

# 富山スタディにおける家族歴分析法 (分担研究：統計解析・疫学に関する研究)

齋藤友博\*, 南里清一郎\*\*, 斎藤郁夫\*\*, 永野志朗\*\*

**要約：**小児を対象とする成人病予防対策において最も重要なリスク因子とされる家族歴の定量的評価法を提案した。従来の、成人病既往者の有無あるいは既往人数に比例してリスクが増えるという発想を逆転し、親族の未発症での加齢に伴いリスクが減り、家族の発症時にその年齢に応じてリスクが与えられる暫減法である。高校生622人の成人病家族歴と本人の高血圧について本法で分析したところ、ハイリスク児を選別する方法として従来の方法より優れていることが示され、広く適用が可能である。

**見出し語：**家族歴、成人病、遺伝、リスク、高血圧

## 1. 研究目的

小児期からの成人病予防研究および実践活動において、リスク要因の一つとして家族歴を評価している。その場合、多くは成人病既往者の有無、あるいは既往者人数をリスクとするものである。しかし、成人病発症率・有病率は高齢になるほど高くなるので、家族の年齢は成人病歴の交絡因子であり、家族の年齢を考慮しない評価法は疫学的観点からすると不適切と言わざるを得ない。昨年度の研究報告ではその問題点を指摘し、その解決として、新しい家族歴の定量的評価法を提案した。

今年度はその定量的評価法を改善し、リスク値が0~1に分布するよう標準化することによって

世界各地での適用とその比較、あるいは時代間での比較が簡単にできるようにした。また、当研究班の主たるフィールドである富山スタディにおける家族歴調査票を用いた場合の分析方法を提案することにした。

家系内の55歳以下での成人病発症者の数をリスク値とする、家族の年齢をある程度コントロールした半定量法も提案されている<sup>1</sup>。この半定量法と既往者の有無や人数をリスク値とする定性法、ならびに新しい定量法を用いての家族歴解析結果を比較し、ハイリスク児の選別能と小児期からの成人病予防での有用性を検討した。

---

\*国立小児病院・小児医療研究センター・環境疫学

(Environmental Epidemiology, National Children's Medical Research Center)

\*\*慶応義塾大学保健管理センター (Health Center, Keio University)

## 2. 対象と方法

### (1) 調査対象

神奈川県K男子高等学校2年生全員826人に対し、両親、祖父母、おじ、おばについて年齢、死亡年齢、および医師から指摘あるいは治療を要した高血圧、狭心症、心筋梗塞、脳卒中、糖尿病、高脂血症の有無と10歳区分発症年齢をアンケート調査にて尋ね、660人から回答を得た(回収率80%)。

生徒には健診を実施し、身長、体重、血清総コレステロール、HDLコレステロール、クレアチニン、尿酸、血圧を得た。

家族歴アンケートは学校健診の一環として担任が配布、原則として健診結果連絡前に回収した。

### (2) 家族歴評価法

各成人病別に家族の10歳区分発症年齢を変数とし、発症なしで生存の場合は現在年齢、発症なしで死亡の場合は死亡年齢を変数とした。この変数を用いた式、 $30^2/\text{変数}^2$ をリスク値とした。ただし、変数が30未満の場合は30とした。おじ、おばが若年で死亡した家系のリスク値が異常に高値となるのを避けるためである。分子の30は成人病はこの年齢以上で発症するからであり、 $30^2$ を分子に、 $\text{変数}^2$ を分母に置いたのは、計算されたリスク値が高いほどリスクが高くなるよう、さらにリスク値が0.1から1の間に分布するようにするためである。2乗を用いたのは、計算されたリスク値が30歳を1とした場合の年齢別発生率あるいは有病率の比により近づけるためである。言い換えれば、発生率・有病率は年齢の2乗により比例するからである。

おじ・おばの人数は家系により異なるので、各家系とも父方、母方別にそれぞれ2人相当に補正した。おじおばが0人では父あるいは母のリスク値の2倍を、1人では父あるいは母のリスク値を2人以上ではその人数で除してさらに2倍した。2人相当としたのは、おじおば2人の家系が最も多かったこと、遺伝的相関の等しい祖父母の人数と同じにするためである。

父、母のリスク値を2倍した上で祖父母、2人補正のおじおばのリスク値を加え、さらにそれを12で除した値を家族のリスク値とした。父、母のリスク値を2倍したのは他の家族より遺伝的相関が2倍強いためである。両親、祖父母、おじおば2人の合計10ではなく12で除したのは、家族のリスク値を0.1から1の間に分布させるためである。

