



# PAF (集団寄与危険割合) を用いた日本の疫学研究

今野 弘規

近畿大学医学部 公衆衛生学教室

Japanese epidemiological studies using PAF (Population attributable fraction)

Hironori Imano

Department of Public Health, Kindai University Faculty of Medicine

## 抄 録

PAF (population attributable fraction, 集団寄与危険割合) は, 集団における疾患に対する危険因子の影響力の大きさを測る指標であり, 公衆衛生的見地から非常に重要な指標である. しかしながら, 多くの疫学研究で示されているのは個人のリスクの指標である相対危険度のみで, PAFまで併せて示しているものは少ない. 本稿では, 著者自身が関わった PAF を用いた疫学研究論文を中心に, それぞれの概要について解説する.

**Key words :** PAF (population attributable fraction), 集団寄与危険割合, 相対危険度, コホート研究, 危険因子

### 1. はじめに

Population attributable fraction (PAF; 集団寄与危険割合, 集団寄与危険度割合, 人口寄与危険度割合) は, Fletcher R らによる臨床疫学の著書<sup>1</sup>において,  $PAF = AR \times P / I_r$  ( $AR$ : 寄与危険度すなわち暴露群の発生率  $I_e$  - 非暴露群の発生率  $I_0$ ,  $P$ : 危険因子への暴露率,  $I_r$ : 人口集団における全発生率) の式と共に, PAF は, 「影響が強くても稀な危険因子より, 比較的弱くても地域に広く認める危険因子のほうが, 疾患と関連づけられる」ことを意味する指標であるとしている. そこで拡張期血圧と死亡との関連を例に解説したうえで, 「逆説的であるが, 医師は重度の高血圧症より, 軽度の高血圧症を効率よく治療したほうが, より多くの人命を救うことになる. 臨床での直観に反したこのような事実を予防逆説と呼ぶ」と述べ, さらに, 「個人のリスクの調査に比べ, 人口集団におけるリスクの測定に関する記載を臨床的な医学文献上でみることは少ない」ことを指摘している. 確かに, Pubmed で "population attributable" で検索すると (attributable の後の語は様々

なので), ヒットする文献は限られており, しかもその大半は2000年以降に公表されたものであることから, 近年になってから PAF を用いた医学論文が始めていることが分かる. そして最近では疫学のテキストや医師国家試験対策の解説書にも PAF が記載されるようになった. 例えば, 日本疫学会標準テキスト<sup>2</sup>には,

$$\text{集団寄与危険割合} = \frac{\text{集団全体の罹患リスク} - \text{危険要因非暴露群の罹患リスク}}{\text{集団全体の罹患リスク}}$$

の式と共に, 「集団全体においてその暴露を取り除くと疾病罹患をどの程度の割合で減らすことができるかを示すことができるため, 予防医学において特に重要な指標といえる.」と解説が添えられている. 以上の PAF を用いた疫学研究について, 自身が直接関わった研究を中心に概説する.

### 2. 地域疫学研究 (CIRCS) における PAF の試み

1997年から2000年にかけて, 米国政府の合同委員会 (Joint National Committee), WHO と国際高血圧学会 (WHO/ISH), 日本高血圧学会において, 高

血圧の診断と治療に関する新しい血圧分類が相次いで発表された。そこで、1963年から継続している秋田、茨城、高知の3農村と大阪の1都市近郊における地域コホート研究で各血圧レベルと脳卒中（全脳卒中、非出血性脳卒中、脳出血）および心筋梗塞発症との関連について、ハザード比（相対危険度）のみならずPAFも算出する分析を試み、2002年度の研究助成論文として報告した<sup>3</sup>。

なお、以上の4地域を含む地域疫学研究は、2009年からCIRCS (the Circulatory Risk in Communities Study) と総称されるようになり、なかでも秋田県井川町、茨城県筑西市協和地区、大阪府八尾市南高安地区の3地域はダイナミック・コホートとして現在も継続中である<sup>4</sup>。特に秋田と大阪については今年で60年目の還暦を迎え、わが国の稀少な大規模コホートのいわば老舗と言える存在である。

