

平成21年度 厚生労働科学研究

循環器疾患等生活習慣病対策総合研究  
糖尿病戦略等研究  
研究成果発表会（研究者向け）

抄 録 集

平成 22 年 2 月 8 日（月）

平成 22 年 2 月 9 日（火）

KKRホテル東京10階 瑞宝の間

財団法人 循環器病研究振興財団

循環器疾患等生活習慣病対策総合研究・糖尿病戦略等研究  
研究成果発表会（研究者向け）プログラム

〔厚生労働科学研究費研究成果等普及啓発事業〕

会 期	平成22年2月8日（月）9：30～17：20 平成22年2月9日（火）9：30～17：20
会 場	KKRホテル東京10階 瑞宝の間
主 催	財団法人循環器病研究振興財団 TEL：06-6872-0007

平成22年2月8日（月）

開会のあいさつ 9：30～9：40

- ・厚生労働省代表
- ・財団法人循環器病研究振興財団 理事長

山 口 武 典

(座長) 神奈川県立保健福祉大学保健福祉学部長

中 村 丁 次

1. 9：40～9：53

生活習慣病等の重症化予防のための栄養管理の標準化に関する研究

(演者) 東京医科歯科大学大学院 教授

下 門 顕太郎…12

2. 9：53～10：06

日本人の食事摂取基準を改定するためのエビデンスの構築に関する研究－微量栄養素と多量栄養素摂取量のバランスの解明－

(演者) 滋賀県立大学人間文化学部 教授

柴 田 克 己…16

3. 10：06～10：19

「日本人の食事摂取基準」策定のための文献学的研究

(演者) 東京大学大学院医学系研究科 教授

佐 々 木 敏…20

10：19～10：24 《シート回収》

- (座長) 甲子園大学 学長 田 中 平 三
4. 10:24~10:37  
保健・医療サービス等における栄養ケアの基盤的研究  
(演者) 聖徳大学人文学部人間栄養学科 准教授 須 永 美 幸… 24
5. 10:37~10:50  
食育を通じた健康づくり及び生活習慣病予防戦略に関する研究  
(演者) 独立行政法人国立健康・栄養研究所栄養疫学プログラム 研究員 荒 井 裕 介… 30
6. 10:50~11:03  
日本人の食事摂取基準の活用方法に関する検討  
(演者) 独立行政法人国立健康・栄養研究所栄養疫学プログラム  
プロジェクトリーダー 由 田 克 士… 34
- 11:03~11:08 《シート回収》
- (座長) 昭和大学 名誉教授 杉 崎 徹 三
7. 11:08~11:21  
各種健診データとレセプトデータ等による保健事業の評価に関する研究  
(演者) 横浜市立大学大学院医学研究科情報システム予防医学部門 教授 水 嶋 春 朔… 40
8. 11:21~11:34  
医療費適正化のための保健事業の有効性評価および分析手法の確立に関する研究  
(研究代表者) 財団法人医療経済研究・社会保険福祉協会医療経済研究機構 理事長 幸 田 正 孝… 46  
(代理演者) 財団法人医療経済研究・社会保険福祉協会医療経済研究機構  
副部長・主席研究員 満 武 巨 裕
9. 11:34~11:47  
各種禁煙対策の経済影響に関する研究  
(演者) 奈良女子大学保健管理センター 教授 高 橋 裕 子… 50
10. 11:47~12:00  
地域・職域における生活習慣病予防活動・疾病管理による医療費適正化効果に関する研究  
(演者) あいち健康の森健康科学総合センター 副センター長兼健康開発部長 津 下 一 代… 56

12:00~13:00 《昼食》

- (座長) 独立行政法人国立病院機構 理事長 矢崎 義雄
11. 13:00~13:13  
特定保健指導プログラムの成果を最大化及び最適化する保健指導介入方法に関する研究  
(演者) 国立保健医療科学院疫学部 部長 今井 博久… 64
12. 13:13~13:26  
未受診者対策を含めた健診・保健指導を用いた循環器疾患予防のための地域保健クリティカルパスの開発と実践に関する研究  
(演者) 国立循環器病センター予防検診部 部長 岡村 智教… 68
13. 13:26~13:39  
特定保健指導のアウトソーシング先に対する「保健指導の質の評価ガイド」を利用した質の管理・促進に関する研究  
(演者) 産業医科大学 副学長/産業医実務研修センター 所長 森 晃爾… 74
14. 13:39~13:52  
健診の精度管理の在り方に関する研究  
(演者) 国際医療福祉大学三田病院検査部 教授 渡邊 清明… 78
- 13:52~13:57 《シート回収》
- (座長) 杏林大学医学部 教授 山田 明
15. 13:57~14:10  
健康づくりのための休養や睡眠の在り方に関する研究  
(演者) 日本大学医学部社会医学系公衆衛生学分野 准教授 兼板 佳孝… 84
16. 14:10~14:23  
今後の特定健康診査・保健指導における慢性腎臓病 (CKD) の位置付けに関する検討  
(演者) 福島県立医科大学医学部 教授 渡辺 毅… 88
17. 14:23~14:36  
降圧治療および抗凝固療法の個人の特性に応じたテーラーメイド治療確立に関する研究  
(演者) 国立循環器病センター内科高血圧部門 部長 河野 雄平… 92
18. 14:36~14:49  
わが国における飲酒の実態ならびに飲酒に関連する生活習慣病、公衆衛生上の諸問題とその対策に関する総合的研究  
(演者) 慶應義塾大学 名誉教授 石井 裕正… 96

14:49~15:00 《コーヒープレイク》

- (座長) 愛知県がんセンター 名誉総長 富永 祐民
19. 15:00~15:13  
今後のたばこ対策の推進に関する研究  
(演者) 国立がんセンター研究所たばこ政策研究プロジェクトリーダー 望月 友美子…104
20. 15:13~15:26  
わが国の今後の喫煙対策と受動喫煙対策の方向性とその推進に関する研究  
(演者) 産業医科大学産業生態科学研究所健康開発科学研究室 教授 大和 浩…108
21. 15:26~15:39  
わが国の成人の喫煙行動及び受動喫煙曝露の実態に関する全国調査  
(演者) 鳥取大学医学部社会医学講座環境予防医学分野 准教授 尾崎 米厚…112
22. 15:39~15:52  
未成年者の喫煙・飲酒状況に関する実態調査研究  
(演者) 日本大学医学部 教授 大井田 隆…116

15:52~15:57 《シート回収》

- (座長) 茨城キリスト教大学生生活科学部 教授 板倉 弘重
23. 15:57~16:10  
動脈硬化性疾患の危険因子の性差と予防に関するコホート研究  
(研究代表者) 国立循環器病センター放射線診療部 部長 内藤 博昭…122  
(代理演者) 国立循環器病センター動脈硬化・糖尿病内科 臨床研究開発部 医長 宮本 恵宏
24. 16:10~16:23  
日本人における動脈硬化性大動脈弁膜疾患の発症・進展予防に関する研究  
(演者) 大阪大学臨床医工学融合研究教育センター 特任教授 山本 一博…126
25. 16:23~16:36  
動脈硬化性疾患の発症予知・進展予防に関する研究  
(演者) 国立循環器病センター研究所脈管生理部 部長 沢村 達也…130

16:36~16:41 《シート回収》

- (座長) 帝京平成大学現代ライフ学部 教授 小林 國 男
26. 16:41~16:54  
虚血性心疾患に対する外来型心臓リハビリテーションの有効性のエビデンスの確立と普及方策の検討に関する多施設研究  
(演者) 国立循環器病センター心臓血管内科 生理機能検査部長 後 藤 葉 一… 136
27. 16:54~17:07  
超急性期脳梗塞患者の救急搬送及び急性期病院受け入れ体制に関する実態調査研究  
(演者) 川崎医科大学脳卒中医学 教授 木 村 和 美… 140
28. 17:07~17:20  
急性心筋梗塞と脳卒中に対する超急性期診療体制の構築に関する研究  
(演者) 国立循環器病センター心臓血管内科 緊急部長 野々木 宏… 146

平成22年2月9日(火)

(座長) 慶應義塾大学医学部整形外科 教授

戸山 芳 昭

29. 9:30~9:43

健康日本21の中間評価、糖尿病等の「今後の生活習慣病対策の推進について(中間取りまとめ)」を踏まえた今後の生活習慣病対策のためのエビデンス構築に関する研究

(演者) 国立保健医療科学院 研究情報センター長

緒 方 裕 光… 152

30. 9:43~9:56

行動変容理論に基づく効率的かつ効果的な特定保健指導手法の疫学的エビデンスとITを援用した開発

(演者) 国立国際医療センター戸山病院糖尿病・代謝症候群診療部 糖尿病科医長

梶 尾 裕… 156

31. 9:56~10:09

健康づくりのための運動基準・エクササイズガイド改定に関する研究

(演者) 独立行政法人国立健康・栄養研究所健康増進プログラムリーダー

田 畑 泉… 160

32. 10:09~10:22

行動変容を促す情報提供ツールの開発とメタボリックシンドローム予防効果に関する研究

(演者) 奈良女子大学生生活環境学部 特任講師

上 田 由喜子… 164

10:22~10:27 《シート回収》

(座長) 二木・深谷耳鼻咽喉科 院長

深 谷 卓

33. 10:27~10:40

大規模コホート共同研究による生活習慣病発症予防データベース構築とその高度利用に関する研究

(演者) 滋賀医科大学生活習慣病予防センター 特任教授

上 島 弘 嗣… 170

34. 10:40~10:53

糖尿病・メタボリックシンドロームにおける内臓脂肪蓄積の評価に関する疫学研究

(演者) 国立国際医療センター研究所国際保健医療研究部国際疫学研究室 室長

松 下 由 実… 174

35. 10:53~11:06

保健指導への活用を前提としたメタボリックシンドロームの診断・管理のエビデンス創出のための横断・縦断研究

(演者) 東京大学医学部附属病院糖尿病・代謝内科 教授

門 脇 孝… 180

11:06~11:11 《シート回収》

- (座長) 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 教授 水澤英洋
36. 11:11~11:24  
小児期のメタボリックシンドロームに対する効果的な介入方法に関する研究  
(演者) 浜松医科大学医学部 教授 大関武彦…186
37. 11:24~11:37  
女性外来と千葉県大規模コホート調査を基盤とした性差を考慮した生活習慣病対策の研究  
(演者) 千葉県衛生研究所 嘱託 天野恵子…190
38. 11:37~11:50  
わが国の女性における生活習慣病の実態把握と発症要因の探索及び介入に関する研究  
(演者) 東京女子医科大学産婦人科学教室 主任教授 太田博明…194

11:50~12:50 《昼食》

- (座長) 財団法人歯科医療研修振興財団 専務理事 宮武光吉
39. 12:50~13:03  
健康づくり支援環境の効果的な整備施策および政策目標の設定に関する研究  
(演者) 東京医科大学公衆衛生学講座 主任教授 下光輝一…200
40. 13:03~13:16  
成人期における歯科疾患のスクリーニング体制の構築に関する研究  
(演者) 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科予防歯科学分野 教授 森田学…206
41. 13:16~13:29  
口腔保健と全身のQOLの関係に関する総合研究  
(演者) 鶴見大学歯学部探索歯学講座 教授 花田信弘…210

13:29~13:34 《シート回収》

- (座長) 名古屋大学大学院医学系研究科循環器内科学 教授 室原豊明
42. 13:34~13:47  
糖尿病患者における2D スペックル・トラッキング運動負荷心エコー法と冠動脈CTを組み合わせた冠動脈疾患の非侵襲的早期診断法の確立と実態把握および治療介入効果の多施設共同前向き研究  
(演者) 関西電力病院循環器内科主任部長 石井克尚…216

43. 13:47~14:00

脊髄障害防止の観点からみた胸部下行・胸腹部大動脈瘤外科治療ないしはステントグラフト治療体系の  
確立

(演者) 国立循環器病センター心臓血管外科(血管外科)部長 荻野 均... 222

44. 14:00~14:13

ヒスタミンと心不全の関連についての検討—H2レセプターブロッカーは心不全を改善するか

(演者) 国立循環器病センター臨床研究開発部 部長 北風 政史... 228

45. 14:13~14:26

長期遠隔成績からみた糖尿病患者に対する至適冠血行再建法に関する研究

(演者) 国立循環器病センター心臓血管外科 部長 小林 順二郎... 232

14:26~14:40 《コーヒーブレイク》

(座長) 財団法人国際医学情報センター 理事長

相川 直樹

46. 14:40~14:53

わが国における脳卒中再発予防のための急性期内科治療戦略の確立に関する研究

(演者) 国立循環器病センター内科脳血管部門 医長 豊田 一則... 238

47. 14:53~15:06

急性心筋梗塞、脳卒中の急性期医療におけるデータベースを用いた医療提供の在り方に関する研究

(演者) 島根大学医学部附属病院 病院長 小林 祥泰... 242

48. 15:06~15:19

心肺停止患者に対する心肺補助装置等を用いた高度救命処置の効果と費用に関する多施設共同研究

(演者) 帝京大学医学部救急医学講座 教授 坂本 哲也... 246

15:19~15:24 《シート回収》

(座長) 慶應義塾大学医学部 客員教授

福内 靖男

49. 15:24~15:37

MRIを用いた脳卒中発症・再発予防のためのより有効な降圧治療のエビデンスの創出

(演者) 奈良県立医科大学第1内科学教室 教授 斎藤 能彦... 252

50. 15:37~15:50

「多目的コホート(JPHCコホート)」における糖尿病・メタボリックシンドロームの発症要因と実態分  
析に関する研究

(演者) 国立国際医療センター糖尿病・代謝症候群診療部長 野田 光彦... 256

51. 15:50~16:03

多施設コホートを基盤とした糖尿病・メタボリックシンドロームの発症要因と脳卒中・心筋梗塞の発症に果たす役割に関する前向き研究

(研究代表者) 国立循環器病センター動脈硬化代謝内科 客員部長  
(代理演者) 国立循環器病センター予防検診部 医長

吉 政 康 直… 262  
小久保 喜 弘

52. 16:03~16:16

2型糖尿病患者のQOL、血管合併症及び長期予後改善のための前向き研究

(研究代表者) 筑波大学 学長  
(代理演者) 筑波大学大学院人間総合科学研究科内分泌代謝・糖尿病内科 教授

山 田 信 博… 268  
曾 根 博 仁

16:16~16:21 《シート回収》

(座長) 関西電力病院 院長

清 野 裕

53. 16:21~16:34

循環器リスクと耐糖能障害の効率的な健診マーカーの探索

(演者) 岐阜大学大学院医学系研究科 教授

武 田 純… 274

54. 16:34~16:47

糖尿病多発神経障害の臨床病期分類の確立と病期に基づいた治療ガイドラインの作成

(演者) 弘前大学大学院医学研究科分子病態病理学講座 教授

八木橋 操 六… 278

55. 16:47~17:00

糖尿病診療均てん化のための標準的診療マニュアル作成とその有効性の検証—ガイドラインを実用化するためのシステム・体制整備の視点から

(研究代表者) 国立国際医療センター 特任研究員 (名誉総長)  
(代理演者) 国立国際医療センター糖尿病・代謝症候群診療部長

笹 月 健 彦… 284  
野 田 光 彦

56. 17:00~17:20

糖尿病予防のための戦略研究

課題1: 2型糖尿病発症予防のための介入試験 (J-DOIT1)

課題2: かかりつけ医による2型糖尿病診療を支援するシステムの有効性に関する研究 (J-DOIT2)

課題3: 2型糖尿病患者を対象とした血管合併症抑制のための強化療法と従来治療とのランダム化比較試験 (J-DOIT3)

(研究代表者) 財団法人国際協力医学研究振興財団 理事長  
(代理演者) 財団法人国際協力医学研究振興財団

織 田 敏 次… 288

糖尿病予防のための戦略研究プロジェクト推進部 室長

泉 和 生



平成 22 年 2 月 8 日(月)

(9:40 ~10:19)

座長  
中村 丁次／神奈川県立保健福祉大学保健福祉学部長

研究課題 生活習慣病等の重症化予防のための栄養管理の標準化に関する研究  
課題番号 H20-循環器等（生習）-一般-023  
主任研究者（所属機関・部署・職名）東京医科歯科大学・大学院・教授  
（氏名）下門顕太郎

#### 1. 本年度の研究成果

日本病院栄養士協議会加盟施設のアンケート調査（有効回答率50%）の集計検討の結果、生活習慣病に対しては、おおむね1回30程度の栄養食事指導が実施されその90%以上が保険請求されている一方で、特別食数から推定した疾患数に対して十分な栄養指導が行われていないことが明らかとなった。また患者の高齢化に伴い低栄養や嚥下障害など現在健康保険で算定できない食事栄養指導の件数が増加していることがわかった。

もっともエビデンスの集積が進んでいる米国の栄養士会の方式に従って食事栄養指導を標準化する是非を検討する目的で、栄養指導時間の効果を検討した。米国で現在行われている90分の栄養指導と現在日本の多くの施設で行われている20分の栄養指導を、メタボリックシンドローム患者を対象に比較した。管理栄養士は経験年数3-5年の者11名を公募し、1名の管理栄養士が2名の患者を担当し、1名は1回につき20分でもう1名は1回につき90分で3回食事指導を行い、体重、腹囲、血清脂質、空腹時血糖値を指導前後で比較した。その結果、両方の方式ともBMI、腹囲、血清脂質で改善がみられたが、両者に有意差は認められなかった。現在国際的に栄養指導を標準化する動きがあるが、教育水準、生活習慣などが異なる国間での栄養指導の標準化に関しては今後検討の余地があると考えられた。

#### 2. 前年度までの研究成果

我が国における栄養指導の実態を調査する目的で病院栄養協会加盟の1100施設に対しアンケート調査を行った。また米国栄養士会（ADA）のデータベースの構築を調べた。

#### 3. 研究成果の意義及び今後の発展

生活習慣病、特にメタボリックシンドロームや糖尿病の増加が著しい。その予防制圧には、効果的な栄養・運動指導が不可欠である。今回の研究では、臨床の現場で行われている栄養指導のたいして十分な保険給付が行われていない実態や、米国に比してエビデンスの集積が十分でないことが明らかとなった。また、栄養指導の標準化のために米国で行われている方式をそのままとり入れることが必ずしも適切でない可能性も明らかとなった。我が国においても、臨床の現場への管理栄養士の参加が進められているが、欧米に比べて十分とはいえない。今後の管理栄養士の臨床参加のためには、栄養士指導の標準化とエビデンスの蓄積、栄養指導に対する十分な経済的裏付け、管理栄養士の臨床訓練の充実が欠かせないと思われる。

#### 4. 倫理面への配慮

栄養指導の実態調査に関しては東京医科歯科大学および参加施設の倫理委員会の承認を

得た。また栄養指導時間に関する研究は、女子栄養大学の倫理委員会の承認をえて行われた。

5. 発表論文集

なし

6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属研究機関及び現在の専門(研究実施場所)	⑤所属研究機関における職名	⑥研究費配分予定額(千円)
下門 顕太郎	総括	東京医科歯科大学・昭和51・医学博士・内科学	東京医科歯科大学大学院血流制御内科・内科学	教授	30,000 (うち間接経費1,000千円)
門脇 孝	糖尿病の栄養管理・食事指導に関する検討	東京大学医学部・昭和53・医学博士・内科学	東京大学大学院医学系研究科・糖尿病・代謝内科	教授	研究代表者 一括計上
島本 和明	高血圧の栄養管理・食事指導に関する検討	札幌医科大学・昭和46年・医学博士・内科学	札幌医科大学内科 学第二講座	教授	
田中 明	脂質異常の栄養管理・食事指導に関する検討	東京医科歯科大学・昭和51・医学博士・内科学	女子栄養大学 栄養学部	教授 附属栄養クリニック所長	
加藤 昌彦	栄養管理手順の標準化に関する検証	岐阜大学医学部 医学科・昭和59・博士(医学)・臨床栄養学	椋山女学園大学生 活科学部	教授	
吉池 信男	栄養管理体制に関する調査設計	東京医科歯科大学医学部・昭和62・学士(医学)・疫学	青森県立保健大学 健康科学部栄養学 科・栄養疫学	教授	
横山 徹爾	系統的レビューの設計・集計解析	東京医科歯科大学医学部・平成3・博士(医学)・疫学	国立保健医療科学 院人材育成部・疫 学	部長	

榎野 博史	腎臓疾患の栄養管理・食事指導に関する検討	岡山大学医学部・昭和 50・医学博士・内分泌代謝学	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科腎・免疫・内分泌代謝内科学	教授
平野 宏	腎臓疾患の栄養管理・食事指導に関する検討	新潟大学医学部・昭和 46・医学博士・腎臓内科学	北部地区医師会立腎臓病医療センター	院長
脇 昌子	内分泌疾患の栄養管理・食事指導に関する検討	徳島大学医学部医学科・昭和 54・医学博士・内分泌代謝学	ちゅら海クリニック	科長
井上 善文	消化器疾患の栄養管理・食事指導に関する検討	大阪大学医学部、昭和 55・医学博士・消化器外科学	静岡市立静岡病院内分泌代謝科	総括部長
外山 健二	栄養管理手順の作成	徳島大学医学部栄養学科・昭和 52・学士・臨床栄養学	医療法人川崎病院外科	教授
川島 由紀子	栄養管理手順の作成	女子栄養大学栄養学部・昭和 49・栄養学博士・臨床栄養学	西南女学院大学保健福祉学部栄養学科・臨床栄養学	部長
齋藤 長徳	栄養管理体制に関する調査票の作成	東京農業大学短期大学部栄養学科・昭和 54・学位なし・臨床栄養学・給食経営管理學	聖マリアンナ医科大学病院栄養部・臨床栄養学 黒石市国保黒石病院栄養科	技師長
杉山 みち子	栄養管理手順の標準化に関する文献的検討	日本女子大学大学院・昭和 55・医学博士・栄養管理・栄養教育・栄養ケア・マネジメント	神奈川県立保健福祉大学保健福祉部栄養学科	教授
松原 薫	栄養管理体制に関する調査票の	日本女子大学家政学部・昭和 60・	東京女子医科大学附属八千代医療セ	室長

	作成	学士・管理栄養士 専攻	ンター医療技術部 栄養管理室		
水野 文夫	栄養管理体制に 関する調査票の 作成	服部栄養専門学 校栄養科・昭和 52・学位なし・栄 養学	日本赤十字社医療 センター栄養課	課長	
津田 とみ	栄養管理手順の 標準化に関する 文献的検討	徳島大学大学院 栄養学研究科博 士課程 昭和 53・保健学博 士・臨床栄養学	徳島文理大学 臨床栄養学	教授	
合田 敏尚	栄養管理手順の 標準化に関する 文献的検討	東京大学大学院 医学系研究科博 士課程、昭和 59 年・保健学博士・ 保健学	静岡県立大学食品 栄養科学部	教授	
足立香代子	栄養管理体制に 関する調査票の 作成	中京短期大学家 政科・昭和 43 年・ 学位なし・食物栄 養専攻	せんぼ東京高輪病 院 栄養管理室	栄養管理室 長	
廣田 貴子	栄養管理体制の 充実における医 療サービスの質 の向上と効率化	西九州大学家政 学部・平成 2 年・ 学士・食物栄養学	医療法人新光園英 彦山病院 栄養管 理室	栄養管理室 長	

研究課題 日本人の食事摂取基準を改定するためのエビデンスの構築に関する研究  
－微量栄養素と多量栄養素摂取量のバランスの解明－  
課題番号 H19・循環器等（生習）・一般-004  
主任研究者 （所属施設・部署・職名）滋賀県立大学・人間文化学部・教授  
（氏名）柴田 克己

## 1. 本年度の研究成果

寿命の限界まで若年成人の体力と美貌を維持して生きたいという望みに近づけるために、食事摂取基準の精度を向上させることおよび食事摂取基準を改定するためのエビデンスの構築を目的とし、下記の 10 項目の課題を実験という手段で解決している。3 年計画の 3 年目の成果を記載する。

- ① 乳児の微量栄養素必要量の検討。成果：日本人の母乳中（1～5 か月）のビタミン、ミネラル濃度をすべて決定した。さらに、6～8、および 9～11 か月乳児が市販離乳食と母乳に依存した場合の微量ミネラル摂取量を推定した。
- ② 微量栄養素の栄養評価の生体指標の創出とその目安量の算定。成果：幼児（2～5 歳）、小児（10～12 歳）、成人（18～69 歳）の水溶性ビタミン排泄量の目安量を算定した。この目安量を用いて栄養評価・指導を行った。ミネラルも尿中排泄量を指標とした栄養評価方法の開発に取り組み、10 種類のミネラルについて平均摂取量と尿中排泄量との間に正の相関が認められたことを明らかにした。この結果は、尿中ミネラル排泄量を有効なバイオマーカーとして利用し、食事記録によるミネラル摂取量と併用することにより、ミネラル栄養状態を客観的に評価できる可能性を示すものである。
- ③ 70 歳以上の微量栄養素の必要量の検討。成果：70 歳以上の水溶性ビタミン排泄量の目安量を算定した。この目安量を用いて栄養評価・指導を行った。
- ④ エビデンスのある成人（18 歳～69 歳）からエビデンスのない年齢区分（1～17 歳）と高齢者（70 歳以上）への微量栄養素の外挿法の検討。成果：EAR 設定された 7 種類の水溶性ビタミンの尿中排泄率（尿中排泄量/摂取量）を大学生（18 歳～24 歳）、小児（10～12 歳）と高齢者（70 歳以上）間で比較した結果、大学生と高齢者との間にはすべてのビタミンにおいて排泄率に有意な差異は認められなかった。しかし、小児のビタミン B<sub>2</sub>、B<sub>6</sub> は大学生と高齢者に比して低かった。このことは、ビタミン B<sub>2</sub>、B<sub>6</sub> の値を小児に外挿する時には体表面積以外の算定方法も考慮する必要性があることを示すものであった。
- ⑤ 妊婦の微量栄養素必要量の算定方法の統一化。成果：各々の栄養素の代謝特性を考慮して算定した。たとえば、ナイアシンの付加量はトリプトファンからナイアシンへの転換率が高くなるため不要とした。
- ⑥ 授乳婦の微量栄養素必要量の算定方法の統一化。成果： $\{( \text{哺乳量} \times \text{栄養素濃度} ) \div \text{相対生体利用率}\}$  で求めることが妥当であることを示した。
- ⑦ 代表的な 1 日の食事で摂取される微量栄養素の相対生体利用率の検討。成果：8 種類のビタミンの相対生体利用率（遊離型ビタミンに対する食事性ビタミンの活性比率）を決定した。

- ⑧ 微量栄養素の必要量をエネルギーあるいは多量栄養素当たりで示す表示方法の検討。成果：ラットの実験において脂肪の摂取量の増大がパントテン酸の必要量を増大させる可能性を示唆するデータを得た。
- ⑨ 有事における栄養素必要量の変動と悪影響回避に必要な栄養素量の検討。成果：先行実験としてラットを利用して、絶食時、アルコール多飲時、エネルギー代謝亢進時のビタミン必要量を試みとして算出した。
- ⑩ 微量栄養素の上限量に代わる指標の創出：成果：先行実験としてラットを使用して検討し、異化代謝応答の変動を指標としたニコチンアミドの「代謝上限量」を試みとして算出した。

#### 普及活動

平成 21 年度：3 回開催

1. 6 月 13 日（土）北海道函館市「新しくなった食事摂取基準」（函館法華クラブ）
2. 11 月 7 日（土）滋賀県彦根市「未来の食事」（滋賀県立大学）
3. 12 月 4 日（金）福岡県小倉市「新しくなった食事摂取基準」（九州栄養福祉大学）

#### 2. 前年度までの研究成果

- ① 乳児の微量栄養素必要量の検討。成果：報告値が著しく異なるビタミン D、B<sub>6</sub>、B<sub>12</sub> に関して検討した結果、D と B<sub>6</sub> に関しては差異が認められた原因を特定できた。B<sub>12</sub> の原因は解決できなかった。データが存在しなかったクロムとモリブデン量を明らかにできた。
- ② 微量栄養素の栄養評価の生体指標の創出と評価。成果：昨年度の成果の活用として、自由に生活している小学生、大学生および高齢者の 24 時間尿を分析して、ビタミンの栄養評価を試みた。尿を用いるミネラル栄養の評価を開始した。
- ③ 70 歳以上の微量栄養素の必要量の検討。成果：正確な 4 日間連続食事調査と最終 1 日尿から評価した結果、現在の食事摂取基準の考え方を肯定するものであった。
- ④ エビデンスのある成人（18 歳～69 歳）からエビデンスのない年齢区分（1～17 歳）と高齢者（70 歳以上）への微量栄養素の外挿法の検討。成果：施設入居高齢者のビタミン摂取量と血液中の含量との関係を調べ、若年成人と比較検討した。
- ⑤ 妊婦の微量栄養素必要量の算定方法の統一化。成果：妊婦の栄養素摂取量と尿中の栄養素排泄量との関係を調査中である。
- ⑥ 授乳婦の微量栄養素必要量の算定方法の統一化。成果： $\{(\text{哺乳量} \times \text{栄養素濃度}) \div \text{相対生体利用率}\}$  で求めることにした。
- ⑦ 代表的な 1 日の食事で摂取される微量栄養素の相対生体利用率の検討。成果：8 種類のビタミンの相対生体利用率（遊離型ビタミンに対する食事性ビタミンの活性比率）を算出した。ミネラルについても検討を開始した。
- ⑧ 微量栄養素の必要量をエネルギーあるいは多量栄養素当たりで示す表示方法の検討。成果：パントテン酸の必要量は脂質摂取量当たりで示した方が適切である。
- ⑨ 有事における栄養素必要量の変動と回避に必要な栄養素量の検討。成果：先行実験としてラットを利用して、絶食時、アルコール多飲時、エネルギー代謝亢進時の栄養素必要

量を検討した。

⑩ 微量栄養素の上限量に代わる指標の創出：成果：先行実験としてラットを使用して検討した。異化代謝応答の変動を指標とした「異化代謝飽和値」を求めた。

①平成20年度は1回開催。

平成19年度は2回開催。

### 3. 研究成果の意義及び今後の発展

① 食事摂取基準の精度が向上し、国民が望む、寿命の限界まで若年成人の体力と美貌を維持できるための栄養素摂取量を提言することができる。

② 食品側の情報による栄養アセスメントの限界を補完する生体側の情報として尿を用いる新しい栄養評価方法を創出した。尿中に排泄される栄養素量から目安量的な値を算定した。この目安量を利用して栄養評価・指導を行っている。

③ 食品の好ましくない作用を科学的な方法で正確に調べることにより、食品の安全性を向上させることができる。

④ 普及活動を通じて、国民が食品の好ましくない情報を理解し、危険度を判断できる能力を得ることができ、食品の安心に寄与することができる。

### 4. 倫理面への配慮

本研究は、各研究施設の倫理委員会規定に従って実施する。験者は、被験者に対して、あらかじめ実験の主旨、方法、実験に参加することの不利益、苦痛を説明し、被験者の自由意志でいつでも実験から離脱できることを文書で保証した後、文書による被験者の実験参加同意を得て研究を実施する。取得されたデータは、基本的には全被験者の傾向を求めるような処理にかける。また、個人名は研究者が管理し、データの管理は記号により行う。

### 5. 発表論文集

発表論文多数のため2009年度分の主要な論文のみ掲載

1. Fukuwatari T, Fujita M, **Shibata K**. Effects of UVA Irradiation on the Concentration of Folate in Human Blood. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **73**, 322-327 (2009).
2. **Shibata K**, Fukuwatari T, Watanabe T, Nishimuta M. Intra- and Inter-Individual Variations of Blood and Urinary Water-soluble Vitamins in Japanese Young Adults Consuming a Semi-purified Diet for 7 Days. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, in press (2010).
3. Fukuwatari T, Sugimoto E, Tsuji T, Hirose J, Fukui T, **Shibata K**. Urinary excretion of vitamin B<sub>12</sub> depends on urine volume in female university students and elderly subjects in Japan. *Nutrition Research*, in press (2010).
4. 吉田宗弘, 乾由衣子, 福永健治. 乳児における市販離乳食からの微量ミネラルの摂取. *微量栄養素研究*, **26**, 印刷中 (2010).
5. Takezawa J, Yamada K, **Morita A**, Aiba N, Watanabe S: Preproghrelin gene polymorphisms in obese Japanese: Association with diabetes mellitus in men and with

metabolic syndrome parameters in women. *Obes Res Clin Pract*, in press, (2009).

6. Tamaki J, Iki M, **Morita A**, Ikeda Y, Sato Y, Kajita E, Kagamimori S, Kagawa Y, Yoneshima H: Peroxisome proliferator-activated receptor gamma polymorphism is related to peak bone mass: the JPOS study. *Osteoporos Int*, in press, (2009).
7. Kuwabara A, Tsugawa N, Tanaka K, Fujii M, Kawai N, Mukae S, Kato Y, Kojima Y, Takahashi K, Omura K, Kagawa R, Inoue A, Noike T, Kido S, **Okano T**. Improvement of vitamin D status in Japanese institutionalized elderly by supplementation with of 800 IU vitamin D<sub>3</sub>. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, in press, (2009).
8. Kuwabara A., Himeno M., Tsugawa N., Kamao M., Fujii M., Kawai N., Fukuda M., Ogawa Y., Kido S., **Okano T**. Tanaka K. Hypovitaminosis D and K are highly prevalent and independent of overall malnutrition in the institutionalized elderly. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, in press, (2010).
9. Murakami K, **Sasaki S**, Takahashi Y, Uenishi K, Watanabe T, Kohri T, Yamasaki M, Watanabe R, Baba K, **Shibata K**, Takahashi T, Hayabuchi H, Ohki K, Suzuki J. Association between hardness (difficulty of chewing) of the habitual diet and premenstrual symptoms in young Japanese women. *Environmental Health Insights*, in press (2010).

## 6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業学校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属機関及び現在の専門（研究実施場所）	⑤所属機関における職名
柴田克己	統括．水溶性ビタミンと微量元素との関係（水溶性ビタミンの解析）．多量栄養素とB群ビタミンとの関係．	京都大学・院 昭和54年 農学博士 食品工学	滋賀県立大学 人間文化学 （滋賀県立大学）	教授
岡野登志夫	脂溶性ビタミンとミネラルとの関係	大阪大学・院 昭和49年 薬学博士 薬学	神戸薬科大学 栄養生化学 （神戸薬科大学）	教授
吉田宗弘	水溶性ビタミンと微量元素との関係（微量元素の解析）	京都大学・院 昭和56年 農学博士 医学博士 食品工学	関西大学 食品工学 （関西大学）	教授
森田明美	高齢者の微量栄養素摂取状況の調査	京都大学・院 平成6年 博士（医学） 衛生学	国立健康・栄養研究所 予防医学，公衆栄養学 （国立健康・栄養研究所）	プロジェクトリーダー
佐々木敏	食事摂取基準の文献レビュー班からのアドバイス	ルーベン大学・院 平成6年 医学博士 医学	東京大学大学院 栄養疫学 （東京大学大学院）	教授
由田克士	食事摂取基準の活用班からのアドバイス	東京農業大学 昭和62年 博士（医学） 博士（栄養学） 公衆栄養学	国立健康・栄養研究所 栄養学 （国立健康・栄養研究所）	プロジェクトリーダー

研究課題 「日本人の食事摂取基準」策定のための文献学的研究

課題番号 H19-循環器等(生習) 一般-002

主任研究者 (所属施設・職名) 東京大学大学院医学系研究科・教授  
(氏名) 佐々木 敏

#### 1. 本年度の研究成果

(1) 「日本人の食事摂取基準(2010年版)」を策定するために必要な栄養素(エネルギーを含む)全体について、関連論文を系統的に抽出する作業を継続的に行うとともに、抽出した論文の内容の整理ならびに分類を行い、必要に応じて要約を行った。そして、これらの結果を厚生労働省「日本人の食事摂取基準」策定検討会に提出するとともに、当策定検討会の要請を受けて、(エネルギーならびに全栄養素を対象として)関連論文の再検索作業を行い、策定のために必要と考えられた論文の調達業務を担当した。その結果、当策定検討会の報告書には1244編の論文が参考文献として活用された。

その後、上記報告書で採用された1244論文の論文情報を格納したデータベースの情報チェックを行い、すべての複写物を収集し、これらを国立健康・栄養研究所に保管して次回の改定作業を効率的に行う文献管理システムを構築した。なお、現時点で1242論文の複写物の保存と情報整理が完了している。

(2) 上記策定検討会の報告書(306ページ)のうち、総論とエネルギーの部分(61ページ)について英訳を行った。

#### 2. 前年度までの研究成果

初年度・第2年度と継続して「日本人の食事摂取基準(2005年版)」で用いられた学術論文を整理し、重点的な検索作業を必要とする栄養素を選定し、検索式の作成、情報を整理・保管するためのデータベース構造を作成し、文献(学術論文)の抽出作業の一部を行った。第2年度は食事摂取基準が扱っているすべてのエネルギー・栄養素(34種類)に範囲を広げて検索・論文の調達、整理の文献の整理を行った。

### 3. 研究成果の意義及び今後の発展

平成 16 年度に「日本人の食事摂取基準（2005 年版）」で導入された新しい概念に沿って、さらに科学性の高いエビデンスの収集・整理・管理を行うことができた。

これによって「日本人の食事摂取基準（2010 年版）」の質の向上に大きく寄与し得たものとする。また、今回構築できたデータベースならびに論文の複写物は「日本人の食事摂取基準（2015 年版）」の策定における作業量を軽減するとともに高度化し得るものと期待される。また、「日本人の食事摂取基準（2010 年版）」の一部を英訳したことで、諸外国（特に近隣アジア諸国）の食事摂取基準の策定にも寄与し得るものと期待される。

### 4. 倫理面への配慮

文献研究のため、該当しない。

### 5. 発表論文集

1. Asakura K, Sasaki S, Murakami K, et al. Iron intake does not significantly correlate with iron deficiency among young Japanese women: a cross-sectional study. *Public Health Nutr* 2009; 12: 1373-83.
2. Yamada M, Sasaki S, Murakami K, et al. Association of trans fatty acid intake with metabolic risk factors among free-living young Japanese women. *Asia Pac J Clin Nutr* 2009; 18: 359-71.
3. Murakami K, Sasaki S, Takahashi Y, et al. Monetary cost of self-reported diet in relation to biomarker-based estimates of nutrient intake in young Japanese women. *Public Health Nutr* 2009; 12: 1290-7.
4. Murakami K, Sasaki S, Takahashi Y, et al. Monetary cost of dietary energy is negatively associated with BMI and waist circumference, but not with other metabolic risk factors, in young Japanese women. *Public Health Nutr* 2009; 12: 1092-8.
5. Murakami K, Sasaki S, Takahashi Y, et al. Neighborhood food store availability in relation to food intake in young Japanese women. *Nutrition* 2009; 25: 640-6.
6. Murakami K, Sasaki S, Okubo H, et al. Neighborhood socioeconomic status in relation to dietary intake and body mass index in female Japanese dietetic students. *Nutrition* 2009; 25: 745-52.
7. Murakami K, Sasaki S, Takahashi Y, et al. Neighborhood socioeconomic disadvantage is associated with higher ratio of 24-hour urinary sodium to potassium in young Japanese women. *J Am Diet Assoc* 2009; 109: 1606-11.

6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業学校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属機関及び現在の専門(研究実施場所)	⑤所属機関における職名
佐々木敏	総括	ルーベン大学大学院・平成6年・博士(医学)・疫学	東京大学大学院医学系研究科(疫学、予防医学、人間栄養学)	教授
田中茂徳	エネルギー	東京大学大学院教育学研究科・平成15年・博士(教育学)・健康教育学/健康科学	国立健康・栄養研究所(エネルギー消費量)	プロジェクトリーダー
由田克士	活用面との連携	東京農業大学農学部栄養学科・昭和62年卒・博士(医学) 博士(栄養学)	国立健康・栄養研究所(公衆栄養学)	プロジェクトリーダー
江崎治	マクロ栄養素	岐阜大学医学部・昭和52年卒・博士(医学)・内科学、栄養学、分子生物学	国立健康・栄養研究所(脂質栄養学)	プログラムリーダー
柴田克己	ミクロ栄養素(ビタミン)	京都大学大学院・昭和54年・博士(農学)・食品工学	滋賀県立大学(人間文化学部(ビタミン栄養学))	教授
森田明美	ミクロ栄養素(ビタミン)	京都大学大学院・平成6年・博士(医学)・衛生学	国立健康・栄養研究所(疫学・公衆衛生学)	プログラムリーダー
三宅吉博	文献検索	九州大学大学院医学系研究科・平成12年卒・博士(医学)・予防医学	福岡大学医学部(疫学、公衆衛生学)	准教授

平成22年2月8日(月)

(10:24~11:03)

座長  
田中 平三 / 甲子園大学 学長

研究課題 保健・医療サービス等における栄養ケアの基盤的研究  
課題番号 H19—循環器—005  
主任研究者 (聖徳大学人文学部人間栄養学科 准教授)  
(須永 美幸)

1) 本年度の研究成果

近年の予防重視型の保健・医療・福祉・介護サービスにおいて栄養指導や栄養ケアを担う人材である管理栄養士の質の確保を図ることが喫緊の課題となっている。本研究は、管理栄養士の教育養成及び生涯教育(指導者育成を含めて)の体制、望ましい栄養ケア体制について国内外の状況を把握するとともに具体的な課題や将来像を明らかにし、質の高い栄養ケア提供のためのマンパワー確保等の基盤整備を行うことを目的とする。

本年度は、行政栄養士及び病院管理栄養士の業務実態に関する調査研究を行うとともに、養成教育及び生涯教育の体制及び栄養ケア体制の基盤整備において重要な実践能力(コンピテンシー)の習得に関する実態調査を行った。

1. 保健サービスにおける業務実態

(1)行政栄養士のマンパワーによる業務実態

厚生労働省が毎年実施している行政栄養士調査を基に、平成19年度と平成21年度の各7月1日現在の健康栄養関係行政栄養士配置状況及び業務領域(担当部門)の関連を分析した。

行政栄養士配置総数は、平成19年度4,579人から平成21年度5,468人に増加した。配置場所別では、本庁829人から820人に減少、保健所設置市848人から1,015人に増加、特別区249人から288人に増加、市町村2,653人から3,345人に増加した。市町村の主な増員業務は特定検診・特定保健指導、食育、介護予防であり、一方減員理由は退職後の無補充であった。担当業務については、1つの業務を担当している者は少なく、最多は11の業務を担当していた。

担当業務の多い順では、保健所は、健康づくり・生活習慣病と食育であり、最多は7の業務を担当していた。都道府県本庁においては、保健所と同様、健康づくり・生活習慣病と食育であり、保健所設置市及び特別区においては食育、母子保健、健康づくり・生活習慣病(教育委員会除く)であった。

(2)行政栄養士に求められる能力に関する指標(案)を用いた実態把握

厚生労働省健康局長通知(平成20年10月10月付)「地域における行政栄養士による健康づくり及び栄養・食生活の改善の基本指針(以下「基本指針」という。)」に基づき行政栄養士に求められる能力に関する指標(案)を、本庁、都道府県型保健所及び市町村保健センター、政令市・中核市・特別区ごとに、組織及び個人について作成した。作成にあたっては、厚生労働省の新任時期の人材育成モデルプログラム、神奈川県及び島根県の行政

管理栄養士新任時期育成プログラムを参考にした。

実態把握にあたっては、指標（案）を基に調査票を作成した。表側に指標（案）を、表頭には、現状（5又は6段階評価）、資質向上の必要性（3段階評価）、マンパワー充実での実施可能性（3段階評価）を、さらに組織の調査票には、表頭に業務の必要性（3段階評価）を追加した。表側の指標（案）については、各行政組織共通にマネジメントサイクルと連携体制づくり、人材育成、健康危機管理、調査研究、行政能力、専門能力の指標（案）を設定した。調査票作成後、研究協力者の職場でプレ調査を行い、記入しやすさや指標（案）の内容を精査した。この調査票を用いて、全国都道府県、政令市・中核市・特別区の本庁（約100ヶ所）及び協力の得られた保健所及び市町村保健センター（約4,000人）に実態調査を行った。

また、今後行政栄養士として充実させる必要がある業務について研究班で討議し、抽出された業務である地域医療（特に糖尿病）、介護予防、食環境づくりについて先行事例の収集を行った。

## 2. 医療サービスにおける栄養ケア業務実態

管理栄養士による業務の実態調査は、効率的な栄養ケア業務のあり方や適切な人員配置の検証及び関連する多職種の業務項目を明らかにし、質の高い栄養ケアサービスをより効果的に提供するための対処の指針や、業務の取り組み方を提示し、医療サービスの一層の充実に寄与することを目的とした。

調査対象は、平成20年度に実施した「医療サービスにおける人材育成体制に関する調査」に協力し、平成21年度の業務時間調査に施設として協力できると回答した病院（157施設）に雇用されている常勤管理栄養士全員とした。

### (1) 管理栄養士の業務時間調査法の開発を目的としたプレ調査

病院における業務分類とコード化を行うため、「介護保険施設における栄養ケア・マネジメント業務時間の実態調査」（平成18年度厚生労働科学研究費補助金長寿科学総合研究事業 介護保険施設における栄養ケア・マネジメント 事業評価に関する研究 主任研究者：杉山みち子）を参考に、研究協力者の勤務する病院及び協力が得られた病院（5施設）において調査承諾書の受理後、プレ調査を実施した。

### (2) 業務調査による効率化の検討を目的とした業務時間の実態調査

対象施設（157施設）に依頼状、調査説明書を郵送し、承諾書の返送・確認された94施設に対し、調査用紙及びCD-RWを郵送した。調査項目は、平成21年9月中の任意の3日間の業務時間調査とともに、1ヵ月間の新規入院患者数、栄養管理実施加算対象者数及び栄養リスク者数、栄養食事指導・栄養相談及び退所時指導件数、管理栄養士の配置数、役割分担、業務内容等について調査用紙への入力を依頼した。調査データ及び帳票の返送は80施設、調査実施者は282名であり、これらについてデータ集計及び分析を行う。現在分析中であり、医療サービスにおいて栄養ケアを必要とする対象者数及び管理栄養士の必要数

を明らかにする。

### 3. 管理栄養士の実践能力に関する調査研究（「管理栄養士の養成に関する実態調査」）

これまでに、わが国の管理栄養士の人材育成体制の実態調査<sup>1)</sup>、栄養ケアにおいて先進的な取り組みを行っている諸外国における栄養専門職養成制度と生涯教育制度に関する実態調査<sup>2)</sup>、<sup>3)</sup>、病院等の初任者研修プログラムの実態調査等を実施した。その結果、現行の管理栄養士養成カリキュラムで習得可能な実践能力（コンピテンシー）と、臨床栄養、給食経営管理ならびに公衆栄養の現場において初任者の管理栄養士に求められる実践能力とを比較し、その課題を明らかにすることが必要と考えられた。

そこで、平成 20 年度に実施した「管理栄養士の人材育成体制に関する実態調査」に協力した病院（578 施設）、さらに業務時間調査のプレ調査に協力した病院を対象とし、初任者に求められる実践能力について調査するとともに、養成施設において習得されたと考えられている実践能力についても調査し、比較分析することとした。

病院の調査対象者は、昨年度と同様、栄養部門長の管理栄養士（栄養管理室長、栄養科科長、技師長、主任など）とし、養成施設の調査対象者は、平成 17 年度以前に認可されている管理栄養士養成課程（102 校）における「臨地実習（臨床栄養学）」「同（給食経営管理論）または（給食の運営）」「同（公衆栄養学）」を担当する管理栄養士の各教員、大学院併設校に対する教育プログラム調査については、大学院生を指導している管理栄養士の教員（大学院併設校 60 校）とした。

病院に対する調査項目は、①新規採用者に求める実践能力の到達度レベル：基本技術（職業倫理、科学的根拠に基づいた実践活動）、経営の基礎、栄養ケア・マネジメント、給食経営管理、公衆栄養活動の大項目より成る ②教育評価システム ③新卒者の研修・教育に必要な期間と教育指導者に必要な実務経験 ④インターンシップ制度の必要性とあり方 ⑤今後の育成体制のあり方 とした。

養成校に対する調査項目は、①施設概要：学生数、臨地実習の構成と時間（週）、管理栄養士の教員数、および任意で回答者の経歴、担当科目の専門性等 ②在籍中の 4 年生の 80% 以上に当てはまる実践能力の到達度レベル（項目は養成校と同一）③教育評価システム ④インターンシップ制度の必要性とあり方 ⑤今後の育成体制のあり方 ⑥卒業教育・生涯教育プログラムの実施状況 とした。大学院併設校には、大学院における高度専門職養成プログラム等について設問した。

なお、本調査に用いた実践能力の項目は、栄養ケアを推進している病院等で実際に使われている初任者研修・教育プログラム等を参考に、機能の異なる複数の施設の管理栄養士の協力を得て作成したものであり、本年度実施した業務時間調査に用いた業務内容に対応させたものである。また、作成に当たっては、管理栄養士の教育カリキュラムにおける臨床栄養学、給食経営管理論及び公衆栄養学等の教育目標ならびに教育内容に沿ったものとした。

調査結果は現在分析中であり、以下のことを明らかにする。

- ① 医療サービスにおいて初任者の管理栄養士に求められる実践能力の到達度
- ② 管理栄養士養成課程において習得可能な実践能力の到達度（学習成果）
- ③ 今後の育成体制のあり方及び卒後教育・生涯教育プログラムの実施状況
- ④ 大学院における管理栄養士を対象とした高度専門職養成プログラムの実施状況

## 2) 前年度までの研究成果

### (1) 米国、英国及び豪州国における栄養専門職の教育事例に関する研究

栄養ケアの先進的な取り組みを行ってきた米国及び豪州国の教育事例ならびに英国の教育体制について、教育関係者へのインタビューを通じて大学・大学院の入学資格やカリキュラム、プログラムの特徴等について調査分析を行った。

その結果、教育事例として収集した米国及び豪州国の大学・大学院においては大学の教育理念に基づき臨床栄養、公衆衛生、ホスピタリティマネジメント等を強化した特徴のある栄養専門職養成のためのカリキュラムが提供され、栄養専門職の認定基準である実践能力（competency）の修得は教育カリキュラムの構造及び目標達成のアウトカム評価に用いられていた。英国の栄養専門職は国家計画に基づき、国立施設への就職を前提に養成され、国の政策を反映した教育カリキュラムを作成し、栄養専門職養成校において実践教育が行われていることが示された。

米国、英国及び豪州国における栄養専門職の養成制度は実践を重視した教育であり、栄養ケアの実践能力を到達基準として養成の質を確保・向上させ、社会的ニーズに対応し高度な専門分野に特化して栄養ケアの実践活動を展開するため、学位取得を目的とした大学院教育に多様な教育モデルを導入して積極的に推進していた。

今後、急速に変化する時代に対応すべく保健・医療サービス等を充実させるため、栄養ケアサービスの質の評価分析とともに、管理栄養士の専門職としての効果的な育成体制を示すことが求められた。

### (2) 医療サービスにおける管理栄養士の人材育成に関する研究

医療サービスにおける管理栄養士の業務実態およびキャリアアップなどの状況を調査することを目的とし、全国の医療施設（病院）から 100 床以上の病院を 3 割抽出した 2,332 施設を対象に、郵送による依頼および回収を行うアンケート調査自己記入方式を用いた。調査は、施設（栄養部門）の栄養部門長の管理栄養士 1 名および栄養部門所属の管理栄養士 3 名を対象に行った。

調査した施設（栄養部門）の有効回答数（率）は、574 施設（24.6%）であった。栄養部門においては、1. 委託化傾向が示され、栄養管理実施加算や NST の稼動においては、ほとんどの施設で実施されており、管理栄養士が栄養管理業務にかかる時間が多くなったことが示された。2. 管理栄養士を教育するための明文化されたプログラムのある施設およびキャリアアップを評価する施設は少ないことが示された。3. 栄養管理に関するキャリアアップは、

栄養士会主催や栄養・医学系学会の研修会などへの参加であったが、これらへの参加は、約 70%が業務出張として認められているものの支援体制のない病院が多く見られた。4. 臨床実習の内容は、栄養管理業務と給食管理業務の割合では、栄養管理:給食管理=80:20～50:50 内での実習が占めていた。5. 臨床研修(インターンシップ)の必要性は 60%で、臨床研修の時期は、「卒業後、病院雇用前」、期間は、1～3 ヶ月程度は必要であることが示唆された。

管理栄養士業務が給食管理業務から栄養管理業務へと移行し、管理栄養士配置数の見直しや栄養専門職(管理栄養士)のマンパワー確保が必要であった。そのためには病床数や患者食業務形態に関わらず臨床研修(インターンシップ)の必要性が示され、人材育成体制の確立が必要と考えられた。

### 3) 研究成果の意義及び今後の発展

保健・医療・福祉・介護サービスを担う管理栄養士に求められる能力の現状及び、資質向上の必要性、マンパワー充実の実施可能性等を把握することにより、養成ならびに生涯教育の到達基準として活用できる実践能力(competency)を明らかにする。これにより養成教育ならびに卒後教育(大学院教育を含む)の内容を検討するとともに、教育・研修の実施及び評価に活用できる。

病院業務の実態調査結果から栄養ケアを担う管理栄養士の必要配置数が推算され、わが国の管理栄養士養成及び生涯教育の現状と効果的な教育システムの検討のため、現行の養成・生涯教育の実態等が明らかにし、これらの成果ならびに諸外国の先進的な教育体制の事例と比較検証し、管理栄養士の望ましい教育養成のあり方及び業務体制の課題、及び将来像を提示するとともに人材の確保の推計を行う。これにより生活習慣病予防や介護予防、医療・福祉の栄養ケアの質の向上に寄与する。

また、医療サービスにおける管理栄養士による業務体制の実態調査から効率的な栄養ケア業務のあり方や適切な人員配置の検証及び関連する多職種の業務項目を明らかにし、質の高い栄養ケアサービスをより効果的に提供するための対処の指針や、業務の取り組み方を提示し、医療サービスの一層の充実に寄与する。

### 4) 倫理面への配慮

管理栄養士の養成および業務に関する実態調査は、研究代表者及び分担研究者の所属機関における倫理委員会に審査され承認された。業務時間調査については平成 20 年度調査で業務時間調査に協力できると回答した施設に調査の依頼を行い、承諾書の得られた施設をコード化し、調査対象者には施設内で連番を付けた調査用紙を返送してもらったため、個人及び施設名は匿名化された。養成に関する実態調査は無記名とし、施設名はコード化を行った。

5) 発表論文集

- 1) 厚生労働科学研究費補助金循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業「保健・医療サービス等における栄養ケアの基盤的研究」(研究代表者:須永美幸) 平成20年度総括研究報告書, 平成21(2009)年3月
- 2) 須永美幸, 堤ちはる, 森奥登志江, 市川陽子, 三橋扶佐子, 榎裕美, 五味郁子, 多田由紀, 渡辺智子, 原田雅子, 杉山みち子: 諸外国における栄養専門職の育成・生涯教育制度 —平成19年度厚生労働科学研究費補助金(循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業) 保健・医療サービス等における栄養ケアの基盤的研究—より, 日本健康・栄養システム学会誌, 9(1), 2-7(2009)
- 3) 厚生労働科学研究費補助金循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業「保健・医療サービス等における栄養ケアの基盤的研究」(主任研究者:須永美幸) 平成19年度総括研究報告書, 平成20(2008)年3月

6) 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業学校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属機関及び現在の専門(研究実施場所)	⑤所属機関における職名
須永美幸	米国の教育事例調査及び総括病院における業務時間調査研究	日本女子大学大学院・家政学修士・昭和57年・栄養教育、栄養士教育	聖徳大学人文学部人間栄養学科	准教授
杉山みち子	米国の教育事例調査研究	日本女子大学大学院・昭和55年・医学博士・栄養管理、栄養教育	神奈川県立保健福祉大学保健福祉学部栄養学科	教授
堤ちはる	英国の教育事例調査研究	東京大学大学院・昭和61年・保健学博士・保健栄養学	日本子ども家庭総合研究所母子保健研究部(栄養担当)	部長
市川陽子	米国の教育事例調査研究	徳島大学大学院・栄養学博士・平成17年・栄養学	静岡県公立大学法人食品栄養科学部栄養生命科学科	准教授
森奥登志江	医療サービスにおける管理栄養士の人材育成に関する調査研究	椋山女学園大学・昭和43年・医学博士・応用栄養学、臨床栄養学	椋山女学園大学生生活科学部食品栄養学科	准教授
田中久子	地域保健サービスにおける業務実態調査研究	国立衛生院・平成6年・PH・公衆栄養学	女子栄養大学栄養学部実践栄養学科	教授

上記分担研究者のほかに、下記の協力研究者による研究成果である。

星野和子(医療法人溪仁会グループ法人本部 室長), 大谷幸子(東京大学医学部附属病院栄養管理室 室長), 古橋啓子(聖隷浜松病院栄養課 課長), 原田雅子(浜松労災病院栄養管理室 室長)  
 渡邊智子(千葉県立保健医療大学 教授), 伊藤薫(南九州大学 教授), 榎裕美(東海学園大学 准教授), 五味郁子(神奈川県立保健福祉大学 講師), 多田由紀(東京農業大学 助教), 三橋扶佐子(日本歯科大学 助教), 有澤正子(アボットジャパン株式会社 栄養剤製品事業部), Charlette Galagher-Allred (International Nutrition and Healthcare Consultant, 前・オハイオ州立大学教授), 松本菜々(ミネソタ大学大学院生)

研究課題 食育を通じた健康づくり及び生活習慣病予防戦略に関する研究  
 課題番号 H19-循環器等(生習)-若手-001  
 主任研究者 独立行政法人国立健康・栄養研究所 栄養疫学プログラム 研究員  
 荒井 裕介

### 1. 本年度の研究成果

本研究では生活習慣病予防、特に肥満予防を目的としたポピュレーションストラテジーの一手段として、効果的な「食育」プログラム開発に資するエビデンス及び事例蓄積（データベース化）を行い公開するとともに、「食育」を健康づくり、生活習慣病予防にどのようなことができるのかその戦略を研究することを目的としている。

本年度は、行政における取組データベースである、「健康づくりに向けた『食育』取組データベース」の構築を行い、インターネット上で公開を行った。

(<http://www.nutritio.net/shokuiku/toroku/index.html>)



本データベースは、全国自治体の健康づくりを目的とした「食育」に関する取組をデータベース化し、登録された事例の中から、先進的、効果的と評価される事例（ベストプラクティス）を抽出し、具体的な事例に基づく成果を出す取組方策を提示することを目的とした。これにより、効果的な取り組みを共有し、相互に情報を利活用することにより、さらに幅広く取り組みが実践され、「食育」及び「健康日本21」等の推進に役立てることを目指している。

事例収集にあたっては、継続的な蓄積ができるようオンライン登録ホームページを作成し、厚生労働省、日本栄養士会からの協力のもと、全国の自治体より収集を行っている。また「健やか親子21取組データベース」を運営する山縣然太郎山梨大学医学部教授に協力を頂き、データベースの整

合性を図り、「食育」「健康日本21」「健やか親子21」に関する取組情報を閲覧者が共通のフォーマットで利活用できるように配慮して登録項目の設計を行った。さらに利活用にあたり自治体の組織や規模（人口やスタッフ数）に応じて事業の検討ができるよう項目を配置するとともに、収容しきれない情報は相互に連絡をとれるよう連絡先の明記等にも配慮した。食育を担当する管理栄養士等は、保健所等の団体において1人配置が多いことから、同様の取組を行う団体同士の横の連携を図る一助となることも心がけている。

取組データベースは、平成21年12月現在、244団体（市町村114、保健所設置市39、都道府県91）より、440事例を収集して公開している。ホームページへのアクセス数は累積約6万件、平日1日平均では約200件程度である。

評価を行うため、自治体担当者に対して行ったユーザビリティ等に関するアンケートでは、「取組データベースが業務に役立つ」と回答した者が95.6%に上った。その理由として「相談できる自治体を探せる(33.9%)」「同じ自治体規模の状況がわかる(36.7%)」が上げられた。業務面では、事業計画や見直し等の業務に役立つという意見が多かった。また、事例の検索方法や画面の見やすさへの要望が多かったことから、閲覧者がほしい情報をより効率的に得ることができるよう、ユーザーインターフェイスの再構築や、各事例へのキーワード付与やベストプラクティスレベル付与等を行うなど改善を行っている。

さらに、行政において食育をさらに推進するためのニーズを把握するために、「食育推進に必要と思うこと」を自由記述回答により得て、テキストマイニングの手法を用いて客観的、定量的に分析を試みた。その結果、市町村は「評価」、保健所設置市は「計画」、都道府県は「連携」がキーワードとして抽出されニーズが異なることが示唆された。今後

ともそれぞれのニーズに応じた情報提供等の支援を検討していく予定である。

## 2. 前年度までの研究成果

エビデンス及び事例蓄積として、「食育研究データベース」「文献データベース」「諸外国事例データベース」の構築を行い、インターネットを通じて公開を行った。

「食育研究データベース」は、日本栄養改善学会に協力を頂き、同学会評議員より研究事例の収集を行った。応答のあった53研究について、目的やデザイン、方法、成果等の詳細情報を調査し、最終的に20研究の情報を得た。これら20研究については、データベース化を行った。

また、平成17年～20年の同学会学術総会発表抄録のレビューを行い、研究班において設定した基準に従い、今後の食育実践に参考になると考えられた174の研究発表について、詳細情報の調査を行った。応答のあった59研究のデータベース化を行った。

「食育研究データベース」はホームページを作成し、インターネット上にて公開を行うとともに、継続して研究事例の蓄積が行えるよう、オンライン登録機能を作成した。

(<http://ebis.nutritio.net/shokuiku/home.php>)。

「文献データベース」は、19年度に行った「食育」の国内外の文献系統的レビューの結果を「文献データベース」として構築し、インターネット上にて公開を行った。

「諸外国事例データベース」は、3年間においてイギリス、アイルランド、オーストラリア、フィンランド、ドイツ、オーストリア、アメリカ、オランダにおける事例調査を実施した。各国の状況について個別表にまとめて公開を行う。

The screenshot shows a web form for entering research data. It has several sections: '研究データの登録' (Research Data Registration), '研究発表者の概要' (Author Information), and '研究事業の概要' (Research Project Overview). The '研究発表者の概要' section includes fields for name, affiliation, and address. The '研究事業の概要' section includes fields for title, purpose, and keywords.

研究データベース

(<http://ebis.nutritio.net/shokuiku/home.php>)

The screenshot shows a web page for a literature database. It displays a list of search results with columns for title, author, journal, and year. The first entry is: 'Web-based A Pilot Study Comparing Structured Behavioral Intervention to a Commercial Program' by Gold, B.L., Blake, S., Pittman, D., Shuman, P., et al., published in Obesity in 2007.

