遠山椿吉賞

遠山椿吉記念　第２回　健康予防医療賞

授賞式：平成24年２月７日

○プログラム
○授　賞　式
○受賞コメント・受賞記念講演録

Tinkiti Toyama Memorial Award
for Preventive Medicine in Healthcare

遠山椿吉記念
第２回
健康予防医療賞

授賞式・受賞記念講演会・レセプション
プログラム

平成２４年 ２月７日（火）
於 ホテル メトロポリタンエドモント

財団法人 東京顕微鏡院
医療法人社団こころとからだの元氣プラザ

いのちと環境のために
120 YEARS

ごあいさつ

みなさま、財団法人東京顕微鏡院および、当財団をルーツとする医療法人社団こころとからだの元氣プラザ両法人を代表し、遠山椿吉賞授賞に際して、お祝いのご挨拶を申し上げます。

このたび、骨粗鬆症の診療体制の確立に向けて、開業医として患者に寄り添いながら臨床コホート研究を続けたご功績が高く評価され、白木正孝先生が「遠山椿吉記念　第2回　健康予防医療賞」を受賞されました。また、生活習慣病の疫学調査、久山町研究グループ代表 清原裕先生のご功績を顕彰するにあたっては、久山町研究50周年と当財団・医療法人120周年を記念して「特別記念賞」を特設し、表彰することとしました。こころより、お祝い申し上げます。

遠山椿吉賞は、当財団創業者で医学博士、遠山椿吉の公衆衛生向上と予防医療推進における業績を記念し、その生誕150年、没後80年にあたる平成20年度に創設した顕彰制度です。日本の公衆衛生において、人びとの危険を除き、いのちを守るために、先駆的かつグローバルな視点で優れた業績をあげた個人または研究グループを顕彰するものと位置づけています。

120年前の明治24（1891）年4月1日、遠山博士は、顕微鏡検査所を二人の方と共に創業しました。当時国民病、死病と恐れられた結核に対して、「社会の為、学術を応用して正確な早期診断のもとに開業医の治療を助け、人びとの命を救いたい」と、6畳ほどの部屋に1台の顕微鏡を置いて小さな一歩を踏み出しました。34歳の遠山博士に対し、陸軍軍医総監の石黒忠悳、海軍軍医総監で成医会（後の東京慈恵会医科大学）を創設した高木兼寛、東京医学校（東大）校長を兼務し、内務省衛生局初代局長として近代日本の衛生行政の基礎を築いた長与専斎など10名が、賛同者としてその活動を支援しました。翌年、東京顕微鏡院と改称して事業を展開し、遠山博士が71歳で没する前年の昭和2年に財団法人の認可を得、今日に至っております。

遠山博士は、東京市初代衛生試験所長という公職を長年にわたり兼務して、命を守る安全な水道水を実現に導き、健康診査・予防医療の先駆者、実践者として、結核予防や、当時多数の死者を出した脚気病原因の研究と創薬などに貢献しました。人びとの苦しみを少なくしようと、科学的データから原因解明に挑んで予防に取組み、教育者としても医療技術者の育成や市民の啓発に情熱を傾けた生涯でした。

そこで、その生き方を尊重し、『公衆衛生向上をはかる創造性』があること、臨床現場での『予防医療の実践』に結びついていること、『これからの人の育成』につながっていることを遠山賞の選考のポイントとして重要視しています。

120年を経て、現代に生きる私たちもまた、遠山博士が追求してやまない「健康ないのち」という高い目標を目指して歩みを続けています。このたび授賞された、白木正孝先生、久山町研究グループ代表 清原裕先生のますますのご活躍と、わが国の公衆衛生、予防医療分野の発展と、皆様のご健康、お幸せを心より祈念し、結びの言葉とさせていただきます。

平成24年 2月 7日

財団法人東京顕微鏡院
医療法人社団 こころとからだの元氣プラザ
理事長　山田匡通

遠山椿吉記念　第2回　健康予防医療賞
授賞式 式次第

平成24年2月7日（火）
ホテル メトロポリタンエドモント

◎ 授賞式（本館2階 万里）　午後5時30分

開　式	財団法人 東京顕微鏡院　理事 医療法人社団こころとからだの元氣プラザ 副理事長 山田 洋輔
選考委員長講評・受賞者紹介	選考委員長　折茂　肇
表　彰	
祝　辞	財団法人 東京顕微鏡院 および 医療法人社団こころとからだの元氣プラザ 理事長 山田 匡通
来賓祝辞	川崎医科大学　学長　福永 仁夫
受賞者挨拶	白木 正孝 （成人病診療研究所 所長） 久山町研究グループ　代表　清原　裕 （九州大学大学院医学研究院環境医学分野 教授）
閉　式	

◎ 受賞記念講演会（本館2階 万里）　午後6時20分

座 長：医療法人社団こころとからだの元氣プラザ 名誉所長 髙築 勝義

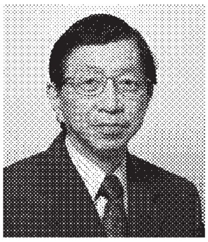
講　演	白木 正孝 清原　裕
閉　会	

◎ 受賞記念レセプション（本館2階 薫風）　午後7時40分

開　会	
挨　拶	医療法人社団こころとからだの元氣プラザ 統括所長 及川 孝光
乾　杯	医療法人社団こころとからだの元氣プラザ 常務理事 太田千代次
（懇 親）	
閉　会	（午後8時40分）

3

遠山椿吉記念　第２回　健康予防医療賞



受賞者

白木　正孝（しらき　まさたか）

（成人病診療研究所　所長）

テーマ名

「骨粗鬆症診療体制の確立にむけての臨床疫学コホートの構築（Nagano Cohort 研究）」

■背 景

骨粗鬆症は骨強度の低下のため骨折しやすくなった病態であり、骨折が発生すると不動化や死亡にいたる確率が高まる。本疾患に関して総合的な対策をたてるためにはまだまだエビデンスは不足しており、このことが我が国における大腿骨近位端骨折の発生数の増加に直結している。

■調査・研究のねらい

Nagano cohort研究：本コホートは成人病診療研究所を訪れ、同意を得られた患者集団よりなる。本コホートの最大の特徴は一般の疫学調査のような一般住民集団ではなく、その構成員が何らかの疾患を有している患者集団であるという点である。本集団を構築した最大の理由は疫学集団から得られた骨折予測式（例えばFRAX）は臨床集団では過小評価され、実臨床を十分に反映しないという事実が少しずつ判明してきたことによる。しかし、臨床集団におけるコホート研究には種々の問題があり、選択バイアス、一般化のしにくさなどをどのように解決するかがいまだに解決されていなかった。我々はこれらの問題に解決を与える方策を検討した。

実臨床で用いられる骨粗鬆症治療薬は開発段階の治験成績をもってエビデンスを構築し、実臨床へ適応されている。しかし実際の治験においては対照（多くはPlacebo）と実薬の比較がなされるのみで、薬剤間の比較がなされていないため、薬剤の使い分け情報が得られない。また各種薬剤の併用効果や副作用情報も得られない。このような現状では臨床医はどの薬剤をどの患者に投与すべきであるのかが判断できない。この問題を解決しうるのは医師主導型研究のみである。故に我々は医師主導型研究を行うA-TOP（Adequate Treatment of Osteoporosis）研究会をたちあげ、全国規模の治療情報の獲得を目指した。

■調査・研究の成果

1. **臨床コホートの設定：**成人病診療研究所・白木医院を受診した患者集団よりなるNagano cohortを構築した。集団の平均年齢は65歳、平均観察期間は6.5年（1-17年）である。この集団における骨折発生率は疫学集団から推計される骨折発生率よりも高く、疫学集団では知られていなかったいくつかの危険因子を抽出できた。さらに疫学集団で従来報告されていた危険因子は共通であった。イベント数が多かった理由は第一に患者集団のほうが種々の合併症をもっていたこと、第二には脊椎骨折に関する情報をより精密に診断できていたことが考えられる。本集団における骨粗鬆症は死亡率が高く、骨折がおこると寝たきりになる確率が上昇した。この集団における骨折リスクのうち、加齢、低骨密度、および既存骨折は住民コホートのそれと同一であり、それ以外に腰痛、ビタミンK不足、MTHFR遺伝子多型、高代謝回転、コラーゲン架橋異常などを同定できた。また骨密度に関連する遺伝子多型37種を同定した。以上から臨床コホートの結果を

4

一般化する条件としては、対象の生活様式や体格などが一般日本人と大幅に乖離しておらず、基本的なイベントリスクは疫学集団のそれらを再現できる集団であることが重要であると考えられた。

2. 医師主導型研究（A-TOP研究会）の構築：骨粗鬆症の治療薬の進歩により、多様な薬物が臨床で使用されている。これらの薬物の使用において臨床治験におけるエビデンスが供給されるが、実際の臨床応用には不足である。例えば、骨吸収剤にビタミンD3が併用されることが多いが、この併用の有効性、安全性は検討されたことがない。さらに多種類の薬物のうちどの薬物がどのような患者に適応であるかの情報が必要となる。しかし開発治験は当該薬物の単独効果が確かめられるのみであるため、併用の効果、または各薬物間の比較情報は取得できていない。ここに医師主導型研究がおこなわれるべきであるという動機が存在する。日本骨粗鬆症学会は下部組織として、骨粗鬆症至適療法研究会(Adequate treatment of osteoporosis: A-TOP)をたちあげた。この研究会は骨粗鬆症学会会員からなる実行委員会が実施主体となり、（財）パブリックヘルスリサーチセンター内の事務局、日本臨床研究支援ユニット、東京大学生物統計学教室が支援する形で組織されている。日本人骨粗鬆症介入研究（Japanese Osteoporosis Intervention trial: JOINT）という名称のもと三つのprojectが行われた。それぞれのテーマはJOINT 02がアレンドロネートと活性型ビタミンD3の併用効果の有無（n=2000；試験終了）、JOINT 03がリセドロネートとビタミンK2の併用効果の有無(n=2000；登録終了)、JOINT 04がミノドロン酸とSERMの使い分け情報の取得(n=3500：登録中)をめざしている。実行委員会が作成したプロトコルに従い、全国のボランテイア医師がボランテイア患者からの情報を取得するという世界にも類をみない企画である。試験期間は二年間、エンドポイントは骨折発生である。JOINT 02においては活性型ビタミンD3とアレンドロネートの併用はアレンドロネート単独に比べ荷重長管骨骨折発生を有意に抑制し、重症の脊椎骨折患者の新規骨折を抑制した。

◇授賞対象業績の概要説明

本研究は第一に臨床疫学研究のための大規模コホートを1993年から現在まで構築および運営し、骨粗鬆症診療のための基礎データを提供し続けたことに独創性がある。一般住民を対象とした疫学集団は多く存在するが、患者集団を登録した疫学研究は海外にも事例がなく本研究が端緒である。結果的に患者集団から得られた結果も疫学集団から得られた結果と基本的には同一であり、ただ患者集団のほうがoutcomeの出現頻度が多く、さらに疫学集団ではみられない危険因子がいくつか抽出できた。また骨密度に関連する遺伝子多型、骨折に関連する遺伝子など合計33遺伝子を同定した。

第二に、臨床における治療方法のエビデンスを獲得するため、A-TOP研究会を組織し、エビデンスを取得できた。この分野では医師主導型研究の端緒となった。今後ともこの組織における医師主導型研究は継続させうるし、事実現在でも二つの研究(JOINT 03, 04)が稼働している。この研究会の将来性は高い。

謝辞：以上の研究は多数の共同研究者のかたがた、骨粗鬆症財団、骨粗鬆症学会、企業からのご支援をいただいた結果得られたものである。ここに深甚なる感謝の意を申し上げる。

略　歴：東京慈恵会医科大学卒業（'71年）。東京都老人医療センター研修医（'72年）、同センター内分泌科スタッフ（'73年）、東京大学にて医学博士号取得（'79年）、米国国立衛生研究所　国立老化研究所勤務（Research Associate）Department of Molecular Biology and Genetics（'83-84年）、東京都老人医療センター研究検査科　科長（'88-92年）、東京大学老年病学教室非常勤講師（'88-94年）、東京慈恵会医科大学第二内科非常勤講師（'90-96年）、成人病診療研究所設立　所長（'92年-）、松本歯科大学客員教授（'07-10年）、日本骨粗鬆症学会副理事長（'11-年）、現在に至る。

委員等：骨粗鬆症治療と予防のガイドライン委員会委員（'88年−）、骨粗鬆症財団評議員（'88年−）、A-TOP研究会事務局（'01年−）、骨代謝マーカーガイドライン委員会委員（'04年−）

受賞歴：日本骨代謝学会奨励賞（'89年）、日本骨代謝学会学術賞（'95年）、日本骨粗鬆症学会旭化成賞（'02年）、日本骨代謝学会JBMM賞（'11年）

遠山椿吉記念　第２回　健康予防医療賞　特別記念賞

受賞者

久山町研究グループ

（ひさやまちょう　けんきゅう　グループ）

代表：清原　裕

（ 九州大学大学院医学研究院環境医学分野　教授 ）

テーマ名

「生活習慣病の時代的変遷およびその現状と課題に関する疫学調査（久山町研究）」

＊久山町研究50周年と当財団・医療法人120周年を記念して「特別記念賞」が特設されました。

■背 景

死因統計によれば、過去世界で最も高いレベルにあったわが国の脳卒中死亡率は1970年代から減少傾向に転じ、現在では欧米諸国と肩を並べるまでに至った。虚血性心疾患の死亡率（年齢調整）も脳卒中ほど顕著ではないが同様の傾向が認められる。このような動脈硬化性疾患の死亡率減少は、皮肉にも動脈硬化性疾患、悪性腫瘍、認知症の罹患リスクが高い高齢者の大幅な増加をもたらしている。一方、わが国では、戦後のめざましい経済成長によって国民の生活・医療水準が大幅に向上して食生活を含む生活習慣が欧米化し、肥満、脂質異常症、糖代謝異常などメタボリックシンドロームを構成する代謝性疾患の急増という新たな健康問題が生まれている。このような社会・生活環境の変動は、動脈硬化性疾患や悪性腫瘍とその危険因子にも大きな変化をもたらしたと推察される。

■調査・研究のねらい

受賞者が代表を務める久山町研究は、福岡県久山町の地域住民を対象とした50年にわたる生活習慣病の疫学調査である。この町の年齢・職業構成、栄養摂取状況は日本の平均レベルにあり、町住民は典型的な日本人のサンプル集団といえる。この町では1961年より時代の異なる4つの集団を設定し、ほぼ同じ方法で追跡している。いずれの集団も健診受診率が高く（78～90%）、各集団の脱落例が2名以下と徹底した追跡調査がなされている。また死亡者を原則として剖検し、その死因とともに隠れた疾病の有無を詳細に検討している（通算剖検率80%）。つまり、各集団の健診・追跡調査の成績はバイアスがほとんどなく、この地域における各時代の生活習慣病の実態やその動向を正確に反映していると考えられる。また、久山町では、1985年から65歳以上の高齢者を対象に認知症の追跡調査が行われており、さらに2002年に生活習慣病のゲノム疫学研究が開始された。久山町研究は、以上の研究手法により、わが国の一般住民における生活習慣病の時代的変化と現状を検討して現代の中高年の健康問題を明らかにし、その予防対策の構築を目指している。

6

■調査・研究の成果

・久山町研究の時代の異なる集団の追跡成績を比較し、時代とともに高血圧治療の普及により脳卒中罹患率が有意に低下したことを明らかにした。しかし、肥満や糖尿病など代謝性疾患の増加によって高血圧治療の予防効果が相殺され、虚血性心疾患の罹患率は低下しなかった。

