

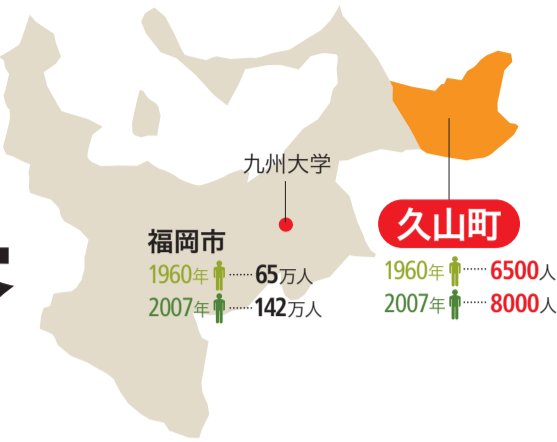
新年号特集 久山町研究の50年から見つめる疫学研究 これまで、これから

カラー解説

久山町研究の軌跡とその成果

1961▶2010

九州大学病院
腎・高血圧・脳血管内科
二宮利治



- 1961年 久山町に成人病研究の協力を依頼
久山町において成人病健診が開始(①)
- 1962年 最初の剖検が行われる
米国国立衛生研究所(NIH)からの研究費助成が開始(②)
- 1969年 NIHの研究費助成が中止
- 1970年 健診や剖検推進の費用を久山町が負担することで久山町研究の継続が決定
- 1973年 大学紛争のため、国立福岡東病院(当時)で剖検を行う
- 1975年 久山町と共同で西日本文化賞を受賞
久山町住民による「高血圧を追放する会」が結成される(③)
- 1984年 九大歯学部予防歯科による歯科健診が開始
- 1985年 中村学園大による栄養調査が開始
高齢者における認知症と日常生活動作の実態調査(高齢者調査)が開始
- 1988年 成人病健診にて75g経口糖負荷試験が開始(④)
- 2002年 生活習慣病のゲノム疫学研究が開始
- 2003年 九大眼科による眼科健診が開始
- 2005年 九大精神神経科による高齢者における認知症、うつ病の実態調査が開始(⑤)
- 2008年 九大呼吸器科による呼吸機能検査が開始
- 2009年 九大健康科学センターによる身体活動調査が開始
- 2010年 九大心療内科による心理ストレス検査が開始



久山町研究の特徴

- 全住民を対象 (40歳以上)
- 前向きな追跡研究
- 研究スタッフによる健診・往診
- 受診率 (80%)
- 剖検率 (80%)
- 追跡率 (99%以上)

久山町研究では、1961年から今日まで50年にわたり、福岡市に隣接した糟屋郡久山町(人口約8000人)の住民を対象に、脳卒中をはじめとする生活習慣病の疫学調査を継続している。久山町の住民は全国平均とほぼ同じ年齢・職業分布を有しており、偏りの小さい平均的な日本人集団である。また、人口の入れ替わりが少ないことも特徴である。

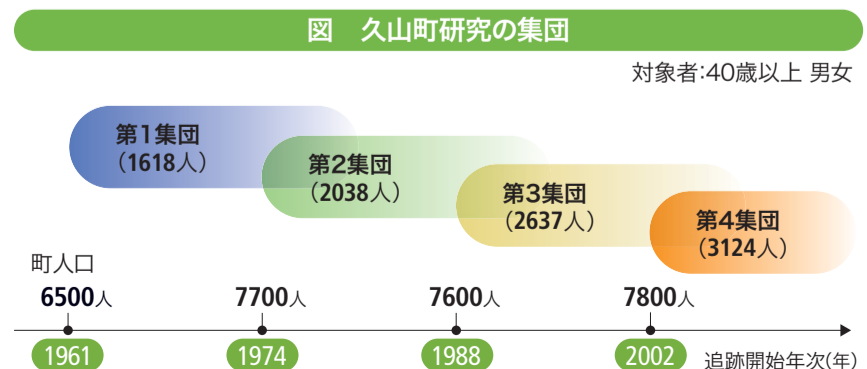
研究の発端は、日本の死亡統計の信憑性に疑問が投げかけられたことにある。当時、脳卒中はわが国の死因の第1位を占めていた。中でも、脳出血による死亡率は脳梗塞の12.4倍と諸外国に比べ著しく高いレベルにあり、欧米の研究者から誤診の可能性を指摘された。そこで、日本人の脳卒中の正確な病型頻度と死亡率の解明を目的として久山町研究が開始された。1960年代初期の剖検を基盤にした成績では、脳出血による死亡率は脳梗塞のわずか1.1倍。死亡診断書における病型診断の誤りがまればならなかったであろうことを、剖検という科学的な手法で裏付けた。

