多重リスクファクター症候群に關与する遺伝要因・ 環境要因の統計遺伝学的解析

大木 秀一

Statistical genetic analysis of multiple risk factor syndrome in Japan

Syuichi OOKI

A statistical genetic analysis was conducted in order to evaluate to what extent the clustering of hypertension, hyperlipidemia, diabetes, and obesity are influenced by genetic or environmental factors. The subjects were adult 117 monozygotic (MZ) and 20 dizygotic (DZ) twin pairs of the graduates of attached senior high school to the Tokyo university, who answered a mailed questionnaire that covered cardiovascular risk factors and health behaviors. The frequencies of hypertension, hyperlipidemia, and diabetes in this study was ascertained from subjects' self-report of a physician diagnosis and/or the use of medications. The body mass index calculated from self-reports of height and maximum weight was used as a measure of obesity. Covariance structure analysis was performed using program packages PRELIS2 and LISREL8.

The results demonstrated that (1) Probandwise concordance rates in MZ are higher than those of DZ, especially when the risk factors increase. (2) Univariate genetic analysis showed that the clustering of risk factors are influenced by the age of subjects (22%), additive genetic factors (46%), and specific environmental factors (32%).

It is concluded that not only environmental factors, but genetic factors should be considered in the proper management of the clustering of the cardiovascular risk factors. Much attention should be paid to the family history of risk clustering.

Key words : multiple risk factor syndrome, twin study method, covariance structure analysis, genetic/environmental model, probandwise concordance rate, heritability

多重リスクファクター症候群, 双生児研究法, 共分散構造分析, 遺伝/環境モデル, 発端者一致率, 遺伝力 (遺伝率)

1 緒 言

同一個人が複数の生活習慣病に罹患することは決してまれではない。その代表が多重リスクファ

クター症候群 (Multiple risk factor syndrome) と呼ばれる病態である (田中, 1998)。これは Reaven (1988) が提唱した Syndrome X の概念から発展したものであるが, 死の四重奏 (Ka-

plan, 1989), インシュリン抵抗性症候群 (De-Fronzo, 1991), 内臓脂肪症候群 (Fujioka, 1987) などとも同一の範疇に含まれる。提唱者により定義に若干の違いがあるが, ここでは高血圧, 高脂血症, 糖尿病 (耐糖能異常を含む), 肥満を並存しうる病態であり動脈硬化性疾患のハイリスク因子とする。

これらの基礎疾患はそれぞれも発症頻度が高いため偶然の合併も考えられ, 一部に多重リスクファクター症候群の存在自体を疑問視する見解もある (Neel et al., 1998) が, 現在ではその存在を認める報告が大部分である。これまでリスクに関して得られた知見の大部分は疫学的研究の結果によるものであり, 疾患相互の因果関係は必ずしも明確でない (松澤, 1997)。実際に個人が4疾患すべてを罹患する率はわが国では2%程度と推定されている (板倉, 1994)。しかし, 個々の構成疾患はそれ自体でも他の疾患のリスク因子であり, 公衆衛生学的な見地に立てばその予防は波及する効果大きい (南部, 1996)。さらに, それぞれの疾患をリスク因子とみなした場合にリスク保有数が増えるに従って, 1つもリスクをもたない場合よりも大幅に動脈硬化性疾患の発症率が増加することが明らかにされている (松澤, 1997; 田中, 1998)。このような予防医学的重要性もあり, 本症候群は「労災保険における二次健康診断等給付事業」(平成13年4月施行) (日本医師会, 2001) の対象に取り上げられるに到っている。

多重リスクファクター症候群は遺伝学的には多因子性疾患 (古庄・大木, 1993) に分類され, その発症は遺伝要因を基盤としてさまざまな環境要因が関与すると考えられる。個々の構成疾患に対しては狭義の遺伝要因, いわゆる疾患感受性遺伝子の存在が相次いで報告されているが, 分子生物学的解析では現在のところリスク重積のメカニズムを説明し得ない。今回, リスク重積の統計遺伝学的評価を行った。

