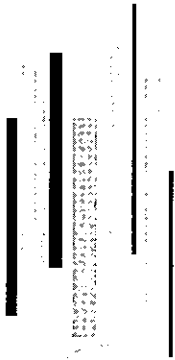


綜合臨牀 第53巻 第9号
(平成16年9月1日発行. 別冊)

予防医学のストラテジー

The strategy of preventive medicine

水嶋 春朔
MIZUSHIMA Shunsaku



予防医学のストラテジー

The strategy of preventive medicine

特集

水嶋 春朔
MIZUSHIMA Shunsaku

循環器系疾患—予防最前線

Key words 予防医学のパラドックス ハイリスク・ストラテジー ポピュレーション・ストラテジー 相対リスク 寄与リスク

I. ハイリスク・ストラテジーの限界

予防医学には、第1次予防(病気になることを防ぐ)、第2次予防(健康診査, がん検診などによる早期発見・早期治療)、第3次予防(機能低下を防ぐ医療・リハビリテーション)の3段階がある。これまでの予防医学の考え方は、第2次予防である健診をなるべく多くの対象者にするという考え方が中心で、健診結果で対象者を異常者(リスクの高いもの)と正常者(リスクの低いもの)に振り分け、リスクの高い個人(ハイリスク者)のみを対象に個別の保健指導や医療を行うことが主な取組みであったといえる(表1)。

この考え方は、「患者は明らかに限定できる少数集団であり、集団全体の他の大多数は正常で何

も対策が要らない」という単純な2分法の考え方にたつもので、把握可能で自分の目の前にいる一握りのハイリスク者の数を減らせば良いという単純な発想である。確かに、ツベルクリン反応で陽性か陰性か、胃がん検診(バリウム検査)で所見が有るか無いか、大腸がん検診(便潜血検査)で陽性か陰性かに2分できる場合には、精密検査をするべき人としなくていい人にと2分できる。

しかし、生活習慣病対策では、血圧や血糖値、コレステロール値などは、実際は異常値(異常者の分布)と正常値(正常者の分布)がきれいに2分されるわけではなく、2分できない連続的な一峰性の分布において人為的に設定したある値を基準値(カットオフポイント値)としてそれ以上かそれ以下に単純に2分して対策を分けて済む話してではない(図1)。つまり、「所見がある人には保健指導をし、あるいは医療機関で治療をする。所見がない人には何もしない。」こうした感染症関連検査やがん検診などでの二分法の考え方は、高血圧とか高脂血症では、そのままあてはまらないのである。測定指標がある閾値を越えたときに急にリスクがあがるような疾病でないかぎり、そうしたリスクの捉え方は無意味だといえる(図2)。

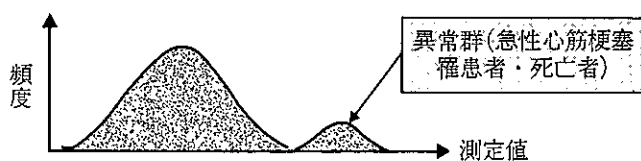
こうした二分法の考え方に基づく、ハイリスク者のみへのアプローチ方法は、集団全体の生活習

表1 二分法の限界

| |
|--------------------------|
| スクリーニングの結果 |
| { (1) リスクがある人 → 医療・保健指導 |
| { (2) リスクがない人 → なにもしない |
| に二分する考え方。 |
| ↓ |
| (○) 正常と異常に明らかに2分できる場合 |
| (△) ある閾値を越えて、急にリスクがあがる場合 |
| (×) 全体にリスクが連続している場合 |

東京大学医学教育国際協力研究センター 講師

●正常群と異常群は分割できる(二峰性)⇒ホント?