久山町研究では、これまでに40歳以上の住民の健診を繰り返してきたが、特に1961年、74年、88年、2002年において、健診受診者から設定した集団の追跡成績の解析に力を注いでいる(図)。これにより、日本人の生活習慣の変化に伴う生活習慣病とその危険因子の時代的変遷が明らかとなってきた。

久山町研究の最大の特徴は剖検率の高さにある。正確な死因を知るという点において、剖検以上に正確な診断方法はない。さらに追跡調査の精度も高い。これまでに行方不明となった追跡対象者は数例に過ぎず、追跡率は99%以上である。また、久山町研究は臨床医が中心になって行っていることも特徴の一つであろう。九大病態機能内科学、環境医学の教室員のほか、眼科、精神神経科などの臨床部門から大学院生や研究者が出向し研究室が維持されていることが、臨床と疫学の両方の視点からの意義深い疫学研究につながっている。

久山町研究で検討されている主な研

究テーマ(主なトピックスを2, 11面にて解説)としては、心血管病(脳卒中、虚血性心疾患)、腎疾患、高血圧、代謝性疾患・糖尿病、認知症、胃癌・大腸癌が挙げられる。また、最近では、従来の生活・環境因子に遺伝子検査(SNP)を加えた生活習慣病のゲノム疫学が開始され、脳卒中や潰瘍性大腸炎の疾患候補遺伝子を発見するなどの大きな成果を挙げている。その他、眼科疾患、歯科疾患、精神科疾患、呼吸器疾患の疫学など研究テーマは多岐にわたっており、生活習慣病の広い分野で重要なエビデンスを輩出している。わが国を代表する疫学研究と言えよう。



新たなエビデンス創出へ

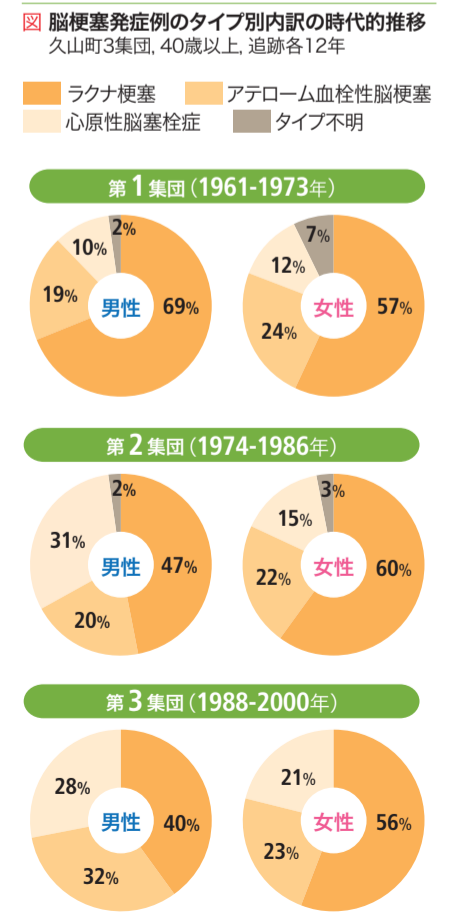
心臓 心血管病

生活習慣の変化に伴い、心血管病の実態も大きく様変わりするなか、久山町の第1集団(1961年)、第2集団(1974年)、第3集団(1988年)をそれぞれ12年間追跡した成績を比較し、心血管病発症率の時代的变化とその要因を検討した。その結果、脳卒中発症率は高血圧治療の普及とともに有意に低下したが、近年その低下傾向が鈍化した。