・高血圧および肥満、糖尿病、脂質異常症、メタボリックシンドロームなど代謝性疾患が脳卒中および虚血性心疾患の罹患・死亡に与える影響を疫学的に解明した。

・わが国の地域住民では、慢性腎臓病が時代とともに増加し、動脈硬化性疾患の重要な危険因子として台頭していることを実証した。

・75g経口糖負荷試験を基盤とした疫学調査において、近年急増している糖尿病および境界型糖代謝異常の正確な頻度を明らかにし、糖尿病とその新たな合併症である悪性腫瘍および認知症との関係を報告した。

・高齢者認知症の疫学研究において、時代とともに認知症、とくにアルツハイマー病の有病率が有意に増加していることを明らかにし、その危険因子を解明してきた。

・わが国で初めてゲノム疫学研究を立ち上げ、脳梗塞、潰瘍性大腸炎などの新たな疾患感受性遺伝子を発見した。

◇授賞対象業績の概要説明

・久山町研究は、偏りのない地域住民を対象とした50年にわたる疫学研究であり、その精度は世界のトップレベルにある。

・久山町の認知症の疫学調査はわが国で唯一の認知症の追跡研究であり、超高齢化社会を迎えたわが国において極めて貴重な情報を提供している。

・久山町研究はわが国で最初にゲノム疫学研究を開始し、脳梗塞の関連遺伝子の発見をはじめとする成果を生み出している。将来的に、生活環境要因と遺伝的要因の両面から生活習慣病の成因を解明し、疫学研究をオーダーメイド予防のツールとして発展させることが期待される。

・久山町研究の成果は、様々な臨床系の学会のガイドライン策定に活用されるとともに、わが国の公衆衛生学の発展に寄与している。

・以上の成果は、国民の保健・医療・福祉の向上をもたらし、わが国の医療費の削減に貢献していると考えられる。

代表略歴：ソビエト連邦ロストフ国立医科大学卒業（'76年）。九州大学医学部第二内科に入局（'78年）、九州歯科大学内科助手、講師を経て（'83年）、九州大学医学博士取得（'87年）。九州大学医学部第二内科助手（'88年）、久山町研究室の主任研究員（'91年）、九州大学医学部附属病院第二内科講師（'96年）を経て、九州大学大学院・医学研究院・環境医学分野（教授）（'06-年）、現在に至る。

委員等：糖尿病診断基準検討委員会／アドバイザー、三共生命科学振興財団選考委員会／委員、オーダーメイド医療実現化プロジェクト推進委員会／委員、Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study(JALS)診断基準検討委員会／統合研究委員会委員・精度管理委員会委員長、文部科学省 科学研究費補助金審査部会生物系委員会／委員（'08.02～10.01）、独立行政法人日本学術振興会 グローバルCOEプログラム分野別審査・評価部会／委員（'08.01～08.11）

受賞歴：日本老年医学会 雑誌優秀論文賞（'94年）、福岡医師会 大学勤務医福岡県医師会長賞（'95年）、日本老年医学会 雑誌優秀論文賞（'98年）、九州大学 研究・産学官連携活動表彰('07, 08, 09, 10, 11年)、文部科学省科学技術政策研究所「ナイスステップな研究者2011」【プロジェクト部門】受賞（'11年）

■東京顕微鏡院および、こころとからだの元氣プラザの歴史と公益事業■

3つの世紀にわたる歩み

1891（明治24）年に創立された東京顕微鏡院の歴史は、公衆衛生の向上によって命を救いたいと願う、遠山椿吉の熱い『人間愛』から始まりました。創業以来、東京顕微鏡院は政府などからの助成を一切受けることなく、自主的な経済活動によって公衆衛生の向上や学会誌発行、予防医療・健康診断など先見的な事業を展開すると同時に、伝染病予防に対する普及啓発など様々な形で社会に貢献してきました。1927（昭和2）年、財団設立を果たした翌年椿吉は他界しますが、脚気の無料巡回診療、小笠原健康な村づくり事業、先駆的なシンポジウム・セミナーの開催など、時代に則した公益事業活動は続き、その「スピリット」は、東京顕微鏡院の保健医療部門を統合・拡充し2003（平成15）年に設立された医療法人社団こころとからだの元氣プラザにおいても、時代を超えて今に受け継がれています。私たちの百二十年の歩みは、「すべての人びとのいのちと環境のために」取り組んできた歴史であるといえます。

遠山椿吉の功績：遠山椿吉は、ロベルト・コッホ博士がツベルクリンを発表した翌1891（明治24）年、顕微鏡による肺病早期診断の必要性を痛感し、1台の顕微鏡から東京顕微鏡院を立ち上げました。椿吉は臨床検査、飲料水の検査、顕微鏡技術者養成、顕微鏡検定、学会誌発行など事業を展開するとともに、当時最大の脅威であった伝染病予防のため一般大衆への啓発活動に努めたのです。
また、1903（明治36）年東京市衛生試験所初代所長を兼任し、細菌学者として行政に深くかかわり、東京にいち早く安全な水道水の供給を実現して、日本の公衆衛生の発展に寄与しました。当時、全国レベルの「水道水質試験方法」統一を主唱していた遠山椿吉東京市衛生試験所長が、翌1904（明治37）年「上水試験方法統一のための協議会」を開催したのが、現在の社団法人日本水道協会の始まりです。さらに、欧州先進国の予防医療の概念を紹介して1907（明治40）年には健康診査を提唱、実践し、研究者としては、当時毎年数千名を超える死者もあった脚気病原因の研究と治療薬開発を遂げました。36年間かけて事業基盤を築いた後、東京顕微鏡院を財団法人と成した翌年他界しますが、その創業の精神は今日に受け継がれています。

遠山 椿吉（とおやま　ちんきち）　1857.10.1～1928.10.1　医学博士・細菌学者
遠山椿吉は、1857（安政4）年山形県に生まれ、東京大学において別課医学を修め、山形県医学校で教頭を務めた後、再び上京し、東京医科大学撰科で衛生学と黴菌学を研究し、帝国医科大学国家医学科を卒業しました。
1891（明治24）年東京顕微鏡院を設立し、二千余名に及ぶ医療技術者の養成、医学検査の実践普及、細菌学や脚気の研究、学会誌発行、健康診査、衛生思想普及活動などを推進。そのかたわら、東京慈恵医院医学校講師、東京市衛生試験所長などの職を兼ね、公衆衛生の発展に寄与しました。
医事衛生分野における多数の著書がありますが、最晩年には、「さちのために」「人生の意義と道徳の淵源」など思想書を著し、華道や朝顔作りなど多彩な趣味を持ち、和歌に数多くの作を遺しています。

◆ 遠山椿吉賞について

本賞は、創業者遠山椿吉の公衆衛生向上と予防医療の分野における業績を記念し、財団法人東京顕微鏡院および医療法人社団こころとからだの元氣プラザが、日本の公衆衛生において、人びとの危険を除き、命を守るために、先駆的かつグローバルな視点で優れた業績をあげた個人または研究グループに対し、賞状、記念品および副賞として100万円を贈呈するものです。創業者生誕150年没後80年を記念して、平成20年度に創設されました。賞は、「遠山椿吉記念　食と環境の科学賞」と、「遠山椿吉記念　健康予防医療賞」の2部門あり、隔年で選考顕彰いたします。

◆ 遠山椿吉記念　健康予防医療賞

予防医療の領域において、ひとびとの危険を除き、命を守るために、先駆的かつグローバルな視点で優秀な業績をあげた個人または研究グループを表彰します。平成23年度は、将来の予防医療のテーマに先見的に着手したものを重点課題としました。たとえば、「近い将来の健康診査の方法論を変えるようなもの」「健康診査の受診の機会を高め、医療経済面での効果がみられ、健康診査の精度向上に資するもの」「超高齢化社会構造における予防医療に関するもの」「こころの健康づくりおよび、これに関する科学者によるスピリチュアル分野における研究」「性差医療に関するもの」などです。
病を早期に発見し、発見したものを治療へつなげるという予防医療の基本目標について、地道に社会への貢献を追求する研究者を顕彰する賞と位置づけています。

◎「遠山椿吉記念 第3回 健康予防医療賞」の応募期間は、平成25年4月1日より6月30日です。奮ってご応募ください。

◆ 遠山椿吉記念　食と環境の科学賞

公衆衛生の領域において、ひとびとの危険を除き、命を守るために、先駆的かつグローバルな視点で優秀な業績をあげた個人または研究グループを表彰します。平成24年度は、生活環境衛生と、食品の安全を重点課題とします。
生活環境衛生：たとえば、シックハウス、アスベストやダニ、カビなど室内環境、ビル衛生、飲料水の安全性、水と感染症の問題などです。
食品の安全：たとえば、残留化学物質、天然有毒・有害物質、食品添加物、食品アレルギー、器具・容器包装及び食品媒介微生物に関する調査研究やこれらの分析法の開発など、食品の安全に関わるものです。

◎「遠山椿吉記念 第3回 食と環境の科学賞」の応募期間は、平成24年4月1日より6月30日です。

＊遠山椿吉賞に関する詳細は、当法人ホームページをご覧ください。http://www.kenko-kenbi.or.jp/

〈問い合わせ先〉　〒102-8288　東京都千代田区九段南4-8-32
財団法人東京顕微鏡院　公益事業室　「遠山椿吉賞運営事務局」宛
Tel.03-5210-6651　Fax.03-5210-6671

授賞式

「遠山椿吉記念　第２回　健康予防医療賞」の授賞式・記念講演会、レセプションは、2012年（平成24年）２月７日（火）にホテルメトロポリタンエドモント（東京・飯田橋）にて開催されました。授賞式には、選考委員の先生方を始め、遠方からも研究者、大学教授、報道関係者ほか当法人関係者など、およそ130名が祝福に集まりました。

山田匡通理事長は、白木先生のご研究について、「患者の集団を大規模なコホートに構成していくというのは、今までなかった研究ということであり、自分の病院を経営しながら個人で約20年追究してこられた点は､遠山椿吉博士の精神をまさに実行してこられたと考えます」と述べ、久山町グループのご研究については、「久山町という町全体がいわば九州大学の医学部と一緒になって50年間続けてきた世界的に類を見ない研究」と深い敬意を表しました。

そして、「今回、表彰いたしました二つの研究は、当財団創立120周年記念の年にふさわしい研究であったと思います。お二人の先生方のますますのご活躍、ここにおられる皆さまのご健勝を祈念いたしまして、私のごあいさつとさせていただきます」と 結びました。

山田匡通理事長より白木正孝氏（左）に遠山椿吉賞を授与

清原裕氏（左）に特別記念賞を授与

白木正孝先生　受賞コメント

約20年前であります。開業しておりました父がなくなり、郷里でそのあとを継ぐことになりました。曲がりなりにも東京都の病院で専門外来を担ってまいりましたので、漠然とその専門性を生かした開業ができればいいなと考えて開業医の生活を開始いたしましたが、始めてみますとそのように甘い考えは見事に打ち砕かれました。

最も困りましたことは患者さんの行く末が全く見えないということでありました。患者さんは事の大小はありますが、自分の現状に対する不安と今後の見通しを知る事を最も重視されているように感じましたが、悲しいかな当方にはそれに答えられるような文献が自分の専門分野ですら調達できないわけです。

そんな時にデスモンド・トンプソン先生が講演され、EBM（Evidence-based medicine：根拠に基づいた医療）の概念を懇切丁寧に教えてくださいました。この時から患者さんへの回答に確証を与えてくれるEvidenceは自らの問題意識のもとに作って行かねばならないと思い定めました。もちろん、自分勝手なEvidenceではそれは偏見にすぎませんので、データの正確性を保証するために、幾多の人々からご助言とご指導をいただけましたことは私の最も感謝すべきことであります。

始めてみて驚きましたことは、全国の約600有余のご開業の先生から現在までに5000例に近い患者様の治療データがいただけたことであり、このEvidenceの収集は未だに継続しているということであります。臨床に役立つEvidenceがいかに望まれていたかの証左であるとともに、このEvidenceの収集と解析に多大な御骨折りをいただいた事務局と臨床研究支援ユニット、パブリックヘルスリサーチセンターの皆様がたに深甚なる謝意を申し述べるものであります。

このような作業を通じて、共にEvidenceを構築する友人がもてたこと、そのことによりたった一人の開業医ではないと実感できること、これこそが私の行動の最大のモチベーションであると思っております。

骨粗鬆症診療体制の確立にむけての臨床疫学コホートの構築（Nagano Cohort 研究）

白木　正孝
成人病診療研究所 所長

骨粗鬆症を中心にした老年医学の研究

私は、これまで骨粗鬆症を中心に老年医学全般をとらえることを目的として研究を行ってきています。

われわれのプロジェクトは、大きく二つのプロジェクトに分けることができます。一つの柱は臨床コホートの設定です。従来のコホート研究は久山町研究のように、住民を対象としているもの（住民コホート）がほとんどでした。しかし、われわれは当初から患者を対象としたコホート（臨床コホート）を設定したわけです。

この研究では主に、骨粗鬆症の臨床的な意義、つまり骨粗鬆症患者の死亡率の推移や予後の経過観察、そして東京大学と理化学研究所の多施設共同研究による、骨粗鬆症と遺伝子の関係。また、骨粗鬆症のアウトカムとして最も重要なものは骨折ですが、これをどのように予測するかを中心として、骨粗鬆症性骨折リスクの研究を行ってまいりました。

もう一つの柱は、われわれが日々使用している薬剤に関する研究です。薬剤は、開発治験におけるエビデンスがわれわれ臨床医に供給されます。これらはもちろん、臨床に有益な場合もありますが、残念ながら開発実験のエビデンスだけでは臨床上の疑問に答えられないことが多々あります。その臨床エビデンスを構築するために、全国規模の共同研究を開始いたしました。

臨床集団と疫学集団の違いが実証できる FRAX® のアルゴリズムの実例

図１は、臨床コホートの必要性を示す端的な例としての、FRAX® のアルゴリズムをご紹介します。この FRAX® のアルゴリズムは、WHO が提唱して

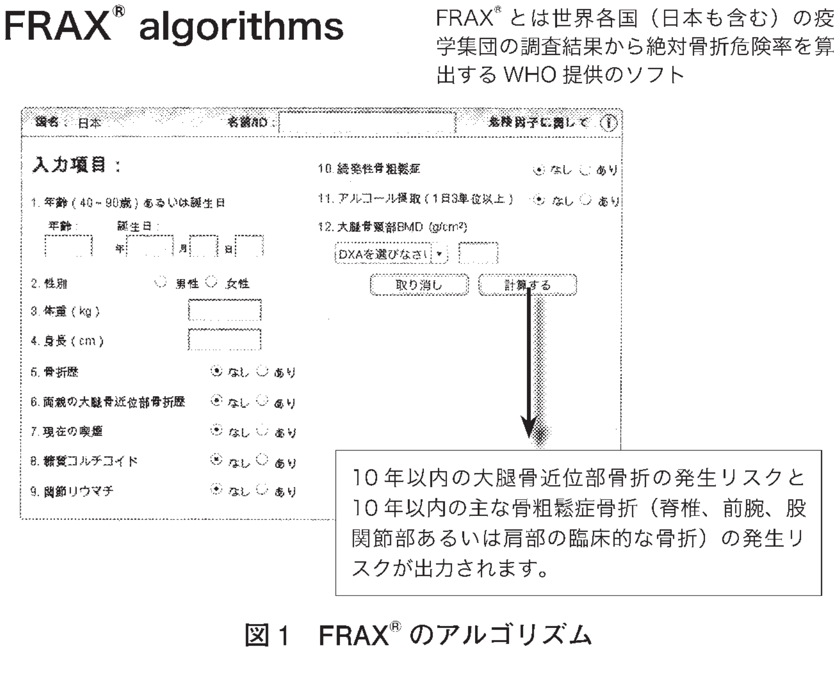


図１　FRAX® のアルゴリズム

いる計算式で、日本を含めた世界各国の疫学集団の調査結果から、国別に絶対骨折危険率を算出できます。年齢や性別、体重、身長など指定された項目を入力していくと、今後10年間の骨折確率が個人レベルで算出されます。