●連続分布を任意の「カットオフポイント」をきめて、2分法のカテゴリーに分割している(ホントは一峰性)

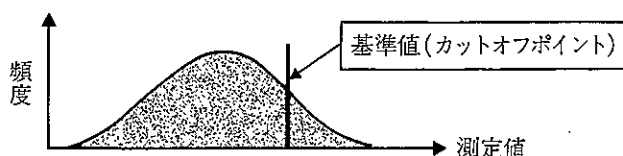


図1 分布のパターン

(水嶋春朔：地域診断のすすめ方：根拠に基づく健康政策の基盤，医学書院，2000)¹⁾

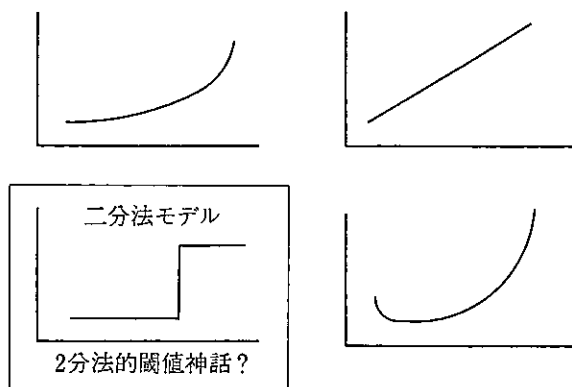


図2 関連要因の曝露と疾病リスクの関係

(水嶋春朔：地域診断のすすめ方：根拠に基づく健康政策の基盤，医学書院，2000)¹⁾

慣病の患者数や死亡者数を減少させるのに有効だったのか? どのような予防医学戦略が、疾病の罹患(発生)率を抑え、健康寿命を延長し、死亡者数を減少させるのか、疫学研究からの根拠に基づいて検証し、見なおしを図る必要があるといえる^{1)~4)}。

II. カットオフポイント値の意義： 相対リストと寄与リスク

総コレステロールの220mg/dl であるとか、血圧の160/95, 140/90, 130/85mmHg, 空腹時血糖値の126mg/dl のように、循環器疾患のリスクファクターである諸指標に関して、異常者と正常者と

二分するためにカットオフポイント値を決めているが、このカットオフポイント値を超えたとなんに心筋梗塞や脳卒中が増えるわけではないことはいうまでもない(図2)¹⁾²⁾。

循環器疾患のリスクファクターを明らかにした代表的なコホート研究である米国の Frammingham study の結果からも、カットオフポイント値の意義は、個人の相対リスク(個人における因果関係の強さの指標)に対するものであって、集団の量的な寄与リスク(対策に対して予防可能あるいは削減可能な人数に関する予防活動のインパクトに関する指標)に対するものになっていないことがわかる³⁾。

図3に示した破線は、心筋梗塞を起こした人たちの元々のコレステロールの分布で、160mg/dl くらいから350mg/dl くらいまで分布している。一方、実線は心筋梗塞を起こしていない人たちで、120mg/dl くらいから300mg/dl くらいに分布している。この2つの分布は、離れているわけではなく、かなり重なっていることがわかる。つまり、どこにもこの値以上だったら心筋梗塞になって、その値以下であれば心筋梗塞は起こらないという、所見ありとなしのような判定値に相当する値はどこにもないことがわかる⁵⁾。