文献データベース

(<http://healthfood/shokuiku/data/index.html>)

## 3. 研究成果の意義及び今後の発展

一般の医療制度改革に伴い40歳～74歳に対する健診・保健指導の充実が図られたが、肥満が急増し、メタボリックシンドロームの「予備群」ともいえる20、30歳代への対応が課題として残されている。また保健指導等ハイリスクストラテジーに併せて、環境整備等、集団全体の疾病リスクを低下させるポピュレーションストラテジーの取組が求められている。昨今の肥満増加の背景として、「食生活の乱れ」があるが、その解決には様々な実施主体が多面的に改善に向けたアプローチを試みる「食育」が注目されている。

本研究において、国内外の事例を体系的、網羅的に収集、評価、整理することにより、健康づくり及び生活習慣病予防、特に肥満予防に向けた「食育」活動のためのエビデンス

を、食育を実践する管理栄養士等の専門家に提供でき、予防を重視した効果的な健康づくりの国民運動の展開に寄与することができると考えている。

#### 4. 倫理面への配慮

本研究を行うにあたり、独立行政法人国立健康・栄養研究所研究倫理審査委員会疫学部会において倫理審査を受け、承認されている。また、研究事例収集にあたっては、協力機関である日本栄養改善学会理事会においても承認を得るとともに、関係者と十分な協議を行った。

#### 5. 発表論文集

※2009年分のみ掲載

- Wakita Asano A, Hayashi F, Miyoshi M, Arai Y, Yoshita K, Yamamoto S, Yoshiike N. Demographics, health-related behaviors, eating habits and knowledge associated with vegetable intake in Japanese adults. *Eur J Clin Nutr.* 2009 Nov;63(11):1335-44.
- 松崎兼秀、大原直子、平澤佳代子、調所勝弘、関芳美、河合雅樹、荒井裕介：座談会「すばらしき食育の世界」公衆衛生情報、39(6)、6-19、2009
- 由田克士、中川芽衣子、杉森裕子、三浦克之、櫻井勝、紙貴子、荒井裕介、野末みほ、富松理恵子、中川秀昭、石田裕美：管理栄養士が中心となって職域において実施したメタボリックシンドローム改善のための負荷の小さな減量プログラムの効果について、日本栄養士会雑誌 52(9)、17-26、2009
- 古畑公、豊川智之、登坂三紀夫、後藤政幸、橋本令子、藤澤由美子、渡佳代子、榎村修生：調査票における腹囲調査の測定バイアス、医学と生物学 153(2)：39-43、2009
- 古畑公、豊川智之、登坂三紀夫、後藤政幸、橋本令子、榎村修生：首都圏在住の中年成人における不定愁訴と体重認識のずれについて、民族衛生 75(4)：123-130、2009
- 橋本令子、村田光範：小児期のメタボリックシンドロームの対策と栄養指導の効果に関する研究 小児肥満管理プログラム開発と臨床応用の事例、日本栄養士会雑誌
- 生魚(澤村)薫、橋本令子、村田光範：学校保健における新しい体格判定基準の検討—新基準と旧基準の比較、及び新基準による肥満傾向児並びに痩身傾向児の出現頻度にみられる 1980 年度から 2006 年度にかけての年次推移について—、小児保健研究
- Nakade M, Hirota K, Ezaki O, Aiba N; Improving diet and exercise behavior with a computer-assisted health education program, *日本健康教育学会誌* 17(2)、97-108、2009

6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業学校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属機関及び現在の専門（研究実施場所）	⑤所属機関における職名
荒井 裕介	総括、食育事例の調査	東京農業大学大学院・平成12年・博士（農芸化学）・公衆栄養学	独立行政法人国立健康・栄養研究所栄養疫学プログラム・公衆栄養学	研究員
橋本 令子	肥満プログラムの評価に関する研究	和洋女子大学大学院・平成16年・修士（家政学）・臨床栄養学	和洋女子大学生活科学系・臨床栄養学、栄養教育	講師
三好 美紀	諸外国のポピュレーションストラテジーの事例調査	ロンドン大学衛生熱帯医学院・平成11年・修士（栄養学）・国際栄養学	独立行政法人国立健康・栄養研究所国際産学連携センター・国際栄養学	研究員
廣田 晃一	双方向型ネットワークシステム構築に関する研究	大阪大学大学院・昭和62年・博士（薬学）・薬品製造工学	独立行政法人国立健康・栄養研究所情報センター・栄養情報学	プロジェクトリーダー

研究課題 日本人の食事摂取基準の活用方法に関する検討  
課題番号 H19-循環器等(生習)一般-003  
主任研究者 (独)国立健康・栄養研究所 栄養疫学プログラム プロジェクトリーダー  
由田克士

## 1. 本年度の研究成果

本年度(研究3年目)は、これまでに得られた知見と日本人の食事摂取基準(2010年版)が厚生労働省より公表されたのを受けて、主として次の2点について検討を行った。

### 1) 食事摂取基準を適切に活用するためのアセスメントのあり方

平成20年5月に厚生労働省より、「日本人の食事摂取基準(2010年版)」が公表された。今回の改定では、前半の総論部分の中に「策定の基礎理論」と並んで「活用の基礎理論」が示された。「日本人の食事摂取基準(2005年版)」に比べ、かなり踏み込んで内容が取りまとめられている。この中では、大きく個人に対する活用(計画と評価)、集団に対する活用(評価と計画)、給食管理における活用の大きく3分野について整理され、取りまとめられている。いずれの場合においても、対象者、対象集団あるいは、給食の対象者(利用者)の状況をできるだけ正確に把握する事前・事後のアセスメントを適切に、かつ継続的に実施することの必要性が強調されている。そこで、ライフステージ別にどのようなアセスメントを行うことが望ましいのかについて検討した。以下にそのポイント(概略)を示す。

- 乳児期における活用の際には、事前のアセスメント、栄養計画の中で、摂取量の多寡のみで判断するのではなく、成長曲線などに当てはめ、身体発育を継続的にモニタリングしていくことが求められる。
- 離乳期においては、乳汁以外に様々な食品の摂取が開始され、エネルギーや各栄養素の摂取量の個人差も大きくなり、離乳食の進行に伴い、乳汁と離乳食のバランス、離乳食の栄養バランスなどの、十分な栄養管理が必要となる。
- 小児期においても、乳児期と同様に、摂取量の多寡のみを問題にするのではなく、身長、体重の経時的変化を成長曲線に当てはめてモニタリングしていく。成長曲線から大きく逸脱するような急速な体重増加については、エネルギーの摂取過剰による小児肥満の予防の観点からも、モニタリングをきめ細かく行うことが求められる。
- 学童期は、幼児期から思春期への移行期間にあたり、学童期の後半では個人差や性差が顕著になる。食事摂取基準に基づいた栄養評価や栄養計画を実施する際に必要なデータについては、学校保健安全法に基づいた健康診断等で得られた最新の結果をできる限り利用する。また、食生活、食嗜好及び学校給食の摂食状況等については必要に応じて食事調査等を実施し、現状を把握しておくことも望ましい。
- 思春期にあたる中学生、高校生についても、食事摂取基準に基づいた栄養評価や栄養計画を実施する際に必要なデータは、学校保健安全法に基づく学校における健康診断等で得られた最新のデータをできる限り利用する。また、食生活、食嗜好及び中学生における学校給食の摂食状況等について食事調査等を実施して、現在の状態を把握しておくことも望まれる。
- いわゆる健常成人について、食事摂取基準に基づいた栄養評価や栄養計画を実施する際に必要なデータについては、改めて健康診断等を実施しなくても、労働安全衛生法に基づく健康診査や特定健康診査等で得られた最新の結果を利用できる。また、必要に応じて身体計測などの非侵襲的なアセスメントや食事調査等を実施して、現在の状態をより詳細に把握しておくことは、望ましいことである。一方、特定健診・保健指導において積極的支援や動機づけ支援の対象者等のハイリスク者においては、過食、欠食、不必要な間食、飲酒習慣、喫煙習慣を持つ者が多いため、食習慣・生活習慣あるいは、運動習慣を含めた包括的なアセスメントについても留意すべき必要がある。

- 妊婦、授乳婦の食事摂取基準は、健康な「ふつう」の体型の非妊娠時の女性を基準として、妊娠、授乳により増加した必要量が「付加量」として示されているため、妊娠前に「やせ」あるいは「肥満」であった女性については、個別的な対応が必要である。また、妊娠期間を細分化して考慮する必要がある場合には、初期（16週未満）、中期（16週～28週未満）、末期（28週以降）として考えることができる。授乳期の付加量は、泌乳量が全期間を通じて0.78L/日として算定されている。妊娠中の推奨体重増加量は、非妊娠時の体格区分により異なることから、非妊娠時の体格を把握しておく。母子健康手帳に記載された妊婦、産婦健診時の体重計測値、血液生化学検査結果などを活用し、経時的変化をみていく。近年、胎児期の栄養が、児が成人した後の健康状態に及ぼす影響を示唆する報告もあり、妊娠前の栄養状態や妊娠中の適正な体重増加量を考慮した栄養管理が必要とされる。授乳期は、妊娠期に増加した体重減少に努めるだけでなく、母体の健康と児の発育に必要な母乳分泌を得られるような食生活を目指すことが望まれる。
- 日本人の食事摂取基準（2010年版）取り扱う高齢者の範囲は、70歳以上の健康な男女である。ただし、高齢者の場合、ほぼ自立した生活を送ることができる高齢者、すなわち加齢に伴う身体的機能変化によって発症すると考えられる疾患や障害を有する者も対象として含まれている。食事摂取基準に基づいた栄養評価や栄養計画を実施する際に必要なデータについては、改めて健康診断等を実施しなくても、老人保健法に基づく基本健康診査等で得られた最新の結果をできる限り利用し、必要に応じて身体計測などの非侵襲的なアセスメントや食事調査等を実施して、現在の状態を把握しておくことも望ましい。なお、高齢期の食事摂取基準は70歳以上の1区分で設定されている。実年齢よりも個人差が大きいと、必要に応じ十分なアセスメントが求められる。

## 2) 普及啓発のあり方について

全国の管理栄養士等を対象に本研究班で実施した日本人の食事摂取基準（2005年版）に関する調査結果によると、有効回答者の約70%はその内容を十分か大体理解できていると回答しながら、実際の業務の中での活用状況に関しては、十分かほぼ適切に活用できていると回答した者はおよそ40%に留まっており、その他の者では、何らかの不安や疑問を抱えていることが考察された。

そこで、前項で検討したライフスタイル別でのアセスメントのあり方を中心として、PDCAサイクルに基づいて、その要点を整理した資料を試作した。さらにこの資料が、第一線の現場で勤務する管理栄養士等に誤解や無理がなく正しく伝わるのかについて、確認と普及啓発を兼ねたセミナーを2会場のべ約400人を対象に実施した。参加者の大部分からは無記名で小項目ごとの理解状況、意見や要望等をフィードバックしてもらった。この結果、全般的には正しく理解が得られているものと判断されたが、少数意見として、より具体的な参考事例を示すべき、目標とすべき値を1つ明確に示すべき等、こちら側が意図している方向とは明らかに異なる意見も散見された。このことから、今後の普及啓発については、十分な注意を要するものと考えられた。

## 2. 前年度までの研究成果

研究1年目は、米国・カナダを中心とした最近の食事摂取基準の活用に関する考え方を関連の専門誌等から収集・整理し、論点を取りまとめた。同時に諸外国（米国、英国、韓国、フィンランド）における食事摂取基準等の活用に対する考え方や方針、職能団体としてのとらえ方、実際の現場等における栄養士の対応や問題点等についても広く情報の収集と分析を行いその概要を明らかにした。

また、研究2年目においては、1年目に国内外から収集した食事摂取基準等の活用に関する情報を詳細に分析するとともに、別途、新たに米国、英国、韓国3か国における現状を各国の指導的な立場にある管理栄養士（登録栄養士）より情報を得た。この結

果、各国の食事摂取基準の活用については、欧米諸国を中心に多くの議論がなされているが、統一した理論や活用方法はまだ確立していないと考えられた。このため、諸外国で対応されている活用方法をそのまま本邦で用いることはできないと判断された。

さらに食事摂取基準の活用方法の理解を深めるために期待している取り組みについて、具体的な事例集の発行が72.4%で最も高く、次いで基本的な活用方法に関する教科書的な書籍の発行、食事摂取基準の基本的な考え方を理解するための取り組みが続いた。ただし、われわれは、食事摂取基準本体を十分に理解できない状況で、事例集等を用いて目先の活用を試みようとすることは、明らかな間違いであると考えている。

### 3. 研究成果の意義及び今後の発展

日本人の食事摂取基準（2010年版）は、国内外の学術論文や資料をもとに、科学的な根拠によって策定された。しかし、その活用方法に関しては、欧米諸国でも数多くの議論がなされているが、統一した理論や活用方法は未だ確立されておらず、たとえある一定の見解が欧米諸国で得られていたとしても、そのままでは日本人に用いることはできないこともあるとされている。したがって、次期改定に向けて、この分野については、これまで得られた知見をもとにして、実践現場での取り組みや観察を中心とした科学的根拠の積み重ねが求められるものと考えられる。また、別途留意しておかなければならない点としては、健常人が通常摂取する食事は、料理や食品なのであって、栄養素レベルではないということである。このため、エネルギーと各栄養素間ならびに食品群別摂取量の相互の関係について検討する必要がある。

### 4. 倫理面への配慮

本研究に関しては、その性質上特別な倫理的配慮は必要ないと判断したが、全国の管理栄養士等に対して実施した郵送法による無記名のアンケート調査に関しては、独立行政法人国立健康・栄養研究所の研究倫理審査委員会においてその内容と実施方法について審査を受け承認を得ている。

### 5. 発表論文集等

#### 1) 関連論文

1) Naganuma R, Sakurai M, Miura K, Yoshita K, Morikawa Y, Kido T, Ueshima H, Nakagawa H, Stamler J. Relation of long-term body weight change to change in lipoprotein particle size in Japanese men and women: the INTERMAP Toyama Study. *Atherosclerosis*. 2009.206:282-286.

2) Sakurai M, Miura K, Takamura T, Ishizaki M, Morikawa Y, Nakamura K, Yoshita K, Kido T, Naruse Y, Kaneko S, Nakagawa H. J-shaped relationship between waist circumference and subsequent risk for Type 2 diabetes: an 8-year follow-up of relatively lean Japanese individuals. *Diabet Med*. 2009. 26:753-759.

3) 由田克士、中川芽衣子、杉森裕子、三浦克之、櫻井 勝、紙 貴子、荒井裕介、野末みほ、富松理恵子、中川秀昭、石田裕美、管理栄養士が中心となって職域において実施したメタボリックシンドローム改善のための負荷の小さな減量プログラムの効果について、日本栄養士会雑誌 2009. 52(9), 17-26.

4) Wakita Asano A, Hayashi F, Miyoshi M, Arai Y, Yoshita K, Yamamoto S, Yoshiike N. Demographics, health-related behaviors, eating habits and knowledge associated with vegetable intake in Japanese adults. *Eur J Clin Nutr*. 2009.63:1335-1344.

#### 2) 学会発表

1) 由田 克士、荒井 裕介、野末 みほ、日本人の食事摂取基準（2005年版）の活用状況と次期改定に際し望まれる活用方法理解のための取り組み（第2報）第56回日本栄養改善学会学術総会，2009.09.03，札幌市

## 6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業学校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属機関及び現在の専門(研究実施場所)	⑤所属機関における職名
由田 克士	研究の統括、情報収集、情報の取りまとめ	東京農業大学農学部栄養学科 昭和62年卒 博士(医学) 博士(栄養学)	独立行政法人 国立健康・栄養研究所 栄養疫学プログラム 公衆栄養学	プロジェクトリーダー
山本 茂	栄養学全般の立場からの評価・分析、情報収集	徳島大学大学院 昭和50年修了 保健学博士	お茶の水女子大学生活科学部 公衆栄養学	教授
石田 裕美	栄養管理の立場からの評価・分析、情報収集	女子栄養大学大学院 平成4年修了博士(栄養学)	女子栄養大学栄養学部 栄養管理学	教授
今枝奈保美	公衆栄養の立場からの評価・分析、情報収集	名古屋市立大学大学院システム自然科学研究科 平成15年修了 博士(医学)	名古屋女子大学 家政学部食物栄養学科 公衆栄養学	准教授
荒井 裕介	栄養行政の立場からの評価・分析、情報収集	東京農業大学大学院 平成12年修了 博士(農芸化学)	独立行政法人 国立健康・栄養研究所 栄養疫学プログラム 公衆栄養学	研究員
森田 明美	医学・疫学・公衆衛生学視点からの調整・確認	京都大学大学院 平成6年修了 医学博士	独立行政法人 国立健康・栄養研究所 栄養疫学プログラム 疫学 公衆衛生学	プログラムリーダー
吉池 信男	医学・疫学・公衆衛生学視点からの評価・分析、情報収集	東京医科歯科大学医学部・昭和62年卒	青森県立保健大学 健康科学部 栄養学科	教授
三浦 克之	医学・疫学・公衆衛生学視点からの評価・分析、情報収集	金沢大学大学院医学系研究科 平成5年修了 博士(医学)	滋賀医科大学 社会医学講座 公衆衛生部門 公衆衛生学	教授
堤ちはる	小児を中心としたDRIs活用に関する検討	東京大学大学院医学系研究科保健学専門課程博士課程 昭和61年修了 保健学博士	社会福祉法人恩賜財団母子愛育会 日本子ども家庭総合研究所母子保健研究部 保健栄養学	部長
佐々木 敏	医学・疫学・公衆衛生学視点からの評価・分析、情報収集	ルーベン大学・院 平成6年修了 医学博士	東京大学大学院 医学系研究科 公共健康医学専攻 疫学保健学講座 疫学	教授
柴田 克己	日本人を対象とした介入試験、血液・尿・母乳の栄養素分析結果等からのアドバイス	京都大学・院 昭和54年修了 農学博士	滋賀県立大学 人間文化学部 生活文化学科 人間文化学	教授



平成 22 年 2 月 8 日(月)

(11:08~12:00)

座長  
杉崎 徹三 / 昭和大学 名誉教授

研究課題 各種健診データとレセプトデータ等による保健事業の評価に関する研究  
課題番号 H20-循環器(生習)-014  
主任研究者 横浜市立大学大学院医学研究科情報システム予防医学部門 教授  
水嶋 春朔

## 1. 本年度の研究成果

平成 21 年度(2 年目)には、医療保険者が有する健診データ、保健指導データ、レセプトデータを突合しデータベース化を進めるにあたって、多くの医療保険者において画像ファイルとしてのみ保存されているレセプト情報に関して、電子化の状況、突合する上での課題などについて検討した。特に調剤レセプトに関して、画像ファイルを電子化するためのシステム開発および電子化された調剤情報を処方薬剤の効能から疾病名を紐づけするためのシステムを開発し、数医療保険者の協力を得て、動作確認と検証を実施した。

また企業健保の健診データとレセプトデータを分析する企業の協力を得て、医科レセプトデータベースの信頼性と有効性を検討するとともに、レセプトデータのナショナルデータベース構築のために必要な課題と実行可能性を電子化の有無に分けて整理を行った。

平成 20 年度徳島県国保被保険者 127,251 人うち特定健診受診者 39,636 人(受診率 31.1%)。そのうち 1,822 人が受診勧奨者であった。これら対象者の受診率向上のため地域保健師と糖尿病初期安定期治療医療機関との間のパスを作成し、受診率の向上を図るモデルを開発した。

沖縄県で、過去 6 年間の全保険加入者の生活習慣病関連のデータが存在する 4 市町(合計人口 123,142 名)で、国民健康保険加入者 50175 名(65 才以上人口は 4 市町総計 18462 名(人口の 15.0%))対象として、健診データ、保健指導データ、レセプトデータを個人単位で突合し、経年的なデータセットにするためのシステムを構築した。沖縄県国民健康保険加入者(H16~H19 年に国保加入履歴がある人を含む)全員を対象としたデータベースの作成し、次の情報を突合した。①一次健診データ(住民健診・人間ドック全ての一次健診データ)②二次健診データ(75g 糖負荷検査、頸部エコー、微量アルブミン)、③生活習慣病病歴データ(レセプトの傷病名から生活習慣病疾患を抜き出し分類したデータ、④医療費データ(毎月分、年度別の医療費データ)⑤保健指導情報(保健指導記録から読み取り)。

保健指導の実地現場では、保健指導のためのツール(健康記録)を開発し、妥当性について検討した。

さらに昨年度開発した、特定健診・保健指導による生活習慣病の減少を予測する手法を改良して、修飾可能危険因子と修飾不可能危険因子を考慮するようにしたモデルを開発し、実際にいくつかの医療保険者のデータを用いて分析をすすめた。

また OECD(経済開発協力機構)が WHO と開発した予防の経済的評価を行うモデルについて、OECD 本部に出張し、情報収集を行い、我が国のデータを用いた検討を進めた。

水嶋は、第 68 回日本公衆衛生学会(平成 21 年 10 月 21-23 日、奈良市)の公衆衛生行政研修フォーラム 3「特定健診・特定保健指導の一年を評価する」においてコーディネーター、座長を務めた。

## 2. 前年度までの研究成果 ※本課題による研究成果を記載してください。

初年度（20年度）は、包括的な生活習慣病対策としての保健事業の評価の視点の検討を行った。まずは受診率を上げ、その中で精度の高い健診と効果的な保健指導を行っていくことが重要で、被保険者台帳をベースに、レセプトデータと健診・保健指導データを突合させるシステムをつくり、初年度のベースラインデータを評価し、さらに各被保険者を追跡していくことが手法を検討開発した。

評価指標としては、健診受診率の向上、健診データ所見の改善、階層化基準における積極的支援対象者の減少、保健指導実施率、特に積極的支援対象者の中断率の減少、さらにはレセプトデータを活用し治療中断者およびコントロール不良者が減少したかどうか、それによって重症化・合併症が予防できたかを評価指標として整理した。

協力を得られる医療保険者に対して、説明と協力依頼を実施して、徳島県、沖縄県の各国民健康保険、北海道北見市、千葉県鴨川市、他の自治体国保、さらには企業健保数社の協力を得られる体制となった。

複数の企業健保組合員約30万名を対象とするレセプトデータベースを用いて、レセプトデータベースの保健医療研究への活用方法の検討を行った。

徳島県内の研究分担者の勤務する病院の糖尿病外来通院中患者の1年間の中断率、中断による病態への影響を検討した。その結果、通院患者677人中47人(6.9%)が治療を中断し、中断者の多くで病態の著明な悪化が認められた。

沖縄県4市町（合計人口123,142名）が管理する健診データ、保健指導データ、レセプトデータを個人単位で突合し、経年的なデータセットにするためのシステムの構築をおこなった。さらに医療保険者が管理する健診データ、保健指導データ、レセプトデータを、個人が特定できない匿名化情報として収集するためのシステムの構築をおこなった。

特定健診・特定保健指導の枠組みの中での、「特定保健指導」、「それ以外の保健指導」、「医療との連携」、「未受診者対策」等のそれぞれのどの部分にどれだけの対策を講ずれば、どの程度生活習慣病を減らすことができるかを予測し、優先順位付けに資するための手法の基本原則を開発した。

水嶋は、第67回日本公衆衛生学会（11月5-7日、福岡国際会議場）のメインシンポジウム「特定健診・特定保健指導の実践と課題」においてシンポジストとして「特定健診・保健指導の評価」を発表した。

## 3. 研究成果の意義及び今後の発展

厚生労働省は平成20年を基準として、平成27年までに、糖尿病等の生活習慣病有病者・予備群を25%削減することを目標に、平成20年4月から40歳から74歳の全ての国民に対し、医療保険者が実施主体となった特定健診・特定保健指導を実施している。

本研究では、医療保険者が管理する健診データとレセプトデータを突合して経年的なデータを分析することにより、どの健診項目や疾病が医療費に影響を及ぼしている、それは予防可能か、どのような対策が最も効果が期待できるかについて詳細な検討をする重要な研究である。

平成20、21年度において、数団体の市町村国民健康保険、企業の健康保険組合の健診・保健指導データとレセプト（医科・調剤）データを個人単位で突合したデータセットを構

築することができた。さらに、性・年齢階級別の健診データの評価に基づき、保健指導対象者を選定し、腹囲・内臓脂肪を減少させるための効果的な保健事業（予防教育プログラム）を開発、実施した上で、健診データの改善等から糖尿病等の生活習慣病有病者・予備群をどの程度予防できるのか、レセプトデータから生活習慣病に関する医療費どの程度削減できるのかを予測する。

さらに健診において糖尿病受診勧奨者の未受診の原因、さらに、受診後の治療中断の要因を明らかにし、受診率の向上とともに中断阻止の方策の確立に資するところが大きい。

健診・保健指導データとレセプトデータを用いて、生活習慣病対策の保健事業を生活習慣病の減少、医療費適正化の観点から予測、評価し、優先順位付けに活用することは、糖尿病等の生活習慣病有病者・予備群を25%削減するための戦略的な取り組みが可能となる。今後、複数年の介入の効果を考慮することで、より正確な予測が可能なる手法に改良し、医療費についても増減予測を行うことで、費用・効果の両面からの分析が可能になることが期待される。

#### 4. 倫理面への配慮

医療保険者のデータ分析は、研究倫理審査委員会の承認を得たうえで行う。また、データは連結不能匿名化されており、個人情報漏洩の可能性はない。

#### 5. 発表論文集

※発表論文多数のため2009年分のみ掲載

- 櫻井希、山末耕太郎、朽久保修、水嶋春朔：減塩モニタを活用した通信による個別減塩指導の効果に関する研究。第68回日本公衆衛生学会総会、奈良、2009。p197
- 大重賢治、川上ちひろ、水嶋春朔：横浜新救急システムにおけるコールトリアージ。第68回日本公衆衛生学会総会、奈良、2009。p274
- Kudo Y, Okada M, Tsunoda M, Satoh T, Aizawa Y. Predictors of Japanese workers' motivation to use the results of worksite health checkups in their daily health management. *Tohoku J Exp Med.* 219 (3): 231-41, 2009
- Higaki Y, Watanabe I, Masaki T, Kamo T, Kawashima M, Satoh T, Saitoh S, Nohara M, Gupta MA: Japanese version of Cutaneous Body Image Scale: Translation and validation, *The Journal of Dermatology* 36: 477-487, 2009.
- 佐藤敏彦。睡眠時無呼吸症候群と高血圧との関連－レセプトデータ分析。日本衛生学雑誌 64(2):480, 2009
- Kimura S, Nakayama T, Ikeda S, Satoh T. Database development for health insurance claims ("receipts"): With special reference to methods of anonymous record linkage and standardization of disease classifications. *Journal of Epidemiology* (査読中)
- 佐藤敏彦, 佐藤康仁, 平尾智広, わが国の疾病負担の将来予測医療と社会 19(2): 141-150, 2009.
- 岡畑純江, 池田俊也, 泉和生, 北里博仁, 門脇孝, 野田光彦, 佐藤敏彦, 糖尿病合併症と医療費の関係〈レセプト・データベースを用いた検討〉, 日本衛生学雑誌 64(2): 480, 2009.
- 島健二, 小松まち子: 糖尿病透析患者の血糖管理、透析会誌 42: 47-57, 2009.

- 島健二、小松まち子、田中俊夫：ボーナス歩数加算歩数記録表の作成とその評価、糖尿病 52：111-116, 2009.
- 島健二、臨床検査ガイド2009-2010、フルクトサミン、グルコアルブミン：533-535, 2009, 文光堂
- 島健二：糖尿病死亡率全国ワースト1からの脱却を目指してー特定健診・特定保健指導への期待ー、人間ドック、23：1122-1138, 2009
- 島健二：グリコアルブミン、月刊 糖尿病 1 (2)：145-153, 2009
- Shimabukuro M. 2009、Cardiac adiposity and global cardio-metabolic risk: New concept and clinical implication. Circ J 2009;73:27-34.
- 藤井仁、横山徹爾、水嶋春朔. 特定健診受診率・特定保健指導実施率に関連する要因分析. 第20回日本疫学会学術総会. 2010.1.9-10. 越谷市.
- 横山徹爾、藤井仁、水嶋春朔. 特定健診・特定保健指導の評価. 第3回保健医療科学研究会. 2009.11.27. 和光市.

## 6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属研究機関及び現在の専門(研究実施場所)	⑤所属研究機関における職名	⑥研究費配分予定額(千円)
水嶋 春朔	総括 健診・保健指導 データとレセプト データの突合 分析手法の開発	横浜市立大学医学部・昭62年、 島根医科大学大学院医学研究科・平5年、博士	横浜市立大学大学院医学研究科 情報システム予防医学部門、疫学・公衆衛生学	教授	19,000
大重 賢治	健診および保健 指導事業の経済 的評価	横浜市立大学医学部大学院・平成 12年・医学博士、 疫学、医療経済学	横浜市立大学医学部社会予防医学教室、疫学・医療経済学(横浜市大)	准教授	1,000
佐藤 敏彦	企業健保加入者の 健診・レセプト 突合データを用いた 保健指導	慶応義塾大学医学部・昭61年、 医学博士、公衆衛生学	北里大学医学部 附属北里臨床研究センター企画 開発部(北里大)	副センター 長、教授	1,000
島 健二	健診・レセプト 突合データを用いた 治療中断者、 コントロール不良者の 抽出と対応方策に関する 検討	大阪大学・昭34年、 医学博士、内科学	医療法人川島会、 川島病院、糖尿病・ 内科(川島病院)	名誉院長 [徳島県医師会糖尿病 対策班長、 徳島大学名誉教授]	研究代表者 一括計上

島袋 充生	健診データ（糖尿病、脂質異常症、高血圧症）のカットオフポイントの検討、心臓血管イベントエンドポイントとの関係についての臨床的検討	琉球大学医学部 医学科・昭62年・ 医学博士、糖尿病・代謝内科学・ 循環器病学	琉球大学医学部 附属病院・第二内 科、糖尿病・代謝 内科学・循環器病 学（琉球大学）	准教授	7,000
横山 徹爾	研究のプロトコ ール作成、デー タ分析、統計解 析	東京医科歯科大 学医学部・平3、 博士（医学）、疫 学	国立保健医療科 学院人材育成部 疫学・公衆衛生学 （国立保健医療 科学院）	部 長	2,000

# MEMO

A series of horizontal dotted lines for writing.

研究課題 医療費適正化のための保健事業の有効性評価および分析手法の確立に関する研究

課題番号 H20-循環器-一般-015

主任研究者 (所属機関・部署・職名) 財)医療経済研究・社会保険福祉協会 医療経済研究機構 理事長

(氏名) 幸田 正孝

### 1. 本年度の研究成果

運営主体の異なる複数の保険者（15）の各種健診データとレセプトデータ（医療費）を用いて、医療費適正化の視点から特定健診・保健指導等の保健事業の有効性を評価した。保健事業を企画・実施する際の分析、評価手法を確立し、保険者に有益な参考資料を提供することに注力を注いだ。さらに、分析手法を提示・公開し保健事業担当者が同様の分析を実施できるように配慮した、操作マニュアルや関数や集計ロジックを付加したエクセルシートをサンプルデータ付で提供し、保険者の分析に要する労力やコスト削減にもつながるべき努力した。今後、国の医療費適正化および医療政策、制度の検討をする上でのエビデンス提供に寄与すると考えられる。

### 2. 前年度までの研究成果

※本課題による研究成果を記載してください。

3つの健康保険組合、6つの国民健康保険から健康診断とレセプトデータを得た。分析は当初の計画通り、1.基礎的集計と「標準的な健診・保健指導プログラム（以下、確定版）」で示された階層化（情報提供・動機づけ支援・積極的支援）を参考に行った。高額医療消費者の医療費全体に占める割合、疾病傾向、生活習慣病医療費の割合などの視点から医療費増加要因についても分析した。2.健康診断データとレセプトの突合分析により各階層の医療費を観察した。また、保険者の事業報告や全国医療費との比較を行い、各対象保険者の全体における位置等が把握できるベンチマーク分析をおこなった。ステップ毎と階層化毎の両方の情報を保持し、健康診断値や階層化基準値の変化により各群の人数、医療費に与える影響も調査した。3.突合分析では把握できない健診未受診者、医療機関未受診者、未受診の群の分析も行った。

### 3. 研究成果の意義及び今後の発展

保健事業による健康増進および医療費適正効果を測定するための分析モデルを構築し、保険者が保健事業を企画・実施する際の分析、評価手法を確立した。各検査値の改善や保健指導による保健事業および医療費適正化効果を分析した。平成23年から完全オンライン化される予定の電子レセプトを想定し、処置等の内容を記載した摘要欄データを利用した分析と手法の検討を行った。最後に、分析手法をアルゴリズム化し、保健事業担当者が同様の分析を実施できるように配慮したマニュアル、関数や集計ロジックを付加したエクセルシートをサンプルデータ付で、財団ホームページ等を介して提供した。

#### 4. 倫理面への配慮

本研究の実施にあたり、個人情報の保護に特に留意し、健康診断およびレセプトに関する個票データについては、個人情報の保護に特に留意した。各保険者とは覚書を締結し、各市町村や都道府県の個人情報保護条例を満たすと同時に、個人に関する情報（氏名、生年月日の月日、住所）等、特定の個人が識別、または識別され得る情報は提供されていない。本研究により直接患者を識別できる情報を収集することはせず、また、事務局のデータベースに登録することはない。

#### 5. 発表論文集

※発表論文多数のため2009年分のみ掲載

- ・満武巨裕，古井祐司，福田 敬：特定健診データおよび医療費データの突合からみる保健事業のあり方，第47回日本医療・病院管理学会学術総会，2009年
- ・満武巨裕，古井祐司，福田 敬：特定健診データおよびレセプトデータの突合分析，第4回医療経済学会，2009年
- ・満武巨裕，福田 敬，古井祐司：特定健診データと医療費データからみる特定保健指導対象者の検討，厚生学の指標（投稿中），2009年

#### 6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業学校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属機関及び現在の専門（研究実施場所）	⑤所属機関における職名
幸田 正孝	研究統括	東京大学・1954年・法学士、 社会保障専攻	財)医療経済研究・社会保険福祉協会、社会保障制度論	理事長
本田 達郎	健康評価	一橋大学・1986年・法学士、 社会保障専攻	財)医療経済研究・社会保険福祉協会、社会保障制度論	研究主幹
橋本 英樹	健康評価	東京大学医学部・1988年・医学博士、医療政策	東京大学大学院医学系研究科・医療政策	教授
河口 洋行	計量・経済	一橋大学大学院・2008年・経済学博士・応用経済	国際医療福祉大学医療福祉学部・医療経済学	准教授
古井 祐司	計量・経済	東京大学医学部・1993年卒・医学博士・社会医学	東京大学大学院医学系研究科健診情報学講座・健康情報学	助教
福田 敬	計量・経済	東京大学大学院・1985年・博士（保健学）、保健学	東京大学大学院医学系研究科・医療政策	准教授
満武 巨裕	医療費分析	京都大学大学院・2005年・博士（人間・環境学）、医療情報学専攻	財)医療経済研究・社会保険福祉協会医療経済研究機構 医療情報学	副部長 主席研究員
増原 宏明	計量・経済	一橋大学大学院経済学研究科・2002年・経済学修士	広島国際大学・医療福祉学部・医療経営学科・計量経済学	講師
佐野 洋史	計量・経済	京都大学大学院・2002年・修士・現代経済学専攻	財)医療経済研究・社会保険福祉協会医療経済研究機構 医療経済学	主任研究員

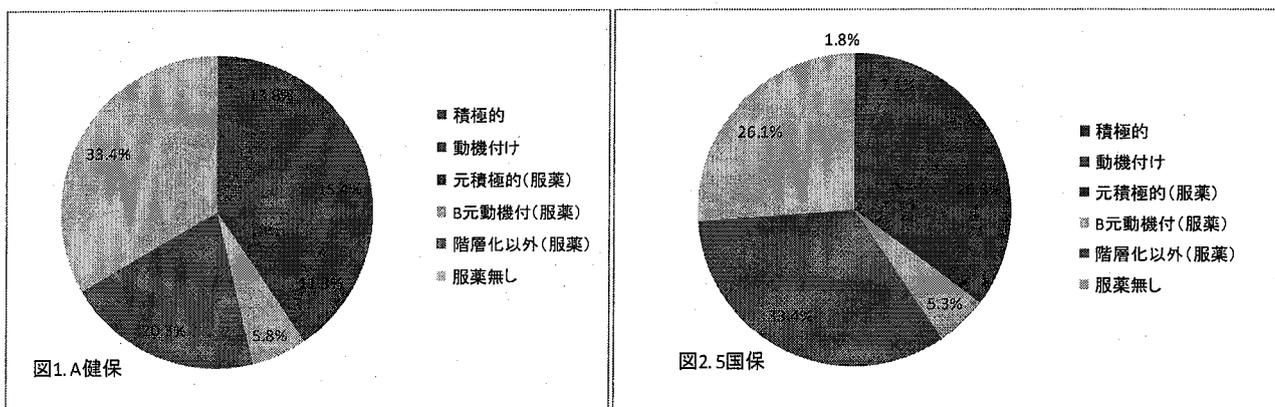
表 1. ステップ 3, 4 における積極的支援群および動機付け支援群の人数

保険者		Step3: 階層化		Step4: 除外規定		階層化結果	
		人数	割合	年齢(65歳以上)	服薬者	人数	割合
榎原市	情報提供群	3026	63.8%		1053	3972	83.8%
	動機付け支援群	530	11.2%		209	579	12.2%
	積極的支援群	1186	25.0%	773	737	191	4.0%
平群町	情報提供群	941	68.2%		287	1176	85.2%
	動機付け支援群	171	12.4%		63	171	12.4%
	積極的支援群	268	19.4%	192	172	33	2.4%
三宅町	情報提供群	248	61.8%		69	314	78.3%
	動機付け支援群	53	13.2%		16	63	15.7%
	積極的支援群	100	24.9%	66	50	24	6.0%
田原本町	情報提供群	729	65.7%		264	951	85.8%
	動機付け支援群	104	9.4%		46	111	10.0%
	積極的支援群	276	24.9%	182	176	47	4.2%
曾爾村	情報提供群	144	74.6%		37	171	88.6%
	動機付け支援群	17	8.8%		7	15	7.8%
	積極的支援群	32	16.6%	16	20	7	3.6%
御杖村	情報提供群	167	68.4%		41	209	85.7%
	動機付け支援群	29	11.9%		11	27	11.1%
	積極的支援群	48	19.7%	34	31	8	3.3%
明日香村	情報提供群	222	58.6%		72	311	82.1%
	動機付け支援群	50	13.2%		18	49	12.9%
	積極的支援群	107	28.2%	67	71	19	5.0%
黒滝村	情報提供群	38	71.7%		8	42	79.2%
	動機付け支援群	5	9.4%		1	6	11.3%
	積極的支援群	10	18.9%	3	3	5	9.4%
天川村	情報提供群	98	81.0%		39	113	93.4%
	動機付け支援群	5	4.1%		4	3	2.5%
	積極的支援群	18	14.9%	7	11	5	4.1%
全体平均	情報提供群	5613	65.1%		1870	7259	84.2%
	動機付け支援群	964	11.2%		375	1024	11.9%
	積極的支援群	2045	23.7%	1340	1271	339	3.9%

表 2. 階層化別の割合

	積極的支援群	動機付け	情報提供群			
			服薬中		服薬無し	
			元積極的(A群)	元動機付(B群)	階層化以外(C群)	
榎原市	4.0%	12.2%	15.5%	4.4%	19.9%	63.8%
平群町	2.4%	12.4%	12.5%	4.6%	17.0%	68.2%
三宅町	6.0%	15.7%	12.5%	4.0%	16.5%	61.8%
田原本町	4.2%	10.0%	15.9%	4.1%	20.0%	65.7%
曾爾村	3.6%	7.8%	10.4%	3.6%	14.0%	74.6%
御杖村	3.3%	11.1%	12.7%	4.5%	17.2%	68.4%
明日香村	5.0%	12.9%	18.7%	4.7%	23.5%	58.6%
黒滝村	9.4%	11.3%	5.7%	1.9%	7.5%	71.7%
天川村	4.1%	2.5%	9.1%	3.3%	12.4%	81.0%
合計	3.9%	11.9%	14.7%	4.3%	19.1%	65.1%

表 3. 健康診断データと医療費の突合分析結果：階層別医療費



# MEMO

A series of horizontal dotted lines for writing.

研究課題 各種禁煙対策の経済影響に関する研究  
課題番号 H19-循環器等（生習）一般-040  
主任研究者 奈良女子大学 保健管理センター 教授 高橋裕子

## 1 本年度の研究成果

たばこ税の増税（たばこ価格の値上げ）はたばこ対策の有効な手法の一つであり、多くの公衆衛生学的なメリットを持つものである。本研究班では平成20年度に精緻な経済モデルを用いた試算を実施し、たばこ価格の値上げによって総税収は現在のままから下がるどころか、必ず増収となることを確かな根拠に基づき明確に示した。

この研究成果は昨年度の厚生労働施策の決定に大きく寄与したが、今年度はさらに、たばこ税・たばこ価格の値上げが喫煙率減少にどの程度貢献できるかを定量的に推計するための試算を実施した。

なおたばこ価格による喫煙率の低下の推定は、たばこ価格を上げることにより喫煙率がどの程度で「下げ止まり」になるかを確実な数字として試算するのが目的であることから、試算の基本方針としてパラメーターの数値が確定出来ない場合は喫煙率減少を最大に見積もる方向での数値の設定をおこない、「たばこ価格の値上げが最大に貢献したとしてここまでしか喫煙率は減少できない」との推計を実施した。なお価格以外の要因による喫煙率の減少については、幅を持たせた推計とした。

方法としては、2013年までの男性喫煙率の変動を価格以外の要因と、価格とに分けて推計した。まず価格以外の要因による喫煙率将来推計であるが、昨年野上ら（2007）による2017年までの予測を用いた。しかしこの推計は2005年以前に行われたため、その後の喫煙率の変動を見ると過小推計になっている可能性が否定できないことから、今回は国民栄養調査の結果に基づいて妥当な喫煙率減少率について検討した。その結果、定率3～4%減少との仮説を置くことが喫煙率の将来予測の最適値であると考えられた。これに基づき、今年度は価格以外の要因による喫煙率の減少を前年度喫煙率の3～4%減少した喫煙率とし、感度評価のために1～5%の定率減少の喫煙率も用いた。ついで価格による喫煙率将来推計を実施した。これは昨年度に総税収の試算を実施した緻密な方法を応用したが、今回は喫煙率の推計が主眼となるため節煙効果は除いた。値上げ後の喫煙率変動は、短期及び長期の再喫煙効果を加味するため、値上げ後1年間は3ヶ月・6ヶ月ごとに、その後は1年ごとに推計した。

上記のデータを合わせ、2010年1月にたばこ税・たばこ価格を変化させたときの男性喫煙率の変化を、シナリオ別に2011年、2012年、2013年と1年ごとに推計した。なお今回の試算での2012年とは、2012年1月1日から2012年12月31日までの平均喫煙率（2012年1月1日に到達している喫煙率ではなく2012年のどこかの日に到達する喫煙率）である。

たばこ価格値上げにともなう喫煙率の変動予測(図1)および価格以外の要因による喫煙率の低下を図示する。たとえば喫煙率の減少割合を定率3%減とした場合には、2010年1月1日にたばこ価格値上げを実施した場合の喫煙率の変動予測は図2、2011年1月1日にたばこ価格を値上げした場合の変動予測は図3となる。以上から、2010年1月1日に400円に値上げした場合には2012年の男性喫煙率は、最も妥当性の高い予測値と考えられる3～4%の定率減少では31.9～30.2%と推計され、500円に値上げした場合は30.1～28.6%、600円に値上げした場合には28.1～26.7%と推計された。一連の推計から、2012年中に男性喫煙率30%を達成するためのたばこ価格は500円以上でなければならない、欧米なみの男性喫煙率である25%を2012年中に達成するためのたばこ価格は700円～800円の一挙値上げが必要であることが推計された。（本研究の結果は「たばこ税・たばこ価格の値上げが男性喫煙率に及ぼす影響の将来推計（速報）」として2009年11月3日、厚生労働省生活習慣病対策室に提出され、厚生労働政

策の決定に使用された)

図 1) たばこ価格値上げにともなう喫煙率の変動予測

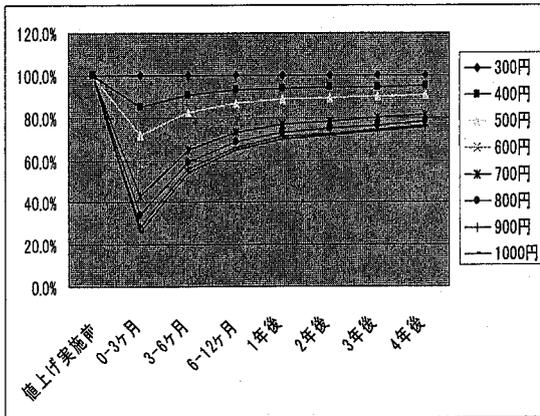


図 2) 2010年1月1日にたばこ価格値上げを実施した場合の喫煙率の変動予測

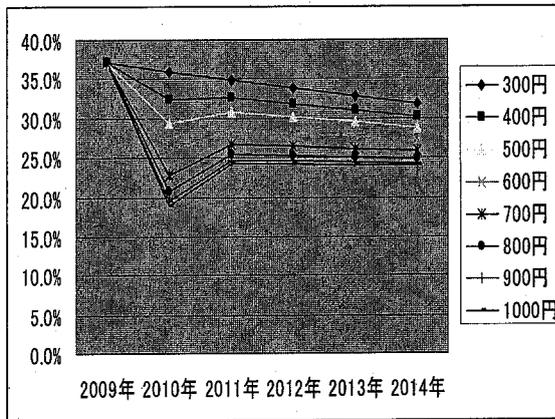
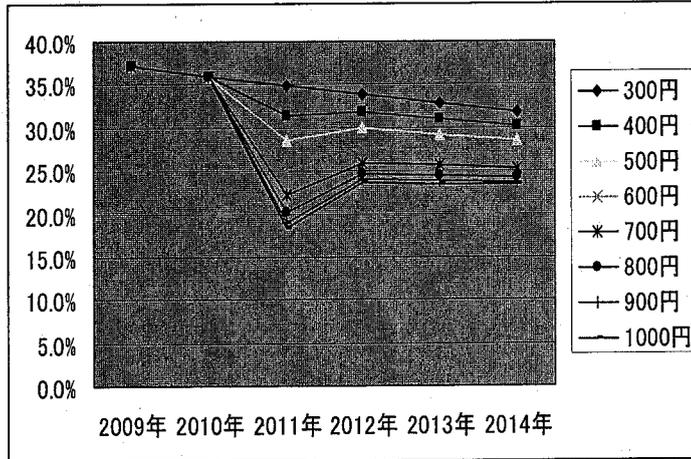


図 3) 2010年1月1日にたばこ価格値上げを実施した場合の喫煙率の変動予測



以上のたばこ税・たばこ価格の値上げが喫煙率減少にどの程度貢献するかの定量的推計に加え、小額のたばこ価格の値上げがたばこ総税収に及ぼす影響の推計も実施した。

たとえば、たばこ価格を2010年1月1日に400円に値上げした場合のピーク時の総税収は2兆2000億円-2兆3500億円(2010年)と推定され、値上げなしの場合(300円据え置き)との総税収差額は3,500億円-3,900億円で2012年が最大と予測された。2009年から2018年までの10年間(2009年は据え置きのため、実質9年間)の、値上げを実施しなかった場合と比較した税収増加額の総和は、2兆8900億円-3兆3500億円と推定された。

図 4 2009年から2018年までの総税収推移(億円)

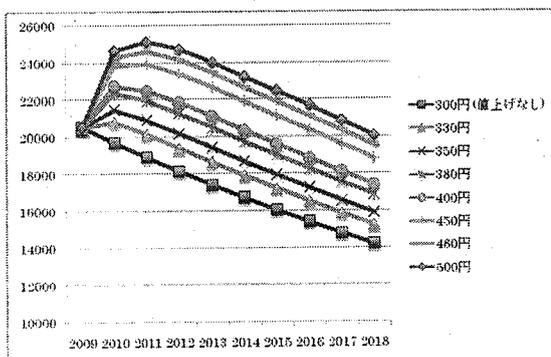
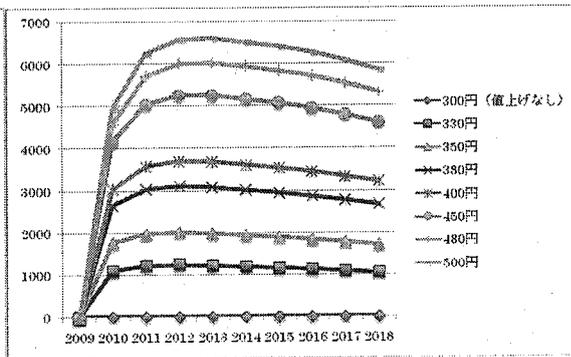


図 5 2009年から2018年までの総税収推移(値上げなしと比較, 億円)



本研究においては、最新データが入手しうる場合にはその最新データを用いた予測値の再検証を随時実施してきた。今年度は診療報酬改定結果検証に係る特別調査（平成21年度調査・ニコチン依存症管理料算定保険医療機関における禁煙成功率の実態調査）が2009年11月に公表されたことから、この最新データに基づく再試算を実施中であるがさらに試算の基盤となるコンジョイント分析に関しても最新のデータを取得中であり、研究発表時には最新の情報に基づく試算を提供する予定である。

さらに、幅広い禁煙対策の経済評価として健康教育や場の禁煙化や歯科や薬剤師による禁煙支援など、禁煙保険診療以外の広い範囲の禁煙対策についての経済影響を評価、あるいは評価のためのデータ収集を実施した。歯科受診喫煙者の実態把握と歯科領域での禁煙対策による喫煙率低下効果の推計の研究においては、歯科医師会会員763人およびその患者14,383人から得た回答（反応率75%）を分析した結果、継続して歯科を受診する喫煙者は全国で156.4万人であり、禁煙希望者に介入することにより1年禁煙継続者は非介入の場合（1.2万人）の3.5倍の4.2万人になると推定された。さらにレセプトデータを分析した文献資料と歯科を受診する喫煙者割合から歯科での禁煙介入による削減が可能な歯科医療費の総額は664億円と推計された。歯科領域での禁煙対策による喫煙率低下効果の推計による規模は単年度で18億円に上り、これに医科の医療費の効果が加わることから歯科における禁煙対策の経済的重要性が確認された。

平成18年度に大崎コホートに基づき喫煙者と非喫煙者の医療費のレセプトベースによる比較算定をおこない壮年期の年齢層の男性喫煙経験者（現喫煙者と過去喫煙者）の医療費は生涯非喫煙者より高いことを示してきたが今回はさらに64歳から81歳までの男性の医療費の算定をおこない、年間医療費はこの年齢層においてもすべての年齢で生涯喫煙者は生涯非喫煙者より高いことを確認した。

## 2 前年度までの研究成果

本研究の特徴は、可能な限り確実性を高めた推定を実施することと、幅広い禁煙対策を対象とすることであった。「平成18年度厚生科学研究費補助金（循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業）喫煙と禁煙の経済影響に関する研究」（主任研究者 高橋裕子）では喫煙によるコストやたばこ価格の値上げによる影響について確実性を高めた数値を出すことを目的とし、喫煙による国民医療費への影響を従来の疫学データの積算として出す方法とレセプトベースによる喫煙者と非喫煙者の直接比較算定の2通りの方法で算出し、いずれも近似する数値となることを示すとともに、喫煙者は全年齢層で非喫煙者より医療費が高いことを実測値として算定した。これは、従来一部にあった「喫煙者のほうが医療費が安い」という意見に対して確実な根拠にもとづいて反論するものであり、本研究は喫煙者・非喫煙者の医療費の多寡の論争に終止符を打つものとなった。さらに「どのようにすれば喫煙率の引き下げの数値目標を達成できるか」「禁煙率引き下げの社会経済効果はどれだけか」の2つの命題に適切に回答しうるモデルとして精緻な喫煙禁煙行動経済学モデルを開発した。

平成19年度からは「各種禁煙対策の経済影響に関する研究」として、18年度の研究成果を踏まえ、さらに広い範囲の禁煙対策の経済影響について確実性を高めた評価を目的とした。平成18年度研究で開発したモデルを用いて、年齢・性別・タバコに関する医学知識、ニコチン依存度、学歴、収入をパラメーターとしてタバコ価格が喫煙行動に及ぼす影響を評価し、タバコ価格は喫煙者の禁煙決意の促進に重要な変数であったがその効果はニコチン依存度が高くなるほど小さく、高度ニコチン依存を有する喫煙者の50%が禁煙を決意するためにはタバコ価格が700円まで値上げする必要があることを示した。高度ニコチン依存者では価格以外の要因はほとんど禁煙促進効果をもたず、低・中度ニコチン依存者では価格以外の要因が効果的であった。こうした価格以外の要因のひとつに公共交通機関の禁煙化や勤務先

の禁煙化が挙げられ、タクシーの全車禁煙化や学校敷地内禁煙化によりこれを検証した。

平成 20 年度にはたばこ価格を値上げすることでどの程度税収が「下げ止まり」になるかの試算を実施した。従来用いられた価格弾力性の推計は小幅な値上げデータをもとに算出されたものであり、大幅な値上げの際の予測推定には適さないことからコンジョイント分析を基にした税収変動予測を実施した。分析の基本方針として公表されているデータを用い、パラメータの数値が確定出来ない場合は税収が小さく見積もられる方向での数値の設定を行い、最低でもこれだけの税収が予測されるという推計とした。その結果、いずれの価格にした場合でも税収が増大し、その傾向は 2017 年まで継続していた。つまり「下げ止まり」になるのではなく、たばこ増税によって総税収は現在のままから下がるどころか、必ず増収となることを明確に示した。具体的には 2009 年 1 月 1 日に値上げを行った場合の税収のピークは一箱 500 円の場合は 2009 年に最低でも 4400 億円・1000 円ならば 2010 年に最低でも 1 兆 2800 億円が、予測される該年度の税収よりも増収になる。増収額の総計から、2017 年までの間で 1 箱 500 円ならば最低でも約 4 兆円、1 箱 1000 円ならば最低でも約 9 兆円の増収が予測された。税収に関して悲観的な試算であることから、実際の増収額はさらに増加すると考えられたが、この結果は従来からの「たばこ価格を上げると総税収は減じる」との論に明確に終止符を打つものとなり、厚労政策決定に大きく寄与した。

喫煙による超過医療費に関しては平成 18 年度研究において歯科も含めたレセプトベースでの算定を実施しているが、歯科領域は禁煙導入や継続に関して他の医療分野と異なる影響力を有することから、歯科での禁煙支援における経済影響の算定を実施した。その結果平成 15 年度の喫煙の歯周疾患における超過医療費はオッズ比と喫煙率を用いて 1353 億円と推定した（歯周疾患医療費の 19.8%、総歯科医療費の 5.3%）。

### 3 研究成果の意義および今後の発展

本研究の第一の特徴は「確実性を上げた経済影響の推定」であり、生涯医療費や年間医療費の算定研究からは「喫煙者のほうが医療費が安くすむ」との誤った意見に対しての討議に終止符を打つ成果をあげた。「たばこ増税による総税収への影響の試算」も同様に、従来にない確実性を挙げた緻密な試算を実施し、たばこ増税によって総税収は現在のままから下がるどころか、必ず増収となることを明確に示した。さらに「たばこ増税による喫煙率への影響の試算」の研究により、2012 年中に欧米なみの男性喫煙率を実現するのに必要なたばこ価格は 700 円であり、2012 年中に男性喫煙率 30% を実現するにはたばこ価格を 500 円に上げる必要があることも明確に示した。これらの研究は厚生労働政策の決定に重要なインパクトを与え、厚生労働省から提出する書類にも掲載された。本研究の第二の特徴は「幅広い禁煙対策の経済評価」であり、教育や場の禁煙化や歯科や薬剤師による禁煙支援など、禁煙保険診療以外の広い範囲の禁煙対策についての検討を実施してきた。本研究班では、たばこ税・価格の大幅引上げにむけて、確実な論拠に基づく政策提言の学術的基盤を提供してきた。

今後の課題としては、まずたばこ値上げに関しては、2010 年にたばこ価格が値上げされることが決定したことを受け、値上げ実施後の検証に基づき喫煙率や総税収の予測精度を上げる必要がある。また禁煙対策の経済評価としては、とくに国や自治体を実施する施策の重要性が今後ますます増すことにかんがみ、神奈川県を受動喫煙防止条例など国や自治体を実施する禁煙対策の評価をおこなうとともにたばこ事業法の改廃を含めて、今後の国や自治体の政策決定に資する経済評価予測をおこなうことが重要課題となる。経済評価については、禁煙対策の実施による成果の評価として、早期に効果がでると考えられる循環器系を中心とした医療費削減効果についての評価もあわせ実施することが重要であり、その中に

は受動喫煙防止による成果の評価も含まれる。われわれは4年にわたり、確実性の高い予測プログラムを開発してきたが、幅広い禁煙対策について、単独で、あるいは複数で実施することによりどの程度の喫煙率低下効果があるかについての評価も必要となる。さら年収への影響を国レベルとともに各自治体レベルでの評価をしようプログラムを提供すること、さらに有用な政策や条例の実施にともなうプロトコルを確立し提供することなどを今後の課題として提言したい。

#### 4 倫理面への配慮

本研究は、ほとんどが個人識別指標のない既存資料を用いておこなう研究であり疫学研究に該当しないが、一部に臨床研究が含まれることから、該当研究においては研究者の所属する倫理審査委員会の承認を得、ヘルシンキ宣言に基づく倫理原則、「臨床研究に関する倫理指針」（平成15年厚生労働省告示第255号）を遵守して研究を実施した。

#### 5 発表論文集

Hayashida K, Imanaka Y, Murakami G, Takahashi Y, Nagai M, Kuriyama S, Tsuji I. Difference in lifetime medical expenditures between male smokers and non-smokers. *Health Policy*. 94. 2010. 84-89

Wada H, Hasegawa K, Terashima S, Satoh N, Inoue M, Iida Y, Yamakage H, Kitaoka S, Morimoto T, Fujita M, Shimatsu A, Takahashi Y. Self-rating depression scale score is a strong independent predictor of smoking cessation outcomes. *Smoking Control Science* 2009 2(4): 4-8

Takanori Ida and Rei Goto (2009) "Simultaneous measurement of time and risk preferences: Stated preference discrete choice modeling analysis depending on smoking behavior" *International Economic Review* 50(4):1169-1182.

Takanori Ida and Rei Goto (2009) "Interdependency among addictive behaviours and time/risk preferences: Discrete choice model analysis of smoking, drinking, and gambling" *Journal of Economic Psychology* 30(4):608-621.

Rei Goto, Yuko Takahashi, Shuzo Nishimura and Takanori Ida (2009) "A cohort study to examine whether time and risk preference is related to smoking cessation success" *Addiction*. 104(6): 1018-24.

#### 6 研究組織

①研究者名	②分 担 す る 研 究 項 目	③最 終 卒 業 校 ・ 卒 業 年 次 ・ 学 位 及 び 専 攻 科 目	④ 所 属 研 究 機 関 及 び 現 在 の 専 門 ( 研 究 実 施 場 所 )	⑤所 属 研 究 機 関 に お け る 職 名
高橋裕子	研究統括 禁煙対策の経済影響に関する研究	京都大学医学部・昭和53年卒・医学博士・内科学	奈良女子大学保健管理センター・予防医学	教授
池田俊也	禁煙支援の経済評価の研究	慶應義塾大学医学部・昭和62年卒 医学博士・医療経済学	国際医療福祉大学薬学部	教授
川村 孝	各種禁煙対策の実態把握と成果分析の疫学的妥当性の検討	名古屋大学医学部 昭和53年卒・医学博士・内科学	京都大学保健管理センター・社会医学 疫学	教授
中山健夫	糖尿病の受動喫煙リスクとその経済的影響の評価	東京医科歯科大学・昭和62年卒・ 医学博士・社会医学	京都大学大学院医学研究科社会健康医学系・健康情報学	教授
埴岡 隆	歯科受診喫煙者の事態把握と歯科領域での禁煙対策による喫煙率低下効果の推計	大阪大学歯学部・昭和56年卒・歯 学博士・予防歯科学	福岡歯科大学 歯学部	教授

平田幸夫	歯科禁煙対策の喫煙率低下・経済効果モデルの開発及び推計	神奈川歯科大学・昭和55年卒・歯学博士・歯科医療社会学	神奈川歯科大学・歯科医療社会学	教授
三浦秀史	禁煙評価方法の検討 禁煙対策の実態及び成果調査と経済評価	静岡大学工学部・昭和55年卒・学位なし情報工学	株式会社HANS	代表取締役
東山明子	健康教育の経済評価	奈良女子大学文学部・昭和53年卒・医学博士・運動心理学	畿央大学健康科学部・健康心理学	教授
長谷川浩二	禁煙対策特に禁煙治療の経済評価	京都大学医学部・昭和60年卒・医学博士・循環器内科	国立病院機構京都医療センター臨床研究センター	部長
山縣然太郎	禁煙評価方法の検討	山梨医科大学医学部・昭和61年卒・医学博士・公衆衛生学	山梨大学大学院医学工学総合研究部	教授
後藤励	禁煙対策のタバコ消費量に与える影響	京都大学医学部・平成10年卒・経済学博士・医療経済学	甲南大学経済学部	准教授
五十嵐中	禁煙対策の医療費への影響	東京大学大学院薬学系研究科・平成20年卒・薬学博士・生命薬学	東京大学大学院薬学系研究科・薬剤経済学	特任助教

研究協力者 辻 一郎 東北大学医学部 公衆衛生学 教授

今中雄一 京都大学大学院 医学研究科社会健康医学系 教授

**研究課題** 地域・職域における生活習慣病予防活動・疾病管理による医療費適正化効果に関する研究

**課題番号** H-19 循環器等（生習）—一般—019

**主任研究者** あいち健康の森健康科学総合センター 副センター長兼健康開発部長  
津下 一代

**1. 本年度の研究成果**

メタボリックシンドローム (MetS) の概念を活用した、効果的・効率的かつ安全性の高い保健指導プログラムの開発と実践、保健指導が健康指標・医療費に及ぼす効果について検証することを目的とする。本年度は、①多施設における特定保健指導の健康指標への効果検証、②保健指導が医療費に及ぼす影響の評価、③効果的な保健指導方法の検討と普及、④運動に関連する救急事象事例の収集と分析をおこなった。

**1) 特定保健指導事業の健康指標に及ぼす効果**

**【方法】** 60 保険者の協力を得て、特定保健指導（積極的支援）の効果を検証した。現在登録済みの 4,006 例に初回支援を実施、そのうち現時点で 6 ヶ月後評価まで終了したのは 1,697 例（国保 183 例:57.3±6.6 歳、健保 1,514 例:48.8±6.4 歳、男性 1,518 例、女性 179 例）、6 ヶ月後に採血等を実施して MetS 判定が可能であったのは 953 例であった。

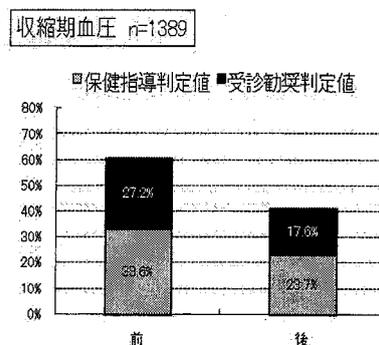
**【結果】** 積極的支援プログラムは 24 種類あり、継続支援ポイントは 180~400 ポイント (P) に分布した。地域では保健指導投入量が多く (302±60P)、グループ支援や運動体験、面接回数が多い保健指導プログラムを実施、職域では支援ポイントが低く (252±86P)、電子メールや電話等の通信手段を活用して面接回数を減らす工夫がみられた。

6 ヶ月後評価の MetS 減少率は 54.4%、MetS 予備群減少率は 40.0%、階層化判定改善率は 40.1% であり、プログラム間で効果の差がみられたが、全体では国保、健保ともほぼ同程度の効果を認めた。初回支援から 6 ヶ月後の体重減少量は平均 2.2kg(2.8%)、中央値は 1.8kg(2.3%) で、保健指導の目標とした「体重 4% 減少」達成率は 35.7% であった。支援プログラムごとに比較すると、体重減少は 0.5kg~4.3kg(0.3~6.1%) に分布している。

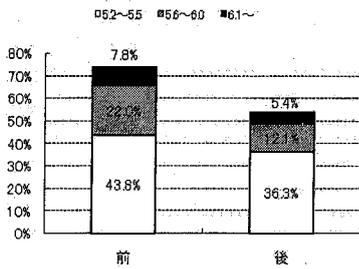
	人数	健診時	終了時	平均値の差	p value
体重 (kg)	1697	75.5 ± 9.6	73.3 ± 10.1	△2.2	<0.001
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	1223	26.5 ± 3.0	25.5 ± 3.1	△1.0	<0.001
腹囲 (cm)	1672	92.5 ± 6.3	90.2 ± 7.4	△2.3	<0.001
SBP (mmHg)	1389	131.7 ± 14.3	127.2 ± 14.3	△4.5	<0.001
DBP (mmHg)	1389	83.0 ± 9.8	78.9 ± 10.8	△4.1	<0.001
TG (mg/dl)	1099	176.9 ± 95.5	150.5 ± 129.4	△26.4	<0.001
HDL-C (mg/dl)	1099	51.8 ± 12.5	55.3 ± 13.8	3.5	<0.001
LDL-C (mg/dl)	1098	137.7 ± 30.0	134.9 ± 30.7	△2.9	<0.001
FPG (mg/dl)	1046	103.7 ± 18.0	102.3 ± 18.3	△1.4	<0.001
HbA <sub>1c</sub> (%)	1026	5.4 ± 0.6	5.3 ± 0.6	△0.2	<0.001
AST (IU/l)	867	25.9 ± 14.1	22.9 ± 11.8	△3.0	<0.001
ALT (IU/l)	867	35.3 ± 24.3	28.2 ± 20.0	△7.1	<0.001
γGTP (IU/l)	867	53.8 ± 55.8	53.2 ± 61.5	△0.6	<0.001

Mean±SD, Wilcoxon 符号付順位検定

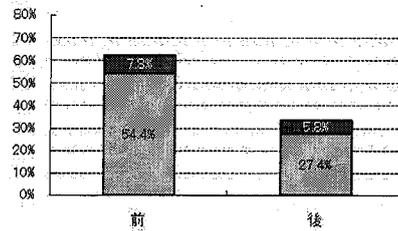
**有所見率の前後比較**



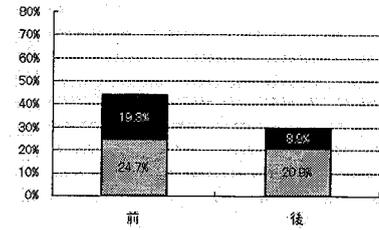
HbA1c n=1026



トリグリセライド n=1099



ALT n=865



収縮期血圧、拡張期血圧、トリグリセライド(TG)、HDL、LDL、空腹時血糖(FPG)、HbA1c、AST、ALT、 $\gamma$ GTPは6か月後に有意に改善(表)、各検査の変化量と体重減少率の間に有意な関連がみられた。また、受診勧奨判定値該当者の有意な減少を認めた(図)。体重減少率を2%ごとに分類すると、FPGについては体重減少率 $5.0 \leq < 7.0\%$ で平均2.5mg/dl、 $7.0 \leq < 9.0\%$ で3.1mg/dl、 $9.0 \leq < 11.0\%$ で5.7mg/dl低下した。体重減少率 $\pm 1.0\%$ 群と比較して、 $3.0 \leq < 5.0\%$ 群でLDLとALTが、 $5.0 \leq < 7.0\%$ 群でTGとHDLの変化量が有意に大きくなった。

## 2) 特定保健指導の医科医療費に及ぼす影響

【方法】T健康保険組合では2009年11月現在積極的支援完了者807例、未完了・中断者570例であるが、保険者の都合にて保健指導の対象としなかったControl集団から、実施群と属性(年齢、所属等)、健診データ、既往歴、健康行動が類似したグループをPropensity Score Matching法にて抽出し、両群の医療費を比較した(男性のみを対象)。すなわち、実施集団において指導を完了する確率をこれらの因子から算定、この算定式をControl集団に当てはめ、ひとりひとりについて指導を完了する確率を求める。実施者と最も確率が近い人(1名+確率 $\pm 1\%$ 以内の全員)を比較対照として抽出し、2009年12月までの医科医療費(受診確率、1日当たりの医療費)を両群で比較した。完了群、未完了・中断群、それぞれについてコントロール群を設定した。

【結果】保健指導完了者では医療機関受診がやや少なく(4%減、有意差なし)、1日当たりの点数は16.9%少なかった( $P < 0.05$ )。中断者では医療機関受診がやや多く(4%増、有意差なし)、1日当たりの点数は17.9%大きかった( $P < 0.05$ )。HbA1c(28.9%)、年齢(1.73%)、TG(1.65%)が受診回数を有意に増加させ、既往歴がない人では53.6%少ない。総医療費についても同様の傾向を認めた。保健指導中断の理由として、症状悪化による服薬等の事例が含まれることも想定されるため、受診勧奨判定値の有無を踏まえた詳細な検討や調剤レセプト情報の活用も必要であると考えられる。また、観察期間を延長し、前後比較を行って変化量を検証する必要がある。

## 3) 効果的な保健指導方法の検討と普及

保健指導プログラムによる効果に差がみられたことより、対象者特性にあわせた効果的な保健指導の実施方法について検討した。

- ① 国保における効果的な保健指導実施方法の検討：積極的支援完了者では有意な減量が観察されているが、参加率・脱落率が課題である。グループ支援や運動プログラムの導入、電話支援への切り替えにより、継続率を高めた保健指導機関もある(完了率94%)。積極的支援に

比較すると、動機づけ支援では効果が小さい。

- ② 喫煙状況による保健指導効果：体重4%減少者の割合は、非喫煙者群26.3%、過去喫煙者群13.3%、現在喫煙者群17.4%であった（ $p=0.037$ ）。多重ロジスティック分析にて現在喫煙者群を基準とすると、過去喫煙者群の補正オッズ比は1.19（95%CI:0.58-2.44）、非喫煙者群2.40（1.17-4.90）であり、非喫煙者は現在喫煙者に比べて約2倍減量に成功しやすい。

保健指導の検証結果を研修会等で普及、保健指導実践・評価マニュアルを作成している。

#### 4) 運動に関連する救急事例の収集と分析

【健康運動指導士による事故事例報告】健康運動指導士に対する事故調査では、救急搬送した内科的事故が165件報告された。うち脳血管疾患が30.3%、心疾患が18.8%、糖尿病低血糖発作7.3%であった。死亡事例17例中のうち6例がくも膜下出血であった。ウォーミングアップ中9件、2.5Mets～4Metsまでの軽運動中36件、中等度以上の運動中60件、運動終了後41件であった。

【救命救急センターにおける運動関連事故】3つの救命救急センターにおける運動関連事故事例検討を行った。4年間で15症例の運動関連の心肺停止事例があった（外傷を伴うものを含む）。重篤な心血管事故は4例で、2例が若年者、2例が40～50代であった。保健指導関連の事例はなく、いずれも6MetS以上の運動中であった。

① 46才男性。登山中心心肺停止状態、ヘリコプターで搬送。来院時心肺停止状態で、外来死亡。

② 55才男性。競泳後意識消失。心室細動が確認され、直ちに人工呼吸と胸骨圧迫を開始。除細動を3度施行したが反応せず、救命センター着後1分で自己心拍が再開した。冠攣縮性狭心症から心室細動をきたしたと考えられた。3週間後にほぼ後遺症なく退院した。

## 2. 前年度までの研究成果

研究1年目には研究実施体制の確立、保健指導プログラム作成、試行事業を実施、2年目には試行事業についての評価をおこない保健事業評価指標についての検討を進めた。健診データと医療費データの多施設共同分析のためのデータベース化を進めるとともに、医療保険者に対して疫学的倫理指針に基づきデータ受領の手続きを行った。医療経済的評価については、過去の健診データと生活習慣病医療費の関係を検証し、積極的支援レベルの対象者は動機付けレベル者よりも1～2年後の医療費が高いことを見出してきた。保健指導における運動の安全性を確保するため、運動中の事故や健康増進施設の安全管理体制調査結果をもとに、安全管理マニュアルを作成、健康指導士等へ配布した。

## 3. 研究成果の意義および今後の発展

積極的支援による健康指標への効果が明らかになりつつあり、短期的ではあるが医療費への影響も観察されたことから、特定保健指導制度の理論的根拠となりうると考えている。しかし、保健指導プログラムや対象者により効果に差がみられたこと、動機づけ支援では十分な効果が上がっていないこと、高齢者に対する保健指導の検証が不十分であることから、対象者特性にあわせた保健指導方法のさらなる検証が必要である。医療費分析については保健指導の完了・中断にわけて短期的な評価をおこなったが、調剤や入院などの医療費は含まれていないため、

今後はそれらの結合もおこない、よりの確な評価方法の検討を行っていきたい。今回の分析は保健指導後短期間の観察であり、心血管イベントや糖尿病合併症等の事象が含まれていないため、長期のフォローアップの必要性を痛感している。運動中の事故など、保健指導の有害事象の発見についても長期的に観察していくことが重要であると考えている。

#### 4. 倫理面への配慮

データの取り扱いについては個人情報保護法、疫学研究に関する倫理指針に基づき、匿名化したデータセットを用いて分析した。主任研究者、分担研究者の倫理委員会の審査を受け、承認された形態で研究を実施するなど、法律や倫理面に十分に配慮している。