2 対象と方法

対象は東京大学教育学部附属高等学校を卒業し

た双生児を発端者とするその成人の近親である。同一の対象に関して既に飲酒習慣・喫煙習慣の統計遺伝学的解析の結果を本誌で報告している (大木, 2001a)。1999年秋から2000年春にかけて卒業生に対して「生活習慣および生活習慣病に対する郵送法質問紙調査」を実施した。双生児からの回答は435名である。ペアで回答を得たものは174組であり, 一卵性双生児145組 (男男39組, 女女106組), 二卵性双生児29組 (男男4組, 女女10組, 異性15組) である。双生児一方から回答を得たものは一卵性70名 (男子43名, 女子27名), 二卵性17名 (男子11名, 女子6名) であった。配偶者・近親からの回答は323名 (男子149名, 女子174名) であった。疾患頻度の算出にあたっては有効回答を得た全体を対象とした (男子277名, 女子379名)。遺伝学的解析には有効回答を得た双生児ペア (一卵性117組, 二卵性20組) を対象にした。二卵性が少ないが卒業生全体に占める卵性比と顕著な差はない。

この調査は同校の全面的な協力のもとに実施されたものである。自己申告による身体計測値, 生活習慣病既往歴の情報を解析した。体重は現在値と最大値 (女子においては非妊娠時) に分けて質問している。当然, 現在値と最大値が等しい場合もありうる。肥満に関しては, 身長およびこれまでの最大体重をもとにBMIを算出し, 日本肥満学会の定義にしたがってBMI25以上を肥満とみなした。その理由は, 現在体重を用いると疾患治療のために減量している可能性があることおよび多重リスクファクター症候群の基礎疾患が必ずしも現在における並存を意味するものではないからである。高血圧, 高脂血症, 糖尿病 (耐糖能異常を含める) に関しては「現在治療中・通院中である」および「これまでに健康診断で指摘された」との回答の場合に既往ありとみなした。いずれの疾患も分類は「あり」「なし」の二分法である。可能であれば, 個々の構成疾患どうしのあらゆる合併を検討した多変数遺伝/環境モデル (Neale and Cardon, 1992; 大木, 2000) を検討すべきである。しかし, 今回の双生児資料では対象数

が小さいので安定した結果を得ることができない。そこで個々の疾患をリスク因子とみなし、その保有数（0個～4個）の遺伝規定性を評価した。前述のように、疾患の種類によらずリスク保有数が増えると動脈硬化性疾患の発症率が大きく上昇することが知られているからである。

以下の予備分析の結果を踏まえて統計遺伝学的解析を実施した。具体的には双生児研究法（浅香・大木，1992）を共分散構造分析に応用することで潜在的な遺伝要因と環境要因の寄与を推定するものである（Neale and Cardon, 1992）が、その解析手法の詳細は既に述べている（大木，2000，2001a，2001b）。単純集計にはPC SAS Ver 6.12（SAS Institute, 1993）を，相関係数（polychoric相関係数およびpolyserial相関係数）の算出にはPRELIS2（Joreskog and Sorbom, 1993a）を，共分散構造分析には多母集団を解析可能なLISREL8（Joreskog and Sorbom, 1993b）を用いた。

1. 予備分析

表1に性別に見た既往疾患とリスク保有数を示

した。各疾患の相対頻度は高血圧（男子0.253，女子0.100），高脂血症（男子0.404，女子0.224），糖尿病（男子0.173，女子0.058），肥満（男子0.357，女子0.113）であった。

表2に異なる2疾患の独立性の検定を行った結果を示した。検定はフィッシャーの直接確率法による。女子における高血圧と糖尿病の合併および糖尿病と肥満の合併を除いて有意であった。これはそれぞれの疾患が重積する傾向にあることを意味する。

表3に，リスク保有数の性年齢階級別分布を示した。リスク保有数の平均値は全ての年齢階級で男子が女子を上回った。年齢とリスク保有数の積率相関係数は，男子では $r = 0.396$ （ $N = 277$ ， $p < 0.0001$ ），女子では $r = 0.456$ （ $N = 379$ ， $p < 0.0001$ ）であり年齢が上昇するに従ってリスク保有数が増加する傾向が見られた。