このソフトを、例えば疫学集団に適用すると、よくマッチする計算結果になりますが、5年程経過を観察したわれわれの臨床コホートで検証を行いますと**図2**のようになります。

われわれのコホートでの結果は、脊椎骨折（vertebral fracture）とそのほかの臨床骨折（clinical fracture）を合計した5年間の骨折の実測値で、実際に19.4%の人に骨折が起こっています。しかし、この同じコホートにFRAX®のアルゴリズムを適用いたしますと、10年間の主要骨粗鬆症性骨折（major osteoporotic fracture）は9.6%となり、5年間ではその半分の4.8%と計算されますから、実際に骨折した患者の19.4%とは大きな乖離が生じます。

大腿骨近位端骨折（hip fracture）に関しては、われわれのコホートでは2.0%、一方、FRAX®で計算した予測値は1.4%となり、こちらもわずかですが乖離します。つまり、疫学集団より得られた予測式は、臨床集団に適用すると、過小評価になってしまうということです。

これはなにを示しているかといいますと、疫学集団の一般住民から算出された骨折の主なリスクファクターとしては、年齢や骨密度、体格、そして既存骨折、この四つが抽出されます。しかしながら臨床集団の患者においては、これらに加えて、代謝マーカー、腰痛、栄養、遺伝子多型、併発症、コラーゲン架橋異常などのリスクファクターが、抽出されるわけです。

つまり、臨床集団には疫学集団におけるリスクファクターよりも多くのリスクファクターが観察され、これらが骨折の発生率をFRAX®の計算値から大きく乖離させている最大の原因となっているのではないかと考えられます。

住民コホートと臨床コホートにおける予後の経過観察の特徴

表1は住民コホートと臨床コホートの比較になります。

どこが異なるのでしょうか。まず、選択方法ですが、住民コホートの場合、住民台帳よりランダムに対象者を選択します。一方、臨床コホートの場合、われわれの外来を受診できるという条件がついていますので、この段階からすでに一般の疫学集団とはセレクションバイアスがかかっています。これが非常に重要なポイントです。住民コホートの場合、一般的なデータとして代表性があるということになりますが、われわれの施設を受診する患者という条件をつ

Difference between actual fracture rate vs 10 years probability by FRAX®

Observation 5.0±3.7 years, n=1009

Fracture type	number	incident rate（%）	5 years probability*（%）
Hip	10	0.20	2.0
Vertebral (morpho+clinical)	176	3.49	29.5
Other (clinical)	44	0.87	8.4
Vertebral+other (clinical)	109	2.16	19.4

*1-exp（-10*incident rate）

FRAX® 10 years probability
Hip　：2.8%÷2=1.4%
Major：9.6%÷2=4.8%

Underestimate？

図2　FRAX®における10年間の骨折予測値と実測値

けた臨床コホートに関しては、セレクションバイアスが大きくかかっていますので、その代表性が問題とされます。

例えば、住民コホートは一般的に症状の軽い住民を扱うのに対し、臨床コホートの場合、症状の重い患者が集まります。したがって、脳卒中や骨折、心筋梗塞などのイベント数は住民コホートと比較すると圧倒的に多くなります。例えば、広島の放射線影響研究所のコホートと、われわれの臨床コホートを比較すると、骨折率は、われわれのほうが４倍ほど高いということになります。

したがって、住民台帳から選ばれた疫学集団では合併症が少ないため、抽出されるリスクも少ないですが、臨床コホートでは多くなります。住民コホートは、住民台帳で確認ができますので、対象者の死亡までが確認できますが、臨床コホートではしばしば脱落がおきます。しかし、できる限り最期を看取るようにして、死亡に至るまでの一定期間も診ています。症例数は、統計パワーの増強やバイアスの低減のためにはいずれも多くの症例が必要です。

さらにもう一つの大きな違いは介入の有無です。介入はしばしば住民コホートの場合は曖昧に記載してあります。どんな介入を行っていたかということは一応調査しますが、薬の服用量などを、具体的には調査されていないのが一般的です。しかし、われわれの臨床コホートでは全部記録しております。

また、合併症の登録にも二つのコホートには違いがあります。住民コホートの場合、多くは自己申告です。よく用いられるアウトカムとして大腿骨近位端骨折がありますが、これも自己申告です。それに対して脊椎圧迫骨折は、自己申告ですが、自分では気づかず、自己申告できていない例が30％から40％程度あります。しかし、臨床コホートでは毎年レントゲン撮影を行いますから、高い確率でこの骨折を発見することができます。住民コホートと臨床コホートにはこのような違いがあります。

それでは、このように、より詳細なデータを記録できるので、バイアスの多くなる臨床コホートはどのように行ったら皆さんに受け入れていただけるかを考えてみました。その結果、三つの原則を踏み外してはいけないと私は考えています。

第一に住民コホートで得られるリスクは臨床コホートでも基本的に追認できなければいけません。住民コホートから得られるデータは、非常に基本的なリスクで、臨床コホートでも基本的なリスクは必ず共通でなければならないのです。そして、第二にライフスタイルなどが住民コホートからかけ離れていないこと、つまり食生活などに大きな介入が行われていないことです。第三に背景の調査が完備され、集団としての特性が明らかであること、この三点が重要であると考えています。

表１　臨床コホート研究とは

特性	住民コホート	臨床コホート
選択方法	住民台帳	受診患者
代表性	良（登録時のセレクションバイアスなし）	不良（登録時のセレクションバイアスあり）
対象例の重篤度	軽	重
イベント数	少（自己申告）	多（精度高い）
抽出されるリスク	少	多
追跡	参加可能な時期まで	死亡に至るまで
症例数	イベント数が少ないので、統計パワーを増やすため多数必要	バイアスを最小にするために多数例必要
介入	しばしば不明	必須（調整要）
合併症の登録	多くは自己申告	精度が高い

Nagano Cohort 研究の臨床データにみるリスク

Nagano Cohort 研究では、われわれの施設を受診した患者で、受診時、通院可能な女性の情報、すなわち身体の諸計測、生化学データ、疾患の有無とその治療状況を主に収集しています。この登録は1992年の開始から、現在までに3,087例が登録されております。観察のアウトカム（結果）としては、血管障害や発癌、死亡、介護度、それから骨折などがあります。登録時の平均年齢が62.6歳であり、平均観察期間が6.4年です。

図3は骨密度によって骨粗鬆症（Osteoporosis）と骨減少（Osteopenia）例、正常骨密度（Normal）例に分け、その骨折を引き起こす過程を示したKaplan-Meier plotであります。このデータはBP（ビスホスホネート製剤：骨粗鬆症の代表的な治療薬）が市販される以前のデータです。その当時、骨粗鬆症例にはビタミンDやビタミンKだけでしたが、骨粗鬆症を6年も追跡すると約70％が骨折を引き起こしていました。これには非常に驚くと同時に、われわれの無力さを認めざるをえませんでした。つまり、なにか治療していたような気にはなっていたのに、ほとんどの人は骨折してしまったというわけです。

図4は死亡に対する骨粗鬆症の影響です。骨粗鬆症と骨減少、正常骨密度に分類していますが、骨粗鬆症例であれば、死亡率も上昇します。

そして**図5**は不動化です。つまり、寝たきりになり、要介護度が4ないし5になった患者の割合です。骨粗鬆症で、脊椎圧迫骨折の経験がある人たちは、そうでない人たちと比較して、急速に寝たきりになっていくことを示しています。寝たきり老人は非常に大きな社会的問題となっています。

Nagano Cohort 研究における新規骨折リスクについてまとめます。もとになった論文はJournal of Bone and Mineral Metabolism（J Bone Miner Metab）へ投稿した論文2本やSpineおよびOsteoporosis Intに投稿した論文です。どの論文の対象者をとっても、年齢と骨密度と、既存骨折の三つの基本的なリスクは、疫学集団と同様の有意なリスクとして抽出されます。そのことをおさえたうえで、一つひとつの論文におけるターゲットリスクがこれらの報告に記載されています。

さらに、年齢、骨密度、既存骨折という三つの骨折に対するリスクはそれぞれ、死亡、不動化、新規骨折に対してもリスクとして働きます。つまり、骨

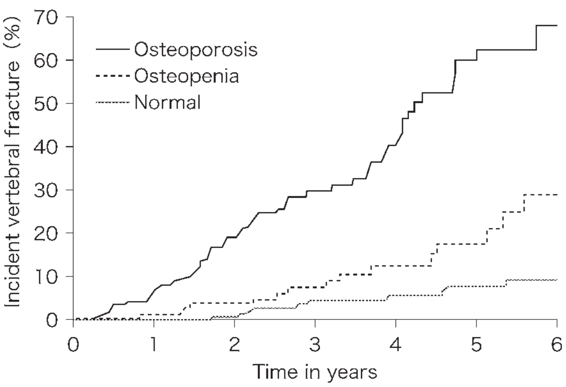
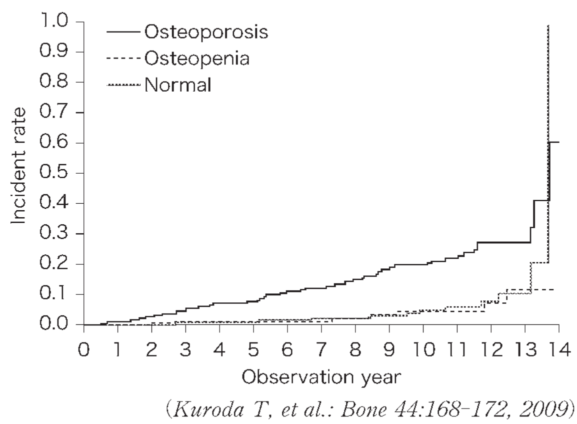
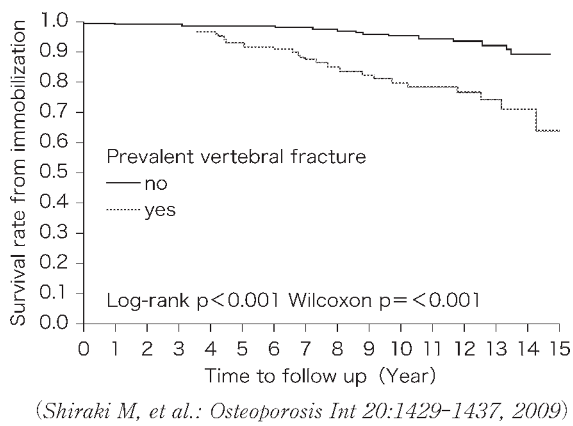


図3　骨密度による骨折までの過程



(*Kuroda T, et al.: Bone 44:168-172, 2009*)

図4　死亡に対するBMD categoryの影響（2008）



(*Shiraki M, et al.: Osteoporosis Int 20:1429-1437, 2009*)

図5　脊椎圧迫骨折をもつ例（yes）の不動化率

表 2　加齢、骨密度、既存骨折は死亡、不動化、新規骨折の共通リスク

Risk	死亡	不動化	新規骨折
年齢	1.73（1.51-1.98）	1.50（1.29-1.80）	1.05-1.84
骨密度	2.14（1.22-3.25）	1.83（1.10-3.13）	1.21-2.23
既存骨折	―*	―*	1.21-1.92
Reference	Kuroda 2009, Bone Shiraki 2011, Int Med	Shiraki 2010 Osteoporosis Int	JBMM, Spine

―*; BMD と交換可能
骨折が死亡や不動化への潜在的リスクとなってるともいえる。予防が重要。

折のリスクはもう一方の合併症のリスクとしても働いていることになります。したがって、骨折予防につとめることは死亡や不動化の予防にもつながると推論でき、きわめて重要です（**表 2**）。

骨粗鬆症における骨折リスク解析

そこで、骨折のリスク解析を行いました（**表 3**）。骨折の最も重要な基本リスクとしては骨密度があります。遺伝子多型を使用し、骨密度形成と遺伝子の関連性について検討しています。骨代謝マーカーとしては、初期ではデオキシピリジノリン、最近では WNT path way をブロックする物質であるスクレロスチンに注目して、リスクとなる可能性を検討中です。

ホモシステインは、メチオニンサイクルから生成される蛋白の代謝の中間産物ですが、これを律速している物質がメチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素（MTHFR）という酵素で、この酵素の遺伝子多型

表 3　骨折リスク解析の詳細

骨密度：骨密度と遺伝子多型
骨代謝マーカー：DPD, sclerostin *
栄養：蛋白代謝；Homocysteine（MTHFR）, uric acid *
　　糖代謝：Pentosidine
　　ビタミン K：ucOC, plasma phylloquinone
　　カルシウム：カルシウム摂取量 **
　　脂肪代謝：肥満 **、adipocytokines *
　　慢性炎症：hCRP *
臨床症状：腰痛、残歯数 *
既存骨折：脊椎既存骨折
合併症：高血圧 *、メタボリック症候群 *、血管障害 *、薬物 *

* ; 現在検討中、** ; 投稿中

の TT 型がホモシステインを上昇させ、骨折に関与していることも報告させていただきました。また異常架橋であるペントシジンやビタミン K の代謝産物にも問題があることを報告しました。つまりビタミン K_1 が低くなると、血中の低カルボキシル化オステオカルシン（undercarboxylated osteocalcin）が高くなり、やがて骨折に至ります。

骨折発生要因となる栄養素の不足

骨粗鬆症には不可欠なカルシウムに目を向けてみると、カルシウム摂取量と骨折との関係を簡単に結論づけるのは難しいですが、カルシウム摂取量は動脈硬化症と密接な関係があります。カルシウム摂取量が少ない場合には心筋梗塞や脳梗塞のリスクが高いという報告も最近ありました。

そして、骨粗鬆症の臨床像が最近変化しています。その一つに肥満があげられます。従来は骨粗鬆症にとって肥満は予防的であるとされていましたが、最近では骨粗鬆症の肥満の症例で骨折が多いことがわかりました。これを律速しているものとして、各種のアディポサイトカインが問題であることも明らかです。肥満例では慢性炎症を合併することが多く、このことが骨折リスクと関連があり、hCRP などを用いて、検討中です。

臨床症状における腰痛の意義について解析をしておりますが進んでおりません。その理由としては、腰痛の強さとその持続性が常に変化し、一定ではないため、統計解析になじみませんでした。受診時に腰痛と確認できたデータをすべて集めてみますと、

明らかに骨折と関連していました。

骨粗鬆症の遺伝体質とFRISC

骨粗鬆症発症には骨密度が関係します。またこの骨密度は、非常に強い遺伝関係があることもわかっています。親の体型によく似た子どもが生まれるのは当然の原理であり、この遺伝子の重要性に鑑み、1996年ごろより遺伝子と骨密度との関係を検討し始めました。ちなみに世界で初めて遺伝子多型と骨密度の関係を示したのは、1994年にアイスマンのグループが『Nature』で発表したVDR遺伝子と骨密度の関係です。その2年後、われわれはERとの関係を東京大学の井上聡先生、浦野友彦先生との共同研究で発表いたしました。

また2011年より理化学研究所との共同研究でGWAS（ゲノムワイドアナリシス）による候補遺伝子の探索を行いました。2012年に井上先生はわれわれのデータのみを使用して、GWASによってGプロテインの一つである遺伝子が骨密度に関係しているということを初めて言及しています。

先ほどふれましたリスクアナリシスですが、**図6**に示されておりますのはMTHFR遺伝子多型と骨折の関係です。TTタイプの葉酸還元酵素というのは耐熱性に乏しいエンザイムであり、ホモシステインが血中にたまりやすいジェノタイプです。このタイプは日本人には多く、動脈硬化を引き起こしやすいジェノタイプであり、全人口の約20％がこのタイプです。この遺伝子型が低骨密度例と一緒になりますと、高い確率で骨折を起こすことも報告しました（**図6**）。

そして、糖化架橋であるペントシジンは、コラーゲンの異常架橋ですが、これが高い人たちは、他の群と比較すると骨折を引き起こしやすいことも、世界で初めて発表しました。

京都大学医学部附属病院探索医療センターの田中司朗先生は、この報告結果に基づき、FRISCという独自の計算式を提唱されています。それは、われわれの臨床コホートと和歌山県太地町のそれを合算して作成された指標で、FRAX®より比較的現実に

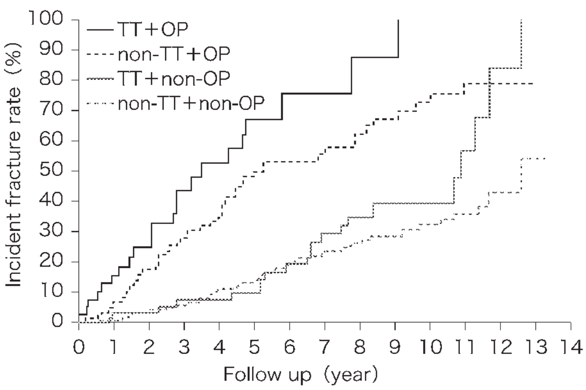


Fig.1. Interaction of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) genotype and lumbar bone mineral density (LBMD). LBMD was divided into two categories: less than 70% young adult mean (YAM) (osteoporosis, OP) and 70% or more YAM (non-OP). MTHFR polymorphism was divided into two categories: C allele and T allele. Presence of the T-allele gene in MTHFR enhanced the risk for future fracture (log-rank test, $P < 0.01$; Wilcoxon test, $P < 0.01$)

MTHFR polymorphism
Shiraki M 2008
Higher plasma Hcy induced by
TT genotype of MTHFR connected
To higher fracture susceptibility.