3集団の脳梗塞発症例をラクナ梗塞、アテローム血栓性脳梗塞、心原性脳塞栓症のタイプに分けてその内訳の時代的推移をみると、時代とともにラクナ梗塞の割合が減少し、相対的にアテローム血栓性脳梗塞と心原性脳塞栓症の割合が増加している(図)。つまり、日本人の脳梗塞タイプが欧米化しつつあることが伺える。一方、虚血性心疾患の発症率には明らかな時代的变化はみられなかった。その要因として近年、肥満、脂質異常症、耐糖能異常など代謝性疾患が急増し、高血圧治療の普及による予防効果を相殺したことが挙げられる。

また、久山町研究では、各集団の追跡調査において、高血圧、耐糖能異常/糖尿病、脂質異常症、肥満、飲酒、喫煙など古典的な危険因子と心血管病発症との関係を検討してきたが、近年の研究で耐糖能異常/糖尿病、脂質異常症、肥満、メタボリックシンドロームなど代謝性疾患が心血管病に与える影響が増大していることが明らかとなった。

福原正代
(九州大学大学院医学研究院・環境医学分野)



代謝性疾患・糖尿病

1961年, 1974年, 1988年, 2002年に久山町で行われた循環器健診を受診した40歳以上の住民を対象に, 代謝性疾患の有病率の時代的推移を比較・検討すると, 肥満 (body mass index $\geq 25.0\text{kg/m}^2$), 高コレステロール血症 ($\geq 220\text{mg/dL}$), 耐糖能異常の有病率が時代とともに急速に増加していることが明らかになった。2002年における肥満の頻度は, 男性29%, 女性24%, 高コレステロール血症の頻度はそれぞれ27%, 42%, 耐糖能異常の頻度はそれぞれ55%, 36%となった。最近の久山町集団の追跡調査では, これら代謝性疾患が脳卒中 (脳梗塞),

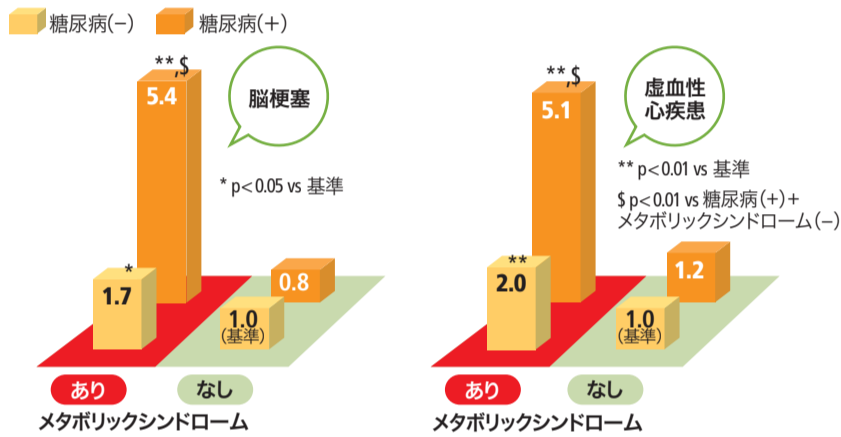
虚血性心疾患, 慢性腎臓病と密接に関連していることが明らかとなってきた。特に, メタボリックシンドロームに糖尿病をはじめとする他の危険因子が合併すると, 脳梗塞および虚血性心疾患の発症リスクが飛躍的に上昇した (図)。