さて、上記の研究では、ベースラインとして1960年代中心の第1期、1970年代後半～1980年代前半の第2期、1980年代後半～1990年代前半の第3期の3つのコホートを設定し、疫学的に統一された手技により測定された血圧値、国際脂質標準化認証を受けた施設における血液検査値、統一された基準に基づく脳卒中および心筋梗塞発症の判定など、全て統一された方法と基準の元で得られたデータを用いた。統計解析にはCoxの比例ハザードモデルを用い、至適血圧を基準とした各血圧レベルの脳卒中および心筋梗塞発症に対する多変量調整ハザード比並びに前述の $AR \times P/I_T$ の式によるPAFを算出した。その結果、第1期から第3期いずれにおいても、正常域、高血圧域を通じて血圧レベルが高いほど全脳卒中および非出血性脳卒中発症のハザード比が高くなる傾向が認められた。一方、全脳卒中発症に対するPAFの上位を占める血圧レベルは、第1期から第3期にかけて、重症・中等症高血圧から、軽症高血圧・正常高値血圧へとシフトしていた。

しかしながら、その後知ることになったRockhill BらによるPAFの解説<sup>5</sup>では、通常広くテキストに記載されている式は、実は暴露因子に他の交絡因子が無いことを仮定したものであり、交絡因子を仮定した場合の式として、 $pd \left( \frac{RR-1}{RR} \right)$  ( $pd$ : 危険因子に暴露された疾患群 (cases) の構成割合,  $RR$ : 調整相対危険度), さらに、その拡張として複数のカテゴリーの暴露因子に対応した式  $\sum_{i=0}^k pd_i \left( \frac{RR_i-1}{RR_i} \right)$  などを紹介していた。これらの式から、PAFは相対危険度に関する指標 ( $RR$  自身に占める過剰リスク ( $RR-1$ ) の割合) と集団に占める構成割合の両者を加味した指標であることが見てとれる。また、これらの式では、構成割合として疾患群 (cases) を用いており、通常テキストに載っている交

絡因子を仮定しないPAFで用いられる source population の構成割合とは異なる点について特に注意が必要である。なお、この解説には多様なPAFの式の形態や変形が紹介されており、また、様々な名称が混在しているこの指標について、“population attributable fraction” and “population attributable risk proportion” がより正確であることが記述されている (なお、Rothman Kらの“Modern Epidemiology”<sup>6</sup>では、“population-attributable fraction” or “population-attributable risk percent” が用いられている)。

### 3. 地域コホート研究の学術論文におけるPAFの本格的導入

上述の方法によるPAF、さらにはPAFの95%信頼区間の算出法<sup>7</sup>を元に、先のCIRCSにおける3期に亘る血圧分類と全脳卒中発症との関連について、あらためて分析し直すことにした。対象は、上記4地域の40～69歳男女、人数は1期約5,500人、2期約10,000人、3期約12,000人で、各コホートの平均追跡期間を10年にそろえた。結果の概要を図1に示す。上の棒グラフは、脳卒中発症者のベースライン時点における血圧分布を示している。

重症高血圧者は第1期から第3期にかけて、中等症高血圧は第2期から第3期にかけて頻度が減少し、逆に軽症高血圧者は第1期から第3期にかけて増加していた。そして、PAFは第1期では重症高血圧が20%、中等症高血圧が19%と高い値を示していたが、第2期では重症が14%に減少し、軽症が26%、中等症が24%に増加していた。さらに第3期では、重症が9%、中等症が11%に減少し、軽症高血圧が23%と最大を示していた。このように、時代と共に脳卒中発症に対する主要な血圧区分のPAFは、重症レベルから軽症レベルへとシフトしていた。また、至適血圧より高い血圧区分のPAFの合計は、1期67%、2期75%、3期54%と、3期を通じて常に50%以上を示していた。つまり、集団内全ての人が至適血圧だった場合、脳卒中の実に50%以上が理論上発症しなかったということを表わしている。以上のことから、軽症高血圧者の血圧低下や正常域血圧者の高血圧への移行を予防するための生活習慣改善を中心とした血圧管理の重要性が一層増していると考えられた。本研究が公表に至ったのは2009年で、最初にPAFを手掛けてから既に7年近くが経過していた<sup>8</sup>。なお、本研究は、それまでの至適血圧、正常血圧、正常高値血圧の名称や基準が改訂された2019年の高血圧治療ガイドライン<sup>9</sup>にも引用されている。