各成人病個別の家族歴リスク値とともに、それらの平均を得、これを全成人病の家族歴リスク値とした。

上記の新しい定量法のほかに、比較として次の2方法による家族歴評価も行った。第一に日本で頻繁に用いられている定性法で、成人病既往のある両親祖父母の人数をリスクとする方法である。両親に既往のある時は2倍した場合、および、おじおばを加えた場合も検討した。第二に、両親、祖父母、おじおばのうち、ある年齢未満で成人病を発症した人数をリスク値とする方法である<sup>2</sup>。ここでは半定量法と呼ぶことにするが、今回の解析では高血圧、狭心症、糖尿病では50歳未満の人数、心筋梗塞、脳卒中では60歳未満の人数とした。

### 3. 結果

家族歴を回答した高校生660人のうち6人では血圧が測定されていなかったため、654人とその家族歴が高血圧の家族歴解析に用いられた。

高校生の高血圧の定義として、便宜的に収縮期あるいは拡張期圧のいずれかが、おおよそ90パーセントイル以上とした。収縮期は137mmHg以上、拡張期は75mmHg以上である。

家族歴を回答した高校生660人のうち、174人(26%)は健診結果報告後の回答であったしかし、これらのうち両親、祖父母の高血圧既往ありの割合は、高血圧高校生では正常血圧高校生よりやや低く、Recall biasが正の方向に結果をゆがめた可能性は低いといえる。

#### (1) 定量法、定性法、半定量法の結果

表1に高校生の高血圧と新しい定量法による家族歴リスクとの関係を示した。60家系で計算に必要な年齢データが欠損していたため594家系がこの分析の対象となった。リスク値は0.1988から0.5667に分布したが、表では25パーセントイル毎に4分割した。高血圧高校生群では最もリスク値が高い群では下降するが、高いリスク値になるにつれてその割合が増える傾向がある。血圧正常群ではいずれの群でも25%前後で変わらないしかし、カイ2乗検定では有意ではなかった( $p > 0.05$ )。

リスク値50パーセントイルで2分すると表2の結果が得られ、カイ2乗検定で有意な差はなかったが( $p < 0.05$ )、オッズ比は1.29であった。

定性法の結果を表3に示す。対象を両親祖父母

とし、既往ある場合はいずれも1点とした場合である。高校生高血圧有無群間での各点数群の割合はほぼ同じであった(カイ2乗で $p > 0.05$ )。

定性法で両親の既往は2点とした結果を表4に示した。また、各人1点としておじおばを含めた場合の結果を表5に示した。両親は2点とし、おじおばを含めた場合の結果は表6に示した。いずれも高校生の高血圧有無群間の割合は近く、有意な差はなかった(カイ2乗で $p > 0.05$ )。

半定量法の結果を表7に示した。各点数群の割合は高血圧有無群間でほとんど差がなかった(カイ2乗で $p > 0.05$ )。この方法で両親の点を2倍した場合でも高血圧有無群間の割合にあまり差はでない結果となった。

#### (2) 家族歴に全成人病を含めた場合

高血圧のみでなく、調査対象の全成人病を取り込んだ家族歴と高校生の高血圧との関係をみた。定量法では各成人病のリスク値の平均を家族歴リスク値とし、定性法では各成人病の点数の和、半定量法ではやはり各成人病の和を家族歴点数とした。

表8に定量法の結果を示した。高血圧群では高いリスク値でその割合が高く、有意差はなかったが、表9のように2分すると有意な差となり( $p < 0.05$ )、オッズ比は1.54であった。

表9に定性法の結果を示した。高血圧群での割合は高血圧なしの群に比べ0、1点でやや低く、2点で高く、3点でやや高く、4点で低くなっている。1点以下と2点以上に2分しても選別されるハイリスク者は少なく、利用価値は高くない。また、この場合、有意差はない( $p > 0.05$ )。

表11に半定量法の結果を示した。高血圧群で1点以下の割合が低くなっているものの、ここで2分割しても有意差はなかった( $p>0.05$ )。

#### 4. 富山スタディにおける家族歴評価法

小児を対象としたハイリスク児選別のための家族歴評価法として、従来の定性法、半定量法ではあまり役に立たないことが明かとなった。従って本研究で示した定量法か、全く別の方法による評価を考えなければならない。富山スタディの家族歴調査票では成人病既往の有無のみで、10歳区分発症年齢は尋ねていない。また、家族歴におじおばが含まれていない。従って本研究での定量法はそのままでは適用できない。

しかし、富山スタディでは平成元年生まれの小児を追跡することになっている。両親、祖父母がまだ若い時点から3、4年毎に家族歴をとれば、既往の有無と現在年齢から10歳区分発症年齢は得られる。また、対象小児が小さい時点ではおじおばも若くはまだ成人病発症年代に達していない場合も多いし、少産化でおじおばは少なく年齢も近いであろうから、この時点ではおじおばから得られる情報量は小さい。中学、高校の時点でおじおばを加えた家族歴調査を行えば十分であろう。