2. 双生児研究法の基本原理

一卵性双生児二人の遺伝的構成は同一であり，二人の差は環境要因に起因する。二卵性双生児二人の遺伝的構成は通常の同胞と同程度であり，二

表1 性別に見た既往疾患とリスク保有数

リスク保有数	既往疾患	男子 (N = 277)	女子 (N = 379)
0	なし	100 (36.10%)	244 (64.38%)
1	高血圧のみ	15 (5.42%)	15 (3.96%)
	高脂血症のみ	35 (12.64%)	51 (13.46%)
	糖尿病のみ	6 (2.17%)	10 (2.64%)
	肥満のみ	20 (7.22%)	14 (3.69%)
2	高血圧・高脂血症のみ	5 (1.81%)	6 (1.58%)
	高血圧・糖尿病のみ	5 (1.81%)	—
	高血圧・肥満のみ	9 (3.25%)	9 (2.37%)
	高脂血症・糖尿病のみ	6 (2.17%)	7 (1.85%)
	高脂血症・肥満のみ	25 (9.03%)	13 (3.43%)
	糖尿病・肥満のみ	7 (2.53%)	2 (0.53%)
3	高血圧・高脂血症・糖尿病のみ	6 (2.17%)	3 (0.79%)
	高血圧・高脂血症・肥満のみ	20 (7.22%)	5 (1.32%)
	高血圧・糖尿病・肥満のみ	3 (1.08%)	—
	高脂血症・糖尿病・肥満のみ	8 (2.89%)	—
4	高血圧・高脂血症・糖尿病・肥満	7 (2.53%)	—

表2 疾患の独立性の検定

	男子(N = 277)				女子(N = 379)				
	なし・なし	あり・なし	なし・あり	あり・あり	なし・なし	あり・なし	なし・あり	あり・あり	
高血圧・高脂血症	133	32	74	38	**	270	24	71	14 *
高血圧・糖尿病	180	49	27	21	**	322	35	19	3 n.s.
高血圧・肥満	147	31	60	39	**	312	24	29	14 **
高脂血症・糖尿病	144	85	21	27	*	282	75	12	10 **
高脂血症・肥満	126	52	39	60	**	269	67	25	18 **
糖尿病・肥満	155	23	74	25	**	316	20	41	2 n.s.

*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, n.s.; not significant

単位(人)

表3 性別年齢階級別に見たリスク保有個数

	リスク保有数(男子)						合計人数
	0個	1個	2個	3個	4個	平均保有数	
年齢階級							
18—29歳	24(75.0%)	7(21.9%)	0(0%)	1(3.1%)	0(0%)	0.313	32
30—39歳	29(53.7%)	15(27.8%)	9(16.7%)	1(1.9%)	0(0%)	0.667	54
40—49歳	19(30.7%)	16(25.8%)	18(29.0%)	8(12.9%)	1(1.6%)	1.290	62
50—59歳	16(20.0%)	26(32.5%)	18(22.5%)	19(23.8%)	1(1.3%)	1.538	80
60—69歳	10(26.3%)	8(21.1%)	11(29.0%)	7(18.4%)	2(5.3%)	1.553	38
70歳以上	2(18.2%)	4(36.4%)	1(9.1%)	1(9.1%)	3(27.3%)	1.909	11
合計	100	76	57	37	7	1.188	277
	リスク保有数(女子)						合計人数
	0個	1個	2個	3個	4個	平均保有数	
年齢階級							
18—29歳	65(89.0%)	8(11.0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0.110	73
30—39歳	85(81.7%)	15(14.4%)	4(3.9%)	0(0%)	0(0%)	0.221	104
40—49歳	40(63.5%)	14(22.2%)	9(14.3%)	0(0%)	0(0%)	0.508	63
50—59歳	42(43.3%)	37(38.1%)	14(14.4%)	4(4.1%)	0(0%)	0.794	97
60—69歳	7(23.3%)	14(46.7%)	6(20.0%)	3(10.0%)	0(0%)	1.167	30
70歳以上	5(41.7%)	2(16.7%)	4(33.3%)	1(8.3%)	0(0%)	1.083	12
合計	244	90	37	8	0	0.496	379

％は各年齢階級内での割合。

単位(人)