では、カットオフポイント値はどのように決められるのか。たとえば血圧と脳卒中の関係を見て

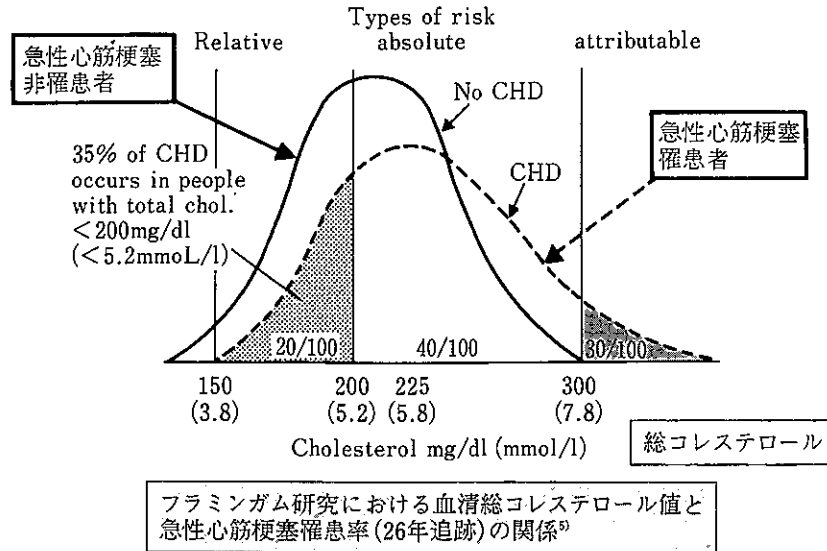


図3 分布の実際

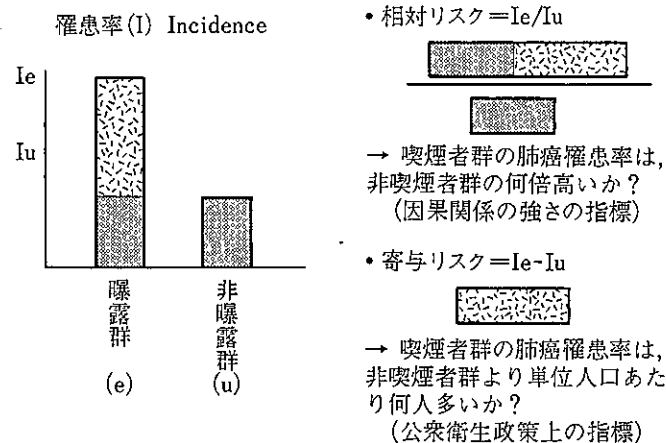


図4 相対リスクと寄与リスク

(水嶋春潮：地域診断のすすめ方：根拠に基づく健康政策の基盤，医学書院，2000)¹³⁾

みると、1人当たりの脳卒中を起こすリスクというのは、血圧が高い人ほど高くなる。つまり、血圧が160/95mmHg以上ある人は、120/80mmHgの人に比べて4～5倍脳卒中になりやすい。したがって血圧を下げましょうということになる。

これが、コホート研究などで得られる要因をもった人(曝露群)のリスクが要因をもっていない人(非曝露群)のリスクで割り算した、つまり比をとった「相対リスク」という概念で、1人の人が持っているリスクの大きさを示す(図4)。その区分のためにカットオフポイントが登場するわけである。

しかし健康政策、予防対策にとっては、ある生活習慣や状態を改善することで、何人の人が救え

るかという発想が重要になってくる。それは、要因をもった集団のリスクから要因をもっていない集団のリスクを引き算して得られる、どれだけ余分なリスクあるいは予防しうるリスクをもっているかという「寄与リスク」という概念である。二つの集団(要因がある群と要因がない群)の発症率や死亡率を引き算して、要因がある群で何人余計に発症しているかという考え方で、言い方を変えれば、あるリスクを集団レベルで改善することで何人を救うことができるかということである(図4)。EBMでいうNNT(number needed to treat)の考え方に対応する³⁾。

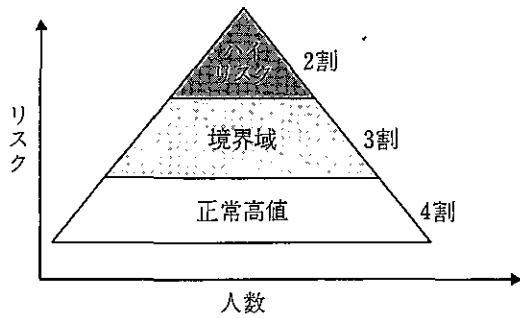


図5 罹患率, 死亡者の内訳は?!