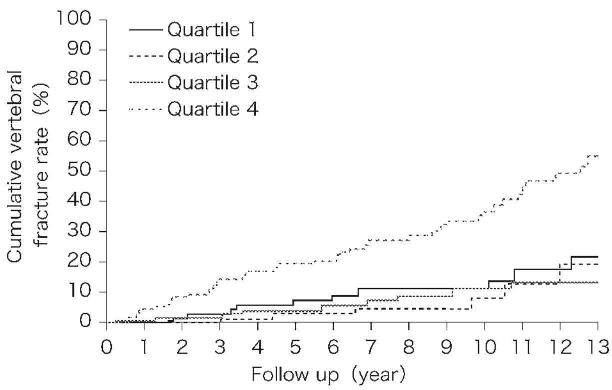


Fig.2. Cumulative incident vertebral fracture rates for individual quartiles of urinary pentosidine level. The group with highest quartile of urinary level of pentosidine showed significantly higher and more rapid occurrence of incident vertebral fractures than the other quartiles

Pentosidine
Shiraki M 2008
Highest quartile of urinary pentosidine
Is a risk for incident vertebral fracture.

図6　骨折のリスク分解

即しています。ロック解析を行うと、AUCが0.76程度ですのでこのFRISCの予測式は臨床コホートには有効ではないかと考えています。

薬剤のエビデンス構築のための医師主導型研究ジョイントプロジェクト、A–TOP研究会

われわれが取り組んでおりました臨床エビデンスの構築のためのプロジェクトにA–TOP研究会があります。これはAdequate Treatment of Osteoporosisという意味で、全国各地の大学の先生方と開業医の研究会です。

この研究会が発足した根本には「実臨床における疑問は開発治験によるエビデンスでは解決できない場合が多い」という考え方があります（**表4**）。例えば、開発治験においては、効率よく薬効を評価するために、薬効が反映しやすい骨折のリスクが高い症例を選ぶ傾向が強く、このエビデンスは他の骨折には拡大適応できません。また外来を訪れる患者には、合併症をもつ多彩な症例も多く、そのような例は通常開発実験では採用されないのでそのエビデンスが治験結果からは全く求められません。

そしてend pointは判定しやすい大腿骨近位端骨折かまたは頻度が高い脊椎骨折がend pointとなった開発治験がほとんどです。しかし、実臨床におけるend pointはあらゆる種類の骨折が対象であり、骨折予防よりは治療後のQOLが改善するか否かが、患者には重要です。例えば薬剤の投与を行い「骨密度が上がった、代謝マーカーが下がった、よかったですね」と患者にいえば、「それがどうしたのよ。私はまだ腰が痛い」と症状を訴えるわけです。つまり、われわれは、骨折の予防に努めますが、症状をおさえられていない患者は実際には納得はしていないのです。このように本来、臨床医である私たちは患者の立場に沿ったかたちでQOLに重きを置いたエビデンスの構築を行わなければなりません。

そこで注目しておきたいのが、治療期間ですが、開発治験の多くは2～3年のエビデンスです。しかし、われわれは患者と一生涯、接しなければなりません。この2～3年のエビデンスを単純にエクステンションして臨床現場に、適用するわけにはいきません。

服薬遵守では、開発治験において服薬に対する報償があります。医療費もすべて無料になりますが、われわれにはそのような報償はありません。患者より医療費をいただくことになり、したがって1年間で半数が脱落し、患者が治療を中止してしまいます。これらも問題となります。

開発治験における薬剤の位置づけは、対象例としてプラセボまたは非常に弱い薬剤をアクティブプラセボとして使用します。個々の患者に対する薬剤の有効性を求めることはなく、骨粗鬆症全般に有効と

表4　開発治験におけるエビデンスでは解決できない場合がある（実臨床における疑問）

問題点	開発治験	実臨床
対象	薬効を反映しやすい症例	合併症をもつ多彩な症例
End point	判定しやすい骨折（hip） 頻度の多い骨折（vertebra）	あらゆる骨折 むしろQOLの改善
治療期間	2～3年	生涯（長期安全性）
服薬遵守	服薬に対する報償あり	報償なし 年間に半数が脱落
薬剤の位置づけ	求めない	必須
併用療法	行わない	頻回
副作用	厳密に収集するが overqualification	脱落に直結 客観性に欠ける
エビデンスの適応	限られた特性をもった集団	個人レベル

思われるエビデンスを示すだけです。ゆえに多くの骨粗鬆症の治療薬のなかで、患者にどの薬剤を投与したらよいのかという情報は一切われわれには知らされませんが、実はこのような情報のほうが求められています。

骨粗鬆症の成因は非常に複雑なため、一つの薬剤の使用で治療は万全とはいえず、併用療法が頻回に行われます。しかし、この併用療法は開発治験においては行うことが困難です。また、副作用の情報も厳密に収集します。そのため対象となる患者の90％～100％が有害事象（AE）を経験したとして報告されます。治験中に風邪をひいてもAEとなるからです。したがって多くの副作用が、厳密に収集するがゆえに起こるoverqualificationにより隠れてしまいます。したがって、このような副作用情報は実臨床における収集のほうが有益です。

エビデンス不足のために生ずる臨床医の疑問は、例えば**図7**をご覧いただくとわかりますが、BPをみても、実に多くの疑問が寄せられています。これらに対して開発治験データだけでは答えられないというわけです。A–TOP研究会は臨床家の集団として、これらを一つひとつ解決していこうと考えているわけです。

骨粗鬆症治療のための骨折を指標とした研究、“JOINT 02、03、04”

1）JOINT 02

われわれは今までにJOINT（Japanese Osteoporosis Intervention Trials）プロトコルというものを設定し、すでに完成したJOINT 02に加え、03、04という二つのスタディを進行中です（**表5**）。

・臨床家が本当に知りたい情報は開発治験情報からは提供されない。
・BPは第一選択薬である。しかしBP投与でも骨折するような例にはどうしたらいいのか？
・開発治験ではBPは胃腸障害は有意に高くないといわれていたのに患者が胃潰瘍になった。なぜ？どうしたら防げるのか？
・骨吸収抑制剤はいずれもエビデンスレベルが高い。どれを、どのような患者に使い分けたらたらいいのか？
・骨粗鬆症性骨折発生機序は一つではないはず。であるならなにをどのように組み合わせたらいいのか？組み合わせても安全か？
・骨が増えたり、骨折が予防できても患者は痛がる。本当にQOLやADLを改善する薬物療法はないのか？
・骨密度は増えた、骨代謝マーカーも下がった、でも骨折してしまった。なぜ？　なにをモニターするといいのか？
・もうBPを10年以上服薬している。本当に安全？一説には5年以内ともいうらしいが、その根拠は？そのあとどうしたらいいのか？

BPにみる臨床医の疑問点

図7　臨床家の薬剤投与に関する問題意識（例えばBP一つとっても）

表5　JOINT protocols（Japanese Osteoporosis Intervention Trials）

JOINT	Drugs	Aims	End points	Number of cases
02	ALN vs ALN＋αD_3	併用の有効性と安全性	骨折予防 QOL、安全性 基礎ビタミンD 充足状態との関係	2,000
03	RSN vs RSN＋K_2	同上	同上 基礎ビタミンK 充足状態との関係	2,000
04	MNN vs SERM	使い分け情報の取得	骨折予防 特に骨折種 （Co-end point） QOL、安全性	3,500

JOINT 02においては、アレンドロネート単独群に対して、アレンドロネート＋α D_3の治療の併用の有効性と安全性、つまり併用群が骨折予防につながるか否かを検討しました。全国の開業医の先生方より2,000例を収集し、この結果を『CMRO（Current Medical Research & Opinion）』誌に投稿いたしました。

2）JOINT 03

現在進行しているものがJOINT 03です。これはリセドロネートとリセドロネート＋ビタミンK_2の併用の有効性を、こちらもJOINT 02と同様に2,000例を収集し、2012年12月ですべての試験が終了いたします。

最近始まりましたJOINT 04ではミノドロネートvs SERMの使い分け情報の取得が中心となっています。ミノドロネートとSERMのそれぞれの使用例で、患者の骨折予防に対する有効性を比較検討します。症例数も3,500例という規模に達しています。

3）JOINT 04

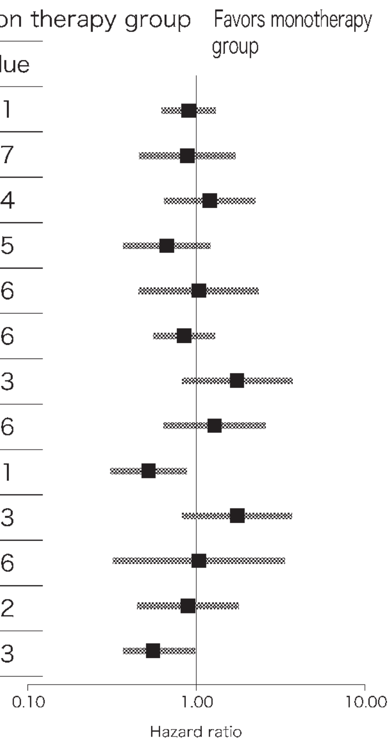
JOINT 04について補足しますと、現在市場に多くの種類が出回っている骨吸収抑制剤をどのように使い分けていけばよいのかというような情報は全くありません。製薬会社は、ラロキシフェンはエストロジェンの代替薬として、比較的若い女性患者に使用し、ラロキシフェンが必要ない年代、すなわち70歳以上の患者に対してはリセドロネートへの切替えを推奨しています。しかし実際は、ラロキシフェンとリセドロネートとも同じ年代群に使用されていますが、本当にこれでよいかどうかは疑問です。

そこで、患者をミノドロネート群とラロキシフェン群それぞれ1,780名を2群に分けて、東京大学の大橋靖雄先生の提案されたco-primary end pointという、新しい方式で、トライアル中です。これはいくつものend pointを並列的に解析しようというものです。

一方JOINT 02は、アレンドロネートという骨吸収抑制剤と活性型ビタミンD_3の併用効果性を検証するものです。こういうものも全くデータがなかっ

Subgroup analyses of vertebral fracture risks.

Factors		N	HR	95% CI	P value
All randomized		2016	0.89	0.64, 1.25	0.51
Age	< 75	805	0.87	0.47, 1.63	0.67
	75 ≦ < 80	662	1.19	0.67, 2.13	0.54
	80 ≦	549	0.66	0.38, 1.16	0.15
25(OH)vitamin D (ng/ml)	< 20	435	1.02	0.47, 2.24	0.96
	20 ≦	1426	0.84	0.57, 1.23	0.36
Number of prevalent vertebral fractures	0	805	1.73	0.85, 3.55	0.13
	1	626	1.28	0.66, 2.47	0.46
	2 ≦	585	0.51	0.32, 0.84	0.01
Maximum grade of prevalent vertebral fractures	0	805	1.74	0.85, 3.55	0.13
	1	391	1.04	0.33, 3.21	0.96
	2	395	0.89	0.46, 1.71	0.72
	3	425	0.55	0.33, 0.94	0.03



（*Orimo H, et al.: Current Medical Research & Opinion 27:1273-1284, 2011*）

図8　フォレストプロットの結果

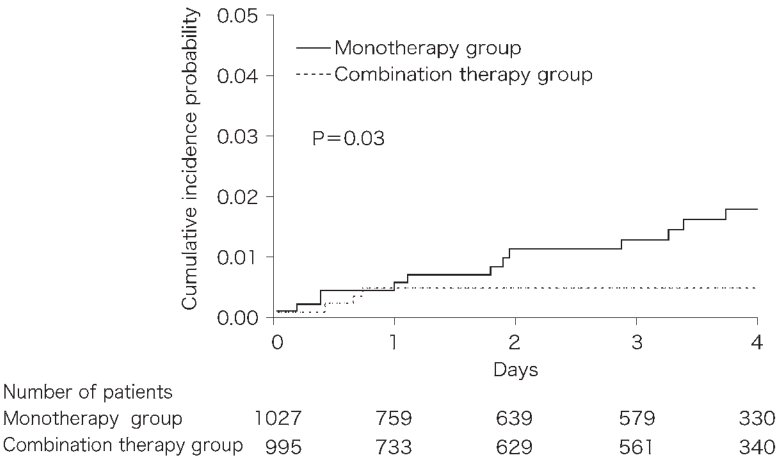
たのです。患者をアレンドロネート群単独とアレンドロネート＋ビタミンＤ群の２群にランダムに分け、オープンスタディではありますが、２年間のプロスペクティブスタディを行いました。

4）フォレストプロット

図８はフォレストプロットの結果です。例えば、脊椎骨折として既存骨折が２箇所以上ある重症の患者の場合、有意に併用群がよいようです。そして、骨折の重症度では、重症度が軽い患者、中程度の患者よりも、それがひどいグレード３の骨折では、併用したほうが骨折予防できるという結果でした。すなわち、重症患者には併用したほうが効果的なわけです。併用したほうが悪いという結果は、ほぼすべての項目において特にありませんでした。

5）下肢の骨折頻度

図９は最も注目すべき結果です。これは下肢の骨折の頻度になります。アレンドロネート単独群、そしてアレンドロネート＋ビタミンＤ群を比較すると、ビタミンＤを併用しない患者は下肢の骨折の頻度が高く、併用すると、ある時点より骨折頻度が低くなります。すなわち、荷重長管骨骨折は骨吸収抑制剤とビタミンＤを併用したほうがよいという結論に達しました。それでは詳しく解析してみましょう。