上記の結果から, 現代日本人の心血管病を予防するためには, 高血圧治療をさらに徹底して行うとともに, 増え続ける代謝性疾患を包括的に管理することが大きな課題になったと考えられる。

土井康文

(九州大学大学院医学研究院・病態機能内科学)

図 糖尿病とメタボリックシンドロームの有無別にみた心血管病の相対危険
久山町第3集団 2452人, 40歳以上, 1988-2002年, 多変量調整[†]



[†]年齢, 性, 総コレステロール, 心電図異常, 蛋白尿, 飲酒, 喫煙, 運動, 糖尿病(空腹時血糖 $\geq 126\text{mg/dL}$) and/or 糖尿病治療有りて調整

胃癌

胃癌の疫学研究は, 一般的に登録研究やコホート内患者対象研究によって行われることが多い。しかし, この方法では胃癌罹患者の把握が登録率に大きく左右され, 集団の実態が正確に把握できない可能性がある。久山町研究では, 長年にわたり心血管病とともに胃癌の前向き追跡研究を行い, 胃癌の発症例をほぼ全例とらえてきた。よって, 本研究は, 日本人の胃癌とその要因の実態を正確に把握している数少ない疫学研究の一つといえる。

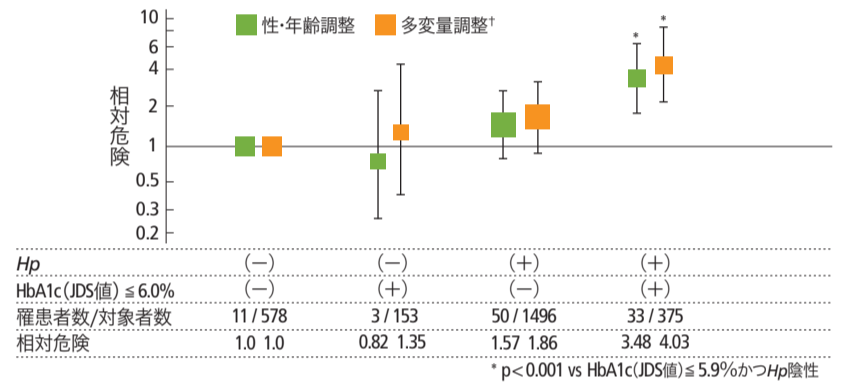
久山町研究では, 時代の異なる集団を追跡した成績を比較し, 胃癌罹患率および死亡率の時代的推移について検討するとともに, 特に1988年に設定した第3集団の追跡調査で, 胃癌罹患

者の生命予後や, ヘリコバクター・ピロリ (Hp) 感染とともに, 萎縮性胃炎, 高食塩摂取, 喫煙, 低コレステロール, 高血糖などが胃癌発症の有意な危険因子であることを明らかにしてきた。中でも, Hp感染と高食塩摂取および高血糖の間に胃癌発症に対する相互作用が認められている (図)。胃癌の最も重要な危険因子はHp感染とされているが, Hp感染者の多くは胃癌を発症しないことから, Hp感染に高食塩食や高血糖などの環境要因が加わって初めて胃癌のリスクが上昇することが示唆される。しかし, その機序は今のところ不明な点が多く, 今後解明すべき課題である。

池田文恵

(九州大学大学院医学研究院・環境医学分野)

図 HbA1cレベルとHp感染の有無別にみた胃癌発症の相対危険と95%信頼区間
久山町男女 2602人, 40歳以上, 1988-2002年



[†]年齢, 性, 消化性潰瘍の既往, body mass index, 総コレステロール値, 飲酒, 喫煙, 食事因子 (総エネルギー, 総脂肪, 塩分, ビタミンA, ビタミンB₁, ビタミンB₂, ビタミンC, 食物繊維摂取量)で調整