人の差は遺伝要因および環境要因の両者に起因する。一卵性の類似度が二卵性の類似度よりも大きければ遺伝要因の存在が示唆される。

3. モデルの構築と1変数遺伝/環境モデル

図1にモデルのパス図を示す。リスク保有数の個人差の背景にある遺伝要因として相加的遺伝要

因(A)・非相加的遺伝要因(D)を設定する。相加的遺伝要因は遺伝子数に応じて加算的に作用する遺伝要因であり、非相加的遺伝要因は遺伝子型に応じて単純な加算以上の遺伝的な効果を示す。環境要因としては、共有環境要因(C)・非共有環境要因(E)を設定する。共有環境要因とは、親子・同胞・双生児のように血縁関係のある

- 1) ○は潜在変数を，□は実測変数を表す。
- 2) A：相加的遺伝要因，D：非相加的遺伝要因，C：共有環境要因，E：非共有環境要因，S：年齢要因である。それぞれが寄与する程度がパス係数 a , d , c , e , s であり，その二乗の値が各々の要因の分散が寄与する相対的割合である。
- 3) 図はDを省略した ACES モデルである。

図1 年齢要因を考慮した遺伝／環境モデル

近親が同居している場合には同一家庭内で共有する環境要因であり，別居している場合であればこれまでに二人で共有してきた環境要因である。共有環境要因は問題とする形質に対して近親が類似することに寄与する。非共有環境要因とは近親がたとえ同居していても個人に特異的に作用する環境要因であり個人差の増加に寄与する。これらの遺伝要因・環境要因とは別に潜在変数として年齢要因 (S) を設定する。年齢要因はリスク保有数の実測値と現在年齢に関わる潜在変数である。

モデルにおいて双生児二人の相関は，A に関しては一卵性で1，二卵性で0.5であり，Dに関しては一卵性で1，二卵性で0.25である。これは量的遺伝学の基本理論による。Cに関しては，等環境仮説 (Kendler et al., 1993) が成立するものとして一卵性，二卵性ともに1とする。即ち，ペアで互いが共有する共有環境の類似度は一卵性でも二卵性でも等しいとする。Eに関しては定義上二人の相関は0である。図中の小文字で示したパス係数が，それぞれの潜在変数が寄与する程度であり，その二乗が各潜在変数の分散の相対的な大きさに比例する。特に遺伝要因の寄与する程度を遺伝力

と呼ぶ。共分散構造分析では，潜在変数および実測変数の線形関係を記述し，これを各種行列の形で要約し，最尤法によりパス係数を推定する。Eには誤差分散を含むためこれを除いたモデルは構築し得ない，変数の制限によりCとDを同時に含むモデルは今回の対象では解析不可能である。例えば，潜在変数としてAとEを含むモデルであればAEモデル，AとEとSを含むモデルであればAESモデルなどと呼ぶ。年齢要因 (S) を含むモデルと年齢要因を除いたモデルを解析し，モデルの適合度を比較することで，年齢要因の影響を検討した。モデルの適合度の検討はGFI (Goodness of Fit Index) およびAIC (Akaike's information criteria) を用いて行った。GFIはモデルの説明力の指標である。今回は，GFI 0.85以上をモデルの採択基準とした。AICはGoodness of Fit χ^2 値から自由度の2倍を減じた値であり (Neale and Cardon, 1992)，この値が小さいほど説明力とともに安定性が高くなる (豊田, 1992)。適合度の指標はこれ以外にも多数知られているが，行動遺伝学の分野では通常AICを用いることが多いので今回もそれに従った。

表3に示したように男女別・年齢階級別に平均リスク保有数を算出すると、いずれの年齢階級でも男子のリスク保有数が大きかった。しかし、その差は0.2(20歳代)から0.7(50歳代)でありいずれも1未満であった。対象が大きければ性差を考慮する方が望ましいが今回は異性ペアも二卵性に含めた。

多因子形質の遺伝力の推定では分布の正規性が前提となるが、今回のリスク保有数は正規性を認めていない。そこで分析に際してはリスク保有数にきい形質理論(古庄・大木, 1992; 大木, 2001a)を適用し正規分布を仮定した。即ち、リスク保有数の背後に連続的な変異を示す潜在変数であるliability(易罹病性)(古庄・大木, 1993)を設定する。Liabilityは、ポリジーンからなる遺伝要因とこれに影響を与える環境要因から成立し、正規分布上のある閾値を越えるごとにリスク保有数が段階的に上昇する。第1子と第2子のリスク保有数について、2変数正規分布の相関係数であるpolychoric相関係数を算出した。年齢とリスク保有数に関しては、年齢が連続量、リスク保有数が非連続量であるからPolyserial相関係数(Neale and Cardon, 1992)を算出した。このようにして得られた相関係数行列を共分散構造分析に用いた。