（*Orimo H, et al.: Current Medical Research & Opinion 27:1273-1284, 2011*）

図９　下肢の骨折の頻度

表６　脊椎骨折のリスク解析

―25（OH）Ｄの基礎値が低いとアレンドロネート治療が行われても荷重長管骨骨折が起こるリスクとなる―

Baseline item	All fractures			Incident vertebral fractures			Non-vertebral weight-bearing bone			Non-vertebral non-weight-bearing bone		
	Hazard ratio	95% CI	P value	Hazard ratio	95% CI	P value	Hazard ratio	95% CI	P value	Hazard ratio	95% CI	P value
Age	1.30	0.99, 1.70	0.061	1.32	0.98, 1.78	0.072	1.23	0.59, 2.56	0.58	0.83	0.27, 2.57	0.75
Prevalent vertebral fracture	2.41	1.79, 3.25	<.0001	2.71	1.93, 3.80	<.0001	1.6	0.76, 3.38	0.21	1.67	0.56, 5.00	0.36
BMD (YAM)	1.62	1.21, 2.18	0.0013	1.37	1.01, 1.86	0.041	12.32	1.69, 89.83	0.013	1.30	0.44, 3.84	0.63
25(OH)D	1.29	0.80, 2.08	0.30	1.02	0.59, 1.77	0.95	3.42	1.04, 11.31	0.045	2.29	0.38, 13.83	0.37

Each baseline item was classified into two to four categories as shown below.
Age: <75 years, ≧ 75 to <80 years and ≧ 80 years;
prevalent vertebral fracture number: 0, 1 and ≧ 2;
BMD expressed by the young adult mean:
＞80%, ≦ 80% to ＞70%, ≦ 70% to ＞60% and ≦ 60%; serum 25(OH)D level: ≧ 20 ng/ml and ＜ 20 ng/ml

（*Orimo H, et al.: Current Medical Research & Opinion 27:1273-1284, 2011*）

6）脊椎骨折のリスク解析

表6の左から２番目のカラムは脊椎骨折です。新規脊椎骨折の有無は、治療前の血中のビタミンＤレベルでは、予測材料にはなりません。しかし下肢の骨折は、治療前のビタミンＤレベルが低下していれば、引き起こす可能性が高いことを示しています。このなかで、ビタミンＤが欠乏状態にある患者は、約30％です。したがって、われわれは臨床においてビタミンＤの血中濃度が測定可能ではないといけないと考えており、現在、厚生労働省に対してビタミンＤの血中濃度の測定を骨粗鬆症の診療のなかに組み入れてもらえるよう、働きかけていこうとしています。

7）ジョイントプロジェクトの成果

終了したJOINT 02をまとめますと、比較的骨折リスクの高い骨粗鬆症では、25ビタミンＤが不足していることが多く、30％は不足しています。25ビタミンＤが低下するとアレンドロネートで治療を行っていても、長管骨骨折を引き起こしやすいことがわかりました。さらに、現在投稿中ですが、25ビタミンＤが低下していると広範なQOL指標が低下するという結果もわかり始めています。活性型ビタミンD_3の併用により、重症の脊椎骨折や荷重長管骨骨折が抑制され、QOL指標も全体として改善の方向に変化しました。

これは臨床上、非常に重要なエビデンスを供給するものではないかと考えています。

これらの研究は、**表7**に示す多くの方々からの支持と助言、ご援助により実現しました。

これだけの多くの方々のご協力を得たおかげで、現在のプロダクトがあるわけです。産学共同研究は、コンプライアンス上、多くの障害や制約がございますが、利害を超えたご協力が、この研究の成果をもたらしたと考えております。

表7　協力者一覧

Project	分　野	共同研究者
Nagano cohort	コホートの維持、管理	白木由美子、青木長寿、山崎靖、小松優子、石川真理子（白木医院）
	栄養調査	上西一弘（女子栄養大栄養生理）、 津川尚子、岡野登志夫（神戸薬大衛生化学）
	遺伝子解析	浦野友彦、井上聡（東大加齢医学）、細井孝之（国立長寿医療研）
	データ整理、解析	黒田龍彦（PHRC）、田中司朗（京大病院探索医療センター）、 斎藤充（慈恵医大整形）
	生化学測定	三菱化学メディエンス、帝人バイオサイエンス
	Financial supports	骨粗鬆症財団、国立長寿医療研、 シルバーサイエンス研究事業（折茂肇：健康科学大）、 長寿科学研究事業 OF study 研究班（井上哲郎：総合青山病院）
	レントゲン読影	中村利孝（産業医大整形）、福永仁夫（川崎大核医学）
	倫理委員会	大川眞一郎（女子医大内科）
Project	**役　割**	**共同研究者**
A-TOP 研究	会長	折茂肇（骨粗鬆症財団）
	実行委員	中村利孝（産業医大整形）、福永仁夫（川崎医大核医学）、 太田博明（山王女性医療）、細井孝之（国立長寿）、森諭史（聖隷浜松整形）、 杉本利嗣（島根医大内科）、板橋明（埼玉骨疾患研究センター）、 井樋栄二（東北大整形）、遠藤直人（新潟大整形）、 岸本英彰（山陰労災整形）、五來逸雄（産育会堀病院）、 宗圓聰（近畿大整形）、曽根照喜（川崎大核医学）、 高岡邦夫（阪和人工関節センター）、田口明（松本歯科大）、 西沢良記（大阪市大内科）、水沼英樹（弘前大産婦人科）、 森本茂人（金沢医大内科）、山下敏彦（札幌医大整形）
	事務局	黒田龍彦、宮川信明、宮崎輝彦、築山まゆみ
	解析	上村夕香理、大橋靖雄（東大生物統計）
	倫理委員会	森田陸司（武田総合病院）、井上哲郎（総合青山病院）

敬称略

清原 裕先生　受賞コメント

久山町研究は、1961年に福岡県久山町の地域住民における脳卒中の実態調査として始まりました。その後50年にわたり研究を継続する中で、研究対象疾患は脳卒中から虚血性心疾患、悪性腫瘍、認知症、慢性腎臓病、高血圧、糖尿病など生活習慣病全体に広がりました。そして2002年からわが国で初めて生活習慣病のゲノム疫学研究を立ち上げ、軌道に乗せています。この研究の最大の特徴は、不幸にして亡くなられた住民の方々を病理解剖させていただき、死因およびさまざまな疾病の有無を正確に診断していることです。この他に類を見ない研究方法が、久山町研究を精度の高い疫学研究たらしめていると思います。

この研究は50年の間に、いくつかの医学的成果を挙げてきました。久山町研究の時代の異なる集団を追跡した成果を比較し、脳卒中をはじめとする心血管病や悪性腫瘍の時代的変化とその要因を明らかにしてきました。また近年、肥満、糖尿病、脂質異常症、メタボリックシンドロームなどの代謝性疾患が心血管病の危険因子として台頭していること、そして特に糖尿病が悪性腫瘍、認知症の原因にもなっていることを報告してきました。そしてゲノム疫学研究において、脳梗塞、潰瘍性大腸炎、加齢黄斑変性症などの発症に関わる疾患感受性遺伝子を発見してきました。

このように久山町研究が発展し成果を挙げることができましたのは、最初に私ども九州大学の研究者を受け入れてくださった江口浩平久山町長から現在の久芳菊司町長まで5人の歴代町長の皆様、久山町の保健師さん方、そして町民の皆様方の献身的なご協力があったからこそです。そして長年にわたり追跡調査にご協力いただいた地元医師会の先生方のご理解とご尽力なくしては、久山町研究は存続しなかったと思います。改めて、久山町の方々、地元医師会の先生方の多大なるご支援、ご協力に心より御礼申し上げます。

遠山椿吉記念　第２回　健康予防医療賞　特別記念賞　受賞記念講演録

生活習慣病の時代的変遷および その現状と課題に関する疫学調査（久山町研究）

久山町研究グループ
代表：清原　裕／九州大学大学院医学研究院環境医学分野 教授

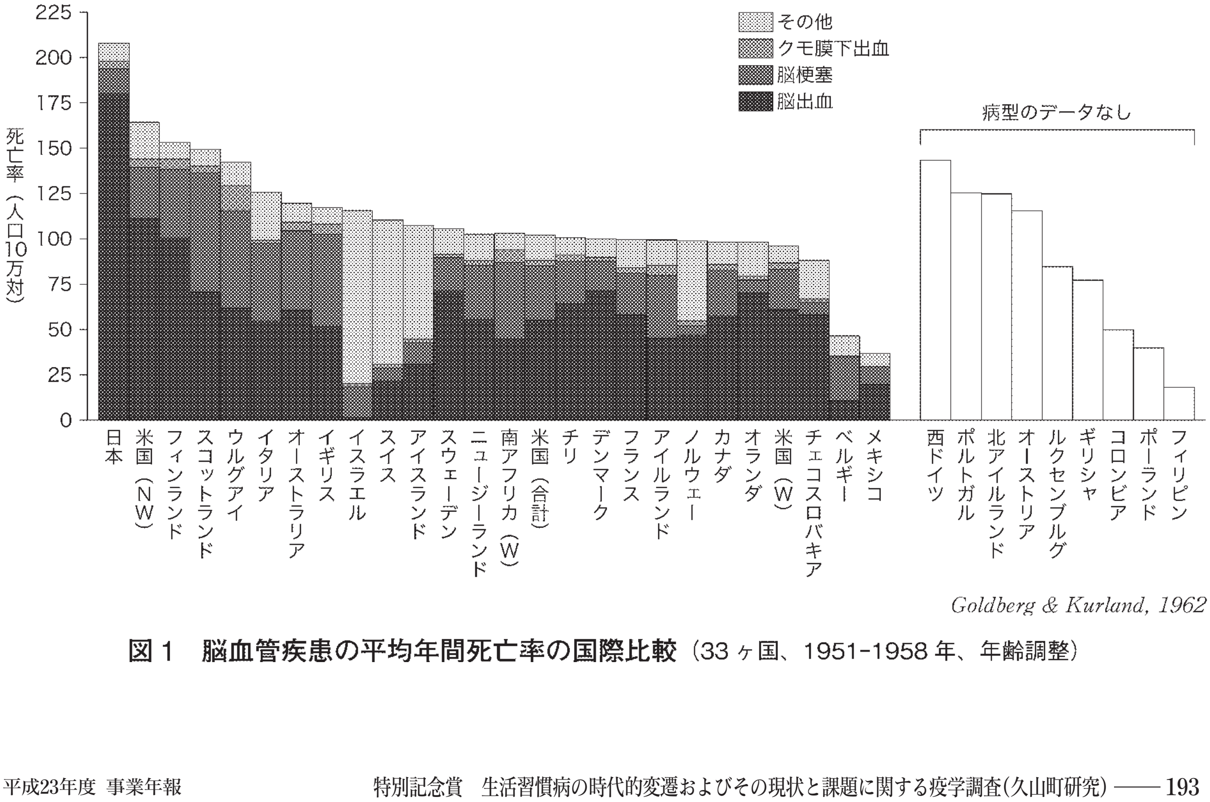
久山町研究開始の背景

図１は、1950年代の世界の脳卒中による年間死亡率を比較したもので、久山町研究が始まるきっかけになったデータです。米国のGoldbergとKurlandという疫学者が発表した成績ですが、これによると日本は世界で最も脳卒中の死亡率が高く、なおかつ、そのなかで脳出血の割合が90％以上を占めていました。

GoldbergとKurlandは、このデータのなかにはアーチファクトが含まれているのではないか、つまり日本の医師は別の疾患を脳卒中、特に脳出血と誤診しているのではないかと疑問を呈しました。当時、この説に対して反論、あるいはそれを検証するデータ、エビデンスが日本にはありませんでした。そこで、脳卒中の正確な情報を得るために、地域へ入り疫学調査を行う必要があるという考えから、九州大学第二内科教授の勝木司馬之助先生（当時）の発案によって久山町研究が開始されました。

50年にわたる生活習慣病の疫学調査である久山町研究

ここで久山町について少し触れたいと思います。疫学調査が行われている久山町は、福岡市の東に隣接しています。現在は人口が8,000人を超えていますが、調査開始の1961年当時は6,500人程度でした。この50年間に人口は2,000人弱増加していますが、隣接する福岡市や周辺の町の人口は、この間２～３倍に増えています。つまり、ここは九州でも人口が特に増加している地域ですが、そのなかで久山町の人口だけがそれほど増加しなかったのは、この町が極めてユニークな土地政策をとっているからです。久山町は町内の土地の96％が市街化



Goldberg & Kurland, 1962

図１　脳血管疾患の平均年間死亡率の国際比較（33ヶ国、1951-1958年、年齢調整）

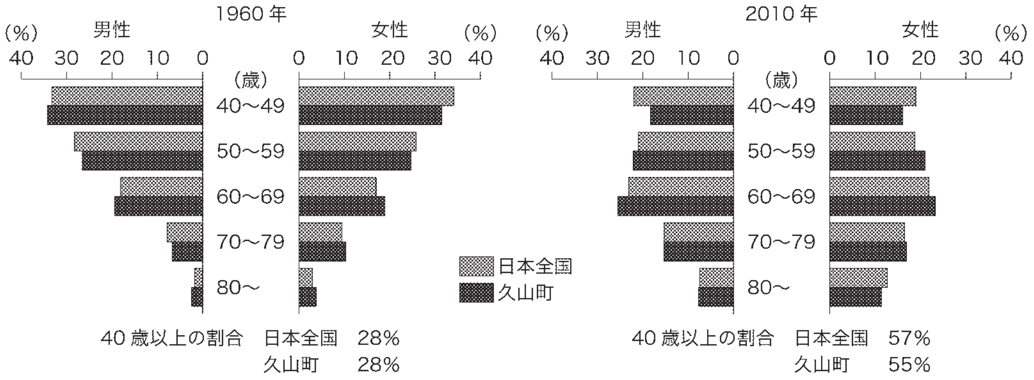


図2　40歳以上の年齢構成、久山町と全国の比較

調整区域に指定されているために、住宅の建築ができません。その結果、福岡市からの人口流入が抑制されてきました。したがって、この2,000人弱の増加は、住民が長生きして高齢者が増えただけなのです。このように人口が安定していることが、私たちの疫学調査を長期にわたり継続可能にした大きな要因です。

それでは当時、なぜ久山町を疫学の対象に選んだのでしょうか。1960年の国勢調査で人口構成をみると、40歳以上の割合は全国と久山町いずれも28%で、人口構成も一致していました（**図2**）。つまり、久山町住民は偏りのない集団であったことから、疫学調査の対象に選ばれたわけです。先ほどの土地政策のおかげで、日本の平均レベルで緩やかに高齢化が進んでいます。職業構成もこの50年間、日本の平均レベルにあり、なおかつ、栄養摂取状況も国民健康・栄養調査とほぼ一致して推移しています。つまり、久山町住民は50年間にわたり日本人の平均であり続けたという極めてまれな、そしてまさに疫学調査のためにあるような地域なのです。

これまで、私たちは役場や開業医の先生方と連携して、住民の健康管理システムを構築しました。大学側は内科医が中心の臨床医ですので、健診や往診を行い、住民の方々の疾病発症情報を収集して疫学研究に活用します。そのデータを役場は住民の健康管理に役立てています。そして、治療は地元開業医の先生方が行い、私たちはサポート役に徹しています。疫学的には介入せず、なおかつ開業医の先生方の意向も尊重することにより、三者がお互いに協力し合うバランスのとれたシステムとなっています。