#### 5. 発表論文集（2009年度分・関連分野のみ）

（論文）

- 1) 津下一代. 特定健診・特定保健指導による MetS・糖尿病の予防. *Medical Practice*. 26:609-616. 2009
- 2) 津下一代, 早瀬智文, 和田昌樹. 行政・地域社会と運動介入. *日本臨床* 67: 505~511. 2009
- 3) 津下一代. 運動の効果を引き出すリスク管理. *日本公衆衛生雑誌* 56: 328~333. 2009
- 4) 津下一代. 特定保健指導の現状と今後の課題. *臨床栄養*. 115:18-23. 2009
- 5) 津下一代. メタボリックシンドロームのマネジメント: 実践と実績. *Pharma Medica*. 27:43-47. 2009
- 6) 津下一代. クライアントの満足度の高い保健指導を行うために. *食生活*. 103:20-26. 2009
- 7) 津下一代. 特定保健指導における食事療法の考え方. *日本肥満学会/肥満研究*. 15: 119-125. 2009
- 8) 津下一代, 伊藤由希子, 川淵孝一. 特定健診/保健指導の医療費適正化効果. *臨床スポーツ医学*. 26. 1493-1500. 2009
- 9) N. Miyatake, M. Miyachi, T. Numata. Increasing oxygen uptake at ventilatory threshold is associated with improving metabolic syndrome in Japanese men. *Journal of Preventive Medicine* 4: 11-16, 2009.
- 10) N. Miyatake, M. Miyachi, T. Numata. Leg strength per body weight is associated with ventilatory threshold in Japanese women. *ANTI-AGING MEDICINE* 6: 5-9, 2009.
- 11) 沼田健之, 宮武伸行. 特定保健指導へのとりくみ. *臨床スポーツ医学* 26: 473-475, 2009.
- 12) 宮武伸行, 沼田健之, 他. 健康度測定受診者における喫煙習慣の変化. *保健の科学* 51: 497-501, 2009.
- 13) 田中晶子, 宮武伸行, 沼田健之. ヘルスアップ教室開催の試み~第2報~*保健の科学* 51: 643-645, 2009.
- 14) 中村正和. 公衆衛生的な立場からの成果の評価とは?. *日本健康教育学会誌*, 17(2): 123-124, 2009.
- 15) 中村正和. 脱メタバコーメタボ対策における禁煙の意義と方法. *かけはし*, 454: 10, 2009.
- 16) 萩本明子, 中村正和. タバコ依存の個人差、地域差. *The Lung Perspective*, 2010. (in press)
- 17) 松永里香, 小池城司, 津田彰, 神宮純江, 他. 多理論統合モデルに基づく行動変容ステージ別特定保健指導プログラムの開発と妥当性の検証. *日本循環器病予防学会誌* (投稿中)
- 18) 松原建史, 進藤宗洋, 小池城司, 他. 階段昇降は健康づくり運動として適当か? *日本公衆衛生雑誌* (投稿中)

（著作）

- 1) 津下一代, 村本あき子, 中村正和, 他. *メタボリックシンドローム・ディクショナリー*. 診断と治療社. 2009
- 2) 津下一代. 特定健診・特定保健指導. *糖尿病学・基礎と臨床*, UP版 I. 83-92. 西村書店. 2009
- 3) 津下一代. 新しい健診システムと保健指導. *生活習慣病ナーシング* 8. 136-147. メデカルフレンド社. 2009
- 4) 津下一代, 村本あき子, 他. 初回面接. *サンライフ企画* 2009

- 5) 中村正和. 禁煙・健診・人間ドックフォローアップガイド. 文光堂, 69-75, 2009.
- 6) 小池城司, 神宮純江. 健診における耐糖能異常・糖尿病のスクリーニングとその意義. 糖尿病 HandBook. 医学出版(学会)
- 1) 津下一代. 特定保健指導に有効な介入法～理論から実践、品質保証のしくみへ. 第 82 回日本産業衛生学会. 2009
- 2) 津下一代. 保健指導の立場から特定健診・特定保健指導制度を考える. 第 52 回日本糖尿病学会. 2009
- 3) 村本あき子, 津下一代. 対象セグメントに応じた保健指導プログラムの重要性と、保健指導の長期効果に関する検討. 第 52 回日本糖尿病学会年次学術集会. 2009
- 4) 栄口由香里, 村本あき子, 津下一代. 保健指導における支援レターの効果. 第 55 回東海公衆衛生学会. 2009
- 5) 池野尚美, 松本綾子, 村本あき子, 津下一代. 新運動指針が提案する運動基準を用いた際のメタボリックシンドロームに対する効果について. 第 28 回臨床運動療法研究会. 2009
- 6) 玉腰暁子, 中澤あけみ, 西垣良夫. 高尿酸血症者に対する健診事後指導の効果. 日本人間ドック学会学術大会. 2009
- 7) 松本綾子, 津下一代. アディポネクチンからみた MetS 男性の特性と生活習慣介入. 日本公衆衛生学会. 2009
- 8) 板倉佳里, 松本綾子, 津下一代. 特定保健指導効果～対象者特性ならびに支援方法による相違. 日本公衆衛生学会
- 9) 津下一代, 他. レセプトならびに透析患者登録からみた愛知県における糖尿病性腎症の現状/日本糖尿病合併症学会
- 10) 津下一代, 川淵孝一, 赤塚俊昭, 樋口和子, 村本あき子. 健康づくり・生活習慣病予防は人生への先行投資！(パネルディスカッション). 厚生労働科学研究成果等普及啓発事業研究成果発表会
- 11) 津下一代, 水嶋春朔, 木村博承, 種市靖子, 六路恵子, 近藤秀成. 特定健診・特定保健指導の一年を評価する. 第 68 回日本公衆衛生学会総会. 公衆衛生行政研修フォーラム
- 12) 中村正和, 増居志津子, 他. 健診の場での短時間の禁煙介入の効果. 日本人間ドック学会学術大会 2009 年.
- 13) 中村正和. 健診での禁煙勧奨と保険による禁煙治療の連携—その意義と方法. 日本人間ドック学会. 2009
- 14) 前田健次, 中村正和, 他. 肥満の有無による、ライフスタイル改善プランの動脈硬化危険因子に対する効果の差異. 日本公衆衛生学会総会, 2009
- 15) 山野賢子, 中村正和, 他: 大阪府立健康科学センターにおける特定保健指導の効果. 日本公衆衛生学会総会
- 16-19) 増居志津子, 中村正和, 他: 大阪府立健康科学センターにおける特定保健指導の取り組み—① IT を活用した支援、② 面接による支援. ③ 検査を入れた支援. ④ 成功事例の検討 日本公衆衛生学会総会, 2009
- 20) 小池城司, 松永里香, 西田大介, 津田彰, 神宮純江. 行動変容ステージ毎に最適化した多理論統合モデルに基づく特定保健指導プログラムの有効性と今後の展開. 第 45 回日本循環器病予防学会 2009
- 21) 松原建史, 小池城司, 他. 日常身体活動時におけるニコニコペース自己コントロール能力の評価方法とその有効性～DPBP と加速度センサー付歩数計(ライフコーダ)を用いた試み～第 64 回日本体力医学会大会
- 22) 松永里香, 小池城司, 他. TTM に基づく行動変容ステージ別特定保健指導プログラムの検証/日本公衆衛生学会総会
- 23) 東一成, 織田順, 他. 3 次救急搬送されたスポーツ救急例の検討. 第 60 回日本救急医学会関東地方会学術集会

6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業学校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属機関及び現在の専門	⑤所属機関における職名
津下 一代	研究総括、プログラム開発評価	名古屋大学医学部昭和58年卒 医学博士、内科学（内分泌・代謝学）・公衆衛生学	あいち健康の森健康科学総合センター、内科学 公衆衛生学	副センター長 兼健康開発部長
(分担研究者)				
村本あき子	保健指導プログラム作成、効果の検証	名古屋大学医学部平成9年卒、学士（医学）、内科学	あいち健康の森健康科学総合センター、内科学	生活習慣病予防班長
川瀬 孝一	保健指導が医療費におよぼす効果の検証	シカゴ大学経営大学院、昭和62年、MBA、医療経済学、医療政策、	東京医科歯科大学大学院医療経済学	教授
伊藤 由希子	生活習慣病予防事業による医療費に及ぼす効果の検討	ブラウン大学（米国）2006年経済学博士、応用ミクロ経済学	東京学芸大学人文社会科学系、経済学分野	准教授
山本 直樹	大企業健保における疾病予防管理	名古屋大学医学部、平成7年卒、学士（医学）、内科学・産業医学	トヨタ自動車、安全健康推進部 健康推進室、	トヨタ自動車・産業医
玉腰 暁子	市町村国保の生活習慣病健診のあり方・統計解析	名古屋大学大学院医学研究科・平成3年・医学博士・疫学	愛知医科大学、公衆衛生学教室、公衆衛生学	教授
沼田 健之	運動実践を組み込んだ積極的支援プログラム検証	東京医科大学、昭和54年卒、医学博士、公衆衛生学	岡山県南部健康づくりセンター、公衆衛生学	センター長
小池 城司	効果的・効率的な保健指導手法の開発	九州大学大学院平成3年卒・医学博士・循環器内科学・遺伝疫学	福岡市健康づくりセンター、内科・公衆衛生学	健康推進課 課長（研究担当）
中村 正和	喫煙習慣に着目した保健指導の効果の検討	自治医科大学・昭和55年・学士（医学）、公衆衛生学	大阪府立健康科学センター、予防医学	健康生活推進部長
加田 賢治	運動中に発症した循環器疾患の解析	名古屋大学大学院医学研究科、昭和63年、医学博士、生理学	社会保険中京病院 循環器科	循環器科部長
織田 順	突然死等重傷搬送事例の特性と状況に関する調査	大阪大学医学部、平成5年卒、医学博士、救急医学	東京医科大学 救急医学	准教授
宮地 元彦	予防活動のリスクマネジメント	鹿屋体育大学大学院平成2年卒、体育科学博士、運動生理学	国立健康・栄養研究所 運動生理学	プロジェクトリーダー
小谷 和彦	疫学、分析	自治医科大学医学部、平成4年卒、医学博士、公衆衛生学	自治医科大学・臨床検査医学・公衆衛生学	講師
(研究協力者)				
西垣 良夫	健診データの集約による疾病管理方策	横浜市立大学医学部、昭和53年、医学博士、公衆衛生学	佐久総合病院 公衆衛生学	副院長
近藤 良伸	健康増進計画と特定健診・保健指導	東京大学医学部 平成8年、公衆衛生学	愛知県衣浦東部 保健所、公衆衛生学	課長補佐
畑中 陽子	健保における予防対策		デンソー健康保険組合	保健師
加藤（松本）綾子	運動中の事故調査	藤田保健衛生大学医学部医学科 平成17年卒	あいち健康の森健康科学総合センター	主査（医師）



平成 22 年 2 月 8 日(月)

(13:00~13:52)

座長  
矢崎 義雄 / 独立行政法人国立病院機構 理事長

研究課題： 特定保健指導プログラムの成果を最大化及び最適化する保健指導介入方法に関する研究

課題番号： H20 - 循環器等（生習） - 一般-011

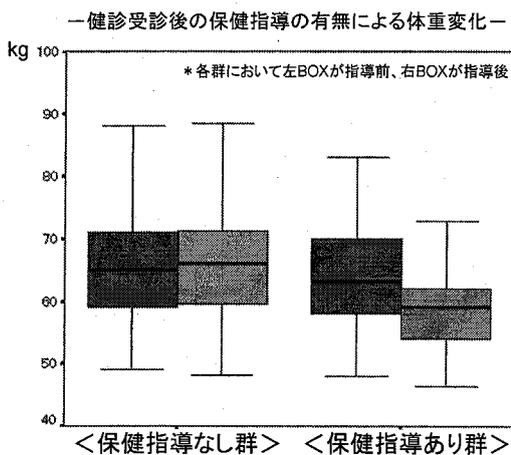
主任研究者： 国立保健医療科学院疫学部部長 今井博久

### 1. 本年度の研究成果

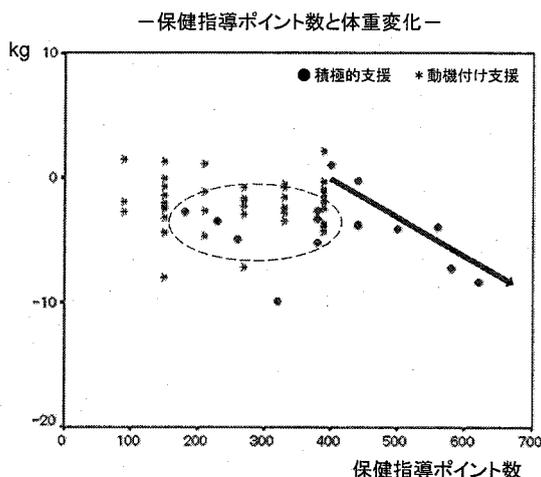
本年度は（1）平成20年度と平成21年度の健診データとその間に実施された保健指導データの収集を行い、介入プログラムの効果に関する分析、（2）全国の市町村の平成20年度の健診データの分析と21年度のその収集、これら2つの作業を実施した。平成20年度からの新しい制度の始動であったため市町村の様々な体制が整わずデータが未整理の状況であった。本年度末までには平成20年度実施の評価が速報値として示されるだろう。

本研究の目的は「どのような特定保健指導プログラムが効果的で効率的であるか」を明らかにすることであり、そのために（1）研究班自ら開発した方法を用いた保健指導プログラムによる介入成果の分析（岩手県コホートの詳細研究でRCTによる効果分析）、（2）全国の協力を得られた市町村の保健指導プログラムによる介入成果の分析（対象人口ベースで20万人規模の分析）、の2つアプローチを用いている。前者の分析が先行しており、本年度の解析結果は後述する。後者の分析が若干遅れている。本研究の方向性は以下の図に示された分析になる。この図は岩手県のある自治体の6ヶ月間の保健指導の成果で、Aは健診を受診した後、体重変化において保健指導を受けなかった人（保健指導なし群）と受けた人（保健指導あり群）を比較した図である。保健指導あり群は明らかに減少し保健指導介入の効果を示している。Bは保健指導を受けた人で保健指導ポイントと体重変化との関係を見た図である。積極的支援で180から400ポイント位までは体重減少に大きな差はなく、400ポイント以降はポイント数の増加に従って体重減少幅が大きくなっている。データ数が少ないため確定的な知見は言えないが、今後、データ数を増加させて変曲点を探索できれば効率的な保健指導のポイント数が明らかにできる。

#### A. 保健指導の効果



#### B. 保健指導の効率



地域住民を対象にした特定健診・保健指導における保健指導プログラムの評価を実施できた。国保加入者の対象 300 人程度における 6 ヶ月間の保健指導の介入で得られた臨床データから 1) 体重 (BMI)、2) 腹囲、3) 血圧・血糖・脂質等、の 3 つの主な項目について検討すると 1) 体重：介入した後で体重が約 3.4kg 減少であった。2) 腹囲：介入後で約 5 cm 減少であった (体重が 3.4kg だったので、1kg=1cm の概算よりも若干大きい減少幅であった)。3) 血圧・血糖等：血圧では介入後で収縮期血圧：5.1mmHg、拡張期血圧：2.8mmHg の減少であった。介入後はそれぞれ 127.2mmHg、75.2mmHg になり、メタボリックシンドロームの基準を下回り良好な成績になった。介入後における空腹時血糖値では 3.5mg/dl の減少であった。HbA1c は 6.0%以上の元々高値の対象者が大幅に改善していたが、5.2~5.5%程度の対象者は顕著な改善は見られなかった。

効果的で効率的な保健指導プログラムの詳細な分析は来年度の仕事であるが、いまのところ地域住民を対象とした特定保健指導では、正確な事前アセスメント (食事・運動)、個別面談の重視、保健指導ポイントを 200~300 ポイント以上、対象者の重篤度に合わせた指導、といった要素を組み合わせる内容が高い成果を挙げられる傾向が見られた。

## 2. 前年度までの研究成果

前年度は研究の場 (介入コホート) の構築から開始し、介入の方法論の開発ならびに介入プログラムを始動させた。上述した 2 つのアプローチ (1) 研究班自ら開発した方法を用いた保健指導プログラムによる介入成果の分析 (岩手県の詳細研究で RCT による効果分析)、(2) 全国の協力を得られた市町村の保健指導プログラムによる介入成果の分析 (対象人口ベースで 20 万人規模のマクロ分析) のうち、前者の介入準備と一部のパイロット研究を開始した。後者では全国の市町村に対して保健指導プログラムの方法論を伝えると共に研究班の研究内容を説明した。

## 3. 研究成果の意義及び今後の発展

今後の課題としては、(1) の詳細研究における分析から、保健指導プログラムの効果について詳細な分析を行う。保健指導プログラムに参加した人の健診データに加えて、食事の摂取カロリー、歩数計による運動量、腹部 CT (内臓脂肪量と皮下脂肪量)、測定ツールによる心理変化、生活の質 (HQOL 分析) などについて詳細なデータが蓄積されているので分析を行い、わが国のメタボリックシンドローム対策の基礎的なエビデンスを提供する見込みで、ここに本研究の大きな意義があると考えられる。

また (2) のマクロ研究からは、今後は標本数を増加させ上述した図 B のような分析が高い精度を得られるようにし、保健指導プログラムの構成要素を変数とした多変量解析などを行い、その結果を踏まえて「効果的で効率的な保健指導プログラムはどのような内容を持つものか」を明らかにできる。全国で実施される保健指導プログラム水準の底上げに寄与することが期待される。

#### 4. 倫理面への配慮

##### (1) 研究機関における倫理委員会の審査

本研究の実施に際しては、国立保健医療科学院内の倫理委員会で審査を受け承認された。また疫学倫理指針を厳密に遵守する。

##### (2) 研究等の対象となる個人の人権の擁護

研究の遂行、研究結果の公表などすべての過程において、調査参加者のプライバシーは完全に保護される。研究者が扱うデータはすべて連結不可能匿名化されたものとする。調査の参加者に対して口頭および文書によって調査の目的と方法を説明し協力を依頼する。参加は自由意思とし、研究者は研究参加の有無にかかわらず不利益を被らないことを対象者に文書で誓約する。個人情報についてはすべて番号化し、匿名性は守られることとする。

##### (3) 研究等によって生じる個人への不利益及び危険性に対する配慮

本研究の調査は、参加者の負担は少ないと考えられるが、最大限に負担が軽減するように配慮する。参加者より途中で参加を中止したい申し出があれば速やかに受け入れる。本研究で最も配慮すべき個人の不利益は参加者のプライバシー漏洩である。個人が同定できる「個人情報」は扱わないが、厳重にプライバシー保護を堅持するように最大限努力する。

#### 5. 発表論文

- (1) Saijo Y, Utsugi M, Yoshioka E, Fukui T, Sata E, Nakagawa N, Hasebe N, Yoshida T, Kishi R. Inflammation as a cardiovascular risk factor and pulse wave velocity as a marker of early-stage atherosclerosis in the Japanese population. *Environ Health Prev Med* 2009;14(3):159-64.
- (2) 中尾裕之, 今井博久, 佐田文宏, 福田吉治, 松久宗英, 山崎義光. 糖尿病予備群に対する分子予防疫学的アプローチ —オーダーメイド栄養・運動指導の試み—. *肥満と糖尿病* 2009;8:82-5.
- (3) 今井博久. 生活習慣病対策の新機軸となる「特定健診・保健指導」. *保健医療科学* 2008;57:1-2.
- (4) 福田吉治, 今井博久. 地域における特定健診・保健指導の進め方 —エビデンスと理論に基づく実践とスキルアップに向けて—. *保健医療科学* 2008;57:22-27.
- (5) 今井博久. アメリカにおける疾病管理プログラム. *保健医療科学* 2008;57:42-48.
- (6) 佐田文宏. メタボリックシンドロームの起源は母親のお腹の中. *しゃりばり* 2008;7:p0155. (<http://www.hit-charivari.com/article/data/p0155.html>)

6. 研究組織

①研究者名	②分担する 研究項目	③最終卒業校・ 卒業年次・学位 及び専攻科目	④所属研究機関 及び現在の専門 (研究実施場所)	⑤所属研究 機関にお ける職名
今井 博久	研究総括	北海道大学大学院・平成11年 修了・医学博士・公衆衛生学	国立保健医療科学院・疫学 部・疫学、公衆衛生学	部長
成木 弘子	保健指導プログラ ムの開発・評価	聖路加看護大学大学院・平成6 年修了・博士(看護学)	国立保健医療科学院・公衆衛 生看護部・公衆衛生看護学	部長
佐田 文宏	研究デザインの立 案・管理, 北海道の フィールド担当	京都大学医学部・昭和61年卒 業・医学博士・公衆衛生学	国立保健医療科学院・疫学 部・疫学、公衆衛生学	室長
福田 吉治	各フィールドの総 括とマネージメン ト, 山口県のフィ ールド担当	熊本大学大学院・平成10年修 了・医学博士・公衆衛生学	山口大学・医学部・疫学、公 衆衛生学	教授
中尾 裕之	データ分析, 高知県 のフィールド担当	九州大学大学院・平成13年修 了・理学博士(数理学)	国立保健医療科学院・疫学 部・疫学、統計学	室長
千葉 啓子	岩手県のフィー ルド担当	東北大学大学院医学研究科・昭 和59年・医学博士・社会医学	岩手県立大学・盛岡短期大学 部生活科学科・公衆衛生学	教授
篠原 久枝	宮崎県のフィー ルド担当	東京大学大学院医学研究科・昭 和60年・保健学博士・家政学	宮崎大学・教育文化学部・家 政学	准教授
高塚 直能	介入の最適化分析	岐阜大学大学院医学研究科・平 成9年・医学博士・公衆衛生学	岐阜大学大学院医学系研究科 医療経済学、疫学・予防医学	准教授

研究課題 未受診者対策を含めた健診・保健指導を用いた循環器疾患予防のための  
地域保健クリティカルパスの開発と実践に関する研究  
課題番号 H20-循環器等(生習)-一般-009  
主任研究者 国立循環器病センター・予防検診部・部長  
岡村 智教

## 1. 本年度の研究成果

本研究の目的は、全国の複数の地域で特定健診および特定保健指導の未受診理由を調査して受診率向上の方策を開発し、実際の受診率向上につながるかどうかを検証することである。今年度は、昨年度実施した全国 15 市町村の健診未受診者約 2 万 7 千人の調査結果の解析を進めると同時に、3 大未受診理由の一つであり、既存の手法では対策困難と想定された「自覚症状がなく健康である」と答えた者を主なターゲットとした地域介入を、今まで研究班メンバーとの関わりがなく平均的な受診率（30%）の大阪府 H 市（人口約 12 万人）で実施した。

地域介入としては、当初約 2 ヶ月をポピュレーション・アプローチ期間として、無症状時受診の重要性という一貫したテーマで全市民へ情報提供を行った。一連の情報提供スケジュールの中心に市主催の健康まつり（参加者約 3500 人）を配し、1) 広報の記事（計 3 回）、2) 折り込みチラシの全戸配布（1 回）、3) 健康まつりでの講演会、4) 健康まつりでのチラシ配布、5) 市内各地（スーパーや駅、公共施設等）への専用ポスターの掲示（500 枚）、6) 商工会会報へのチラシ折り込み（1600 部）、7) 市のホームページのリニューアル、を実施した。これらの集中的なキャンペーンの後、個別アプローチとして 10 月末時点の未受診者全員 19900 人に受診勧奨ハガキを発送した。H 市の健診はすべて医療機関委託のため、11 月から各医療機関に留置している特定健診問診票を改訂版に差し替え、全受診者から受診のきっかけを聴取するようにした。これを用いて健診が終了する 3 月に地域介入の評価を行う。このプロトタイプに基づいて約 1 ヶ月遅れで滋賀県 M 市（人口 7 万 5 千人）、K 町（人口 8 千人）でもほぼ同様の内容で地域介入を実施中である。M 市ではキャンペーン後に 40～59 歳の未受診者 2732 名に受診勧奨ハガキを発送し、H 市と同様に受診のきっかけについて調査する。K 町は集団健診方式のため、キャンペーン後に個別に受診勧奨し追加の集団健診を設定した。その結果、町全体の受診率は 4 ポイント上昇した（35%から 39%へ）。なお H 市の介入に用いたチラシやポスターを大阪府内近隣の市でも利用する計画が進行中である。

その他の地域でも同様の地域介入を実施中であるが、かかりつけ医から対象者に健診受診を呼びかける手法を試みたところ、受診歴はあるが毎年ではない者へ焦点をあてた働きかけを行っているところ、夜間・休日に受けることができる健診機関の情報提供を行ったところなど様々な取り組みがなされつつある。

一方、詳細な健診項目が受診率に与える影響を検証するため、通常健診に眼底検査（法定項目）または頸動脈超音波検査（アンケートで追加検査として最も希望する者が多かった）を追加設定し、両者の受診率を比較した。2010 年 1～3 月の国立循環器病センターの健診未受診者 133 人を無作為に 2 群に分けて、一方は眼底検査、他方は頸動脈超音波検

査を追加項目として5月に健診の再受診を勧奨した。受診率は頸動脈超音波検査の追加で34.8%、眼底検査の追加で26.9%であり、両者で有意差を認めなかった。現在、同一対象者に追加項目を入れ替えて再度受診勧奨中である。

また、未受診者の実態をさらに詳細に検討するため、滋賀県O市国保加入者の40～55歳の健診受診者(1807人)と未受診者(1335人)の生活習慣を比較した。治療中の危険因子(高血圧、糖尿病、高脂血症)、脳卒中や心臓病の既往歴の割合は両群で差を認めなかった。喫煙、飲酒、歩行・運動関連、体重の増減は差を認めず、唯一、歩く速度が速いと回答した者の割合が未受診群で有意に高かった(男性66% vs. 54%、女性62% vs. 44%)。食行動については両群で差を認め、未受診群は受診群に比し、食べる速度が速い者(男性61% vs. 40%、女性51% vs. 31%)、就寝前2時間以内に夕食をとる者(男性40% vs. 28%、女性21% vs. 17%)、夕食後に間食をとる者(男性30% vs. 21%、女性27% vs. 20%)、朝食抜きの者(男性27% vs. 21%、女性18% vs. 13%)の割合が有意に高かった(すべて $P < 0.05$ )。食行動やせっかちな性格特性は、就業形態の影響を受けやすく、また健診対象年齢よりも若い時期に形成される生活習慣と考えられた。したがって広く社会教育、学校教育等と連携した一次予防の推進が必要であることが明らかとなった。

## 2. 前年度までの研究成果

本研究は多施設共同研究として実施した。特定健診・特定保健指導は、生活習慣病の予防と医療費の伸びの抑制を目的としているため、医療費の現状をもとに対象地域を医療費が高い府県(大阪、高知)、中位県(滋賀、福島)、低い県(長野、山梨、岩手)とし、それぞれ研究対象地区を設定した。また特殊な地区として離島も対象地域に加えた。本研究で明らかにしたいことは、1)健診と保健指導の未受診者の実態調査と未受診理由の解明、2)未受診理由の地域差、3)受診に繋がるポピュレーション・アプローチの開発、4)詳細な健診(選択検査)のあり方、5)これらの評価、である。

初年度前期は特定健診が開始されていなかったため、パイロット的に前年度までの基本健康診査や保健指導の未受診者の状況を調べた(先行調査)。滋賀県K市の3年連続健診未受診者から無作為抽出した1400人、K町の前年度健診未受診者704人、Y市の国保ヘルスアップ事業の保健指導未受診者179人を調査した。その結果に基づき研究班としての共通問診票を作成し、それをを用いて年度後半から特定健診未受診者の調査を開始した。対象地区として12市町村(大阪府S市、Y市、高知県K市・Y町、滋賀県O市、福島県K市、T町、長野県K町、山梨県K市・M市、岩手県H市、東京都O村(離島))を設定し、未受診者約5万人を対象として郵送または訪問調査で未受診理由等を調査し、約2万5千人から回答を得た(先行調査と合わせると15市町村2万7千人)。主な未受診理由の上位3つは、「医師受診中(37%)」、「自覚症状がなく健康である(25%)」、「時間の都合がつかない(18%)」であり、男女差や地域差もほとんど認めなかった。対象者に国民健康保険以外を含む5市町村ではこの他に「職場健診の受診」や「人間ドックの受診」が上記いずれかに代わって上位3つに含まれているものもあったが、これらは実質的には健診受診者であり大きな問題はないと考えられた。

メタボリックシンドロームの認知度は、非常に高く名称も内容も知っているとは回答した

者の割合は70%であり、最も高かったのは大阪府S市とY市男女の80%、低かったのは高知県Y町男性の54%であった。名称だけ知っている者を含めると認知度はすべての集団で90%を超えていた。またメタボリックシンドロームと判定された場合に、保健指導を希望すると答えた者の割合は、男性で37~60% (50%以上は12市町村中3ヶ所)、女性では42~65% (50%以上は8ヶ所)で女性のほうが高かったが、実際の参加率はこれよりかなり低くなると予測された。またどこでも40~50%は保健指導の無料実施を希望していた。

なお分担研究者の大久保は、東北大学(公衆衛生学)の辻らと共同で、既存データにより健診受診者と未受診者の死亡率を比較し(5万人の12年追跡)、食生活、運動、社会環境要因、飲酒、喫煙、既往歴など想定されるあらゆる交絡要因を調整しても、受診者の循環器疾患死亡率は有意に40%低いことを示した。この情報は受診勧奨のための有用な資料として活用可能と考えられた。

### 3. 研究成果の意義及び今後の発展

本研究では医療費や生活背景の異なる複数の集団で未受診者の実態調査を実施した。当初の予測と異なり未受診理由に地域差はなく、3つの主要な未受診理由が明らかとなった。対策として「医師受診中」を理由にしている場合は、健診と医療の違いについて市民の理解を深めると同時に、そもそも受療中を健診の対象とするかどうかについて制度設計上の議論が必要である。「時間の都合がつかない」に対しては受診機会を増やすなどまず現場の工夫で対処可能であろう。一方、「自覚症状がなく健康である」と回答した者には、無症状のうちに危険度評価を行って将来の病気を予防するという健診そのものの意義が理解されていない可能性がある。制度導入前に国家的な周知が図られたため、どの地域でもメタボリックシンドロームの認知度は非常に高かったが、前提となるリスクファクター管理の考え方が認知されていない。したがってこの点に主眼を置いた地域介入手法を開発して実施中であり、その結果に基づいてマニュアル化を進める予定である。また、健診や保健指導の意義を啓発していくためにも、引き続き長期的な予後も含めて受診者と未受診者の比較研究が必要である。なお、詳細な健診項目としては受診率への影響だけでなく、ハイリスク者のスクリーニングという観点から現在の眼底検査と心電図検査でいいのかについて更に検証が必要である。

### 4. 倫理面への配慮

本研究は「疫学研究に関する倫理指針」(平成19年8月16日全部改訂)に従って実施され、必要に応じて各研究機関の倫理委員会での審査と承認を受けた。各市町村の個人情報とは関連する研究機関のみで取り扱った。

### 5. 発表論文集

- 1) 岡村智教. 健診から介護に至る切れ目のない疾病管理. 友池仁暢編:最新循環器病診療マニュアル. 中山書店(東京): 2-8, 2009.
- 2) 久保田和子、大久保孝義、他. 特定健診未受診者4840名の未受診理由と健康意識:岩手県花巻市における調査より. 日本公衆衛生雑誌 56(特別附録): 181, 2009.

- 3) 西村奈津子、岡村智教、他. 大津市国保加入者の特定健診未受診理由別の特性と受診率向上のための方策(第1報). 日本公衆衛生雑誌 56(特別附録): 181, 2009.
- 4) 西本美和、小久保喜弘、岡村智教、他. 大津市国保加入者の特定健診未受診理由別の特性と受診率向上のための方策(第2報). 日本公衆衛生雑誌 56(特別附録): 182, 2009.
- 5) 安田誠史、岡村智教. 地域の特定健診非受診者の非受診理由と受診率向上策. 日本公衆衛生雑誌 56(特別附録): 185, 2009.
- 6) 高橋央奈、神田秀幸、坪井聡、早川岳人、他. 地域一般住民における飲酒量と生活習慣の関連. 日本公衆衛生雑誌 56(特別附録): 297, 2009.
- 7) 木山昌彦、他. 特定健診導入期の地域における循環器疾患予防対策の展開(第2報)-大阪府八尾市M地区-. 日本公衆衛生雑誌 56(特別附録): 381, 2009.
- 8) 田中太一郎、岡村智教、山縣然太郎、他. 特定健診の受診率向上に向けて -山梨県内2市における健診未受診者の特性の検討-. 日本公衆衛生雑誌 56(特別附録): 381, 2009.
- 9) 小泉今日子、岡村智教、山縣然太郎、他. 受診率の異なる地区における特定健診の未受診者特性-山梨県甲州市-. 日本公衆衛生雑誌 56(特別附録): 381, 2009.
- 10) 山田睦子、西脇祐司、岡村智教. 背景要因の異なる複数地域における特定健診・特定保健指導の未受診者の実態. 日本公衆衛生雑誌 56(特別附録): 389, 2009.
- 11) 渡部えくみ、早川岳人、神田秀幸、坪井聡、他. 特定健康診査未受診者における将来健診受診の意思別未受診理由の解明. 日本公衆衛生雑誌 56(特別附録): 395, 2009.
- 12) 坪井聡、早川岳人、神田秀幸、他. 特定健診未受診者における健康リスクの集積と健診受診歴との関連. 日本公衆衛生雑誌 56(特別附録): 396, 2009.
- 13) 山下亜希代、三浦克之、岡村智教、上島弘嗣. 地域における健診後の健康教室未参加者についての検討. 日本公衆衛生雑誌; 55(特別附録): 324, 2008.
- 14) 米田志保子、岡村智教、上島弘嗣. 滋賀県K町における健康診査未受診者の特性と生活習慣改善に対する意識についての検討. 日本公衆衛生雑誌; 55(特別附録): 350, 2008.
- 15) 田口真里、岡村智教、上島弘嗣. 滋賀県甲賀市国保加入者の健診未受診者の実態について. 日本公衆衛生雑誌; 55(特別附録): 350, 2008.
- 16) 寶澤篤、大久保孝義、辻一郎、他. 健診受診と死亡リスクの関連-大崎国保コホート. 日本公衆衛生雑誌; 55(特別附録): 411, 2008.

## 6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業学校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属機関及び現在の専門(研究実施場所)	⑤所属機関における職名
岡村智教	研究の総括 大阪府、滋賀県、福島県での調査、地域介入の実施	筑波大学医学専門学群・昭和63年・博士(医学)・公衆衛生学	国立循環器病センター予防検診部・循環器健診、疫学、公衆衛生学(国立循環器病センター)	部長
山縣 然太郎	山梨県の地域での調査	山梨医科大学・昭和61年・博士(医学)・公衆衛生学・人類遺伝学	山梨大学大学院医学工学総合研究部社会医学講座・公衆衛生学(山梨大学)	教授

西脇祐司	長野県、離島における調査	慶應義塾大学医学部・平成元年卒・博士（医学）・疫学	慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学教室・疫学（慶應義塾大学）	専任講師
安田誠史	高知県における調査	高知医科大学大学院医学研究科・平2年卒・博士（医学）・公衆衛生学	高知大学教育研究部医療学系医学部門・公衆衛生学（高知大学）	教授
大久保孝義	岩手県における調査	東北大学医学部・平成5年卒・博士（医学）・疫学	東北大学大学院薬学研究科医薬開発構想寄附講座・循環器内科学・疫学（東北大学）	准教授
三浦克之	滋賀県における調査	金沢大学大学院医学研究科・平成5年卒・博士（医学）・公衆衛生学	滋賀医科大学社会医学講座公衆衛生学部門・公衆衛生学（滋賀医科大学）	教授
上島弘嗣	研究成果の社会的活用を検討	金沢大学医学部・昭和46年卒・博士（医学）・公衆衛生学	滋賀医科大学生活習慣病予防センター・公衆衛生学（滋賀医科大学）	特任教授
木山昌彦	大阪府（南部）での調査、詳細健診項目の検討	筑波大学医学専門学群・昭和60年卒・博士（医学）・公衆衛生学	大阪府立健康科学センター健康度測定部・公衆衛生学、循環器健診（大阪府立健康科学センター）	部長
小久保喜弘	大阪府（北部）での調査、詳細健診項目の検討	東京医科歯科大学医学研究科・平成12年卒・博士（医学）・疫学一般	国立循環器病センター予防検診部、循環器健診・疫学（国立循環器病センター）	医長

# MEMO

A series of horizontal dotted lines for writing.

研究課題 特定保健指導のアウトソーシング先に対する「保健指導の質の評価ガイド」を利用した質の管理・促進に関する研究  
課題番号 H20・循環器等（生習）一般・012  
主任研究者 産業医科大学・副学長兼産業医実務研修センター所長・教授 森 晃爾

## 1. 本年度の研究成果

### (1) 研究の目的

我々は、先行研究において、特定保健指導のアウトソーシングの委託元である医療保険者等がサービス提供者の質の管理状況を評価し、質の高い業者を選定するための「保健指導の質の評価ガイド」を作成した。このようなツールが活用され、特定保健指導の質が担保されるためには、さらにアウトソーシングが行われる際の委託元による委託先の質の管理に対する評価機能を高めたり、都道府県による市町村国保のサービスの評価支援機能を強化して保健指導実践者の資質向上を促すための仕組みの構築が必要となる。また、同時に保健指導サービス事業者が委託元の期待に応じて質の管理の取組みを推進することが必要である。

本研究は、これらの課題を解決するために、保健指導実践者の資質向上等による保健指導サービスの質の管理をサービス提供組織が取り組むための質の管理ガイドラインやシステム導入マニュアル、および保健指導実践者のキャリアコンピテンシーに基づく研修計画立案のためのガイドを開発するとともに、職域においては委託元である健康保険組合、地域においては市町村等によるサービス提供組織の質の管理状況の評価機能を高めるための方策に関する提言を行うことを目的としている。

### (2) 研究の全体像

**地域全体で特定保健指導の質の向上を推進するための方策：**前年度の調査とモデル事業での経験をもとに、都道府県および保健所と市町村の機能を含め、地域全体で特定保健指導の質の向上を推進するための方策を検討する。また、市町村においては都道府県による評価・指導の機能の向上、保健指導サービス事業者に対しては委託元である医療保険者がサービス提供者の質の管理状況を評価し選定するなどの仕組みの検討を行う。

**保健指導サービス品質管理システム導入支援ガイドの策定：**保健指導サービス機関でのモデル事業の継続および自治体でのモデル事業の結果を受けて、「保健指導サービス品質管理システム導入支援ガイド」（保健指導サービス機関版、自治体版）を完成する。

**保健指導実践者の行動目標と研修計画ガイドの策定：**保健指導実践者に対してアンケート調査を実施し、保健指導サービス提供者の管理者、保健指導実践者（経験者・初心者）のレベルに応じた目標を明らかにし、それぞれのレベルにおける行動目標を提示する。その上で、保健指導実践者の資質向上のための研修計画ガイドを検討する。

### (3) 研究成果

#### 1) 地域全体で特定保健指導の質の向上を推進するための方策

保健指導サービスの品質向上に取り組むためには、開発された各種ツールに加え、組織としての意欲と技術的支援が必要である。市町村においては、保健所のコーディネート機能と都道府県の研修機能を組み合わせたモデル、保健指導サービス組織については医療保険者の意識の向上とサービス組織の選別技術（評価ガイドや第三者認証）、および一定の品質管理システム導入支援が必要と考えられた。

## 2) 保健指導サービス機関における保健指導の質の管理マニュアルの開発とモデル事業

平成 20 年度に導入した 2 組織においては、明らかなシステムの改善とプログラムや保健指導実践者の継続的向上が観察された。これらの経験をもとに、「保健指導サービス提供者のための保健指導サービス品質管理システム導入支援ガイド」を完成させた。また平成 21 年度に導入した 1 組織については、支援の程度を最小限にすることにより、ガイドの提供に加えて、不可欠な技術支援の内容と程度について明らかになった。

## 3) 市町村における保健指導の質の管理マニュアルの開発とモデル事業

福岡県内で協力の得られた市と関係保健所の 2 つのセットを対象にモデル事業を実施した。その結果、1 つの市において導入が行われた。その経験をもとに「保健指導サービス品質管理システムガイドライン(自治体)」を完成させた。また、導入の成否にかかわる要因について検討を行った。

## 4) 保健指導実践者の行動目標と研修計画ガイドの策定

平成 20 年度に作成した保健指導実践者等のコア・コンピテンシー(案)をもとに、保健指導実践者向けアンケート調査を実施し、その結果をもとにそれぞれのレベルに応じた行動目標を提示した。その上で、保健指導実践者の資質向上のための研修計画ガイドの作成中である。

## 2. 前年度までの研究成果

### 1) 研究の全体像

質の管理に関する実態調査：特定保健指導の実態と質の管理に関する医療保険者の認識およびニーズについて調査するためのアンケート調査を、自治体向けと医療保険者向けに行った。

保健指導サービス品質管理システム導入支援ガイドの策定：「保健指導の質の評価ガイド」をもとに、サービス提供者向けの「保健指導サービス品質管理システム導入支援ガイド」を作成するために、保健指導サービス機関向け暫定版の作成とモデル事業の実施、自治体向け暫定版の作成を行った。

保健指導実践者の行動目標と研修計画ガイドの策定：保健指導実践者の研修計画ガイドを作成するために、先駆的な活動をしている保健師へのインタビューを通じて保健指導実践者のキャリアコンピテンシー項目を明確化した。

### 2) 研究成果

#### (1) 市町村における保健指導サービスの質の管理に関する実態調査

全市町村に対して通信調査を行い、約 60%から回答を得た。平成 20 年度に 4 割の自治体が特定保健指導の全部、一部をアウトソーシングしており、この割合は今後さらに増加することが予想された。今後の委託においては、「保健指導の質」を重視したいとする割合が高かった。また、特定保健指導を自前で実施している自治体の質の管理の状況では、特定保健指導の質の確保・向上のために、自治体では様々な工夫が行われていたが、質の管理の体制や保健指導実践者に対して個別に行う教育・研修計画や技術レベルの評価などの実施率が低いことが明らかになった。市町村は質の管理において保健所や県に様々な期待を持っていることが明らかとなっており、自治体において質の管理の体制整備の取り組みが組織的に導入されるとともに、自治体単独では解決できない課題に対する保健所や県、国の支援の必要性が考えられた。

## (2) 保健指導サービス提供者選定に関する実態調査

すべての健康保険組合および共済組合を対象に郵送による通信調査を行い、58.2%から回答を得た。このうち、8割以上の組合がアウトソーシングを行っており、その中で個別契約（集合契約との組合せも含む）を結んでいる組合の割合が約9割と多く、医療保険者として何らかの方法で委託先を選定していた。「保健指導の質」は、今後委託先を決める際にもっとも重要視されている項目であった。ただし、「保健指導の質」の把握については、選択側の質を見抜く評価能力に依存するため、選択側の評価能力向上のためには、「保健指導の質の評価ガイド」等を用いた支援や第三者評価制度が必要と考えられた。

## (3) 保健指導サービス機関における保健指導の質の管理マニュアルの開発とモデル事業

2つの保健指導サービス機関（初年度に1000件以上の特定保健指導を実施）を対象に、「保健指導サービス品質管理システムガイドライン（案）」と、保健指導事業者が組織の実状に合わせてカスタマイズすることによって品質管理マニュアルの作成が可能となる「保健指導サービス品質管理マニュアルテンプレート（案）」を提供に加えて、3段階での支援を行った。その結果、品質管理システムが導入され、そのもとで保健指導実践者の研修と成果の評価を含む取組みが実施され、さらには内部監査で翌年に向けての改善すべき事項が明確になった。それらの本年度のモデル事業での経験を受けて、「保健指導サービス提供者のための保健指導サービス品質管理システム導入支援ガイド（暫定版）」を作成した。

## (4) 市町村における保健指導の質の管理マニュアルの開発

福岡県内の特定保健指導に携わる保健師及び研究者が合同で検討を行い、研究者および当該自治体国保の被保険者等に対して特定保健指導サービスを提供する自治体において、特定保健指導の質の管理を行う目的で、その指針となる「保健指導サービス品質管理システムガイドライン」（自治体向け暫定版）を完成させた。また、次年度のモデル事業の中での保健所の取り組みを検討する資料とするため、特定保健指導の推進に積極的に関与している保健所の取り組みについてまとめた。

## (5) 保健指導実践者等の行動目標の明確化

必要な保健指導実践者の能力査定を目的とし、先駆的な活動をしている保健師へのインタビューを実施し、保健指導実践者が役割を遂行する際に必要な知識・技術、行動目標を表記した。また行動を表す基本定義を、能力特性を表す4象限（論理展開、革新創造、計画遂行、対人対応）及び、マネジメント力としての2象限（自己確立と組織開発）に分類化し、保健指導実践者のキャリアコンピテンシーとして表し、その結果、論理展開力、専門職としての自己確立、革新創造力等がコンピテンシー項目として挙げられた。

## 3. 研究成果の意義及び今後の発展

一連の研究成果である「保健指導の質の評価ガイド」、「保健指導サービス品質管理システム導入支援ガイド」、「保健指導実践者研修計画ガイド」を、医療保険者、保健指導サービス提供者および支援組織が活用し、地域全体で特定保健指導の質の向上に取り組むことによって、特定健診・保健指導の目標達成に寄与することが期待される。また、優良な保健指導サービス組織に対する効果的な第三者認証の仕組み構築における基礎を提供する。

4. 倫理面への配慮

企業や労働衛生機関等から得られた情報については、同意を得て組織名などを公表するなどの情報管理に対する配慮を行う。

5. 発表論文集

- 1) 森晃爾. 保健指導の質を考える. 新しい仕組みを利用し、保健指導文化の醸成と品質管理のマネジメントシステムの構築を. 公衆衛生情報. 2008 ; 38(10) : 15-18
- 2) 森晃爾. 保健指導サービスの品質管理にどのように取り組むか. 健康かながわ. 2009. 495
- 3) 森晃爾. 保健指導の質の評価ガイド. アークス. 2009 ; 36 : 26-27
- 4) 鳩野洋子. 市町村における特定保健指導の質の管理に関する実態調査. 公衆衛生情報. 2009;39(5):44-46
- 5) 鳩野洋子. 公衆衛生情報. 特定保健指導に関する市町村の保健所への期待. 公衆衛生情報. 2009;39(6):48-50
- 6) 松尾やす子、大熊かおる、加々田真美、糸瀬孝子、甲斐祥一、鳩野洋子. 特定健康診査・保健指導を円滑に実施するための保健所の取り組み. 保健師ジャーナル. 2009 ; 65(6) : 470-476
- 7) 鳩野洋子、山下清香、尾形由起子. 特定保健指導の質の管理ガイドラインの開発. 日本地域看護学会第 12 回学術集会講演集. 128. 2009 年 8 月

6. 研究組織

① 研究者名	② 分担する研究項目	③ 最終卒業校・卒業年次・学位及び専攻科目	④ 所属研究機関及び現在の専門(研究実施場所)	⑤ 所属研究機関における職名
森 晃爾	研究総括・保健指導サービス機関のモデル事業	産業医科大学大学院医学研究科 平成元年・博士・医学	産業医科大学、 産業医学	副学長・教授
石原逸子	行動目標の明確化および研修計画ガイドの作成	筑波大学大学院医科学研究科 平成元年・博士・医学	日本赤十字九州国際看護大学	教授
鳩野洋子	地域(市町村等)でのモデル事業・実態調査	神戸大学大学院医学系研究科 平成 16 年・博士 保健学	九州大学大学院地域看護学	教授

研究課題名 健診の精度管理の在り方に関する研究  
課題番号 H-21-循環器等(生習一般-011)  
主任研究者 国際医療福祉大学 三田病院検査部 教授  
渡邊 清明

## 1. 本年度の研究成果

現在、健診および一般診療の医療全般に関する分野において、臨床検査などの標準的な精度管理や電子化された検査結果の入力方法(単位、桁数等)等が定められ、標準的に施行される事が要求されている。また、そのための健診機関の全体の管理、評価方法の確立も求められている。さらに、検体検査を衛生検査所に委託を行うに当たっては、医療法等に基づき基準・規定が設けられているが、これについても現状に見合った形での改善が求められている。これらの要求に呼応して、本研究では以下の政策的な研究を行った。

- ・健康診査はもとより医療機関での臨床検査項目について、適切な臨床検査の精度管理を行うために標準的な手順(特に検査前)の策定を行った。
- ・健診以外の医療情報の電子的管理の現状、医療情報の電子化への対応状況等について、調査を行い、特定健診以外の項目について標準的な検査結果の入力方法などの電子様式等の設定を行った。
- ・先行研究において策定した健診機関の評価基準を踏まえ、適正な健康診査を行うための健診機関全体の評価基準の策定を実施した。
- ・衛生検査所における検体検査の施行のための基準については、現行の医療法等に定めてある基準・規定を参考にして、現状調査を行うと共に、有識者からのヒアリングを中心に検体検査を委託する場合の適切な基準・規定について検討を行った。

以下に個々の分担研究の具体的内容を記す。

### 1) 標準的な検査方法の設定

・研究目的：先行研究で取り上げていない検査項目の中から、人間ドックや健診である程度実施され、かつ病院などの医療機関でも頻用される検査項目を取り上げ、検査前の食事、採血法、検体分離、保存、搬送の測定値への影響を検討した。

・研究方法：以下の検討を我が国の大学病院4施設の検査部で施行した。

各検討項目につき、男女各3ないし4名ずつ計24名のボランティアを対象とした。

検査項目は生化学検査(Na、K、Cl、Ca、無機リン、LDH、ALP、アミラーゼ、総ビリルビン)、内分泌検査(TSH、free T<sub>4</sub>)、血液凝固検査(APTT、PT、フィブリノゲン)の計14項目とした。

食事の影響については、以下の如く食事前に対して食後の検査結果の変動をみた。

- 空腹時の条件：前日の食事は暴飲・暴食をせずに時間的に遅くならないよう注意する。
- 食事内容：朝食は500kcal程度とし、実際に摂取した献立を記載した。前日就寝前および当日起床時に水200mLを飲む事とした。その後は水以外の飲食および喫煙は禁止した。
- 採血時間：食前、食後3時間、6時間に採血を行った。
- 採血管：生化学項目については分離剤入りプレイン採血管、血液凝固検査についてはクエン酸ナトリウム入り採血管を用いた。
- 採血から分析まで、および採血から遠心分離までの温度と時間の影響：採血後冷蔵(4℃)、室温

(22℃)、高温 (37℃) の3条件の温度で保存し、血清あるいは血漿分離までの時間を直後、6時間、12時間、24時間、48時間として分析を行った。

vi.振動の影響は室温で振盪しない場合と振盪機で120往復/分で5分振盪した後の検体について測定を行った。振盪は回転型でも可とした。

vii.分離から分析までの時間と温度の影響:血清ないし血漿分離後、下記冷蔵と室温の温度条件で保存し、直後、24時間、48時間、72時間に分析した。

・研究結果：既に各研究機関で研究成績はデータとして得られている。しかし、現時点では全体のデータをまとめて統計学的解析を行う段階に至っていない。ただ、一ヶ月後には確実に正確な統計データが得られるので、その時点でまとめた研究成績を報告会で発表をする予定である。

### 2) 健診情報・保健指導情報における電子的標準様式等の課題の検討

・研究目的：特定健康診査では検査項目コードの標準化と健診結果情報の電子的データ形式が標準化された。本研究では、今後、追加される新たな検査項目コードの付番規則や定性検査結果分類コードの標準化、および電子データ形式を特定健診だけでなく一般健診や検診に拡張できるようにすることを目的とした。

・研究方法：健診で使用される項目名称や単位、結果分類コードのデータ収集を行い、米国標準である LOINC コードの調査を行う。これらの調査結果をもとに臨床医学オントロジー技術を用いて検査項目と結果データを分類整理し、それを体系的に管理する方法を提案し、ソフトウェアの試作を行うことにより既存コードとの対応付けを容易にできるか検討する。この体系を組み込んだ一般健診や検診に拡張できる電子データ標準様式の規格開発を行う。

・研究結果：特定健診の標準様式策定時に議論となった追加健診項目および臨床検査センターのホームページより収集した検査項目の合計は206項目であった。内訳は物理測定量86項目、比率10項目、希釈倍数1項目、定性区分値51項目、その他58項目であった。これらと LOINC コードとの対照比較を現在作業中である。電子データ標準様式の一般健診・検診への拡張調査においては、心電図波形所見、Xp検査所見に代表されるような波形や画像データなど数値検査以外の検査データについて、その原データと解釈データおよび異常所見の有無をセットで格納できる方法について拡張することが必要であった。

・考察：検査項目コードと定性検査結果分類コードは、既存の検査項目については網羅的なデータシートを作成し、準公的なホームページで調査できるようにすることが、新たな検査コードや分類コードを設定する際に参照して既存のものに出来る限り整合性をとることにつながると考えられる。検査項目がたとえば保険収載される際に、標準検査項目コードと標準的な結果の分類コードを同時に示すことが必要であると考えられた。

### 3) 健診機関の評価基準の検討

・研究目的：健診、ことに特定健康診査・特定保健指導の実施施設の質の評価を、第三者評価とともに、自己評価可能な評価表を作成することを目的とした。先行研究である、平成20年度厚生労働科学特別研究事業「健診・保健指導の項目について標準的な検査結果の入力方法・電子様式等の確立に関する研究」において作成した「特定健康診査・特定保健指導機能評価チェック表」を基盤に、特に特定保健指導の質の評価について、より明確な評価基準を作成した。

・研究方法：機能評価チェック表の作成は、エキスパートパネル法を用い、おもに人間ドック健診など、健診業務に精通した医師や事務職員、および一般利用者や学識経験者などで構成したワーキンググループで、人間ドック健診施設機能評価基準を基盤に検討し、作成した。具体的には、「標

準的な健診・保健指導プログラム（確定版）」にも示される、①Structure/構造（組織）、②Process/過程（手順）、③Outcome/結果（成果）の観点から原則評価することが可能なチェック表とした。

・研究結果：厚生労働大臣告示である特定健康診査・特定保健指導の外部委託に関する基準を改めて確認後、一部評価基準の修正・追加を行い、委託基準の該当項目を【最優先事項】と表示した。評価チェック表は、①基本事項と組織体制、②受診者・利用者の満足と安心、③事業の質の確保、④運営の合理性とする4つの領域を配置させ、各領域に大項目、中項目、小項目の評価基準を設定させた三段階構造とした。領域①ではおもに運営方針、事業計画、組織体制、関係法令遵守の体制、質改善のしくみ、地域等との関係、他の機関等との連携を問うことにより実施機関の根本的アウトラインを確認可能とした。領域②ではおもに、プライバシーの配慮、フォローアップ体制、意見反映の体制、利便性への配慮、設備・環境の整備を問うことにより、受診者・利用者の視点に重点を置いた適切な体制整備を確認できることとした。領域③ではおもに責任体制、適切な健康評価・保健指導の体制、検査精度の管理、検査機器の管理、感染管理の体制、健診・保健指導の有用性の検討の体制を問うことにより、おもに健診・保健指導結果に直接影響する事業範囲の項目の“質”のコアをとらえることとした。領域④ではおもに、情報管理、安全体制、統計作成・活用の体制を問うことで、領域①の外側に属するような運営管理体制について、現時点での時代背景上、当然求められるべき事項を設定した。

・考察：修正点としての「特定保健指導の質の評価」についてより明確な評価基準を作成した。今回作成した評価チェック表により、特定健診・特定保健指導施設の“質”の第三者評価とともに、自己評価も可能になるものと考えられる。

#### 4) 衛生検査所の委託基準・規定の検討

・研究目的：本研究においては法令の定めにより外部委託されている検体検査について、近年発展する医療技術に適合した機器・設備・管理基準のあり方を踏まえ、衛生検査所の検査分野、検査機器・設備、精度管理要件の現時点での再評価を行ない、適正な法令を定めるための基礎資料とする事を目的とした。

・研究方法：医療法施行規則、臨床検査技師等に関する法律施行規則および臨床検査技師等に関する法律施行規則施行通知を現状基準とした。また、外部委託検体検査の精度保障・品質・安全保証を担保する必要不可欠な要素の抽出に関する以下の検討を行なった。

a 検査技術分野の妥当性に関する検討, b 検査技術分野ごとの必須機器・設備・備品等の検討、精度管理要件検討、標準化要件検討および必須要件検討

・研究結果

i. 管理上合理的な検査分野を大枠下記のように設定した。

①行政の許認可を行なう上で必要不可欠な機器・設備・備品等の基準を決める上で合理的な検査分野の分類設定

②精度管理や安全性を評価する上で検査分野の分類設定

③診療報酬との整合性をとるために検査分野の分類設定

④診療報酬評価上の検査コストを把握しやすい検査分野の分類設定

⑤ISO、CAP等の認証・認定との整合性をとる上で検査分野の分類

ii. 現状の検査の実施にあたって短期的、直接的に必要な最低限の設定を行なうためには、微生物検査、血液検査、血清検査、病理検査、生化学検査、寄生虫検査の分野で各々枠組みが必要であり、その詳細分類を設定した。

iii. 検査の実施にあたっての短期的、直接的に必要な最低限の設定を行なうためには、分野分類毎

に最低限の検査機器・設備・備品の設定が必要とし、具体的な設定を行った。

v. 検査分野分類における必要不可欠な精度管理要件の設定について

①外部精度管理への参加要件

②集荷・搬送から検査実施・保存に至る過程の冷凍・冷蔵・室温の具体的な温度範囲の設定が必要であり、学会等のガイドラインなどを参照して具体的な基準を設ける必要がある。

③内部精度管理の在り方

設定された合理的検査分野分類毎に最低限必要な内部精度管理方法の設定、精度管理物質の定義の明確化、精度管理資料の調整、作成方法の明確化、精度管理資料の使用方法和精度管理方法の明確化などの設定が必要である。

2. 前年度までの研究成果

本研究は研究期間が1年であり、前年度の研究成果はない。

3. 研究成果の意義及び今後の発展

1) 臨床検査の精度管理を行うために標準的な手順（特に検査前）の策定については、日常診療における種々の検体検査の精度管理の向上および標準化が具体的に図られることにより、より正確な検査結果に基づく診療が可能となる。非常に多くの臨床検査が医療で使用されている現状を踏まえると、この事により疾患の標準的な診断が全国的に可能となる。

2) 新たな検査項目コードの付番規則や定性検査結果分類コードの標準化および電子データ形式の一般健診や検診に拡張については、これにより医療機関の電子カルテやオーダーリングシステム、民間の臨床検査センター、健診機関の結果報告などにおける臨床検査データを標準化された電子データで送受信・保存できる基盤の一部が構築される可能性がある。また、これは、IT新改革戦略で推進事項として取り上げられている2010年度までに個人の健康情報を生涯を通じて活用できる基盤を作り、国民が自らの健康状態を把握し、健康の増進に努めることを支援することに直結する。

3) 健診機関の実施体制評価基準の策定は、第三者的に健診の精度管理評価となること、また、同時に自己評価を並行することで、健診施設自体の質向上が期待される。引いては、我が国民の健康増進に資することができる。

4) 衛生検査所の施設基準の現状調査および基準・規定の見直しについては、より精度の高い検体検査が全国で施行できる基盤の構築に有用である。将来、検体検査の外部委託の施設基準について、医療法、政令などを改正する際も本研究成果が非常に資すると考える。

以上、本研究を踏まえ、健診以外での各検査分野別に臨床検査、医療情報の電子化、健診機関の設置基準についても標準化を行うことにより、医療機関における診療結果の保存・管理、疫学調査をより簡便かつ円滑な実施が可能となり、引いては、我が国において、正確なエビデンスに基づく政策の立案に資すると考えた。

今後、健診や医療の標準化を行う事は非常に重要であり、このような医療情報の一元化をさらに充実させる政策や医学的アプローチが必要である。

4. 倫理面への配慮

健診の個人健康データの取り扱いにおいては、匿名性を維持し個人情報との連結を不能とする。

5. 発表論文集

現在の所、特になし。

6. 研究組織

①研究者名	②分担する 研究項目	③最終卒業校・ 卒業年次・学位 及び専攻科目	④所属研究機関 及び現在の専門 (研究実施場所)	⑤所属研究 機関にお ける職名
渡邊 清明	標準的な検査方法、 検査結果の入力方法 の設定 (総括)	慶應義塾大学大学院・ 医学研究科 昭和 45 年卒業 医学博士 内科学	国際医療福祉大学 臨床検査医学 (三田病院検査部)	教授 検査部長
宮澤 幸久	衛生検査所の委託基 準・規定の検討	東京大学医学部医学科 昭和 46 年卒業 医学博士 外科学	帝京大学医学部 臨床病理学	教授
大江 和彦	健診情報・保健指導 情報における電子的 標準様式等の課題の 検討	東京大学・昭和 59 年卒 業 医学博士 医療情報学	東大病院企画情報運営 部、医療情報学 (東京大学)	教授
山門 實	健診機関の評価基準 の検討	群馬大学医学部・昭和 47 年卒業 医学博士 内科学	社会福祉法人三井記念 病院 予防医学 (健診センター)	所長

平成22年2月8日(月)

(13:57~14:49)

座長  
山田 明 / 杏林大学医学部 教授

研究課題 健康づくりのための休養や睡眠の在り方に関する研究  
課題番号 H20-循環器等(生習)一般-002  
研究代表者 日本大学医学部社会医学系公衆衛生学分野 准教授 兼板佳孝

## 1. 本年度の研究成果

①平成21年11月に全国から無作為に調査世帯(対象者:2,206人)を選び、休養と睡眠に関する面接聞き取り調査を実施し、成人1,224人より回答が得られた(回答率55.5%)。解析結果では、睡眠による休養不足、短い睡眠時間(6時間未満)、自由時間の活用度が低いこと、趣味活動に使用できる時間数が少ないことが、心の不健康状態や体の不健康状態と独立した正の関連性を示した。健康づくりを意図して「娯楽」、「地域活動」、「行楽」を実践していることと心の良好な健康状態とが関連することが示された。また、「地域活動」や「行楽」を実践していることは、体の良好な健康状態とも関連することが示された。健康づくり運動においては、睡眠など休息を主目的とする静的な休養と、趣味活動など自己実現を目的とする動的な休養の両方が重要であると考えられた。

②日本人の男性地方公務員(21,693人)の7年間の縦断研究について統計解析を行った。多変量解析の結果、週休が取得できずに平均労働時間が長くなることが、高トリグリセライド血症の新規発症を促進することが示された。

③成人2,600人を対象に実施した面接聞き取り調査データを解析して、睡眠行動パターンと不眠症状との関連性を検討した。その結果、寝床で過ごした時間が9時間以上の集団においては、入眠障害、中途覚醒、早朝覚醒の有訴者率が高いことが示された。

④インターネットホームページを開設し、平成20年度の研究成果についての情報発信を行っている。

## 2. 前年度までの研究成果

①平成20年8月に全国から、一般住民2,371人を無作為に抽出し、休養、余暇、主観的健康度に関する面接聞き取り調査を実施した。調査協力が得られた者は1,306人(回答率55.1%)であった。その結果、休養がとれていないほど、また、余暇が充実していないほど、主観的健康度が低い結果であった。また、多重ロジスティック回帰分析によって、休養と余暇の充実が、それぞれ独立した主観的健康度の関連要因であることが明らかとなった。以上より、健康づくり運動における休養と余暇の充実の両方の重要性が示唆された。

②日本人の男性地方公務員(21,693人)の7年間の縦断研究について、統計解析を行った。短い睡眠時間(睡眠5時間未満)が、肥満、高血糖、高トリグリセライド血症の発症のリスクを高めることが明らかとなった。また、夜勤に伴うシフトワークに従事していることは、高血糖と高トリグリセライドの発症を促進する結果が得られた。

③既にデータを収集していたA県I町の地域住民(497人)の2年間の縦断研究について、統計解析を行った。入眠障害が高血糖の新規発症のリスクを高めることが明らかとなった。

④A県I町の成人940名について睡眠とメタボリックシンドロームの関係を検討し

た。男性ではメタボリックシンドロームと睡眠障害との関連が認められ、メタボリックシンドロームに罹患しているものほど睡眠障害を有する率が高かった。

⑤平成12年保健福祉動向調査データ(24,686人)を分析し、睡眠自己調節法として「入浴」や「規則正しい生活を心がけている」人に日中の過剰な眠気が少ないことが明らかとなった。

⑥平成12年保健福祉動向調査データ(24,686人)を分析して、不眠と休養不足感との関連性を検討した。その結果、不眠の重症度と休養不足感は正の相関を示し、不眠のタイプと休養不足感の関連では、熟眠障害で最も関連が強く、次いで入眠障害、中途覚醒、早朝覚醒の順であった。

⑦大学病院睡眠センターにて診断された閉塞型睡眠時無呼吸症候群416人のうち、肥満(BMI25以上)を認めない102人について、メタボリックシンドロームの診断基準項目を検討した。その結果、無呼吸の回数が多い群において、高血圧、脂質代謝異常あるいは糖代謝異常の合併が多い結果が得られた。これにより、閉塞型睡眠時無呼吸症候群にメタボリックシンドロームを合併するメカニズムにおいては、肥満を介さない経路も存在することが示唆された。

⑧不眠症患者20例において、睡眠薬による治療が、不眠症状のみならず、抑うつ症状やQOLも改善することが明らかとなり、心の健康づくりにおいては、不眠への対処や睡眠習慣に対する働きかけが重要であることが示唆された。

### 3. 研究成果の意義及び今後の発展

①研究成果の意義：本研究では、疫学研究知見を集積することによって、健康づくりのための休養指針や睡眠指針の改定に寄与することを目的とする。また、健康づくりのための休養、睡眠に関する正しい知識の普及啓発に資することも研究目的とする。これまでに、休養や睡眠の在り方が、肥満、糖代謝異常、脂質代謝異常などの生活習慣病の発症のリスクを高めることや、うつ病などの心の健康状態とも密接に関与することが明らかとなった。これらの研究成果は、今後の健康づくり運動に関する施策を構築する上での科学的根拠を提供するものである。

②今後の発展：これまでに得られた研究知見や、休養や睡眠に関する文献のレビューを基にして、現行の健康づくりのための休養指針や睡眠指針に含まれる各項目を検証する。また、特に休養指針については、その改訂素案を提言する。さらに、休養指針と睡眠指針を基盤とした休養・睡眠の自己調節プログラムを開発する予定である。研究成果は、インターネットホームページを介しての情報発信を行うとともに地域住民を対象とする健康教育を実施して、国民の健康づくり運動に貢献する。

### 4. 倫理面への配慮

本研究に含まれるすべて研究は、疫学研究に関する倫理指針(平成19年文部科学省・厚生労働省告示第1号)に基づいて、プライバシー保護に最大限の配慮を行いつつ研究を

遂行するとともに資料の管理を厳重に行った。新規の調査に当たっては、所属機関の倫理委員会の承認を受けて実施した。既存の調査データを利用する場合は、個人情報に含まれないデータベースを使用した。患者が対象となる研究では、研究への参加を断った場合においても、患者が受ける医療において不利益を受けないことを文章化し、こうしたことが起こらぬよう最大限の配慮を行った。また、研究対象者を個人的に特定できるような情報を決して明らかにしないことについても十分説明した。以上のごとく、倫理面への配慮を行いつつ、慎重に研究を進めている。

5. 発表論文集（※発表論文多数のため2009年分のみ掲載。この研究課題に直接関連した論文については、著者氏名の名前に○印を付した。）

1. ○Aritake-Okada S, Kaneita Y, Uchiyama M, Mishima K, et al. Non-Pharmacological Self-Management of Sleep Among the Japanese General Population. *Journal of Clinical Sleep Medicine* 2009;5:464-469.
2. Kaneita Y, Yokoyama E, Harano S, et al. Associations Between Sleep Disturbance and Mental Health Status: A Longitudinal Study of Japanese Junior High School Students. *Sleep Medicine* 2009;10:780-786.
3. Munezawa T, Kaneita Y, Yokoyama E, et al. An epidemiological study of nightmare and sleep paralysis among Japanese Adolescents. *Sleep and Biological Rhythms* 2009;7:201-210.
4. Nagase Y, Uchiyama M, Lan L, Kaneita Y, Mishima K, et al. Coping strategies and their correlates with depression in the Japanese general population. *Psychiatry Res* 2009;168:57-66.
5. Aritake-Okada S, Uchiyama M, Suzuki H, Tagaya H, Kuriyama K, Matsuura M, Takahashi K, Higuchi S, Mishima K. Time estimation during sleep relates to the amount of slow wave sleep in humans. *Neurosci Res*. 2009;63:115-121.
6. Takegami M, Hayashino Y, Chin K, Sokejima S, Kadotani H, Akashiba T, Kimura H, Ohi M, Fukuhara S. Simple four-variable screening tool for identification of patients with sleep-disordered breathing. *Sleep*. 2009;32:939-48.
7. Akahoshi T, Akashiba T, Kawahara S, et al. Predicting optimal continuous positive airway pressure in Japanese patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Respirology*. 2009;14:245-50.
8. 兼板佳孝: 睡眠障害の疫学. *睡眠医療*. 2009;3:175-182.
9. 赤柴恒人. 肥満低換気症候群と睡眠時無呼吸症候群. *Modern Physician*. 2009;29:1135-1137.
10. 内山真. 睡眠薬の効用と限界. *最新精神医学*. 2009;14:449-458.
11. 内村直尚, 小鳥居望. 睡眠不足症候群とQOL. *日本臨床*. 2009;67:1621-1625.