Ⅲ. ハイリスク・ストラテジーとポピュレーション・ストラテジー

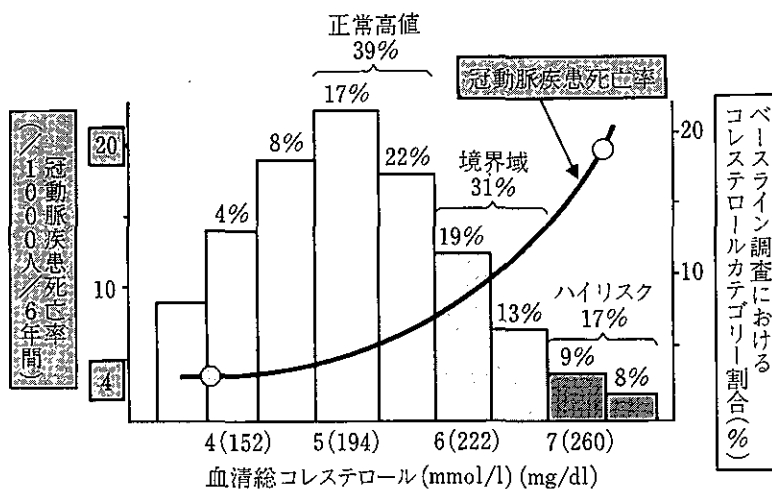
集団を見る視点からいえば, 合併症や死亡の内訳を見ると, ハイリスクから2割, 境界域から3割, 正常高値から4割となっている(図5). つまり1人あたりのリスクが高い人は実数としては少ないため, 発症率とかけ算しても数は少ない. 一方, 境界域は数が多いわけなので, 1人1人のリスクは低くとも発症数は多くなってしまふ. ロシアンルーレットにたとえるならば, こめられた弾丸が1個でリスクが少ないとしても, 大勢がどんどん撃つのでは当たる人も当然増えるわけである.

Geoffrey Rose は, 疫学研究による客観的根拠に基づいた公衆衛生政策の発展が重要であるとし

ている²⁾. 根拠に基づく公衆衛生政策, 予防医学ということもできる.

Rose は, 予防医学のストラテジー(戦略)として, ハイリスク・ストラテジー(ハイリスク者への戦略)とポピュレーション・ストラテジー(集団全体への戦略)を対比し, 寄与リスク, 寄与割合の考え方を重視し, 罹患率, 死亡率の減少に大きく貢献するポピュレーション・ストラテジーの考え方を強調している. この考え方は, 英国(The Health of the Nation, Our Healthier Nation)や米国(Healthy People 2000, 同2010)における新しい健康増進政策の根幹に影響を与え, わが国の「健康日本21(21世紀における国民健康づくり運動)」においても重要な基本理念の一翼を担っていることは周知の通りである¹⁾²⁾.

健康診査で実施している検査は, ある指標について基準より高い個人(ハイリスク者: 例, 総コレステロール値が220mg/dl 以上)に対して要医療や要指導群に振り分けるものであることは既述した. 冠動脈疾患や脳卒中にしても, 寄与割合(その疾患による死亡者全体を分母としたときの割合)では, ハイリスク者の割合は10~20%程度で, ハイリスク者全員を指導や治療で基準値より低いレベルにしても, 罹患者数, 死亡者数の減少はあまり期待できない.



棒グラフ上の数値は, 死亡者数全体に占める各階級からの死亡者数の割合(%)

