域、あるいは北欧やロシアのように脳卒中の発症率が高い地域であっても、心筋梗塞の発症率が脳卒中の発症率を上回ることが明らかになった。

日本でも、WHO MONICA projectに準拠したプロトコルで、この登録と比較することも目的とした厚生省の研究班研究による発症登録が実施された。脳卒中の年齢調整死亡率は我が国では図1に示すように秋田県など東北地方から北関東で高く、西日本で低い地域差⁴⁾があることが知られていることから、北は北海道、南は沖縄を含む6地域で実施された(帯広市〔北海

A) 脳血管疾患死亡(男性)



B) 脳血管疾患死亡(女性)



図1 我が国の脳血管疾患の年齢調整死亡率(人口10万対)
平成29年度人口動態特殊報告 平成27年都道府県別年齢調整死亡率の概況
(厚生労働省)を基に筆者作成

道], 秋田県, 佐久地域 [長野県], 高島郡 [滋賀県], 吹田市 [大阪府], 沖縄県南部保健所管内)⁵⁾. 本研究から, 脳卒中の年齢調整発症率も, 図2に示すように男女ともに秋田県で発症率が高く, 西日本では低い, 死亡率同様の傾向を示した⁵⁾. 一方, 急性心筋梗塞の年齢調整発症率は, 男性では秋田県が最も低く, 西日本で高い傾向を示した⁵⁾. このことから, 我が国では脳卒中は東日本が高く, 急性心筋梗塞は逆に西日本が高いといった地域差があるが, いずれの地域でも急性心筋梗塞の発症率は脳卒中の発症率の1/3~1/4で, 脳卒中の発症率が心筋梗塞の発症率を上回った.

この二つの発症登録を同じ基準人口で比較したレビューから1990年頃には, わが国の脳卒中の年齢調整発症率は欧州諸国と同程度まで減少しており, 急性心筋梗塞の発症率も, フレンチパラドックスとして発症率が低いことが知られているフランスなど地中海諸国よりさらに低いことなどが分かった⁶⁾.

WHO MONICA project以降は, 実際に発症登録を行う, 大規模な国際比較研究は行われていないが, 脳血管疾患をはじめとした主要な疾患の発症数, 障害調整生存年, 死亡数等を推計する大規模な国際共同研究としてGlobal Burden

of Disease Studyがある. 本研究から年齢調整後の脳卒中の発症率は欧州やアメリカでは低く, ロシア, アフリカ諸国, 中国で高いこと, 日本の発症率は欧州諸国より高いことなどが報告された⁷⁾. Global Burden of Disease Studyによると1990年と比較して, 2019年の脳卒中の年齢調整発症率は, 我が国を含めて多くの国で低下している⁷⁾. しかし1990年から2019年までの我が国の脳卒中発症率の減少率は欧米諸国よりはるかに小さい値であった⁷⁾. このことから, 近年では欧米諸国より発症率が高くなっている可能性が示唆された.

近年の脳卒中発症の実態

我が国では東北地方を中心として府県規模の脳卒中の発症登録が行われてきた. その多くは医療機関からの届け出を基にしており, 医療機関に担当者が外向き症例を収集する出張採録などの方法で, 悉皆性を担保した脳卒中の登録はほとんどない. そこで, 筆者らはWHO MONICA Project同様に出張採録により悉皆性を担保した脳卒中の全県登録を滋賀県で実施した. この全県登録は2010年代に実施された悉皆性が担保された数少ない都道府県規模の脳卒中登録であり, これまでに脳卒中の発症率のみならず,

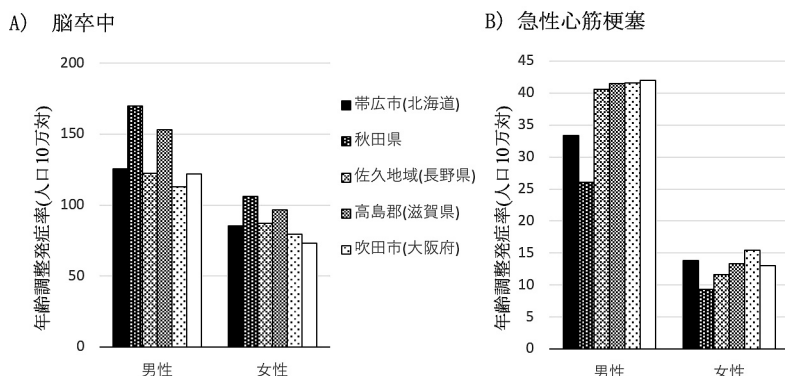


図2 全国7か所の循環器疾患の年齢調整発症率 (人口10万人対)