6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業学校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属機関及び現在の専門（研究実施場所）	⑤所属機関における職名
兼板佳孝	研究総括	日本大学大学院・平成10年・博士（医学）・内科学	日本大学医学部・公衆衛生学（同上）	准教授
内山真	休養・睡眠に関する全国横断調査	東北大学医学部・昭和55年・医学博士・睡眠障害学	日本大学医学部・精神医学（同上）	教授
中路重之	地域住民の縦断研究	弘前大学大学院・昭和58年・医学博士・疫学	弘前大学大学院医学研究科・社会医学（同上）	教授
赤柴恒人	睡眠センター受診者の調査	日本大学医学部・昭和50年・医学博士・内科学	日本大学医学部・睡眠学（同上）	教授
内村直尚	不眠症患者の抑うつとQOLに関する研究	久留米大学大学院・昭和61年・医学博士・睡眠医学	久留米大学医学部・精神医学（同上）	教授
三島和夫	休養・睡眠に関する全国横断調査	秋田大学医学部・昭和62年・医学博士・精神医学	国立精神・神経センター精神保健研究所精神生理部・睡眠医学（同上）	部長

研究課題 今後の特定健康診査・保健指導における慢性腎臓病（CKD）の位置付けに関する  
検討

課題番号 H20-循環器等（生習）-一般-008

主任研究者 福島県立医科大学・医学部・教授  
渡辺 毅

## 1. 本年度の研究成果

生活習慣病を背景にした心血管疾患(CVD)の一次予防を主眼に平成20年に開始された特定健康診査(健診)・保健指導では、血清クレアチニン(Cr)値が必須項目でなく、必須項目の尿蛋白に対しても保健指導法の明示がない。すなわち蛋白尿または糸球体濾過量(GFR)低下で定義され、インスリン抵抗性・生活習慣病とCVDの相互関係での要の病態であり、CVDならびに死亡の重要な危険因子として近年認識されつつある慢性腎臓病(CKD)の早期発見の視点に乏しい。

本研究では特定健診受診者の大規模コホートの前向き観察研究を中心としてCKDの生活習慣病およびCVDの発症への寄与度、CKD発症・進展に対する諸要因、特定保健指導によるCKD発症・進展、生活習慣病・CVD発症への効果を解析し、種々の要因解析や医療経済的解析を踏まえ、CKDの位置付けを明確にした特定健診・保健指導モデルを提言することを目的とする。

本年度は前年度に引き続き、協力コホートの募集並びに健診等データの収集を行い、経年変化の観察が可能な全国規模のデータベースの確立を目指した。その結果、全国15都道府県68市町村ほかと健診データ(一部保険者からはレセプトデータも含む)提供に関する協力についての契約を締結し、地域的な偏りをほぼ排した健診受診者約50万人規模の連結可能匿名化された特定健診データベースの構築が確定し横断的解析を実施している。またこのことは次年度からの前向き観察の基盤が確立できたことを意味する。

各保険者のデータ提供手続きにより、最終的なデータ集計には暫時時間を要するが、利用可能な約12万人分(最終データの約1/4に相当)のデータを用いて、健診受診者における健診必須項目毎の受診勧奨域を基準としたリスク保有率と一部の血清Cr(非必須項目)測定コホートにおけるCKD(eGFR<60mL/min/1.73m<sup>2</sup>)有病率を算出(年齢、性別未調整)したところ、高血糖8.6%、高血圧31.4%、脂質異常3.9%、肝機能異常6.4%、CKD11.6%であった。また、年齢・性別のCKDの頻度は40-59歳の男で3.8%、60歳以上の男で17.4%、40-59歳の女で5.5%、60歳以上の女で10.5%であり、尿蛋白(試験紙法1+以上)の陽性率は4.9%(男7.3%、女3.3%)であった。現在、①各健診項目を用いた蛋白尿、CKDの頻度の決定因子の検討、②健診受診者で正常(蛋白尿、DM、高血圧を除く)と診断される受診者のeGFRについて95%信頼区間に入る閾値の検討、③CKDの頻度の地域差の検討、④血清Cr非測定時のCKD検出率の検討、⑤CKDと他の臨床指標との関連、⑥メタボリック症候群の頻度、構成因子数と蛋白尿、CKDの関連の検討、⑦健診データに基づく心血管疾患並びに脳血管疾患の危険率の推算等の詳

細な解析を行っている。

## 2. 前年度までの研究成果

前年度は観察研究の基盤となる特定健診データの提供に協力可能なコホートの全国公募を開始し、健診・保健指導モデル提言のためのテーマ別ワーキンググループ(WG)においては下記の検討を行った。

要因解析 WG では沖縄県と茨城県の既存の 40 歳以上の一般住民健診データベースを用いて CKD (eGFR  $<60\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ ) の有病率、高血圧ならびに高血糖の有無と CKD の有病率の関連について比較検討した。その結果、年齢別の平均 GFR は男女とも 80 歳代を除き沖縄で大であったが、CKD の頻度は沖縄で男女とも 60 歳未満の比較的若年層で大であった。高血圧、高血糖の有病率はともに沖縄で大であり、高血圧、高血糖を有する群で CKD の有病率は大であったが、いずれも有さない者の CKD 有病率も沖縄で大であった。以上より CKD の有病率には地域差が推定されるとともに、要因解析に際し地域毎の肥満、メタボリック症候群、高血圧、糖尿病の頻度、社会・経済的要因および治療法の違いなどを十分考慮すべきと考えられた(Iseki K et al. *Clin Exp Nephrol* 13: 49-55, 2009)。また、腎健診に尿中微量アルブミン、シスタチン C、血清 Cr 検査を追加することの意義の予備的検討を行い、尿中微量アルブミンの異常値を  $30\text{mg}/\text{g}\cdot\text{Cr}$  に設定した場合、約 25%が異常値となり、スクリーニングの際のカットオフ値の慎重な設定が必要と考えられた。

医療経済 WG では既存データ(平成 18 年度の茨城県で実施された老人保健法による住民基本審査結果ならびに、平成 16-17 年度に実施された、茨城県腎不全予防対策事業における腎健診異常者の経過観察データ)を用いてマルコフモデルによる健診の費用効果分析のための予備的検討を行い、健診受診者コホートの状態間推移の確率(TP)を、現状(検尿検査のみ)と対照 1: 検尿廃止、対照 2: 検尿廃止+血清 Cr、対照 3: 検尿+血清 Cr の場合について、男女別に試算した。

## 3. 研究成果の意義及び今後の発展

一般住民レベルでの経年変化の観察可能な全国規模の特定健診データベースを確立したことにより、これを用いた前向き観察研究によって、CKD の構成要素である蛋白尿と eGFR の生活習慣病、CVD の発症率、死亡率に対する寄与度とその寄与度に影響を与える諸因子並びに腎機能低下と尿蛋白の変化に対する諸因子の寄与度とそれに対する影響因子の特定につながる。これを医療経済分析を組み合わせることにより、特定健康診査における蛋白尿と eGFR 測定の意義と限界、経済性が明らかになる。さらに特定保健指導 WG におけるの保健指導と現況とアウトカムの解析により CKD、CVD と生活習慣病の発症・経過への効果の検証も可能となると考えられる。

これらの成果を踏まえて、生活習慣病、循環器疾患と末期腎不全の危険群のスクリーニングと保健指導による一次予防を目的とした効率的な健診項目システムと保健指導の改善策を提言することで、医療

財政との調和が取れ、国民の健康増進のための制度設計の参考として厚生労働行政の一助となることが期待される。

#### 4. 倫理面への配慮

研究計画は福島県立医科大学倫理委員会へ研究計画を申請し承認を得た。また、研究分担者と研究協力者の所属施設においても同様に倫理委員会へ研究計画を申請し承認を得ている。

本研究の実施に当たっては「疫学研究に関する倫理指針」を遵守する。本研究は前向き観察研究で、介入を伴わないので、個々の対象者に対するインフォームドコンセントを要しないが、研究計画をWEB上に公表し、対象者は申し出によりデータ使用を拒否することができるようにしている。

個人情報保護に関しては、「個人情報の保護に関する法律」「医療・会議関係事業者における個人情報の適切な取り扱いのためのガイドライン」に従う。データ管理に際しては、連結可能匿名化されたIDを用い、復号キーはデータを提供する各保険者側で管理することで個人情報の外部への流出を防止し、個人の権利を保護する。

#### 5. 発表論文集

- 1) Kohagura K, Tomiyama N, Kinjo K, Takishita S, Iseki K. Prevalence of anemia according to stage of chronic kidney disease in a large screening cohort of Japanese. *Clin Exp Nephrol* (in press, 2009)
- 2) Iseki K. Renal outcomes in CKD. *Nephrology* (in press, 2009)
- 3) Imai E, Horio M, Watanabe T, Iseki K, Yamagata K, Hara S, Ura N, Kiyohara Y, Moriyama T, Ando Y, Fujimoto S, Konta T, Yokoyama H, Makino H, Hishida A, Matsuo S. Prevalence of chronic kidney disease in the Japanese general population. *Clin Exp Nephrol*. 13:621-630, 2009
- 4) Miura N, Imai H, Kikuchi S, Hayashi S, Endoh M, Kawamura T, Tomino Y, Moriwaki K, Kiyomoto H, Kohagura K, Nakazawa E, Kusano E, Mochizuki T, Nomura S, Sasaki T, Kashihara N, Soma J, Tomo T, Nakabayashi I, Yoshida M, Watanabe T. Tonsillectomy and steroid pulse (TSP) therapy for patients with IgA nephropathy: a nationwide survey of TSP therapy in Japan and an analysis of the predictive factors for resistance to TSP therapy. *Clin Exp Nephrol*. 13:460-466, 2009.
- 5) Tokashiki K, Tozawa M, Iseki C, Kohagura K, Kinjo K, Takishita S, Iseki K. Decreased body mass index as an independent risk factor for developing chronic kidney disease (CKD). *Clin Exp Nephrol* 13:55-60, 2009
- 6) Iseki K, Horio M, Imai E, Matsuo S, Yamagata K: Geographic difference in the prevalence of

chronic kidney disease among Japanese screened subjects: Ibaraki versus Okinawa. *Clin Exp Nephrol* 13: 44-49, 2009

- 7) Yokokawa H, Goto A, Sanada H, Watanabe T, Yasumura S. Gaps between hypertension treatment guidelines and clinical practice in Japan: Baseline survey results from Fukushima Research Of Hypertension (FRESH) *J Clin Hypertens.* 11:333-341, 2009.
- 8) Iseki K, Tohyama K, Matsumoto T, Nakamura H. High prevalence of chronic kidney disease among patients with sleep-related breathing disorder (SRBD). *Hypertens Res* 31: 249-255, 2008
- 9) Imai E, Horio M, Yamagata K, Iseki K, Hara S, Ura N, Kiyohara Y, Makino H, Hishida A, Matsuo S. Slower decline of glomerular filtration rate in the Japanese general population: a longitudinal 10-year follow-up study. *Hypertens Res* 31:433-441, 2008
- 10) Yamagata K, Iseki K, Nitta K, Imai H, Iino Y, Matsuo S, Makino H, Hishida A. Chronic kidney disease perspectives in Japan and the importance of urinalysis screening. *Clin Exp Nephrol.* 12: 1-8, 2008

#### 6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属研究機関及び現在の専門(研究実施場所)	⑤所属研究機関における職名
渡辺 毅 (代表)	研究総括・医療経済的検討	東京大学医学部・1974年卒・医博・腎臓内科・代謝内科	福島県立医科大学医学部・腎臓内科、代謝内科(腎臓高血圧・内分泌代謝内科)	教授
井関邦敏 (分担)	健診項目因子分析	九州大学医学部・1974年卒・医博・腎臓内科	琉球大学医学部附属病院・腎臓内科(血液浄化療法部)	准教授
吉田英昭 (分担)	保健指導項目	札幌医科大学・1991年卒・医博・腎臓内科、循環器内科	札幌医科大学医学部・高血圧・腎臓内科(第二内科)	助教
鶴屋和彦 (分担)	健診項目因子分析	九州大学医学部・1990年卒・医博・腎臓内科	九州大学大学院医学研究院・腎臓内科(包括的腎不全治療学講座)	客員准教授
守山敏樹 (分担)	保健指導項目	大阪大学医学部・1983年卒・医博・腎臓内科	大阪大学保健センター・腎臓内科	教授
山縣邦弘 (分担)	医療経済的検討	筑波大学医学専門学群・1984年卒・医博・腎臓内科	筑波大学大学院人間総合科学研究科・腎臓内科(腎臓内科)	教授

研究課題： 降圧治療および抗凝固療法の個人の特性に応じたテーラーメイド治療確立に関する研究  
課題番号： H20—循環器等—（生習）— 一般—016  
主任研究者： 国立循環器病センター 内科高血圧部門 部長  
河野 雄平

## 1. 本年度の研究成果

### (1) 降圧治療

先行研究の GEANE 研究ではアンジオテンシン II 受容体拮抗薬(ARB), カルシウムチャンネル拮抗薬(CCB), サイアザイド系利尿薬(TD)に関連する SNP を 50 万 SNP 対応の DNA チップを用いゲノム網羅的遺伝子型決定を行った。本研究では GEANE 研究で得られた 50 万 SNP 遺伝子型情報と各降圧薬の降圧効果ならびに副作用情報から関連解析(GWAS)を行い、複数の 3 種降圧薬の降圧効果関連 SNP ならびに副作用関連 SNP を明らかにする目的で解析を進めた。本年度は最もエビデンスがあり、コンセンサスの得られた方法として、「降圧薬の臨床評価法に関するガイドライン」を参考にし、全 SNP を再解析した。統計的有意水準  $p < 10^{-5}$  を示す SNP が ARB:1 個、CCB:2 個、TD:1 個存在した。 $p < 10^{-4}$  を示す SNP は ARB:23 個、CCB:32 個、TD:19 個存在した。これらの SNP は量的形質(降圧度)を年齢、性別、BMI といった交絡因子を補正した解析にてもすべて遺伝子型間で有意な降圧度の差を認めた。

また、薬物代謝関連遺伝子の SNP、ならびに既に報告のある遺伝子多型の上記3種降圧薬の降圧効果との関連性を明らかにするため、GEANE研究で得られた SNP 情報を用いて解析を行った。有意水準を 1% とした場合、ARBは3遺伝子4SNP、CCBは3遺伝子7SNP、TZDは2遺伝子2SNPが有意だった。そのうちCCBとARBの両薬剤では1遺伝子2多型が、TZDとARBの両薬剤では1遺伝子1多型が共通していた。さらに、GEANE 2 研究に向け上記SNPの降圧薬効果への関与の再現性を確認する必要があるため、他の研究にて ARB, CCB, TDを服用した高血圧患者より得られた降圧効果の情報から再現性を検証中である。

### (2) 抗凝固療法

本研究は、ワルファリン服用患者における投与量決定に関わる諸因子、特に遺伝子多型に加えてビタミン K 摂取量を含む環境因子の影響を継続的に検討することを目的とした多施設共同前向き観察研究である。2 年目となる本年度は、主として症例登録の推進と確実なデータ収集、更に観察期間が 1 年間の長期研究であるため、研究参加者の脱落を最小限に留めるための活動を行った。

症例登録進捗状況については、今年度は参加全施設で症例登録が行われた。症例登録状況は、11 月 20 日現在で、284 例となった。一部施設で症例登録開始時期が当初予定よりも遅れたため、症例登録期間の期限を当初予定の H21 年 11 月末から H22 年 2 月末に延長することとし、各施設において登録期間延長の手続きが行われた。

データ収集に関しては、データマネジメント活動を円滑かつ迅速に実施するためにはインターネット経由による EDC (electric data capture : 電子データ収集システム)が必須であることが認識されたため、今年度はその導入を図ることとした。国立循環器病センター臨床研究センターのデータマネジメント部門と協力しつつ、自主臨床研究向けの EDC を有する CRO(contract research organization : 受託臨床試験機関)に委託して e-CRF(electric case report form : 電子症例報告書)を作成するとともに、e-CRF 記載マニュアル、データマネジメントに関する手順書等を作成し、紙の CRF から e-CRF へと移行した。

## 2. 前年度までの研究成果

### (1) 降圧治療

先行研究の GEANE 研究から続いて ARB, CCB, TD に関連する SNP を 50 万 SNP 対応の DNA チップを用いゲノム網羅的遺伝子型決定を行った。本研究では GEANE 研究で得られた 50 万 SNP 遺伝子型情報と各

降圧薬の降圧効果ならびに副作用情報から関連解析(GWAS)を行い、降圧薬の降圧効果関連 SNP ならびに副作用関連 SNP を明らかにする目的で解析を進めた。GEANE 研究で得られた SNP 情報から3種降圧薬の効果と関連する SNP を絞り込むため、降圧効果の判定基準をどう設定するかという問題を解決するために種々の方法を試みた。

## (2) 抗凝固療法

前年度は、多施設共同研究の研究計画書作成から立ち上げまでを行った。研究計画書、症例報告書、説明文書を作成し、全参加施設に提供し、倫理審査委員会の承認取得を求めた。前年度中に約100例が登録された。また、本研究は神奈川、大阪、福岡の3県に位置する4施設による共同研究であり、登録目標症例数が400例と多数であることもあり、データ収集及びデータ品質保持のための組織作りが不可欠であった。そのため、国立循環器病センター臨床研究センターの協力を得て、データマネジメント体制を整備し、症例報告書を速やかに収集し、誤記載やデータ欠落等を防止する体制をとった。

## 3. 研究成果の意義及び今後の発展

### (1) 降圧治療

GEANE 研究で3種降圧の降圧効果に関連性を認めた SNP の再現性が確認できれば、これらの SNP を用いて降圧薬を選択することによって得られる降圧効果が、GEANE 研究のときに得られたそれぞれの薬剤における降圧度と比較する多施設前向き研究 GEANE2 を施行する予定である。GEANE2 研究の結果、SNP による降圧薬の選択が可能になれば、患者にとって生涯変わることのない有用な情報が提供できることになり、ゲノム情報を用いた高血圧テーラーメイド診療を実臨床の現場で開始することが可能になる。このことにより個々の患者の薬剤感受性に合った有効性の高い治療薬の選択を必ずしも専門医からでなくとも享受できると考えられる。また副作用の軽減による服薬継続率の向上にも寄与すると考えられ、これらの総和として期待される国民の血圧レベルの低下は、国民の保健・医療・福祉の向上に大きく貢献できると思われる。

### (2) 抗凝固療法

多施設共同で数百例規模の症例を登録し、長期間データ収集を行う研究で、結果が得られればワルファリンの効果的で安全な個別的の至適投与量が推定できるようになり、脳卒中の予防に意義が大きいと考えられる。今年度は研究実施体制とデータマネジメント体制を確立することができ、症例登録は順調に進んでいる。今後は、症例登録期間中に目標症例数に少しでも近づけ、達成することを目指す。また、一旦登録された研究参加者が途中で脱落することを出来る限り防止し、解析に十分なデータ数を確保するようにしたい。

## 4. 倫理面への配慮

本研究は、「臨床研究に関する倫理指針」等の各種倫理指針を遵守して実施している。説明を十分に行い、同意を得た患者のみを対象として研究を進めている。また、匿名化を行うので遺伝情報は外部に漏れない。遺伝子試料の移送にあたっては、施設間で Material Transfer Agreement を取り交わし、検体と情報の管理の責任を明確にする。

## 5. 発表論文集 (多数のため2009年の1部のみ記載)

1. ○Miwa Y, Kamide K, Takiuchi S, Yoshii M, Horio T, Tanaka C, Banno M, Miyata T, Kawano Y. Association of PLA2G7 polymorphisms with carotid atherosclerosis in hypertensive Japanese. *Hypertens Res* 2009 Sep 18.
2. ○Horio T, Kamide K, Takiuchi S, Yoshii M, Miwa Y, Matayoshi T, Yoshihara F, Nakamura S, Tokudome T, Miyata T, Kawano Y. Association of insulin-like growth factor-1 receptor gene polymorphisms with left ventricular mass and geometry in essential hypertension. *J Hum Hypertens* 2009 Sep 17.

3. Kokubo Y, Nakamura S, Okamura T, Yoshimasa Y, Makino H, Watanabe M, Higashiyama A, Kamide K, Kawanishi K, Okayama A, Kawano Y. Relationship between blood pressure category and incidence of stroke and myocardial infarction in an urban Japanese population with and without chronic kidney disease: the Suita Study. Stroke 2009;40(8):2674-9.
4. ○Kamide K, Yang J, Matayoshi T, Takiuchi S, Horio T, Yoshii M, Miwa Y, Yasuda H, Yoshihara F, Nakamura S, Nakahama H, Miyata T, Kawano Y. Genetic polymorphisms of L-type calcium channel alpha1C and alpha1D subunit genes are associated with sensitivity to the antihypertensive effects of L-type dihydropyridine calcium-channel blockers. Circ J 2009;73(4):732-40.
5. ○Banno F, Chauhan AK, Kokame K, Yang J, Miyata S, Wagner DD and Miyata T. The distal carboxyl-terminal domains of ADAMTS13 are required for regulation of in vivo thrombus formation. Blood 2009;113(21):5323-5329.
6. ○Miyata T, Sato Y, Ishikawa J, Okada H, Takeshita S, Sakata T, Kokame K, Kimura R, Honda S, Kawasaki T, Suehisa E, Tsuji H, Madoiwa S, Sakata Y, Kojima T, Murata M, and Ikeda Y: Prevalence of genetic mutations in protein S, protein C and antithrombin genes in Japanese patients with deep vein thrombosis. Thromb Res 2009;124(1):14-18.

6. 研究組織

①研究者名	② 分担する 研究項目	③最終卒業校・ 卒業年次・学位 及び専攻科目	④所属研究機関 及び現在の専門 (研究実施場所)	⑤所属研究 機関にお ける職名
河野雄平	臨床試験の総括	九州大学医学部 昭和49年・医学博士 高血圧・腎臓病学 循 環器内科学	国立循環器病センター内科 高血圧・腎臓病学・循環器内科学 (国立循環器病センター)	部長
長東 一行	臨床試験の推進	川崎医科大学 昭和54年・医学博士 脳血管障害	国立循環器病センター 内科脳血管部門 脳血管内科学 (国立循環器病センター)	医長
宮田敏行	遺伝子解析	九州大学大学院 理学研究科 昭和58年・理学博士 生化学	国立循環器病センター研究所 病因 部 血栓止血学、分子生物学 (国立循環器病センター)	部長
宮田茂樹	臨床試験の推進	奈良県立医科大学 昭和60年・医学博士 小児科学	国立循環器病センター 輸血管理室 輸血学、血栓止血学 (国立循環器病センター)	医長
神出 計	臨床試験の推進	高知大学医学部 平成2年・医学博士 老年医学	大阪大学大学院 老年・腎臓内科学 高血圧・循環器・老年病 (大阪大学大学院)	講師
鎌倉史郎	臨床試験の推進	三重大学医学部 昭和51年・医学博士 循環器内科学	国立循環器病センター 不整脈 (国立循環器病センター)	部長

山本晴子	臨床試験の推進	大阪大学医学部 昭和63年・医学博士 神経内科	国立循環器病センター・臨床研究開発・脳血管内科 (国立循環器病センター)	臨床試験室長
レジャバ・アレキサンダ	遺伝子解析システムの構築	広島大学大学院工学部 平成8年・博士 分子生物学	独立法人理化学研究所・ゲノム科学総合研究センター 遺伝子構造解析研究チーム	上級研究員
古賀政利	臨床試験の推進	広島大学医学部 平成6年・医学博士 内科学・脳卒中学	国立循環器病センター 脳血管内科 (国立循環器病センター)	医師
矢坂正弘	臨床試験の推進	熊本大学医学部 昭和57年・医学博士 脳卒中、超音波、凝固	九州医療センター 脳血管センター 臨床研究部 (九州医療センター)	医長
是恒之宏	臨床試験の推進	大阪大学医学部 昭和54年・医学博士 循環器内科、心房細動	大阪医療センター (大阪医療センター)	臨床研究センター センター長
長谷川泰弘	臨床試験の推進	鹿児島大学医学部 昭和55年・医学博士 神経内科学	聖マリアンナ医科大学 神経内科 (聖マリアンナ医科大学)	教授
花田裕典	遺伝子解析、遺伝子診断システムの開発	大阪大学大学院 理学研究科 平成元年・理学博士 生物科学	国立循環器病センター研究所循環分子生理部 遺伝子解析、ジーンチップ (国立循環器病センター)	室員
嘉田晃子	臨床研究の統計解析	京都大学大学院医学研究科 平成14年・修士 社会健康医学	国立循環器病センター研究所病因部 医療統計学(国立循環器病センター)	室員
楽木宏実	臨床試験の推進	大阪大学医学部 昭和59年・医学博士 老年医学	大阪大学大学院 老年・腎臓内科学 高血圧・循環器・老年病 (大阪大学大学院)	教授
相馬正義	臨床試験の推進	日本大学医学部 昭和54年・医学博士 高血圧腎臓病学	日本大学医学部 総合内科 高血圧・内分泌 (日本大学医学部)	教授
土橋卓也	臨床試験の推進	九州大学医学部 昭和55年・医学博士 高血圧腎臓病学	国立病院機構九州医療センター高血圧内科 高血圧・腎臓病 (国立病院機構九州医療センター)	医長
森本茂人	臨床試験の推進	奈良医科大学 昭和52年・医学博士 老年医学	金沢医科大学 高齢医学 高血圧・老年病 (金沢医科大学)	教授
三木哲郎	臨床試験の推進	大阪大学医学部 昭和50年・医学博士 老年医学	愛媛大学 プロテオ医学研究センター (愛媛大学)	教授

研究課題：「わが国における飲酒の実態ならびに飲酒に関連する生活習慣病、公衆衛生上の諸問題とその対策に関する総合的研究」

課題番号：H19-循環器等（生習）—一般—008

主任研究者 慶應義塾大学 名誉教授 石井 裕正

## 1、本年度の研究成果

### 1) 研究課題 A

今年度の研究課題は以下の3課題であり、具体的な内容は以下の通りである。

#### 1. 多量飲酒者に対する介入手法開発と有効性評価に関する研究

初年度は研究プロトコルの作成、パイロット研究および介入実施者に対する教育を行なった。昨年度は実際に多量飲酒者に対するブリーフインターベンション (BI) の無作為比較対照試験 (RCT) を開始した。症例エントリーのあった診療所・総合病院が5施設、職域が6施設であり、エントリー数は病院・診療所が54例、職域が304例であった。これ以外に対照群を置かず変則的に集団で介入を実施している1施設に113例のエントリーがあった。その結果、職域サンプルではBIの飲酒量低減効果が明らかになった。診療所・総合病院サンプルは対象数が少なく解析結果の信頼性が不十分であった。

#### 2. 成人の飲酒および関連問題の実態に関する調査

昨年度6月～7月に本調査を実施した。全国356地点に全体で7,500名の対象者を割り当て、選挙人名簿を使用して20歳以上の男女を無作為に抽出し対象とした。回収数は男性 (N=1,880)、女性 (N=2,243) で、合計4,123名であった。前回2003年の全国調査に比べて、男女とも飲酒頻度や多量飲酒者の割合が低下傾向にあった。しかし、20歳～24歳の若年層では、女性の飲酒頻度が男性を上回って上昇しており今後の憂慮された。また、一般人口における飲酒運転とアルコール依存との関係について初めて明らかにした。さらに、ギャンブル依存、インターネット依存などの有病率の推定を初めて行い、アルコール・タバコ依存などとの関係を明らかにした。これらのデータは多くの新聞やテレビ等で注目されて報道された。

#### 3. アルコールの社会的費用

アルコールの社会的費用の推計値をおよそ20年ぶりに計算した (詳細なデータは最終報告書に掲載する)。

### 2) 研究課題 B

今年度の研究課題は以下の6課題であり、具体的な内容は以下の通りである。

#### 1. 飲酒習慣と冠動脈の動脈硬化度との関連ならびに飲酒習慣と生活習慣病の関連についての疫学的検討とその対策に関する研究

飲酒の予防効果や危険度を他の危険因子と対比しながら明らかにすることを試みた。1日あたり1合飲酒者で12%の危険度低下、2合を超える飲酒者で35%の危険度上昇の傾向がみられた。また、この危険度を他の指標と比較した場合、1日あたり1合飲酒の予防効果は、約1歳の若年化、約8mmHgの収縮期血圧低値、約55mg/dlの中性脂肪低値と同程度であり、2合を超える飲酒の危険度は、約4歳の高齢化、約20mmHgの収縮期血圧高値、約130mg/dlの中性脂肪高値と同程度であった。また、動脈硬化 high risk group においては、少量の飲酒であっても動脈硬化をより悪化させる因子となる可能性が示唆された。

アルコール摂取量別の栄養素摂取状況の特徴を検討したところ、日本人男性を対象とした栄養疫学調査結果を用いた検討より、飲酒量と体重には関連がみられずアルコール由来のエネルギーは体重増加に関与しないと考えられた。アルコール由来分を除いた総エネルギー摂取量を用いた栄養素等摂取量を検討したところ、多量飲酒者ではタンパク質、食塩の摂取量が多く、炭水化物摂取が少ないという特徴が示された。肥満をはじめ循環器疾患危険因子と飲酒の関連の検討、および多量飲酒者に対する食事指導においては、アルコール由来分を除いた総エネルギー摂取量を用いた検討が有用であると考えられた。

飲酒量の増加 (飲酒せず/1日当りのエタノール摂取量 20g 以下/20～80g/80g 以上) に伴い、肥満者の頻度 (BMI>25) や、高尿酸血症、虚血性心疾患、脳虚血発作の罹患率は増加していた。飲酒量と中性脂肪値 ( $r=0.112$ ,  $P=0.0040$ )、尿酸値 ( $r=0.131$ ,  $P=0.0008$ ) は有意な正の相関関係にあった。

#### 2. 職域における飲酒パターンと脂肪肝、メタボリックシンドロームの発症、進展との関連に関する研究

大手自動車会社従業員 25歳 1182人 (女性 137人)、30歳 2359人 (同 254人)、35歳 2039人 (同 135人) を対象として5年間追跡した。腹囲測定についてはBMIで代用した。調査開始時に異常所見がなく、5年後にメタボリックシンドロームの発症に関する因子は、調査開始時の性別 (男性)、BMI、 $\gamma$ -GTP値であった。飲酒は、

20g/日前後で最もメタボリックシンドロームへの進展リスクが少なかった。飲酒は高血圧の危険因子であったが、高脂血症に関しては予防因子であった。

### 3. アルコール性脂肪性肝障害のメタボリックシンドロームにおける役割に関する検討

人間ドッグ受診者の飲酒の実態とその脂肪肝発生との関係を検討した。飲酒と脂肪肝発生頻度の関係では、脂肪肝の発生頻度は男女共飲まない集団が最も脂肪肝の頻度が高く、飲酒量が中等度（エタノール換算で22-66g/日）の群が最も頻度が低かった。多変量解析では、肥満やメタボリック症候群関連疾患が脂肪肝の重要な危険因子であり、飲酒は脂肪肝の発生リスクを軽減させる因子であった。また、男性の飲酒パターンの解析では、1日の飲酒量の増加は脂肪肝発生のリスクの増加に関連しなかった。これらの結果は、現代の脂肪肝には飲酒の関与に比べて肥満やその関連疾患（メタボリック症候群関連疾患）が重要であると考えられた。

### 4. わが国におけるアルコール性肝・膵障害の実態調査

肝臓疾患については全国の日本消化器病学会認定施設ならびに同関連施設に対して、平成20年4月から平成21年3月までに受療した全膵炎患者に関する調査票を作成し、発送した。調査票の内容は、急性膵炎、慢性膵炎の患者数とその成因、飲酒量、生活歴などとした。さらに平成18年4月から平成21年3月までの3年間に受療した膵炎患者について、症例対照研究の調査をあわせて行った。

肝臓疾患については、重症型アルコール性肝炎（SAH）について検討し、血漿交換（PE）などの有用性について検討した。62例のSAH症例を検討し、生存率は62.9%と、1992年度の23.8%に比して著明に改善していた。生存例で白血球除去療法の施行率が高く、消化管出血、腎不全などの合併率が低かった。生存例39例中13例、死亡例23例中6例にPEが施行されており、生存例と死亡例でPEの施行率に差はなかった。また、入院時の血液検査で白血球数10,000/ $\mu$ l以上の症例において白血球除去療法の未施行の6例全例で死亡している。PEはSAHに有効な治療法と考えられるが、PE施行例でも死亡例があり、PEの施行は重要だがPE単独でのこれ以上の救命率の向上は難しいと考えられた。白血球高値症例では、血漿交換に加え白血球除去療法が有用であることが示され、患者背景にあわせた集学的治療が必要と考えられた。

肝細胞癌とアルコール性肝障害、NAFLD、生活習慣病の関連、原因不明の肝細胞癌の実態に関しては、肝細胞癌11,166例のうち男性68%、女性32%、病因はB型14%、C型66%、B+C型4%、アルコール性7%、NAFLD2%、その他2%、原因不明5%であった。アルコール性732例、NAFLD231例、原因不明肝細胞癌501例が報告され、現在解析中である。

### 5. 問診票による食道咽頭癌の上位10%高リスク群の特定と検診への応用に関する研究

多施設症例対照研究の結果に基づいて、50歳以上の男性を対象としてフラッシング質問紙法と飲酒喫煙食習慣を組み合わせた5項目の「食道癌リスク検診」問診票を作成した。上位10%リスク群は食道癌のオッズ比は下位25%群の83倍に相当し、症例対照研究に登録された食道癌患者の約60%はこのリスク群に分類された。食道癌のない50-79歳の対照群404例を7年間食道ヨード染色による内視鏡検診で追跡し、6例の食道癌を診断し、うち4例が上位10%群から診断された。100人年当たり2.3人の頻度であった。さらに5つの内視鏡検診施設で50歳以上の男性受診者2245例に問診票の記入をお願いし、食道ヨード染色検診を施行した。食道癌は21例の0.9%で診断され、5項目のスコアの合計が11点以上の129例からは食道癌は6例の4.7%の高頻度で診断された。10点以下では食道癌の頻度は0.7%であった。9点以上の群からは全食道癌の48%となる10例が診断された。以上の結果より、問診票5項目のスコアの合計が11点以上の症例を拾い上げ、内視鏡検診を実施する必要があると思われる。

### 6. アルコール関連問題の予防活動に関する調査

酒類業界におけるアルコール関連問題改善のための活動の実態及びこのような活動を消費者がどう認知し・評価しているかを中心に調査・研究を行った。酒類業界における活動の実態では、「未成年者飲酒防止」に最も力を注いでおり関心も高く、「妊娠中・授乳期の飲酒防止」への取り組みは、積極的に啓発活動を行っている者は限定的であった。「適正飲酒の啓発・大量飲酒の防止・疾病予防など」については、啓発活動の必要性は意識しているものの、中小企業では難しく、大手企業を中心として遂行せざるを得ないのが実情である。

消費者による認知・評価については、酒類業界のこのような活動・取り組みは概ね認知されているといえるが、妊娠中・授乳期の飲酒防止と適正飲酒の啓発についてはまだ十分とはいえない。また、未成年者飲酒防止については、性別、年代別、飲酒習慣別に認知の相違が判明・確認されたため、取り組み施策の中でメディアミックス（効率的媒体選択）の検討が必要と思われる。

## 2、前年度までの研究成果

### 1) 研究課題A

#### 1. 多量飲酒者に対する介入手法開発と有効性評価に関する研究

昨年度は研究プロトコルの作成、パイロット研究および介入実施者に対する教育を行なったうえで、多量飲酒者に対するブリーフインターベンション (BI) の介入を開始した。介入に参加していただけた施設は、診療所・総合病院が8施設、職域が7施設あった。

#### 2. 成人の飲酒および関連問題の実態に関する調査

全国356地点に全体で7,500名の対象者を割り当て、選挙人名簿を使用して20歳以上の男女を無作為に抽出し対象とした。回収数は男性(N=1,880)、女性(N=2,243)で、合計4,123名であった。個人情報保護法施行のためか、前回調査(2003年)に比べて回収率はかなり下がった(72.8%→55.0%)。

### 2) 研究課題B

#### 1. 飲酒習慣と冠動脈の動脈硬化度との関連についての疫学的検討とその対策に関する研究

冠動脈石灰化危険度を表すオッズ比がいずれの年代でも飲酒量とJ型の関連を示し、オッズ比が最低になる1日当たり飲酒量は、40歳代で日本酒2合相当、60歳代で日本酒1合相当であったことから中等度飲酒が潜在的動脈硬化に対しても負に関連していること、また適切な飲酒量が年齢によって変化する可能性を示唆した。

#### 2. 飲酒習慣と生活習慣病の関連についての疫学的検討とその対策に関する研究

メタボリックシンドロームの有病率は、40歳代・60歳代とも、1日あたり2合以上の飲酒で3割程度に上昇したが、統計学的に有意な差は見られなかった。1日あたりの飲酒量毎にみたメタボリックシンドロームを構成する要素の有病率を示すと、40歳代では飲酒量が1日2合を越えるとメタボリックシンドロームの有病率が高くなっていった。また、60歳代では飲酒量によらず非飲酒者より飲酒者の方がメタボリックシンドロームの有病率が高かった。飲酒量との間に有意な関連があった要素は、血圧、HDLコレステロール、40歳代の中性脂肪であった。

飲酒量に関わらずγGTP (GGT) 高値が糖尿病発症の危険因子であること、またGGT低値でも1合以上飲酒者は発症リスクが高く、1合未満の飲酒が望ましいと考えられることを明らかとした。以上より、適量飲酒(1日平均1合未満)を勧告すること、GGT値の定期的なモニターが飲酒による健康被害を軽減させることが示唆された。

人間ドッグ受診者を対象に、脂肪肝や肝障害に及ぼす飲酒の影響の検討したところ、飲酒回数よりも飲酒量が脂肪肝及び肝障害に関連する可能性が示唆された。

#### 3. アルコール性脂肪性肝障害のメタボリックシンドロームにおける役割に関する検討

脂肪性肝炎患者では単純性脂肪性肝患者に比し、肝内に鉄の蓄積及び肝組織内8-OHdG量より評価した酸化ストレスの増加を認めた。脂肪性肝炎においては肝脂肪化とインスリン抵抗性、及び鉄過剰蓄積は共に肝内酸化ストレスと相関していた。除鉄療法によってNASH患者の一部に肝内酸化ストレスの軽減を認めた。以上より、脂肪性肝炎の病態には肝脂肪化・インスリン抵抗性・鉄過剰が相互に関連し、酸化ストレスの発生を介して形成されるものと考えられた。

#### 4. わが国におけるアルコール性肝・膵障害の実態調査

肝、膵疾患については、日本消化器病学会認定、関連施設に対して平成18-19年度に入院した肝硬変患者の成因についてのアンケートを行った。アルコール性肝硬変の成因のうちアルコール単独によるものは、10年前に比して微増傾向にあるが、アルコール性+ウイルス性症例は有意に減少していた。5合未満の飲酒で肝硬変に至った群では、糖尿病、胃切除、肥満などのアルコール性肝硬変進展促進因子の合併が多く、肝硬変進展に関与していることが示唆された。女性のアルコール性肝硬変は男性と比較し短期間で進行し、女性であることは糖尿病、胃切除、肥満などのアルコール性肝硬変進展促進因子とは独立した危険因子であることが示唆された。急性および慢性膵炎患者に関しても、同様のアンケート調査を行った。成因別ではアルコール性が急性膵炎、慢性膵炎の主要な成因と考えられた。またアルコール性急性膵炎の女性の飲酒量は男性に比し少なかった。肝硬変と同様に、女性は少量の飲酒でも、男性に比較して膵炎を発症し易い可能性が示唆された。

また、アルコール性肝障害(ALD)と診断された症例の肝細胞癌(HCC)の非合併例と合併例での肥満・高血圧(HTN)・2型糖尿病(DM)などの合併頻度等に関して検討し、ALDのHCC合併のリスクとして、高齢、男性、LC、肥満、HTN、DMが挙げられた。

## 5. 問診票による食道咽頭癌の上位10%高リスク群の特定と検診への応用に関する研究

多施設症例対照研究(Carcinogenesis 23:1851-9, 2002)の報告された結果に基づいて、飲酒喫煙食習慣を加えた問診票を用いて食道癌のリスク上位10%群を特定する方法を開発した。この症例・対照を用いて検討すると、食道癌と下咽頭癌の約60%はこのリスク上位10%から発生することが示唆され、この群の内視鏡検診により2-1%の頻度で食道癌が診断されると推定された。また最長7年にわたり対照群407例を食道ヨード染色による内視鏡検査で追跡したところ、食道癌6例、咽頭癌2例が診断され、うち6例は問診票評価でリスク上位10%から発生していた。100 person-years 当たり食道癌は2.32の頻度であり上記予測値と一致した。

## 6. アルコール関連問題の予防活動に関する調査

現在酒類業界がCSR事業の一環として行っているアルコール関連問題改善のための諸活動について、一般消費者等がどれだけこのことを承知しているかをアンケート形式(Q&A方式)で尋ね調査した。酒類業界の取り組み(特に注意表示について)の周知度・認知度は大変高く、また、こうした取り組みの必要性・有効性についても極めて高率であるということが判明した。更に、酒類業界の取り組み・活動を知っている人ほど、その活動の必要性・有効性が高いことが判明した。

## 3. 研究成果の意義および今後の発展

### 研究課題A

「多量飲酒者に対する介入手法開発と有効性評価に関する研究」では、今回のようなワークブックを使用したブリーフインターベンションの有効性が特に職域のサンプルから明らかになった。病院・診療所サンプルは数が充分でなく、今後継続研究が必要である。さらに短いバージョンの開発・および効果検証が必要である。また、これらのデータをもとに、根拠に基づくマニュアル作成が行われる。

「成人の飲酒および関連問題の実態に関する研究」については、わが国の成人人口で、アルコール消費および関連問題の実態把握と2003年からのモニタリングが行われた。現在、得られたデータの論文化が行われている。アルコールの社会的費用の推計値が計算された。上記、実態調査結果と同様に、このデータは今後多くの場面で使用されると期待される。

### 研究課題B

#### 1. 日本人男性における飲酒とメタボリックシンドロームの疫学に関する研究

今後のこの研究の発展として、飲酒と潜在性動脈硬化との関連、飲酒と脂肪肝との関連の検討などが考えられる。少量の適正飲酒における心血管イベント発生抑制効果は健常者に限定されるものかもしれない。すでに基礎疾患を有する者においては20g/日前後の少量の飲酒習慣であっても、それがメタボリックシンドロームや動脈硬化の進展に悪影響を及ぼしている可能性があり、より慎重な対応が求められる。

#### 2. 飲酒量と脂肪肝、メタボリックシンドロームの発症に関する研究

飲酒、特に過度の飲酒は、脂肪肝の重要な原因である。また、他の健康障害の原因にもなるため、飲酒を奨励すべきではない。しかし、むやみに節酒や休肝日を指導しても、必ずしも脂肪肝は減少しない可能性に留意し、病態を十分理解した上での生活指導が重要と思われた。

メタボリックシンドロームについては、年齢層に関わらず1日あたり2合を越える飲酒はメタボリックシンドロームを引き起こすことが示唆された。適量飲酒は循環器疾患に対して予防的に働くが、2合を超える飲酒者は40歳代・60歳代ともに2割以上の割合を占めており、今後の介入の方向性を示すものと考えられた。

#### 3. アルコール性脂肪性肝障害のメタボリックシンドロームにおける役割に関する検討

飲酒とメタボリックシンドロームの関連を、脂肪性肝障害とインスリン抵抗性の面から明らかにすることで、癌を含む生活習慣病の予防・制御につながり、より適切で戦略的な飲酒のあり方を示すことができると期待される。

#### 4. わが国におけるアルコール性肝・膵障害の実態調査

肝硬変、急性膵炎および慢性膵炎症例におけるアルコール性の占める割合が高いこと、肥満や糖尿病が病態の進展に関与することを明らかにした。さらに膵炎患者と性、年齢を一致させた対象患者群を設定し、症例対照研究を行っている。また、重症型アルコール性肝炎の生存率が改善し、血漿交換、白血球除去療法の有用性が示された。アルコール性肝障害の肝細胞癌(HCC)合併のリスクとして、高齢、男性、肝硬変、肥満、高血圧、糖尿病が挙げられ、これにより経過観察上効率的なHCCの拾い出しが可能となり予後改善に繋がると期待される。本研究によって、SAH、肝硬変、肝細胞癌、急性膵炎および慢性膵炎の病態におけるアルコールの病因的意義が

具体的に明らかとなり、予防医学的な対策の構築に貢献できると考える。また、今後の治療法の確立にも参考となる。

#### 5. 問診票による食道咽頭癌の上位10%高リスク群の特定と検診への応用に関する研究

中高年の男性の飲酒家・喫煙家に多い食道癌は、有症状で診断された場合の予後は極めて不良であり、無症状の早期表在癌で診断されれば内視鏡的癌切除術により比較的簡単に根治できる。ALDH2 欠損の強力な発癌リスクを考慮して開発した「食道癌リスク検診」の問診票では、50歳以上の男性を対象に食道癌の超高危険者を簡単に特定でき、リスク上位6-10%に相当する高危険群の内視鏡検診から2.3%-4.7%の高頻度で食道癌が診断されることが明らかとなった。癌検診の低い普及率から考えてすべての飲酒・喫煙歴のある50歳以上の男性の内視鏡検診を目指すことは非現実的である。比較的少数の超高危険者を簡単に特定するこのリスク検診が普及すれば、多くの食道癌患者が早期発見の恩恵を受けると予想される。

#### 6. アルコール関連問題の予防活動に関する調査

アルコール関連問題改善にポイントを絞った効率的・効果的なCSR活動の一助になることが期待される。

#### 4. 倫理面への配慮

すべての研究において各研究施設での倫理委員会の承諾を得て研究を実施している。また、研究への参加にあたり、患者には十分な説明、すなわち、研究の概略と意義、また参加を拒否しても不利にならない旨の説明を行い、個人情報の取り扱いを厳格にすることを確認した上で書面にて同意を得る。なお、本研究では、ヒトゲノム、遺伝子情報は取り扱わない。また、得られたデータに関して個人情報の扱いに充分留意する。

#### 5. 発表論文集 (2009年分一部抜粋)

Osaki Y, Tanihata T, Ohida T, Kanda H, Suzuki K, Higuchi S, Kaneita Y, Minowa M, Hayashi K: Decrease in the Prevalence of Adolescent Alcohol Use and its Possible Causes in Japan: Periodical Nationwide Cross-Sectional Surveys. *Alcohol Clin Exp Res*, in press.

真栄里 仁, 横山 颯, 樋口 進: 保健指導の実際: アルコール. *総合臨床* 57(5): 1606-1611, 2008.

樋口 進: 生活習慣の改善: 酒. 小川哲平, 猿田享男, 田村政紀 (編) *健診・人間ドックハンドブック (改訂3版)*, pp54-61, 中外医学社, 東京, 2008.

中山寿一, 樋口 進: 常習飲酒運転者におけるアルコール使用障害の実態. *日本精神病院協会雑誌* 28(5): 30-32, 2009.

樋口 進: わが国の飲酒パターンとアルコール関連問題. *日本精神病院協会雑誌* 28(5): 7-12, 2009.

Turin TC, Kita Y, Rumana N, Takashima N, Ichikawa M, Sugihara H, Morita Y, Hirose K, Murakami Y, Miura K, Okayama A, Nakamura Y, Abbott RD, Ueshima H. Diurnal Variation in Onset of Hemorrhagic Stroke Is Independent of Risk Factor Status: Takashima Stroke Registry. *Neuroepidemiology*. 2009; 34(1):25-33.

Nakamura Y, Ueshima H, et al. International Study of Macro/Micronutrients and Blood Pressure, Japan and Hawaii Research Group. Relation of Serum Leptin to Blood Pressure of Japanese in Japan and Japanese-Americans in Hawaii. *Hypertension*. 2009; 54(6):1416-22.

Nakamura Y, Hozawa A, Turin TC, Takashima N, Okamura T, Hayakawa T, Kita Y, Okayama A, Miura K, Ueshima H; NIPPON DATA80 Research Group. Dietary habits in middle age and future changes in activities of daily living - NIPPON DATA80. *Gerontology*. 2009; 55(6):707-13.

Kita Y, Turin TC, Ichikawa M, Sugihara H, Morita Y, Tomioka N, Rumana N, Okayama A, Nakamura Y, Abbott RD, Ueshima H. Trend of stroke incidence in a Japanese population: Takashima stroke registry, 1990-2001. *Int J Stroke*. 2009; 4(4):241-9.

O' Seaghdha CM, Perkovic V, Lam TH, McGinn S, Barzi F, Gu DF, Cass A, Suh I, Muntner P, Giles GG, Ueshima H, Woodward M, Huxley R; Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Blood pressure is a major risk factor for renal death: an analysis of 560 352 participants from the Asia-Pacific region. *Hypertension*. 2009; 54(3):509-15.

Nakamura Y, Sekikawa A, Kadowaki T, Kadota A, Kadowaki S, Maegawa H, Kita Y, Evans RW, Edmundowicz D, Curb JD, Ueshima H. Visceral and subcutaneous adiposity and adiponectin in middle-aged Japanese men: the ERA JUMP study. *Obesity (Silver Spring)*. 2009; 17(6):1269-73.

Stamler J, Brown IJ, Daviglus ML, Chan Q, Kesteloot H, Ueshima H, Zhao L, Elliott P; INTERMAP Research Group. Glutamic acid, the main dietary amino acid, and blood pressure: the INTERMAP Study (International Collaborative Study of Macronutrients, Micronutrients and Blood Pressure). *Circulation*. 2009; 120(3):221-8.

Fujita N, Miyachi H, Tanaka H, Takeo M, Nakagawa N, Kobayashi Y, Iwasa M, Watanabe S, Takei Y. Iron overload is associated

with hepatic oxidative damage to DNA in nonalcoholic steatohepatitis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18: 424-32.

堀江義則、山岸由幸、菊池真大、斎藤英胤、加藤眞三、石井裕正、日比紀文 飲酒の肝硬変への影響 -C型肝炎とアルコール性肝硬変の関係について- *日本アルコール・薬物医学会雑誌* 44: 38-42, 2009.

堀江義則、菊池真大、梅田瑠美子、山岸由幸、斎藤英胤、加藤眞三、石井裕正、日比紀文アルコール性肝硬変の進展に関与する因子の検討 *アルコールと医学生物学* (東洋書店、東京) 28: 86-93, 2009.

堀江義則、石井裕正、山岸由幸、海老沼浩利、菊池真大、梅田瑠美子、斎藤英胤、加藤眞三、日比紀文 わが国におけるアルコール性肝硬変の実態とその進展因子に関する検討 *肝臓* 11: 507-513, 2009

堀江 義則 *Emergency 実践ガイド アルコール中毒*. 内科. 103: 1558-1562, 2009 .

堀江 義則、石井裕正 特集: 肝疾患を生活習慣から考える I. アルコール性肝障害の最近の動向 1) 病因、病態の新しい展開 成人病と生活習慣病 39: 338-346, 2009.

堀江 義則 アルコール性肝障害の現状と問題点 *総合臨床* 58: 1824-1826, 2009

石井 裕正、堀江 義則、山岸 由幸、海老沼 浩利 アルコール性肝疾患とメタボリックシンドローム—その相互関係に関する一考察— *日本医師会雑誌* 138: 1107-1112, 2009

石井 裕正 お酒にまつわる素朴な疑問集—専門職はどのようにこたえるべきか— *食生活* 2999: 103, 18-23

石井 裕正、三浦総一郎 生活習慣を踏まえた肝疾患の動向 成人病と生活習慣病 39: 327-337, 2009.

堀江義則、山岸由幸、梅田瑠美子、菊池真大、吉田英雄、海老沼浩利、斎藤英胤、加藤眞三、石井裕正、日比紀文 血漿交換は重症型アルコール性肝炎の治療に有効か? *アルコールと医学生物学* (東洋書店、東京) 28: 86-93, (印刷中) .

Yokoyama A, et al. Health risk appraisal models for mass screening for esophageal and pharyngeal cancer: an endoscopic follow-up study of cancer-free Japanese men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18: 651-5.

Boccia S, Hashibe M, Galli P, De Feo E, Asakage T, Hashimoto T, Hiraki A, Katoh T, Nomura T, Yokoyama A, van Duijn CM, Ricciardi G, Boffetta P. Aldehyde dehydrogenase 2 and head and neck cancer: a meta-analysis implementing a Mendelian randomization approach. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18: 248-54.

Brooks PJ, Enoch MA, Doldman D, Li TK, Yokoyama A. The alcohol flushing response: an unrecognized risk factor of esophageal cancer from alcohol consumption, *PLoS Med* 2009; 6: e50, 258-263.

Yokoyama A, Omori T, Yokoyama T, Kawakubo H, Mori S, Matsui T, Maruyama K. Chronic atrophic gastritis and metachronous gastric cancer in Japanese alcoholic men with esophageal squamous cell carcinoma. *Alcohol Clin Exp Res* 2009, 33: 898-905.

横山 顕、森朱夏、松井敏史、丸山勝也、大森泰、川久保博文、横山徹爾. アルコール依存症の食道癌患者における慢性萎縮性胃炎と異時性胃癌. *アルコールと医学生物学* 2009; vol 28: 3-5.

横山 顕. 消化癌とアルコール摂取. *最新医学・別冊 新しい診断と治療ABC62, アルコール性肝障害* 2009; 190-9.

横山 顕. 飲酒とがん. *成人病と生活習慣病* 2009; 39:473-8.

横山 顕. アルコール代謝酵素の遺伝子検査. *Medical Technology* 2009; 37: 1036-41.

横山 顕. 食道がんのリスクファクターとサーベイランス. *診断と治療* 2009; 97: 2229-34.

## 6、研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業学校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属機関及び現在の専門(研究実施場所)	⑤所属機関における職名
石井 裕正	飲酒習慣と臓器障害の関連についての多角的検討とその対策に関する研究 アルコール関連問題の実態把握と多量飲酒削減手法の開発に関する研究 飲酒習慣と生活習慣病の関連についての疫学的検討とその対策に関する研究	慶應義塾大学医学部 1963年卒、医学博士消化器内科	慶應義塾大学医学部 消化器内科	名誉教授  副院長  教授
樋口 進		東北大学医学部 1979年卒、医学博士精神医学	独立行政法人国立病院機構久里浜アルコール症センター	
上島 弘嗣		金沢大学医学部・ 1971年卒、医学博士、公衆衛生学	滋賀医科大学社会医学講座福祉保健医学 公衆衛生学	



平成 22 年 2 月 8 日(月)

(15:00~15:52)

座長  
富永 祐民 / 愛知県がんセンター 名誉総長

研究課題 今後のたばこ対策の推進に関する研究  
課題番号 (H20-循環器等(生習)一般-005)  
主任研究者 国立がんセンター研究所たばこ政策研究プロジェクトリーダー  
望月友美子

## 1. 本年度の研究成果

昨年度行った都道府県担当者アンケートの分析を進め、国や関連機関に対して「たばこ規制強化の国際潮流への参画、厚生労働省のリーダーシップとポリシーの明確化、たばこ対策への知的支援の強化、たばこ対策への財政支援の充実」が期待されていることを明らかにした。政権交代により現実味の増した喫緊の政策課題である価格政策について昨年度に引き続き値上げによる影響予測を行い、消費半減となる価格は300円から750円への値上げであり、自然減を加味し税引き価格総額を維持した条件でも市場価格が上昇し増収・増益になり、大胆な値上げに市場は耐えられることを示した。一方、小幅の値上げを段階的に行うシミュレーションにより、自然減を加味すると、50円よりも100円値上げの方が十分な増収・増益になることが分かった。日本のたばこは小売価格のみならず、税引き価格が海外に比べて非常に安いので、本体価格の値上げと増税が産業と政府の利益を両立させうることが示された。また、国や地方において受動喫煙対策の検討が進んでいるが、英国にならって規制インパクト評価を行うことにより、全面禁煙と分煙、現状維持の3つのオプションでは、職場も含む全国一律全面禁煙が最も費用対効果に優れ、特に喫煙休憩時間に起因する労働生産性の低下が2兆円規模であることから、職場の禁煙による便益が非常に高いことを示した。一方、分煙では、喫煙場所や空気清浄機の設置費用に見合った便益が得られないことから、我が国においても全面禁煙を進めることが費用対効果が高いことが明らかになった。

たばこの健康影響に関する科学的証拠の恒常的かつ効率的な収集提供の仕組みとして、エビデンスレベルの高いシステムティックレビューであるコクランレビューを例に、課題設定の方法論を分析し、同アブストラクトを国内で日本語に翻訳・公表する仕組みについて、日本医療機能評価機構や国立保健医療科学院のポータルサイトの活用が提案された。政策課題に呼応した科学的証拠を創出するために、システムティックレビューにより喫煙がメタボリックシンドロームの発症リスクを高め、糖尿病の発症も有意に高めることが示されたが、内臓脂肪との関連性は一致した結果は得られなかった。我が国においてシステムティックレビューを定常的に行う体制整備と費用の担保が必要であることも示された。政策課題である受動喫煙のリスクとして、家庭内曝露は女性における肺がん死亡の7.6%、虚血性心疾患死亡の6.1%、乳児突然死症候群は父親喫煙が36.3%、母親喫煙が14.0%に、職場内曝露では女性肺がん死亡の2.3%、虚血性心疾患死亡の5.5%に寄与し、関連がより強い肺腺がん死亡の22.5%が家庭内曝露に起因していた。これより受動喫煙の年間死亡数は家庭と職場を併せて、女性と乳幼児だけでも2700人以上と推計された。これらの科学的根拠を政策課題に呼応した形で迅速に提供する仕組みは我が国には未だ整備されておらず、米国の公衆衛生総監報告書や医学研究所(IOM)報告書、国立がん研究所のたばこ規制モノグラフシリーズの刊行に比べて、知的戦略基盤の脆弱性が浮き彫りになった。

我が国のたばこ政策の方向性において重要な決定権を握る財政制度審議会の議事録の言語分析を通じて、政策方向を定量分析する作業を行ったが、今後は定性分析も加味して、政策過程のシナリオ作成に有用な基礎資料を作成する。

## 2. 前年度までの研究成果

科学的証拠と政策評価の枠組設計のために、たばこ関連研究班や行政関係者を交えた合同戦略会議を開催して研究および政策課題の包括的な洗い出しを行い、たばこ規制枠組条約やMPOWER政策パッケージと照合して、警告表示、広告規制、政策基盤（戦略と資源）などにギャップがあることを明らかにした。都道府県レベルでのたばこ対策と政策環境の現状、国への要望等を明らかにするために、都道府県担当者（以後、担当者）を対象にアンケート調査を行った。専門の行政職員がたばこ対策を担当している割合が70%以上で、他と区別された体制が多かった。たばこ対策予算は19都道府県で健康日本21関連予算の中で措置されていたが、34は自治体予算全体の中で独立させていた。今後の増税議論に厳密な政策根拠を与えるため、たばこ消費の増減が他の消費に与える影響に関する推計準備を行った。先行研究のレビューと過去の増税による消費データの分析により、たばこ需要の価格弾力性は $-0.33$ 、喫煙者変化率の価格弾力性は $-0.30$ と推計された。たばこ税引き上げによるたばこ代増加分は、主に外食費、教養・娯楽費、飲食代、食料・食材費等を減らすことで補填することが予想された。これらより、たばこ税引き上げによってたばこ半減を実現させたときの、マイナスの経済波及効果は2兆4,874億円と予測された一方で、1兆8,932億円の税収増加が見込まれ、間接税増収分を乗数効果の高い公共事業に支出すれば、減少分を十分に埋め合わせることができると考えられた。

新たな科学的根拠の創出のために、わが国における10万人規模の地域住民を対象とした厚生労働省コホート、文部科学省コホートおよび三府県コホートのデータを用いた3コホート併合解析の研究枠組みの整理、およびコホート研究における受動喫煙の健康影響の検出に必要なサンプルサイズの計算を行った。3コホート併合解析については、平成19年度までに13の解析テーマがあり、うち平成20年度に2つが取り下げ、新たに2つが加わり、13の解析テーマとなった。コホート研究により受動喫煙の健康影響を検出するために必要なサンプルサイズを計算し、10万人規模のコホート研究の場合、肺腺がん罹患または虚血性心疾患死亡が対象疾患の候補として考えられた。喫煙とメタボリック・シンドローム（MS）発症との関連性について文献的考察を行い、今後の研究の方向性をはじめ、MS対策における禁煙の意義や介入のあり方について検討する基礎資料を得るため、喫煙の糖代謝への影響について、文献の個別評価、構造化抄録、サマリー表、要約の作成を行った。喫煙が糖代謝を有意に悪化させると結論された文献は72編中46編あり、コホート研究では44編中32編で有意な関連を認めた。喫煙が糖代謝を有意に改善させるという報告は全体の2編であり、喫煙が糖代謝を悪化させる可能性が高いことが示された。喫煙の糖代謝への影響を2型糖尿病（以下、糖尿病）に限って検討している文献においても48編中32編、コホート研究に限ると37編中28編で喫煙が糖尿病の発症を有意に高めていた。

保健所や自治体は、保健医療資源を地域住民に供給する責任があり、保健所から発信される情報はたばこ対策の推進のために重要な意味を持つ。全国の保健所ホームページ上における「たばこ情報」の配信状況を調査したところ、516カ所のうち372カ所（72.1%）の保健所において何らかのたばこに関する情報提供を行っていた一方で、更新日や専門家監修による医学的アドバイスの記述は少なかった。保健所や自治体にてオーソライズされた情報は、住民からの信頼も得やすいが、今回の調査から、質の担保など、課題の存在も示唆された。収集し得る学術論文等の情報とその提供状況については、情報源の確保等、継続的な整備が必要であることが示唆された。

たばこ政策の形成過程を定量的に分析することにより、日本専売公社解散後のたばこ政策の課題を明らかにするために、財政制度審議会の議事録から主要なキーワードを抽出して、時間的経過による論点の変化や、審議と決定で審議会の内容を分類するための試行的な定量分析を行い、技法としての有効性を参与観察も含めて検証した。審議会等における政策形成過程は、行政学あるいは公共政策学の領域

では、実質的な霞が関の討議の後追い、あるいは単なる儀式的な承認という説明が長年なされてきた。しかし、「たばこ事業等分科会」の内容を照査すると、必ずしも行政当局が描いたシナリオ通りには進んでおらず、専門家が実質的な討議をする場が変わりつつあることが分かった。

### 3. 研究成果の意義及び今後の発展

たばこ対策を国及び地方レベルで推進するにあたり、どのような戦略と資源を有するかは決定的な要因であるが、地方が国に対して何を期待しているかが明らかになり国はそれに応える必要がある。その戦略と資源を供給する基盤設計を試みるために、科学的根拠を系統的にかつ効率的に供給する仕組みとして既存の情報とプラットフォームを活用することが提案され、喫煙の政策課題に迅速に対応するために、医療制度改革で導入されたメタボリック・シンドローム (MS) 対策における禁煙の意義や介入方法について基礎資料が与えられる。我が国における受動喫煙の健康負荷の量的評価は、たばこ規制、特に職場や公共の場所での禁煙を推進する基礎資料となり、地域別の健康負荷の算定方法などを検討することで、地域保健活動にも有用な資料を提供できる。政策の事前評価手法として、価格政策や職場の禁煙による便益を予測することで、より正確な政策判断材料を提案することができる。今後は本研究で明らかにされる我が国の政策形成過程にいかなるタイミングでどのように科学的根拠と政策根拠を投入すれば、種々の当事者による開かれた合意形成により今後の新たなたばこ対策の方向性が描けるか、を他班との共同でシナリオ化して2020年の我が国たばこ政策のブループリントを示す形で提案したい。

### 4. 倫理面への配慮

本研究では、文献等の資料を用いた研究や個人識別指標のない既存資料を用いて行う研究が主体であるが、新たに計画する疫学研究計画に関しては「疫学研究に関する倫理指針」を遵守し、研究者の所属する倫理審査委員会の承認を得て研究を実施する。コホートデータの解析においても、同様に倫理審査委員会の承認を得た上で、匿名化したデータを用いる。

### 5. 発表論文集 (発表論文多数のため2009年分のみ掲載)

望月友美子: 喫煙の疫学-日本と諸外国の比較. 成人病と生活習慣病, 39(9):985-990, 2009.

片野田耕太, タバコと発がん. 成人病と生活習慣病, 2009. 39(9): p. 1015-1022.

Avila-Tang, E., Apelberg, B.J., Yamaguchi, N., Katanoda, K., Sobue, T., Samet, J.M., Modelling the health benefits of smoking cessation in Japan. *Tob Control*, 2009. 18(1): p. 10-7.

Honjo K., Katanoda K., Iso H., Tsugane S, Tamakoshi A., Satoh H., Tajima K., Suzuki T., Sobue T., The effects of smoking and smoking cessation on mortality from cardiovascular disease among Japanese: Pooled analysis of three large-scale cohort studies in Japan. *Tob Control* (in press).

Tamura U, Tanaka T, Okamura T, Kadowaki T, Yamato H, Tanaka H, Nakamura M, Okayama A, Ueshima H, Yamagata Z, for the HIPOP-OHP research group: Changes in weight, cardiovascular risk factors and estimated risk for coronary heart disease following smoking cessation in Japanese male workers: HIPOP-OHP Study. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 2009. (in press)

Hagimoto A, Nakamura M, Morita T, Masui S, Oshima A: Smoking cessation patterns and predictors of quitting smoking among the Japanese general population: a 1-year follow-up study. *Addiction*, 2010. (in press)

Tamura U, Tanaka T, Okamura T, Kadowaki T, Yamato H, Tanaka H, Nakamura M, Okayama A, Ueshima H, Yamagata Z, for the HIPOP-OHP research group: Changes in weight, cardiovascular risk factors and estimated risk for coronary heart disease following smoking cessation in Japanese male workers: HIPOP-OHP Study. Journal of Atherosclerosis and Thrombosis, 2010. (in press)

中村正和: 特集/参加型交流セミナー「どう取り組むか! 特定健診・特定保健指導」第2弾 公衆衛生的な立場からの成果の評価とは?. 日本健康教育学会誌, 17(2): 123-124, 2009.

中村正和: 脱メタバコーメタボ対策における禁煙の意義と方法. かけはし, 454: 10, 2009.

中村正和: IV 治療の進歩 7. ニコチン依存症に対する禁煙治療. 工藤翔二, 土屋了介, 金沢 実, 大田健編集. Annual Review呼吸器2009. 東京: 中外医学社, p263-269, 2009.

中村正和: Part2 特定健診と特定保健指導 特定保健指導における禁煙支援. 大野誠, 津下一代, 蒲池桂子(編): メタボリックシンドロームディクショナリー—健診・保健指導のための知っておきたいキーワード. 東京: 診断と治療社, p137-141, 2009.

中村正和: 第3章 人間ドック健診における生活習慣改善指導のポイント 3. 禁煙. 奈良昌治(監)/ 山門實(編). 人間ドック健診フォローアップガイド. 東京: 文光堂, p69-75, 2009.