図6 MRFIT(Multiple Risk Factor Intervention Trial)における血清総コレステロール値と冠動脈疾患死亡率の関係

(水嶋春明: 地域診断のすすめ方: 根拠に基づく健康政策の基盤, 医学書院, 2000)¹⁾

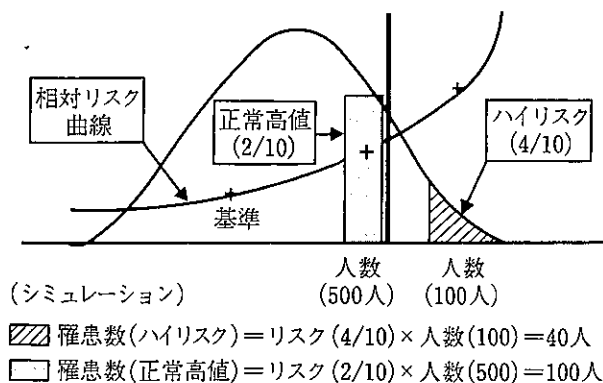


図7 リスク別の罹患数算出のシミュレーション
 (水嶋春朔：地域診断のすすめ方：根拠に基づく健康政策の基盤，医学書院，2000)¹⁾

図6は、米国で実施された循環器疾患の多重リスクファクターへの大規模介入研究(Multi Risk Factor Intervention Trial：MRFIT)における、ベースライン検診時の血清総コレステロール値(T-CHO)の分布と6年間の冠動脈疾患死亡率(右上がりの曲線)と同死亡者全体に占める各T-CHOのレベルの割合(寄与割合，棒グラフの上の数字)を示している。T-CHOが260mg/dlの場合の冠動脈疾患死亡率は20/6,000人・年である。152mg/dlレベルの場合には、4/6,000人・年である。つまり、T-CHOが260mg/dlあると152mg/dlくらいに比べて、冠動脈疾患死亡の個人の相対リスクは5倍近く高いことがわかる。260mg/dl以上のハイリスクの個人に対して、コレステロールを低下させる根拠はここにあるといえる。

しかし、冠動脈疾患死亡者全体の内訳をみると、T-CHOが260mg/dl以上のものは17%(9+8)にしかすぎない。222から259mg/dlまでのレベルからの死亡者は全体の32%(19+13)，194から221mg/dlからは39%を占めている。すなわち冠動脈死亡者全体の71%は、境界域と正常高値群から発生していることがわかる¹⁾²⁾。

図7に、ハイリスク集団と正常高値群からの患者発生(罹患)数の計算のシミュレーションを示した。個人はハイリスクでもその人数が少ないと、リスクと人数の掛け算で求められる罹患数は、より小さなリスクでもその人数が多い正常高値からの罹患数がより多くなる¹⁾。

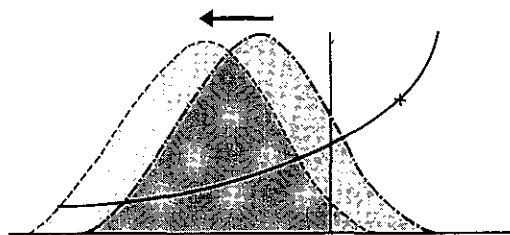
図7の右上がりの曲線は、ある疾病の罹患率(つまりその病気になるリスク)を示す。ハイリスク群では、10人中4人の罹患があり、正常高値群では、10人中2人の罹患があるとする。ハイリスクと正常高値では、罹患率に2倍の開きがある。つまり、正常高値群に対してハイリスク群のリスクは2倍高い(相対リスク=2)。

分布曲線の高さは、度数(人数)を示す。ハイリスク群には100人、正常高値群には500人が含まれる。通常、分布の右端のハイリスク群に含まれる人数は実は少なく、分布曲線の中央に近い正常高値群や境界域群の人数は実はとても多い。

罹患数は、リスクと人数の掛け算で求められる。ハイリスク群では、 $4/10 \times 100人 = 40人$ 、正常高値群では、 $2/10 \times 500人 = 100人$ となって、正常高値からの罹患数の方がハイリスクからの罹患数よりはるかに多いことがわかる。

これは、あくまで仮想データを用いたシミュレーションだが、実際のデータでも同様な計算が可能であり、分布曲線の右端からの罹患数は、中央に近い正常高値からの罹患数よりも小さいことが証明できる。

こうした現象を Geoffrey Rose は「予防医学のパラドックス(preventive paradox)」と呼んでいる²⁾。予防医学の根本的な原理原則である。すなわち、「小さなリスクを負った大多数の集団から発生する患者数は、大きなリスクを抱えた少数のハイリスク集団からの患者数よりも多い」とい



