

ARTICLES

予防より予見へ

重松逸造

From Prevention to Prediction

Itsuzo Shigematsu

はじめに

医学の目指す理想が予防医学にあることは、今から1300年以上も前に中国・唐代の医家孫思邈（そんしぱく）が既に指摘しているところである。彼はその著「千金方」の中で、「上医医未病之病、中医医将病之病、下医医已病之病」と「未だ病まざるの病を医す」のが上医と述べている。

予防医学を実践するには、病気の原因（病因）を知る必要があるが、実際に病因が判明しているのは感染症や栄養疾患など一部の病気に限られているため、生活習慣病をはじめとする多くの原因不明疾患では、病因に代わるものとしてリスクファクターという考え方が提唱されてきた。

このリスクファクターを割り出すのに用いられるのが、集団観察に基づく疫学的手法である。病気を発現するのは、病因であれ、リスクファクターであれ、これらの因子を保有している人の一部に限られるのが普通で、大部分の人は発病しないことが多いが、どの人が発病するかを予見することができなかつたため、従来の予防医学ではこれらの因子保有者全員が予防対策の対象となつてきた。

しかし、最近の免疫学や分子生物学の発展と遺伝子解析の進歩は、発病者を予め個人識別すること、つまり病気の予見を可能にしつつある。集団の理論に基づく予防医学（preventive medicine）に対して、個人の特性を重視した予見医学（predictive medicine）¹⁾の成長を期待したいが、これには差別などの倫理問題も含まれることを忘れてはならない。

病因とリスクファクター

病因（agent）とは、微生物（生物学的病因）、化学物質（化学的病因）、放射線（物理学的病因）、ストレス（精神的病因）などのように、その存在が過剰であること、あるいは欠乏症のように過少であることが、ある病気の発現に必要な因子のことをいう。²⁾この因子がなければ病気は発現しないが（必要条件）、この因子だけで発病する（十分条件）とは限らない。

一方、リスクファクター（risk factor）とは、ある病気の発生確率を高める属性や曝露のこと²⁾、もともとは原因不明疾患の場合に用いられたが、病因を含めてこう呼ぶこともある。肺がんに対する喫煙、高血圧に対する食塩などがその例で、事実これらのファクターを制御することにより、それぞれの疾患の減少が認められている。

疫学がリスクファクターを割り出す手順は、もっぱら集団観察の理論に基づいている。すなわ

【著者連絡先】

〒152-0023 東京都目黒区八雲4-8-8
日本疫学会・国際疫学学会名誉会員 重松逸造
TEL&FAX：03-5729-1855

ち、ある病気にかかっている人とかかっていない人の両者のグループを統計的に比較観察して、その病気にかかっている人のグループだけに特有な条件を、できるだけ定量的に把握するよう努力する。ただし、このような条件の因子が見つかったからといって、それを直ちにリスクファクターとするのは早計で、これがその病気の発生とどの程度因果関係をもっているかは、疫学のルールに従って慎重に判断する必要がある。

この点が確かめられるまでは、その因子をリスクマーカー (risk marker) とかりスクインディケーター (risk indicator) と呼ぶべきだと主張する人もいるが、確かにリスクファクターという言葉が乱用される傾向にあることは事実で、これが予防医学を実践する上でマイナスに作用していることは否定できない。要するに、リスクファクターという以上は、因果関係を推定するための疫学的判断条件 (関連の一致性、強固性、特異性、時間性、整合性)³⁾ をある程度以上満足させる必要があるということであろう。

リスクの種類とその精度

喫煙や食塩の過剰摂取は、上述した因果関係推定の疫学的判断条件をかなりの程度に満足させることから、それぞれ肺がんや高血圧に対するリスクファクターとされたものである。ここでいうリスクとは (表1)、これらの因子をもつ人が持たない人に比べて確率的に特定の病気にかかり易いと

表1 各種リスクの定義²⁾

リスク Risk :	ある (好ましくない) 事象の発生するであろう確率
相対リスク Relative Risk (RR) :	非曝露群に対する曝露群の疾病罹患あるいは死亡のリスクの比
絶対リスク Absolute Risk (AbR) :	研究対象集団で観察あるいは計算された、ある事象発生の確率
寄与リスク Attributable Risk (AtR) :	曝露者中における、その曝露に起因する疾病などの帰結の率