3 結 果

表4にリスク保有数の一致状況を示した。双生児ペアにはリスク数が4つのものはいなかった。単純に組一致率(全体に対するリスク保有数が等しい一致ペアの割合)を見ると一卵性で、0.72(84/117)、二卵性で0.35(7/20)であり一卵性の一致傾向が強かった。二卵性ではリスク保有数2つ、3つの一致組は見られなかった。井上(1980)の方法に準じてリスク保有数の個数ごとにカッティングポイントを移動し発端者一致率を算出した。0個と1個の間をカッティングポイントとした場合に一卵性の一致率は0.79(=76/96)であった。これは二人とも1個以上のリスクを保有する場合に一致(C)、一人がリスク保有数を0個、

他方が1個以上保有する場合を不一致(D)として、発端者一致率を $2C/(2C+D)$ として算出したものである。両者ともにリスク保有数0の場合には一致率の計算には用いない。二卵性では同様に0.75(=18/24)であった。1個と2個の間をカッティングポイントとした場合には一卵性で0.59(=20/34)、二卵性で0.40(=4/10)、2個と3個の間をカッティングポイントとした場合には一卵性で0.46(=6/13)、二卵性で0(=0/4)であった。いずれにカッティングポイントを設定しても一卵性の一致率が二卵性の一致率よりも大きく、遺伝要因の関与が示唆された。

表5にリスク保有数および年齢の卵性別相関係数行列を示した。卵性、出生順位によらずリスク

表4 リスク保有数の一致状況

		第2子			
		0個	1個	2個	3個
一卵性(N = 117)	0個	59	6	1	0
	1個	10	18	3	3
	2個	3	3	4	2
	3個	0	1	1	3
		第2子			
		0個	1個	2個	3個
二卵性(N = 20)	0個	5	1	0	0
	1個	2	2	3	1
	2個	2	1	0	1
	3個	1	0	1	0

表5 リスク保有数の卵性別相関係数行列

一卵性(117組)	年齢	第1子 リスク保有数	第2子 リスク保有数
年齢	1.0		
第1子リスク保有数	0.499	1.0	
第2子リスク保有数	0.428	0.769	1.0
二卵性(20組)	年齢	第1子 リスク保有数	第2子 リスク保有数
年齢	1.0		
第1子リスク保有数	0.512	1.0	
第2子リスク保有数	0.498	0.359	1.0

表6 モデルフィッティングの結果

	年齢要因なし					年齢要因あり	
	ACE	ADE	AE	CE	E	ACES	AES
df	3	3	4	4	5	7	8
χ^2	3.53	2.93	3.53	15.07	75.3	7.08	7.08
AIC	-2.47	-3.07	-4.47	—	—	-6.92	-8.92

* ACEは潜在変数としてA, C, Eを含むモデルである。その他のモデルも同様。

* df; 自由度

* GFI $\geq$ 0.85 のみ AIC を記載している。

保有数と年齢には0.4～0.5程度の正の相関が認められた。リスク保有数の相関は一卵性 ($r = 0.769$) が二卵性 ($r = 0.359$) よりも大きく遺伝要因の存在が示唆された。

表6にモデルフィッティングの結果を示した。AICが最小である最適モデルはAESモデルであり、年齢要因、相加的遺伝要因、非共有環境要因を含むモデルが採択された。共有環境要因の寄与は見出されなかった。

表7にパス係数の推定値とこれを用いて算出した潜在変数の寄与の程度を示した。a = 0.68, e = 0.57, s = 0.47であるから、 $A = a^2 / (a^2 + e^2 + s^2) \times 100$ に代入して相加的遺伝要因が46%と算出された。同様に非共有環境要因が32%, 年齢要因が22%であった。年齢要因が一定の効果を示すと仮定してこれを除けば、相加的遺伝要因が59%, 非共有環境要因が41%となる。