時代の異なるコホート集団

私たちは1961年に40歳以上の全住民を対象に健診を行いました。この集団を第一集団と命名し、住民が死亡するまで継続的に追跡しています（**図3**）。最初1,618名だった集団も現在では100名弱になっています。調査開始から2年ごと、1974年より5年ごとに同様の健診を繰り返し、すべての集団を追跡しています。これまで、主に第一集団（1961年）に加え、第二集団（1974年）、第三集団（1988年）、第四集団（2002年）の4つの集団の健診や追跡調査の成績を比較して、この間に日本人の生活習慣病がどのように変化したか、そして各時代の生活習慣病の実態を明らかにしてきました。一方、1988年の第三集団を前後の1983年と1993年の集団で置き換えると、それぞれ1960、1970、

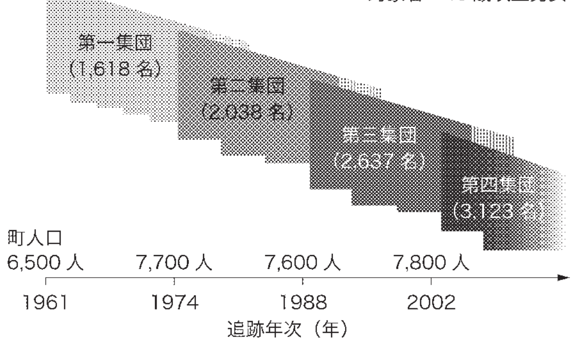


図3　久山町研究の追跡集団

1980、1990、2000年代の集団とすることもできます（**図4**）。

久山町研究の特徴

1）コホート研究の手法

久山町研究の特徴は、40歳以上の全住民を対象にした前向きの追跡研究であるコホート研究という手法をとっていることです。この手法では、住民一人ひとりの健康状態を健診で把握し、継続的に追跡を行います。住民は追跡期間中にさまざまな疾病を発症します。そして、追跡開始時の健診で把握した健康状態と追跡期間中の疾病発症の関係を検討します。これが、疾病と要因の因果関係を実証するうえで、精度が高い疫学的手法の一つとされています。また、臨床医が行っている疫学研究ですので、健診だけではなく往診も行って臨床情報を収集していることも特徴といえます。

2）際立つ健診受診率

さらに、受診率が高いことも特徴です。わが国の疫学調査は、そのほとんどが健診受診者を対象にしています。健診を受診する方は健康意識が高いために、受診率が低いと優等生だけのデータになってしまい、実態が反映されません。疫学的にこのような選択バイアスを無視できる受診率は70%以上といわれています。久山町研究はその70%に10%上乗せをした80%を目標に常に健診を行っています。

3）剖検による死因や疾病の特定と高い追跡率

また最大の特徴は、死亡した住民を剖検し、死因や隠れた疾病を調べていることです。剖検を始めた理由は、脳卒中の実態調査を開始した1960年代当時はCTやMRIなどの画像診断がなく、脳卒中の有無や病型を正確に診断する方法が剖検のみだったからです。そして、もう一つの特徴として、対象者の追跡率が99%以上と極めて高いことがあげられます。追跡対象者になった方々のうち、この50年間で行方不明になったのは3名だけです。1960年代に2名、1970年代に1名が追跡不能になりましたが、それ以外の方は全員生涯にわたってもれなく追跡を行っています。

4）精度が高い疫学データ

久山町研究の精度を物語るデータがあります。**図5**は、クモ膜下出血（subarachnoid hemorrhage；SAH）の年間発症率を年齢階級別に描いたものです。

他の国内外の疫学調査の成績では、発症率のほとんどが山なりのパターンですが、久山町だけは加齢とともに急峻に立ち上がっています。この違いはなんでしょうか。SAHには突然死がまれではありません。高齢者が自宅で突然倒れてそのまま死亡する場合、ほとんど急性心不全というあいまいな診断で処理されてしまいます。しかし、久山町の場合、急死で病院にたどり着いても着かなくてもほとんど剖検を行いますので情報の漏れがありません。それらを集めて発症率を求めると、年齢との関係がきれい

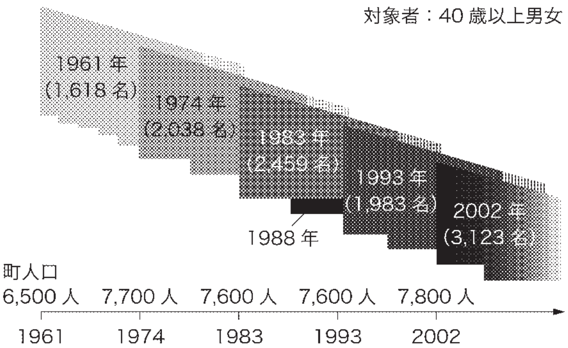
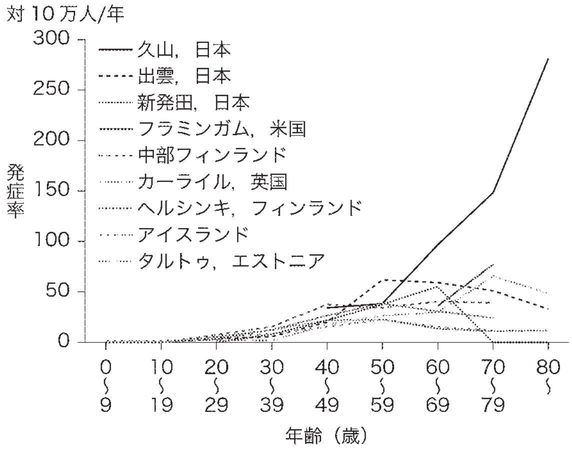


図4　久山町研究の追跡集団



Kiyohara Y, et al.: Stroke 20 : 1150-1155, 1989

図5　年齢階級別にみたクモ膜下出血の年間発症率の国際比較

にみえてくるわけです。

SAHのほとんどが脳動脈瘤の破裂により引き起こされますが、年齢と関係ない脳動脈瘤は先天的要因によるものと考えられていました。しかし、久山町研究でみられるように加齢とともに上昇する疾患は、後天的要因の蓄積により引き起こされると考えられます。先天的と後天的では大きな違いがあり、後天的要因であれば予防も可能です。このように、久山町研究のデータは他の疫学データとは全く質が異なるのです。

心血管病の変遷と現状

1）動脈硬化性疾患

久山町研究の疫学データをもとに、日本人における心血管病とその危険因子の動向を検討しました。

前述した1960、1970、1980、1990、2000年代の集団をそれぞれ7年間追跡した成績より、脳卒中と虚血性心疾患（ischemic heart disease；IHD）の発症率を比較しました（**図6**）。時代が進むにつれて高齢者が増加するために、統計学的に年齢調整しています。つまり、年齢構成が同じであるように処理して比較しています。久山町研究におけるIHDは心筋梗塞の発症、または1時間以内に心臓突然死が含まれています。

1960年代から1970年代にかけて、男女ともに脳卒中の発症率が激減しています。しかしその後、発症率の低下が鈍化し、最近ではほとんど減少しなくなりました。一方、同じ動脈硬化性疾患であるIHDの発症率はこの間ほとんど変化はありませんでした。つまり部位により動脈硬化性疾患のパターンが異なるといえます。

2）慢性腎臓病

近年、慢性腎臓病（chronic kidney disease；CKD）が問題になっていますが、その頻度を1974、1988、2002年の健診のデータより算出し比較してみました（**図7**）。CKDは蛋白尿があるか、または推定糸球体濾過量（estimate glomerular filtration rate；eGFR）が60を切った場合と定義しています。全CKDの頻度をみると、男性の場合は1970年代から2000年代にかけて増加していますが、女性では明らかな時代的変化はありませんでした。しかし、eGFRが60未満の中等度以上、つまりステージ3以上のCKDの頻度は、男性で3倍、女性で2倍に増加しています。まさにCKDが急増しているわけです。

以上より、1960年代から2000年代にかけて、当初低下傾向にあった脳卒中発症率は現在ではほとんど低下しなくなりました。IHD発症率には時代的変化はなく、CKDの頻度に至っては2～3倍に増加しています。つまり、日本人の動脈硬化性疾患はほとんど改善されていないことが示唆されます。

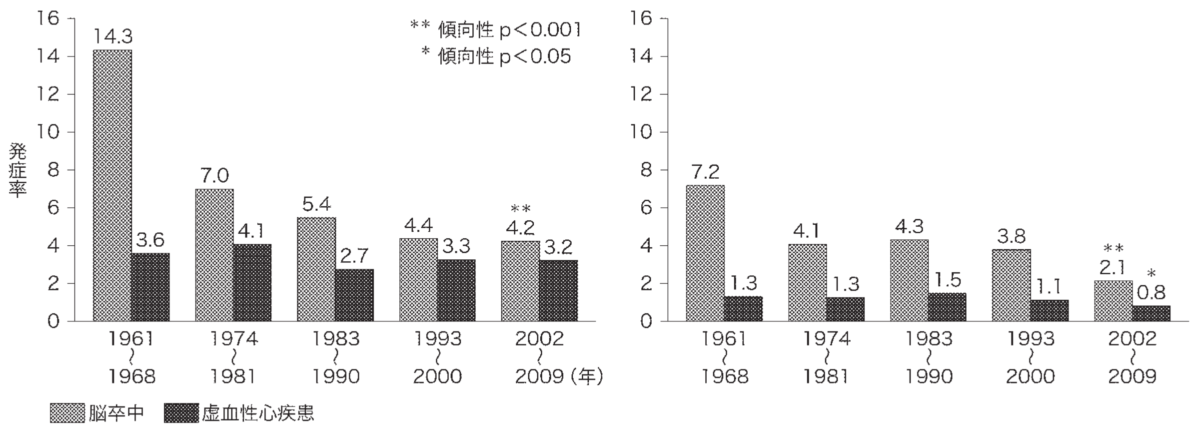


図6　脳卒中および虚血性心疾患発症率の時代的変化（久山町5集団、追跡各7年、年齢調整）

心血管病危険因子の変遷と現状

その要因を明らかにするために、動脈硬化の危険因子の時代的変化を検討しました。

1）高血圧

動脈硬化の最大の危険因子である高血圧の頻度を、1960～2000年代の集団で比較しました（**図8**）。高血圧は収縮期血圧140 mmHg以上、または拡張期血圧90 mmHg以上、または降圧薬服用で定義しています。他のデータと同様に年齢調整を行っています。高血圧頻度は男女とも1960年代から1980年代にかけて増加したのちに減少傾向にありますが、大きな変化ではありませんでした。つまり、この50年間に日本人の高血圧頻度はほとんど変わっていないのが実情といえます。

しかし、降圧薬服用者の割合は着実に増加しています。その結果、高血圧者の血圧値の平均値をみると、男性では1961年の162/91 mmHgから2002年の148/89 mmHgまで、女性ではそれぞれ163/88 mmHgから149/86 mmHgまで有意に低下しました。つまり、高血圧頻度にほとんど時代的変化はありませんでしたが、高血圧治療の普及により、高血圧者の血圧レベルが低下してきたことがうかがえます。これが脳卒中発症率の減少に大きく寄与したと考えられます。

2）代謝性疾患

前述のように、血圧レベルは低下しているのに、IHD発症率に変化はなく、CKDに至っては2～3

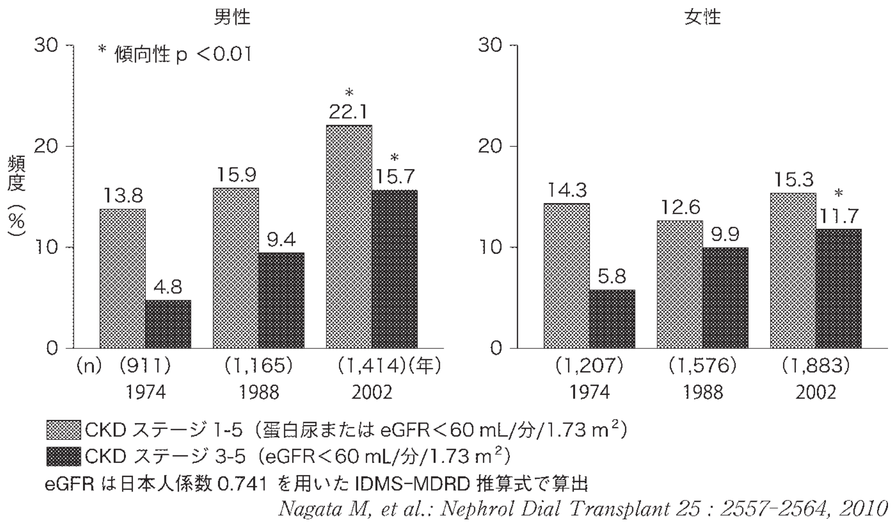


図7　慢性腎臓病（CKD）の頻度の時代的推移（久山町3集団の断面調査、40歳以上、年齢調整）

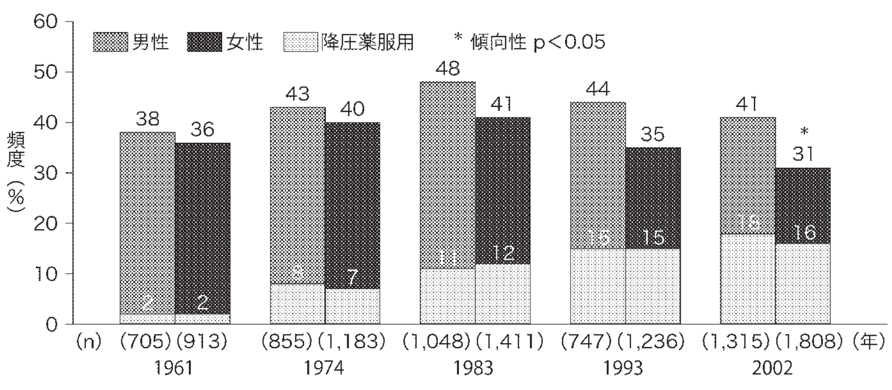
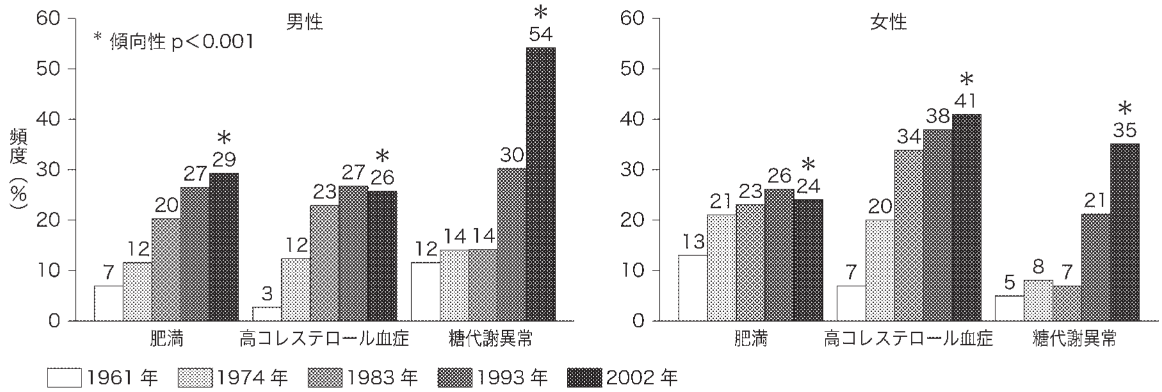