「柊山 幸志郎他. 脳卒中・心筋梗塞罹患率の推移とADL低下状況に関する研究. 厚生科学研究費補助金健康安全確保総合研究分野健康科学総合研究事業 研究課題: 脳卒中・心筋梗塞罹患率の推移とADL低下状況に関する研究. 研究代表者: 柊山 幸志郎. 1999年総括研究報告書」(厚生労働科学研究成果データベース) (<https://mhlw-grants.niph.go.jp/project/3792>) をもとに筆者作成

生命予後など脳卒中発症の実態を明らかにしてきた。

本登録から滋賀県の2011年の初発脳卒中の年齢調整発症率は人口10万人あたり166で、病型別では脳梗塞が107、脳内出血が42、くも膜下出血は15であることを報告した⁸⁾。またここから推計した我が国の再発を含めた脳卒中の年間発症数は29万人であった。脳梗塞の病型別割合はラクナ梗塞が27%、アテローム血栓性脳梗塞が34%、心原性脳塞栓症が27%であった⁸⁾。以前の我が国の地域発症登録では脳梗塞の病型ではラクナ梗塞が最も多く、アテローム血栓性脳梗塞が多い欧米諸国とは脳梗塞の病型別割合が異なることが知られていた⁹⁾。このことから我が国の脳梗塞の病型では、ラクナ梗塞が占める割合が減少し、欧米諸国同様にアテローム血栓性脳梗塞が優位になっていることが推測された。

脳卒中の予後

滋賀県の全県脳卒中悉皆登録を用いて脳卒中発症者の退院時の生命・機能予後について検討した。入院中の医療記録から退院時の機能予後をmodified Rankin Scale (mRS) で評価した。

図3に示すように、初発全脳卒中では介助なしに日常生活を送ることができるmRS 0-2は約4割、日常生活を送るうえで何らかの介助が必要なmRS 3-5は約4割、死亡は約2割であった⁸⁾。このことから、脳卒中発症者のうち、約半数は退院時の時点では日常生活において何らかの介助が必要な状態であることが分かった。また病型別では介助なしに日常生活を送れるmRS 0-2の割合はラクナ梗塞では約6割を占めたが、心原性脳塞栓症、脳内出血、くも膜下出血では約3割であった⁸⁾。また2019年の国民生活基礎調査では介護が必要となった原因疾患として、認知症が17.6%で最も多く、次いで脳卒中が16.1%であった¹⁰⁾。これらのことから健康寿命延伸の視点では、脳卒中発症予防が極めて重要であることが示唆された。

初発脳卒中発症者の急性期生存率は、ラクナ梗塞は98%、アテローム血栓性脳梗塞は94%と9割を超えた一方、心原性脳塞栓症は86%、脳内出血は81%、くも膜下出血は68%と病型によって大きな違いがみられた¹¹⁾。5年生存率は、図4 A) に示すようにラクナ梗塞は7割を超えたが、アテローム血栓性脳梗塞、脳内出血、く

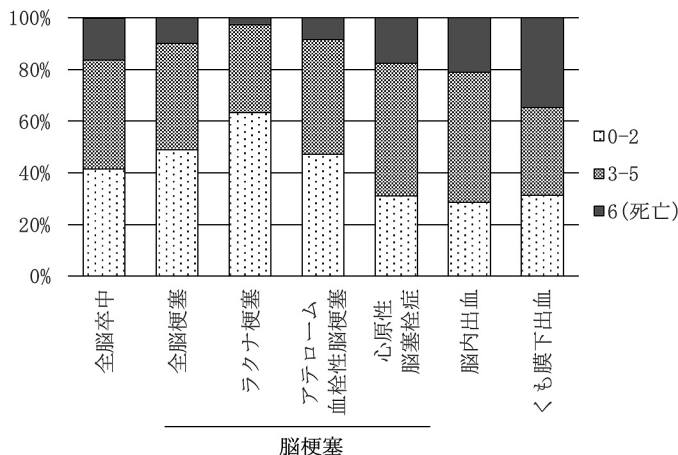


図3 初発脳卒中発症者の退院時機能予後

Takashima N et al. Incidence, management and short-term outcome of stroke in a general population of 1.4 million Japanese- Shiga Stroke Registry. Circ J 2017 81:1636-1646. より筆者作成。