中村正和: II. 禁煙サポート. 畑栄一, 土井由利子編: 行動科学—健康づくりのための理論と応用 (改訂第2版). 東京: 南江堂, p77-91, 2009.

## 6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属研究機関及び現在の専門 (研究実施場所)	⑤所属研究機関における職名
望月友美子	効果的なたばこ規制政策の戦略的実現に関する研究	慶應義塾大学大学院医学研究科・平成元年・医学博士、公衆衛生学	国立がんセンター研究所、公衆衛生学・たばこ政策	たばこ政策研究プロジェクトリーダー
片野田耕太	たばこの健康影響に関する新たな科学的証拠の創出ならびに系統的収集と情報共有基盤の構築に関する研究	東京大学大学院医学系研究科・平成14年・医学博士、脳神経医学	国立がんセンターがん対策情報センターがん情報・統計部、疫学	研究員
中村正和	システマティックレビューによるたばこの健康影響に関する新たな科学的証拠の創出に関する研究	自治医科大学・昭和55年・学士(医学)、公衆衛生学	大阪府立健康科学センター健康生活推進部、予防医学	健康生活推進部長
星 佳芳	「たばこと健康」に関する情報の網羅的収集/評価/統合/提供についての検討	日本大学松戸歯学部・平成元年卒・歯学修士・医学博士・歯科口腔外科/公衆衛生/保健医療情報	北里大学 医学部衛生学公衆衛生学	講師
細野助博	審議会資料に基づく政策形成過程の分析と規制インパクト分析への応用可能性に関する研究	筑波大学大学院社会工学研究科博士課程(単位取得退学)・平成5年・工学博士・社会工学	中央大学大学院公共政策研究科(規制理論、都市政策論、政策分析および統計)	教授

研究課題 わが国の今後の喫煙対策と受動喫煙対策の方向性とその推進に関する研究

課題番号 H20-循環器等(生習)一般-003

主任研究者 産業医科大学 産業生態科学研究所 健康開発科学 教授 大和 浩

## 1. 本年度の研究成果

### 1) 受動喫煙防止法の成立に寄与することを目的とした研究

欧米諸国では「たばこの規制に関する世界保健機関枠組み条約」で求められているように飲食店や居酒屋を含む全ての屋内を禁煙とする受動喫煙防止法が成立している。わが国においても室内の喫煙を規制する法律の制定を促すことを目的として、サービス産業における受動喫煙曝露を評価する研究をおこなっている。平成20年度は業種別に室内の定点における受動喫煙濃度の評価をおこない、平成21年度はそこで働く従業員の個人曝露濃度の評価をおこなった。

なお、受動喫煙をはじめとした粉じん曝露の評価には、WHOをはじめ欧米諸国ではヒトに対する健康影響の程度が明らかにされている直径 $2.5\mu\text{m}$ 以下の微小粒子状物質(PM<sub>2.5</sub>)の測定がおこなわれており、人体への影響が認められない濃度として、WHO Air Quality IndexでPM<sub>2.5</sub>の年平均曝露濃度を $10\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、急性曝露の指標として24時間曝露濃度を $25\mu\text{g}/\text{m}^3$ としている。一方、わが国では昭和40年代より、直径 $10\mu\text{m}$ 以下の粉じん(PM<sub>10</sub>)を測定しているため、日本で広く使用されている粉じん計で得られた結果をWHOの基準に外挿して判断することが出来なかった。

まず、世界で広く用いられているPM<sub>2.5</sub>を測定する粉じん計、および、日本で使用されているPM<sub>10</sub>を測定する粉じん計を用いて、室内のタバコ煙濃度の併行測定をおこなったところ、両者の結果はほぼ同じであることがわかった。タバコ煙粒子の直径は $0.1\sim 0.2\mu\text{m}$ であることが知られており、一般的な室内環境には $2.5\mu\text{m}$ 以上で $10\mu\text{m}$ 以下の粒子はほとんど存在しないことが考えられた。よって、室内の受動喫煙曝露を評価するにあたって、わが国で普及している粉じん計の結果を用いて判断しても支障がないことが認められた。

次に、サービス産業で働く従業員の受動喫煙曝露の実態を明らかにするために、部屋として分離された喫煙席のある喫茶店において、禁煙区域と喫煙席の定点測定、および、装着型の粉じん計を用いて従業員の個人曝露を測定した。その結果、喫煙席が部屋として隔離されていてもタバコ煙は禁煙区域に拡散していること、および、従業員が禁煙区域から喫煙席のある部屋に立ち入るたびに高い濃度の受動喫煙に曝露されること、接客の際には灰皿の上にかがみ込むため(図1)、従業員の個人曝露は喫煙席の定点で測定される濃度よりも数倍高い濃度になることが認められた(図2)。

この測定結果に基づき、サービス産業を含むすべての建物内を全面禁煙化する法案を制

定して労働者を受動喫煙から保護することを目的とした要望書が12医・歯学会によって構成される禁煙推進学術ネットワークから長妻厚労大臣あてに提出される予定である。

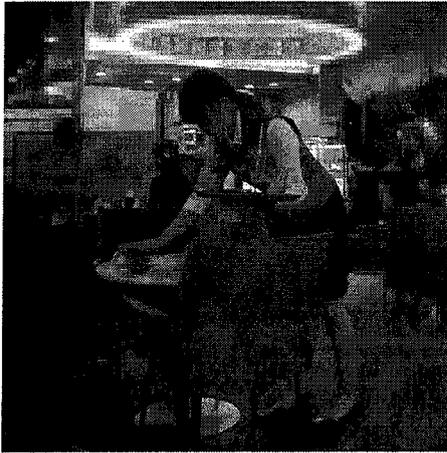


図1. 接客時の作業姿勢

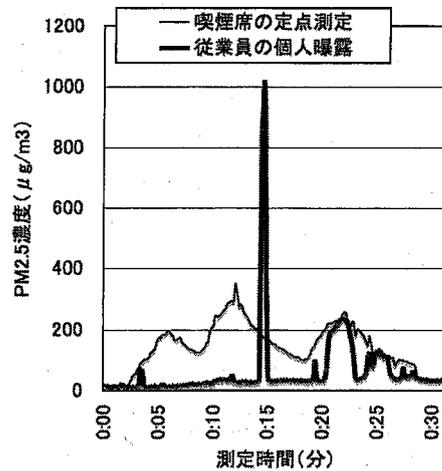


図2. 従業員の呼吸領域の受動喫煙曝露濃度

## 2) 医療機関の敷地内禁煙の推進に寄与する研究

医・歯学部と大学病院が敷地内禁煙となることで、入院患者の禁煙の導入、および、医・看護職および事務職員の禁煙への動機づけが強化される。先行研究から引き続き、全国の80医学部と29歯学部における敷地内禁煙の状況を調査したところ、平成21年9月時点で39の医学部と64の大学病院で敷地内禁煙がすでに導入されていることが判明した。この結果に基づき、いまだに喫煙が容認されている学長・学部長、病院長宛に敷地内禁煙の早期導入を求める要望書を作成して、禁煙推進学術ネットワークから提出される予定である。

## 2. 前年度までの研究成果

### 1-1) サービス産業における受動喫煙曝露濃度：PM2.5の測定による評価

サービス産業も含めた全ての室内の禁煙化を促すために、4業種（飲食店、喫茶店、居酒屋、パチンコ店などの娯楽施設）から22店舗を選び、室内の微小粒子状物質（PM2.5）の測定をおこなった。いずれの業種においても室内のPM2.5はWHOが示している評価基準値よりも数十倍高い濃度であり、人体に対して危険なレベルの汚染が存在することが明らかとなった。

この結果は東アジアの研究者と共同して6カ国（中国、韓国、日本、マレーシア、パキスタン、スリランカ）のサービス産業の受動喫煙曝露の国際比較として投稿中である。

### 1-2) 受動喫煙防止法による急性冠症候群の予防効果に関する論文分析

法律や条例によりサービス産業まで含む全ての室内を禁煙化した国や地域において、急

性冠症候群（心筋梗塞、不安定狭心症）の発症率が低下したことに関する論文検索をおこなった。その結果、受動喫煙防止法・条例によって急性冠症候群がていかすることについて8件の論文・学会報告があること（2008年時点）、そのメタアナリシスもおこなわれており急性冠症候群が19%減少すること、さらに、スコットランドにおける大規模調査でも急性冠症候群が17%減少したことが報告されていることがわかった。主要な論文を和訳し、日本禁煙推進医師歯科医師連盟のホームページに公開して受動喫煙防止対策の重要性の啓発をおこなった。

- 2) 医・歯学部の敷地内禁煙の導入状況：上記で報告
- 3) 全国の地方自治体の建物内禁煙の導入状況：割愛
- 4) JR6社の列車の全面禁煙化のための調査研究：割愛

以上の結果はホームページ (<http://www.tobacco-control.jp/>) に公開されている。

### 3. 研究成果の意義及び今後の発展

わが国は「たばこの規制に関する世界保健機関枠組み条約」を批准しているが、第8条「タバコの煙にさらされることからの保護」に規定されている室内を禁煙化する立法上の措置がとられていない。室内で喫煙をした場合の室内汚染はWHOが示しているガイドライン値よりも数倍高い危険なレベルであることが本研究結果で明らかとなった。この結果を厚生労働省の担当大臣をはじめ政策決定者に医・歯学会より要望書として提出することで、海外のようなサービス産業も含む全ての屋内を禁煙とする受動喫煙防止法の成立に寄与できると考えられる。その結果、受動喫煙による非喫煙者の健康障害の防止、および、喫煙しにくい環境となることで禁煙を企図する喫煙者を増やすこと（禁煙率の増加）に貢献し、わが国の喫煙関連疾患を減少させることが期待される。

### 4. 倫理面への配慮

本研究では、受動喫煙対策の実態調査およびその改善対策についての検討であり、倫理に関する問題は発生しない。調査結果を報告する際には回答者、施設が特定できないような配慮をおこなう。

### 5. 発表論文集

- 1) 大和 浩. 受動喫煙の影響とその対策. 禁煙治療マニュアル. 43・52, 2009.
- 2) 大和 浩. 受動喫煙のない社会にするには. 日本循環器学会専門医誌. 17: 346-351, 2009.
- 3) 大和 浩. 禁煙を補助する薬物療法は？. 肥満と糖尿病. 8: 262-264, 2009.

- 4) 大和 浩. 受動喫煙による健康被害とスモキング・バン. 分子心血管病. 10: 44-48, 2009.
- 5) 大和 浩、安藤 肇. 医療機関の敷地内禁煙. モダンフィジシャン. 29: 1696-1699, 2009.
- 6) 藤原 久義、大和 浩、吉見 逸郎. 受動喫煙防止条例施行への道程-わが国のスモキング・バン. 治療学. 43: 93-102, 2009.
- 7) Y Hayashino, H Yamato, H Ueshima, et al. A prospective study of passive smoking and risk of diabetes in a cohort of worker. Diabetes Care. 31: 732-734, 2008.
- 8) Y Kamon, H Yamato, H Ueshima, et al. Marital status and cardiovascular risk factors among middle-aged Japanese male workers: The High-risk and Population Strategy for Occupational Health Promotion (HIPOP-OHP) study. J Occup Health. 50: 348-356, 2008.
- 9) 大和 浩. 受動喫煙対策に関する研究成果と今後の課題. 公衆衛生. 72: 539-542, 2008.
- 10) 大和 浩. たばこの健康への影響(2) 受動喫煙. 総合臨床. 57: 2066-2070, 2008.
- 11) 大和 浩. わが国の医学部および附属病院における敷地内禁煙の導入状況とその問題点. 日本アルコール精神医学雑誌. 15: 33-38, 2008.
- 12) 大和 浩. 運送会社での禁煙指導. 日本医事新報. 4393: 96-97, 2008.

#### 5. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属研究機関及び現在の専門(研究実施場所)	⑤所属研究機関における職名
大和 浩	研究のデザインと総括	産業医科大学 医学部、昭和61年卒 医学博士、健康開発科学	産業医科大学 産業生態科学研究所 健康開発科学	教授
飯田 真美	職域・地域の禁煙化による疾病発症率の減少に関する論文分析	岐阜大学医学部、 昭和 56 年卒 医学博士・循環器学、 予防医学	岐阜大学大学院医学 研究科再生医科学循 環病態学呼吸病態学	非常勤講師
江口 泰正	禁煙化された事業場の断面調査、追跡調査	福岡教育大学大学院 教育学研究科、昭和61 年卒・保健体育修士 健康開発科学	産業医科大学 産業生態科学研究所 健康開発科学	助教

研究課題 わが国の成人の喫煙行動及び受動喫煙曝露の実態に関する全国調査  
課題番号 H20-循環器等(生習)一般-004  
研究代表者 鳥取大学・医学部環境予防医学分野・准教授  
尾崎米厚

### 1. 本年度の研究成果

本年度は、わが国の成人の喫煙行動と受動喫煙曝露実態に関する第一回全国調査を実施した。調査票の確定、調査対象者の抽出準備、調査実施用の手順書、要領などの作成を行い、本調査の実施した。調査票は、国際比較できるように、世界保健機関（WHO）および米国疾病予防センター（CDC）が推進している Global Tobacco Surveillance System の Global Adult Tobacco Survey2008 版の調査項目を盛り込んだ。調査内容は健康状態、現在の疾病、喫煙状況、ニコチン依存度、無煙タバコ使用、タバコの入手方法、喫煙銘柄、タバコ代、タバコ価格が上がったときの対応、禁煙の経験、禁煙指導の内容、医療従事者からの禁煙指導、禁煙希望、受動喫煙の曝露頻度、曝露場所、家庭や職場の喫煙規制状況、適切な受動喫煙防止策についての知識、タバコ広告、健康警告、喫煙の害についての知識、飲酒状況、飲酒量、問題飲酒行動、こころの健康、睡眠障害、社会経済的状況であった。

対象者は、調査地点を無作為抽出した後、住民基本台帳を用いた無作為抽出により抽出した（抽出数 3000）。調査回答者は、1794 名（59.4%）であった。毛髪または爪の検体は 344 人分回収された（毛髪および爪=235 人、毛髪のみ 15 人、爪のみ 94 人）。検体を依頼した人は 838 人であったため、検体提供承諾率は 41.1%であった。現在、調査票の内容の入力を行い、解析の準備をしている。

毛髪におけるニコチン、コチニン測定も開始した。11 月下旬から 12 月初旬までに到着した毛髪または爪の 344 検体のうち、毛髪のみ 250 検体について、液体クロマトグラフィー紫外可視検出器（HPLC/UV 法）を用いて、カラムスイッチングによりサンプルの濃縮を行い、毛髪中の微量なニコチン、コチニン濃度を測定している。平成 21 年末には対象すべての毛髪測定を完了する予定である。12 月 9 日現在、毛髪 35 検体の測定を終えている。

### 2. 前年度までの研究成果

1 年目には、研究計画を鳥取大学の倫理審査委員会に諮り、承認を得た。ついで、調査票の作成、対象者の抽出方法の検討、調査手順の検討を行い、調査員用の訪問面接調査要領を作成した。神奈川県（横須賀市、横浜市）と福島県（伊達市）において予備調査を実施し、調査票、調査方法を再検討した。受動喫煙の中長期曝露実態の測定は、毛髪を検体とした高速液体クロマトグラフィーを用いた方法を用い、検体処理、測定条件を検討し、受動喫煙曝露の実態を把握できるような感度を保ち、比較的多くのサンプルを処理できる方法を確立した。毛髪は-80℃で保存し、毛髪の根元 1-6cm の 30-40mg を用いて測定した。高速液体クロマトグラフィーと紫外可視検出器を用いた HPLC/UV 法を用い、感度を上げるための工夫（検体洗浄方法、カラム、測定条件など）を実施し、アンケートによる喫煙状況と毛髪のニコチン、コチニンの検出結果との関係を分析し、能動喫煙と受動喫煙の度合い（家庭+職場、職場、家庭）の差をほぼ識別できるレベルにまで到達した。

予備面接調査では、調査票回収 384 通（回答率 48%）、毛髪回収数 34 であった。現在喫煙者率が 21.4%であった。医療機関での禁煙アドバイスの割合が低いこと、家庭や職場での受動喫煙曝露防止策が不十分なことなどの問題点が把握された。タバコの価格が一箱 1000 円になれば半分以上の喫煙者が禁煙を考えると回答した。

### 3. 研究成果の意義及び今後の発展

国民の疾病量を減少させるために最も重要な対策が喫煙対策であり、新政権の医療政策にも「成人の喫煙率低下」が明記されている。適切な喫煙対策の策定、選択、対策の評価、課題の明確化のためには、全国の成人の喫煙実態のモニタリングが必須である。成人の喫煙率に関するデータは、わが国は長年、タバコ産業側のデータを利用していた。一方、厚生労働省による国民健康栄養調査でも喫煙行動を調査しているが（1986 年より）、調査方法の特殊性から、対象者に偏りがあり、調査回答率が公表できない等の問題があり、国際的な比較に耐えうる調査ではなかった。わが国の喫煙行動の特徴を国際比較も含め

て明らかにし、到達点と課題、タバコ対策の成果を評価し、今後の対策を提言するには代表性のある全国調査は必須である。受動喫煙の曝露実態を生化学的検査で多数の標本に対して実施し、追跡するのは世界でも前例がなく、客観データを用いた受動喫煙対策の推進を強化できる。

本研究により、次のようなことが明らかになる。

- 1) 科学的な方法で成人の喫煙行動をモニタリングする方法が確立できる。研究班として実施することにより、継続性、科学性、学術性、国際比較性、結果公表の迅速性が担保される。
- 2) わが国の成人の喫煙行動の特徴を明らかにでき、喫煙対策の成果、課題、今後必要になる対策が明らかにできる。
- 3) 2回の全国調査を実施することで、喫煙行動の変化と喫煙対策との関連を検討できる。
- 4) 受動喫煙曝露の実態が、生化学的検査により客観的に明らかになり、受動喫煙防止対策の推進のための情報が公開できる。調査票による調査の妥当性が検討できる。
- 5) 受動喫煙曝露を起こす場所、場面が特定でき、曝露を減らすための対策を提言できる。追跡調査により受動喫煙対策の効果を評価し、効果的な対策が判明する。

本研究成果のすべてが、喫煙対策を推進するための基本的情報になる。調査結果を国民へ提供することで、喫煙率低下に寄与する健康教育効果を生み、学校、職場等の受動喫煙防止対策を推進できる。調査継続により、喫煙率や喫煙関連疾患の将来予測に応用でき、保健医療福祉サービスの変換と提供量予測、医療費削減効果なども推計できる。さらに、WHOの推進する国際条約FCTC（タバコ規制枠組み条約）に沿った対策の推進するために対策の成果を客観的評価するエビデンスを提供する手段を構築することにもなる。

#### 4. 倫理面への配慮

面接調査では、アンケート調査のみ協力が得られた対象者には無記名調査票を用いるが、自宅への訪問調査であるため、個人の住所地など個人情報に触れることになる。検体の提出を得る検査、受動喫煙の曝露状況を継続的に調べる追跡調査協力者は記名調査となる。また、毛髪、爪検査は生体への侵襲は、ほぼない検査であるが、生体試料を用いた検査を実施するため、研究担当者の施設（鳥取大学）での倫理審査が必要である。調査に際して、標本抽出は総務省、市町村役場に決められた申請を行い、調査員が住民基本台帳を閲覧して無作為に抽出する。調査票を用いた面接調査は訪問時に対象者の承諾を得、検体採取および追跡調査に際してはインフォームドコンセントをとり書面にサインをもらう。個人情報は、中央調査社で調査票データと検体番号をリンケージする情報を与え、中央調査社はデータ入力後個人情報を廃棄する（連結不可能匿名化、追跡承諾者のみ連結可能匿名化）。福島県立医科大学の研究分担者は検体提出者で検査結果を希望した者のみの個人情報を入手し、結果の報告に用いる。承諾書は研究代表者が管理する。データ解析は、個人情報を削除したもので行う。本研究計画の倫理審査は、鳥取大学医学部における倫理審査を受け、2008年12月に承認を得ている。

#### 5. 発表論文集

尾崎米厚、神田秀幸、福島哲仁、大井田隆、谷畑健生、岸本拓治. わが国の成人の喫煙行動及び受動喫煙曝露の実態に関する調査の企画 予備調査結果より. 日本公衆衛生雑誌 2009; 56(10):191. 第68回日本公衆衛生学会総会 奈良.

6. 研究組織

①研究者名	②分担する 研究項目	③最終卒業校・ 卒業年次・学位 及び専攻科目	④所属研究機関 及び現在の専門 (研究実施場所)	⑤所属研究 機関にお ける職名
尾崎米厚	全国調査の統括、 解析、まとめ	島根医科大学博士課程・平成2 年・医学博士・疫学、公衆衛生学	鳥取大学医学部・環境予防 医学分野、疫学、公衆衛生学	准教授
岸本拓治	検体の測定、デー タ解析	鳥取大学・医学部・昭和53年・ 医学博士・衛生学	鳥取大学医学部・環境予防 医学分野、疫学、衛生学	教授
大井田隆	調査票策定、デー タ解析、	弘前大学・医学部・昭和53年 卒・医学博士、公衆衛生学	日本大学医学部・公衆衛生 部門、衛生行政学、公衆衛生 学	教授
福島哲仁	検体の測定、デー タ解析	島根医科大学博士課程・昭和63 年修了・医学博士・寄生虫学	福島県立医科大学・衛生学・ 衛生学、公衆衛生学	教授
神田秀幸	調査結果の集計、 調査対象への報告	滋賀医科大学博士課程・平成16 年修了・医学博士・公衆衛生学	福島県立医科大学・衛生学・ 衛生学、公衆衛生学	講師
谷畑健生	調査結果の解析	鳥取大学医学部博士課程・平成 8年修了・医学博士・寄生虫学	国立保健医療科学院疫学部・ 疫学、公衆衛生学	主任研究官

# MEMO

A series of horizontal dotted lines for writing.

研究課題 未成年者の喫煙・飲酒状況に関する実態調査研究  
課題番号 H19-循環器等(生習)一般-006  
主任研究者 (所属施設・部署・職名) 日本大学医学部・教授  
(氏名) 大井田 隆

### 1. 本年度の研究成果

中高生の喫煙及び飲酒行動に関する全国調査の実施：中高生の喫煙及び飲酒行動に関する全国調査を2008年に実施し、1996,2000,2004,2007(喫煙のみ)年の調査結果と比較し、その動向と変化をもたらした要因について分析し、到達点と課題を明らかにする。全国の中学校、高等学校を無作為に抽出し(2007年度調査対象校と重ならないように)、在校生徒全員に対する無記名自記式調査票による調査を実施している。調査後はその場ですぐに糊付封筒に各自封入してもらい、未開封のまま研究班へ返送してもらう。調査内容は、喫煙行動、飲酒行動、喫煙飲酒行動と関連がある要因(家族等の喫煙飲酒行動、食生活、学校生活、等)、未成年の喫煙及び飲酒防止対策の認識、睡眠障害、こころの健康に関する問題など継続的に中高生の健康関連生活習慣および関連要因のモニタリングに必要な項目に加え、インターネットを介するタバコの購入、インターネット上での酒、タバコの広告への曝露、携帯電話の情報と健康行動との関連など青少年の健康行動を取り巻く新たな問題を検索し、評価するような内容も追加した。全国の中学校より130校、高等学校より110校を無作為抽出し、対象校に調査票を送付し、各学校の担任教師より生徒に調査票を配布して記入後、学校が調査票をまとめて日本大学に送付した。

### 2. 前年度までの研究成果

全国から中学校130校、高等学校110校を無作為抽出し、喫煙行動、ニコチン依存度、喫煙防止になるタバコ価格、喫煙者が喫煙継続をあきらめるタバコ価格について無記名自記式質問票による調査を実施した。学校調査協力率は、中学92校(71%)、高校80校(73%)であった。調査時期は2008年10月から2009年2月であった。調査票は96,370通回収され、矛盾解答など不適切な調査票を削除した95,680通を解析に供した。2008年調査結果は喫煙状況では1996年来比べて中高生男女のいずれも喫煙率は確実に低下している(図)。タスポを使用してタバコを購入した毎日喫煙者での割合は中学男：56.4%、中学女：58.8%、高校男：39.3%、高校女：41.6%、と約半数はタスポを使用していることは分かった。また、飲酒状況-月飲酒では1996年(中学男：29.4%、中学女：24.0%、高校男：49.7%、高校女：40.8%)から2008年(中学男：10.0%、中学女：10.9%、高校男：22.6%、高校女：20.6%)へと徐々に低下している。

### 3. 研究成果の意義及び今後の発展

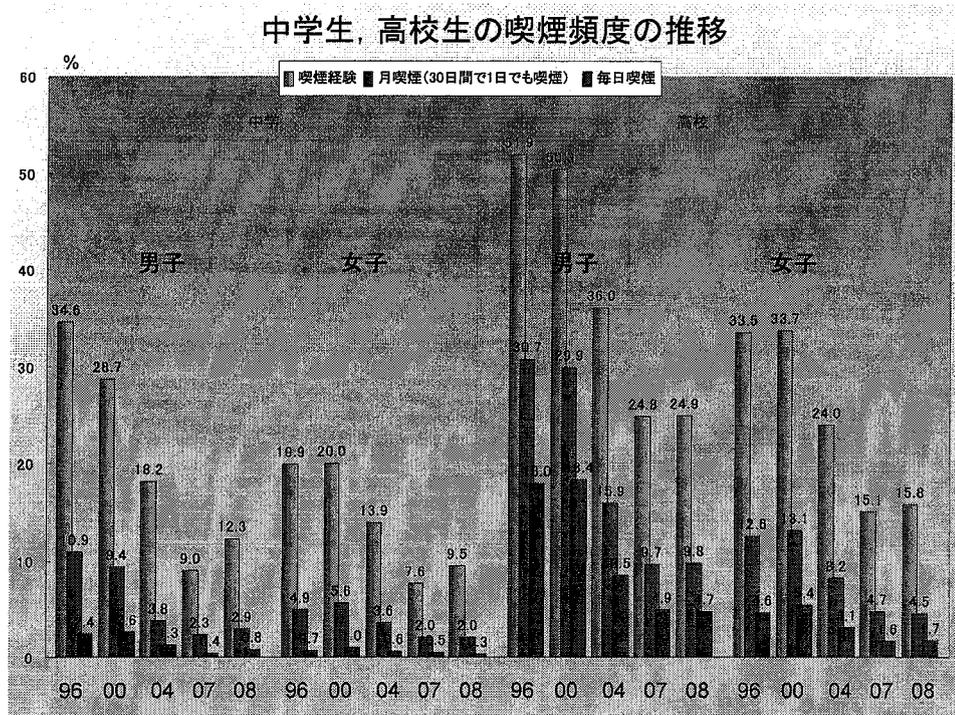
本研究の目的は、わが国の中高生の喫煙及び飲酒実態とその動向を明らかにし、変動に影響を及ぼす要因の関連を検討し、わが国の喫煙、飲酒対策の推進方策を検討することで

ある。わが国の重要な健康課題をモニタリングすること、課題を明らかにし、たばこ対策を改善するための新たな問題を検討すること、健康日本 21 および健やか親子 21 の最終評価のための情報を得るためにこの調査を実施することは必要である。その成果を用いて、わが国の現状と問題点及び解決方法を整理でき、喫煙及び飲酒対策の改善、推進のための方策を提言できる。今まで 1996 年度から 4 年に一度実施している中高生の喫煙及び飲酒行動に関する全国調査を 2008 年度に当研究班として実施した。なお、2007 年度には、タバコ価格に関する中高生の全国調査を行った。これは、世界的なタバコ規制の潮流のなか、わが国でもタバコ税を引き上げ（タバコ価格の上昇）、未成年者の喫煙防止をすべきであるという意見の根拠を提出するために行う。すなわち、中高生の喫煙者が喫煙継続をあきらめるような価格および未喫煙者が喫煙開始をしにくい価格を調査する意義がある。

#### 4. 倫理面への配慮

中高生の調査は、研究対象が人であるが、無記名の調査票による調査であるうえ、調査票は○をつけるだけのものであり、中高生の調査は一人一人に糊付き封筒を配布し、調査票を記入後即座に調査票を封筒に入れ封をするように対象校の教職員に指示するため個人を特定することなく、記入者のプライバシーは完全に守られるようにしている。また調査に協力したくないものまで強制する調査でもないため、倫理面では問題になるような調査ではない。しかし、人を対象とした疫学的調査のため、主任研究者の施設の倫理審査委員会の審査を受けた。

#### 中学生、高校生の喫煙頻度の推移



5. 発表論文集

- 大井田隆、尾崎米厚、兼板佳孝. わが国における妊婦の喫煙状況. 日本公衆衛生雑誌 2007; 54; 115-22.
- Kaneita Y, ○Ohida T, Osaki Y, Tanihata T, Minowa M, Suzuki K, Wada K, Kanda H, Hayashi K.: Insomnia among Japanese Adolescents: A Nationwide Representative Survey, Sleep 2006, 29; 1543-60.
- Kaneita Y, ○Ohida T, Takemura S, Sone T, Suzuki K, Yokoyama E, Miyake T, Umeda T: Relation of smoking and drinking to sleep disturbance among Japanese pregnant women, Pre Med 2005, 41; 877-882.
- Osaki Y, ○Ohida T, Kanda H, Suzuki K, Higuchi S, Kaneita Y, et al: Decrease in the Prevalence of Adolescent Alcohol Use and its Possible Causes in Japan: Periodical Nationwide Cross-Sectional Surveys, Alcohol Clin Exp Res. 2009, 33; 1-9.
- Osaki Y, Tanihata T, ○Ohida T, et al. Adolescent smoking behavior and related factors in Japan: Data from periodical nationwide surveys. Adolescent Health: Focused on smoking. The 39<sup>th</sup> Conference of Asia-Pacific Academic Consortium for Public Health. Nov 22-25, 2007, Sakado, Saitama.
- Osaki Y, Higuchi S, Tanihata T, ○Ohida T, et al: Adolescent alcohol use in Japan, 1996, 2000 and 2004. Symposium 65: Underage drinking: epidemiology and preventive intervention in South-East Asia, the USA and Europe. The International Society for Biomedical Research on Alcoholism (ISBRA) 2006 World Congress on Alcohol Research・シンポジウム・2006・Sydney.
- Osaki Y, Higuchi S, ○Ohida T, et al. Decrease in drinking prevalence among Japanese adolescents and its related factors: data from nationwide surveys in 1996, 2000 and 2004. The 1<sup>st</sup> International Alcohol Conference・国際会議の招待講演・2006・Seoul.
- Osaki Y, Tanihata T, Ohida T, Minowa M, Wada K, Suzuki K, Kaetsu A, Okamoto M, Kishimoto K. Adolescent smoking behaviour and cigarette brand preference in Japan. Tobacco Control 2006; 15: 172-180.
- Higuchi S, Matsushita S, Osaki Y. Drinking practices, alcohol policy and prevention programmes in Japan. International Journal of Drug Policy 2006;17:358-366.
- 箕輪眞澄、○尾崎米厚. 若年における喫煙開始がもたらす悪影響. 保健医療科学 2006;54(4):262-277.
- 神田秀幸、○尾崎米厚、谷畑健生. 未成年者を対象とした喫煙対策の世界的動向 - Cochrane Database of Systematic Reviews における文献考察 -. 保健医療科学 2006;54(4):278-283.
- 尾崎米厚. 青少年の喫煙行動、関連要因、および対策. 保健医療科学 2006;54(4):284-289.
- 尾崎米厚. 2004年中高生の飲酒及び喫煙行動に関する全国調査結果の速報 なぜ、中高生の飲酒率が下がったか? 尾崎米厚. PREVENTION 2006;161:2-3.
- 尾崎米厚. アルコール教育. クリニカルプラクティス 2006;25(3):211-214.
- 尾崎米厚. 中高生の飲酒行動に関する最新の動向. 尾崎米厚. 中央調査社報 2006;580:1-4.
- 尾崎米厚. 飲酒行動の性差. 性差と医療 2006;3(8):821-827.

- 尾崎米厚. わが国でも国際比較のデータが必要. 世界の医学誌から 解説. MMJ 2006;2(8):695.
- Osaki Y. A report on perception of smoking prevention for children among schoolteachers in one Japanese rural community. Aust J Rural Health 2005;13(1):51-2.
- 尾崎米厚、松下幸生、白坂知信、廣尚典、樋口進. わが国の成人飲酒行動およびアルコール症に関する全国調査. 日本アルコール・薬物医学会雑誌 2005;40(5):455-470.
- 鈴木健二、尾崎米厚、簗輪眞澄、和田清、大井田隆、土井由利子、谷畑健生. 未成年者飲酒問題全国調査結果：1996年と2000年調査の比較. 日本アルコール・薬物医学会雑誌 2003;38(5):425-433.
- 鈴木健二、尾崎米厚、簗輪眞澄、大井田隆、兼板佳孝. 3回の全国調査における中高生の飲酒の減少傾向. 日本アルコール・薬物医学会雑誌 2007; 42: 129-51.

6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業学校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属施設および現在の専門(研究実施場所)	⑤所属施設における職名
大井田隆	調査方法検討、調査結果解釈(総括)	弘前大学・医学部・昭和53年卒・医学博士、公衆衛生学	日本大学医学部・公衆衛生部門、衛生行政学、公衆衛生学(同教室)	教授
尾崎米厚	調査の実施、データ整理、データ解析、結果集計、解釈、成果発表	島根医科大学・医学部・博士課程・平成2年卒・医学博士、寄生虫学	鳥取大学医学部・環境予防医学分野、疫学、公衆衛生学(同教室)	准教授
兼板佳孝	調査内容の検討、データの解析、データのまとめ	日本大学大学院医学研究科・平成10終了・医学博士、公衆衛生学	日本大学・医学部、公衆衛生部門、疫学、公衆衛生学(同教室)	講師
神田秀幸	データ集計解析、データのまとめ、データ還元	滋賀医科大学博課程・平成16年修了・医学博士・公衆衛生学	福島県立医科大学・衛生学・衛生学、公衆衛生学、(同教室)	講師
簗輪眞澄	飲酒調査の内容・方法検討、集計結果の解釈	金沢大学・医学部・昭和44年卒・医学博士、疫学	聖徳大学・人文学部、疫学、公衆衛生学、(同教室)	教授
鈴木健二	飲酒調査内容の検討、結果の解釈	京都大学・医学部・医学科・昭和45年卒	鈴木メンタルクリニック(同医院)	院長
樋口進	飲酒調査の内容・方法検討、集計結果の解釈	東北大学医学部医学科・昭和54年卒・医学博士、精神医学	独立行政法人国立病院機構久里浜アルコール症センター、精神医学(同病院)	副院長



平成 22 年 2 月 8 日(月)

(15:57~16:36)

座長  
板倉 弘重 / 茨城キリスト教大学生生活科学部 教授

研究課題 動脈硬化性疾患の危険因子の性差と予防に関するコホート研究  
課題番号 H20 - 循環器等 (生習) - 一般 - 025  
主任研究者 国立循環器病センター・放射線診療部・部長  
内藤 博昭

### 1. 本年度の研究成果

研究は虚血性心疾患の疑いのため冠動脈マルチスライス CT の検査を行なった患者を対象に冠動脈病変に関する CT 所見と、その患者の危険因子を前向きに登録するコホート研究である。特に、男性と女性別の冠動脈疾患発症リスク、重症度、予後、病因を明らかにすることを目的とする。登録対象地域は北海道地方 (北海道大学)、東北地方 (山形大学)、関東地方 (東京慈恵会医科大学)、関西・北陸・四国 (国立循環器病センター)、九州・沖縄地方 (鹿児島大学) と全国にわたる。本年度までに 2009 年 11 月 26 日時点で 349 例の症例登録を行なった。登録症例中報告書が確定しているのは 314 例であるが、男性 161 名、女性 153 名とほぼ同数であり性差を検討する目的にかなうと考えられる。その内冠動脈狭窄を有する症例は 92 例 (30%) であり、石灰化スコアは中央値 : 33.7、25%点-75%点 : 0-284.4 であった。本年度中に中間解析にて目標数の再設定をおこなう予定である。3 年目はさらに症例登録を進めるとともに、冠動脈内腔狭窄・壁性状 (壁体積と平均壁厚、石灰化スコア、含有脂質量等) の定量評価指標の算出と、循環器疾患代替マーカー、生活習慣、リスク因子との関連とイベントの追跡をおこなう。

### 2. 前年度までの研究成果

初年度は本研究の前調査を目的として冠動脈 CT 検査を受けた患者約 500 名の後ろ向き観察研究のデータセットを作成し、検査の精度に関する性差、リスク因子に関する性差を検討した。続いて、研究プロトコルの作成、調査項目 (冠動脈狭窄、冠動脈石灰化、冠動脈プラークなどの指標と冠動脈危険因子と年齢や食事内容、運動量などの交絡因子、妊娠・出産・育児などの女性に特有の情報、およびエストロゲン値、テストステロン値などの性ホルモン、高感度 CRP 値などの循環器疾患代替マーカー) の抽出、症例報告書および解析計画書を作成した。データマネジメントは国立循環器病センター臨床研究センターにて IT による EDC システムを用いて行なっている。

### 3. 研究成果の意義及び今後の発展

20 年前から生物学的、医学的、社会的な性差に基づく医療を推進する体制作りが米国においては開始された。女性のための心血管疾患予防ガイドライン (米国心臓病学会) などの成果も公表されている。しかしながら、我が国の医療において、性差に関するエビデンスは乏しく、海外のデータやコンセプト (概念) がそのまま流用されている。また、身体活動 (運動)、喫煙、食事などの生活習慣、心理的社会的要因が循環器病と密接に関連することはよく知られているが、日本社会における女性の役割や立場は欧米とは全く異なり、これらの事が循環器疾患の発症と転帰にどのような影響を与えてい

るか不明である。わが国における循環器病対策を推進するために、性差が循環器病の発症、進展、予後に与える影響を医学的、社会的な側面から包括的に検討しエビデンスを科学的に検討することの意義と必要性は大きいと考えられる。また、我が国はマルチスライスCTが急速に普及し全国で冠動脈の高精度な情報が非観血的に得られるようになった。これまでのカテーテル冠動脈造影検査では得られないプラークなどの冠動脈壁情報に関する大規模のコホート研究は世界的にもなく、循環器臨床疫学研究としての意義は高いと考えられる。本研究により日本人女性の循環器病発症の成因に関するエビデンスが創出されることで、より合理的な循環器病発症予防の介入試験が可能となる。女性医療レベルの向上は、日本社会の重要な働き手であるとともに母体ともなる女性の健康の向上につながり、社会全体の福祉の向上に直結する。また、日本人における性差医療のエビデンスを作成することは生活習慣病と循環器病が日本以上に急速に重篤化しているアジア諸国における性差医療のエビデンスとしても有効な役割を果たす。

#### 4. 倫理面の配慮

本研究は、臨床研究データベースを作成して解析検討を行うスタイルであり、倫理委員会の承認を受けた臨床研究のデータを用いるため、倫理的には問題ないと考えられる。データベースに登録する対象選択の基となる冠動脈CT検査は診療上の必要性から施行されるもので、介入性はない。疫学調査や臨床研究の実施に当たっては研究の背景と主旨を十分に説明した後、撤回条件を示して研究参加の同意を取得する。また、情報に関しては個人情報保護法に沿った厳密な対処を行う。研究の実施に際しては研究計画が、疫学研究もしくは臨床研究の指針に準拠することを十分に吟味した後、施設内の審査委員会、さらに外部委員が半数以上を占める倫理委員会で審議を経た後に行う。

#### 5. 発表論文集

- 1) Naito H, Hori Y, Watabe T, Nakazawa T, Kohno A, Kanzaki S, Fukuda T, Higashi M, Yamada N, Yoneyama S Growth characteristics of the aortic aneurysms: Three-dimensional CT assessment. *European Radiology*. 2009; 19 Supl 1.
- 2) Watanabe Y, Uotani K, Nakazawa T, Higashi M, Yamada N, Hori Y, Kanzaki S, Fukuda T, Itoh T, Naito H Dual-energy direct bone removed CT angiography for evaluation of intracranial aneurysm or stenosis: comparison with conventional digital subtraction angiography. *Eur Radiol*. 2009; 19:1019-1024.
- 3) Uotani K, Watanabe Y, Higashi M, Nakazawa T, Kono K A, Hori Y, Fukuda T, Kanzaki S, Yamada N, Itoh T, Sugimura K, Naito H Dual-energy CT head and hard plaque removal for quantification of calcified carotid stenosis: utility and comparison with digital subtraction angiography. *Eur Radiol* 2009; 19:2060-2065.
- 4) 東 将浩、堀 祐郎、中澤哲郎、神崎 歩、福田哲也、山田直明、魚谷健祐、木曾 啓祐、内藤博昭、  
 坂 宏一 Dual source CT を用いた冠動脈CTA. *臨床放射線* 2009; 54(1):163-169.

- 5) Okamura T, Kokubo Y, Watanabe M, Higashiyama A, Miyamoto Y, Yoshimasa Y, Okayama A. Low-density lipoprotein cholesterol and non-high-density lipoprotein cholesterol and the incidence of cardiovascular disease in an urban Japanese cohort study: The Suita study. *Atherosclerosis*. 2009; 203(2):587-92.
- 6) Kishimoto N, Okita K, Takada S, Sakuma I, Saijo Y, Chiba H, Ishii K, Kishi R, Tsutsui H: Lipoprotein metabolism, insulin resistance, and adipocytokine levels in Japanese female adolescents with a normal body mass index and high body fat mass. *Circ J*. 2009; 73(3):534-539.
- 7) Ichikawa K, Konta T, Emi M, Toriyama S, Takahashi S, Ikeda A, Shibata Y, Takabatake N, Takeishi Y, Kato T, Kawata S, Kubota I. Genetic polymorphisms of paraoxonase-1 are associated with chronic kidney disease in Japanese women. *Kid*. 2009; 76(2):183-189.
- 8) Okamura T, Sekikawa A, Kadowaki T, El-Saed A, Abbott RD, Curb JD, Edmundowicz D, Nakamura Y, Murata K, Kashiwagi A, Sutton-Tyrrell K, Evans RW, Zmuda JM, Maegawa H, Hozawa A, Mitsunami K, Nishio Y, Miljkovic-Gacic I, Horie M, Miyamatsu N, Murakami Y, Kuller LH, Ueshima H. Cholesteryl ester transfer protein, coronary calcium, and intima-media thickness of the carotid artery in middle-age Japanese men. *Am J Cardiol*. 2009; 104: 818-22.
- 9) Okamura T, Kokubo Y, Watanabe M, Higashiyama A, Miyamoto Y, Yoshimasa Y, Okayama A. Low-density lipoprotein cholesterol and non-high-density lipoprotein cholesterol and the incidence of cardiovascular disease in an urban Japanese cohort study: The Suita study. *Atherosclerosis*. 2009; 203: 587-92.
- 10) Tanaka A, Kawasaki T, Noguchi T, Koga S, Hiramatsu Y, Fukuyama T, Koga N. Hyperintense Plaque with Non-contrast T1-weighted Magnetic Resonance Coronary Plaque Imaging Leading to Acute Coronary Syndrome. *Circulation*. 2009; (inpress)

6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属研究及び現在の専門(研究実施場所)	⑤所属機関における職名
内藤 博昭	研究総括 MDCT画像解析・評価統括	大阪大学・昭和50年・医学博士・放射線医学	国立循環器病センター 放射線医学・循環器画像診断学(放射線診療部)	部長
友池 仁暢	研究計画および分析	九州大学医学部・昭和44年・医学博士・循環器内科学	国立循環器病センター 循環器内科学(病院)	病院長

後藤 葉一	冠動脈疾患評価統括	京都大学医学部・昭和51年・医学博士・循環器内科学	国立循環器病センター 循環器内科学 (心臓内科部門)	部長
宮本 恵宏	データマネジメント	京都大学大学院医学研究科・平成9年・医学博士・内科学	国立循環器病センター 内分泌代謝学 (臨床研究開発部・動脈硬化代謝部門)	医長
筒井 裕之	症例評価登録	九州大学医学部・昭和57年卒・医学博士・循環器内科学	北海道大学大学院医学研究科 循環器内科学 (循環器内科学講座)	教授
久保田 功	症例評価登録	山形大学大学院医学研究科・昭和58年・医学博士・内科学	山形大学医学部 循環・呼吸・腎臓内科学 (器官病態統御学講座)	教授
吉村 道博	症例評価登録	熊本大学大学院医学研究科・平成5年・医学博士・内科学	東京慈恵会医科大学 循環器内科学 (循環器内科学講座)	教授
鄭 忠和	症例評価登録	鹿児島大学医学部 医学科・昭和48年・医学博士・内科学	鹿児島大学大学院 循環器内科学 (循環器・呼吸器・代謝内科学講座)	教授
池田 智明	女性性ホルモン動態の評価	宮崎医大・昭58年・医学博士・周産期学	国立循環器病センター 産婦人科学 (周産期治療部)	部長
岡村 智教	疫学解析	筑波大学医学専門学群・昭和63年・医学博士・公衆衛生学	国立循環器病センター 循環器健診、疫学、公衆衛生学 (予防検診部)	部長
河野 雄平	高血圧症評価	九州大学医学部・昭和49年・医学博士・内科学	国立循環器病センター 高血圧、腎臓病学 (内科高血圧・腎臓病部門)	部長
野口 輝夫	冠疾患病態解析	佐賀医科大学・平成元年・医学博士・循環器内科学	国立循環器病センター 循環器内科学 (心臓内科部門)	医長
斯波 真理子	高脂血症評価	滋賀医科大学・昭和59年・医学博士・内分泌代謝学、分子生物学	国立循環器病センター 内分泌代謝学・分子生物学 (研究所バイオサイエンス部)	室長
東 将浩	MDCTA画像解析・評価	大阪大学・平成4年・放射線医学	国立循環器病センター 放射線医学・循環器画像診断学 (放射線診療部)	医長
嘉田 晃子	臨床統計	京都大学大学院医学研究科・平成14年・修士 社会健康医学	国立循環器病センター 医療統計学 (研究所病因部)	室員

研究課題 日本人における動脈硬化性大動脈弁膜疾患の発症・進展予防に関する研究

課題番号 H19—循環器等（生習）—一般—015

主任研究者 大阪大学臨床医工学融合研究教育センター・特任教授（常勤）

山本 一博

## 1、本年度の研究成果

大動脈弁硬化に関する疫学データは海外でも少ない。欧米の報告では、大動脈弁硬化は74歳以下の高齢者で25%、84歳以上では48%に認め、心血管死のリスクを50%増大させる。わが国でも、生活習慣の欧米化と社会の高齢化により大動脈弁硬化患者数は急速に増加している。また、高齢者の大動脈弁硬化は16%の頻度で大動脈弁狭窄に移行するため、大動脈弁狭窄患者数も増加している。病態が悪化すると治療の第一選択は人工弁置換術となるが高齢患者の手術リスクは高く、手術患者数の増加は医療費増大につながる。したがって、大動脈弁硬化発症の高リスク群の同定と予防介入による発症抑制、あるいは大動脈弁硬化発症早期からの治療介入による大動脈弁狭窄進行阻止が可能となれば、その意義は大である。

本研究は、心臓超音波検査にて大動脈弁硬化症を指摘された高齢患者を対象とした多施設共同調査研究で、後向き調査研究と前向き調査研究より構成し、日本人高齢者における大動脈弁硬化の発症進展予知に結びつく指標と進展促進要因を探索し一次予防法を確立すると同時に、有効な治療介入指針を確立することを目的とする。前向き調査研究では、後向き調査研究のデータ欠損を補い、かつ後向き調査研究では評価し得なかった指標も追跡する。

後向き調査研究のデータを解析し、以下の結果を得た。

- 1) 大動脈弁の変性が軽度あるは変性を認めない患者であれば、アンジオテンシン受容体拮抗薬が病変の進行や発生を抑制し、逆にワルファリンは病変の進行を促進、あるいは病変の発生に寄与する。
- 2) 大動脈弁の変性が高度であれば、その進行に及ぼす外的要因の影響は少なく、病変が元々進行している患者ほど、その後の進行も速い。
- 3) 動脈硬化病変の危険因子として知られる糖尿病や脂質異常症は、平均2.8年という短期間の観察においては、大動脈弁病変の程度に関係なく、病変の進行には影響を与えない。これを裏付けるように、高血圧あるいは糖尿病を有する動物を用いても、大動脈弁石灰化を呈するモデル動物は作成できなかった。

以上の後向き調査研究より得られた結果は日本人に関する知見としては重要であることから、原著論文として投稿し accept された。

前向き調査研究では、本試験の目標である「3年間で300例の登録」を上回り、平成21年10月31日現在で349例の症例登録を行なった。

## 2、前年度までの研究成果

初年度にあたる昨年度は、参加施設の倫理委員会でのプロトコール承認、データ登録システム確立など試験体制構築を終え症例登録を開始した。後向き調査研究の登録症例数は

目標の500例に対し775例の登録を行い、そのデータ解析を行い、上述のような知見に結びついた。前向き調査研究の症例登録は2年間の目標の200例を大きく上回る294例の登録を行った。

### 3、研究成果の意義及び今後の発展

本研究の成果により、大動脈弁硬化発症の高リスク群の検出と予防が可能となる、あるいは発症初期段階での有効な治療介入法が明らかとなれば手術件数減少に結びつき、EBMの確立に加え高齢社会における社会福祉向上と医療費抑制に繋がる対策を供すると考える。特に、スタチン製剤、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシン受容体拮抗薬などでは、pleiotropic効果により大動脈弁硬化進展を阻止ないし遅延することが期待されている。本研究結果により、すでに市販されているこれらの薬剤の中から日本人の大動脈弁硬化の予防、あるいは大動脈弁狭窄症への移行阻止に有効な薬剤が見出されれば、結果を容易に社会還元できる。本研究は、日本人における大動脈弁硬化に対する診療ガイドライン作りに大きな貢献しうるエビデンスを供すると期待できる。

またこのような医療および学術的な側面に加え、本研究の持つ社会的意義も大である。高齢者の大動脈弁硬化は高頻度で大動脈弁狭窄症に移行することから、患者本人はもとより、患者をかかえる家族、そして日本全体の福祉および経済的な問題であり、本研究成果は、先進国でもトップとなる平均寿命を達成しえたわが国の福祉行政に最も強く求められる高齢者の生活の質の改善と医療費削減に大きくつながり、さらには高齢者をかかえる家族の負担減にも結びつく。

なお、本研究の後向き研究の解析結果から、ワルファリンが大動脈弁石灰化を促進する可能性が示されたことについては前向きに検討を行う必要がある。現在、社会の高齢化とともに心房細動患者が増加し、心原性血栓塞栓症予防目的でワルファリンが広く処方されている。一方、ワルファリンとは異なる機序の抗凝固薬が開発されており、数年後にはわが国でも市販され、抗凝固療法の際の治療選択肢が現在のワルファリン単独から複数に変わる可能性がある。その際に各薬剤のメリットとデメリットを認識した上で治療法を選択することが我々医師には求められ、本研究が示唆するワルファリンの大動脈弁に及ぼす影響は重要な問題となる可能性がある。ただし、後向き研究の結果を見ると、このようなワルファリンの影響を受けるのは大動脈弁に石灰化病変を有さない、あるいは有しても1尖に限られる患者である。前者は本試験の前向き調査研究には含まれていないことから、これらの患者を対象として含む新たな検討を行う必要があり、現在、その試験の実施に向けた準備を行っている。

### 4、倫理面への配慮

ヘルシンキ宣言に基づき、被験者の人権、安全性および福祉に関する配慮を行い、「疫学研究に関する倫理指針」にのっとり行う。後向き調査研究は、倫理委員会の承認のもとにデータ収集を行う。前向き調査研究では、倫理委員会承認のもとに、患者には本試験への参加前に説明文書を用い以下について説明し、患者本人の自由意思による同意を文書で得る。1) 試験の参加に同意しない場合であっても不利益を受けないこと、2) 試験の参加

に同意した場合でも、随時これを撤回できること、3) 試験の目的および方法、4) 予期される成果、5) 人権の保護に関し必要な事項。なお、後向き調査研究、前向き調査研究のいずれにおいても、患者プライバシー保護を図るため、識別コードの活用等により患者の特定化を避け、発表の際にも患者プライバシー保持に努めるものとする。なお、すでに大阪大学をはじめ参加施設では、倫理委員会の承認を得ている。

実験的検討については、「動物実験等の実施に関する基本指針」を遵守して行う。

## 5、発表論文集

(2009年分で本研究グループとしての業績のみ掲載)

## 原著論文

Yamamoto K, Yamamoto H, Yoshida K, Kisanuki A, Hirano Y, Ohte N, Akasaka T, Takeuchi M, Nakatani S, Ohtani T, Sozu T, Masuyama T. Prognostic factors for the progression of calcific aortic valve disease at the early and late stages in the Japanese - Japanese Aortic Stenosis Study (JASS) Retrospective Analysis- Hypertens Res (in press)

## 6、研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属研究機関及び現在の専門(研究実施場所)	⑤所属研究機関における職名
山本一博	データ解析・研究結果の解析	大阪大学医学部・昭和61年卒・医学博士・循環器内科	大阪大学臨床医学融合研究教育センター	特任教授(常勤)
増山 理	データ解析・研究結果の解析	大阪大学医学部・昭和55年卒・医学博士・循環器内科	兵庫医科大学医学部内科学循環器内科	教授
中谷 敏	データ解析・研究結果の解析	大阪大学医学部・昭和58年卒・医学博士・循環器内科	大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻機能診断科学講座	教授
吉田 清	データ解析・研究結果の解析	岡山大学医学部・昭和49年卒・医学博士・循環器内科	川崎医科大学医学部循環器内科	教授
木佐貫 彰	データ解析・研究結果の解析	鳥取大学医学部・昭和54年卒・医学博士・循環器内科	鹿児島大学医学部保健学科臨床看護学講座	教授
尾辻 豊	データ解析・研究結果の解析	九州大学医学部・昭和56年卒・医学博士・循環器内科	産業医科大学医学部第2内科	教授

赤阪隆史	データ解析・研究結果の解析	和歌山県立医科大学医学部・昭和57年卒・医学博士・循環器内科	和歌山県立医科大学医学部循環器内科	教授
大手信之	データ解析・研究結果の解析	名古屋市立大学医学部・昭和56年卒・医学博士・循環器内科	名古屋市立大学大学院心臓・腎高血圧内科学	准教授
平野 豊	データ解析・研究結果の解析	近畿大学医学部・昭和60年卒・医学博士・循環器内科	近畿大学医学部附属病院臨床検査部	准教授
山本秀也	データ解析・研究結果の解析	広島大学医学部・昭和63年卒・医学博士・循環器内科	広島大学病院循環器内科	講師
寒水孝司	データ解析・研究結果の解析	東京理科大学工学部・平成10年卒・博士(工学)・医学統計学	大阪大学臨床医学工学融合研究教育センター	特任准教授 (常勤)

研究課題 動脈硬化性疾患の発症予知・進展予防に関する研究  
課題番号 H19-循環器等(生習)一般-014  
主任研究者 国立循環器病センター研究所 脈管生理部 部長  
沢村 達也

## 1. 本年度の研究成果

高度高齢化社会を迎え、また生活習慣が多様化する中、生活習慣病に起因する動脈硬化性心血管病の発症リスクを的確に評価する方法の確立は医療上の重要な課題である。しかし、狭心症や心筋梗塞、脳血管障害などの動脈硬化性心血管病の発症や再発を的確に予知する臨床的評価法は未だ確立しておらず、新たなバイオマーカーの確立が求められている。酸化LDLは内皮の機能障害を引き起こす因子として心血管病の発症・進展過程の様々な局面において機能し、その受容体であるLOX-1の役割が注目されている。

本年は、

- ①血中LOX-1リガンドおよび可溶型LOX-1測定による心血管病予後予知(前向き研究)
- ②高脂血症患者におけるスタチン投与の血中LOX-1リガンドへの影響(介入研究)
- ③急性冠症候群における血中可溶型LOX-1の意義(横断研究)
- ④安定狭心症患者における血中可溶型LOX-1の意義(横断研究)

の4つを中心として検討を行った。

### ①血中LOX-1リガンドおよび可溶型LOX-1測定による心血管病予後予知(前向き研究)

我々はこれまでに、血中のapoB含有LOX-1リガンド、および可溶型LOX-1(sLOX-1)測定系を確立した。さらに、本研究ではこれらの他に、LOX-1とそのリガンドの相互作用を反映するパラメーターと考えられる『LOX Index (LOX-1リガンド×sLOX-1)』を算出し、これらの心血管病バイオマーカーとしての有用性を検討した。

吹田研究は都市部一般市民を対象とした心血管病の発症および死亡をエンドポイントとしたコホート研究である。今回、平成6年に吹田住民健診を受診した2437名の血清のLOX-1リガンド量およびsLOX-1濃度を測定し、前向き研究を行った。全症例の脳卒中、心筋梗塞の発症を追跡調査し(平均11年間)、これらパラメータと疾患の発症との関連を検討した(コホート解析)。追跡期間の間、冠動脈疾患(68名)、脳卒中(91名、うち脳梗塞60名)の発症が観察された。LOX-1リガンド濃度、sLOX-1濃度およびLOX Indexは四分位に分け、第1四分位を基準にして比例ハザードモデルを利用して相対危険度を求めた。昨年度はロジスティック解析を行ったが、本年度はより精度の高いこのモデルで解析を行った。

LOX-1リガンドの第4四分位の相対危険度は脳卒中(2.09)、脳梗塞(3.11)、冠動脈疾患(1.82)いずれにおいても最も高く、脳卒中・脳梗塞においては有意な上昇となった。sLOX-1においては有意な変化は認められなかった(1.03~2.13)。

更にLOX Indexで評価した場合、脳梗塞の相対危険度は第2~4四分位のいずれも第1四分位と比べて有意に高かった(3.39, 3.15, 3.23)。また、冠動脈疾患の相対危険度もLOX Indexの第4四分位では2.09と有意に上昇していた。

今回の前向き研究により、LOX-1リガンドの高値が、特に脳梗塞発症のリスクと関連することを明らかにした。LOX-1リガンドは酸化LDLと関連した指標であるが、酸化LDLとして測定される場合でも、これまでに、前向き研究でこのような検討が報告されたことはなく、世界で初めて得られた結果である。

さらに、LOX Index高値は冠動脈疾患のリスクファクターであり、LOX Index低値は脳梗塞の保護的因子(少しでも高いと危険であるという意味)であることが明らかとなった。このように、LOX Indexが動脈硬化性疾患発症を予知する全く新しいバイオマーカーであることが明らかとなった。

これらの解析に加えて、昨年、我々は心血管病の危険因子として最近注目されているCRP

が LOX-1 のリガンドであることを明らかにしたが、CRP の測定も同じ対象で行い、解析を進めている。

### ②高脂血症患者におけるスタチン投与の血中 LOX-1 リガンドへの影響 (介入研究)

スタチンは高コレステロール血症を示していない患者においても冠動脈疾患の発症を有意に低下させることから、LDL コレステロールの低下作用だけでは説明のつかない多面的な作用機序を有すると考えられている。Pitavastatin を始めとするいくつかのスタチンは抗酸化能を持ち、また、スタチンの LDL 受容体増加作用による、LDL の代謝回転の亢進と相乗的に働き、LDL の酸化的修飾を抑制する可能性がある。今回、薬物治療歴のない 25 名の高脂血症患者へ Pitavastatin を 6 カ月投与し、薬物投与前後での血中 LOX-1 リガンド濃度の変化を測定した。

その結果、Pitavastatin 投与により血中の LDL が低下するとともに、apoB 含有 LOX-1 リガンド量の有意な低下が観察された ( $p < 0.0001$ )。興味深いことに、LDL の低下と LOX-1 リガンド量の低下には有意な相関はなかった。このことは、LDL の濃度が下がったことが単純に LOX-1 リガンドの濃度を低下させたわけではないことを示している。スタチンの多面的な作用機序による動脈硬化性疾患抑制機序には、LOX-1 リガンド量の低下も重要である可能性がある。

### ③急性冠症候群における sLOX-1 の意義 (横断研究)

急性冠症候群患者 (28 名) と労作性狭心症患者 (51 名) において、経皮的冠動脈形成術直前に冠静脈洞および大動脈中より採血を行い、それぞれの sLOX-1 および LOX-1 リガンド濃度を測定した。

急性冠症候群の患者における sLOX-1 の濃度は、大動脈、冠動脈とも労作性狭心症患者より高かった。急性冠症候群の患者では、sLOX-1 の大動脈・冠静脈洞濃度に正の相関が認められたが ( $p < 0.0001$ )、労作性狭心症患者では認められなかった。急性冠症候群患者における sLOX-1 の濃度は大動脈より冠静脈洞で高い傾向にあり、発症初期において高かった。急性冠症候群患者における sLOX-1 の値は CK-MB、troponin I、CRP とは相関が認められなかった。

これらの結果から、sLOX-1 は急性冠症候群患者における初期のよいマーカーであることが明らかとなるとともに、急性冠症候群発症時に血中で上昇している sLOX-1 の由来が、冠血管あるいは心筋などの心臓由来であることが示唆された。

### ④安定狭心症患者における sLOX-1 の意義 (横断研究)

経皮的冠動脈形成術 (PCI) を施した 40 人の安定狭心症患者において、sLOX-1、LOX-1 リガンドを含めた様々なバイオマーカーと冠動脈プラーク、および冠動脈石灰化の程度の関係を検討した。

(1) 血管内エコーを用い冠動脈内プラークの観察を行ったところ、15 名の患者でプラーク周囲に血栓が観察され、有血栓患者のプラーク断面積は無血栓患者より有意に大きかった。有血栓患者の血中 sLOX-1 濃度は無血栓患者に比べて有意に高かった。一方、troponin T、hs-CRP 濃度は差が認められなかった。

(2) 血管内エコーを用い石灰化の病変を 3 つに分類した (Group A:  $>180$ , Group B:  $90 \sim 180$ , Group C:  $<90$ )。A~C のグループの患者数はそれぞれ、12、11、17 名であった。血中 LOX-1 リガンド濃度、および hs-CRP、troponin T は各グループ間で有意な差は認められなかった。一方、炎症マーカーである tanascin-C はグループ C と比べてグループ A で有意に高かった ( $64.5$  vs  $36.2$  ng/ml)。

これらの結果より、sLOX-1は冠動脈石灰化よりも、プラーク脆弱性のよい指標になる可能性が考えられた。

## 2. 前年度までの研究成果

### ①血中 LOX-1 リガンドおよび LOX Index の脳梗塞予測能の発見

血清中の apoB 含 LOX-1 リガンド濃度および sLOX-1 量を測定するためのサンドイッチ ELISA を開発した。本方法を用い、吹田市住民健診の血清中の LOX-1 リガンドおよび sLOX-1 を測定し、さらに LOX Index を算出した。ロジスティック回帰分析にて、心血管病発症とこれらの数値との関連を検討したところ、これらの LOX-1 リガンドおよび LOX Index が特に脳梗塞発症のリスクファクターであることを示した。

### ②C 反応性タンパク (CRP) と LOX-1 の相互作用の発見

CRP は臨床で最も一般的な炎症マーカーとして使用されている急性期応答反応蛋白であるが、虚血性心疾患のリスクファクターとして最近注目されている。我々は無細胞系、細胞レベルおよび in vivo において、CRP が LOX-1 に結合すること、またこの相互作用が血管透過性の亢進や補体活性化、白血球浸潤などを引き起こすことを示した。

## 3. 研究成果の意義及び今後の発展

本研究は LOX-1 リガンドおよび血中 sLOX-1 濃度の測定系を立ち上げることにより、これまで実験動物レベルで証明してきた LOX-1 と心血管疾患との因果関係を、ヒトの試験で明らかにすることを目的とした。今回の研究で、LOX-1 リガンド、sLOX-1、LOX Index という全く新しい心血管病のバイオマーカーを確立した。

今後はこれらのバイオマーカーの他の因子との交互作用の検討や、より幅広い対象者において、これらのマーカーの予知・診断因子としての意義の検討を行う。さらに LOX Index 高値の人への介入試験を行い疾患予防効果があるかどうかも検討してみたい。

## 4. 倫理面への配慮

疫学・臨床研究にあたっては、研究施設における倫理委員会の承認を得て、倫理指針を遵守し施行している。また被験者に対しては研究の目的・想定される危険性・それに対する排除等を説明し、インフォームドコンセントを得て施行している。

## 5. 発表論文集 (一部抜粋)

Mehta, J.L., Sanada, N., Hu, C.P., Chen, J., Dandapat, A., Sugawara, F., Satoh, H., Inoue, K., Kawase, Y., Jishage, K., Suzuki, H., Takeya, M., Schnackenberg, L., Beger, R., Hermonat, P.L., Thomas, M. and Sawamura, T.: Deletion of LOX-1 reduces atherogenesis in LDLR knockout mice fed high cholesterol diet. *Circ Res*, 100:1634-1642, 2007.

Marwali, M.R., Hu, C.P., Mohandas, B., Dandapat, A., Deonikar, P., Chen, J., Cawich, I., Sawamura, T., Kavdia, M. and Mehta, J.L.: Modulation of ADP-induced platelet activation by aspirin and pravastatin: role of lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1, nitric oxide, oxidative stress, and inside-out integrin signaling. *J Pharmacol Exp Ther*, 322:1324-1332, 2007.

Akagi, M., Kanata, S., Mori, S., Itabe, H., Sawamura, T. and Hamanishi, C.: Possible involvement of the oxidized low-density lipoprotein/lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 system in pathogenesis and progression of human osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, 15:281-290, 2007.

Inoue, N. and Sawamura, T.: Lectin-like oxidized LDL receptor-1 as extracellular chaperone receptor: Its versatile functions and human diseases. *Methods*, 43:218-222, 2007.

Hu, C., Dandapat, A., Chen, J., Fujita, Y., Inoue, N., Kawase, Y., Jishage, K., Suzuki, H., Sawamura, T. and Mehta, J.L.: LOX-1 deletion alters signals of myocardial remodeling immediately after ischemia-reperfusion. *Cardiovasc Res*, 76:292-302, 2007.