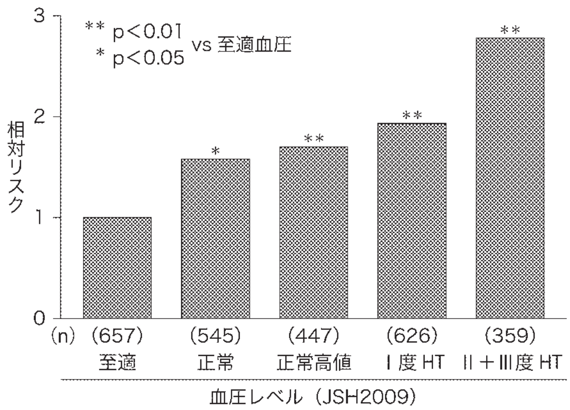
図8　高血圧の頻度の時代的推移（久山町5集団の断面調査、40歳以上、年齢調整）



肥満：BMI≧25.0 kg/m² 高コレステロール血症：血清コレステロール≧220 mg/dL

図 9 代謝性疾患の頻度の時代的推移（久山町 5 集団の断面調査、40 歳以上、年齢調整）

倍に増加しています。その大きな原因として代謝性疾患の増加があげられます（**図 9**）。男女とも、肥満、高コレステロール血症、糖代謝異常の頻度が軒並み増加しています。2002 年になると、男性では肥満は 29％（3 人に 1 人）、高コレステロール血症は 26％（4 人に 1 人程度）、糖尿病とその予備軍を合わせた糖代謝異常は 54％（2 人に 1 人）となりました。女性も同様です。まさに現代では代謝性疾患がまん延しているといえます。これが高血圧治療の普及による予防効果を相殺して、結果として動脈硬化性疾患が減少しなくなった要因と考えられます。それはまた CKD 増加の大きな原因になっていることが示唆されます。



調整因子：年齢、性、BMI、血清総コレステロール、血清 HDL コレステロール、糖尿病、慢性腎臓病、心電図異常、喫煙、飲酒、運動

Fukuhara M, et al.: J Hypertens 30 : 893-900, 2012

図 10 血圧レベル別にみた心血管病発症の相対リスク（久山町第三集団 2,634 名、40 歳以上、1988-2007 年、多変量調整）

心血管病とその危険因子の関係

1）高血圧

そこで、コホート研究の手法で心血管病の危険因子について検討しました。**図 10** は 1988 年の第三集団の追跡調査の成績です。この集団を血圧レベル別に分け、その後 19 年間の心血管病（脳卒中または IHD）発症の相対リスクを、多変量解析で他の危険因子の影響を調整して求めました。その結果、血圧レベルの上昇につれて、心血管病の発症リスクは高くなり、すでに至適血圧（<120/80 mmHg）と正常血圧レベル（120-129/80-84 mmHg）の間で有意差が認められました。つまり血圧レベルはかなり低く保たなければ、心血管病のリスクは消滅しないことが示唆されます。現在、高血圧は 140/90 mmHg 以上と定義されていますが、将来そのレベルはさらに低く設定される可能性があります。

2）肥満

近年増加傾向にある肥満のレベルと心血管病の発症リスクとの関係を多変量解析で検討しました（**図 11**）。第三集団を BMI レベルで 4 等分して、その後 14 年間の追跡調査における脳梗塞と IHD 発症の相対リスクを検討したものです。一番上の群は BMI 24.9 kg/m² 以上で、ちょうど肥満のレベルです。BMI レベルの上昇とともに、脳梗塞および IHD の発症リスクは高くなり、BMI が最も低いレベルと肥満のレベルの間に有意差が認められまし

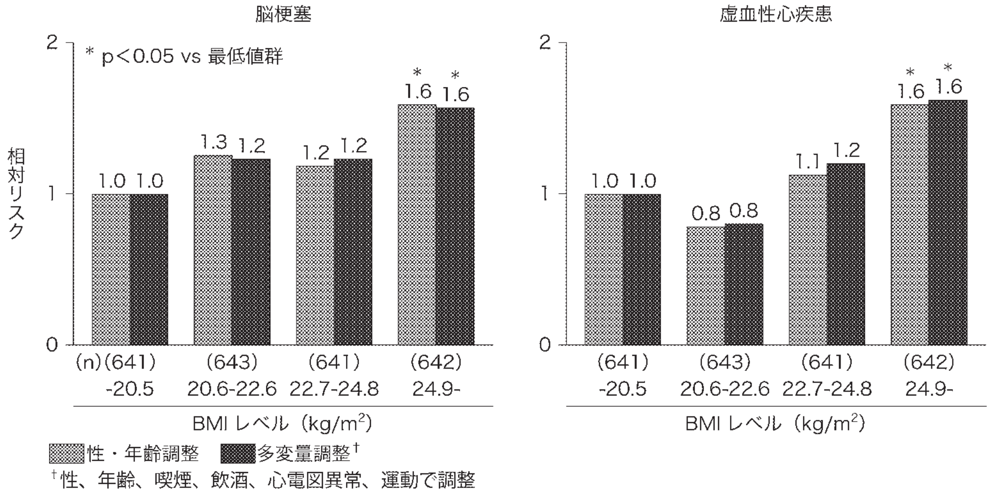
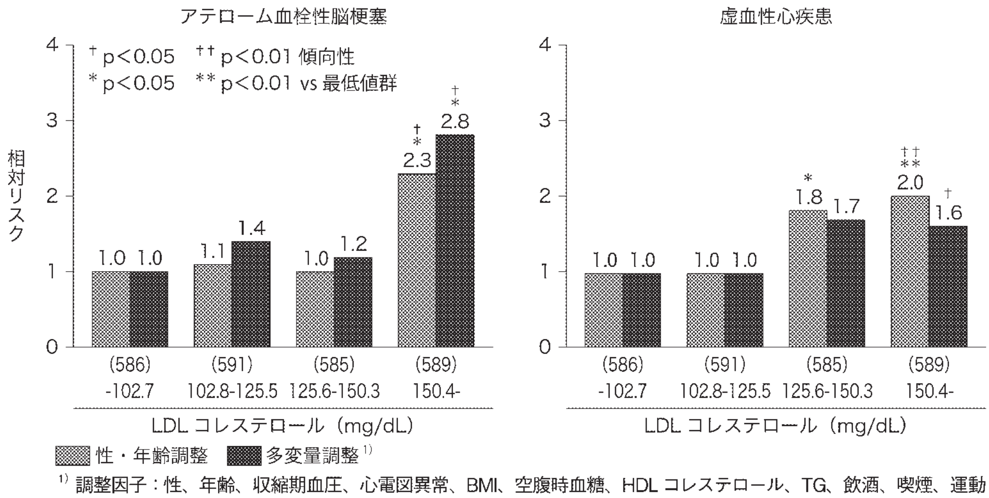


図 11　BMI レベル別にみた心血管病発症の相対リスク（久山町第三集団 2,567 名、40 歳以上、1988-2002 年、多変量調整）



Imamura T, et al.: Stroke 40 : 382-388, 2009

図 12　LDL コレステロールレベル別にみた心血管病発症の相対リスク（久山町住民 2,351 名、40 歳以上、1983-2002 年）

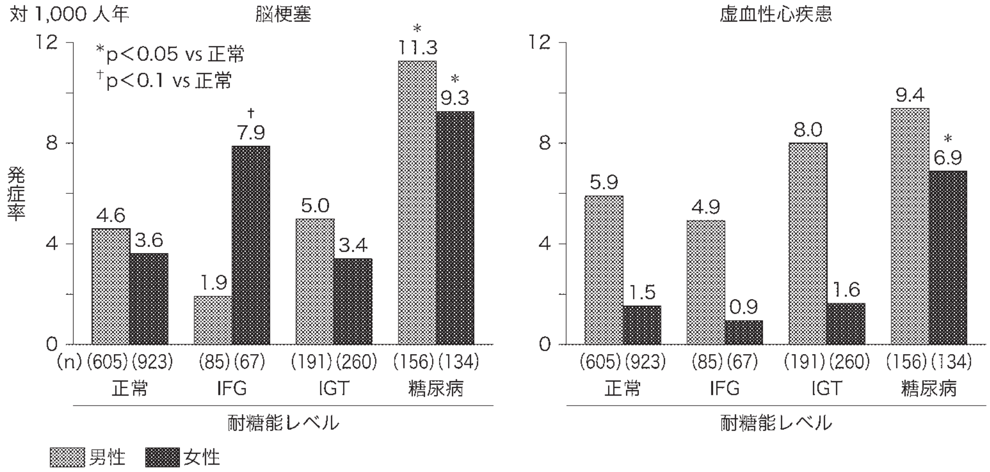
た。つまり、肥満者は脳梗塞や IHD のリスクが高いということです。以前は痩せた高血圧の方が脳卒中を起こしていましたが、現在は太った方が動脈硬化性疾患を引き起こす時代になりました。

3）高コレステロール血症

図 12 は、同様に LDL コレステロールレベルと心血管病発症の関係をみたものです。脳梗塞のなかでも粥状動脈硬化によって惹起されるアテローム血栓性脳梗塞の発症リスクは、LDL コレステロールレベルが 150 mg/dL を超えたあたりから有意に上昇しました。IHD に至っては、120 mg/dL 台でそのリスクが有意に高くなりました。つまり、日本人のコレステロールレベルの上昇に伴い、心血管病の重要な危険因子になっていることが明らかです。

4）糖尿病

図 13 は、糖尿病と心血管病発症率の関係を検討したものです。久山町研究では、第三集団のうち、40 ～ 79 歳の全員に 75g 経口糖負荷試験を行い、耐糖能レベルを正確に判定しています。この集団の追跡調査では、糖尿病群において脳梗塞発症率が男女とも正常群に比べ有意に高く、IHD も同様の傾向がありました。ただし、男性の場合は、非糖尿病



Doi Y, et al.: Stroke 41 : 203-209, 2010

図 13　耐糖能レベル別（WHO 分類）にみた心血管病発症率（久山町第三集団 2,421 名、40-79 歳、1988-2002 年、年齢調整）

群の IHD 発症率が高いために糖尿病群で有意差が得られませんでした。これは喫煙の影響と考えられます。女性に比べ男性は喫煙率が高く、非糖尿病群の IHD 発症率を上昇させていると推察されます。女性は男性よりも喫煙率が低いため、IHD の発症率も低いのですが、いったん糖尿病を発症すると、IHD のリスクが男性と変わらなくなるともいえます。多変量解析で他の危険因子を調整しても、この関係に変わりはありませんでした。

5）メタボリックシンドローム

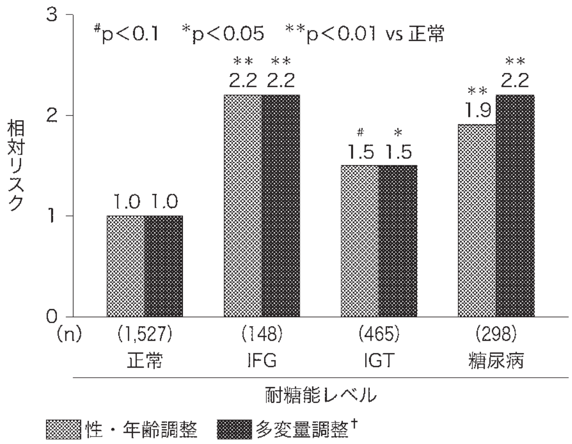
現在メタボリックシンドロームが大きな問題になっています。久山町研究では、第三集団においてすでに腹囲を測定していましたので、この集団の追跡調査でメタボリックシンドロームと心血管病の関係を検討することができます。その成績では、メタボリックシンドロームは脳梗塞および IHD 発症の有意な危険因子でした。メタボリックシンドロームもまた心血管病の重要な危険因子であることが明らかです。そしてメタボリックシンドロームがあると、CKD の発症リスクも高くなり、メタボリックシンドロームのない者と比較し、CKD の発症リスクが約 2 倍高くなりました。代謝性疾患の増加が、現在わが国で CKD 患者を増加させている大きな要因になっていることがわかります。

以上より、心血管病を予防するうえで、高血圧を厳格に管理するとともに、まん延している肥満、脂質異常症、糖代謝異常、メタボリックシンドロームなどの代謝性疾患をしっかり予防・管理しなければいけない時代になったと考えられます。

生活習慣病の新たな課題

1）糖尿病と悪性腫瘍の関係

今後の課題を述べます。**図 14** は第三集団で糖負荷試験を受けた集団の追跡成績です。糖尿病、予備



†性、年齢、悪性腫瘍の家族歴、BMI、総コレステロール、喫煙、飲酒、身体活動度

図 14　耐糖能レベル別（WHO 分類）にみた悪性腫瘍死の相対リスク（久山町第三集団 2,438 名、40-79 歳、1988-2002 年）

準である空腹時血糖値が少し高い空腹時高血糖障害（impaired fasting glucose；IFG）、2時間値が少し高い耐糖能異常（impaired glucose tolerance；IGT）のレベルで、悪性腫瘍死のリスクが有意に高いことが明らかとなりました。また空腹時血糖値レベルと胃癌発症のリスクの関係をみても、その関係ははっきりと直線関係にあります。糖尿病のみならず糖尿病に至らない軽度の糖代謝異常が、現在では癌の危険因子となっています。つまり血糖をいかに管理するかが癌の予防のカギとなったわけです。

2）増加の一途をたどる認知症高齢者

超高齢社会を迎えたわが国では、高齢者の認知症が大きな問題になっています。**図15**は、厚生労働省が発表したわが国の認知症患者の推定数です。2002年の介護保険のデータより、自立度Ⅱ度以上の認知症高齢者の頻度を求め、それに高齢者人口をかけ合わせてその数を求めています。この推計によれば、2010年に約210万人の認知症の高齢者がいたと推定されますが、今後高齢者人口が増加し続けますので、30年後にはその数は倍近くになると予測されます。

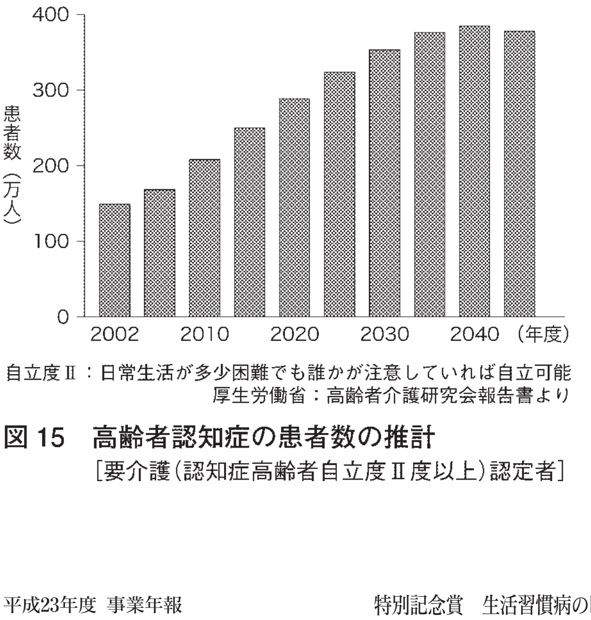
地域住民における認知症の実態を明らかにするために、久山町研究では1985年より認知症の疫学調査を行っています。これまでに、65歳以上の高齢者を対象に4回スクリーニング調査を行い、四つの集団を設けて追跡しています。いずれの集団も受診率が90％を超えて、悉皆調査といえます。わが国で本格的な認知症のコホート研究を行っているのは久山町研究だけです。1985年の受診者は887名であったのに対し、2005年にはその倍の1,566名になっています（**図16**）。これは高齢者人口が増加したためです。

3）全認知症の有病率

図17の右は四つの集団において全認知症の有病率を比較したものです。1985年の6.7％から2005年の12.5％まで、その有病率は有意に増加しました。現在では高齢者の8人に1人が認知症を有することを意味します。これを病型別に分けたのが**図17**の左です。ここでは、スクリーニングを行った際に典型的な脳血管性認知症およびアルツハイマー病、それ以外はすべてその他の認知症に分類したデータを用いています。脳血管性認知症は1980年代から1990年代後半にかけて減少傾向にあったものの、2000年代に入り上昇に転じています。アルツハイマー病に至っては、この間4倍程度増加しています。したがって、わが国では2000年代に入り、認知症が増加している可能性があります。年齢調整を行い、人口の高齢化の影響を除いても、この関係に変わりはありませんでした。詳細に病型を調べると、全認知症の85％程度を脳血管性認知症とアルツハイマー病が占めますが、この二大病型の増加が全認知症を増加させていることが明らかとなりました。