4 考 察

多重リスクファクター症候群に関する遺伝学的研究は少ない。これは、分子生物学的手法では疾患の重積を説明する方法論が未開発だからである。一方で、従来の疫学的な解析手法では遺伝要因を直接検討することはできず、家族歴ないし家族集積性を根拠に遺伝要因の関与を示唆するに留まる。この場合、血縁関係にある近親が類似する要因として遺伝要因と共有環境要因を分離することは出来ない。今回のアプローチは分子生物学的手法とリスク要因解析の仲介を果たすものであ

表7 最適モデルのパス係数推定値と潜在変数の寄与率

モデル	パス係数			潜在変数の寄与率		
	a	e	s	A	E	S
AES	0.68	0.57	0.47	46%	32%	22%

り、まず疾患の変異（表現型分散）を遺伝要因（遺伝分散）と環境要因（環境分散）の寄与する程度として把握している。

解析に共分散構造分析を用いたが、これは現段階でデータの持つ情報量を最も有力に引き出せる手法の一つであるとされるからである。方法的には、古典的な家系研究・親子相関・双生児研究法・量的遺伝学理論の延長上にあり、これまでの遺伝学理論と矛盾するものではない (Falconer, 1989; Neale and Cardon, 1992)。モデルの適合度を数量的に評価できる点と潜在変数を比較的自由に組み込める点などの利点が多い。今回の分析対象では二卵性の組数が少ないが、共分散構造分析では対象組数を適合度関数に組み込むことによりその評価を行っている。

多重リスクファクター症候群に対して初めて多変数遺伝解析を実施したのはCarmelli et al. (1994) である。双生児登録制度を利用して、2,508組の成人男子双生児を対象に郵送法質問紙調査を行っている。自己申告による高血圧、糖尿病、肥満 (BMI > 27) の重積を共分散構造分析により解析した結果、3疾患の重積に共通に関与する潜在変数を設定した共通経路モデル (大木、

2000) が最適であった。潜在変数に対する遺伝要因の寄与は59%, 非共有環境要因の寄与は41%であり, 共有環境要因の寄与は認めなかった。また, 個々の疾患に対しても高血圧で56%, 糖尿病で72%, 肥満で65%の遺伝要因の関与を認めている。

その後は, 空腹時血糖値およびインシュリン値の2変数遺伝解析 (Snieder et al., 1999), 体脂肪・中心性肥満・インシュリン抵抗性の多変数遺伝解析 (Samaras et al., 1999), 体脂肪・空腹時インシュリン値・冠動脈疾患の多変数遺伝解析 (Nelson et al., 2000) などの報告が相次いでいる。何れの報告も多重リスクファクター症候群に対する遺伝要因の存在を支持している。しかし, わが国では軽度肥満によるインシュリン抵抗性の存在, あるいは食生活の相違など, 海外とはリスク重積やその効果が必ずしも同一でないとされるためその統計遺伝学的評価が別途必要である。

わが国では統計遺伝学的な報告は存在しないが, 和田ほか (1998) が大規模な住民健診記録を元に Syndrome X (この場合高血圧と糖尿病の合併としている) に対する両親と同胞の家族歴を聴取した報告がある。家族歴の保有割合は糖尿病で8.7%, 高血圧で30.3%, 両者の合併 (Syndrome X) で4.2%であり, ロジスティック回帰分析の結果, 糖尿病の家族歴 (odds比3.91) および Syndrome Xの家族歴 (同4.78) が Syndrome Xの発症と関連が強く, 遺伝的負荷が大きいことを疫学的に示唆している。

今回の結果は, 多重リスクファクター症候群あるいはリスク重積に遺伝要因が関与することを統計遺伝学的に支持するものである。しかし, 表7に示した通り, リスク保有数には年齢要因の影響が強く見られ, 遺伝要因と環境要因の関与にも大差は見られなかった。これは, 環境要因の改善によりかなりのリスクが回避できることを意味する。今回提示した遺伝要因の寄与 (遺伝力) は固定的なものではなく状況に応じてかなりの可変性をもつ。これは, 対象集団の特性および遺伝要因と環境要因の相関・交互作用 (大木, 1999) の結