さて、その間、CIRCSグループの一部の研究者が関わっている茨城県健康研究 (Ibaraki Prefectural

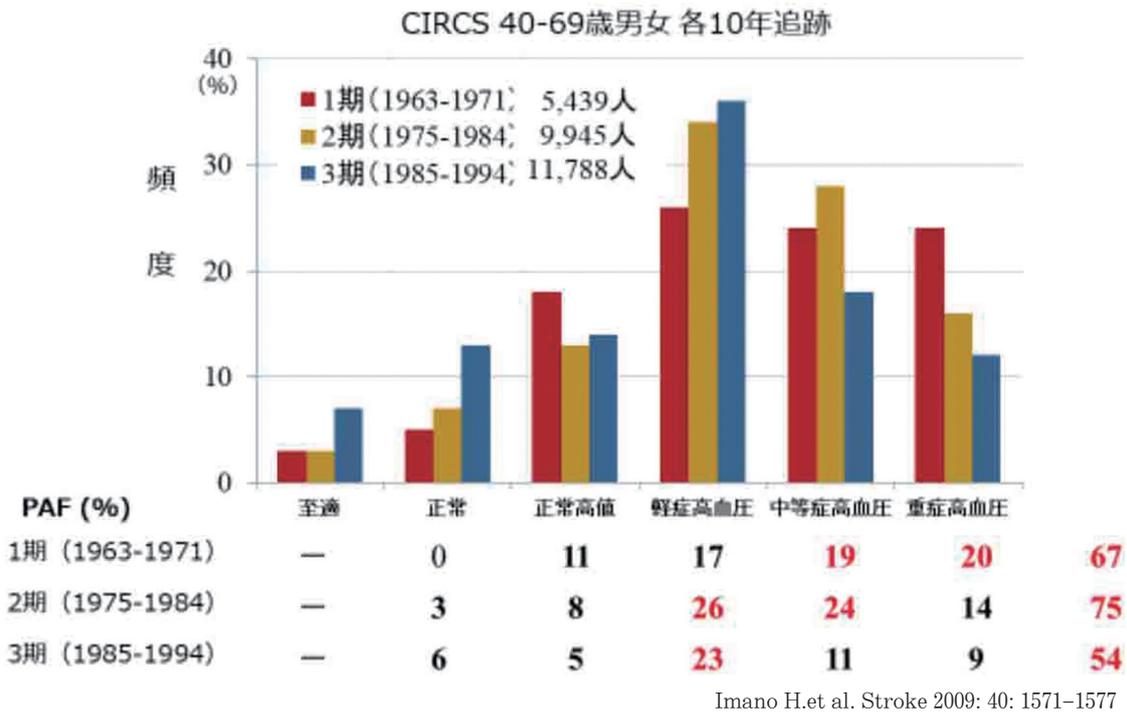


図1. 血圧区分別にみた脳卒中発症者の PAF の推移

脳卒中発症に対する主要な血圧区分の集団寄与危険割合は、時代と共に重症レベルから軽症レベルへとシフトしている。また、至適血圧より高い血圧区分の集団寄与危険割合は、3期を通じて常に50%以上ある。