退院時の機能予後はmodified Rankin Scale (mRS) で評価。0-2は介護なしに日常生活が可能な状態、3-5は日常生活を送るうえで何らかの介助が必要な状態、6は死亡。

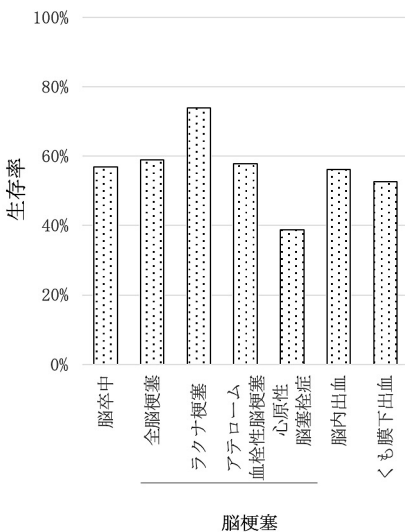
も膜下出血はいずれも6割を下まわり心原性脳塞栓症では4割であった¹²⁾。脳卒中発症者は高齢者が多く、病型ごとに平均発症年齢も異なることから、これらの影響を除いて生命予後を比較するために、5年相対生存率を算出した。相対生存率は対象疾患の発症者と同じ年齢構成の日本人集団と比較して対象疾患の発症者の生存率のどのくらい低いかを示したがんなどの生存率の評価で使われる指標である。図4 B) に示すように、初発脳卒中発症者の急性期以降の5年相対生存率は約80%であった¹²⁾。ラクナ梗塞の5年相対生存率は90%を超える一方、アテローム血栓性脳梗塞や脳内出血、くも膜下出血は約80%、心原性脳塞栓症は60%強と病型によって、急性期以降の予後も異なることが明らかになった¹²⁾。この結果から、脳卒中の発症予防を目的とした一次予防対策に加えて、回復期、維持期の脳卒中発症者に対する脳卒中の再発予防を含む三次予防対策のさらなる強化の重要性が強く示唆された。

脳卒中発症率の推移

脳卒中の年齢調整後の死亡率は1965年頃にピークを迎えその後、現在まで減少し続けている。昭和60年モデル人口を用いた人口10万人当たりの、脳卒中の年齢調整死亡率は1965年に男性が361、女性が244に達し、1990年には男性98、女性67とピーク時の約3割に減少した⁴⁾。発症も同様であり、久山研究によると1960年代と比較して1990年代には年齢調整後の発症率は約半分に減少した¹³⁾。

その後の、脳卒中発症率の推移について、高島循環器疾患登録研究のデータを用いて検討した。高齢化の影響を考慮すると1990年から2010年の21年間では、脳卒中の発症率は有意に減少していた¹⁴⁾。しかし1990～2001年までの前半と2002～2010年までの後半に分けると、前半は有意な発症率の低下がみられたが、後半は有意な発症率の低下は認めなかった¹⁴⁾。この結果は、2000年代には、脳卒中の発症率の減少が下げ止まっている可能性を示唆するものであった。ま

A) 5年観察生存率(急性期死亡含む)



B) 5年生存率(急性期死亡除く)

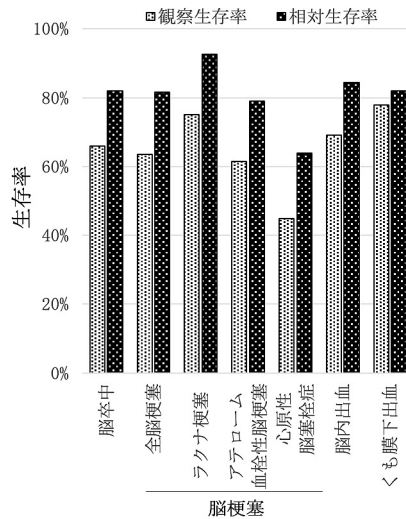


図4 初発脳卒中発症者の5年間生存率

Takashima N et al. Long-Term Survival after Stroke in 1.4 Million Japanese Population: Shiga Stroke and Heart Attack Registry. JoS, 22: 336-344, 2020. (<https://doi.org/10.5853/jos.2020.00325>) より筆者作成。