いう意味であって、因子をもつ人全員がその病気にかかるわけではない。例えば、ヘビースモーカーほど肺がんにかかるリスクが高くなることは確かであるが、ヘビースモーカーだけについてみると、一部の人が肺がんになるだけで、大部分の人はならない。

これを具体的にいうと、平山ら⁴⁾の16年間に及ぶ固定人口集団の追跡調査成績によれば (図1)、この期間に最も肺がん死亡率が高かったのは、調査開始時年齢55~64歳の男子グループであって、このグループにおける1日45本以上の喫煙者群は非喫煙者群に比べて13倍もの高い死亡率となっていた。(相対リスクRR = 13.2、表1参照) それでは、この1日45本以上の喫煙者中、16年間の肺がん死亡者はどのくらいの割合かということ、約7%であった。(絶対リスクAbR = 6.6%、表1参照)

この割合は、1日35~44本と25~34本の喫煙者では共に約3%、全喫煙者の平均では2%となっていた。つまり、肺がんが最も好発する年齢

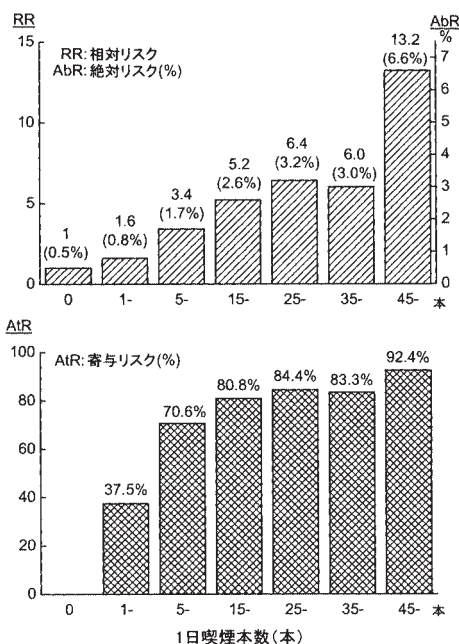


図1 肺がん死亡の1日喫煙本数別RR、AbR (上図)、AtR (下図) (1966-1982年、男55-64歳)、平山 (RR、AbR、AtRの定義は表1を参照、以下の図も同じ)

群のヘビースモーカーでも、100人中7人が肺がんで死んで93人は肺がんにならないということである。なお、例えば1日45本以上の喫煙者では、肺がん死亡者中、喫煙に起因する肺がん死亡の割合は92%と計算される。(寄与リスク AtR = 92.4%、表1参照)

したがって、肺がん予防の見地だけからいうと、全員に禁煙を強いる必要はないわけであるが、現在までの知識ではどのスモーカーが肺がんになるかを予見できないために、全員禁煙となっている次第である。もちろん、喫煙の場合は肺がんでなく、喉頭がんをはじめとする他の部位のがんや心血管系の疾患に対する影響と、受動喫煙といった他人への迷惑の問題があることも忘れてはならないが、要するにリスクファクターというのは、集団の観察から個人特性を無視した形の平均値として得られるため、リスクファクターの好例とされる喫煙の場合でも、個人の識別能力という点ではまだまだ精度が低いということになる。

しかし、最近の免疫学や分子生物学の発展と遺伝子解析の進歩は、リスクファクターの個人識別、つまり疾病の予見を可能にしつつあることは事実で、上述した肺がんの例についていえば(表2)、抗腫瘍モノクローナル抗体の研究が肺がん早期診断の可能性を増大しつつあるし、慢性呼吸器疾患患者におけるインターフェロン産生能の低下や不安定性が肺がん発生と関係のあることも見いだされている。また、免疫応答機構(主要組織適合抗原)やがん遺伝子、DNA修復あるいはフリーラジカル代謝能力の研究なども肺がん罹患の予見に貢献することが期待されている。

表2 がんハイリスク者識別の可能性

1. 抗腫瘍モノクローナル抗体(肺がんなど)
2. 免疫能(インターフェロン産生能)
3. 免疫応答機構(MHC主要組織適合抗原)
4. がん遺伝子(Polymorphism)
5. DNA修復(遺伝病、放射線被曝など)
6. フリーラジカル代謝能力(喫煙との関係?)