果が反映されるためである。

表4をもとにリスク保有数のカッティングポイントを移動し発端者一致率を算出した結果, 保有数が多い方にカッティングポイントを移動すると一卵性と二卵性で一致率の差が広がった。これは, リスクの保有数が多い場合, 例えば, 3つ以上のリスクが重積する場合には遺伝要因の影響を強く受ける病態を含むことを示唆している。従って, 健康診断の場においてもリスクの重積が認められる場合には家族歴の聴取が重要であると言える。この場合, 必ずしも既往の構成疾患の種類のみに注目すべきではない。即ち, 仮に4疾患のうち現在3つしか罹患していなくても疾患の起源は一つであると理解した方が疾患の全体像を理解しやすいからである (松澤ほか, 1998)。

結果の制限は以下の通りである。

第1に, 質問紙調査であるために疾患の把握が必ずしも十分とはいえないことである。前述の Carmelli et al. (1994) の報告も質問紙調査の結果に基づいている。多数の双生児を対象に同時に健康診断を実施することが困難であるための限界である。今回は, 疾患に対する自己申告の精度には卵性による違いはないとの仮定をとった。

第2に, 今回の最適モデルはこのデータの許す範囲内, 即ち性差を考慮しない1変数遺伝/環境モデルの中での最適モデルであると言う点である。対象数が増えれば, 多変数遺伝/環境モデル, 性差を直接検討したモデル (Neale and Cardon, 1992; 大木, 2000, 2001a, 2001b) の解析が可能となり, より詳細な遺伝学的特徴が分析できる。

以上の制限はあるが, 得られた結果は冠動脈疾患のリスク重積に遺伝要因が関与することを示唆するものである。リスクの保有数に対しては年齢要因の寄与が大きく, 遺伝要因と環境要因は大差なく影響する。個々の疾患に対する予防と同時に, 疾患重積に共通に関与する環境要因を同定し, 適切に介入する方法にも注目すべきである。

今回の対象に関しては, 具体的な食習慣・運動習慣・飲酒喫煙習慣などの生活習慣, あるいは通常の摂取食品項目, 各種生活習慣病の既往歴など

のデータが得られている。こうした具体的な要因の寄与を注意深く検討していくことも重要である。また、不一致の一卵性双生児における環境要因の検討も必要である。将来的には、遺伝的な個体差を念頭にいた疾患予防の確立につながるものが期待される。

5 要 約

多重リスクファクター症候群あるいは高血圧・高脂血症・糖尿病・肥満の重積に対する遺伝要因の寄与を推定する目的で、137組の成人双生児資料に共分散構造分析を試み以下の知見を得た。(1) リスク重積の背景には年齢要因 (22%), 相加的遺伝要因 (46%), 非共有環境要因 (32%) の寄与が認められた。(2) 特に、リスク保有数が多い場合に一卵性と二卵性の発端者一致率の差が大きく遺伝要因の寄与が強くなることが示唆された。リスク重積に対する遺伝要因の存在を認識すべきであると結論した。予防医学的には、家族歴の重要性に注目する必要がある。

謝辞：本研究の基礎を築かれた浅香昭雄先生（山梨県東病院院長）に深謝致します。データの整理その他において大間敏美さん（山梨医科大学地域看護学）の多大なご協力を得ました。本研究は平成11～12年度文部省科学研究費（奨励A，課題番号11770192）の助成を受けて実施しました。

文 献

浅香昭雄，大木秀一（1993）：双生児集団を用いた疫学的研究，古庄敏行，清水信義，北川照男，式部啓編，臨床遺伝医学 [V] 遺伝疫学，104-113，診断と治療社（東京）

Carmelli D, Cardon LR, Fabsitz R (1994) : Clustering of Hypertension, Diabetes, and Obesity in Adult Male Twins: Same Genes or Same Environments?, *Am J Hum Genet*, 55, 566-573

DeFronzo RA, Ferrannini E (1991) : Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease, *Diabetes Care*, 14, 173-194

Falconer DS (1989) : Introduction to Quantitative Ge-

netics, New York: John Wiley & Sons

Fujioka S, Matsuzawa Y, Tokunaga K et al. (1987) : Contribution of intra-abdominal fat accumulation to the impairment of glucose and lipid metabolism in human obesity, *Metabolism*, 36, 54-59