- Hu, C., Chen, J., Dandapat, A., Fujita, Y., Inoue, N., Kawase, Y., Jishage, K., Suzuki, H., Li, D., Hermonat, P.L., Sawamura, T. and Mehta, J.L.: LOX-1 abrogation reduces myocardial ischemia-reperfusion injury in mice. *J Mol Cell Cardiol*, 44:76-83, 2008.
- Tang, D., Lu, J., Walterscheid, J.P., Chen, H.H., Engler, D.A., Sawamura, T., Chang, P.Y., Safi, H.J., Yang, C.Y. and Chen, C.H.: Electronegative LDL circulating in smokers impairs endothelial progenitor cell differentiation by inhibiting Akt phosphorylation via LOX-1. *J Lipid Res*, 49:33-47, 2008.
- Sato, Y., Nishimichi, N., Nakano, A., Takikawa K., Inoue, N., Matsuda, H., Sawamura, T.: Determination of LOX-1-ligand activity in mouse plasma with a chicken monoclonal antibody for ApoB. *Atherosclerosis*, 200:303-9.2008.
- Honjo, T., Otsui, K., Shiraki, R., Kawashima, S., Sawamura, T., Yokoyama, M. and Inoue, N.: Essential role of NOXA1 in generation of reactive oxygen species induced by oxidized low-density lipoprotein in human vascular endothelial cells. *Endothelium*, 15:137-141, 2008.
- Yao, E.H., Fukuda, N., Ueno, T., Matsuda, H., Matsumoto, K., Nagase, H., Matsumoto, Y., Takasaka, A., Serie, K., Sugiyama, H. and Sawamura, T.: Novel gene silencer pyrrole-imidazole polyamide targeting lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 attenuates restenosis of the artery after injury. *Hypertension*, 52:86-92, 2008.
- Ishigaki, Y., Katagiri, H., Gao, J., Yamada, T., Imai, J., Uno, K., Hasegawa, Y., Kaneko, K., Ogihara, T., Ishihara, H., Sato, Y., Takikawa, K., Nishimichi, N., Matsuda, H., Sawamura, T. and Oka, Y.: Impact of plasma oxidized low-density lipoprotein removal on atherosclerosis. *Circulation*, 118:75-83, 2008.
- Hu, C., Dandapat, A., Sun, L., Chen, J., Marwali, M.R., Romeo, F., Sawamura, T. and Mehta, J.L.: LOX-1 deletion decreases collagen accumulation in atherosclerotic plaque in low-density lipoprotein receptor knockout mice fed a high-cholesterol diet. *Cardiovasc Res*, 79:287-293, 2008.
- Hu, C., Dandapat, A., Sun, L., Marwali, M.R., Inoue, N., Sugawara, F., Inoue, K., Kawase, Y., Jishage, K., Suzuki, H., Hermonat, P.L., Sawamura, T. and Mehta, J.L.: Modulation of angiotensin II-mediated hypertension and cardiac remodeling by lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 deletion. *Hypertension*, 52:556-562, 2008.
- Sato, Y., Baba, T., Zubair, M., Miyabayashi, K., Toyama, Y., Maekawa, M., Owaki, A., Mizusaki, H., Sawamura, T., Toshimori, K., Morohashi, K. and Katoh-Fukui, Y.: Importance of forkhead transcription factor Fkhl18 for development of testicular vasculature. *Mol Reprod Dev*, 75:1361-1371, 2008.
- Satoh, H., Kiyota, E., Terasaki, Y., Sawamura, T., Takagi, K., Mizuta, H. and Takeya, M.: Expression and localization of lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 (LOX-1) in murine and human placentas. *J Histochem Cytochem*, 56:773-784, 2008.
- Hamilton, R.T., Asatryan, L., Nilsen, J.T., Isas, J.M., Gallaher, T.K., Sawamura, T. and Hsiai, T.K.: LDL protein nitration: implication for LDL protein unfolding. *Arch Biochem Biophys*, 479:1-14, 2008.
- Fujita, Y., Kakino, A., Nishimichi, N., Yamaguchi, S., Sato, Y., Machida, S., Cominacini, L., Delneste, Y., Matsuda, H. and Sawamura, T.: Oxidized LDL receptor LOX-1 binds to C-reactive protein and mediates its vascular effects. *Clin Chem*, 55:285-294, 2009.
- Kang, B.Y., Hu, C., Prayaga, S., Khaidakov, M., Sawamura, T., Seung, K.B. and Mehta, J.L.: LOX-1 dependent overexpression of immunoglobulins in cardiomyocytes in response to angiotensin II. *Biochem Biophys Res Commun*, 379:395-399, 2009.
- Sankaralingam, S., Xu, Y., Sawamura, T. and Davidge, S.T.: Increased lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 expression in the maternal vasculature of women with preeclampsia: Role for peroxynitrite. *Hypertension*, 53:270-277, 2009.
- Lu, J., Yang, J.H., Burns, A.R., Chen, H.H., Tang, D., Walterscheid, J.P., Suzuki, S., Yang, C.Y., Sawamura, T. and Chen, C.H.: Mediation of electronegative low-density lipoprotein signaling by LOX-1: a possible mechanism of endothelial apoptosis. *Circ Res*, 104:619-627, 2009.
- Akagi, M., Ueda, A., Teramura, T., Kanata, S., Sawamura, T. and Hamanishi, C.: Oxidized LDL binding to LOX-1 enhances MCP-1 expression in cultured human articular chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage*, 17:271-275, 2009.
- Ueno, T., Fukuda, N., Tsunemi, A., Yao, E.H., Matsuda, H., Tahira, K., Matsumoto, T., Matsumoto, K.,

Matsumoto, Y., Nagase, H., Sugiyama, H. and Sawamura, T.: A novel gene silencer, pyrrole-imidazole polyamide targeting human lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 gene improves endothelial cell function. *J Hypertens*, 27:508-516, 2009.

Inomata, Y., Fukushima, M., Hara, R., Takahashi, E., Honjo, M., Koga, T., Kawaji, T., Satoh, H., Takeya, M., Sawamura, T. and Tanihara, H.: Suppression of choroidal neovascularization in lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor type 1-deficient mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 50:3970-3976, 2009.

Schaeffer, D.F., Riazy, M., Parhar, K.S., Chen, J.H., Duronio, V., Sawamura, T. and Steinbrecher, U.P.: LOX-1 augments oxLDL uptake by lysoPC-stimulated murine macrophages but is not required for oxLDL clearance from plasma. *J Lipid Res*, 50:1676-1684, 2009.

Sugimoto, K., Ishibashi, T., Sawamura, T., Inoue, N., Kamioka, M., Uekita, H., Ohkawara, H., Sakamoto, T., Sakamoto, N., Okamoto, Y., Takuwa, Y., Kakino, A., Fujita, Y., Tanaka, T., Teramoto, T., Maruyama, Y. and Takeishi, Y.: LOX-1-MT1-MMP axis is crucial for RhoA and Rac1 activation induced by oxidized low-density lipoprotein in endothelial cells. *Cardiovasc Res*, 84:127-36, 2009.

Sakamoto, N., Ishibashi, T., Sugimoto, K., Sawamura, T., Sakamoto, T., Inoue, N., Saitoh, S., Kamioka, M., Uekita, H., Ohkawara, H., Suzuki, K., Teramoto, T., Maruyama, Y. and Takeishi, Y.: Role of LOX-1 in monocyte adhesion-triggered redox, Akt/eNOS and Ca<sup>2+</sup> signaling pathways in endothelial cells. *J Cell Physiol*, 220:706-715, 2009.

Eichhorn, B., Muller, G., Leuner, A., Sawamura, T., Ravens, U. and Morawietz, H.: Impaired vascular function in small resistance arteries of LOX-1 overexpressing mice on high-fat diet. *Cardiovasc Res*, 82:493-502, 2009.

Sankaralingam, S., Xu, H., Jiang, Y., Sawamura, T. and Davidge, S.T.: Evidence for increased methylglyoxal in the vasculature of women with Preeclampsia. Role in upregulation of LOX-1 and arginase. *Hypertension*, 54:897-904, 2009.

Zushi, S., Akagi, M., Kishimoto, H., Teramura, T., Sawamura, T. and Hamanishi, C.: Induction of bovine articular chondrocyte senescence with oxidized low-density lipoprotein through lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor 1. *Arthritis Rheum*, 60:3007-3016, 2009.

Ogura, S., Kakino, A., Sato, Y., Fujita, Y., Iwamoto, S., Otsui, K., Yoshimoto, R. and Sawamura, T.: LOX-1. *Circulation Journal* 73:1993-1999, 2009.

Sawamura, T.: New idol for cholesterol reduction? *Clin Chem*, 55:2082-2084, 2009.

## 6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業学校(卒業年)、学位、専攻科目	④所属機関、現在の専門(研究実施場所)	⑤所属期間における職名
沢村 達也	研究統括、臨床研究	筑波大学大学院(平成4年)医学博士、生化系	国立循環器病センター、薬理学	部長
藤田 佳子	臨床研究	徳島大学大学院(平成18年)医学博士、薬理学	国立循環器病センター、薬理学	室員
木村 剛	動脈硬化危険因子の臨床的意義の検討	京都大学医学部(昭和56年)医学博士、循環器内科学	京都大学大学院医学系研究科	教授

平成 22 年 2 月 8 日(月)

(16:41~17:20)

座長  
小林 國男 / 帝京平成大学現代ライフ学部 教授

研究課題 虚血性心疾患に対する外来型心臓リハビリテーションの有効性のエビデンスの確立と普及方策の検討に関する多施設研究

課題番号 H19・循環器(生習)・一般・011

主任研究者 国立循環器病センター・心臓血管内科(生理機能検査)部長  
後藤葉一

## 1. 本年度の研究成果

**【本研究の背景と目的】** 心臓リハビリテーション(心臓リハ)は、虚血性心疾患患者の運動耐容能、冠危険因子、QOL、および長期生命予後を改善することが欧米データで示されている。しかしわが国では、循環器専門医研修病院 526 施設において、緊急冠動脈インターベンション(PCI)実施率は欧米に比べはるかに高率(92%)である一方、退院後の外来通院型心臓リハ実施率はわずか 9%にすぎないことが報告され(Circ J 2007;71:173-179)、欧米に比べ外来通院型心臓リハの普及が著しく遅れていることが明らかにされている。したがって本研究の目的は、わが国において退院後の外来通院型心臓リハを全国に広く普及させることをめざして、有効性のエビデンスの確立および普及方策の検討を多施設研究として実施することである。

### 【本年度の研究成果】

#### 1) 虚血性心疾患外来心臓リハ前向き登録研究(J-REHAB)

第3年度である本年度は、前年度に引き続き虚血性心疾患に対する外来通院型心臓リハの有効性を検討するための前向き症例登録を進めた結果、平成 21 年 12 月 1 日までに 556 例の登録が得られた。しかし当初目標の 800 例に到達していないため、国立循環器病センター倫理委員会で研究期間延長の承認を得て、現在も引き続き登録・追跡を継続中である。本年度中に、登録症例の背景因子の検討などの基礎的解析を実施する予定である。

#### 2) 急性心筋梗塞後心臓リハの効果と費用に関する後ろ向き調査

循環器病委託研究(15 指・2 後藤班)において追跡および解析が完了しないまま研究期間が終了したデータに関して、15 指・2 研究班の了承のもと本研究班がデータを継承し、追加の追跡・解析を実施した。本調査では心臓リハ施行例 387 例、非施行例 286 例、合計 673 例のデータが集計された。解析の結果、80%以上が急性期 PCI 治療を受け、左室駆出率が 50%以上と心機能が保たれているわが国の急性心筋梗塞(AMI)患者において、心臓リハ施行群は非施行群に比べ 3 ヶ月後の運動耐容能(peak VO<sub>2</sub>)増加率が有意に大きく、冠危険因子の改善状況が有意に良好であった。18 ヶ月後までの予後を Kaplan-Meier 曲線で解析すると、全死亡率には有意差はなかったが、「不安定狭心症/AMI による入院または心死亡」の発生率は心臓リハ施行群において非施行群より有意に低率であった(p<0.05)。Cox 多変量解析の結果、有意な予後規定因子として「心臓リハ施行」と「糖尿病または耐糖能異常」が残り、心臓リハ施行が虚血性心イベント減少の独立規定因子であることが示された。さらに、18 ヶ月間の医療費は、心臓リハ料を含めた場合でも両群間で有意差はなかった。以上の結果から、心臓リハが医療費を増加させずに運動耐容能、冠危険因子、長期予後(心事故率)を改善することが示された。

#### 3) 冠動脈バイパス術後心臓リハ後ろ向き多施設調査(J-REHAB CABG)

わが国における冠動脈バイパス術後の心臓リハの有効性に関するエビデンスはきわめて乏しいが、前向き登録では症例数の集積が容易ではないことから、本研究班参加施設において過去に冠動脈バイパス手術(CABG)を受けた虚血性心疾患患者を対象として、退院後の外来心臓リハ

参加がその後の健康状態に及ぼす効果を後ろ向きに調査した。平成 21 年 12 月 1 日現在の登録数は 185 例にとどまっております、まだ集計が完了していませんが、最終的に 300~400 例の登録を見込んでいる。本年度中にデータ解析を実施する予定である。

#### 4) 海外の外来心臓リハ実施施設の運営体制に関する調査

海外、特に欧米において成功的に外来型心臓リハを実施している施設を対象として、運営体制などを詳細に調査することにより、わが国の心臓リハ運営のあり方への示唆を得ることを目的として、アンケート調査を実施した。ヨーロッパ心臓学会(ESC)および米国心肺リハビリテーション学会(AACVPR)の担当医師に直接連絡を取り、調査対象施設の推薦を依頼して優良施設約 30 施設をリストアップし、現在までに 20 施設から詳細な回答を得た。現在解析中である。

#### 5) 一般市民における心臓リハの認知度に関する調査

わが国において心臓リハの普及が著しく遅れている要因の 1 つとして、心臓リハの社会的認知度が低いことが挙げられる。この点を検証する目的で、一般市民を対象として心臓リハの認知度を調査し解析を行う。本年度中に解析を完了する予定である。

## 2. 前年度までの研究成果

### 1) 虚血性心疾患外来心臓リハ前向き登録研究(J-REHAB)

初年度(平成 19 年度)は、虚血性心疾患に対する外来通院型心臓リハの有効性を検討するための前向き登録研究の研究計画を決定し、web 登録システムを完成させた。第 2 年度(平成 20 年度)は AMI、狭心症、冠動脈バイパス術後、慢性心不全症例を対象として症例登録を開始した。

### 2) 急性心筋梗塞後心臓リハ全国実態調査データの追加解析

15 指-2 研究班が実施した AMI 後心臓リハ全国実態調査データを追加解析し、心臓リハの採算性および参加患者数予測に関する新知見を得た。まず心臓リハの採算性に関して、心臓リハ実施 51 施設から心臓リハの採算性に関するデータを解析した結果、心臓リハは設備投資費用により初期は赤字となるが、減価償却を見込むことにより 4 年目以降は採算が取れるようになること、心臓リハの収支は施設ごとのばらつきが大きく、赤字を出さないためには一定の患者数を確保する必要があることが明らかになった。

また心臓リハ参加患者数予測に関して、AMI 患者を受け入れている全国 741 施設のデータに基づき複数のモデルを想定してシミュレーションを実施したところ、心臓リハ 1 日当たり(1 セッション当たり)の参加者数は、AMI 年間患者数、心臓外科の有無、退院後継続率、1 週間のセッション数に大きく影響されることが明らかになった。すなわち、退院後心臓リハ継続率が平均レベル(全 AMI 患者の 30%程度)と想定すると、AMI の収容患者数が全体の平均値(年間 48 例)以上でしかも心臓外科のある大規模病院では、1 日 10 人以上の心臓リハ参加患者を確保することは比較的容易であるが、年間 AMI 患者数が全体のメディアン値(年間 35 例)で心臓外科のない中規模施設では、1 日 5 人以上の心臓リハ参加患者を確保することは容易ではないことが示された。したがって中小病院における心臓リハ運営では、参加患者数を確保するための工夫が必要であると考えられた。

### 3) PCI 後外来心臓リハ前向き無作為割り付け試験(J-REHAB PCI)

薬剤溶出性ステント(DES)を用いた PCI 後患者に対する心臓リハの効果と安全性については国内外を通じていまだ報告がない。そこで当研究班では、DES を用いた PCI 後患者に対する外来心臓リハの効果と安全性を前向き無作為割り付け多施設研究により検証することを計画した。

しかし、各施設における PCI 後患者の心臓リハ参加率がきわめて低率(国立循環器病センターで約 3%[16/600 例])であり、症例集積が容易でないことが予想されることから、エンドポイントを心事故とするか代理指標(surrogate marker)とするか、どの程度の必要症例数を見込むかに関して意見調整に手間取った。最終的に、心事故をエンドポイントとすることに決定し、必要登録症例数を 400 例、追跡期間を 3 年間とする研究計画を策定し、国立循環器病センター倫理委員会の承認を受け、現在開始準備中である。

### 3. 研究成果の意義および今後の発展

本研究の大きな成果として、わが国における虚血性心疾患に対する外来通院型心臓リハの長期予後に対する効果とそれに要する医療費に関するエビデンスが、後ろ向き研究とはいえ初めて示されたことが挙げられる。また心臓リハの採算性および参加患者数の予測値が初めて提示されたこと、および心臓リハ領域において初めて web を用いた前向き登録多施設研究の基盤が確立されたことも大きな成果である。前向き登録研究は、3 年間の研究期間内に目標症例数に到達することができなかったが、引き続き班として登録および追跡を継続する予定である。今後のわが国における方向性として、入院型の心臓リハ施設を増加させることよりも、「退院後の外来通院型心臓リハを全国津々浦々に広く普及させる」ことが重要である。本研究の結果から、外来型心臓リハの広範な普及により、虚血性心疾患患者の退院後の QOL、冠危険因子、長期予後の改善が得られ、高齢患者においては身体活動度維持、「健康寿命の延伸」が期待できる。

### 4. 倫理面への配慮

本研究においては、対象患者に対して、通常的心臓リハ診療において予測される以上の身体的危険性や不利益が生じることはない。また本研究は、疫学研究倫理指針および臨床研究倫理指針に従って実施される。調査結果は個人名が特定できない形で集計し、本研究の目的のみに使用する。この研究への参加によって患者の個人情報外部へ漏れたりプライバシーが侵害されたりすることが無いように留意する。本研究への協力の同意は強制ではなく研究対象者の自由意思によるものであり、同意しなくても研究対象者の不利益になることはない。この研究は、国立循環器病センターおよび各分担研究者施設の倫理委員会で研究計画書内容及び実施の適否等について、科学的及び倫理的な側面が審議される。

### 5. 発表論文集 (2009 年分のみ掲載)

- 1) 後藤葉一, 上月正博, 上嶋健治ほか: 急性心筋梗塞全国実態調査に基づく心臓リハビリテーション 1 セッションあたり参加患者数の検討: 施設基準および採算性を念頭に. 心臓リハビリテーション(JJCR) 14: 336-344, 2009
- 2) 後藤 葉一: 心臓リハビリテーション: エビデンスと展望. J Cardiol Jpn Ed 3: 195-215, 2009
- 3) 後藤 葉一: 慢性心不全の心臓リハビリテーションと運動療法. 日本心不全学会 News Letter 13: 5-9, 2009
- 4) Ikeda N, Yasu T, Kubo N, et al. Daily exercise and bone marrow-derived CD34+/133+ cells after myocardial infarction treated by bare metal stent implantation. Circ J. 2008 Jun; 72(6): 897-901.
- 5) Nohara R: Diagnosis with O<sub>2</sub> kinetics—old but new— Circ J 2009; 73 (editorial): 1795
- 6) Sumide T, Shimada K, Ohmura H, et al: Relationship between exercise tolerance and muscle strength following cardiac rehabilitation: Comparison of patients after cardiac surgery and patients with myocardial infarction. J. Cardiol. 54:273-281;2009.
- 7) Onishi T, Shimada K, Sunayama S, et al: Effects of a cardiac rehabilitation in patients with metabolic syndrome after coronary artery bypass grafting. J. Cardiol. 53:381-387;2009.
- 8) Yonezawa R, Masuda T, Matsunaga A, et al: Effects of Phase II Cardiac Rehabilitation on Job Stress and Health-related Quality of Life after Return to Work in Middle-aged Patients with Acute Myocardial Infarction. International Heart Journal 50(3): 279-290, 2009.

- 9) 松本卓也, 堀田一樹, 清水良祐ほか: 漸増負荷運動における呼吸延長呼吸が呼吸循環応答と自律神経活動に与える影響. 日本心臓リハビリテーション学会誌 14(2):363-368, 2009.
- 10) Akaishi S, Adachi H, Oshima S, et al: Relationship between exercise tolerance and TV vs. RR relationship in patients with heart disease. J Cardiol 52,195-201,2009
- 11) Oguri M, Adachi H, Ohno T, et al: Effect of a single bout of moderate exercise on glucose uptake in type 2 diabetes mellitus. J Cardiol. 53,8-14,2009
- 12) Omiya K, Akashi YJ, Yoneyama K et al: Heart-rate response to sympathetic nervous stimulation, exercise, and magnesium concentration in various sleep conditions. Int J Sport Nutr Exerc Metabol 19; 127-135, 2009.
- 13) Tajima A, Itoh H, Omiya K, et al: Oxygen uptake kinetics during and after exercise are useful markers of coronary artery disease in patients with exercise electrocardiography suggesting myocardial ischemia. Circ J 73; 1864-1870, 2009.
- 14) Izawa KP, Watanabe S, Omiya K et al: Handgrip strength as a predictor of prognosis in Japanese patients with congestive heart failure. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 16; 21-27, 2009.

## 6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業学校・卒業年次・学位及び専攻項目	④所属機関及び現在の専門(研究実施場所)	⑤所属機関における職名
後藤葉一	研究統括	京都大学医学部医学科・昭和 51 年・医学博士・循環器内科学	国立循環器病センター心臓血管内科	生理機能検査部長 (心臓血管内科部長)
伊東春樹	研究計画、データ解析	東京医科歯科大学医学部・昭和 50 年・医学博士・循環器内科学	(財)日本心臓血圧研究振興会附属榊原記念病院	副院長
百村伸一	研究計画、症例登録	東京大学医学部医学科・昭和 51 年・医学博士・循環器内科学	自治医科大学附属さいたま医療センター総合医学第 1	教授
野原隆司	研究計画、症例登録	京都大学医学部医学科・昭和 52 年・医学博士・循環器内科学	(財)田附興風会医学研究所北野病院心臓センター	副院長・センター長
代田浩之	研究計画、症例登録	順天堂大学医学部・昭和 54 年・医学博士・循環器内科学	順天堂大学循環器内科	教授
増田 卓	研究計画、症例登録	北里大学医学部・昭和 54 年・医学博士・リハビリテーション医学	北里大学医療衛生学部リハビリテーション学科	教授
上月正博	研究計画、データ解析	東北大学医学部・昭和 56 年・医学博士・リハビリテーション医学	東北大学医学系研究科機能医科学講座内部障害学分野・東北大学病院リハビリテーション部	教授・部長
牧田 茂	症例登録	新潟大学医学部・昭和 58 年・医学博士・リハビリテーション医学	埼玉医科大学国際医療センター リハビリテーション科	准教授
上嶋健治	研究計画、データ解析	和歌山県立医科大学大学院・昭和 59 年・医学博士・循環器内科学	京都大学大学院医学研究科 EBM 共同研究センター	特任准教授
折口秀樹	症例登録	自治医科大学医学部・昭和 59 年・循環器内科学	九州厚生年金病院循環器内科	内科部長
安達 仁	症例登録	群馬大学医学部・昭和 60 年・医学博士・循環器内科学	群馬県立心臓血管センター循環器内科	心臓リハビリテーション部長
長山雅俊	症例登録	昭和大学医学部医学科・昭和 60 年・医学博士・循環器内科学	(財)日本心臓血圧研究振興会附属榊原記念病院循環器内科	部長・心臓リハビリテーション室長
大宮一人	症例登録	聖マリアンナ医科大学大学院・平成 5 年・医学博士・循環器内科学	聖マリアンナ医科大学循環器内科	内科副部長・リハビリテーション副部長

研究課題 超急性期脳梗塞患者の救急搬送及び急性期病院受け入れ体制に関する実態調査研究

課題番号 H19-心筋一般-002

主任研究者 (所属施設・職名) 川崎医科大学 脳卒中医学・教授  
(氏 名) 木村 和美

## 1. 本年度の研究成果

- a) 一般市民への啓発効果に関する研究 (担当: 中山、宮松、岡村) では、公共放送による啓発効果の介入研究を、NHK 岡山放送局の協力のもと開始した。介入地域は岡山県岡山市、対照地域は広島県呉市とし、介入地域では、1) 連続ドラマ前などの時間帯に1日数回放送する脳卒中に関する1分間のスポット放送、2) 毎週水曜日夕方に放送する脳卒中に関する約15分間の特集の放送、3) 「NHKのど自慢」などの公開放送の会場における脳卒中に関するパネル展示、などの啓発活動を実施した。介入前の市民の意識調査を、性別・年齢別に Random Digit Dialing (RDD) で無作為抽出した40歳以上75歳未満の男女各980名に実施した。脳卒中の5大症状を完答できたのは、岡山53%、呉46%で、脳卒中を疑った時に症状が軽ければ様子を見ると答えたのは、岡山38%、呉42%であった。介入は平成22年3月まで継続し、その後、再度RDDを用いて介入の評価を計画中である。またマスコミ以外の啓発介入の費用対効果を検証するために、平成18年7月から平成20年4月まで本研究で実施した啓発活動の評価を行った (強度介入地区: 秋田、軽度介入地区: 呉)。一次調査での5症状完答者及びデータ欠損等を除く1,944名のうち追跡終了時に新たに発作時の5症状を完答できるようになった者は、呉17.7%、秋田20.7%であった (年齢、性別、教育歴、独居、脳卒中・TIAの既往を調整)。両群の介入強度の差は、チラシの配布10回、小冊子の配布1回、講演会8回である。これらにかかった費用を考慮すると発症症状の完答率を1%上昇させるためのコストは、1世帯あたり109~165円と推定された。今後、これらの評価に基づいて市民啓発を全国展開するための介入マニュアルの作成を準備中である。
- b) 救急搬送体制の調査グループ (担当: 岡村、宮松、有賀) では、本研究班で平成20年9-11月に全国807消防本部を対象に実施した「脳卒中の救急搬送システムおよび病院前脳卒中スケール使用状況等に関する調査」結果と、既存資料として有していた循環器病研究委託16指-1班に参加した循環器政策医療ネットワーク27施設の発症後48時間以内に入院した脳梗塞症例 (NIHSS 4以上) の2時間以内入院割合との関連を検討した。上記27施設のうち脳卒中に対する専門医療を提供している14施設を脳梗塞症例の2時間以内入院割合の3分位に分けて、各施設の主な搬送元消防本部を3か所まで把握した。その結果、発症2時間以内入院割合の高い医療機関群 (I群、3施設) に8本部、中程度の医療機関群 (II群、5施設) に12本部、低い医療機関群 (III群、6施設) に17本部が分類された。各群の消防本部の特徴を検討したところ、発症2時間以内入院割合が高いほど管轄内人口5万人以内である消防本部の割合が高く (I群25%、II群17%、III群12%)、管轄内に救命救急センターを有する消防本部が少なく (I群13%、II群17%、III群47%)、脳卒中に対応する輪番制を持つ消防本部が少なかった (I群0%、II群8%、III群24%)。脳卒中救急搬送に関する消防本部の取り組み状況を比較したところ、いずれの項目も発症2時間以内の入院割合が高い群で実施割合が低かった。今回の結果から、小規模な消防本部は選択肢が少ないため搬送が早いと考えられ、むしろ規模が大きいのほうが搬送のルール作りが必要と考えられた。
- c) 病院における超急性期脳梗塞疑い患者受け入れ体制に関する調査・研究 (担当: 木村、鈴木、芝崎、井口、岩永) : 平成21年度の調査・研究の目的は、a) 急性期脳卒中患者受け入れ体制に関する全国

病院アンケート調査を実施し、急性期脳卒中患者受け入れ体制が不十分な施設の問題点を明らかにすること、さらにb) 携帯電話を使用した脳卒中遠隔医療支援体制(Stroke Mobile Telemedicine; SMT)の有効性を検証することである。a)アンケート調査：全国3,877病院へアンケート送付し、有効回答は2,488施設(64.2%)であった。急性期脳卒中診療を実施している施設は919/2,488施設(36.9%)であった。平成21年9月現在で24時間365日t-PA療法が可能な病院は534施設、実施不可能な施設は385施設であった。この1年間にt-PA療法が可能となった施設は37施設、不可能となった施設は18施設であり、t-PA療法が実施できる施設が増加した。b)SMT：107例(男性55例、平均年齢79歳、平均KPSS 3.4)を登録し、前期(SMT未実施)は65件、後期(SMT実施)は42件であった。発症1ヶ月後の転帰良好(mRS 0-1)は、前半46.0%、後半42.9%、転帰不良(mRS 4-6)は、前半44.0%、後半21.4%であった。発症1ヶ月後の死亡は、前半12.0%、後半0%であった。SMTの構築によって、地域病院における急性期脳卒中医療体制改善、特に転帰不良例・死亡例の減少が示唆された。

## 2. 前年度までの研究成果

- a) 一般市民への啓発効果に関する研究(担当：中山、宮松、岡村)では、平成18年4-7月に(社)日本脳卒中協会事業として、脳卒中に関する知識調査を秋田市、呉市、静岡市に居住する40歳以上75歳未満の男女、各地域約3,800人、合計約11,313人を住民基本台帳から無作為抽出して実施し、脳卒中の危険因子や発症時の症状・対処法についての知識、情報源についての実態を明らかにした。本研究班では平成18年8月から平成20年4月まで各地区で啓発活動を実施し、秋田(強度介入地区)ではちらし/小冊子を高頻度で、呉(軽度介入地区)では低頻度で配布し、静岡(対照地区)では配布しなかった。また新聞広告は全地域で行った。平成21年5-6月に、啓発活動前知識調査(一次調査)の回答者のうち、二次調査への同意が得られた5,509人を対象に、啓発活動後の脳卒中に関する知識調査(二次調査)を実施した。一次調査の内容に加えて、啓発活動として行なった新聞広告、ちらし/小冊子、ポスター、市民公開講座との接点も調査した。介入強度と新聞広告との複合効果を検討した結果、軽度/広告なし、強度/広告なし、対照/広告あり、軽度/広告あり、強度/広告ありの順に介入効果が上昇した。チラシや小冊子の重点配布による強度介入はマスメディアによる情報提供と同程度の効果があること、低頻度の配布物のみでは十分な知識の向上は得られないが、新聞広告などとの複合によって知識が向上すること、さらにその効果は介入強度が増すとより顕著であることが明らかになった。
- b) 救急搬送体制の調査グループ(担当：岡村、宮松、有賀)では、平成20年に全国807消防本部を対象に「脳卒中の救急搬送システムおよび病院前脳卒中スケール使用状況等に関する調査」を実施し、消防本部規模と脳卒中救急搬送システムとの関連を検討した。その結果、病院前脳卒中スケールの使用を取り決めている本部は少ないこと、脳卒中救急搬送に関する諸条件やスケール使用の取り決めを含む各本部の取り組み状況に関するいずれの項目も管轄内人口規模が小さいほど実施割合が低いことが明らかにされた。本調査より、適切な脳卒中医療の提供を可能にする消防本部規模や、脳卒中救急搬送に関する消防本部の状況と実際の患者搬送状況との関連を検討することが必要であると考えられた。

- c) 病院における超急性期脳梗塞疑い患者受け入れ体制に関する調査・研究グループでは（担当：木村、鈴木、芝崎、井口、岩永）平成19年度と平成20年度を比較し超急性期脳梗塞患者の受け入れ体制の変化があるかを全国病院に対してアンケート調査し、その結果をふまえてSMTを用いた脳卒中遠隔診療体制支援、特に診断精度の向上に着眼し研究を実施した。①全国病院アンケート調査：平成19年9月以前よりt-PA療法を実施している482施設であった。うち45施設（9%）は平成19年10月～平成20年9月の間でt-PA療法が実施不可能となった。t-PA療法を実施出来なくなった施設は、脳卒中診療専門医師数が3名未満、脳卒中診療専門チームが未整備、および脳神経外科的処置が実施不可能など、受け入れ体制の問題点を有していた。【②SMTの臨床応用】脳卒中診療基幹病院宅直医・当直医を繋ぐ病院内SMT実施は、前期（SMT未実施）は521件、後期（SMT実施）は259件であった。入院時暫定診断・確定診断一致率は、病院内SMT前期60.8%、後期74.1%、病間内SMT前期52.9%、後期66.7%であり、SMTの運用によって病初期から確定診断を得られる可能性が高いことが示唆された。

### 3. 研究成果の意義及び今後の展開

- a) 一般市民への啓発効果に関する研究（担当：中山、宮松、岡村）により、本邦ではじめて公共放送による1年間に亘る脳卒中啓発が行われた。平成22年4月以降に予定している介入後意識調査を行うことによって、その介入効果が評価される。また、同時進行的に、公共広告機構の支援下にテレビ（民放）・ラジオ（民放）・新聞・雑誌による全国的脳卒中啓発広告が行われており、その効果についても分析する体制が整った。また今回明らかになった従来型の地域啓発活動の費用対効果に基づいて、当研究班で作成した脳卒中啓発用コンテンツを利用した地方公共団体等の市民啓発活動のあり方についてマニュアル等で提言をまとめることが可能である。
- b) 救急搬送体制の調査グループ（担当：岡村、宮松、有賀）により、消防本部が小規模なところは管轄内に複数の搬送先を有さないなどの医療資源の制約のため、むしろ搬送が早いことが示された。しかしながら、このような状況下ではt-PA適応症例などの選別を行わず搬送している可能性があり、搬送先医療機関に十分な対応能力が求められると考えられた。また、逆に規模が大きいところは管内に複数の専門医療機関を保有することから、スクリーニングやトリアージで患者の状況を評価することに加えて、搬送先医療機関の選定を迷わずに行えるような搬送ルールの構築が重要である。2009年4月に改正消防法が成立し、「傷病者の搬送・受け入れ実施基準」の策定と公表が都道府県に義務付けられたことから、今後は消防法改正後の各消防本部の取り組み状況と、それによる患者搬送状況の改善について評価することが必要である。
- c) 病院における超急性期脳梗塞疑い患者受け入れ体制に関する調査・研究（担当：木村、鈴木、井上、芝崎、井口）：本年度のSMT研究からSMTの構築によって急性期脳卒中患者の受け入れ体制が改善すること、特に転帰不良例が減少する可能性が示唆された。全国病院アンケート調査からt-PA療法が実施可能な施設が若干ながら増加していることが明らかとなった。今後は、地域における脳卒中急性期診療の核となる脳卒中基幹病院（comprehensive stroke center）を全国に設置し、急性期脳卒中患者受け入れ体制が未整備な地域・医療機関と脳卒中基幹病院の間にSMTを構築し、超急性期脳梗塞患者に対するt-PA療法が全国どの地域でも受療できる医療体制を整備することが重要である。

#### 4. 倫理面への配慮

本研究は、滋賀医科大学および川崎医科大学倫理委員会の承認を受けており、「疫学研究に関する倫理指針」が適用されている。すべてのデータはID番号で処理され、匿名化されたのち磁気媒体として厳重に管理している。また消防本部と発症-入院時間の解析は、既存資料の病院単位、消防本部単位の二次解析により実施され、本研究で個人情報が取り扱われることはない。

#### 5. 発表論文集

研究代表者 木村 和美

1. Kimura K, Iguchi Y, Shibazaki K, Watanabe M, Iwanaga T, Aoki J. MI susceptibility vessel sign on t2\* as a strong predictor for no early recanalization after iv-t-pa in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2009
2. Kimura K, Iguchi Y, Shibazaki K, Terasawa Y, Aoki J, Matsumoto N. The presence of a right-to-left shunt is associated with dramatic improvement after thrombolytic therapy in patients with acute ischemic stroke. *Stroke*. 2009;40:303-305
3. Kimura K, Iguchi Y, Shibazaki K, Iwanaga T, Yamashita S, Aoki J. Iv t-pa therapy in acute stroke patients with atrial fibrillation. *J Neurol Sci*. 2009;276:6-8
4. Kimura K, Iguchi Y, Shibazaki K, Iwanaga T, Aoki J. Recanalization of the mca should play an important role in dramatic recovery after t-pa therapy in patients with ica occlusion. *J Neurol Sci*. 2009
5. Terasawa Y, Kimura K, Iguchi Y, Shibazaki K, Okada Y, Matsumoto N. Predictors of aortic complicated lesions in stroke patients. *Hypertens Res*. 2009;32:462-465
6. Tateishi Y, Iguchi Y, Kimura K, Kobayashi K, Shibazaki K, Eguchi K. Right-to-left shunts may be not uncommon cause of tia in japan. *J Neurol Sci*. 2009;277:13-16
7. Shibazaki K, Kimura K, Okada Y, Iguchi Y, Terasawa Y, Aoki J. Heart failure may be associated with the onset of ischemic stroke with atrial fibrillation: A brain natriuretic peptide study. *J Neurol Sci*. 2009;281:55-57
8. Shibazaki K, Kimura K, Iguchi Y, Okada Y, Inoue T. Plasma brain natriuretic peptide can be a biological marker to distinguish cardioembolic stroke from other stroke types in acute ischemic stroke. *Intern Med*. 2009;48:259-264
9. Kobayashi K, Iguchi Y, Kimura K, Okada Y, Terasawa Y, Matsumoto N, Sakai K, Aoki J, Shibazaki K. Contrast transcranial doppler can diagnose large patent foramen ovale. *Cerebrovasc Dis*. 2009;27:230-234
10. Aoki J, Iguchi Y, Kimura K, Yamashita S, Shibazaki K, Terasawa Y. Serial t2\*wi studies in the acute phase of cerebral venous thrombosis. *Intern Med*. 2009;48:383-385
11. Aoki J, Iguchi Y, Kimura K, Yamashita S, Shibazaki K, Terasawa Y. A pulmonary embolism caused by delayed-onset heparin-induced thrombocytopenia in a patient with ischemic stroke. *Intern Med*. 2009;48:921-924

研究分担者 井口 保之

1. Iguchi Y, Kimura K, Shibazaki K, Iwanaga T. Increasing number of stroke specialists should contribute to utilization of iv rt-pa: Results of questionnaires from 1,466 hospitals in japan. *J Neurol Sci*. 2009;279:66-69

2. Iguchi Y, Kimura K, Shibazaki K, Aoki J. The number of stroke physicians is the key to preparing iv rt-pa. *Cerebrovasc Dis.* 2009;28:460-467
3. Iguchi Y, Kimura K, Kobayashi K, Aoki J, Sakai K, Terasawa Y, Uemura J, Shibazaki K. Detection of right-to-left shunts may be associated with a body size. *J Neuroimaging.* 2009
4. 井口保之, 木村和美, 鈴木幸一郎. 急性期脳卒中患者受け入れ体制に関する全国病院実態調査研究(J. TEAMS study). *脳卒中.* 2009;31:141-147

研究分担者 宮松直美

1. 中山博文, 宮松直美, 岡村智教. 脳卒中に関する市民・患者啓発. 誰に、何を、どういう方法で伝えるか. *Brain Attack 時代の脳卒中のER. t-PA 時代の初期診療におけるER 医の役割を確立する.* 別冊ER マガジン 6(1); 202-207, 2009
2. Okamura T, Sekikawa A, Kadowaki T, El-Saed A, Abbott RD, Curb JD, Edmundowicz D, Nakamura Y, Murata K, Kashiwagi A, Sutton-Tyrrell K, Evans RW, Zmuda JM, Maegawa H, Hozawa A, Mitsunami K, Nishio Y, Miljkovic-Gacic I, Horie M, Miyamatsu N, Murakami Y, Kuller LH, Ueshima H. Cholesteryl Ester Transfer Protein, Coronary Calcium and Intima-media Thickness of the Carotid Artery in Middle-Aged Japanese Men. *Am J Cardiol*; 104: 818-822, 2009.

研究分担者 岡村智教

1. 岡村智教, 小野 優. Brain Attack 危険因子としての意義. *Diabetes Frontier* 20 (5): 542-546, 2009
2. Hozawa A, Okamura T, Murakami Y, Kadowaki T, Okuda N, Takashima N, Hayakawa T, Kita Y, Miura K, Nakamura Y, Okayama A, Ueshima H. High blood pressure in middle age is associated with a future decline in activities of daily living. *NIPPON DATA80. J Hum Hypertens*; 23(8): 546-52, 2009.
2. Kokubo Y, Nakamura S, Okamura T, Yoshimasa Y, Makino H, Watanabe M, Higashiyama A, Kamide K, Kawanishi K, Okayama A, Kawano Y. Relationship Between Blood Pressure Category and Incidence of Stroke and Myocardial Infarction in an Urban Japanese Population With and Without Chronic Kidney Disease. The Suita Study. *Stroke*; 40: 2674-2679, 2009
3. Higashiyama A, Okamura T, Ono Y, Watanabe M, Kokubo Y, Okayama A. Risk of Smoking and Metabolic Syndrome for Incidence of Cardiovascular Disease Comparison of Relative Contribution in Urban Japanese Population: The Suita Study. *Circ J*; 73(12): 2258-2263, 2009.
4. Tamura U, Tanaka T, Okamura T, Kadowaki T, Yamato H, Tanaka H, Nakamura M, Okayama A, Ueshima H, Yamagata Z. Changes in weight, cardiovascular risk factors and estimated risk for coronary heart disease following smoking cessation in Japanese male workers: HIPOP-OHP Study. *J Atheroscler Thromb*, in press
5. Hayakawa T, Okamura T, Okayama A, Kanda H, Watanabe M, Kita Y, Miura K, Ueshima H. Relationship between 5-year decline in instrumental activity of daily living and accumulation of cardiovascular risk factors: NIPPON DATA90. *J Atheroscler Thromb*, in press

6. Okamura T, Kokubo Y, Watanabe M, Higashiyama A, Ono Y, Miyamoto Y, Yoshimasa Y, Okayama A. Triglycerides and Non-high-density Lipoprotein Cholesterol and the Incidence of Cardiovascular Disease in an Urban Japanese Cohort: the Suita study. Atherosclerosis, in press
7. Okamura T, Higashiyama A. Risk prediction tools for cardiovascular disease based on Japanese cohort studies. Hypertens Res, in press

6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業学校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属機関及び現在の専門(研究実施場所)	⑤所属機関における職名
木村和美	研究全体の総括 急性期病院調査	熊本大学医学部・昭和61年卒 ・平成9年・博士(医学)・脳卒中学	川崎医科大学 脳卒 中医学 脳卒中学	教授
宮松直美	救急隊調査及び分析、 市民啓発手法の開発	大阪大学大学院医学系研究科 ・平成16年修了・平成17年・ 博士(保健学)・臨床看護学	滋賀医科大学医学部 臨床看護学講座・成人 看護学	教授
岡村智教	救急隊調査及び分析、 市民啓発手法の評価、 統計解析	筑波大学医学専門学群・昭和 63年卒・平成8年・博士(医学 )・疫学、公衆衛生学	国立循環器病センタ ー 予防検診部	部長
有賀 徹	救急隊調査及び分析	東京大学医学部・昭和51年卒 ・平成5年・博士(医学)・救 急医学・脳神経外科学	昭和大学 救急医学 講座・救急医学	教授
鈴木幸一郎	急性期病院調査 事務担当	和歌山県立医科大学 昭和49 年卒・昭和62年・博士(医学 )・救急医学	川崎医科大学 救急 医学 救急医学	教授
芝崎謙作	急性期病院調査 事務担当	川崎医科大学医学部・平成10 年卒・博士(医学)・脳卒中学	川崎医科大学 脳卒 中医学 脳卒中学	講師
井口保之	急性期病院調査 事務担当	東京慈恵会大学医学部・平成5 年卒・平成11年・博士(医学 )・脳卒中学	川崎医科大学 脳卒 中医学 脳卒中学	准教授
岩永 健	急性期病院調査 事務担当	宮崎医科大学・平成9年卒・脳 卒中学	川崎医科大学 脳卒 中医学 脳卒中学	講師

研究課題 急性心筋梗塞症と脳卒中に対する超急性期診療体制の構築に関する研究  
課題番号 H19-心筋-一般-003

主任研究者 国立循環器病センター 心臓血管内科緊急部長  
野々木 宏

#### 1. 本年度の研究成果：

本研究の目的は、地域医療圏における急性心筋梗塞症と脳卒中発症時に高度医療を時間の遅延なく効果的に提供できる救急医療システムの構築である。そのため予後改善に必要な発症から治療までの時間や高度医療施設の適性配置数、搬送距離と時間解析から必要なシステムの条件を検討する。また、モバイルテレメディシンを導入し、救急システムと3次救急医療施設間での共有システムにより、適切な搬送システムやオンラインメディカルコントロールシステムを構築しシステムの検証を行う。その結果、根拠に基づく医療として日本人の特性に応じた救命率向上対策としての診療体制の確立を目指すものである。

#### 本年度の計画と成果：

研究計画と実施状況：(1)発症から基幹病院までの時間の遅れを改善するため、初年度からの2年間で、一般市民(n=1200)と一般内科医(n=1002)への大規模抽出によるアンケート調査を行い、最終年度に医療従事者へのアンケート調査を行い、発症時の症状の認識や救急車要請やその指導が低率であることが明らかとなり、その課題を反映した啓発用パンフレットを作成した。(2)循環器疾患の救急搬送時間と予後の関係を明らかにするため、全国市町村における循環器救急施設の調査と厚生労働省死亡調査による循環器疾患死亡率調査から、搬送距離と時間、予後を解析し、搬送時間の長さが死亡率への影響を解析し、適切な循環器救急施設の配置や搬送方法を検討した。地域により専門施設が少なく搬送時間が長く、死亡率が高い地域が存在し、対策は地域の特性を検討して対策を講じる必要があることが判明した。(3)モバイル・テレメディシン・システムを循環器救急医療の現場に導入し、救急車と受入れ病院を結ぶモデル地域を構築するため、吹田市において6台の救急車両に搭載し、国立循環器病センターとの12誘導心電図・バイタルサイン・動画電送を循環器救急症例に適用し、搬入までに確定診断を可能とし治療開始までの時間を短縮する試みを開始し、急性心筋梗塞の治療開始までの時間が約30分間短縮可能となり、今後の広域医療圏などでの応用が可能と考えられる。(4)急性心筋梗塞症の重症例(蘇生後)に対する低体温療法多施設登録(J-PULSE Hypo)を開始し、12施設281例に対して適切な設定温度、適用時間、適用疾患や心停止時の心リズムについて解析を行い、その成果を2009年米心臓協会(AHA)学会で報告した(下記)。

1. Shirai et al: Impact of Percutaneous Coronary Intervention and Mild Hypothermia Therapy for Patients With Out-of-hospital Cardiac Arrest of Acute Coronary Syndrome From Multicenter Hypothermia Registry in Japan
2. Kokubu et al: Impact of Percutaneous Cardiopulmonary Assisted Devices and Mild Hypothermia Therapy for Out-of-Hospital Cardiac Arrest in Patients From Multicenter Hypothermia Registry in Japan: J-PULSE- Hypo Registry
3. Soga et al: Relationship Between Favorable Neurological Outcomes And Time Interval From Collapse To ROSC In Patients Treated With Hypothermia: A Multicenter Study; J-PULSE-Hypo registry
4. Kagawa et al: Impact of Duration of Cooling in Mild Therapeutic Hypothermia on Comatose Survivors of Cardiac Arrest: J-PULSE-Hypo registry
5. Kashiwase et al: Comparison Between Initial Blood Examination Data and Neurological Outcome in Out-of hospital Cardiac Arrest Patients Treated With Hypothermia Therapy, From Multicenter Hypothermia Registry in Japan: J-PULSE- Hypo Registry

6. Arimoto et al: Evaluation of Appropriate Sedative Agents in Therapeutic Hypothermia for Out-of-Hospital Cardiac Arrest from Multicenter Registry in Japan: J-PULSE-Hypo
7. Kasaoka et al: Registry Impact of target core temperature on neurological outcome of cardiac arrest patients treated with therapeutic hypothermia: a multicenter registry
8. Yagi et al: Initial Experience of the Novel Mobile Telemedicine System in Real-time Transmission of Prehospital 12-lead ECG for Cardiac Emergency

## 2. 前年までの研究成果：

(1)急性心筋梗塞と脳卒中登録データから、発症時間から時間推移、特に入院までの時間や高度治療（特に再灌流療法）までの時間解析を行い両疾患において発症から入院までの時間遅延により予後が悪化することを実証した。(2)発症から基幹病院までの時間の遅れを改善するため、一般市民(n=1200)と一般内科医(n=1002)への大規模抽出によるアンケート調査を企画し実施し、問題点を抽出し、啓発パンフレット作成を計画した。(3)モバイル・テレメディシン・システムの導入に際しての実証実験データを検証した。(4)急性心筋梗塞症の難治性心室細動へのニフェカレント登録データの解析を行い、心拍再開率が有意に高値であること示した。(5)心原性心停止後の低体温療法に関して多施設共同登録試験を計画し、プロトコールと登録システムを構築した。

## 3. 研究成果の意義及び今後の発展

本研究の目的は、地域医療圏における急性心筋梗塞症と脳卒中発症時に高度医療を時間の遅延なく効果的に提供できる救急医療システムの構築である。発症から病院までの時間の遅れの解析から患者向け普及啓発ツールを作成し市民公開講座等での啓発をはかった。また、搬送距離と時間解析と予後の解析から、適切な循環器救急医療施設配置と必要な搬送手段を検討し、IT活用による治療までの短縮効果を実証し、地域の特性を活かした循環器救急医療の提言を可能とした。更に、我が国がリードする低体温療法、補助循環、緊急カテーテル治療を組み合わせた超重症例への治療結果を解析することで、治療指針について標準化を提言することが可能となった。これらの成果に基づき、急性心筋梗塞症や脳卒中に対する根拠に基づく医療の普及・定着を図るとともに、地域で必要とされる医療資源やシステムに対して質の高いエビデンスを提供することが期待される。その結果、我が国において必要とされる地域循環器救急医療のシステム構築に当たり、効果的かつ効率的な循環器救命・治療対策の確立と国際的な標準化に資することが期待される。

## 4. 倫理面への配慮

本研究は、厚生労働省の臨床研究の倫理指針および疫学研究の倫理指針に則って施行される。初期段階では観察研究として実施されることから疫学研究の倫理指針、個人情報保護法等に従い、あらかじめ研究実施計画書を作成した上で、倫理審査委員会の承認を得て実施する。個人識別情報は匿名化し、情報管理担当者が責任を持って管理し個人情報の保護を徹底する。心身への負担・侵襲・危険性は最大限軽減ないし回避する。

## 5. 発表論文集

1. Naganuma M, Toyoda K, Nonogi H, Yokota C, Koga M, Yokoyama H, Okayama A, Naritomi H, Minematsu K: Early Hospital Arrival Improves Outcome at Discharge in Ischemic but Not Hemorrhagic Stroke: A Prospective Multicenter Study. *Cerebrovasc Dis* 2009 28:33-38
2. Takahashi T, Harada M, Yokoyama H, Nonogi H: Usefulness of Mobile Telemedicine System in Real-Time Transmission of Out-of-Hospital 12-Lead ECGs and Live-Images of Patients on Moving Ambulances. *Japanese Journal of Telemedicine and Telecare* Vol.5(2):151-154, 2009

3. Takahashi T, Harada M, Yokoyama H, Nonogi H: Usefulness of Varying ST changes in transmitted 12-lead electrocardiogram from a moving ambulance with the Mobile Telemedicine System in a patient with acute myocardial infarction. Japanese Journal of Telemedicine and Telecare Vol.5(2):184-185, 2009
4. Nishiyama C, Iwami T, Kawamura T, Ando M, Kajino K, Yonemoto N, Fukuda R, Yuasa H, Yokoyama H, Nonogi H: Effectiveness of simplified chest compression-only CPR training program with or without preparatory self-learning video: A randomized controlled trial. Resuscitation 80:1164-1168. 2009
5. Naganuma M, Toyoda K, Nonogi H, Yokota C, Koga M, Yokoyama H, Okayama A, Naritomi H, Minematsu K: Early Hospital Arrival Improves Outcome at Discharge in Ischemic but Not Hemorrhagic Stroke: A Prospective Multicenter Study. Cerebrovascular Disease, 28:33-38, 2009.
6. Otsuka Y, Yokoyama H, Nonogi H. Novel mobile telemedicine system for real-time transmission of out-of-hospital ECG data for ST-elevation myocardial infarction. Catheterization and Cardiovascular Interventions 2009;74:867-872.
7. 安田聡、澤野宏隆、筈井寛、鶴飼勲、横山広行、嘉田晃子、大橋潤子、佐瀬一洋、野々木宏：電気的除細動抵抗性院外心停止例に対するⅢ群静注薬ニフェカラントの効果・安全性に関する多施設共同レジストリ研究 (J-PULSE II)。日本心電学会誌 心電図 2009 ; 29 : 44-49
8. 横山広行、大塚頼隆、野々木 宏：急性心筋梗塞症と脳卒中に対する急性期診療体制の構築に関する研究～循環器救急医療体制におけるモバイル・テレメディシンの現状～日本遠隔医療学会雑誌 第5巻 第2号 : 143-144
9. 大林俊彦、矢作直樹、石井圭亮、横田勝彦、野々木宏、安田浩：モバイルテレメディシンの課題～移動体からの携帯電話回線速度の地域格差～ 日本遠隔医療学会雑誌 第5巻 第2号 : 145-146

## 6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業学校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属機関及び現在の専門(研究実施場所)	⑤所属機関における職名
野々木宏	研究統括	京都大学大学院医学研究科、昭和59年卒、医学博士、循環器内科学	国立循環器病センター 緊急部 心臓血管内科	部長
山本 保博	高度救急医療の提供体制に関する研究	日本医科大学 昭和43年卒、医学博士 救急医学、災害医学	日本医科大学救急医学 高度救命救急センター 救急医学、災害医学	名誉教授
澤野 宏隆	急性心筋梗塞搬送システムに関する研究	滋賀医科大学大学院医学系研究科 平成14年終了 医学博士 救急医学	大阪府立千里救命救急センター 循環器救急	救急副部長
筈井 寛	急性心筋梗塞搬送システムに関する研究	大阪医科大学、平成5年卒、医学博士、循環器科	大阪府三島救命救急センター 診療第1部	副部長
豊田 一則	脳卒中救急医療への応用	九州大学医学部、昭和62年、医学博士、脳血管内科学	国立循環器病センター 脳血管内科	医長
川村 孝	循環器救急における予後指	名古屋大学、昭和55年卒、循環器内	京都大学 大学院医学研究科 社会健康医学	教授

	標に関する研究	科学	系専攻 予防医療学	
菊地 研	エビデンスに基づいた心肺蘇生法の普及、啓発について	岩手医科大学、平成4年卒、医学博士、救急医学	獨協医科大学 内科学(心・肺血管)、循環器内科学	講師
長尾 建	高度救急医療システムに関する研究	日本大学医学部、昭和49年卒	駿河台日本大学 救急医学	教授
佐瀬 一洋	循環器高度医療施設の効率的な配置に関する研究	京都大学大学院医学研究科、平成5年、医学博士、循環器内科学	順天堂大学大学院医学研究科 臨床薬理学	教授
石見 拓	循環器救急疾患に関する市民への普及啓発に関する研究	大阪大学大学院医学系研究科、平成17年卒、医学博士、生体統合医学	京都大学 大学院医学研究科 社会健康医学系専攻 予防医療学	助教
安田 聡	心臓突然死に対する対策に関する研究	東北大学、昭和62年卒、医学博士、循環器内科学	東北大学大学院医学系研究科循環器先端医療開発学	准教授
横山 広行	循環器救急システムに関する研究	日本医科大学、昭和62年卒、医学博士、循環器科	国立循環器病センター 緊急部	医長
嘉田 晃子	統計解析プロトコール立案	京都大学大学院医学研究科・平成14年卒・修士 社会健康医学	国立循環器病センター 研究所病因部 医療統計学	室員
安賀 裕二	急性心筋梗塞症の超急性期診療体制に関する研究	愛媛大学医学部、平成5年、循環器内科学	住友病院 循環器内科	医員



平成 22 年 2 月 9 日(火)

(9:30~10:22)

座長  
戸山 芳昭 / 慶應義塾大学医学部整形外科 教授

研究課題 健康日本21の中間評価、糖尿病等の「今後の生活習慣病対策の推進について(中間取りまとめ)」を踏まえた今後の生活習慣病対策のためのエビデンス構築に関する研究(H20-循環器等(生習)-一般-022)

研究者 国立保健医療科学院 研究情報センター長

(氏名) 緒方 裕光

## 1. 本年度の研究成果

今年度は、教育入院の長期効果、循環器疾患とうつ病のガイドライン、「e-ヘルスネット(栄養・食生活)」のユーザー評価、エビデンス提供システム、などについて検討を行った。これらの研究に関する主な成果は以下のとおりである。

メタボリックシンドロームと診断された患者に対し、2泊3日の教育入院を行い、教育入院後6ヶ月の時点で脂肪量や各種代謝関連因子の改善が認められたことを報告してきたが、さらに入院後約2年経過した時点での各種パラメーターの変化を解析し、教育入院後2年経過してもBMI、ウエスト周囲径、内臓および皮下脂肪量といった因子のみならず、血圧やHDL-Cについても改善傾向を維持していた。また、治療効果は通院の有無に関わらず持続していた。このことから、3日間という短期間の入院であっても、生活改善への動機づけとなり、それが長期的に治療効果をもたらすことが示された。

循環器疾患とうつ病の関連は強く、昨今国際的にも注目されている。英国NICEによる「慢性身体疾患患者へのうつ病の治療と管理のガイドライン」(2009)やアメリカ心臓協会による「循環器疾患患者へのうつ病のスクリーニング、紹介、治療のガイドライン」(2008)などが開発されている一方で、我が国での循環器疾患患者へのうつ病対策は開発途上で現存しない。本研究では、日本循環器病学会が作成した41の「循環器病の診断と治療に関するガイドライン」を調査対象とし、ガイドラインの中に、「うつ病に関する記述」があるかを検討するために、「うつ病」、「うつ状態」、「抑うつ」という用語が使用されているかを検索した。循環器疾患の大部分のガイドラインでは、うつ病に関する記述がなされておらず、その治療に関する記述は2つのガイドラインにとどまっていた。このことは、我が国における循環器疾患患者へのうつ病の対策に関するガイドラインを開発することが急務であることが示唆された。

平成20年度より開始された特定健康診査・特定保健指導にあわせて公開された「e-ヘルスネット」の栄養・食生活に関わる45種類のコンテンツについて、インターネットを介して、その内容の評価を行った。上位となったコンテンツに共通する傾向としては、比較的日常の食生活や家庭の医学レベルの健康問題を取り扱っており、尚かつ、その内容がどちらかというとやさしい書き方となっている。また、上位にランクされたコンテンツは、いずれの評価内容でも概ね上位となっていた。一方で下位にランクされた内容は、やや専門家向けの内容であって、理解するためには、それ以前に基礎的な知識の理解が必要と思われるコンテンツが目立っていた。

## 2. 前年度までの研究成果

本研究班は、健康情報の収集・評価・公表の体制について、1) 科学的根拠に基づき、

2) 十分理解できる表現で、3) アクセスしやすい環境から、国民への情報提供や保健指導がなされる体制の構築を目指している。

前年度までに、科学的根拠に基づく健康情報の集積（収集・評価・公表など一連の過程を含む）が持続的に行われ、誰でも利用できる、健康と安全のための百科事典ともいえるべきサイトの構築のための一端として情報収集システムの開発を行った。また、健康情報を含む情報を批判的に吟味できるような英国における事例（DISCERN, QUICK）を参考としながら、利用者の健康情報リテラシーつまり一般に流布されている情報の吟味能力の向上、情報の非対称性の是正を目指すための方法を確立させるための基礎的データ（患者等を対象）を収集した。

また、特定保健指導・健康診査の開始に伴い、多量の健診データの発生および容易な解析手法や健診情報、保健指導情報の標準化、必要なデータ提示法や解析法の範囲等についても検討を開始し、好事例の把握だけでなく、実施上の諸課題の把握など、制度の効果的・効率的な運用に寄与する情報収集にも一層力を入れた。特に、主として2つの新たな課題の柱を分担として追加した。すなわち、1) ITを用いた保健指導のあり方について事例を通じて検討すること、2) 地域での栄養指導・教育の実践と評価について事例を通じて検討すること、である。その結果、情報ニーズの現状を把握するとともに健康行動変容に影響を与える要因などを明らかにした。

### 3. 研究成果の意義及び今後の発展

健康日本 21 の中間評価が行われ、一定の進捗はあるものの、指標の設定や国民を巻き込んだ運動の必要性など、新たな課題も明らかとなった。また今年度から健やか生活習慣国民運動も始まり、広く国民の参加による健康づくり運動の在り方が模索されている。さらに平成 20 年度からの特定健診・保健指導においては、いわゆる予備軍などに対する、情報提供や環境整備の重要性がささやかれ始めている。

国民の生活習慣病予防をめぐる環境は大きく変化し、その中でも健康情報の収集・評価・公表の体制について官民各種団体で模索が始まったところであり、本研究班による事例検討を通じて、特定保健指導によるハイリスクアプローチのみならず従来のポピュレーションアプローチを効果的に組み合わせることや、新しい技術を活用することなどによって、広く健康増進施策の効果が向上することに寄与することが期待される。

### 4. 倫理面への配慮

実態調査の実施等、個人を対象とした調査を実施する場合については、基本的に国立保健医療科学院あるいは分担研究者の所属機関に事務局を設置し、また個人情報の取扱いについては一元化しかつ一定の管理下におくこととし、各施設の倫理審査委員会に諮るものとする。ほか、自治体等団体への調査についても、問い合わせ、連絡用途以外の個人情報は要求しないなど配慮する。また、調査そのものを業者に委託するなど、個人特定情報そのものが不要である形で調査が実施出来る場合には、極力個人情報を扱わないですむ体制で実施する。

5. 発表論文集 ※発表論文多数のため2009年分1編のみ掲載

伊藤弘人: 身体疾患に伴ううつ病. 医療の広場 49 (10): 4-8, 2009. ※ほか1編

由田克士、中川芽衣子、杉森裕子、三浦克之、櫻井 勝、紙 貴子、荒井裕介、野末みほ、富松理恵子、中川秀昭、石田裕美、管理栄養士が中心となって職域において実施したメタボリックシンドローム改善のための負荷の小さな減量プログラムの効果について、日本栄養士会雑誌 2009. 52(9), 17-26. ※ほか2編

緒方裕光 リスク解析における不確実性. 日本リスク研究学会誌 2009;19:3-9. ※ほか1編

## 6. 研究組織情報

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業学校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属機関及び現在の専門(研究実施場所)	⑤所属機関における職名
緒方 裕光	(総括)	東京大学大学院医学系研究科・昭和57年卒・保健学博士・疫学, 生物統計学	国立保健医療科学院研究情報センター	センター長
安藤 雄一	(歯科領域における健康情報)	新潟大学歯学部、昭和58年卒、歯学博士、予防歯科学	国立保健医療科学院口腔保健部	室長
谷畑 健生	(たばこ領域)	鳥取大学大学院・平成8年・医学博士・寄生虫学	国立保健医療科学院疫学部	主任研究官
成木 弘子	(保健指導領域)	聖路加看護大学大学院看護学研究科・平成6年・博士(看護学)	国立保健医療科学院公衆衛生看護部	部長
伊藤 弘人	(精神保健領域)	東京大学大学院医学系研究科・平成3年・保健学博士・精神衛生学	国立精神・神経センター精神保健研究所社会精神保健部・精神保健政策・管理学	部長
宮地 元彦	(運動領域)	鹿屋体育大学大学院・平成2年・博士(体育科学)・運動生理学	独立行政法人国立健康・栄養研究所 運動生理学	プロジェクトリーダー
由田 克士	(栄養領域)	東京農業大学農学部栄養学 科昭和62年卒 博士(医学)博士(栄養学)	独立行政法人 国立健康・栄養研究所 栄養疫学プログラム 公衆栄養学	プロジェクトリーダー
竹中 晃二	(行動変容)	ボストン大学大学院博士課程・	早稲田大学人間科学学術院 応	教授

奥 真也	(システム・データ分析)	平成2年・Ed.D 応用健康科学、健康心理学 東京大学医学部・昭和63年卒・医学博士・医療情報学	用健康科学 東京大学大学院医学系研究科・検診情報学	寄与講座教員 (客員准教授)
宮崎 滋	(臨床医学領域、メタボリックシンドローム)	東京医科歯科大学医学部、昭和46年卒、医学博士、内科 (糖尿病、肥満症)	東京通信病院内科	部長
藤井 仁	(e-learningによる保健指導と従来型保健指導の費用対効果比較)	立命館大学大学院経済学研究科博士後期課程・1999年・経済学修士・経済統計、経済評価	国立保健医療科学院人材育成部	主任研究官
佐藤加代子	(地域栄養活動事例)	国立公衆衛生院専攻課程(公衆衛生、栄養)1973年修了、小児栄養、公衆栄養学	駒沢女子大学人間健康学部	教授
田中 久子	(栄養指導・教育事例)	国立公衆衛生院専門課程(地域保健・疫学)平成6年修了、公衆栄養学	女子栄養大学公衆栄養学	教授
八幡裕一郎	(感染症情報・健康危機情報)	長崎大学大学院医学研究科・平成14年・医学博士・公衆衛生学・疫学	国立感染症研究所感染症情報センター	主任研究官
橘 とも子	(施策評価指標)	昭和大学医学部・昭和62年卒・医学博士、公衆衛生学・内科学	国立保健医療科学院情報デザイン室	室長

研究課題 行動変容理論に基づく効率的かつ効果的な特定保健指導手法の疫学的エビデンスとITを  
援用した開発

課題番号 H20-循環器等(生習)-一般-010

主任研究者 国立国際医療センター戸山病院糖尿病・代謝症候群診療部 糖尿病科医長  
梶尾 裕

## 1. 本年度の研究成果

本年度(2年次)は、前年度の成果をもとに実際の保健指導に則して行動療法にもとづいた支援プログラムの初期モデルを開発した。本年度中に、試行によってこの支援ツールの改善点を明らかにし、最終年度におけるプログラムや機能の改善、強化及び実際の現場での運用による検討に供する予定である。

支援プログラムは、各分担研究者の専門性を生かし、従来の保健指導の流れに則して効率的に指導できるパソコンを活用した支援ツールとしてDVDの形で開発した。今年度は個々の指導に対応するPC単体使用のためのツール作成をおこなった。必要な機能として、1)対象者の生活習慣病に対する意識を明らかにする(行動変容ステージの確認)、2)現時点での生活習慣病発症のリスクを評価する(リスク演算評価表示)、3)対象者の食生活、運動習慣、生活様式のパターン、問題点を明らかにする、4)生活習慣病予防についての行動目標の設定を支援する、5)選択した行動について経過を記録する(記録及び対象者への動機づけを支援する)、6)一定期間経過後の設定目標と行動結果の比較評価を支援することを想定し、プログラムを作成した。

さらに、機能として、実施機関単位での指導や運営を支援できるモデルにし、効率的、効果的に保健指導を支援させるため、検診データの自動取込、行動目標からのカロリー自動計算機能、カロリーデータベース管理機能、さらにバーコードを用いたアセスメントシートからの読取機能を付加させる必要があり、本ツールの効率性や効果の検証のため、新宿区各保健センターおよび複数の社会保険病院で数十人から百人規模で半年間の臨床研究を予定しており、これらは最終年度の課題とした。

本年度は、開発した支援ツールについて、新宿区保健所、千葉県福祉ふれあいプラザ(柏市)の協力を得て、試行による評価を進行中である。

また、本年度中にプログラムの評価基準を検討し、他のプログラムの評価に応用するとともに、3年次の評価に用いる予定である。

## 2. 前年度までの研究成果

前年度(初年次)は「特定健診・保健指導」の開始が大幅にずれ込み、先行する「保健指導事業」を対象に指導手法や医療経済の点から評価を行い、効率的・効果的なツール開発のためにアンケートも用いて必要事項を検討した。

進行中の既存の「保健指導事業」の検討として、生活習慣改善指導の費用対効果に関して既報の系統的レビューによって評価を行ったが、重要な変数に関してエビデンスが不十分であるため仮説の設定が異なり、報告によって結果に大きな違いが見られ、保健指導事業を評価する共通の評価基準を作成し、それに基づく評価とともに「科学(理論)」に裏付けられたより「実践」的な支援プログラムの開発の必要性を確認した。

さらに、行動療法理論を考慮した効果的で効率的な指導のため現場の保健師などが利用可能なITを用いた補助ツールの作成のため基礎的検討を行った。すなわち、指導の標準化手法の検討のため、糖尿

病患者指導をモデルとして指導の類型化に関するアンケートを行うとともに、食事指導に関わる問題点の抽出と指導手法および運動指導の進め方について検討し、さらに、行動変容理論から見た IT の保健指導の在り方について検討を加えた。

指導の類型化に関しては、糖尿病学会教育研修認定施設の医師および糖尿病療養指導士を対象にアンケートを実施し、対象者の類型化の重要性を認めたものの標準化されていない実情が明らかになった。食事指導に関わる問題点の抽出と指導手法に関しては、先行研究などから保健指導での問題点を抽出し、問題点の改善への指導へと連動した支援ツールを 10 項目の食行動質問票として開発した。運動指導の進め方に関しては、国際標準化身体活動質問票 (IPAQ) の保健指導への適応に関して検討した。さらに、行動変容理論から見た IT の保健指導に必要な事項について既存の文献等を参考に検討を加えた。

評価方法もふくめ、新規にプログラムを作成する上で、既存の先行研究例を検討することは有用であり、生活習慣改善指導法の費用対効果の評価について従来と同様の評価の枠組みの利用が可能であることが明らかになった。行動療法理論や IT 等の利用を考慮した効果的で効率的な指導方法を開発するための、標準的手法を目指した類型化および食事や運動に関する具体的な目標設定やモニター法の基盤を確立し、行動変容理論から見た IT の保健指導の必要事項について確立した。

### 3. 研究成果の意義及び今後の発展

研究成果の意義として、厚生労働行政の大きな課題であるメタボリックシンドローム対策に対して 1) 従来の介入プログラムと違う少ない人員と予算のもとに、費用に対しより効果の高い「保健指導」を実現するためのエビデンスを提供すること、2) 行動変容理論をもとに、対象者の選定方法として現行の階層化よりも効率的な階層化の手段を提示できうること、さらに、3) 単なる技術的な指導手法の検討にとどまらず、その効果を経済や疫学の面からも考察することによって、行政が制度設計を行う上でよりきめ細かく有用な情報を提供できることが挙げられる。

また、今後の発展として 1) 保険者や市町村等の「保健指導」の実施団体に対して、アウトカム評価を可能とする有益な情報を提供し、2) 保健指導を直接担う保健師や管理栄養士等の医療関係者に対しても指導手法の具体的で明確な目標を提示し資質の向上に寄与し、3) 産業界に対しては「保健指導」の進むべき具体的な方向性を示し、3) 国民に対して保健指導についての理解を深め、総合的な生活習慣病対策の促進に寄与すると考える。

### 4. 倫理面への配慮

本研究では、担当者の付属する倫理委員会で承認の下に対象者に十分に説明の上研究を遂行する。この場合、疫学研究に関する倫理指針や臨床研究に関する倫理指針及び所属機関での倫理規約を遵守するとともに、所定の手続きを行う。研究協力機関と常に密接な連絡及び協議を行い、研究中也常に倫理的な側面についてもモニターし、研究にフィードバックしていく。対象者情報の機密については厳重に安全に管理するようなシステム構築を目指す。プログラム試行や調査の対象者に対して、実施前に本人に説明文書とともに詳細に口頭で十分に説明をして同意を得る。研究によって、調査や試行に要する時間的・心理的拘束が予測されるが、内容を整理して負担軽減に努める。

5. 発表論文集

- 1) 熊野宏昭：生活習慣病対策 保健指導のための認知行動療法セミナー 基礎編 生活習慣病対策への認知行動療法の導入：臨床スポーツ医学 25, 1319-1324, 2008.
- 2) 本田佳子：【予防医学と栄養管理】特定保健指導における栄養評価：栄養-評価と治療 25, 136-139, 2008.
- 3) 岡崎研太郎「肥満症の食事療法—心理と動機づけ—」内分泌・糖尿病科, 26 : 432-437, 2008.