ここでは、肺がんと喫煙の関係を3種類のリスク指標(RR、AbR、AtR)を用いて観察したが、RRとAtRは両者の関連の程度を示す指標であり、またAbRはその疾患のリスクを評価するための基本的な指標といえる。以下、肺がんの場合にならって、白血病死亡と放射線(図2)、脳卒中発生と血圧区分(図3)、喪失歯所有者率と出産回数(図4)について3種類のリスクを図示する。

図2によると、10歳未満の子供の場合、3.0Sv(シーベルト)以上という半数致死量(LD50)に近い放射線量を被ばくすると、RRは56にも達することを示している。しかし、AbRはヘビースモーカーの肺がん死亡リスクと同じ7%程度で、大部分の高線量被曝児は白血病死亡を免れており、上述した肺がんの場合と同じ手法で白血病罹患の予見が可能であることを示唆している。なお、図2で低線量の2階級(0.005-と0.1-Sv)のRRが0.60、0.67といずれも1以下であり、またこれらのAtRが-66.7%、-49.3%と負の値になっているが、統計学的には有意といえないので、このデー

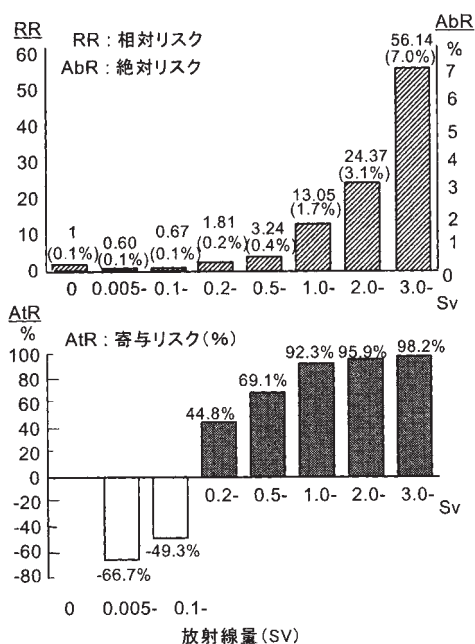


図2 白血病死亡の放射線量別RR、AbR(上図)、AtR(下図)(1950-1990年、男女10歳未満)重松

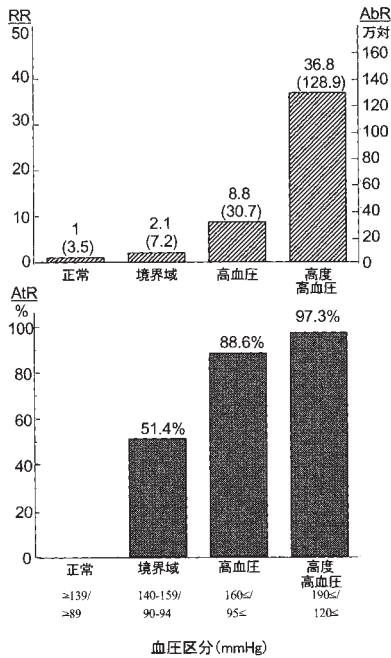


図3 脳卒中発生の血圧区分別RR、AbR（上図）、AtR（下図）（1年間、国鉄職員40-54歳）福田

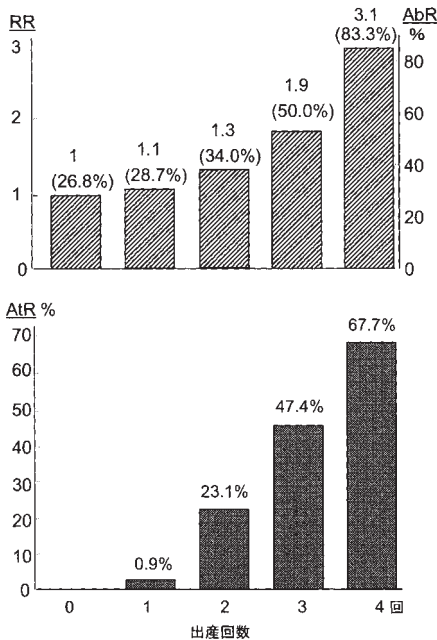


図4 喪失歯所有者率の出産回数別RR、AbR（上図）、AtR（下図）（1957年、女20-24歳）“厚生省歯科疾患実態調査報告”日本歯科医師会1960

タから低線量被曝児では非被曝児より白血病死亡が少ないということはできない。

図3では、壮年男子の脳卒中発症に対する高度高血圧者のRRが約37という高値を示すが、AbRは1%強（1万対129）で、高度高血圧者でも99%近くの方は脳卒中を発生していないことになる。この点、血圧も脳卒中発症のリスクファクターとしてはまだまだ精度が低いといえるわけで、今後一層の検討が望まれる。