以上の対処をすれば、定量法での高齢の祖父母の評価がやや不十分となるが、従来の定性法、半定量法よりはるかに勝る評価が可能となる。

#### 5. 考察

成人病の家族歴評価において、家族の年齢が交絡因子であることに異存を唱える人はいないと思うが、年齢をコントロールした家族歴評価は日本

では皆無であったと言ってよい。アメリカではこの点に注意が向けられ、本報告で比較として用いた半定量法が広く採用されるようである<sup>1</sup>。より精密な方法も提案されているが<sup>2</sup>、煩雑なためあまり利用されていない。

しかし、いずれの方法もその疾病を有する親族があればリスクが加算される方法であり、原理としてリスク減算法である本定量法のようなアプローチは初めてである。

結果でみたように、本定量法はハイリスク小児の選別という点で定性、半定量法に勝っていた。交絡因子である家族の年齢を全く考慮しない定性法ではハイリスク児の選別がほとんどできないことが、アメリカでの虚血性心疾患の家族歴研究でも指摘されている<sup>2</sup>。その研究では半定量法を推奨しているが、家族が若い家系ではハイリスク児の選別能はよくない。しかし、何よりもその研究でのリスク算出は家族歴と高校生の成人病因子の有無、たとえば本報告での高血圧、との関連に基づいたものではなく、未発症の家族のその後の成人病発生率から算出したものである。従って、小児対象での適用と信頼性には問題が残る。

本結果での弱点は90パーセント以上の高血圧高校生が成人後必ずしも高血圧を発症するとは限らない点である。K高校は同窓会組織を通じて数10年後の追跡が可能なので対象としたが、厳密には彼らを数10年後追跡した後でなければ本方法の正当性は保証されない。

しかし、思春期以降では血圧のトラッキングもよくなるし、特に高い血圧群でのトラッキングは悪くない。また、この欠点を補うべく、本研究での対象家系の両親の高血圧とその両親である祖父

母の高血圧家族歴を用い、両親が17歳の時点での家族歴に補正をして定性、半定量、定量法によって解析した。この結果では定性、半定量法では全く家族歴から高血圧の両親を選別できなかったが、本定量法では結果の表1と同様な傾向と選別能を示した。

本定量法は小児期からの成人病予防で用いる場合、別の利点もある。小児期に確立された生活習慣が思春期以降も持続しそれが成人病発症を促進するという考えを支持する証拠が増えつつあるが、この考えゆえに小児期からの成人病予防がその意義を有する。一部の成人病を除き健診などの結果から将来の成人病発症を高い確率で予測することは現時点では難しいこと、小児期にハイリスクであったものが必ずしも成人病を発症しないこと、小児期にリスク要因がなかった人から多くの成人病発症者がでてきていることなどから、ハイリスク児を見つけその児への健康教育、保健指導、医療介入を行う戦略では将来の成人病発生率の大幅な減少は望めない。従って、予防対策はすべての小児を対象にスタートする必要がある。

この点からすれば、リスク減算法ともいえる本定量法は最適である。本方法では家族が若く未発症でも最初は高いリスクからスタートするので、家族歴からいえば小児期では全員が予防対策の対象になり、成長するに従い家族も加齢により成人病を発症すればその時点からリスクの減少にブレーキがかかり、保健指導を続けるとともに必要あれば医療介入をする。加齢によっても家族が発症しなければ保健指導が緩やかになるが、その頃までにできあがった生活習慣は維持されようし、できるだけ維持するよう指導すればよい。

一方、従来の加算法ではこの点で大きな欠陥を持っている。すなわち、小児期には家族が若く成人病既往者は少ないのでリスクは低いとされ、ハイリスク児への保健指導に重きが置かれる予防対策ではその対象からは遠い位置にあるが、中、高校生となる頃に両親が、あるいは祖父母、おじおばが成人病を発症すると、その時点から急にハイリスク者となってしまふ。リスクが低いとされ保健指導があまりされていなかった人が、できあがった生活習慣をこの時点から変容させるのはより困難であろうし、その効果もより弱いものとなる。

本定量法は成人病の年齢別発生率などの地域、国別などの特有なデータを必要としないので、日本のみならず世界中で共通の方法として用いることが可能であり、地域差、時代間の比較にも利用できる利点をもつ。本報告では富山スタディでの成人病家族歴解析法として提案したが、多因子遺伝が想定される他の疾患への適用を含め、広く利用されることを望むものである。

## 6. 文献

- 1) NCEP Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. National Cholesterol Education Program (NCEP): Highlights of the report of the expert panel on blood cholesterol levels in children and adolescents. *Pediatrics* 89:495-501, 1992.
- 2) Hunt SC, Williams RR, Barlow GK. A comparison of positive family history definitions for defining risk of future disease. *J Chron Dis* 39:809-821, 1986.