集団全体の分布をシフトさせる
 → ハイリスク, 境界域, 正常高値の減少
 → 全体の罹患数, 死亡数の大幅減少

図8 ポピュレーション・ストラテジーでは集団全体の分布をシフトさせる

(水嶋春期: 地域診断のすすめ方: 根拠に基づく健康政策の基盤, 医学書院, 2000)¹⁾

うことで、彼の功績は大きい。それは、個人を見る目と集団を見る目というのは、実は違うのだということである。また Sick individuals と Sick populations に対する眼差しの違いというものを、非常にわかりやすく説明している⁶⁾。

IV. ポピュレーション・ストラテジーのすすめ方

分布の右端だけに働きかけるハイリスク・ストラテジーに対して、ポピュレーション・ストラテジーは、分布全体に働きかけて適切な方向に少しずつ移動、シフトすることを目指す。その場合、ハイリスクのみならず、境界域や正常高値に含まれる多くの人もそれぞれのリスクを減らすことになるので、全体としてのリスクの減少は大変大きなものになる(図8)。

Law らは、血圧と脳卒中の関係を例にした試算をしている⁷⁾。ハイリスク・ストラテジーによって、高血圧(収縮期血圧160mmHg以上あるいは拡張期血圧95mmHg以上)の人で、拡張期血圧が100mmHg以上を示す要治療者をすべて探しだしてきっちりと治療して個人個人のリスクを半減させた場合、脳卒中罹患率を15%減少させることができる。一方、ポピュレーション・ストラテジーによって、血圧の分布を5%下げること、脳卒中罹患率を理論的に30%減らすことができる。英国では、毎年75,000人以上の脳卒中を予防

できることに相当する。血圧の分布を5%下げるとは、各個人が自分の血圧を5%下げること、つまり100mmHgの人は95mmHgに、95mmHgの人は4.75下がって90.25mmHgに、90mmHgの人は4.5下がって85.5mmHgになる⁷⁾。

血圧と脳卒中の関係の例は、わが国において、総合的な予防医学戦略による改善例をみることができる。昭和20年代後半から50年代中盤まで死因の第1位にあった脳卒中の死亡者数は、昭和40年代には、年間18万人以上、人口10万対175人を記録していた。WHO(世界保健機関)が把握している国々の中でも最も高い死亡率であった。その後、人口増加、高齢化の進展にもかかわらず、平成4～5年には年間12万人以下、人口10万対95人までに減少している。

その背景には、昭和48年からの循環器疾患予防対策の全国展開、健診の普及による高血圧者への適切な指導や医療、降圧薬など開発を含めた医療の進歩、多かった脳出血対策としての栄養改善運動(減塩、動物性たんぱく質、動物性脂肪の適切な摂取増加など)の展開があげられる。さまざまな要因が総合的に、脳卒中死亡率の減少に寄与しているが、とりわけ減塩がもたらした血圧の分布の適正な方向への移動による貢献が大きいと評価することができる。「みそ汁1杯運動」などにより、みそ汁の摂取が3杯から1杯に減少すれば、確実にみそ汁2杯分の食塩約4gを集団全体で減少させることができ、血圧の分布に良い影響を与える結果になったと理解することができる。また減塩が可能となった背景には、冷蔵庫の普及によって塩蔵食品に依存しなくてよくなったという面もある。

健康日本21においては、ハイリスク・ストラテジーとポピュレーション・ストラテジーの概念は、「高リスクアプローチ」と「集団アプローチ」という言葉で説明されている(図9, 10)⁸⁾。