図4は、20-24歳女子の出産回数別喪失歯所有者率をみたもので、出産回数の増加と共にRR、AbR、AtRが増加しており、出産が喪失歯のリスクファクターとなることを示唆している。ただし、出産回数が0でもAbRが26.8%にもなることは、出産以外にも重要なリスクファクターが存在することを意味している。

予防医学と予見医学

医学が、経験論の域を脱して科学的体系化を目指すようになったのはそう古い話ではないが、方法論的には研究対象の面からいって、三つの方向に進んできたといえよう。⁶⁾一つは、医学が本来対象とする人間個体を全人的に観察しようとする臨床医学的方法である。他の二つはこれより派生したもので、その一つが病理学的ないしは基礎医学的方法と呼ばれるものであり、いま一つが疫学的方法あるいは予防医学的方法である（図5-1）。

前者の病理学的方法とは、個体を形態的にも機能的にも細分化して細胞レベルよりさらには分子レベルにまで及ぼうとする方法で、その最前線は分子生物学などとの接触ないしは交流が盛んであり、今日いわれるライフサイエンスとも深くかわり合うようになってきた。

後者の疫学的方法は、すでに述べたように、人間を集団的に観察しようとする方法で、健康問題に関する集団法則を見出すのがその任務であり、今や情報科学などとの関連性が大きくなっている。臨床医学的方法は患者の治療を主目的とするが、疫学的方法は疾病予防の原理を提供するもので、そのため疫学は予防医学の方法論とも呼ばれ

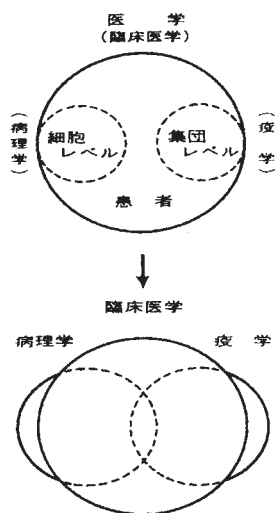


図5-1 医学の分化 (1)

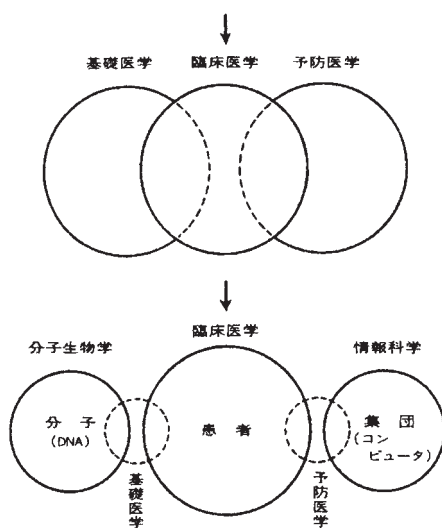


図5-2 医学の分化 (2)

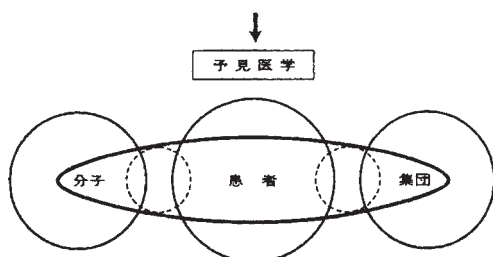


図5-3 医学の分化 (3)

る。そして、これら両者の方法に理論的根拠を与えるのが基礎医学的方法ということになるかもしれない (図5-2)。

ところで、高齢化社会と慢性疾患時代の到来は必然的に予防医学優先主義を招くこととなった。慢性疾患の場合、いったん発病すると治療は通常きわめて困難で、現状では予防以外に適切な対策のないことが明らかになったからであるが、そのため疫学の活躍が目立つようになり、また実際的にも予防に有用な貢献を行ってきた。

その一つが前項で述べたリスクファクターであるが、これには精度の点でまだまだ不満足な部分があるわけで、前述したように最前線の基礎医学的知識を包括することによって、リスクファクターの個人識別能力をもっと高められないかというのが著者の夢である。つまり集団の理論にもとづく予防医学 (preventive medicine) に対して、個人の特性を重視した予見医学 (predictive medicine) とでもいったものが実現できないかということであるが、集団と個人の接点を明らかにすることは、いずれの分野の医学にとっても重要な課題といえることができる (図5-3)。