4）厚生労働省推計値との比較

図18は、久山町における認知症頻度のデータを日本全国に当てはめたものです。その結果、2005



自立度Ⅱ：日常生活が多少困難でも誰かが注意していれば自立可能
厚生労働省：高齢者介護研究会報告書より

図15　高齢者認知症の患者数の推計
［要介護（認知症高齢者自立度Ⅱ度以上）認定者］

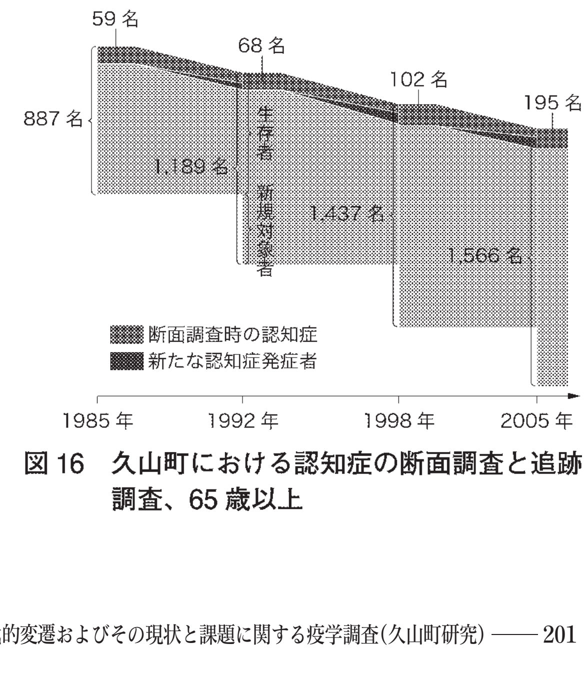
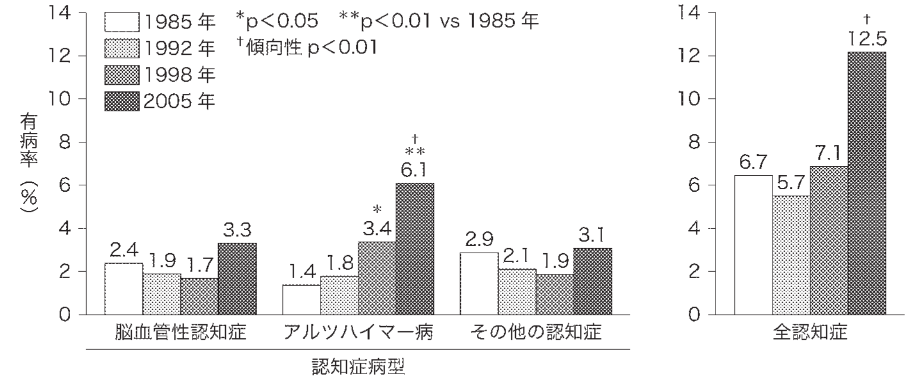
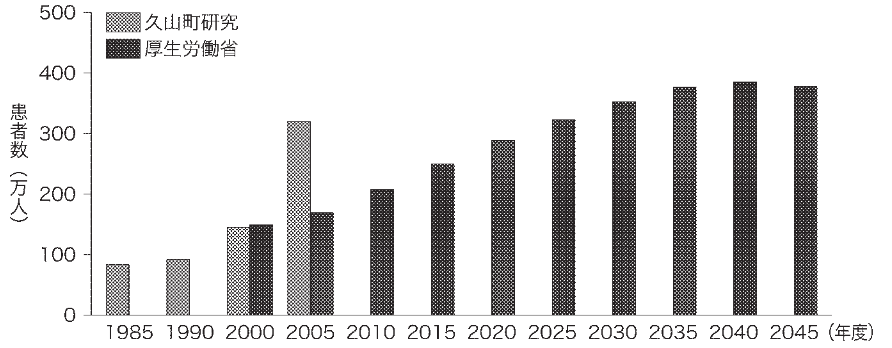


図16　久山町における認知症の断面調査と追跡調査、65歳以上



Sekita A, et al.: Acta Psychiatr Scand 122 : 319-325, 2010

図 17　認知症の病型別有病率の経年変化（久山町男女、65 歳以上）



自立度Ⅱ：日常生活が多少困難でも誰かが注意していれば自立可能
厚生労働省：高齢者介護研究会報告書より

図 18　高齢者認知症の患者数の推計（要介護（認知症高齢者自立度Ⅱ度以上）認定者）

年の段階で、すでに認知症の患者は 300 万人を超えています。厚生労働省の推計値を超えて、現在その数が増加していることがわかります。2010 年には 400 万人を超えている可能性があります。現在、厚生労働省はこれを大きな問題にしており、他の地域でも認知症の有病率を調査していますが、その有病率は軒並み 10%を超えており、現在認知症患者が 400 万人を超えているのはほぼ間違いないと考えられます。有病率の上昇が止まったと仮定したうえで 30 年後を予想しますと、その数は 800 万人を超えると試算できます。有病率が上昇すると 1,000 万人以上になるかもしれません。超高齢社会の 30 年後に 1,000 万人の認知症患者を抱えたときには、おそらく日本は破綻するのではないでしょうか。これは切実な問題です。

それでは、なぜ認知症が増加したのでしょうか。1988 年の糖負荷試験を受けた久山町の 60 歳以上の集団を追跡した調査では、糖尿病および IGT が、アルツハイマー病と脳血管性認知症の発症リスクを有意に上昇させることが明らかとなりました。つまり、わが国で糖代謝異常が急増していることが、高齢者の認知症を増加させている大きな原因であると考えられます。

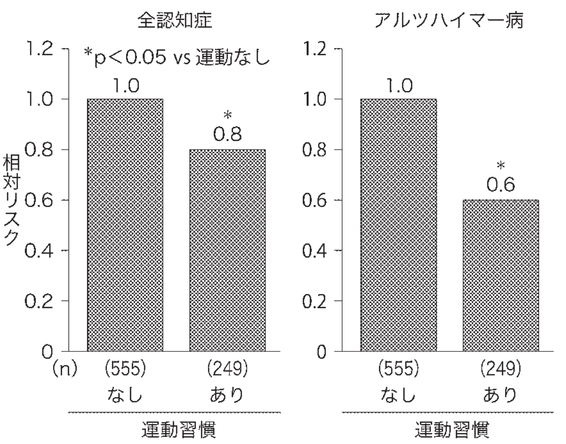
5）認知症予防の可能性は運動習慣に

この認知症の予防が超高齢社会を迎えた日本で極めて重要な問題であるといえます。その予防対策をどのようにすればよいのでしょうか。久山町研究では現在認知症の危険因子とともに防御因子の検討も行っています。そのなかで注目すべきは運動です。久山町の高齢者を週 3 日以上、散歩またはそれ以上の運動する者とそうではない者に分け、その後の認知症発症との関係をみると、運動習慣がある者は全認知症の発症リスクが 20%、アルツハイマー病に至っては 40%低下することが明らかとなりました（**図**

19)。これは、運動には全認知症、特にアルツハイマー病を予防する効果があることを示しています。

6）認知症を予防する食生活

また、現在私たちが注目していることは、食生活と認知症の関係です。これは現在、論文化している新しいデータですが、食事のパターンはさまざまあるなかで、大豆製品や緑黄色野菜、牛乳、そして魚や卵を多く摂るような食生活を送っている人に認知症、特にアルツハイマー病の発症リスクが低いことがわかりました（図20）。そして摂取量を減らすとよい食品に、米や酒があげられました。これはお米を食べると認知症を発症するのではなく、総カロリーのなかで米の摂取量を減らして、その代わりに増やすとよい食品でエネルギーを摂る食生活のほうが認知症の発症リスクが低いことを意味しています。現在のところ認知症の特効薬はありませんが、このように生活習慣を改善することにより、認知症を予防することができる可能性があります。



調整因子：性、年齢、教育、高血圧、BMI、血清総コレステロール、糖尿病、労働時の作業習慣、喫煙、飲酒

図19　運動習慣の有無別にみた認知症発症の相対リスク（久山町男女804名、65歳以上、1988-2005年、多変量調整）

さまざまなテーマに着手し発展を続ける久山町研究

当初、久山町研究は脳卒中の実態調査として始まりましたが、現在ではこの研究と町が主体で行っている健診事業が両輪となり、学術研究および町づくりが推進されています（図21）。私たち大学側は町そして開業医の先生方と協力して行う久山方式の共同作業で、健診や住民相談、医療相談、追跡調査を遂行します。住民が不幸にして亡くなれば、剖検もさせていただいています。そしてその情報を学術研

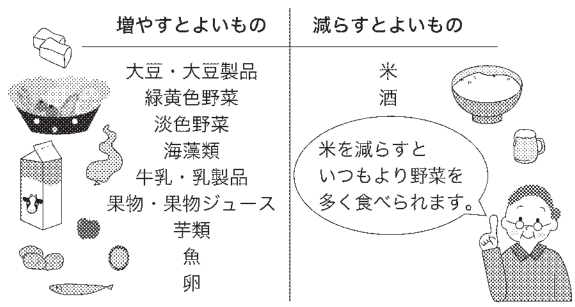


図20　認知症予防のための食事

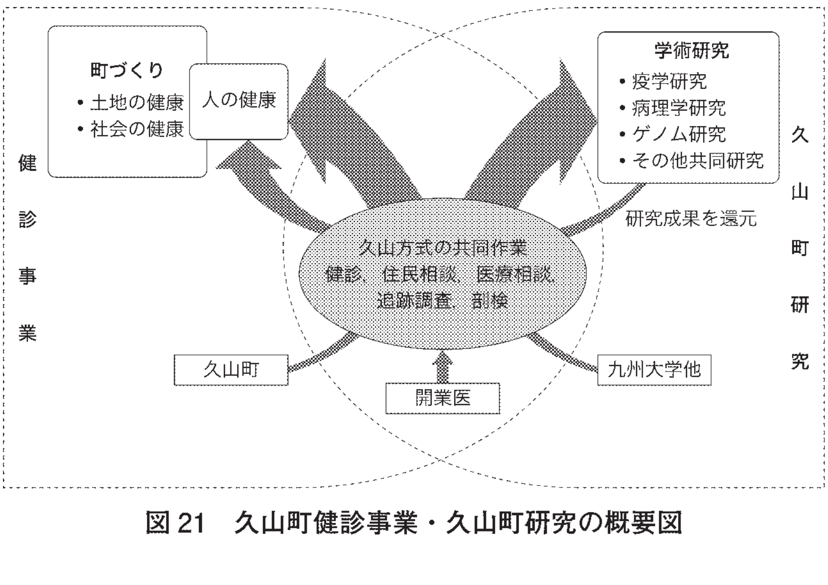


図21　久山町健診事業・久山町研究の概要図

究に活用しています。また久山町は、共同作業を通じて住民の健康管理を行うとともに、健康を基軸に置いた町づくりを行っています。私たちは、学術的成果を久山方式の共同作業を通じて住民の健康管理に役立てています。

現在久山町研究は脳卒中以外にも、さまざまなテーマの研究を行っており、最近ではゲノム研究にも着手しています（**表 1**）。九州大学の第二内科と病理学教室でスタートした久山町研究は、現在多くの臨床および基礎の分野の先生方に参加していただいています（**図 22**）。また九州大学病院およびその関連病院との共同研究とともに、医学研究院以外の研究者、他大学や企業の方々との共同研究を推進し発展しています。

これまで 100 名以上の研究者が久山町研究に参加してまいりました（**表 2**）。全研究者を代表して、本日の賞の関係各位の皆様、そして本日ご列席の皆様に心から感謝申し上げます。

表 1　久山町研究のテーマ

脳卒中	悪性腫瘍（胃癌、etc）
虚血性心疾患	老年期認知症
動脈硬化（病理学）	腎疾患（CKD）
肝疾患	眼科疾患
歯科疾患	高血圧
糖尿病	脂質代謝異常
肥　満	メタボリックシンドローム
炎　症	喫　煙
食事性因子	飲　酒
運動	ゲノム

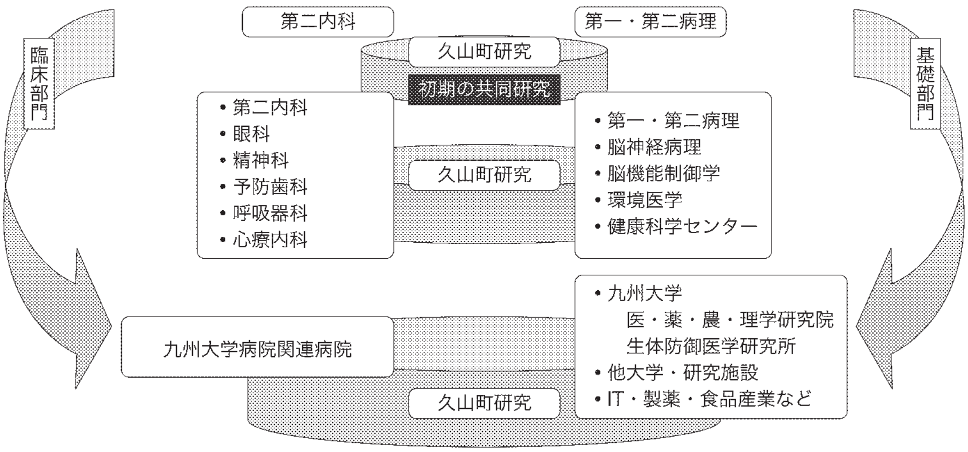


図 22　現在の共同研究（学際研究）

表 2　久山町研究の研究者

勝木　司馬之助	酒井　正	新川　淳	浅野　光一	伊豆丸　堅祐	小田　義直
尾前　照雄	上田　一雄	岩本　廣満	前淵　大輔	吉田　大悟	岩城　徹
藤島　正敏	喜久村　徳清	中山　敬三	尾石　義謙	小澤　未央	城田　知子
飯田　三雄	岡田　光男	大森　将	川村　良一	岸本　裕歩	内田　和宏
北園　孝成	劉　会中	吉武　毅人	米本　孝二	秦　明子	石橋　達朗
高野　朔太郎	志方　建	久保　充明	宮崎　正史	柴田　舞欧	神庭　重信
廣田　安夫	藤井　一朗	篠原　規恭	福原　正代	安田　美穂	山下　喜久
赤染　種彦	蓮尾　裕	下野　淳哉	土井　康文	野田　佳宏	嶋崎　義浩
竹下　司恭	梁井　俊郎	今村　剛	二宮　利治	朝隈　朋子	熊谷　秋三
武谷　伸	屋宮　央哉	清水　治樹	池田　文恵	荒川　聡	中西　洋一
中野　昌弘	清原　裕	谷崎　弓裕	秦　淳	橋本　左和子	松元　幸一郎
三井　久三	益田　順一	山縣　元	志方　健太郎	何　幸子	須藤　信行
田中　精二	輪田　順一	近藤　英樹	永田　雅治	関田　敦子	細井　昌子
上月　武志	河野　英雄	大久保　賢	向井　直子	小原　知之	
中村　定敏	梶原　英二	有馬　久富	飯田　真大	田中　健蔵	
仲村　吉弘	加藤　功	田中　圭一	平川　洋一郎	遠城寺　宗知	
池田　壽雄	野見山　賢介	中村　秀敏	後藤　聖司	居石　克夫	
日吉　雄一	大村　隆夫	湧川　佳幸	碓井　知子	恒吉　正澄	