6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業学校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属機関及び現在の専門(研究実施場所)	⑤所属研究機関における職名
梶尾 裕	研究全体の総括効率および効果の評価方法に関する研究	東京大学・昭60 医学博士 代謝内分泌学	国立国際医療センター 糖尿病・代謝症候群診療部 代謝内分泌学	医長
野田光彦	疫学的エビデンスの立場からの研究	東京大学・昭59 医学博士・工学修士 代謝内分泌学	国立国際医療センター 糖尿病・代謝症候群診療部 代謝内分泌学	部長
新保卓郎	医療経済の立場からの研究	慶應大学・昭54 医学博士 一般内科、臨床疫学	国立国際医療センター 研究所 医療情報解析研究部 臨床疫学	部長
熊野宏昭	心理・認知行動療法の立場からの研究	東京大学・昭60 医学博士 心療内科学、臨床心理学	早稲田大学大学院人間科学研究科 心身医学・行動医学・臨床心理学	教授
森田明美	疫学・公衆衛生学をふまえた保健指導の立場からの研究	京都大学大学院・平6 医学博士 衛生学	国立健康・栄養研究所 疫学・公衆衛生学	プログラムリーダー
本田佳子	栄養指導の立場からの研究	東北大学大学院・平19 医学博士 障害科学	女子栄養大学栄養学部 臨床栄養学、栄養教育、糖尿病、脂質代謝異常	教授
岡崎研太郎	指導作成の立場からの研究	京都大学・平5 医学士	京都医療センター予防医学研究室 糖尿病学、行動医学	研究員
泉和生	IT利用の立場から	東京大学大学院・平17 医学博士 内科学	財団法人国際協力医学研究振興財団 ITを利用した大規模臨床研究の開発	戦略研究プロジェクト推進室長

# MEMO

A series of horizontal dotted lines for writing.

研究課題 健康づくりのための運動基準・エクササイズガイド改定に関する研究

課題番号 H19-循環器(生習)一般-001

主任研究者 独立行政法人 国立健康・栄養研究所 健康増進プログラムリーダー

田畑 泉

## 1. 本年度の研究成果

一般成人(20歳から69歳)を対象に生活習慣病の発症と関係の深い体力であり持久力の指標である最大酸素摂取量を男性623名、女性610名の計1233名を測定した(平成21年11月末現在)。本研究の申請時の目標数は男女で1200名であり、数的には目標を達成した。その値は、健康づくりのための運動基準2006~身体活動・運動・体力~(厚生労働省健康局)で定められた生活習慣病発症予防に必要な最大酸素摂取量の規準値と比較して、20歳代から30歳代ではほぼ同様な値、それ以降はやや低い値となった。このことより、生活習慣病発症予防に必要な最大酸素摂取量は日本人の平均値程度であることが明らかとなった。また厚生労働省が以前に行った最高酸素摂取量(運動強度と酸素摂取量のレベリングオフを確認しない当該強度漸増法による酸素摂取量の最高値)(太田ら(平成5年度)男性372名女性337計707名)に比べて有意に高い値となった。これは、この15年間において国民の最大酸素摂取量が増加したのではなく、正確な測定法により正確な値が得られたと考えられる。

最大酸素摂取量のように最大努力を用いず安全に測定できる換気閾値(Ventilatory Threshold)を男性547名、女性524名、計1071名測定した。この値は、厚生労働省が以前に行った換気閾値(太田ら(平成5年度)男性372名女性337計707名)に比べて有意に低い値となった。太田らの報告の換気閾値測定の被験者と最高酸素摂取量測定の被験者は同一であるが、我々の研究の最大酸素摂取量の測定の被験者は、換気閾値の測定の被験者が異なる。従って、先行研究の結果と本研究の換気閾値の結果の差は、被験者の差や年代の差ではなく、測定法の差によるものであると考えられる。先行研究における強度漸増法の強度の増加速度がやや高いことが、その理由となることが推測される。

アメリカスポーツ医学会のPosition Standでは最大酸素摂取量や筋力に加えて柔軟性について望ましい値を定めている。本法では従来柔軟性についての研究、特に生活習慣病の発症という観点からの研究はない。本研究では、20才から83才の男女526名の測定結果より、従来、動脈硬化度に影響があるとの報告がある最大酸素摂取量を調整しても、座位体前屈(cm)と動脈硬化度に関係があることが明らかにした(Yamamotoら2009)。この結果は、FASEBのウェブサイトでも紹介された。

用いる重さが軽いことにより中高年者が行っても安全な持続的筋緊張トレーニング(いわゆるスロトレ)は、従来、実施されている高い強度のレジスタンストレーニングに比べ

て、筋力の増強効果が同等であることを明らかとした (Tanimoto ら 2009)。

生活習慣病発症予防に必要な筋力・筋量を明らかにした (Miyatake ら 2009)。

最近、注目を浴びているゲーム機ソフトを用いた運動の強度 (メッツ値) をメタボリックチャンパーを持ちいて測定した (Miyachi ら 2010)。この結果はアメリカ心臓病学会 (2009) でプレスカンファレンスを行ったほど注目を浴びた。

「新しいエクササイズガイドの策定に関する研究会」を平成 21 年 5 月 23 日 (土) に独立行政法人 国立健康・栄養研究所で実施した。本研究会は、①エクササイズガイド 2006 発表後の身体活動量の増加及び体力の向上による糖尿病等の生活習慣病の発症予防に関するエビデンスのまとめ、②エクササイズガイド 2006 では対象としていない 20 才未満の国民の身体活動のあり方についての発表 (文部科学省)、③70 歳以上に望ましい身体活動量や体力に関しての論議を高齢者の QOL 及び介護予防の研究者による発表、④エクササイズガイド 2006 にはない病者の運動についての発表、⑤エクササイズガイドの普及定着に関する研究の発表を行った。これらの発表はエクササイズガイドの改定に資するものであり、今後の健康づくりのための運動基準及び健康づくりのための運動指針に関する厚生労働省の検討会の最初の議論のたたき台となると期待される。

## 2. 前年度までの研究成果

一般成人 (20歳から69歳) を対象に生活習慣病の発症と関係の深い体力であり持久力の指標である最大酸素摂取量の測定結果より、運動基準2006 (厚生労働省健康局 (平成18年)) で示された生活習慣病予防に必要な最大酸素摂取量の基準値を満たしている割合は男性で20歳代61%,30歳代57%と高いが、40歳代では33%となり中年期において生活習慣病予防に必要な体力を保持していないという結果が得られた。また女性ではすでに30歳において基準値を満たしているのは4割を下回っていた。これらのことにより、生活習慣病予防という観点から、中年期における体力向上の必要性が示された。

男性では20歳代では最大酸素摂取量の基準値を満たしている者と満たしていない者に腹囲 (臍位) に差はなかったが、30歳では最大酸素摂取量の基準値を満たしていない者の腹囲 (85.5cm) は満たしている者 (80.1cm) より有意に高かった。その他の40歳以上でも同じであった。全年代において、最大酸素摂取量が基準値より高いものの腹囲は殆ど86cm以下であった。この点から腹囲85cmは、生活習慣病予防に必要な体力という観点から妥当な値であると考えられる。一方、女性でも最大酸素摂取量が基準値よりも高い腹囲は、低いもの腹囲よりも短いという結果であったが、男性のように90cmで差は見られなかった。

運動基準2006で提案された簡易な持久力の推定法である3分間歩行距離にBMI,性,年齢に加えて、1日の歩数を変数に入れて最大酸素摂取量を推定したところ、 $r=0.81$ でほぼ6割以上を説明できることが明らかとなり、論文に発表した。

健康づくりのための運動基準2006では対象としなかった20才未満及び70才以上の望ましい身体活動量・体力の基準値を定めるために、身体活動量,運動量,体力と生活習慣病 (糖尿病,肥満症,心疾患,脳血管疾患,がん) の発症との関係を20才未満及び大日70歳以上について、システマティックレビューを行った。

体力について、70歳代の総死亡,循環器死亡の予防に必要な最大酸素摂取量の基準値 (男

性：29ml/min/kg、女性：27ml/min/kg)が明らかとなった。また、総死亡をアウトカムとしての握力の基準値(男性：32kg重、女性：18kg重)が示された。

### 3. 研究成果の意義及び今後の発展

本研究により①健康(生活習慣病発症予防)に関係の深い体力である最大酸素摂取量と筋力の日本人の分布が明らかになる。さらに②それらを一般人対象に簡易に測定する方法の妥当性が明らかになる。また、③ガンの発症予防に有効な身体活動量、運動量が明らかになる。また④高齢者や子どもに必要な身体活動量、運動量、体力が明らかになる。

これらの研究成果は平成23年度に予定されている健康づくりのための運動基準-身体活動・運動・体力-と健康づくりのための運動指針(エクササイズガイド)(厚生労働省健康局)の改定に必須なエビデンスとして活用されることが期待される。

さらに、それらのエビデンスにより改定された運動基準とエクササイズガイドは国民が、生活習慣病予防のための身体活動、運動を行うためのツールとなり、それが十分に活用されることにより、将来の生活習慣病の発症予防さらに国民医療費の削減に効果が期待される。

### 4. 倫理面への配慮

フィールド研究を行う場合には、研究者と担当者との間で、調査の実施、データの取り扱い、被対象者に対する結果返し等に関して十分な協議を行うとともに、疫学研究に関する倫理指針(平成14年文部科学省・厚生労働省告示第2号)に則り、研究機関における倫理委員会の承認を得る。また、個々の対象者への事前の説明を十分に行い、同意を得るとともに、得られたデータが対象者個人の健康管理に役立てることが出来るように事後の結果説明あるいは保健指導を行う。また、既存のデータの使用も含めて、個人情報の保護等について、最大限の倫理的な配慮を払うこととする。

### 5. 本研究に関連した発表論文等

“\*発表論文多数のため2009年にみ記載”

Cao ZB et al. Good maintenance of physical benefits in a 12-month exercise and nutritional intervention by voluntary, home-based exercise: A 6-month follow-up of a randomized controlled trial. *Journal of Bone and Mineral Metabolism* 27:182-1889, 2009

Tanimoto M et al. Low-intensity resistance training with slow movement and tonic force generation (LST) increases basal limb blood flow. *Clinical Physiology and Functional Imaging* 29(2):128-135, 2009.

Sanada K et al. Muscle mass and bone mineral indices: does the normalized bone mineral content differ with age? *Eur J Clin Nutri* 63(4):465-472, 2009

Miyatake N et al. Leg strength per body weight is associated with ventilatory threshold in Japanese women. *Anti-Aging Medicine* 6(2):5-9, 2009.

Miyatake N et al. Reference data of multi frequency bioelectric impedance method in Japanese. *Anti-Aging Medicine* published on line June 9, 2009.

青山友子ら. 中高年における心肺体力とメタボリックシンドローム危険因子との関係

健康づくりのための運動基準 2006 を用いた検討. 体力科学 58(3):341-352, 2009.

Miyatake N et al. Evaluation of muscle strength and its relation to exercise habits in Japanese. Acta Medica Okayama 63(3):151-155, 2009.

Sanada K, et al. Differences in body composition and risk of lifestyle-related diseases between young and older male rowers and sedentary controls. Journal of Sports Sciences: 27(10): 1027-1034, 2009

曹振波ら. 3分間歩行テストによる最大酸素摂取量推定式の開発に関する研究. 体力科学 58 (10) :527-536, 2009.

Yamamoto K et al. Poor trunk flexibility is associated with arterial stiffening. Am J Physiol Heart Cir Physiol 297:H314-H318, 2009.

Gando Y et al, Age and cardiorespiratory fitness are associated with arterial stiffening and left ventricular remodeling. Journal of Human Hypertension (in press)

Cao ZB et al. Predicting VO<sub>2max</sub> with an objectively measured physical activity in Japanese women. Med Sci Sports Exerc 2010 (in press)

#### 6.研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業学校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属機関及び現在の専門(研究実施場所)	⑤所属機関における職名
田畑 泉	最大酸素摂取量の基準値作成, 運動指針の普及啓発, システムティックレビューの実施	東大・院・博士・1986・博士(教育学) 体育学	(独) 国立健康・栄養研究所・健康科学	プログラムリーダー
樋口 満	最大酸素摂取量の基準値作成	東大・院・博士・1977・体育学博士・体育学	早稲田大学スポーツ科学学術院・運動生理・生化学	教授
津下一代	最大酸素摂取量の基準値作成	名大・医・1983・医学博士・内科学	あいち健康の森 健康科学総合センター・内科学, スポーツ医学	副センター長
竹中晃二	行動変容及び運動指針の普及啓発に関する研究	ボストン大・院・博士・1990・Dr.Ed.身体動作学	早稲田大学人間科学学術院・健康心理学	教授
福永哲夫	筋力, 筋量の基準値作成	東大・院・1971・教育学博士・体育学	早稲田大学スポーツ科学学術院・バイオメカニクス	教授
宮武伸行	最大酸素摂取量の基準値作成	岡山大・院・1999・博士(医学)・公衆衛生学	岡山県南部健康づくりセンター・公衆衛生学	係長
呉泰雄	最大酸素摂取量の基準値作成	早稲田大学・院・2003・博士(人間科学)・スポーツ 栄養学	松本大学人間健康学部	准教授

研究課題 行動変容を促す情報提供ツールの開発とメタボリックシンドローム予防効果に関する研究

課題番号 H20-循環器等(生習)一般-010

主任研究者 奈良女子大学 生活環境学部 特任講師  
上田 由喜子

## 1. 本年度の研究成果

本研究の目的は、特定保健指導の対象者が生活習慣改善の動機付けとなる IT システムを構築し、IT システムを活用した継続的支援プログラムはメタボリックシンドロームの予防に有効か、特定保健指導において一般的に行われている支援プログラムと比較し検証する。研究2年目(最終年度)として、20年度に構築した IT システムの活用マニュアルを作成、情報提供の評価方法の検討、IT を活用した継続的支援によるメタボリックシンドローム予防効果について検討した。

### 1) IT システム活用マニュアルの作成

#### ① 活用方法について

#### ②【チームメタボン】で何ができる？

- ・毎日の「歩数」「体重」「一言コメント」「行動目標の達成」を登録し、自分の頑張りを確認できる。
- ・毎日歩いた距離を地図上に示し、バーチャル旅行を楽しむ。
- ・指導者とメール感覚でやり取りをし、健康に関する相談や指導を受けることができる。
- ・運動や栄養についての講座を見て学ぶことができる。
- ・運動や栄養についての記事(コラム)を読むことができる。
- ・友達やライバルを設定して、一緒に頑張ったり、励ましあいながら挑戦できる。
- ・一部の機能は携帯電話を用いてアクセスできる。
- ・毎日、励ましのメッセージが携帯等にメールで届く。

#### ③「チームメタボン」パソコン活用編

#### ④チームメタボン 携帯版マニュアル

### 2) 情報提供の評価方法

イノベーション普及理論に基づくニューズレターの配信により、食物選択スキルは向上するか、その評価指標となる質問票を開発した。

質問票は、FCQ(Food Choice Questionnaire)の因子構造を基に、食物選択スキルとして概念化し、因子分析により次の5因子27項目とした。

因子①「食物選択と社会の繋がりへの理解(6項目、寄与率 11.62 ;  $\alpha=0.83$ )

因子② 栄養バランスへの意識(7項目、寄与率 10.35 ;  $\alpha=0.82$ )

因子③ 健康に対する自己効力感(4項目、寄与率 7.23 ;  $\alpha=0.67$ )

因子④ 食生活変化の受容態度（5項目、寄与率 6.75； $\alpha=0.81$ ）

因子⑤ 食物選択動機の合理性（5項目、寄与率 5.53； $\alpha=0.63$ ）

信頼性と妥当性については検証し、食行動の改善の改善につながる因果関係について分析中である。

次に、対象者が健康に関する知識を理解し解釈した上で、望ましい態度の形成、健康的な食行動への動機づけがなされる。そこで、運動や栄養についての講座（動画）やコラムの効果、食行動を、「食べる力(eating competence)」という The Satter Eating Competence Model で定義された概念である ecSatter 調査票(ecSI)を用いて評価することとした。しかし、日本の成人による信頼性と妥当性については検証されておらず、今回、就労している40歳以上の男性を対象に検証している。4つの側面の16項目から構成されていたが、因子分析により次の3因子16項目とした。

因子①「食態度」（5項目、寄与率 20.31； $\alpha=0.88$ ）

因子②「食物の受容」（6項目、寄与率 14.38； $\alpha=0.82$ ）

因子③「食事の計画性」（5項目、寄与率 14.02； $\alpha=0.71$ ）

### 3) ITを活用したプログラムによる継続的支援と非継続的な支援との比較

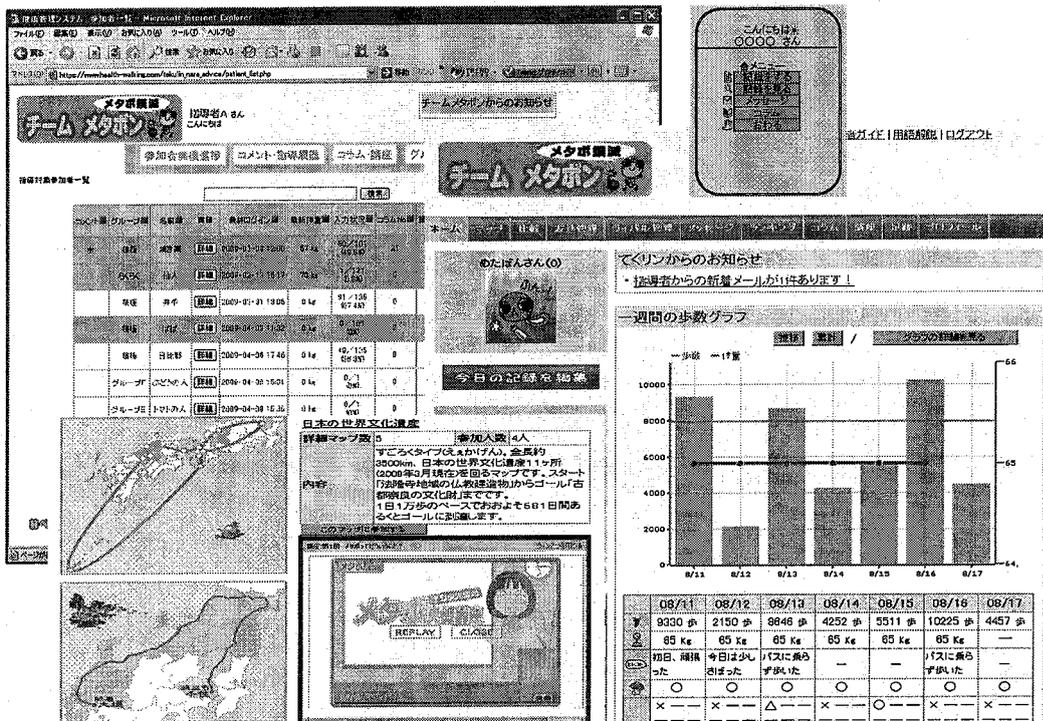
本研究への同意が得られた特定保健指導の対象者（BMI23以上でリスクのある者を含む）、企業別に介入群（IT継続支援）23名と対照群（非継続的な支援）17名に非ランダムに割り付けた。集団指導(面接)後、6ヶ月間で6%の減量（ただしBMI25未満では3%）を目標に非ランダム化比較試験を行った。

介入群・対照群ともに、初回面談（測定、栄養指導、運動指導、）を行い、目標を設定した。介入群への支援内容としてコラム（24回）、メタボ克服講座（12回）、ニューズレター（6回）、身体活動マニュアルを配信・提供した。対象者は、体重・歩数・目標についてセルフモニタリングを毎日行った。仮想ウォーキング機能（地図の選択、友達と一緒に競争など）に社会的サポートの技法を取り入れ継続させる工夫をした。さらに、定期的なメールによる継続支援を行った。メールは「目標を決める」「記録をつける」「よい変化はほめて励ます」という自己管理のスキルを高めることをねらいとした。対照群は、面接と特定保健指導で一般的に行われている定期的な支援のみであった。

介入から3ヶ月を終えた時点での介入群のセルフモニタリング結果は、体重がベースラインで70.0(±6.0)kgから3ヶ月後68.1(±6.2)kgと有意に減少した。BMIも同様に24.1(±1.8)から23.4(±1.6)と有意に減少し、3ヶ月間でほぼ3%の減量となった。歩数については、職場での活動量が多く、11353.1(±3898.1)歩から3ヶ月後は11667.9(±3954.5)歩と有意な差は認められなかった。目標の達成率は、50%以上達成できた者と50%未満の者がほぼ同数であった。

## 2. 前年度までの研究成果

前年度は、行動変容を促すことを目的に、行動療法の理論や方法を組み込んだITシステムを構築した。



### 3. 研究成果の意義及び今後の発展

特定保健指導プログラムはまだ確立されていない。行動変容を促すには、初回の面接で学習者の「準備性」を見極め、それに応じた指導や目標を決めることが必要であり、目標の設定方法の提案、望ましい行動に注目した励ましなど、対象者に自己管理のスキルを高めさせる必要がある。しかし、実際に全てを対面で行うことは難しい。

そこで、集団面接後にITによる継続支援を組み合わせた特定保健指導プログラムの有効性を示すことは、迅速かつ安価な均一の指導が可能となり、短期間の通信であることから指導者および参加者にとっても利便性が高いものとなる。

今回、対象人数の見通しが悪く、内的妥当性および外的妥当性に影響を与えることとなった。今後、いくつかの受託会社や健保組合に依頼し、プログラムの標準化を図り活用を進めていく必要がある。今回、栄養アセスメントは食事調査等で行うが、時間がかかり過ぎるということで採用されず、食行動の評価のみとなっている。特定保健指導で活用できる食事評価ツールを開発し、本システムに組み込まなければならない。

### 4. 倫理面への配慮

本研究のプロトコルは「疫学研究に関する倫理指針」（文部科学省・厚生労働省平成20年12月1日改正）に則り、奈良女子大学倫理審査委員会の承認を得た。対象者には、研究内容を口頭で説明し、同意した場合のみ被験者として登録し、HPにアクセスするためのIDとパスワードを配布する。不参加の場合でも、また途中で中止しても、いかなる不利益も被ることはない。本研究により得られた個人情報（資料）は、目的以外には使用しないこと、連結可能匿名化とし研究終了後は速やかに廃棄するものとする。

5. 発表論文集

学会発表のみ

- 1) 岡本尚子、小林知未、田路千尋、篠原秀子、上田由喜子、福井 充、伊達ちぐさ  
IT を活用した効果的な減量行動目標の設定—新しい食事調査法とバランスガイドによるアプローチ 第 55 回日本栄養改善学会学術総会、2008 年 9 月
- 2) 上田由喜子、新野弘美、小林知未、岡本尚子、福井 充、伊達ちぐさ  
IT を活用した効果的な行動目標の設定—エクササイズと TTM の観点から  
第 55 回日本栄養改善学会学術総会、2008 年 9 月
- 3) 岡本尚子、小林知未、田路千尋、篠原秀子、上田由喜子、福井 充、伊達ちぐさ  
IT を活用した減量行動目標の実践—バランスガイドによるアセスメント  
第 67 回日本公衆衛生学会総会 2008 年 10 月
- 4) 上田由喜子、新野弘美、小林知未、岡本尚子、福井 充、伊達ちぐさ  
IT を活用した減量行動目標の実践—準備性からのアプローチ—  
第 67 回日本公衆衛生学会総会 2008 年 10 月
- 5) 上田由喜子、清原昭子、情報提供による行動変容の測定—予防的イノベーションの採用—  
第 56 回日本栄養改善学会学術総会、2009 年 9 月
- 6) 上田由喜子、福井 充、岡本尚子、兼田淳子、同道正行、伊達ちぐさ  
行動変容を促す通信教育システムの開発。  
第 68 回日本公衆衛生学会総会日本公衆衛生学会 2009 年 10 月
- 7) 岡本尚子、上田由喜子、小林知未、田路千尋、上村美春、福井 充、伊達ちぐさ  
男性勤務者のための IT を活用した減量プログラムの効果：無作為化比較試験  
第 68 回日本公衆衛生学会総会 2009 年 10 月

6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業校・卒業年次・学位および専攻科目	④所属研究機関及び現在の専門	⑤所属機関における職名
上田由喜子	研究総括プログラム開発	大阪教育大学教育学部・平成 8 年・健康科学	奈良女子大学生活環境学部栄養教育論	特任講師
伊達ちぐさ	栄養評価	大阪市立大学医学部・昭和 46 年・医学博士・食物栄養学	奈良女子大学生活環境学部公衆栄養学	教授
福井 充	システムの構築	大阪市立大学医学部・昭和 58 年・医学博士・数学専攻	大阪市立大学医学部推計学	講師
爲川 雄二	ICT を利用した教育資料（教材）制作	東京学芸大学教育学部・平成 8 年・教育学修士・教育学	東北大学大学院教育情報学研究所 ICT 教育	助教
岡本 尚子	食事調査	大阪市立大学生活科学部・平成 18 年・学術修士・長寿社会糖質栄養学	奈良女子大学生活環境学部公衆栄養学	特任助教



平成 22 年 2 月 9 日(火)

(10:27~11:06)

座長  
深谷 卓／二木・深谷耳鼻咽喉科 院長

研究課題 大規模コホート共同研究による生活習慣病発症予防データベース構築とその高度利用に関する研究  
 課題番号 H20-循環器等(生習)一般-013  
 研究代表者 (所属機関・部署・職名) 滋賀医科大学・生活習慣病予防センター・特任教授  
 (氏名) 上島 弘嗣

### 1. 本年度の研究成果

本年度の本班の研究成果は、1.生活習慣病発症予防データベースの解析、2.現存コホートの追跡研究の実施、3.データベース高度利用を目的とした共同研究の3つに分かれる。以下にそれぞれについて本年度の研究成果を概説する。

#### 1. 生活習慣病発症予防データベースの解析

前年度の9万人を誇るEPOCH-JAPAN循環器死亡データベース構築をうけ、本年度は同データベースの本格的な解析を開始した。本データベース構築の目的はわが国の公衆衛生施策推進に生かせる基本資料の提供にあり、その端緒として血圧と循環器疾患死亡に焦点をしばり解析を実施した。また循環器疾患危険因子の集積にともなう循環器疾患死亡との関連についても解析を進めた。

血圧と循環器疾患死亡との関連では、上記の10コホートの個人レベルで統合されたデータ(Pooled data)を用いた。解析対象者は循環器疾患既往のない40歳以上90歳未満の74,835人、平均追跡期間約10年であり、Cox比例ハザードモデルにより年齢、BMI、コレステロール、喫煙、飲酒およびコホートの影響を調整したハザード比を推定した。図1に日本高血圧学会(JSH2009)の血圧カテゴリ別にみた全循環器死亡との関連を示す。ベースライン時の血圧が上昇するに従い男女ともハザード比が上昇する傾向がみられた。また70歳未満、70歳以上に2分し検討した結果では、図2に示すように70歳未満において急峻な上昇を示した。(Int J Cardiol 2009; S12-13)。本解析によって日本高血圧学会による血圧分類と循環器死亡との間に段階的なリスク上昇が認められ、至適血圧群で最も低い、70歳未満では血圧上昇に伴う相対リスクがより大きい、など科学的エビデンスが示され、国民レベルでの血圧対策の重要性を示した点で本研究の意義は大きい。

図1 JSH2009血圧分類と全循環器疾患死亡

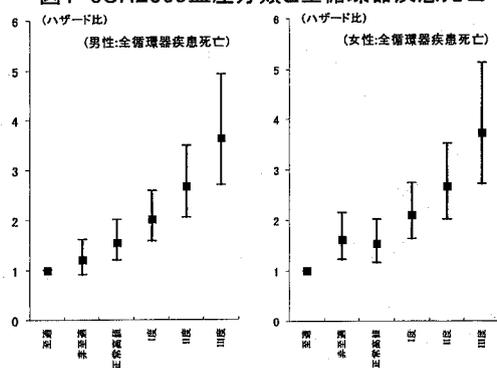
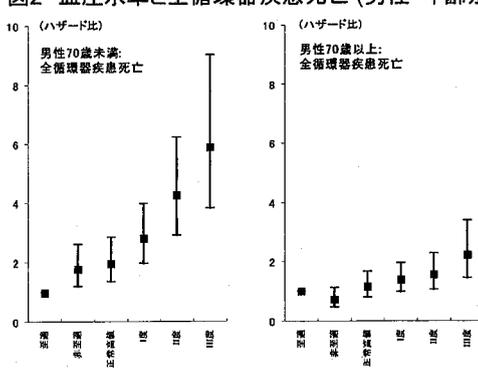


図2 血圧水準と全循環器疾患死亡 (男性・年齢別)



Cox比例ハザードモデルによって年齢、BMI、総コレステロール、喫煙、飲酒、コホートを調整 JSH2009 Top10演題: 大規模統合コホートデータを用いた日本高血圧学会血圧分類による循環器疾患死亡リスクの検討  
 Cox比例ハザードモデルによってBMI、総コレステロール、喫煙、飲酒、コホートを調整 JSH2009 Top10演題: 大規模統合コホートデータを用いた日本高血圧学会血圧分類による循環器疾患死亡リスクの検討

循環器疾患危険因子の集積と循環器疾患死亡との関連については40,856人の対象者について解析を実施した。全循環器疾患死亡をエンドポイントとし、危険因子なし群を基準にした場合、男性40歳代のハザード比は危険因子1:1.84、2:3.74、3以上:7.07と顕著なリスク上昇がみられた。この傾向は60歳代男性のハザード比上昇(危険因子1つ:1.26、2つ:1.99、3つ以上:2.78)、70歳代男性上昇(危険因子1つ:1.32、2つ:1.48、3つ以上:1.96)よりも顕著であった。なおこの傾向は女性でも同様であった。

## 2. 現存コホートの追跡研究

現存コホートの継続研究として、各コホートでの追跡の継続と統合解析プロジェクトに参加した分担研究者の研究成果の創出が多数行われた。結果の一部は抄録末の 5. 発表論文集に記載しているが、学術雑誌として公表済みのものが、英文 31 編を数え、わが国の科学的根拠(エビデンス)として発信されている。現在、なお多数が執筆中である。

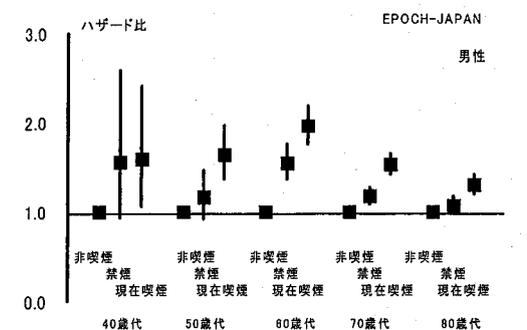
## 3. データベース高度利用を目的とした共同研究

本年度はデータベースの高度利用を目的とし、班員で共同して成果発信に参加するプロジェクトを始動した。具体的には 5 つの重点テーマ(血圧、喫煙、脂質、血糖・糖尿病、CKD)を設定し、班員が各グループの研究計画・データ解析・評価の作業に参画することで作業が進行中である。また班員の希望のもと、サブテーマ(肝機能、尿酸、BMI)を設定し個別の解析も進めている。これらの共同研究を通じ、わが国の公衆衛生に資する成果発信がなされる予定である。

## 2. 前年度までの研究成果

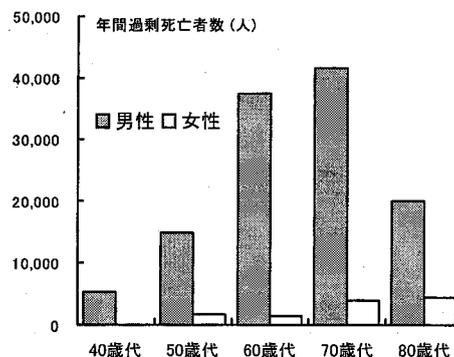
前年度の研究成果は、A. 生活習慣病発症予防データベース構築と解析、B. 現存コホートにおける継続研究の実施、C. 生活習慣病発症予防データベースの高度利用の 3 つに分かれている。A. 生活習慣病発症予防データベース構築では、当初の計画どおり現存する 10 コホート(端野・壮警、大崎、大迫、小矢部、YKK、放射線影響研究所、久山町、JACC、NIPPON DATA80、NIPPON DATA90)の死亡コードの統一を進め、疾患別死亡の約 9 万人を誇る EPOCH-JAPAN 循環器死亡データベースを構築した。総死亡データベースからの検討では喫煙が総死亡に与える影響としてハザード比(図 3)、喫煙による年間過剰死亡数(図 4)を推計するとともに、喫煙状況別の平均余命を算出した。また日本高血圧学会において、血圧水準と総死亡に関する統合解析(*Hypertension* 2008;51:1483-91)を発表し Young Investigator's Award 最優秀賞を受賞した。B. 現存コホートにおける継続研究では、各コホートの研究成果が海外の一流学術雑誌に 28 編が掲載されており、わが国からの継続的かつ精力的なエビデンスの創出と発信がなされた。これら疫学知見は新聞、テレビなどマスメディアを通じ、国民に発信されている。C. 生活習慣病発症予防データベースの高度利用については、本班成果を含めた疫学研究の情報発信と高度利用に関し、班員を含めたワークショップ(延べ 36 名参加)を開催し議論を行った。議論された内容は、A. 循環器疾患の危険因子に関するエビデンス(共通測定項目の検討含)、B. 高齢者の健康に関するエビデンス、C. 生活習慣の健康影響に関するエビデンス、D. 生活習慣病予防の介入方法に関するエビデンス、E. 生活習慣病の絶対リスク等に関するエビデンスの 5 つである。本ワークショップでの議論をまとめた報告については、昨年度の報告書に提言とともに掲載した。

図3 喫煙状況別にみた総死亡ハザード比(男性)



平成21年度 厚生労働科学研究費 循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業及び推進事業 ((財)循環器病研究振興財団) 一般向けパンフレットより

図4 わが国における喫煙による推定過剰死亡数(年間、性・年齢階級別)



平成21年度 厚生労働科学研究費 循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業及び推進事業 ((財)循環器病研究振興財団) 一般向けパンフレットより

### 3. 研究成果の意義および今後の発展

日本人集団を対象とした生活習慣病発症予防を目的としたデータベースを構築し、循環器疾患の危険因子との関連を詳細な解析を進めた意義は大きい。総死亡データベース(20万人、追跡人年約200万)とともに本データベースは、日本人集団の実測データ(検査所見)を有する空前規模を誇り、アジア諸国単独としても最大規模である。科学研究としての成果および公衆衛生施策の基盤としての価値は顕著であり、統合データベース構築に関する方法論および解析法の開発による科学的貢献は大きい。

今後の発展として 10万人規模の循環器死亡データベースを、班員の力を結集して精力的に解析していく予定である。また将来のデータ統合研究の礎になるべく、データ収集、整理と統合、解析の一連の流れの整理と方法論の発展を進める。最後に統合データベースを長期的に管理する原則と指針を具体的に検討するとともに、公衆衛生施策の立案に不可欠な、将来的な追加解析が可能なるように、厳格な保守管理が可能でかつ情報公開性を保てるデータベースの保管体制を整備していきたい。

### 4. 倫理面への配慮

本研究の実施については、データ統合や一般集団での医療費解析も含めて滋賀医科大学倫理委員会の承認を受けており、「疫学研究に関する倫理指針」を適用している。継続中のコホート研究については研究開始時の被検者等との取り決めを遵守し、新たな調査を実施する際は対象者から同意を得る。すべてのデータはID番号で処理し、データ統合を行う中央事務局(滋賀医科大学社会医学講座)に個人情報収集しない。また、データはインターネットと接続されていないパソコンに保管されパスワード管理される。各コホートの実施責任者と中央事務局(研究代表者)の間でデータ保守や解析・公表方針等を取り決めて、研究代表者から各実施責任者に誓約書を提出している。

### 5. 発表論文集 ※発表論文多数のため抜粋

- 1) Murakami Y, Hozawa A, Okamura T, Ueshima H; Evidence for Cardiovascular Prevention From Observational Cohorts in Japan Research Group (EPOCH-JAPAN). Relation of blood pressure and all-cause mortality in 180,000 Japanese participants: pooled analysis of 13 cohort studies. Hypertension. 2008;51:1483-91.
- 2) Masahiro Kikuya, Takayoshi Ohkubo, Hirohito Metoki, Kei Asayama, Azusa Hara, Taku Obara, Ryusuke Inoue, Haruhisa Hoshi, Junichiro Hashimoto, Kazuhito Totsune, Hiroshi Satoh, Yutaka Imai. Day-by-day variability of blood pressure and heart rate at home as a novel predictor of prognosis: the Ohasama study. Hypertension. 2008;52:1045-50.
- 3) Ikehara S, Iso H, Toyoshima H, Date C, Yamamoto A, Kikuchi S, Kondo T, Watanabe Y, Koizumi A, Wada Y, Inaba Y, Tamakoshi A. Alcohol Consumption and Mortality From Stroke and Coronary Heart Disease. Stroke. 2008;39:2936-42.
- 4) Kubo M, Hata J, Doi Y, Tanizaki Y, Iida M, Kiyohara Y. Secular trends in the incidence of and risk factors for ischemic stroke and its subtypes in Japanese population. Circulation. 2008;118:2672-8.
- 5) Kokubo Y, Kamide K, Okamura T, Watanabe M, Higashiyama A, Kawanishi K, Okayama A, Kawano Y. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease in a Japanese urban cohort: the Suita study. Hypertension. 2008;52:652-9.
- 6) Nakamura Y, Hozawa A, Turin TC, Takashima N, Okamura T, Hayakawa T, Kita Y, Okayama A, Miura K, Ueshima H; NIPPON DATA80 Research Group. Dietary habits in middle age and future changes in activities of daily living - NIPPON DATA80. Gerontology. 2009;55(6):707-13.
- 7) Ohnishi H, Saitoh S, Akasaka H, Mitsumata K, Chiba M, Frugen M, Mori M, Shimamoto K. Incidence of hypertension in individuals with abdominal obesity in rural Japanese population: The Tanno and Sobetsu study. Hypertens Research. 2008;31:1385-90.
- 8) Naganuma T, Kuriyama S, Kakizaki M, Sone T, Nakaya N, Ohmori-Matsuda K, Hozawa A, Nishino Y, Tsuji I. Green Tea Consumption and Hematologic Malignancies in Japan: The Ohsaki Study. American Journal of Epidemiology, 2009;170(6):730-8.

- 9) Sakurai M, Takamura T, Miura K, Kaneko S, Nakagawa H. Middle-aged Japanese women are resistant to obesity-related metabolic abnormalities. *Metabolism*. 2009; (4):456-9.
- 10) F. Kasagi, M. Yamada, H. Sasaki, S. Fujita. Biological score and mortality based on a 30-year mortality follow-up: Radiation Effects Research Foundation Adult Health Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2009;64:865-70.
- 11) Takahashi T, Nakamura M, Onoda T, Ohsawa M, Tanno K, Itai K, Sakata K, Sakuma M, Tanaka F, Makita S, Yoshida Y, Ogawa A, Okayama A. Predictive Value of plasma B-type natriuretic peptide for ischemic stroke: A community-based longitudinal study. *Atherosclerosis*. 2009;207:298-303.
- 12) Prospective Studies Collaboration (PSC). Body-mass index and cause-specific mortality in 900,000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet*. 2009;37:1083-96.

## 6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業学校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属機関及び現在の専門(研究実施場所)	⑤所属機関における職名
上島 弘嗣	研究統括、滋賀国保コホート、滋賀高島コホート、NIPPON DATA80・90コホート	金沢大学医学部・昭和46年卒・医学博士・公衆衛生学	滋賀医科大学生活習慣病予防センター 循環器疾患の疫学(滋賀医科大学)	特任教授
今井 潤	大迫コホート	東北大学医学部・昭和46年卒・医学博士・循環器内科	東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座臨床薬学分野 臨床薬学(東北大学)	教授
磯 博康	JACCコホート(循環器疾患)	筑波大学大学院医学研究科・昭和61年卒・医学博士・地域医療学	大阪大学大学院医学系研究科社会環境医学講座公衆衛生学 公衆衛生学(大阪大学)	教授
玉腰 暁子	JACCコホート(循環器以外)	名古屋大学大学院医学系研究科・平成3年卒・医学博士・予防医学	愛知医科大学医学部公衆衛生学講座疫学・予防医学(愛知医科大学)	教授
清原 裕	久山町コホート	ソビエト連邦ロストフ国立医科大学・昭和51年卒・医学博士	九州大学大学院医学研究院環境医学内科学・老年医学(九州大学)	教授
岡村 智教	NIPPON DATA90コホート、吹田コホート	筑波大学医学専門学群・昭和63年卒・医学博士・公衆衛生学	国立循環器病センター予防検診部 循環器検診・疫学・公衆衛生学(国立循環器病センター)	部長
三浦 克之	研究統括補佐、滋賀県26市町国保コホート	金沢大学大学院医学研究科・平成5年卒・医学博士・公衆衛生学	滋賀医科大学医学部社会医学講座公衆衛生学部門 循環器疾患の疫学(滋賀医科大学)	教授
斎藤 重幸	端野・壮瞥コホート	札幌医科大学・昭和60年卒・医学博士・内科学	札幌医科大学医学部内科学第二講座内科学・循環器内科・糖尿病(札幌医科大学)	講師
辻 一郎	大崎国保コホート	東北大学医学部・昭和58年卒・医学博士・公衆衛生学	東北大学大学院医学系研究科社会医学講座公衆衛生学分野 公衆衛生学(東北大学)	教授
中川 秀昭	小矢部コホート、YKKコホート	金沢大学医学部・昭和50年卒・医学博士・公衆衛生学	金沢医科大学健康増進予防医学 公衆衛生学(金沢医科大学)	教授
山田 美智子	放射線影響研究所成人健康調査コホート	広島大学医学部・昭和55年卒・医学博士・疫学	(財)放射線影響研究所臨床研究部 老年医学・認知症・放射線影響に関する疫学((財)放射線影響研究所)	副部長
坂田 清美	岩手県北地域コホート	自治医科大学・昭和56年卒・医学博士	岩手医科大学衛生学公衆衛生学講座疫学・公衆衛生学(岩手医科大学)	教授
岡山 明	集積データの保管と高度利用についての検討	大阪大学医学部・昭和57年卒・医学博士・疫学	(財)結核予防会 第一健康相談所 公衆衛生((財)結核予防会)	所長
中山 健夫	集積データの保管と高度利用についての検討	東京医科歯科大学医学部・昭和62年卒・医学博士	京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻健康情報学分野 健康情報学・疫学(京都大学)	教授
村上 義孝	データ統合と統計解析	東京大学大学院医学系研究科・平成10年卒・保健学博士・生物統計学、保健統計学	滋賀医科大学医学部社会医学講座医療統計学部門 生物統計学・保健統計学(滋賀医科大学)	准教授

研究課題 糖尿病・メタボリックシンドロームにおける内臓脂肪蓄積の評価に関する疫学研究

課題番号 H20・糖尿病等・若手-003

主任研究者 国立国際医療センター研究所・国際保健医療研究部・国際疫学研究室 室長  
松下 由実

## 1. 本年度の研究成果

日本のメタボリックシンドローム診断基準では、腹囲カットオフは男性 85 cm、女性 90 cm である。国際基準との整合性や疾病発症との関連性を含めいくつか課題も指摘されている。腹囲はメタボリックシンドロームの上流に位置づけられる内臓脂肪の簡易指標であることを考えると、内臓脂肪蓄積と諸病態との関連を解明しておくことが必要不可欠である。本研究は、糖尿病・メタボリックシンドローム、及び関連する病態における内臓脂肪蓄積の意義を明らかにすることを目的とする。

本年度は前年度に引き続き、日立健康管理センタにてアディポネクチンの測定を行った。(計 8905 名完了：平成 21 年 12 月現在)。また、平成 16～平成 20 年度の人間ドックデータのデータベース化を完了した。糖尿病、高血圧、高脂血症、脳心血管疾患の既往歴、治療の有無は人間ドックの調査票および欠勤時の診断書より把握した。(ICD10 コードによる分類を行った。)

### 1) CT による内臓脂肪面積の変化がメタボリックシンドロームの各項目およびその重積に及ぼす影響 一日立健康研究一 (日本糖尿病学会 平成 21 年 5 月発表)

平成16年度、19年度の腹部CT受診者のうち、高血圧、高脂血症、糖尿病の現在治療中の人を除外した男性1,106人を対象とした。3年間の内臓脂肪面積の変化量により7群に分け、 $\pm 10 \text{ cm}^2$ 以内の群を基準とした。1)TG高値 2)HDL低値 3)血圧高値 4)糖代謝異常、および 5)メタボリックシンドロームのリスク重積(1-4のうち2項目以上あり)の3年後の発症オッズ比を求めた。メタボリックシンドロームのリスク重積のオッズ比は $50 \text{ cm}^2$ 以上内臓脂肪面積が増加した人で有意な上昇がみられた。HDL低値、糖代謝異常でも同様の結果が得られた。TG高値は $50 \text{ cm}^2$ 以上減少した群でオッズ比が有意に下がり、 $30 \text{ cm}^2$ 以上増加した群で有意に上昇していた。内臓脂肪の増加を抑制することがメタボリックシンドロームの解消につながる可能性が示唆された。

### 2) 性・年齢別にみたCTによる内臓脂肪面積 一日立健康研究一

(日本糖尿病情報学会 平成21年8月発表)

平成20年度に腹部CT検査を受けた男性7,744名、女性942名を対象とした。性・年代別に分け、内臓脂肪面積、BMI、腹囲を比較検討した。対象者の平均年齢(標準偏差)は男性52.8(10.0)歳、女性57.2(9.5)歳であった。40歳未満、40代、50代、60代、70代の内臓脂肪面積の平均値は男性では104.1、118.8、128.3、128.1、128.3  $\text{cm}^2$ 、女性では47.3、62.6、83.1、

95.5、104.6 cm<sup>2</sup>であった。BMIの平均値は男性では24.5、24.5、24.1、23.7、23.5 kg/m<sup>2</sup>であり、女性では21.8、23.1、23.1、23.3、22.9 kg/m<sup>2</sup>であった。腹囲の平均値は男性では86.5、87.2、87.1、85.2、84.9 cm、女性では79.1、82.6、84.0、84.6、85.1 cmであった。女性では、内臓脂肪面積が年齢とともに大幅に増え、腹囲も同様な動きを示したが、BMIはその動きと平行ではないことが明らかになった。男性においても内臓脂肪面積は年齢とともに増えるが、BMI、腹囲はその動きと一致していないことがわかった。

### 3) 禁煙とメタボリックシンドローム：日立健康研究

(Asia Pacific Conference on Health Promotion and Education 平成21年7月発表)

禁煙による内臓脂肪面積と皮下脂肪面積の変化がメタボリックシンドロームに及ぼす影響について解析した。

### 4) シンポジウム開催

これまでの研究成果をまとめ、「おなかによく効く市民公開講座 メタボ退治にどう立ち向かうか?! 一目からウロコの“はらい”ばなし」を東京国際フォーラムにて開催した(平成21年8月)。参加者は145名で、本シンポジウムに対するアンケート調査では、回答者全てから、“また参加したい”という答えが得られ、肥満、メタボリックシンドロームの現況、予防法などを一般市民に広めることができた。

## 2. 前年度までの研究成果

### 研究のセットアップ

- 1) 日立健康管理センタ産業医との共同研究として進めることで合意し、国立国際医療センター、日立製作所の両施設において倫理審査委員会の承認を得た上で、研究を開始した。作業手順書を作成し、現場で円滑に研究が遂行できるようにした。
- 2) 既存の人間ドックデータ(平成16年～平成19年)のデータベース化
- 3) 採血およびアディポネクチンの測定(同意書の得られた人のみ)

### 研究成果

内臓脂肪面積がメタボリックシンドロームの各項目およびその重積に及ぼす影響  
(日本病態栄養学会 平成21年1月発表)

平成19年度の腹部CT受診者(男女6,405名)を対象とした。内臓脂肪面積により、男女それぞれ5分位(Q1、Q2、Q3、Q4、Q5)に分け、Q1を基準とした。1)TG高値 2)HDL低値 3)血圧高値 4)糖代謝異常、および 5)メタボリックシンドロームのリスク重積(1-4のうち2項目以上あり)の年齢、喫煙状況、飲酒状況、運動の有無で調整したオッズ比を求めた。メタボリックシンドロームのリスク重積のQ1、Q2、Q3、Q4、Q5のオッズ比は男性では1、1.72、2.55、3.79、7.22であり、女性では1、1.25、3.07、5.06、6.79であった。1)~4)いずれの項目においても男女ともQ1からQ5にかけてオッズ比が上昇している傾向

がみられた。内臓脂肪蓄積が多いほど、メタボリックシンドロームおよび各項目のリスクが高まることが明らかになった。Q5で比較すると、皮下脂肪面積、BMI、ウエストに比べて内臓脂肪面積はオッズ比が高く、内臓脂肪がメタボリックシンドロームに及ぼす影響が強いことが明らかになった。

### 3. 研究成果の意義及び今後の発展

#### 研究成果の意義

本研究における特色は、1) 約2万人規模のCTによる内臓脂肪面積の測定データに加え、インスリン抵抗性指標を含む多項目の人間ドックデータ8年間分の膨大なデータを用いること、2) 内臓脂肪蓄積がメタボリックシンドロームや糖尿病の出現、さらには脳心血管イベントにいたる一連の病態とどのように関連しているかを、その進展に沿って検討すること、3) メタボリックシンドロームの診断に有用な内臓脂肪のバイオマーカーを見出すことである。多数例のCTによる内臓脂肪評価データを用いて、メタボリックシンドローム、及び関連する病態のリスクを鋭敏に検出する内臓脂肪レベルを明らかにし、それに相当する腹囲を性・年齢別に算出する。このことにより、メタボリックシンドローム診断基準の将来的な改訂にあたり、腹囲に関して日本人に適した科学的根拠を提供できる。また、合併症によりQOLが著しく低下する糖尿病や、生命予後に関わる脳心血管疾患の発症における内臓脂肪の関与を解明することで、メタボリックシンドローム進展予防に有効な保健指導法の開発を促すことが期待される。さらに、同シンドローム、及びその進展を予測する鋭敏なバイオマーカーを同定することは、強化型保健指導が必要な対象者の絞込みに役立ち、保健資源の効率的な運用を可能とする。以上を通じて、メタボリックシンドロームに関連した諸疾病群の発症リスクを低減し、国民の健康寿命の延伸に貢献できる。

#### 今後の発展

今後は、確固たるエビデンスの創出を目指して研究実施年全ての年度のデータを統合し、横断的研究ならびに前向きな縦断的研究により下記を明らかにする。

**スキーム1**：内臓脂肪とインスリン抵抗性；インスリン抵抗性指標としてHOMA-IRを用い、内臓脂肪面積との関連を性・年齢別に断面的、及び経時的に検討する。

**スキーム2**：内臓脂肪とメタボリックシンドローム・糖尿病、及び関連病態；メタボリックシンドロームの検査有所見を検出する最適な内臓脂肪面積を感度・特異度分析により求める。研究対象期間内に発生した糖尿病、高血圧をエンドポイントとして、内臓脂肪面積との関連性をコホート分析により明らかにする。（症例数が十分集まった場合は、脳心血管イベントもエンドポイントとして用いる。）

**スキーム3**：内臓脂肪を反映するバイオマーカーの有用性評価；アディポネクチンをはじめとするバイオマーカーを測定し、内臓脂肪面積との関連を明らかにする。

以上により、疾病リスクを高める内臓脂肪面積の閾値を男女・年齢別に判定し、回帰分析により該当する腹囲を推計する。

#### 4. 倫理面への配慮

本研究の実施計画は「疫学研究に関する倫理指針」に則って作成し、研究実施前に、研究代表者及び実施する会社の分担研究者は研究計画書をそれぞれが所属する機関の倫理委員会に諮り、承認を得た。通常に行われている健診データに使用にあたっては、個別にインフォームドコンセントをとらず、社内の掲示にて研究の目的と意義を説明した。また研究用採血に関して、調査内容をわかりやすく示したパンフレットを用いて、自由意志に基づく参加であることや個人情報の保護対策を含め人間ドックスタッフが対象者に説明した後に、本人から署名入りの同意書を得た上で実施した。人間ドック検査成績と採取した血液は匿名化（連結可能）した上で、鍵のかかるロッカー、 $-80^{\circ}\text{C}$ の冷凍庫にそれぞれ保管している。結果の公表に際しては個人が特定できない形式で行っている。

#### 5. 発表論文集 ※発表論文多数のため本研究に関連するものから2009年分のみ掲載 松下 由実

1. Matsushita Y, Mizoue T, Takahashi Y, Isogawa A, Kato M, Inoue M, Noda M, Tsugane S for the JPHC Study Group: Taste preferences and body weight change in Japanese adults: the JPHC Study. *Int J Obes (Lond)*. 33:1191-1197, 2009
2. Matsushita Y, Tomita K, Yokoyama T, Mizoue T: Optimal waist circumference measurement site for assessing the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 32:e70, 2009
3. 松下由実. 生活習慣病ナーシング 8 糖尿病とメタボリックシンドローム 1 肥満とメタボリックシンドローム. *肥満の疫学*. 25-33, 2009
4. 松下由実. 最新 メタボリックシンドローム診療マニュアル. *疫学*. 12-27, 2009
5. 松下由実, 溝上哲也, 高橋義彦, 五十川陽洋, 加藤昌之, 井上真奈美, 野田光彦, 津金昌一郎. 味の嗜好と体重変化との関係. *Diabetes Frontier*. 20:631, 2009

#### 野田 光彦

1. Nanri A, Mizoue T, Takahashi Y, Noda M, Inoue M, Tsugane S, for the Japan Public Health Center-based Prospective Study Group: Weight change and all-cause, cancer, and cardiovascular disease mortality in Japanese men and women: the Japan Public Health Center-Based Prospective Study. *Int J Obes*. 2009 (In press)
2. Kato M, Noda M, Suga H, Matsumoto M, Kanazawa Y, for the Omiya MA Cohort Study Group: Fasting plasma glucose and incidence of diabetes --- implication for the threshold for impaired fasting glucose: results from the population-based Omiya MA Cohort Study. *J Atheroscler Thromb*. 2009 (In press)
3. Kirii K, Mizoue T, Iso H, Takahashi Y, Kato M, Inoue M, Noda M, Tsugane S, for the JPHC Study Group: Calcium, vitamin D, and dairy intake and type 2 diabetes among Japanese. *Diabetologia*. 52: 2542-2550, 2009
4. Kato M, Noda M, Inoue M, Kadowaki T, Tsugane S, for the JPHC Study Group:

Psychological factors and risk of diabetes mellitus among middle-aged Japanese: a population-based prospective study in the JPHC study cohort. *Endocrine J.* 56: 459-468, 2009

中川 徹

1. 中川徹. インターネットを介しての減量指導の実際－認知行動科学に基づいた“はらすまダイエット”－. *MEDIX.* 51:27-30, 2009
2. 中川徹. 特定健診・保健指導. *メタボリックシンドローム教室.* 114-128, 2009
3. 中川徹. はらすまダイエット. 小学館. 2009

山本 修一郎

1. Yamamoto S, Nakagawa T, Matsushita Y, Kusano S, Hayashi T, Irokawa M, Aoki T, Korogi Y, Mizoue T: Visceral fat area and markers of insulin resistance in relation to colorectal neoplasia. *Diabetes Care.* 2009 (In press)

#### 6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属研究機関及び現在の専門(研究実施場所)	⑤所属研究機関における職名
松下由実	研究総括、糖尿病・メタボリックシンドロームに関する解析	東京医科歯科大学大学院 平成16年度卒 医学博士 疫学	国立国際医療センター 研究所 国際保健医療研究部 疫学	室長
溝上哲也	疫学調査の実施調整および統計解析	産業医科大学大学院 平成4年卒 医学博士 産業保健	国立国際医療センター 研究所 国際保健医療研究部	部長
野田光彦	研究デザインの設計	東京大学医学部 昭和59年卒 医学士・工学修士 代謝内分泌学	国立国際医療センター 糖尿病・代謝症候群診療部	部長
高橋義彦	総括補佐	東京大学医学部 昭和63年卒 医学博士 糖尿病・代謝学	国立国際医療センター 糖尿病・代謝症候群診療部	医長
中川徹	疫学調査の統括	産業医科大学 平成元年卒 医学博士 放射線診断学	日立製作所 日立健康管理センター 放射線診断学・がん検診	医長
山本修一郎	データの抽出および追跡調査の実施	産業医科大学医学部 平成9年卒 医学士 放射線診断学・産業医学	日立製作所 日立健康管理センター 産業医	医長

# MEMO

A series of horizontal dotted lines for writing.