Health Study: IPHS) の40~79歳の約90,000人を対象とした研究において、循環器疾患 (CVD) 死亡に対する中等症以上高血圧の PAF は、男性では40-59歳で60%、60-79歳で28%、女性では同順に15%、7%であるとの論文が2005年に公表された (この論文では population attributable risk percents の名称を使用)<sup>10</sup>。また、2008年には CIRCS の地域の一つである協和における2,613人を対象とした研究において、国際コレステロール教育プログラム-成人治療パネルⅢ (NCEP-ATPⅢ) 基準のメタボリックシンドロームの虚血性心疾患および脳梗塞の発症に対する PAF は26-27%、CVD 発症に対する PAF は20%であることが報告された<sup>11</sup>。また、前述の3期に亘る脳卒中発症に対する各血圧区分の PAF の論文が公表されたのと同じ2009年、やはり CIRCS グループの一部の研究者が関わっている多目的コホート研究 (JPHC Study) で2つの PAF を用いた研究論文が発表された。一つは、40-69歳男女約33,000人を対象とした研究で、正常血圧から重症高血圧の脳卒中発症、脳卒中死亡、CVD 死亡に対する PAF は、それぞれ男性で64%、67%、38%、女性で50%、29%、36%であることを報告した<sup>12</sup>。そしてもう一つは、40-69歳の男女約23,000人を対象とした研究で、米国心臓協会・米国立心肺血液研究所 (AHA/NHLBI)

基準のメタボリックシンドロームの虚血性心疾患発症に対する PAF は19%で、国際糖尿病連合 (IDF) 基準の PAF 12%より有意に高かったことを報告した<sup>13</sup>。

#### 4. PAF の応用 一比較リスク評価手法一

さて、この PAF を応用した比較リスク評価手法 (Comparative Risk Assessment, CRA) というものがある。既存の疫学研究による相対危険度、国民健康・栄養調査や疫学調査による暴露要因の人口に占める割合、人口動態調査による死因別死亡数を元に、PAF から目的とする暴露要因による死亡数を推定する手法である。こうした手法は、WHO や欧米における包括的な保健政策評価において、優先順位設定のエビデンスとして活用されている。2010年~2013年の科学研究費助成事業<sup>14</sup>において、わが国で初めてその CRA による評価が行われた。私自身は分担研究者の研究協力者の立場で、特に既存の循環器疾患の疫学研究による相対危険度のエビデンスとして、これもやはり CIRCS グループの一部の研究者が関わっている全国45地域の住民約10万人の大規模コホート研究 JACC Study の論文の結果をとりまとめた。班研究の成果は、わが国の皆保険制度導入50周年を記念して発行されたランセット日本特集号の記事<sup>15</sup>や他の学術誌<sup>16</sup>の論文として公表され、日本人

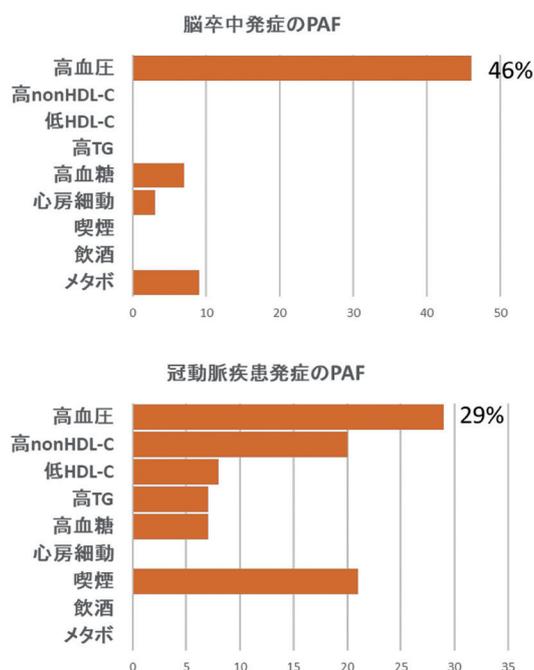
の死亡の要因として喫煙と高血圧が二大要因であることが報告された。しかしながら、ランセットの編集方針で、相対危険度のソースとして結局はより規模の大きいアジア・太平洋地域の国際メタ解析研究 (APCSC) の論文が優先されたこと (日本人はごく一部を占めるのみ)、さらに、各危険因子の交絡要因調整後の相対危険度を用いてはいるが、それらの構成割合は source population (人口) に基づいたものであることなど、留意すべき点がある。