た心筋梗塞の発症率については高島循環器疾患登録研究では1990～2000年までの11年間で高齢化の影響を考慮しても発症率の上昇を示唆する結果が報告されている¹⁵⁾。

高島循環器疾患登録研究は国内の1地域の小規模な発症登録であり、地域における生活様式の変化などの影響も受けるため、日本全国で同様の現象がみられるかは不明である。しかし、脳卒中の発症率の減少傾向が下げ止まりにある可能性が示唆され、実態の解明や対策のためには継続した発症率の推移をモニタリングすることが重要であると考えられる。

ま と め

筆者らの研究グループでは滋賀県の出張採録に基づく悉皆性の高い全県脳卒中登録を行い、地域における脳卒中の発症率や機能生命予後などリアルワールドでの実態について明らかにしてきた。疾患の発症の実態把握と推移の評価には、母集団の発症を悉皆的に把握した悉皆登録を用いないと正確な評価は難しいが、2000年代以降の地域住民を対象とした脳卒中の悉皆的な登録からの報告は非常に限られている。一方で、2018年には「健康寿命の延伸等を図るための脳卒中、心臓病その他の循環器病に係る対策に関する基本法」が制定され、「循環器病対策推進基本計画」が策定されるなど、脳卒中は健康寿命、生命・機能予後の視点から重要な疾患の一つである。また循環器病対策を推進するためには、脳卒中の発症を把握することも重要であるが、急性期疾患であり、多くの医療機関がかかわることからも全国がん登録のような全国規模の悉

皆的な発症登録システムの構築は困難と考える。しかし、今後の有効な対策の立案、公衆衛生活動など脳卒中对策のPDCAサイクルを回すためには、DPCなどの医療レセプトや介護レセプトなどのBIG DATAを用いた都道府県レベルでの発症の推計と、これらの推計精度の向上も目的として、少なくとも日本国内の複数の地域において、脳卒中を含む循環器疾患の発症の実態と推移を把握するモニタリングシステムの構築が必要と考える。

また、より効率的な脳卒中对策を行うためには、発症前の危険因子の保有・管理状況、急性期治療、回復期の危険因子の保有・管理状況や機能予後などの現状の評価と、対策による改善効果の評価を行い、PDCAサイクルを回す必要がある。我が国ではこれらの情報の多くは保険者や医療機関、行政機関等が個別に管理している。我が国では、これらのデータの個人ベースでの突合は、技術的な課題等もあり、研究参加者の同意に基づき、保有機関等から情報の提供を受けて、統合データベースを作成する以外には困難である。これまでの疾患登録などの経験を生かし、大規模な地域住民研究を立ち上げ、統合データベースを構築することで循環器疾患の発症の実態把握と、発症後の長期間にわたる機能予後及びその推移等を明らかにしていきたい。またこういったエビデンスは健康寿命延伸を含む健康づくりに関する様々な公衆衛生活動のPDCAサイクルを効率的に回すことにも貢献できると考えている。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

文 献

- 1) Katsuki S, Hirota Y, Akazome T, Takeya S, Omae T, Takano S. Epidemiological Studies on Cerebrovascular Diseases in Hisayama, Kyushu Island, Japan. Part. I. With Particular Reference to Cardiovascular Status. *Jpn Heart J*, 5: 12-36, 1964.
- 2) Thorvaldsen P, Asplund K, Kuulasmaa K, Rajakangas AM, Schroll M. Stroke incidence, case

fatality, and mortality in the WHO MONICA project. *World Health Organization Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease. Stroke*, 26: 361-367, 1995.