古庄敏行，大木秀一（1993）：多因子遺伝，古庄敏行，清水信義，北川照男，式部啓編，臨床遺伝医学 [V] 遺伝疫学，66-103，診断と治療社（東京）

井上英二（1980）：ふたごの研究法とその応用，井上英二編，遺伝学と医学II，187-221，共立出版社（東京）

板倉弘重（1994）：日本人に Syndrome X は存在するか，*Diabetes Frontier*, 5, 747-752

Joreskog KG, Sorbom D (1993a) : Prelis 2 user's reference guide: Scientific Software International, Chicago, IL

Joreskog KG, Sorbom D (1993b) : Lisrel 8: Structural equation modeling with the SIMPLIS command language. : Scientific Software International, Inc, Chicago

Kaplan NM (1989) : The deadly quartet: upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension, *Arch Intern Med*, 149, 1514-1520

Kendler KS, Neale MC, Kessler RC et al. (1993) : A Test of the Equal-Environment Assumption In Twin Studies of Psychiatric Illness, *Behavior Genetics*, 23 (1), 21-27

松澤佑次（1997）：Multiple risk factor syndrome, *CURRENT THERAPY* 1997, 15 (12), 133-139

松澤佑次，猿田亨男，春日雅人，他（1998）：Multiple risk factor syndromeの今日的意義，Mebio 別冊 Multiple risk factor syndrome 1 1998, 4-19

南部征喜（1996）：シンドローム X：その概念と健康問題への寄与，*New Diet Therapy* 1996, 11, 145-153

Neale MC, Cardon LR (1992) : Methodology for genetic studies of twins and families, Kluwer Academic, Dordrecht

Neel JV, Julius S, Weder A et al. (1998) : Syndrome X: Is It for Real?, *Genetic Epidemiology*, 15, 19-21

Nelson TL, Vogler GP, Pedersen NL et al. (2000) : Genetic and environmental influences on body fat distribution, fasting insulin levels and CVD: are the influences shared?, *Twin Research*, 3, 43-50

日本医師会 監修（2001）：二次健康診断項目と特定保健指導のガイドライン，労働調査会（東京）

大木秀一（1999）：遺伝・環境問題に対する最新の知見と今後の展望—遺伝疫学的手法による小児期の発育・行動の解析—，*医学のあゆみ*, 191, 1056-1057

- 大木秀一 (2000) : 小児期の睡眠時に問題となる行動の統計遺伝学的解析—複数の健康現象に同時に関与する遺伝要因・環境要因の評価—, 日衛誌, 55(2), 489-499
- 大木秀一 (2001a) : 飲酒習慣・喫煙習慣に関する遺伝要因・環境要因の統計遺伝学的解析, 民族衛生, 67(2), 77-92
- 大木秀一 (2001b) : BMIの遺伝規定性に関する研究—遺伝/環境モデルによるBMI最大値・現在値および年齢要因の検討—, 肥満研究, 7(2), 35-40
- Reaven GM (1988) : Role of insulin resistance in human disease, Diabetes, 37, 1595-1607
- Samaras K, Nguyen TV, Jenkins AB et al. (1999) : Clustering of insulin resistance, total and central abdominal fat: same genes or same environment?, Twin Research, 2, 218-225
- SAS user's guide (1993) : Basics and statistics, version 6.12 Cary, NC: SAS Institute
- Snieder H, Boomsma DI, Doornen LJP et al. (1999) : Bivariate Genetic Analysis of Fasting Insuline and Glucose Levels, Genetic Epidemiology, 16, 426-446.
- 田中 明 (1998) : 危険因子重積症候群, CARDIAC PRACTICE, 9 (4), 91-94
- 豊田秀樹 (1992) : 分析結果の評価, 竹内 啓監修, SASによる共分散構造分析, 99-108, 東京大学出版会 (東京)
- 和田安彦, 塚田三香子, 鈴木一夫ほか (1998) : 脳卒中登録との連携による秋田における脳卒中危険因子の再評価—特にSyndrome X (耐糖能異常, 高血圧, 高脂血症) に注目して—, 第13回「健康医科学」研究助成論文集, 164-171
- (受稿 2001. 12. 6 ; 受理 2002. 7. 26)
-