### 5. CIRCS における PAF 論文の展開

その後の PAF を用いた CIRCS の研究を挙げると、先ずは30~84歳の男女26,870人を対象とした心臓突然死発症に関するコホート研究がある。心臓突然死発症に対する PAF は、高血圧が23%、喫煙が15%、心電図の major ST-T 異常が14.5%、糖尿病が8%であった<sup>17</sup>。また、40~69歳の男女について、1990年代前半から2000年代前半にかけての3期、すなわち、1期1992-1995年の約9,000人、2期1996-1999年の約8,000人、3期2000-2003年の約7,000人における CVD 発症に対する糖尿病の PAF の推移を分析した結果、1期から3期にかけて、2.8%、5.6%、12.4%と増大していることが明らかになった<sup>18</sup>。そして、40~74

歳の男女10,612名における脳卒中および冠動脈疾患の発症と主要な危険因子との関連を総花的に調べた研究結果も報告された<sup>19</sup>。その結果を図2に示す。脳卒中発症に対する PAF は、高血圧が46%と圧倒的に高く、一方、冠動脈疾患発症に対する PAF は、高血圧が29%と最大ではあったが、喫煙、高 non-HDL コレステロール血症もそれぞれ約20%を示し、さらに低 HDL コレステロール血症、高トリグリセライド血症、高血糖もそれぞれ5%以上と、脳卒中よりも多様な危険因子が比較的高い PAF を示した。次いで、40~74歳男女約7,000人を対象とした病型別脳卒中発症に対する非空腹時血糖レベルの PAF を調べたコホート研究において、糖尿病境界域を含む非空腹時高血糖の PAF は、脳梗塞発症に対して13%、ラクナ梗塞発症に対して17%あることを示した<sup>20</sup>。最近では、40~69歳の男女 (非空腹時採血約11,000人、空腹時採血約4,000人) を対象とした虚血性心疾患発症を予測する非空腹時・空腹時別トリグリセライドの至適カットオフポイントを定める疫学研究において、虚血性心疾患発症に対する至適カットオフポイント (非空腹時 145mg/dL, 空腹時 110mg/dL) におけるトリグリセライドの PAF は、それぞれ16%、25%であり、それらは相対危険度同様、そのポイン

CIRCS 40-74歳男女 10,612人 (1995-2000年) 平均12.5年追跡



Kitamura A et al. Circ J 2017;81:1022-1028

図2. 脳卒中・冠動脈疾患発症に対する各危険因子の PAF

脳卒中発症に対する PAF は高血圧が46%と圧倒的に高かった。一方、冠動脈疾患発症に対する PAF は、高血圧が29%と最大であったが、喫煙、血清脂質異常、高血糖など脳卒中と比較して多様な危険因子が比較的高値を示した。

トで局地的ピークを示していた<sup>21</sup>。また、40–69歳の男女を対象とした1963年から2005年までを60年代、70年代、80年代、90年代、2000年代の5期に分けてCVD発症に対するBMI25以上のPAFの推移を分析した研究において、PAFは1期から3期までは低値で有意でなかったものの4期で8%、5期で11%と増大していることを示した<sup>22</sup>。

## 6. おわりに

疫学研究において、ある疾患とある危険因子との関連はオッズ比あるいは相対危険度（ハザード比）で示されることが多い。しかしながら、集団や人口全体に占める危険因子の規模は、その時代その時代を反映して変化するものであることから、相対危険度と集団における規模の大きさの両方が加味された指標であるPAFは、正に時代を映す生きた指標として、政策的見地からも、地域医療における疾患とその予防に対する向き合い方を考えるうえでも、非常に重要な意義を有する。なお、このPAFが統計学的に有意な値を示すためには、相当規模のコホート研究が必要であるが、今回紹介したCIRCS、JACC Study、JPHC Study、IPHSのみならず、新発田研究、NIPPON DATA、吹田研究、大崎研究、久山町研究、大迫研究、エコチル調査、数十万人の特定健診データを用いた研究、複数のコホート研究のプール解析による研究など、PAFを用いた日本の疫学研究が近年増加している。近い将来、危険因子のエビデンスとしてPAFが考慮されることが普通になる時代が訪れることが期待される。