- 3) Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Amouyel P, Arveiler D, Rajakangas AM, Pajak A. Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health

- Organization MONICA Project. Registration procedures, event rates, and case-fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents. *Circulation*, 90: 583-612, 1994.
- 4) 平成29年度人口動態統計特殊報告. 政策統括官付参事官付人口動態・保健社会統計室編. 東京: 厚生労働省; 2017.
 - 5) 柘山幸志郎 (研究代表者). 脳卒中・心筋梗塞罹患率の推移とADL低下状況に関する研究 (総括研究報告書). 厚生科学研究費補助金 健康安全確保総合研究分野 健康科学総合研究事業報告書; 1999.
 - 6) Ueshima H. Explanation for the Japanese paradox: prevention of increase in coronary heart disease and reduction in stroke. *J Atheroscler Thromb*, 14: 278-286, 2007.
 - 7) Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet Neurology*, 20: 795-820, 2021.
 - 8) Takashima N, Arima H, Kita Y, Fujii T, Miyamatsu N, Komori M, Sugimoto Y, Nagata S, Miura K, Nozaki K. Incidence, management and short-term outcome of stroke in a general population of 1.4 million Japanese- Shiga Stroke Registry. *Circ J*, 81: 1636-1646, 2017.
 - 9) Ueshima H, Sekikawa A, Miura K, Turin TC, Takashima N, Kita Y, Watanabe M, Kadota A, Okuda N, Kadowaki T, Nakamura Y, Okamura T. Cardiovascular disease and risk factors in Asia: a selected review. *Circulation*, 118: 2702-2709, 2008.
 - 10) 2019年 国民生活基礎調査の概況. 厚生労働省政策統括官付参事官付世帯統計室. 東京: 厚生労働省; 2020.
 - 11) Takashima N, Arima H, Kita Y, Fujii T, Miyamatsu N, Komori M, Sugimoto Y, Nagata S, Miura K, Nozaki K. Two-Year Survival After First-Ever Stroke in a General Population of 1.4 Million Japanese- Shiga Stroke Registry. *Circ J*, 82: 2549-2556, 2018.
 - 12) Takashima N, Arima H, Kita Y, Fujii T, Tanaka Mizuno S, Shitara S, Kitamura A, Sugimoto Y, Urushitani M, Miura K, Nozaki K. Long-Term Survival after Stroke in 1.4 Million Japanese Population: Shiga Stroke and Heart Attack Registry. *J Stroke*, 22: 336-344, 2020.
 - 13) Kubo M, Kiyohara Y, Kato I, Tanizaki Y, Arima H, Tanaka K, Nakamura H, Okubo K, Iida M. Trends in the incidence, mortality, and survival rate of cardiovascular disease in a Japanese community: the Hisayama study. *Stroke*, 34: 2349-2354, 2003.
 - 14) Takashima N, Arima H, Turin TC, Nakamura Y, Sugihara H, Morita Y, Okayama A, Miura K, Ueshima H, Kita Y, Takashima Study Group. The 21-Year Trend of Stroke Incidence in a General Japanese Population: Results from the Takashima Stroke Registry, 1990-2010. *Cerebrovasc Dis*, 51: 570-576, 2022.
 - 15) Rumana N, Kita Y, Turin TC, Murakami Y, Sugihara H, Morita Y, Tomioka N, Okayama A, Nakamura Y, Abbott RD, Ueshima H. Trend of increase in the incidence of acute myocardial infarction in a Japanese population: Takashima AMI Registry, 1990-2001. *Am J Epidemiol*, 167: 1358-1364, 2008.

著者プロフィール



高嶋 直敬 Naoyuki Takashima

所属・職：京都市立医科大学大学院医学研究科地域保健医療疫学
 附属脳・血管系老化研究センター社会医学・人文科学部門・教授

略歴：2000年3月 神戸大学医学部 卒業
 2000年5月 淀川キリスト教病院 臨床研修医
 2002年4月 大阪大学大学院医学系研究科
 2007年5月 滋賀医科大学医学部福祉保健医学
 2014年4月 滋賀医科大学医学部公衆衛生学部門
 2019年4月 近畿大学医学部公衆衛生学教室
 2023年1月～現職