認知症

老年期認知症は, わが国の高齢人口の急増に伴い, 医学的・社会的に重要な問題として近年注目されている。久山町では, 1985年に65歳以上の高齢者を対象に老年期認知症と日常生活動作の実態調査が行われ, その後1992年, 1998年, 2005年にも同様の調査が繰り返された。久山町における老年期認知症の疫学調査の特徴は, 受診率が92-99%といずれも極めて高いことと, 認知症の死亡例を高率に剖検して神経病理学の専門家が最終的に病理診断を行っていることである。

最近の研究では, 4つの断面調査成績を比較し, 老年期認知症の有病率の時代的推移を検討した。その結果, 近

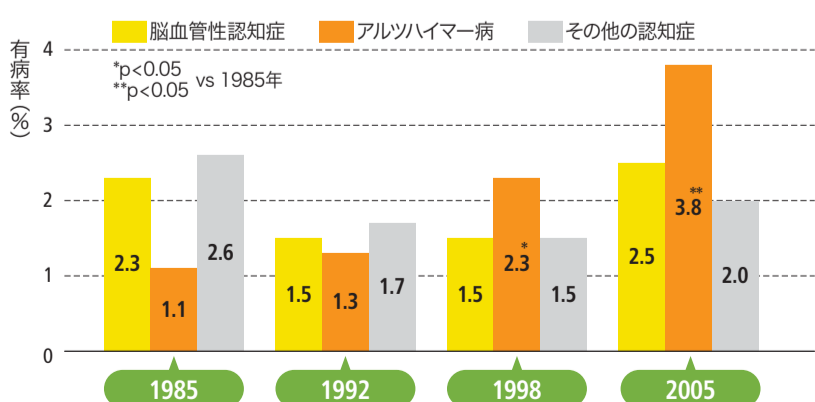
年アルツハイマー病の有病率が急速に増加していることを明らかにし, わが国においてアルツハイマー病の予防対策が急務であることを示した (図)。

さらに, 追跡調査や剖検診断の成績を用いて, 脳血管性認知症やアルツハイマー病など病型別にみた認知症の危険因子の探索を行っている。中でも, 糖尿病がアルツハイマー病の発症率を高めることを明らかにした報告や, アルツハイマー病の中核的な形態学的変化である老人斑の形成に, インスリン抵抗性が関与していることを示した研究は, 世界的にも注目を集めている。

二宮利治

(九州大学病院 腎・高血圧・脳血管内科)

図 認知症の病型別有病率の経年変化
久山町男女, 65歳以上, 性・年齢調整



ゲノム疫学

久山町研究では, 2002年に文部科学省リーディングプロジェクトの指定を受け, 東京大学, 理化学研究所と共同で生活習慣病のゲノム疫学研究を開始した。この年の健診には40歳以上の住民3328人 (受診率78%) が受診し, このうち3196人 (96%) がゲノム疫学研究への参加に同意した。

この研究の主なテーマとして, 新規の脳梗塞関連遺伝子の探索を行った (図)。まず, 九州大学と関連病院から収集した脳梗塞患者群と, 久山町住民から選択した健常者対照群のDNAサンプルを用いて, 一塩基多型 (SNP) の分布をゲノム全体にわたって網羅的に比較した (ゲノムワイド関連研究)。

その結果, 12か所の脳梗塞関連遺伝子の候補領域を同定し, そのうち3つの遺伝子について分子生物学的実験による機能解析を実施した。さらに, 久山町の長期追跡調査の成績を用いて, これらのSNPが脳梗塞発症の有意な遺伝的危険因子であることを確認した。

この他に, 久山町研究では潰瘍性大腸炎, 加齢黄斑変性, アルツハイマー病について同様のゲノムワイド関連研究を実施している。今後, SNPデータと久山町研究の疫学 (臨床) データを組み合わせた研究成果を積み重ね, 個人の遺伝的体質に合わせた疾病予防 (オーダーメイド予防) の実現をめざす。

秦淳

(九州大学大学院医学研究院・環境医学分野/シドニー大学ジョージ国際保健研究所客員研究員)

図 脳梗塞のゲノムワイド関連研究