## 参考文献

1. Fletcher R, et al. (1996) *Clinical Epidemiology; The Essentials* third edit.
2. 日本疫学会監修. (2018) はじめて学ぶやさしい疫学改訂第3版.
3. 今野弘規, 他. (2003) 高血圧治療ガイドライン(2000年版)による新しい血圧分類と循環器疾患発症との関連についての追跡疫学研究. *健康管理事業団研究助成論文集* XIX; 51–62.
4. Yamagishi K, et al. (2019) The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS): A long-term epidemiological study for lifestyle-related disease among Japanese men and women living in communities. *J Epidemiol*; 29: 83–91.
5. Rockhill B, et al. (1998) Use and misuse of population attributable fractions. *Am J Public Health*; 88: 15–19.
6. Rothman K, et al. (2008) *Modern Epidemiology* third edit.
7. Greenland S. (1999) Re: "Confidence limits made easy: interval estimation using a substitution method". *Am J Epidemiol*; 149: 884.
8. Imano H, et al. (2009) Trends for blood pressure and its contribution to stroke incidence in the middle-aged Japanese population: The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *Stroke*; 40: 1571–1577.
9. 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会編集. (2019) 高血圧治療ガイドライン2019.
10. Sairenchi T, et al. (2005) Age-specific relationship between blood pressure and the risk of total and cardiovascular mortality in Japanese men and women. *Hypertens Res*; 28: 901–909.
11. Chei CL, et al. (2008) Metabolic syndrome and the risk of ischemic heart disease and stroke among middle-aged Japanese. *Hypertens Res*; 31: 1887–1894.
12. Ikeda A, et al. (2009) Blood pressure and the risk of stroke, cardiovascular disease, and all-cause mortality among Japanese: the JPHC Study. *Am J Hypertens*; 22: 273–280.
13. Noda H, et al. (2009) The impact of the metabolic syndrome and its components on the incidence of ischemic heart disease and stroke: the Japan public health center-based study. *Hypertens Res*; 32: 289–298.
14. 渋谷健司. (2013) 22390130 危険因子介入と疾病負担予防に関する包括的評価. 2013年度科学研究費助成事業研究成果報告書.
15. Ikeda N, et al. (2011) What has made the population of Japan healthy? *Lancet*; 378: 1094–1105.
16. Ikeda N, et al. (2012) Adult Mortality Attributable to Preventable Risk Factors for Non-Communicable Diseases and Injuries in Japan: A Comparative Risk Assessment. *PLoS Med*; 9: e1001160.
17. Ohira T, et al. (2012) Risk factors for sudden cardiac death among Japanese: The Circulatory Risk in Communities Study. *J Hypertens*; 30: 1137–1143.
18. Hayama-Terada M, et al. (2016) Diabetes trend and impact on risk of cardiovascular disease in middle-aged Japanese people—The CIRCS Study. *Circ J*; 80: 2343–2348.
19. Kitamura A, et al. (2017) Impact of hypertension and subclinical organ damage on the incidence of cardiovascular disease among Japanese residents at the population and individual levels—The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *Circ J*; 81: 1022–1028.
20. Imano H, et al. (2018) Nonfasting glucose and incident stroke and its types—The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *Circ J*; 82: 1598–1604.
21. Imano H, et al. (2022) Optimal cut-off points of nonfasting and fasting triglycerides for prediction of ischemic heart disease in Japanese general population: The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *J Atheroscler Thromb*, in press.
22. Matsumura T, et al. Trends for the association between body mass index and risk of cardiovascular disease among the Japanese Population: The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *J Atheroscler Thromb*, in press.