未来医学

近年、米国では未来医学 (prospective medicine)⁷⁾ という言葉がよく用いられているが、これは集団の観察から得られたリスクファクターの発病危険確率を個人に当てはめて、それを本人に教えることにより、リスクファクターを除いたり減らしたりするように生活習慣などを変えさせようという、いわば衛生教育の新しい手段のことで、健康リスク評価 (health risk appraisal) とか健康危険評価 (health hazard appraisal) とも呼ばれている (表3)。

集団データの個人適用という点では、著者のいう予見医学とは意味が違うが、予見医学の実現にまだ時間がかかることを考えると、それまでの間は未来医学的手法を使って、個人の将来を予測することもやむを得ないかもしれない。

なお、米国ではすでに三十数社が営業ベースで

表3 Health Hazard Appraisal (HHA) Robins & Hall

健康予測指標の計算
(例えば多重ロジスティック関数)

1. 発症確率(リスク)の予測
2. 個人の寿命予測
3. 個人の健康年齢
4. 発症のリスクファクターを是正したときのリスク度と寿命の変化

この健康リスク評価のサービスを行っている。例えば、このサービスを受けたい希望者には、性、年齢、病歴、肥満度、臨床データ、食習慣、職場環境などを質問表に記入してもらい、コンピュータ処理によって各種疾患に対するリスクの予測結果を本人に通知するといった方法をとっている(例えば、米国 Kaiser Permanente の Total Health Care Program における “Personal Health Risk Report”)。

この結果通知には、脳卒中の例でいうと、同年齢の人に比べてどの程度かかりやすいか、どの点に注意すればそのリスクが除けるか、タバコを何本減らすとどのくらいリスクを減少させうるかなどといったことが含まれている。また、米国の病院ではイメージアップを目的に、この健康リスク評価を無料でサービスしているところもあるようである。

おわりに

ここで述べた喫煙と肺がんの例でいえば、どの

スモーカーが肺がんになるかを予め識別することが、今やかなりの程度にまで可能になってきた。同じスモーカーの中で、肺がんになる人とならない人を予め言い当てられるというわけで、予防すべき対象者の的を絞れる点でメリットは大きい筈であるが、このような予見が倫理的に許されるかどうか、差別等の問題をひき起こさないかどうかなどといったことは十分に議論される必要があろう。

今日の予防医学は、予防接種などにみられるように、まだまだ集団の理論に頼らざるを得ないのが実情であるが、最終目標は個人についての予防を可能とする予見医学にあるというのが、著者の強調したかった点である。

文 献

- 1) 重松逸造：予防と予見，総合臨床37(2)：209-210, 1988.
- 2) Last, J. M. (編)，日本疫学会(訳)：疫学辞典第3版，日本公衆衛生協会，東京，2000.
- 3) U. S. Dept. of Health, Education and Welfare : Smoking and Health, Report of the Advisory Committee to the Surgeon General of the Public Health Service, p.182-189, 1964.
- 4) 平山 雄：予防ガン学—その新しい展開，メディサイエンス，東京，1987.
- 5) 重松逸造：予見医学，第15回日本循環器病予防セミナー，p.205-213, 2002.
- 6) 重松逸造：疫学の教えるもの，からだの科学No. 143：2-7, 1988.
- 7) Hall, J. H. et al : Prospective Medicine, 2nd ed., Dept of Med. Education, Methodist Hospital of Indiana, Indianapolis, 1979.

From Prevention to Prediction

Itsuzo Shigematsu

(Honorary Member, Japan Epidemiological Association and International Epidemiological Association)

Preventive medicine is the ideal for those in the field of medicine. To put preventive medicine into practice, identification of disease etiology (agent) is necessary. However, the agents of only certain diseases have been identified, such as infectious diseases and nutritional disorders. Therefore, the concept of “risk factors,” in place of agents, has been proposed for many diseases of unknown etiology, including lifestyle diseases.

Epidemiological methods are used for identifying such risk factors which are obtained based on observation of a population, in the form of a mean value with no regard to individual characteristics. As for smoking, one of the typical risk factors, its quality is low in terms of individual identification. However, with the recent rapid progress in the fields of immunology, molecular biology and genome analysis, it has become possible to identify risk factors in individuals, or predict diseases. In the case of smoking and lung cancer, it has become possible, to a great extent, to identify smokers who are susceptible to lung cancer.

We hope to see advancement of predictive medicine, which focuses on individual characteristics, as opposed to preventive medicine which depends on population-based theories. Nevertheless, we have to be mindful of discrimination and other ethical issues involved in predictive medicine.