## Abstract

A quantitative method of evaluating family history in the prevention of adulthood vascular diseases from childhood

Tomohiro Saito, Seiichiro Nanri, Ikuo Saito, Shiro Nagano

In the prevention of atherosclerotic diseases from childhood proper evaluation of family history, a major risk factor, is important in finding children at risk. We proposed a simple but efficient method useful for that purpose and compared the efficiency with that of prevalent methods. The new quantitative method employs the inverse of squared age, by decade, at onset multiplied by the square of 30, and if the disease is absent, age at onset is replaced by present age or age at death. Analyses of 622 high school students and their family histories yielded a stronger association than prevalent methods between students' hypertension and divided risk groups from the family history analyses. Because of its simplicity and the nature of decreasing risk from 100% as family members get older without developing the diseases in question, this method is useful and promising if used world-wide in the prevention of atherosclerotic diseases from childhood.

表1. 定量法 家族歴4分割

		家族歴負荷 (%ile)				
		0-25	25-50	50-75	75-100	計
高	なし	130	123	116	124	493
血	(%)	26.4	25.0	23.5	25.2	
圧	あり	18	26	32	25	101
	(%)	17.8	25.7	31.7	24.8	

表2. 定量法 家族歴2分割

		家族歴負荷 (%ile)		
		0-50	50-100	計
高	なし	253	240	493
血	(%)	51.3	48.7	
圧	あり	44	57	101
	(%)	43.6	56.4	

表3. 定性：両親祖父母1点

		点数					
		0	1	2	3	4=<	計
高	なし	180	176	126	50	12	544
血	(%)	33.1	32.4	23.2	9.2	2.2	
圧	あり	35	37	28	8	2	110
	(%)	31.8	33.6	25.5	7.3	1.8	

表4. 定性：両親2点祖父母1点

		点数					
		0	1	2	3	4=<	計
高	なし	180	158	114	58	34	544
血	(%)	33.1	29.0	21.0	10.7	6.3	
圧	あり	35	34	20	14	7	110
	(%)	31.8	30.9	18.2	12.7	6.4	

表5. 定性：両親祖父母おじおば1点

		点数					
		0	1	2	3	4=<	計
高	なし	169	156	120	58	41	544
血	(%)	31.1	28.7	22.1	10.7	7.5	
圧	あり	34	30	27	13	6	110
	(%)	30.9	27.3	24.6	11.8	5.5	

表6. 定性：両親2点祖父母おじおば1点

		点数					
		0	1	2	3	4=<	計
高	なし	169	145	105	63	62	544
血	(%)	31.1	26.7	19.3	11.6	11.4	
圧	あり	34	27	23	14	12	110
	(%)	30.9	24.6	20.9	12.7	10.9	

表7. 半定量

	点数					計
	0	1	2	3	4=<	
高なし	212	175	92	36	29	544
血 (%)	39.0	32.2	16.9	6.6	5.3	
圧あり	42	37	19	8	4	110
(%)	38.2	33.6	17.3	7.3	3.6	

表8. 全疾患家族歴：定量

	家族歴負荷 (%ile)				計
	0-25	25-50	50-75	75-100	
高なし	130	137	125	125	517
血 (%)	25.2	26.5	24.2	24.2	
圧あり	25	18	31	31	105
(%)	23.8	17.1	29.5	29.5	

表9. 定量法 家族歴2分割

	家族歴負荷 (%ile)		
	0-50	50-100	計
高なし	267	250	517
血 (%)	51.6	48.4	
圧あり	43	62	105
(%)	41.0	59.0	

表10. 全疾患家族歴：定性 両親祖父母1点

	点数						計
	0	1	2	3	4	5=<	
高なし	76	109	98	102	80	79	544
血 (%)	14.0	20.0	18.0	18.8	14.7	14.5	
圧あり	11	16	32	25	9	17	110
(%)	10.0	14.6	29.1	22.7	8.2	15.5	

表11. 全疾患家族歴：半定量

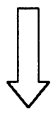
	点数						計
	0	1	2	3	4	5=<	
高なし	103	125	89	87	53	87	544
血 (%)	18.9	23.0	16.4	16.0	9.7	16.0	
圧あり	18	18	27	22	10	15	110
(%)	16.4	16.4	24.6	20.0	9.1	13.6	





## 検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



要約:小児を対象とする成人病予防対策において最も重要なリスク因子とされる家族歴の定量的評価法を提案した。従来の、成人病既往者の有無あるいは既往人数に比例してリスクが増えるという発想を逆転し、親族の未発症での加齢に伴いリスクが減り、家族の発症時にその年齢に応じてリスクが与えられる暫減法である。高校生 622 人の成人病家族歴と本人の高血圧について本法で分析したところ、ハイリスク児を選別する方法として従来の方法より優れていることが示され、広く適用が可能である。