こうした根拠に基づいて、予防医学戦略は、集団全体の分布をより適切な方向へシフトさせるポピュレーション・ストラテジーが望ましいという

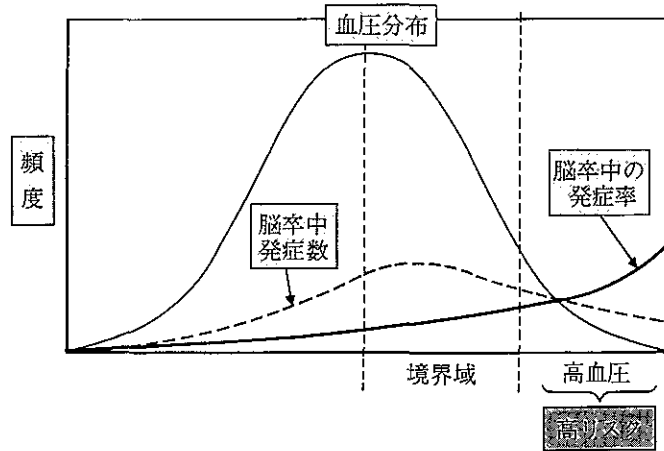


図9 血圧と脳卒中発症率、発症数の関係
健康日本21ホームページ (<http://www.kenkounippon21.gr.jp/>)⁸⁾

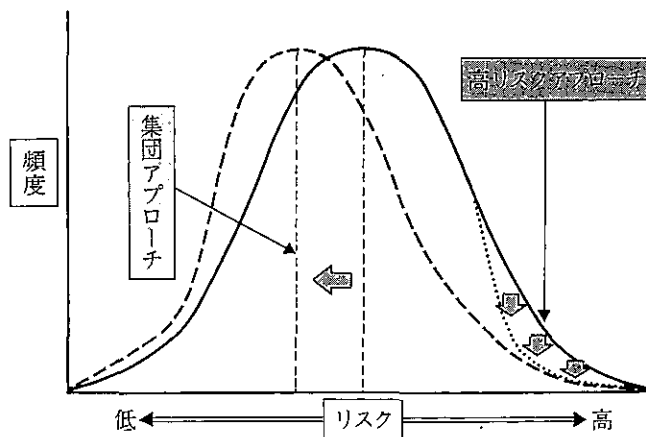


図10 健康日本21における「高リスクアプローチと集団アプローチ」
健康日本21ホームページ (<http://www.kenkounippon21.gr.jp/>)⁸⁾

ことになる。1次予防、健康増進の手法を主体とするポピュレーション・ストラテジーは、2次予防であるハイリスク・ストラテジー単独より、集

団全体に対する効果が大きいという。実際には、ポピュレーション・ストラテジーとハイリスク・ストラテジーの適切な組み合わせが重要になる。

文 献

- 1) 水嶋春朔：地域診断のすすめ方—根拠に基づく健康政策の基盤。医学書院，東京，2000。
- 2) Rose G. The Strategy of Preventive Medicine. Oxford University Press. Oxford. 1992. (曾田研二，田中平三監訳；水嶋春朔，中山健夫，土田賢一，伊藤和江訳。予防医学のストラテジー：生活習慣病対策と健康増進。医学書院，東京，1998.)
- 3) Spasoff RA. Epidemiologic Methods for Health Policy. Oxford University Press. New York. 1999. (上畑鉄之丞，監訳：水嶋春朔，望月友美子，中山健夫，訳者代表：根拠に基づく健康政策のすすめ方：政策疫学の理論と実際，医学書院，東京，2003.)
- 4) 水嶋春朔：米国予防医療特別委員会の活動にみる予防サービスの評価と勧告。EBM ジャーナル 4(1)：16-20，2003。
- 5) Castelli WP：Lipids, risk factors and ischaemic heart disease. Atherosclerosis Suppl 24：S1-S9, 1996。
- 6) 水嶋春朔：Sick individual から Sick populations へのまなざし：根拠に基づく健康政策のすすめ方。Therapeutic Research 24, 11：2007-2014, 2003。
- 7) Law MR, Frost CD, Wald NJ：III Analysis of data from trials of salt reduction. BMJ 302：819-24, 1991。
- 8) 健康日本21ホームページ (<http://www.kenkounippon21.gr.jp/>)