専門分野：循環器疾患を中心とした疫学，地域住民コホート研究，循環器疾患発症登録

- 主な業績：1. Kitaoka K, Miura K, Takashima N, Kadota A, Harada A, Nakamura Y, Kita Y, Yano Y, Tamura T, Nagayoshi M, Okada R, Kubo Y, Suzuki S, Nishiyama T, Tanoue S, Koriyama C, Kuriki K, Arisawa K, Katsuura-Kamano S, Nishida Y, Shimanoe C, Ozaki E, Matsui D, Ikezaki H, Otonari J, Oze I, Koyanagi YN, Nakamura Y, Kusakabe M, Wakai K, Matsuo K; J-MICC Research Group. Association between Dietary Patterns and Serum Low Density Lipoprotein Cholesterol in Japanese Women and Men: The Japan Multi-Institutional Collaborative Cohort (J-MICC) Study. *J Atheroscler Thromb*, 2023 Online ahead of print.
2. Sawayama Y, Takashima N, Harada A, Yano Y, Yamamoto T, Higo Y, Shioyama W, Fujii T, Tanaka-Mizuno S, Kita Y, Miura K, Nozaki K, Suzuki T, Nakagawa Y. Incidence and In-Hospital Mortality of Acute Myocardial Infarction: A Report from a Population-Based Registry in Japan. *J Atheroscler Thromb*, 2022, Online ahead of print.
3. Tram HTH, Tanaka-Mizuno S, Takashima N, Khan K, Arima H, Kadota A, Fujii T, Shitara S, Kitamura A, Miyamatsu N, Kita Y, Urushitani M, Nakagawa Y, Miura K, Nozaki K. Control of Diabetes Mellitus and Long-Term Prognosis in Stroke Patients: The Shiga Stroke and Heart Attack Registry. *Cerebrovasc Dis*, 52: 81-88, 2023.
4. Shitara S, Tanaka-Mizuno S, Takashima N, Fujii T, Arima H, Kita Y, Tsuji A, Kitamura A, Urushitani M, Miura K, Nozaki K; Shiga Stroke and Heart Attack Registry Group. Population-Based Incidence Rates of Subarachnoid Hemorrhage in Japan: The Shiga Stroke and Heart Attack Registry. *J Stroke*, 24: 292-295, 2022.
5. Takashima N, Arima H, Turin TC, Nakamura Y, Sugihara H, Morita Y, Okayama A, Miura K, Ueshima H, Kita Y; Takashima Study Group. The 21-Year Trend of Stroke Incidence in a General Japanese Population: Results from the Takashima Stroke Registry, 1990-2010. *Cerebrovasc Dis*, 51: 570-576, 2022.
6. Ohashi M, Miura K, Takashima N, Kadota A, Saito Y, Tsuji S, Murakami T, Kadomatsu Y, Nagayoshi M, Hara M, Tanaka K, Tamura T, Hishida A, Takezaki T, Shimoshikiryō I, Ozaki E, Watanabe I, Suzuki S, Watanabe M, Kuriki K, Arisawa K, Katsuura-Kamano S, Yamasaki S, Ikezaki H, Oze I, Koyanagi YN, Mikami H, Nakamura Y, Takeuchi K, Kita Y, Wakai K; Japan Multi-institutional Collaborative Cohort (J-MICC) Study Group. The association of reproductive history with hypertension and obesity according to menopausal status: the J-MICC Study. *Hypertens Res*, 45: 708-714, 2022.
7. Takashima N, Nakamura Y, Miyagawa N, Kadota A, Tanaka-Mizuno S, Matsui K, Miura K, Ueshima H, Kita Y; Takashima Study Group. Association between Stress-Coping Strategy and Functional Disability in the General Older Adult Population: The Takashima Study. *Gerontology*, 68: 699-706, 2022.
8. Fujii T, Arima H, Takashima N, Kita Y, Miyamatsu N, Tanaka-Mizuno S, Shitara S, Urushitani M, Miura K, Nozaki K. Seasonal Variation in Incidence of Stroke in a General Population of 1.4 Million Japanese: The Shiga Stroke Registry. *Cerebrovasc Dis*, 51: 75-81, 2022.
9. Takashima N, Arima H, Kita Y, Fujii T, Tanaka-Mizuno S, Shitara S, Kitamura A, Sugimoto Y, Urushitani M, Miura K, Nozaki K. Long-Term Survival after Stroke in 1.4 Million Japanese Population: Shiga Stroke and Heart Attack Registry. *J Stroke*, 22: 336-344, 2020.