研究課題 保健指導への活用を前提としたメタボリックシンドロームの診断・管理のエビデンス創出のための  
横断・縦断研究

課題番号 H19-循環器（生習）一般-021

主任研究者 東京大学医学部附属病院糖尿病・代謝内科 教授

門脇 孝

## 1. 本年度の研究成果

メタボリックシンドロームの概念に着目し平成 20 年度より開始された特定健診・特定保健指導に対し、オールジャパンとしての研究体制を整えた上で、最適な科学的根拠を与える新しいエビデンスを創出することが本研究の目的である。平成 21 年度では本研究に参加している全 12 コホートに関して、統合的なデータベースを構築しメタ解析を行った。なお、本研究において解析対象とするイベントは、心筋梗塞（確実）・心筋梗塞（疑い）・労作性狭心症（確実）・PCI 症例・脳卒中（確実）・脳卒中（疑い）・急性死・死亡の 8 種類とした。また、解析対象とするパラメーターは、検診年・フォロー期間・年齢・性・身長・体重・ウエスト（臍レベル）・喫煙状況・アルコール摂取状況・採血時間種別・血糖・HbA1c・糖尿病薬使用の有無・Tchol・HDL-C・TG・高脂血症薬使用の有無・SBP(1 回目測定値)・DBP(1 回目測定値)・SBP(2 回目測定値)・DBP(2 回目測定値)・降圧剤使用の有無・心筋梗塞/狭心症の既往・脳卒中の既往・初発の心筋梗塞発症・初発の労作性狭心症発症・最初の PCI・初発の脳卒中発症・急性死・その他の死亡・死因(原死因:ICD10 コード)とした。

横断的研究では、特定健診・特定保健指導の対象となる 40～74 歳の男性 17456 人、女性 19100 人に関してメタ解析を行った。その結果、ウエスト周囲径が増加するに伴い、メタボリックシンドロームのリスクファクター（血糖高値・脂質異常・血圧高値）の 2 つ以上が重積するオッズ比は proportional に上昇していた。また、ROC 曲線解析で感度と特異度の和を最大にするポイントを求める手法により、リスクファクターの重積を予測するウエスト周囲径のカットオフ値は、男性 85cm 前後、女性 80cm 前後と算出された。さらに、リスクファクターの重積に関する ROC 曲線面積を BMI(Body Mass Index)とウエスト周囲径とで比較検討した場合、男女ともにウエスト周囲径の方が ROC 面積が大きく、リスクファクターの重積を予測する簡便かつ単一の指標としてウエスト周囲径は BMI よりも有用であることが示唆された。

縦断的研究では、イベント発症の追跡調査が可能な 40～74 歳の男性 14068 人、女性 17049 人に関してメタ解析を行った。その結果、ウエスト周囲径が増加するに伴い、心血管イベントが発症するハザード比は上昇する傾向にあったものの、リスクファクターが重積するオッズ比の結果と比較するとその関連性は弱いものであった。また、心血管イベントの発症を予測するウエスト周囲径のカットオフ値は、ROC 曲線がほぼフラットであるため、感度と特異度の和を最大にするポイントを求める手法では決定困難であった。但し、心血管イベントの発症に関する ROC 面積を BMI とウエスト周囲径で比較検討した場合、男女ともにウエスト周囲径の方が ROC 面積が大きく、リスクファクターの重積の予測と同様に心血管イベントの発症の予測においても、簡便かつ単一の指標としてウエスト周囲径は BMI よりも有用であることが示唆された。また、現在の我が国におけるメタボリックシンドロームの診断基準(ウエスト周囲径の基準値：男性 85cm、女性 90cm)に準拠して、非メタボリックシンドローム群に対するメタボリックシンドローム群の心血管イベントのハザード比を検討すると、男性 1.44(95% CI: 1.22-1.71)、女性 1.53(95% CI: 1.19-1.96)であり、ともに有意な結果が得られた。女性の場合、ウエスト周囲径の基準値を横断的研究における ROC 曲線解析により算出された 80cm に変更すると、メタボリックシンドローム群の心血管イベントのハザード比は 1.69 (95% CI: 1.40-2.04)であった。

さらに縦断的研究では、現行の特定保健指導における保健指導対象者の選定と階層化の方法に準拠して、保健指導レベル別にみた心血管イベントのハザード比についても検討を行った。ウエスト周囲径の基準(男性 85cm 以

上、女性 90cm 以上)ならびに BMI の基準(25 以上)をともに満たさないものをコントロール群とした場合、心血管イベントのハザード比は、動機づけ支援レベル群では男性 1.10(95% CI : 0.91-1.34)、女性 1.42(95% CI : 1.16-1.74)であったが、積極的支援レベル群ではさらに上昇し、男性 1.64(95% CI : 1.33-2.03)、女性 1.50(95% CI : 1.03-2.20)であり、ともに有意な結果が得られた。また、ウエスト周囲径の基準ならびに BMI の基準をともに満たさず、かつ追加リスクが 0 個のものをコントロール群とした場合では、心血管イベントのハザード比は、動機づけ支援レベル群では男性 1.58(95% CI : 1.14-2.20)、女性 2.98(95% CI : 2.10-4.22)、積極的支援レベル群では男性 2.33(95% CI : 1.67-3.24)、女性 2.96(95% CI : 1.86-4.73)と算出された。

## 2. 前年度までの研究成果

平成 19 年度では我が国でフォローアップ開始時にウエスト周囲径を測定してあり、その後の心血管疾患イベントを把握しているコホート研究チームとして、北海道端野・壮瞥町、山形県舟形町、福岡県久山町(第 3 集団)、MONKS、広島健診受診者集団の 5 コホートに加え、茨城県筑西市協和地区、大阪府八尾市南高安地区、大阪府吹田市、沖縄県豊見城市検診集団の参加を得ることが出来た。平成 20 年度ではさらに富山職域、愛媛県南西部地区、広島県地域コホート(原爆被爆者及びコントロール集団)の参加を得ることが出来、最終的には計 12 コホートを統合的に解析するオールジャパンとしての研究体制を整え、データ収集の完了したコホートを対象に中間解析を実施した。

## 3. 研究成果の意義及び今後の展望

平成 17 年にメタボリックシンドロームに関する我が国の診断基準が策定され、平成 20 年度よりメタボリックシンドロームの概念に着目した特定健診・特定保健指導が開始された。メタボリックシンドロームにおける心血管イベントのリスクは、これまでの欧米人を対象とした研究では上昇すると報告されていたが、本研究の成果により、日本人においてもメタボリックシンドローム群では非メタボリックシンドローム群と比較して心血管イベントのリスクが上昇していることが示された。さらに、保健指導対象者の選定と階層化における積極的支援レベル群ではコントロール群と比較して心血管イベントのリスクが上昇していることも示された。メタボリックシンドロームの診断基準を巡っては、我が国オリジナルの基準の他に NCEP-ATPⅢ基準、IDF 基準など複数の診断基準が提唱されており、最近では国際的な統一をはかる動きもみられている。今後我が国においても、ウエスト周囲径のカットオフ値の他に、腹部肥満の取り扱い(診断の必須項目とするか否か)、ウエスト周囲径の測定位置、血糖高値の基準、脂質異常の基準などに関してさらなる検討を要するものと考えられる。

## 4. 倫理面への配慮

「臨床研究に関する倫理指針」ならびに「疫学研究に関する倫理指針」を遵守して研究を遂行する。その具体的な配慮として、本研究を実施するに当たり、被験者の個人情報の保護のために、本研究で提供される試料はすべて個人識別情報(カルテ番号、名前、住所など)を除き、連結可能匿名化した上で解析に利用される。連結可能のための対応表は他の一切のコンピューターと切り離された stand alone のコンピューターに専用の ID とパスワードによって厳重に保管される。また、当該コンピューターは不特定多数の者の出入りができない専用の部屋に設置される。予測される試料提供者に対する危険や不利益に関しては、試料提供は主として前腕の静脈からの採血によっており身体的危険はほとんどないといってよい。また提供された試料は解析に先立って速やかに匿名化されるので、試料等提供者の尊厳と人権は十分に保護されていると考えられる。

## 5. 発表論文集

\* 発表論文多数のため、2009年度分の一部を抜粋して掲載

- (門脇 孝) Hara K, Kadowaki T. How controlling of hypertension might matter. *Circ J.* 73(12):2208-9, 2009
- (島本 和明) Akasaka H, Katsuya T, Saitoh S, Sugimoto K, Ohnishi H, Congrains A, Ohnishi M, Ohishi M, Rakugi H, Ogihara T, Shimamoto K. A promoter polymorphism of lamin A/C gene is an independent genetic predisposition to arterial stiffness in a Japanese general population (the Tanno and Sobetsu study). *J Atheroscler Thromb.* 16(4):404-9, 2009
- (清原 裕) Hata J, Doi Y, Ninomiya T, Tanizaki Y, Yonemoto K, Fukuhara M, Kubo M, Kitazono T, Iida M, Kiyohara Y. The effect of metabolic syndrome defined by various criteria on the development of ischemic stroke subtypes in a general Japanese population. *Atherosclerosis.* 2009, *in press*
- (大門 真) Nakagami T, Tajima N, Oizumi T, Karasawa S, Wada K, Kameda W, Suga S, Kato T, Daimon M. Raised fasting plasma glucose a better predictor of diabetes than the IDF definition of the metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract.* 85(2):e19-21, 2009
- (中尾 一和) Nakao K. Adiposcience and adipotoxicity. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 5(2):63, 2009
- (伊藤 千賀子) 藤川るみ, 伊藤千賀子: メタボリックシンドロームの予知因子としての内臓脂肪面積に関する検討. *糖尿病* 52 : 203-208, 2009
- (磯 博康) Noda H, Iso H, Irie F, Sairenchi T, Ohtaka E, Doi M, Izumi Y, Ohta H. Low-density lipoprotein cholesterol concentrations and death due to intraparenchymal hemorrhage: the Ibaraki Prefectural Health Study. *Circulation.* 119(16):2136-45, 2009.
- (伊藤 貞嘉) Ogihara T, Kikuchi K, Matsuoka H, Fujita T, Higaki J, Horiuchi M, Imai Y, Imaizumi T, Ito S, Iwao H, Kario K, Kawano Y, Kim-Mitsuyama S, Kimura G, Matsubara H, Matsuura H, Naruse M, Saito I, Shimada K, Shimamoto K, Suzuki H, Takishita S, Tanahashi N, Tsuchihashi T, Uchiyama M, Ueda S, Ueshima H, Umemura S, Ishimitsu T, Rakugi H; Japanese Society of Hypertension Committee. The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension (JSH 2009). *Hypertens Res.* 32(1):3-107, 2009
- (齋藤 康) Yokote K, Saito Y; CHIBA. Influence of statins on glucose tolerance in patients with type 2 diabetes mellitus: subanalysis of the collaborative study on hypercholesterolemia drug intervention and their benefits for atherosclerosis prevention (CHIBA study). *J Atheroscler Thromb.* 16(3):297-8, 2009
- (野田 光彦) Inoue M, Noda M, Kurahashi N, Iwasaki M, Sasazuki S, Iso H, Tsugane S; Japan Public Health Center-based Prospective Study Group. Impact of metabolic factors on subsequent cancer risk: results from a large-scale population-based cohort study in Japan. *Eur J Cancer Prev.* 18(3):240-7, 2009
- (岡村 智教) Okamura T, Kokubo Y, Watanabe M, Higashiyama A, Ono Y, Miyamoto Y, Yoshimasa Y, Okayama A. Triglycerides and non-high-density lipoprotein cholesterol and the incidence of cardiovascular disease in an urban Japanese cohort: The Suita study. *Atherosclerosis.* 2009, *in press.*
- (北村 明彦) Imano H, Kitamura A, Sato S, Kiyama M, Ohira T, Yamagishi K, Noda H, Tanigawa T, Iso H, Shimamoto T. 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(5):1571-7, 2009
- (中川 秀昭) Sakurai M, Takamura T, Miura K, Kaneko S, Nakagawa H. Middle-aged Japanese women are resistant to obesity-related metabolic abnormalities. *Metabolism.* 58(4):456-9, 2009

(山田美智子) Yamada M, Kasagi F, Mimori Y, Miyachi T, Ohshita T, Sasaki H. Incidence of dementia among atomic-bomb survivors--Radiation Effects Research Foundation Adult Health Study. J Neurol Sci. 281(1-2):11-4, 2009

6.研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業学校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属機関及び現在の専門(研究実施場所)	⑤所属機関における職名
門脇 孝	研究統括	東京大学医学部・昭和53年卒業・医学博士・内科学	東京大学医学部附属病院 糖尿病・代謝内科(同施設)	教授
島本 和明	コホート解析(端野・社警町研究)	札幌医科大学医学部・昭和46年卒業・医学博士・内科学	札幌医科大学附属病院 内科学(同施設)	教授
清原 裕	コホート解析(久山町研究)	ソビエト連邦ロストフ国立医科大学・昭和51年卒業 医学博士・内科学	九州大学大学院医学研究院環境医学分野(同施設)	教授
大門 真	コホート解析(舟形町研究)	山形大学大学院・昭和61年 医学博士・内科系臨床医学 代謝学	山形大学医学部第三内科(同施設)	准教授
中尾 一和	コホート解析(MONK Study)と肥満に関する診断のエビデンス	京都大学医学部・昭和48年卒業 医学博士・内科学	京都大学大学院医学系研究科臨床病態医学(同施設)	教授
伊藤 千賀子	健診受診者のデータ取得・解析	広島大学医学部・昭和39年卒業 医学博士・内科学	グランドタワーメディカルコーポライフケアクリニック	所長
磯 博康	統合データの疫学的・統計学的解析	筑波大学医学部・昭和57年卒業 医学博士・内科学	大阪大学大学院医学系研究科社会環境医学講座(同施設)	教授
伊藤 貞嘉	血圧に関する診断のエビデンス	東北大学医学部・昭和54年卒業 医学博士・内科学	東北大学大学院医学系研究科内科病態学講座(同施設)	教授
齋藤 康	動脈硬化に関する診断のエビデンス	新潟大学医学部・昭和43年卒業 医学博士・内科学	国立大学法人千葉大学(千葉大学 大学院医学研究科細胞治療学)	学長
野田 光彦	データ分析・文献資料に基づく診断根拠の検討	東京大学医学部・昭和59年卒業 医学士・工学修士・内科学	国立国際医療センター戸山病院 糖尿病・代謝症候群診療部(同施設)	部長
山内 敏正	病院受診者のデータ取得・解析	東京大学医学部・平成4年卒業 医学博士・内科学	東京大学医学部附属病院 糖尿病・代謝内科(同施設)	特任准教授
原 一雄	病院受診者のデータ取得・解析	東京大学医学部・平成5年卒業 医学博士・内科学	東京大学医学部附属病院医療評価・安全・研修部(同施設)	講師
岡村 智教	大阪府吹田市地域コホート研究	筑波大学医学部・昭和63年卒業 医学博士・公衆衛生学	国立循環器病センター予防検診部(同施設)	部長
北村 明彦	大阪府八尾市南高安地区地域コホート研究	筑波大学大学院・平成元年卒業 医学博士・社会医学・公衆衛生学	大阪府立健康科学センター健康開発部(同施設)	部長
島袋 充生	沖縄県豊見城市地域コホート研究	琉球大学医学部・昭和62年卒業 医学博士・内科学	琉球大学医学部附属病院第二内科(同施設)	講師
中川秀昭	富山職域コホート研究	金沢大学医学部・昭和50年卒業 医学博士・公衆衛生学	金沢医科大学健康増進予防医学(同施設)	教授
斉藤 功	愛媛県南西部地区コホート研究	大分医科大学・平成4年卒業 医学博士・公衆衛生学	愛媛大学大学院医学系研究科医療環境情報解析学講座公衆衛生・健康医学分野(同施設)	准教授
山田美智子	広島県地域コホート研究	広島大学医学部・昭和55年 医学博士・疫学、老年医学	放射線影響研究所・臨床研究部(同施設)	副部長



平成 22 年 2 月 9 日(火)

(11:11~11:50)

座長  
水澤

英洋 / 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 教授

研究課題 小児期のメタボリックシンドロームに対する効果的な介入方法に関する研究  
課題番号 H20-循環器等(生習)一般-020  
主任研究者 浜松医科大学医学部 教授  
大関 武彦

#### 1. 本年度の研究成果

「小児期のメタボリックシンドロームに対する効果的な介入方法に関する研究」の目的は3年間の研究期間で(1)小児のメタボリックシンドロームに対する介入策を具体的に提示し、ガイドラインの策定することである。そのためには関連する以下の(2)～(4)が必要である。(2)我が国小児におけるメタボリックシンドロームのより詳細な実態把握、(3)小児における動脈硬化の指標の確立と血管病変の評価、(4)効果的な介入を可能にするための国民に対する情報提供などである。

対象者を適切に評価することは、対応の必要な者を把握するとともに、不必要な介入を行うことを防ぐことを可能とする基本的要件である。平成17-19年度の循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業にお策定された日本人小児のためのメタボリックシンドローム診断基準は科学的エビデンスに基づくとともに、簡便に評価することが可能であった。先年度からの検討により6-15歳の日本人小児におけるメタボリックシンドロームの有病率は0.4-3.5%の範囲に分布している。これは米国における値より低値であるが、欧州よりの報告と比較的近似している率であった。米国がより高値である理由としては、肥満小児の頻度が高いこともあるが、診断がNCEP-ATPIIIの診断基準と類似の概念のことが多いことも理由の一つと考えられる。

小児におけるメタボリックシンドローム症例の検討から、成人と比較して難治性であり重症例が多く経験・報告された。その理由の一つとして各種の基礎病変が存在する率が高いことが考えられる。肥満を呈する症候群(Prader-Willi症候群、Turner症候群、Alstroem症候群など)、甲状腺機能低下症、各種の先天性および後天性の精神発達遅滞、性腺機能低下症、心身症などを有する症例が認められている。これらは肥満、メタボリックシンドロームのために受診することも少なくないので、診断に当たって注意が必要である。実態の把握をする必要があり、詳細な比率などにつき現在検討中である。

この他に腹囲の増加はあるが未だメタボリックシンドロームとは診断されない例があるが、これらは将来的にメタボリックシンドロームに進行するリスクを有すると考えられ、予防の観点から重要な群といえる。その理由は年齢の進行に伴う内臓脂肪の増加と、肥満自体が無治療であれば増悪傾向をたどることが一般的であることから、思春期ないし若年成人においてメタボリックシンドロームとなる可能性が考えられる。本研究でも20歳代を中心とした評価を加え、小児期との関連を検討中である。

過体重、肥満と関連するメタボリックシンドロームに加え、いくつかの生活習慣病、動脈硬化のリスクを有する群があり、これらについての研究を行ってきた。遺伝的素因は重要な因子の一つと考えられる。遺伝以外の要因は介入の観点から注目される。胎児期の低栄養・ストレス・子宮内発育遅延との関連について、胎児期の栄養状態、出生後から幼児期(3歳)までの成長パターンの解析、アディポカインの動態などについて検討中である。これまでは詳細な長期的な観察は我が国ではほとんど報告がなく、今後の観察も期待される。川崎病罹患児については次第に長期予後のデータが集積しつつある。我々は特に全身的な血管病変の観点からの研究を行っている。本証罹患児は早発性の動脈硬化のモデルの一つになり得ると考えられ、若年者における動脈硬化の病態の特質、メタボリックシンドロームと診断される児との比較などが検討されている。

昨年度からの検討により対象小児を日本人小児のための診断基準により適切に評価することにより、効果的に介入が進行することが期待される。

- (A 群) メタボリックシンドローム群
- (B 群) メタボリックシンドロームのリスク（腹囲増加など）を有する児
- (C 群) 現在はメタボリックシンドロームのリスクの少ない児

対応の概要は以下の方針が提示される。

- A 群⇒⇒（治療）減量・腹囲の減少 低エネルギー食 運動療法
- B 群⇒⇒（予防）標準食 過剰摂取の見直し 定期的な運動
- C 群⇒⇒（正しい情報）望ましい生活習慣の確立 メタボリックシンドロームについての理解 肥りすぎ・痩せすぎの弊害を知る

A 群については食事と運動により治療可能であることが検証されている。エネルギー量としては 1000-1600Kcal の範囲である。運動療法にあたっては強度と時間が検討されているが、小児のメタボリックシンドロームにおいては筋骨格系、呼吸循環系などが十分な運動強度を獲得できないことが多く、運動の導入を適切に行う工夫も必要である。この他に規則的な日常生活、心理的な配慮とストレス管理なども治療において重要である。これらの評価と治療には医療機関で実施するのが原則とする。

B 群においては過剰な摂取エネルギーを標準とし、定期的な運動習慣を身につけるようにする。これは医療関係者による介入のほか、家庭を含む小児の生活の場における対応を継続的に実施する必要がある。

これらを統合し小児のメタボリックシンドロームに対する介入方法が確立される。これに加え小児における血管の変化が証明されれば、本研究の妥当性をより補強するエビデンスとなろう。現在 IMT、Stiffness  $\beta$  index、PVW などに関しては小児における基準値が概略使用可能となりつつあり、FMD についてのデータを集積中である。介入効果のより適確な判定に役立つ可能性がある。

我が国の成人のメタボリックシンドロームの頻度の高さからも C 群を含め、小児期に適切な情報に基づき、望ましい生活習慣を身につけることは、将来のメタボリックシンドローム予防の上からも大きな意義がある。現在ではしばしば不適切なし誤った情報が見られる。必要な栄養素を確保し、偏食をなくし、 unnecessary ダイエットに注意し、運動可能な能力を身につけることは、小児期のみならず成人期を通して一生にわたる健康管理において大きな役割をはたすと言える。

小児のメタボリックシンドロームのガイドラインとしては、上記の 3 群に対し年齢も 3 群（中学生、小学生高学年、小学生低学年）に分け基準を提示するとともに、具体的な食事・運動・生活指針を示し、介入が容易に実施できるように明示する。

## 2. 前年度までの研究成果

昨年度までは以前に策定された日本人小児のメタボリックシンドローム診断基準は、簡便に応用することが可能であることが確認された。対象者を分類することにより効果的に、かつ不必要・不適切な対応を防げる可能性が考えられた。

## 3. 研究成果の意義及び今後の発展

小児のメタボリックシンドロームのガイドラインを提示し適切な対応を行うことにより、小児の健全な成長がえられる。加えて、成人期の生活習慣病予防の重要なキーとなることが期待される。

## 4. 倫理面への配慮

本研究への参加はすべて文書によるインフォームドコンセントによりなされている。遺伝子解析については施設の倫理委員会の承認によりなされている。

## 5. 発表論文集

(発表論文多数のため原則として2009年分のみ掲載)

- 1) Ohzeki T, Nakagawa Y: Abdominal adiposity in obese children and adolescents. In Human Growth in a Changing Lifestyle (Ashizawa K, Cameron N, eds), Smith-Gordon, London, p121-125, 2009
- 2) Ohzeki T: Metabolic syndrome and its diagnostic criteria for Japanese children and adolescents. Proceedings of The 5th International Conference on "Nutrition and Aging", p47-52, Tokyo, ILSI JAPAN (International Life Sciences Institute of Japan).
- 3) Sai S, Nakagawa Y, Sakaguchi K, Okada S, Takahashi H, Hongo T, Seckl JR, Chapman KE, Ohzeki T. Differential regulation of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase-1 by dexamethasone in glucocorticoid-sensitive and -resistant childhood lymphoblastic leukemia. *Leuk Res.* 2009 Dec;33(12):1696-8.
- 4) Iwashima S, Ishikawa T, Ohzeki T: Brain natriuretic peptide levels in Kawasaki disease: a case report. *Pediatr Int.* 2009 Jun;51(3):415-8.
- 5) Iijima S, Ohishi A, Ohzeki T.: Cytochrome P450 oxidoreductase deficiency with Antley-Bixler syndrome: steroidogenic capacities. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2009 May;22(5):469-75.
- 6) 大関武彦、五十嵐隆 (編) : 小児メタボリックシンドローム。小児科臨床ピクシス、中山書店、東京、2009
- 7) 大関武彦 : 小児の肥満・メタボリックシンドローム。糖尿病学 (門脇孝編)、西村書店、東京、p38-42、2009
- 8) 大関武彦 : 小児におけるメタボリックシンドロームの現状と対策。医事新報 4446:49-54, 2009
- 9) Yonezawa R, Okada T, Kitamura T, Fujita H, Inami I, Makimoto M, Hosono S, Minato M, Takahashi S, Mugishima H, Yamamoto T, Masaoka N. Very low density lipoprotein in the cord blood of preterm neonates. *Metabolism* 58 (2009) pp. 704-707.
- 10) Abe Y, Okada T, Kuromori Y, Hara M, Saito E, Iwata F, Harada K, Mugishima H. Apolipoprotein A-V is a Potent Modulator of HDL and VLDL components in preadolescent children. *J Atheroscler Thromb.* 2009 Apr;16(2):121-6.
- 11) Nobutaka Noto, MD., Ph.D., FACC, Tomoo Okada, M.D., Ph.D, and Hideo Mugishima, M.D., Ph.D., COMMENTARIES. Patients after Kawasaki disease and premature atherosclerosis: A surge of accumulating Evidence. The International Atherosclerosis Society e-Newsletter November 2009, NEW IAS EXECUTIVE BOARD ELECTED in <http://www.athero.org/>
- 12) Yoshinaga M, Ichiki T, Tanaka Y, Hazeki D, Horigome H, Takahashi H, Kashima K. Prevalence of childhood obesity from 1978 to 2007 in Japan. *Pediatr Int*, 2009 July 20. [Epub ahead of print]
- 13) Katayama Y, Horigome H, Takahashi H, Tanaka K, Yoshinaga M. Determinants of blood rheology in healthy adults and children using the microchannel array flow analyzer. *Clin Appl Thromb-Hem*, 2009 July 24. [Epub ahead of print]
- 14) Yoshinaga M, Ichiki T, Ito Y. Prevalence of overweight and obesity in Japan. Moreno L, Pigeot I, Ahrens W, editor. *Epidemiology of obesity in children and adolescents -prevalence and etiology-*. Springer, New York, 2009 (in press).
- 15) Miyamoto K, Tsuboi T, Suzumura H, Arisaka O: Relationship between aortic intima-Media thickening, serum IGF-I and low-density lipoprotein particle diameter in newborns with Intrauterine growth restriction. *Clin Pediatr Endocrinol* 18:55-64, 2009
- 16) Arisaka O, Ichikawa G, Koyama S, Shimura N: Relation between low-density lipoprotein particle size and insulin and diabetes mellitus. *J Pediatr* 155:600, 2009.

6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属研究機関及び現在の専門(研究実施場所)	⑤所属研究機関における職名
大関 武彦	研究の統括	東京大学医学部・昭和46年・医学博士・小児科学	浜松医科大学・小児科学	教授
岡田 知雄	脂質異常、疫学調査・介入試験	日本大学医学部・昭和51年・医学博士・小児科学	日本大学医学部・小児科	准教授
吉永 正夫	疫学調査・介入試験、川崎病既往者のリスク解明	鹿児島大学医学部・昭和49年・医学博士・小児科学	国立病院機構鹿児島医療センター 小児科	医長
有阪 治	脂質粒子、疫学調査・介入試験	順天堂大学大学院・昭和57年・小児科学	獨協医科大学・小児科	教授
板橋家頭夫	胎児期および乳幼児期のリスクファクター	昭和大学医学部・昭和54年・医学博士・小児科学	昭和大学医学部・小児科学	教授
井上 文夫	学童期の運動と循環器指標、介入試験	京都府立医科大学・昭和52年・医学博士・小児科学	京都教育大学体育学科・学校保健	教授
内山 聖	血圧基準値の検討、疫学調査・介入試験	新潟大学医学部・昭和47年・医学博士・小児科学	新潟大学大学院医歯学総合研究科・小児科学分野	教授
杉原 茂孝	内臓脂肪と糖代謝、疫学調査・介入試験	千葉大学医学部・昭和55年・医学博士・小児科学	東京女子医科大学東医療センター・小児科	教授
玉井 浩	血管病変、内臓脂肪、疫学調査・介入試験	大阪医科大学大学院・昭和60年・医学博士・小児科学	大阪医科大学・小児科学	教授
花木 啓一	遺伝学的背景の解明、介入試験	鳥取大学大学院・平成1年・医学博士・小児科学	鳥取大学医学部保健学科 母性・小児家族看護学講座	教授
中川 祐一	出生前因子の検討および介入試験の集計と比較	浜松医科大学・昭和56年・医学博士・小児科学	浜松医科大学・小児科学	准教授

研究課題 女性外来と千葉県大規模コホート調査を基盤とした性差を考慮した生活習慣病対策の研究  
課題番号 H20-循環器等(生習)一般-024  
主任研究者 千葉県衛生研究所 嘱託  
天野 恵子

## 1. 本年度研究成果

A. 千葉県「女性の健康疫学調査事業」「健康生活コーディネート事業」における収集データの二次解析用基盤整備：①「おたっしや調査」では、平成15年度の調査開始時アンケートの対象者は40歳以上の全住民23,073名で、有効回答者数は10,334名であり、このうち平成20年度までの各種アンケート・総合健診結果・介護認定情報・死亡原因調査・死亡転出状況の追跡調査への同意者(以下、同意者)は、6,505名(男2,962名、女3,543名)であった。調査期間中の死亡数は鴨川市全体で男1,235名、女1,179名、同意者では男263名、女211名であり、死因は、男女ともがん、呼吸器疾患、心疾患、脳卒中の順であった。同意者の治療中の疾患は、高血圧(男23.3%、女21.8%)、糖尿病(男8.1%、女4.9%)、脂質異常症(男6.2%、女9.2%)が上位であった。同意者のうち、鴨川市の平成15年度健診を受診した2,231名を対象に、BMI、血圧、脂質、血清クレアチニン、肝機能、HbA1cの値を、平成15年度以降の各年次で比較した。年齢階級別に見た上記5項目の変化は、下記に示す千葉県基本健康診査データ収集システム確立事業で確認された変化と同様で、著明な性差が認められた。要介護認定者数は年齢とともに増加し、平成20年度では80歳以上では、男9.7%、女19.1%が該当した。ベースライン時に要介護認定を受けているものは40名であり、老研式活動能力指数が5点以下のものは、80歳以上では男9.7%、女16.8%であった。追跡調査期間中に男186名、女261名が新規に要介護認定を受け、そのうち70歳以上が432名(88.7%)であった。原因疾患は、男は脳血管疾患とがんが多く、女は脳血管疾患、認知症、心疾患であった。②県民健康基礎調査は、平成21年度の調査を実施中である。③基本健康診査データ収集システム確立事業で収集した平成14年度から18年度の5年間のデータ366,862件について、性・年齢階級別・年度別に解析した結果、BMI、収縮期血圧、総コレステロール、中性脂肪、HDLコレステロール、GPT、 $\gamma$ -GTP、クレアチニン、随時・空腹時血糖値全てに著明な性差が認められた。男性では、BMI、総コレステロール、中性脂肪、GPT、 $\gamma$ -GTPは40歳代に急上昇して50歳にはピークとなり、その後は加齢とともに徐々に低下し、BMI、中性脂肪、GPTは70歳代で女性とほぼ同じとなっていた。女性では、閉経前は、BMI、血圧、中性脂肪が極めて低く、HDLコレステロールが高いなど、動脈硬化リスクが低い。閉経期を境に総コレステロールが急上昇し、男性を凌駕し、高値が75歳以上まで継続することが明らかになった。特定健診の開始により、データの標準化、判定基準の統一、同一質問票の使用、同一方法による電子データ化という点が解決され市町村の協力が得やすくなったが、特定健診初年度の混乱から市町村における平成20年度個人データの確定が遅れ、確定値の入手ができない状況である。④健康生活コーディネート事業では、平成21年度は、生活習慣病予防における運動プログラム実施の有用性を検討するために、性、運動開始時BMI、生活習慣、実施形態(教室型か、教室等の拠点に定期的には通わないライフスタイル型か)の違いと運動プログラムの実施率、継続率および効果の関連について検討した。その結果、歩数、身体活動量、筋トレ実施回数という運動プログラム実施量は男性の方が女性より多く、体力の改善度も男性で高かった。体

組成の変化では性差は認められなかった。男女ともに、体力の改善度は教室型の方が高かったが、体組成の変化はライフスタイル型の方が高く、運動開始時 BMI が高い者では体力及び体組成の改善度が大きい傾向が認められた。

B. 生活習慣病と性差に関する国内外の既知のエビデンスの集約：昨年度に抽出された 908 論文について、コホート研究でないもの、横断研究、エンドポイントが CVD 発症・死亡や総死亡でないもの（例：がん、QOL、認知、医療費など）、デザイン論文、測定方法の妥当性研究などの方法論の論文、メタアナリシス・システマティックレビューでない総説や narrative なレビューを除外した上で論文選択を行い、論文の読み込みとサマリーの作成を進めている。サマリーには、年代、研究者、研究の集団、エンドポイント、検討しているリスクファクター、主要な結果、性差、結論を記載する。

C. 性差を加味した女性健康支援のための科学的根拠の構築と女性外来の確立：本年度のデータ提供施設数（11 月末現在）は 5 施設、新規受診患者件数は 1,625 名、問診の回答件数は 834 名であった。現在、受診患者の特性（既往歴、症状分布、確定診断、平成 17 年度～21 年度にかけての疾患の変遷、受診者の背景因子）、治療法（有効治療法、治療改善効果、改善した症状）、治療介入効果判定（SF-36、SRQ-D (Self-Rating Questionnaire for Depression)、STAI (状態・特性不安検査)) について解析中である。

D. その他：①血流依存性血管拡張反応（%FMD）と代表的酸化 LDL である MDA-LDL の関連を検討した。MDA-LDL は女性においてのみ HDL-C と有意な負の相関を認めた。②薬物動態・薬力学における性差（基礎・臨床）に関し欧米、日本の文献検索を行い、データベース化を進めた。

## 2. 前年度までの研究成果

A. 千葉県「女性の健康疫学調査事業」「健康生活コーディネート事業」における収集データの二次解析用基盤整備：千葉県が平成 15 年度から実施してきた女性の健康疫学調査事業のうち、県衛生研究所へのデータ提供が可能であった①おたっしや調査（鴨川市におけるコホート調査研究）、②県民健康基礎調査、③基本健康診査データ収集システム確立事業、④健康生活コーディネート事業を対象事業として、データ収集を行い、データベース化を進め、情報発信のためのホームページを開設した。おたっしや調査は、鴨川市に在住する 40 歳以上の男女 23,073 名を対象とし、①総合検診データ、生活習慣調査アンケートの収集、②介護認定状況の把握、③疾病発症・転出・死亡の把握を行い、健康状態の推移との関連要因の解明を目的として平成 15 年度から実施され、5 年後調査が平成 20 年度に行われた。県民健康基礎調査は、千葉県民の健康に関わる生活習慣の現状を把握するために、層化無作為抽出法により抽出した県民 6000～8000 人を対象として、平成 15 年度より隔年で実施されている。基本健康診査データ収集システム確立事業は、市町村における科学的な根拠に基づく保健医療施策を推進することを目的に、「健診検査値の標準化」「共通の判定値による判定」「連結可能な匿名化作業」を含む基本健診データ収集システムを構築し、集積データの解析を行うもので、平成 14 年度より開始され平成 18 年度に終了し、22 市町村より、88,167 件の電子データの提供を受けた。その後も 19 年度は 40 市町村、20 年度は 32 市町村からデータ提供を受けた。健康生活コーディネート事業は、中高年者を対象として、教室でまたは自宅で運用できる健康生活コーディネートプログラムを千葉県独自に開発し、個別プログラムによる運動、栄養、精神保健指導を行うものである。平成 16 年度から実施されている。

B. 生活習慣病と性差に関する国内外の既知のエビデンスの集約：文献検索と収集は①文献検索システム (PubMed) を利用し、用語検索された文献の収集、②臨床ガイドラインなどの引用文献からの収集、③本邦で実施されたコホート研究の報告書、その他の文献における引用文献からの収集を行った。これらの作業から得られた文献を再度精査し、重複を取り除き 908 件について書誌情報や研究特性などを整理しデータベースを作成した。

C. 性差を加味した女性健康支援のための科学的根拠の構築と女性外来の確立：女性外来データファイリングシステムの改良と普及、診断から治療介入効果までのデータ解析をした。

D. その他：①臨床研究として、正常ないし軽微な冠動脈病変を持つ閉経後女性における %FMD と冠危険因子の関連性について検討した。%FMD は中性脂肪と負の相関を、HDL-C と正の相関を認めた。②医薬品男女別使用実態調査を全国 25 病院で行った。処方数は 1,846,188 枚 (男 910,276 枚、女 935,912 枚) であり、占有率 70% 以上の薬剤の薬効分類では、男性で循環器官用薬、泌尿生殖官・肛門用薬、代謝性医薬品、女性では代謝性医薬品、中枢神経系用薬、漢方製剤の順で明らかな性差が見られた。③基礎実験では、マウス脂肪細胞においてエストラジオールによるエストロゲン受容体を介した PPAR $\gamma$  タンパク質増加作用、テストステロンならびに DHT によるアンドロゲン受容体を介した減少作用が示唆された。

### 3. 研究成果の意義および今後の発展

生活習慣病と危険因子の関連については、近年、日本でも疫学調査ならびに臨床介入試験の結果が続々と報告されている。しかし、未だ十分に性や年齢による差の視点が組み込まれていない。千葉県の「女性の健康疫学調査事業」は、調査研究に性・年齢による差異の視点を組み入れて展開してきた。ことに、基本健康診査データ収集システム確立事業は平成 20 年から特定健康診査データの収集に移行・継続され、千葉県内の全市町村の特定健診に関するデータを千葉県衛生研究所に集約し、地域、年齢、性別の特性を明らかにすることが可能となった。今後は、特定保健指導のための性差を考慮したマニュアル作成を目指している。

### 4. 倫理面への配慮

本研究は文科省および厚労省が策定した「疫学研究に関する倫理指針」を遵守して実施した。また、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則、本試験実施計画書を遵守して行った。動物実験は、分担研究者が在籍する大学学内動物倫理委員会の実験計画承認のもと、動物の愛護と管理に関する法律を遵守して実施した。

### 5. 発表論文集

1) Takeo C, et al. : Pharmacogenetics of hormone replacement therapy for climacteric symptoms. *Biochem Biophys Res Commun* 2008;374:604-8.

2) Fujita M, et al. : Lower frequency of daily teeth brushing is related to high prevalence of cardiovascular risk factors. *Exp Biol Med* 2009;234:387-94.

3) Fujita M, et al. : Effect of obesity on incidence of type 2 diabetes declines with age among Japanese women. *Exp Biol Med* 2009;234:750-7, .

4) 天野恵子. 女性と脂質異常症. 東京, 保健同人社. (2010 年 2 月出版予定)

6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属研究機関及び現在の専門(研究実施場所)	⑤所属研究機関における職名
天野恵子	女性外来と千葉県大規模コホート調査を基盤とした性差を考慮した生活習慣病対策に関する研究	東京大学医学部 昭和42年卒 医学博士 循環器内科学 性差医学	千葉県衛生研究所 循環器内科学 性差医学 (千葉県衛生研究所)	嘱託
上野光一	薬物動態の性差に応じた生活習慣病薬物療法の最適化に関する研究	千葉大学薬学部 大学院修士課程 昭和49年修了 薬学博士 薬学	千葉大学・大学院 薬学研究院 薬理学・高齢者薬剤学(千葉大学・大学院薬学研究院)	教授
久野譜也	性差および初期体型、運動実施率を考慮した生活習慣病のための運動プログラムの有効性に関する研究	筑波大学大学院医学研究科博士課程 平成4年修了 医学博士 スポーツ医学(筋生理)	筑波大学大学院 人間科学研究科 スポーツ医学(筑波大学)	准教授
嘉川亜希子	女性における循環器疾患の特性に関する研究	琉球大学医学部 平成5年卒 医学士 循環器内科学	鹿児島大学・大学院 医歯学総合研究科・医学部 心臓血管内科 性差医学(鹿児島大学・大学院医歯学総合研究科・医学部)	特任助教
柳堀朗子	女性外来と千葉県大規模コホート調査を基盤とした性差を考慮した生活習慣病対策に関する研究	東京大学大学院医学系研究科博士課程保健学専攻 平成4年修了 博士(保健学) 保健学	千葉県衛生研究所 保健学・疫学・性差医学(千葉県衛生研究所)	主幹

研究課題 わが国の女性における生活習慣病の実態把握と発症要因の探索及び介入に関する研究

課題番号 (H19-循環器等(生習)一般-018)

主任研究者 東京女子医科大学産婦人科学教室 主任教授 太田博明

## 1. 本年度の研究成果

### 研究1 中高年女性の cohorts 集団を対象とした研究

40 ~ 80 歳の中高年ボランティア女性 (平均年齢  $58.6 \pm 9.0$  歳) を対象に、内臓肥満から生活習慣病の 1 つである動脈硬化への移行過程を探索することを目的とし、今年度の調査研究を行った。身長、体重、腹囲 (WC)、血圧および骨密度 (BMD) を実測し、血液検査による関連血中因子 130 項目 (脂質代謝: TC, HDL-C, TG, 糖代謝: FBS, HbA1c, 骨代謝: ucOC, アディポネクチン (Ad), hsCRP, ホモシステイン, ペントシジン) の血中濃度を測定した。インピーダンス (BIA) 法にて体脂肪率 (PBF)、内臓脂肪面積 (VFA) を計測し、脈波伝播速度 (PWV) を測定することによって、血管の硬化度、すなわち動脈硬化の程度を把握した。

その結果、(1) 対象者 221 例の腹囲は  $79.8 \pm 9.6$  cm, 体脂肪率  $29.5 \pm 7.5\%$ , 内臓脂肪面積  $84.7 \pm 27.9$  cm<sup>2</sup> にて平均的にみると内臓肥満ではない集団であった。(2) 内臓脂肪面積が増加すると脂質代謝指標は劣化した (TG:  $r=0.427$ ,  $p<0.001$ , HDL-C:  $r=-0.421$ ,  $p<0.001$ , TC:  $r=0.254$ ,  $p<0.001$ )。また糖代謝指標は上昇し (FBS:  $r=0.301$ ,  $p<0.001$ , HbA1c:  $r=0.493$ ,  $p<0.001$ ), hsCRP ( $r=0.600$ ,  $p<0.001$ ) も上昇した。血圧も収縮期圧 ( $r=0.420$ ,  $p<0.001$ ), 拡張期圧 ( $r=0.345$ ,  $p<0.001$ ) とともに上昇を認めた。(3) 内臓脂肪面積の増加に伴い、脂肪細胞より分泌される蛋白である Ad は低下 ( $r=-0.370$ ,  $p<0.001$ ) することを確認した。そして Ad の低下に伴い、(2) と同様に脂質代謝指標は劣化し、糖代謝指標、炎症マーカー、血圧は上昇した。(4) 内臓脂肪面積の増加に伴い、PWV は上昇し ( $r=0.426$ ,  $p<0.001$ ), また Ad の低下に伴い、PWV は上昇する ( $r=-0.154$ ,  $p=0.025$ ) ので、動脈硬化への傾きを呈することが判明した。

以上の本年度の研究成果から内臓脂肪蓄積による内臓肥満はそれ自体と Ad の低下により、動脈硬化へ進展することを見出した。また、内臓脂肪から動脈硬化への進展は Ad が指標となることも見出された。

### 研究2 大規模成人女性を対象とした研究

本研究では、大規模女性 cohorts 研究におけるベースラインデータ及び追跡データを利用して、メタボリックシンドローム (Met-s) の有病・発生・死亡状況の実態を把握するとともに、生活習慣・保健習慣等との関連を横断的および縦断的に検討することを目的として、(1) データクリーニングのためのルール作りおよびそれに基づいたデータ固定の実施を行い、(2) ベースラインデータを利用して、メタボリックシンドローム (Met-s) の有病状況と生活習慣等との関連に関する横断的な検討を実施中である。また、追跡調査および各質問項目に関する妥当性検討を継続実施している。

(1) については質問票内の回答項目についてはデータクリーニングを終えてデータ固定を行っていたが、一部未固定の項目もあり、それらについてもクリーニングを実施した。す

なわち、各項目における回答の論理チェックを行い、多重回答項目や論理的にずれた回答項目の洗い出しを行い、それらのデータの取扱いに関するルールを作成した。そのルールにしたがい、データの固定を実施した。

(2) については、まず、メタボリックシンドロームの有病状況を検討した。メタボリックシンドロームの診断基準においてウエスト周囲長の基準値の見直しが行われていることから、ウエスト周囲長の基準値を変えて有病状況を検討した。本研究対象者のウエスト周囲長が 90cm 以上の者の割合は 2% であり、85cm 以上 6.3%、80cm 以上 10.2%、75cm 以上 16.4% であった。これらと、血圧値（収縮期、拡張期）、血中脂質値（血清総コレステロール、血清 HDL コレステロール）、空腹時血糖値を組み合わせた Met-s の有病割合はそれぞれ、0.1%、1.4%、3.4%、5.9% であった。

続いて、Met-s の有病状況と食事関連の生活習慣項目との関連について、Met-s および Met-s 判定のための各検査値と生活習慣項目とのクロス集計を年齢階級別に行い、それぞれの関連を  $\chi^2$  検定を用いて検討している。さらに、各検査値および Met-s に対する生活習慣の影響を年齢補正して検討するため、多重ロジスティック回帰分析を実施中である。

## 2. 前年度までの研究成果

**研究 1** Met-s において、内臓脂肪蓄積のみにとどまっている状態では、体重増加および Ad の低下により、BMD の増加を呈する。しかし内臓脂肪蓄積が亢進し、糖代謝や脂質代謝の亢進や血圧上昇、高 CRP を呈すると、BMD の低下を来す。つまり、Met-s に至らない内臓脂肪蓄積の段階で予防策を講じることが、糖・脂質代謝異常や高血圧の防止、ひいては動脈硬化の抑止が可能となり、その結果、骨粗鬆症を招くこともないと考えられる。

以上のごとく、Met-s と骨粗鬆症の疾患関連性を示す仮説を前年度において提唱するに至った。

## 研究 2

これまで、(1)Met-s に関連した疾患の既往に関する情報の整理を行い、その後の追跡における各種疾患の発生状況の把握を行い、(2)生活習慣のうち食事調査項目について、サブサンプルを対象とした妥当性検討を行い、当該対象者用の食物摂取頻度調査票の開発を行い、(3)(1)で行った追跡データから各種疾患の発生状況の妥当性の検討を行ってきた。本年度はそれらの成果を踏まえて、Met-s の有病状況と生活習慣との関連を横断的に解析中であり、今後はそれらの発生状況と各種要因との関連を縦断的に検討する準備を行っている。

## 3. 研究成果の意義および今後の展開

**研究 1** 昨年度の研究により、内臓肥満である Met-s と骨粗鬆症との疾患関連性を示す仮説を提唱した。さらに今年度の研究により内臓肥満から動脈硬化への移行は Ad が 1 つの指標となることを見出した。BMD を指標とした骨 (Osteo) と VFA を指標とした脂質 (Lipo)、また脂肪と PWV を指標とした血管 (Vascular) との連関を見出した。骨-脂肪-血管連関 (Osteo·Lipo·Vascular Interactions) において、我々は既存研究 (Mikumo M,

Ohta H et al. JBMM 2009)により腰椎 BMD と PWV との間に有意な負相関 ( $r=-0.320$ ,  $p=0.006$ )を見出していることから、3者の連関があり、これらは間葉系機能異常として捉えることができることを臨床的にほぼ検証し得ている。今後は対象者を代えることによってもこの3者の連関における普遍性の把握とともに3者に共通している因子を抽出することを目指すことを予定している、

## 研究 2

本研究では調査票による自己申告により、生活習慣・保健習慣の調査を行っている。しかし、質の高い研究であるためには、曝露情報としての各種習慣についての正確な情報の把握が前提となる。そのため、自己申告による生活習慣・保健習慣の情報が正確であるかどうかを確認する妥当性検討を横断的に実施し、さらに追跡期間中における変化に関する検討も実施している。そのような中、本年度は、ベースライン時におけるメタボリックシンドロームの有病状況と食事を中心とした生活習慣との関連を、メタボリックシンドロームの診断基準を変えて検討した。これらの結果を踏まえて、今後生活習慣・保健習慣と疾病発生状況の関連を縦断的に把握することはもちろんのこと、コホート内症例対照研究のデザインを用いて、縦断的に検討する準備を整えつつある。

## 4. 倫理面への配慮

研究 1 本研究は東京女子医大倫理委員会の承認を平成 19 年 3 月 29 日（受付番号：1103）に取得し、同委員会の倫理規定に則り、十分な配慮のもと実施している。

## 研究 2

本研究は文部科学省・厚生労働省通知の「疫学研究に関する倫理指針」を遵守している。この研究課題にかかわる倫理およびプライバシーの保護は、次のとおりである。

- ①調査脱落者および死亡者についての調査は、書面にて同意した調査参加者について実施している。
- ②個人識別情報へのアクセスは、分担研究者（研究②本体の主任研究者である林）が指名した研究者に限定され、対象者番号を付与した上で、厳重に保管管理されている。
- ③データ解析に際しては、対象者番号を用いて匿名化された調査票情報のみを取り扱う。
- ④本体の大規模研究計画については、独立研究評価委員会の審査・承認（平成 14 年 10 月 9 日）、群馬大学医学部の IRB（施設内審査委員会）の承認（平成 13 年 7 月 30 日）および国立保健医療科学院の研究倫理審査委員会の承認（平成 15 年 2 月 3 日）を既に得ている。また、本研究そのものに関しては、独立行政法人国立健康・栄養研究所の研究倫理審査委員会（疫学研究部会）の承認（平成 19 年 5 月 17 日）を得ている。

## 5. 発表論文集

研究 1 Mikumo M, Okano H, Yoshikata R, Ishitani K, Ohta H: Association between lumbar bone mineral density and vascular stiffness as assessed by pulse wave velocity in postmenopausal women. Journal of Bone and Mineral Metabolism 2009;27(1):89-94.

大原麻美, 石谷 健, 中野千枝, 橋本和法, 太田博明: メタボリックシンドロームにおける診断スクリーニングとしての体成分分析の有用性— 合併症数および脈波伝播速度による検証 — 東京女子医大会誌 2009; 79(12)

研究2 該当なし

6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業学校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属機関及び現在の専門(研究実施場所)	⑤所属機関における職名
太田博明 (主任研究者)	更年期外来受診者を対象とした研究(研究①)の構築および管理と研究班全体の総括	慶應義塾大学・昭和45年3月卒・医学博士・産婦人科学(ウイメンズヘルス)	東京女子医科大学(産婦人科)	主任教授
松村 康弘	大規模成人女性を対象とした研究(研究②)の総括, 妥当性検討	東京大学大学院医学系研究科・昭和60年・保健学博士・疫学	桐生大学・栄養疫学(医療保健学部)	教授
岡野 浩哉	研究①における調査フィールド・結果フィールドバック方法の構築	群馬大学医学部・平成元年・医学博士・産婦人科学(更年期医学)	東京女子医科大学(産婦人科)	非常勤講師
石谷 健	研究①におけるデータ収集計画の作成・解析	慶應義塾大学医学部・平成6年・医学博士・産婦人科学(更年期医学)	東京女子医科大学(産婦人科)	准講師
林 邦彦	研究②における調査の実施, データの管理, 妥当性の検討	東京大学医学部保健学科・昭和55年・保健学博士・疫学	群馬大学医学部保健学科・疫学	教授



平成 22 年 2 月 9 日(火)

(12:50~13:29)

座長  
宮武 光吉 / 財団法人歯科医療研修振興財団 専務理事

研究課題 健康づくり支援環境の効果的な整備施策および政策目標の設定に関する研究

課題番号 H20-循環器-一般-001

主任研究者 (所属施設・部署・職名) 東京医科大学公衆衛生学講座 主任教授  
(氏名) 下光輝一

## 1. 本年度の研究成果

本研究の目的は、生活習慣病対策のポピュレーション戦略の推進のために、4つの健康行動(身体活動、栄養、喫煙、飲酒)とそれに影響している環境要因に関する検討を行い、環境整備施策および環境に関連した政策目標について提言することである。

身体活動、栄養では介入研究によるエビデンスの蓄積を、喫煙、飲酒については行政職員が地域環境の現状や課題を評価する客観的な評価指標(自己点検表)を開発する。また、環境整備では他分野との連携が不可欠であることより、都市計画分野、地理学(地理情報システム)との連携を図り研究を進める。

第2年度にあたる本年は、初年度の成果を踏まえて以下の研究を実施した。

### 1) 身体活動環境

- ① 島根県雲南市において、地域自主組織(公民館)を単位とした地域無作為化比較試験を開始した。介入は初年度の研究成果を基に、情報提供、教育プログラム、物理的環境の3つの視点からCommunity-wideの身体活動促進キャンペーンを展開することとした。ベースライン調査として、調査地域より無作為に抽出した6,000人(40-79歳)に調査票を発送し、4,518人より回答を得た。
- ② 物理的環境への介入として、奈良県にて実施された歩道設置の社会実験に合わせて奈良公園来訪者(介入179名、対照群193名)の歩数および交通行動調査を実施した(歩道非設置日を対照群として設定、データ未解析)。
- ③ 石川県職員を対象にパークアンドライド・エコ通勤の社会実験(自宅最寄駅における駐車場の提供と、公共交通機関を利用した通勤の促進)を行っている。参加者120名(実験協力者100名、非協力者20名)を対象に身体活動量調査を実施中である。
- ④ 長野県東御市において「自宅近隣の環境を考慮した身体活動指導」を展開している。指導の効率化とともに、保健指導担当者による地域環境の把握、環境整備のポイントの把握につながることを期待できる。これをもとに、環境を考慮した身体活動指導のツールを作成し、第3年度の介入研究につなげる。

### 2) 食環境

坂戸市T地区において自治会主体の食環境整備事業を実施している。平成19年度にベースライン調査を実施している。自治会の委員会や一般住民との意見交換を行いながら住民参加型の食環境介入を推進し、21年度末には、自治会加入世帯(約900世帯)を対象に食環境および食行動の変化(介入の成果)を評価する予定である。

### 3) 喫煙環境

都道府県および市町村の担当者が、喫煙に関する地域環境を評価する客観的な評価指標の検討と、たばこ対策の現状を評価する自己点検表の作成を行った。作成にあたりたばこ対

策の専門家 5 名および都道府県、市町村の担当者による検討を行った。

たばこ対策は「受動喫煙の防止」「禁煙支援・治療」「喫煙防止」「情報提供・教育啓発」「たばこ対策の推進体制」の 5 つの領域に分類し、市町村におけるたばこ対策の状況を評価するための「市町村版」、都道府県におけるたばこ対策の状況を評価するための「都道府県版」の 2 種類の自己点検表と記入用マニュアルを作成した。公官庁、学校における規制レベル、教育啓発の実施状況、喫煙率減少の目標の設定の有無等の内容が含まれている。

#### 4) 飲酒環境

販売方法の規制（自動販売機による販売の規制、対面販売の促進）、酒税の変化といった環境変化が飲酒量の変化に及ぼす影響を検討した。

#### 5) 生活習慣の地域差

岩手県の 10 地域において小児肥満にかかわる環境指標の検討を行った。

#### 6) 都市計画分野との連携

身体活動の推進に関連する都市計画分野のテーマとして、① WebGIS を用いた歩行環境の情報提供、② モビリティ・マネジメント、③ 活動的な交通手段の利用促進における費用便益分析、④ セーフコミュニティ、の 4 つのトピックに関する検討を行った。

- ① つくば市をモデル地域として、住民に対して、歩行に関する環境情報をインターネットを通じて提供するサイトを作成した。WebGIS のフォーマットとしては電子国土および Google Earth を活用した。
- ② モビリティ・マネジメントとは、渋滞、温室効果ガス排出等の社会課題に対応するため、人々の移動手段の変換を促すもので、自家用車から公共交通機関・自転車・歩行等の活用を促進する取り組みである。フィールド実験のデータより、約 7 割の対象者が移動手段を変えることの健康効果に関心を持っていることが明らかとなり、この領域との協力が健康増進に結び付く可能性が示された。
- ③ 環境整備等への働きかけによって、活動的な交通手段を促進することが、各国で進められている。イギリス、ノルウェー等では費用便益分析が健康便益の観点から行われていることが明らかとなった。WHO、英国交通省ではこれらの施策による健康便益の評価の指針が示されている。今後はこれらの指針の日本における活用について検討する。
- ④ セーフコミュニティとは外傷予防を中心に、地域の安全性を高める活動理念だが、文献検討の結果、身体活動推進の観点から議論した先行研究はほとんど認められなかった。また、市民グループが中心となって実施した魅力・安心安全マップの作成活動より、道路や公園の安全、公衆トイレの重要性、身近にある良好な景観への気づきなど、歩行環境の改善につながる様々なアイデアが抽出され、今後この領域との協力が身体活動促進に結び付く可能性が示された。

## 2. 前年度までの研究成果

身体活動では介入モデル地域（静岡県小山町、長野県東御市、島根県雲南市）の現地視察、自治体職員との協議を行い、環境整備の方策を整理した。その結果、① 情報提供、教育プログラム、物理的環境の 3 つの視点からの対策、② 環境バリアを明らかにする取り組み（例えば環境を考慮した保健指導はその一つとなりうる）を推進すること、③ 都市計画

分野との連携を進めること、の重要性が明らかとなった。これを受けて、2年度以降の介入計画を作成するとともに、都市計画の専門家3名を分担研究者に加えた。食環境では坂戸市T地区において、自治体を主体とした食環境整備事業を推進し、経過評価を行った(ベースライン評価は平成19年に実施済み)。喫煙、飲酒では環境要因を客観的に評価してモニターすることが環境整備につながるという観点から、平成17-19年度の本研究班で作成した健康づくり支援環境評価質問紙を基に、自治体職員が地域の環境を客観的に評価する評価指標の検討を行った。例えば、喫煙については「無煙環境の整備」「禁煙治療の普及」「班近年に関するメッセージの普及」等の項目が重要であり、客観的評価指標の開発にあたりまず取り組むべき要因と考えられた。

### 3. 研究成果の意義及び今後の発展

身体活動環境、食環境では介入研究を推進している。来年度には介入後の評価を行う予定である。環境要因と身体活動、食習慣との関連を検討した研究は蓄積されてきているが、介入研究は少ない。特に、国内ではほとんど行われていないことより、実際の環境変化が行動にどのようなインパクトを及ぼすのかが検討できる。また、身体活動では、都市計画分野との連携を進めており、両分野が同じ価値観のもとに施策を推進できることが明らかになってきている、研究としても新しい流れであり、発展性が高い。さらに、喫煙領域を中心に、都道府県、市町村の健康づくり支援環境を評価する客観的な評価指標を開発している。これは自治体の職員が地域の環境を自己点検するチェックリストであり、来年度にはこれを試用して、その有用性を検討する。これが普及することにより、地域間の比較が可能となり、環境整備状況の可視化、環境整備の推進が期待できる。

これらの検討を基に、来年度は具体的な環境整備施策、政策目標に関する提言を行う。生活習慣病予防対策における効果的なポピュレーション戦略のエビデンスは絶対的に不足しており、次期(健康日本21の次の)国民健康づくり運動に向けて、施策に直結するエビデンスが得られるものと期待できる。

### 4. 倫理面への配慮

本研究の実施にあたっては、あらかじめ研究者の所属する組織の倫理委員会に研究計画を提出して審査を依頼し、研究実施の承諾を得ている。調査の実施にあたっては「疫学研究に関する倫理指針」(文部科学省・厚生労働省)を遵守する。本研究では住民を対象とした生活習慣等に関するアンケート調査を実施している。調査の主体が研究者の場合には文書によるインフォームドコンセントを取得している。自治体の行政調査として実施する場合には関連法規を踏まえて自治体と協議の上、倫理上の問題が生じないように十分に配慮して調査を進めている。

### 5. 発表論文集 ※2009年分のみ掲載

- 1) Inoue S., Murase N., Shimomitsu T. et al: Association of physical activity and neighborhood environment among Japanese adults. *Prev Med*, 48:321-325, 2009

- 2) Ishii K., Inoue S., Ohya Y., Shimomitsu T. et al: Socioemographic variations in perceptions of barriers to exercise among Japanese adults. *J Epidemiol*, 19:161-168, 2009
- 3) Inoue S., Odagiri Y., Ohya Y., Shimomitsu T. et al: Association between perceived neighborhood environment and walking among adults from four cities in Japan. *J Epidemiol* (in press)
- 4) 井上茂、大谷由美子、小田切優子、下光輝一、他：近隣歩行環境簡易質問紙日本語版 (ANEWS 日本語版) の信頼性 *体力科学*, 58:453-461, 2009
- 5) 澤田樹美、武見ゆかり、村山伸子、佐々木敏、石田裕美：職場におけるトランスセオレティカルモデルを応用した食環境介入と栄養教育の統合プログラムの開発と評価、*健康教育学会誌*, 17(2), 54-70, 2009
- 6) 高村美帆、大久保公美、佐々木敏、武見ゆかり：坂戸市小学6年生における家庭の果物入手可能性と摂取行動との関連、*日本公衆衛生雑誌*、(印刷中)
- 7) 家田重晴、市村國夫、狩野美和、高橋裕之、中村正和、野津有司、村松常司：「タバコのない学校」推進プロジェクトの活動と学校敷地内禁煙の広がり。 *学校保健研究*, 51(2), 121-137, 2009.
- 8) Asano AW, Hayashi F, Miyoshi M, Arai Y, Yoshita K, Yamamoto S, Yoshiike N: Demographics, health-related behaviors, eating habits, and knowledge associated with vegetable intake in Japanese adults. *Eur J Clin Nutr* 2009 (online publication)
- 9) 林芙美、横山徹爾、吉池信男. 都道府県別にみた健康・栄養関連指標の状況と総死亡及び疾患別死亡率. *日本公衆衛生学雑誌*. 56(9): 633-644. 2009
- 10) Thapa R.B. and Murayama Y. Evaluating walkability in Tsukuba using remote sensing and GIS, *Papers and Proceedings of the GISA*, 18:549-552, 2009
- 11) Kamada M, Kitayuguchi J, Inoue S, Kamioka H, Mutoh Y, Shiwaku K. et al : Environmental correlates of physical activity in driving and non-driving rural Japanese women. *Prev Med*. 49(6):490-496, 2009
- 12) Fujii S., Bamberg S., Friman M. and Grling T.: Are effects of travel feedback programs correctly assessed? *Transportmetrica*, 5 (1), pp. 43 - 57, 2009
- 13) 中谷友樹, 埴淵知哉：社会調査のマイクロデータとジオデモグラフィックスのデータリンケージ—JGSS 累積データ 2000-2003 に基づく主観的健康感の小地域解析への適用—, *JGSS 研究論文集*, 9, 23-36, 2009
- 14) T Nakaya, A. S. Fotheringham, M. Charlton & C. Brunson: Semiparametric geographically weighted generalised linear modelling in GWR 4.0. *Proceedings of Geocomputation* 1-5, 2009
- 15) Sallis J.F., Bowles H.R., Bauman A., Inoue S. et al: Neighborhood environments and physical activity among adults in 11 countries. *Am J Prev Med*, 36:484-490, 2009

6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業学校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属機関及び現在の専門（研究実施場所）	⑤所属機関における職名
下光輝一	研究総括	東京医科大学・昭和50年・博士（医学）・公衆衛生学	東京医科大学医学部公衆衛生学、予防医学	教授
武見ゆかり	食環境の整備および目標設定に関する研究	女子栄養大学大学院・昭和63年・博士（栄養学）・実践栄養学	女子栄養大学栄養学部食生態学研究室、食生態学	教授
角田透	飲酒環境の整備および目標設定に関する研究	慶応義塾大学医学部・昭和50年・博士（医学）・衛生学公衆衛生学	杏林大学医学部衛生学公衆衛生学、公衆衛生学	教授
中村正和	喫煙に関する環境の整備および目標設定に関する研究	自治医科大学・昭和55年・学士（医学）、公衆衛生学	大阪府立健康科学センター健康生活推進部、予防医学	部長
村山祐司	地理情報システムを用いた地域における環境情報に関する研究	筑波大学大学院・昭和58年・博士（理学）・地理学・水文学	筑波大学大学院生命環境科学研究科、GIS	教授
吉池信男	生活習慣の地域差と環境要因の関連に関する研究	東京医科歯科大学医学部・昭和62年・学士（医学）・疫学	青森県立保健大学健康科学部栄養学科、栄養疫学	教授
岡田真平	東御市における環境整備介入の計画・実施・評価	東京大学大学院・平成11年・修士（教育学）・身体教育学	身体教育医学研究所、身体教育学	研究部長
鎌田真光	雲南市における環境整備介入の計画・実施・評価	東京大学大学院・平成18年・修士（教育）・身体教育学	身体教育医学研究所うんなん、身体教育学	研究員
藤井聡	モビリティ・マネージメントの観点から見た身体活動支援環境の整備	京都大学大学院・平成5年・博士（工学）・土木工学専攻	京都大学大学院工学研究科、都市社会工学専攻	教授
室町泰徳	都市計画学の観点から見た身体活動環境の整備	東京大学大学院・平成2年・博士（工学）・都市計画	東京工業大学大学院総合理工学研究科、都市計画	准教授
中谷友樹	身体運動と関係した歩行環境のGISによる評価	東京都立大学大学院・平成9年・博士（理学）・地理情報科学	立命館大学文学部、地理情報科学	准教授
井上茂	身体活動支援環境の整備および目標設定に関する研究	東京医科大学大学院・平成12年・博士（医学）・公衆衛生学	東京医科大学医学部公衆衛生学、運動疫学	助教

# MEMO

A series of horizontal dotted lines for writing.

研究課題 成人期における歯科疾患のスクリーニング体制の構築に関する研究

課題番号 H20-循環器等(歯)一般-003

主任研究者 岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・教授

森田 学

## 1. 本年度の研究成果

### 〔研究背景〕

歯の喪失は、咀嚼障害や栄養摂取障害の原因となる。さらに、歯の喪失によって、心疾患、脳血管疾患等が増悪する。歯の健康が、食べる楽しみを支え、健康寿命に影響している。また、成人期の歯の喪失の原因として、歯周疾患が大きな比重を占めるようになる。

従来の歯科健診では、歯科医師が受診者の口腔内を検査することが必須であった。しかし、この方法は、多くのマンパワーが必要である。さらに、歯周疾患の検診は、出血や苦痛を伴うことも多い。市町村の保健事業として行われる歯周疾患検診の受診者数の伸び悩みも、このような理由が背景にある。

これに対して、非侵襲的な方法として質問調査が代表的な方法であり、欧米では歯周病予防対策としての応用が検討されている。また近年、唾液中の潜血を測定する方法、歯周病原菌に対する血清抗体価を調べる方法など開発されている。これらの測定法も歯科医師の介入は必要とせず、方法も簡便になっている。

### 〔研究目的〕

質問調査をベースに、生化学的検査を組み合わせることにより、将来、歯を喪失する可能性の高い者、歯周疾患の有病者を、非侵襲的に効率よくスクリーニングできるシステムを開発することを目的とする。

### 〔研究経過〕

#### 1) 質問調査票の試作

欧米で開発されている歯周疾患患者のスクリーニングを目的とした質問調査を参考に、日本語版を作成し有効性を評価した。

某県警察署における職員歯科健診を受診した511名のうち、40歳代と50歳代の319名を研究対象として、歯周病をスクリーニングすることを目的とした質問調査の有効性(特異度と感度)を算出したところ次ページの表に示す結果となった。尚、特異度は真に陰性の者(健常者)を正しく陰性と判定する確率、感度は真に陽性の者(異常者)を正しく陽性と判定する確率である。

さらに、質問項目のそれぞれに「はい」と答えた場合に1点を与え、10の項目の合計点によって歯周病有病者を判別するカットオフ値を求めた。その結果、カットオフ値6点の場合に、特異度は0.84、感度は0.68であった。本結果は、これまでに報告されている唾液中LDH測定によるスクリーニング検査法(特異度:0.67、感度:0.66)よりも高く、質問票での歯周病有病者のスクリーニングが簡便にできる可能性を示している。

表 質問調査の有効性

質問項目	特異度	敏感度
たばこを吸いますか？	0.38	0.85
最近歯ぐきから血が出ますか？	0.61	0.68
歯ぐきが腫れていると思いますか？	0.80	0.50
歯がぐらぐらしますか？	0.86	0.53
歯がのびた感じ（歯ぐきがやせた感じ）がしますか？	0.51	0.85
自分は歯周病（または歯槽膿漏）だと思いますか？	0.65	0.79
歯科医院で歯周病（または歯槽膿漏）と言われたことがありますか？	0.72	0.68
歯科医院で「歯ぐきに深いポケットがある」と言われたことがありますか？	0.78	0.53
歯科医院で「歯ぐきの治療が必要です」と言われたことがありますか？	0.86	0.53
歯科医院で歯ぐきを切る治療を受けたことがありますか？	0.82	0.35

## 2) 大学病院、歯科診療所の外来初診患者を対象としたケース・コントロール研究

現在、進行中である。抜歯が適当であると判断された歯を1歯以上有している者（症例群）と、抜歯適応の歯を有していない者（対照群）との間で、試作した自己記入式質問紙調査の結果、唾液や血液を使つての検査項目を比較するとともに、質問調査をブラッシュアップする。

来年度は、協力の得られた市町村において、ブラッシュアップした質問調査票の有効性を検討する予定である。

## 2. 前年度までの研究成果

平成20年度は、将来の歯の喪失予想を試みた研究のエビデンスを評価した。その結果、①質問調査のみ用いて将来予想をしているのではなく、口腔内の診査結果と質問調査を組み合わせた情報をもとに将来の予想モデルを構築している、②質問項目のうち、将来の歯の喪失予想のために使用可能であると思われる項目は、喫煙習慣、飲酒習慣、日常生活自立度、学歴、収入（または職種）、歯科の定期的受診の有無、義歯の使用、口腔自覚症状（歯がしみる、歯が動いている、かみにくい等）である、③歯科医師の介入で得られる情報として歯冠修復・補綴処置の有無、Clinical Attachment Level が、将来の歯の喪失予測に特に重要である、④血液や唾液を使う方法は、前向きの調査はなされていないものの、断面的な状態を反映している、等であった。

以上のことから、将来の歯の喪失を予測するには、現行の質問調査のみ、または生化学的検査のみでは不十分であり、既存の質問調査をさらに改良するか、または質問調査と唾液・血液検査を組み合わせることで精度が向上するものと考察した。

## 3. 研究成果の意義および今後の発展

巨視的な観点からみると、医療費適性化施策に合致した研究である。健診・保健指導が義務づけされたことは、国民の保健・医療・福祉にとって画期的な出来事である。口腔保健は栄養摂取と全身的な健康の架け橋を担うことが各種のエビデンスで証明されており、健康日本21の9つの項目、新健康フロンティア戦略の9つの項目の両方に重点推進課題として掲げられている。本研究の遂行は、成人の歯科疾患の予防を目指したスクリーニン

グと保健指導に止まらず、全身的疾患の発症予防につながることを期待される。また、その医療に伴って発生する医療費の削減をもたらす。もちろん、成人並びに高齢者層のQOLの向上にも大きく貢献する。

微視的な観点では、前述した通り、地域保健の現場での歯周疾患健診の効率化に大きく貢献できる。従来の検診方法では、多くのマンパワーが必要であり、一人当たりの検診時間が長い。また、検診手法が侵襲的であるために、出血や苦痛を伴うことも多く、公衆衛生学的に優れているとは必ずしもいえない。これに対して、自己記入式質問調査は、コストパフォーマンスが良好で、非侵襲的な手法であることから参加者の負担も少ない。また、唾液・血液も比較的簡単に利用できるので実用化が大いに期待できる。

#### 4. 倫理面への配慮

本研究で計画しているすべての研究はヒトを対象とする医学研究の倫理的原則を述べたヘルシンキ宣言に基づいて行う。既に、研究代表者ならびに分担研究者が所属する研究機関の倫理審査委員会および利益相反マネジメント委員会からの承認を得ている。

なお、個人情報の厳重な管理を行うために、すべての試料（検体試料、診療情報等）は、個人識別情報を除去して符号化（連結可能匿名化）している。研究者は、この符号化された試料を用いて研究を進めるので、その試料の個人識別情報は研究者自身の目にも触れることはない。匿名化符号と個人識別情報との対応表は各研究機関で予め指名された研究管理者が厳重に管理し、電子情報化されたものは他の一切のコンピュータと切り離され、パスワードで管理されたコンピュータのみに保存している。必要な場合の対応表の閲覧は、研究管理者の臨席の場でのみ可能となっている。以上のように個人情報を厳重に管理し、それらが外部に漏洩することのないように、その保護に万全を期している。

インフォームドコンセントの実施と同意書の取得に当たっては、次のことを遵守している。

1) 本研究の内容を、説明文書を用いて書面と口頭で歯科医師が説明する。2) 各々の被験者からの研究参加の同意に際し、同意文書に被験者本人に直接記入してもらう。3) 被験者の同意書は1通を診療録に綴り、その写しを被験者に手渡すことで完了とする。

#### 5. 発表論文集

1) Yamamoto T, Koyama R, Tamaki N, Maruyama T, Tomofuji T, Ekuni D, Yamanaka R, Azuma T, Morita M. Validity of a Questionnaire for Periodontitis Screening in Japanese Employees. *Journal of Occupational Health* 51(2): 137-143, 2009.

6. 研究組織

①研究者名	②分担する 研究項目	③最終卒業校・ 卒業年次・学位 及び専攻科目	④所属研究機関 及び現在の専門 (研究実施場所)	⑤所属研究 機関にお ける職名
森田 学	研究総括 臨床診査 生化学検査 質問調査	大阪大学・昭和 57 年・博士(歯学)・予 防歯科学	岡山大学大学院・予防 歯科学(岡山大学大学 院医歯薬学総合研究 科)	教授
川浪雅光	研究総括 臨床診査 生化学検査 質問調査	北海道大学大学院歯 学研究科・昭和 55 年 修了・歯学博士・歯周 病学	北海道大学大学院歯 学研究科(北海道大学 大学院歯学研究科)	教授
矢谷博文	研究総括 臨床診査 生化学検査 質問調査	広島大学大学院歯学 研究科単位取得退 学・昭和 59 年・歯学 博士・歯科補綴学	大阪大学大学院歯学 研究科(大阪大学大学 院歯学研究科)	教授
花田信弘	研究総括 臨床診査 生化学検査 質問調査	九州歯科大学大学 院・昭和 60 年修了・ 歯学博士・口腔衛生学	鶴見大学歯学部(鶴見 大学歯学部・探索歯学 講座)	教授
高柴正悟	研究総括 臨床診査 生化学検査 質問調査	岡山大学大学院歯学 研究科・平成 4 年修 了・歯学博士・歯周病 学	岡山大学大学院・歯周 病学(岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科)	教授
野村義明	研究総括 臨床診査 生化学検査 質問調査	東京医科歯科大学大 学院医学研究科・平成 10 年修了・医学博士・ 口腔衛生学	鶴見大学歯学部(鶴見 大学歯学部・探索歯学 講座)	准教授

研究課題：口腔保健と全身の QOL の関係に関する総合研究

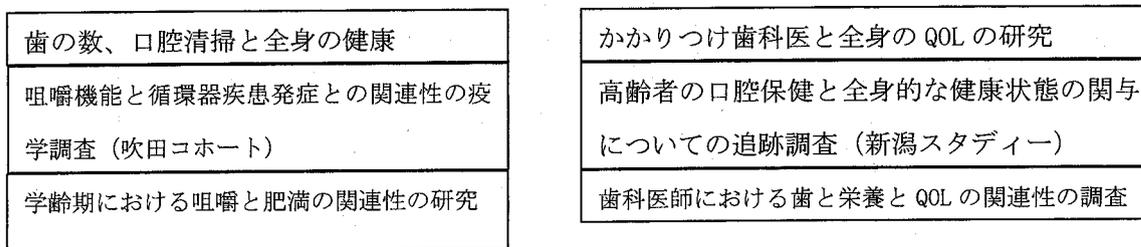
課題番号：H20-循環器等（歯）- 一般 002

主任研究者 鶴見大学・歯学部探索歯学講座・教授

花田 信弘

## 1. 本年度の研究成果

全身の障害や糖尿病などの疾患が歯科疾患を惹起させることが知られていた。しかし、近年ではそれだけでなく、歯科疾患が逆に全身疾患の共通危険因子になっているというエビデンスが集積され、歯科治療が全身状況に影響を与えるという方向の研究が着目されるようになった。本年度のコホート研究と横断研究の解析により、さまざまな集団で口腔保健と栄養との関連、QOL との関連を調べ、歯の喪失者はHbA1cが高く、栄養バランスが崩れていることを明らかにした。このことから、口腔保健と歯科医療が栄養の維持向上を通してメタボリック・ドミノを防止する可能性を示唆した。



歯の喪失者はHbA1cが高く、栄養バランスが崩れている

口腔保健と歯科医療が栄養の維持向上を通してメタボリック・ドミノを防止する可能性を示唆。

## 2. 前年度までの研究成果

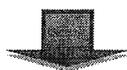
分担研究者宮崎秀夫教授（新潟大学大学院）がリードした新潟スタディーが前年度までの主要なプロジェクトであった。このスタディーでは昭和2年生まれの新潟市

民600名を住民台帳に基づいて選別し、会場検診を実施して口腔と全身の健康診断を行なうものである。その結果、80歳で歯が20歯以上ある高齢者がそうでない人よりも健康であり、QOLも高いという結果を得た。

新潟スタディー：

高齢者の口腔保健と全身的な健康状態の関連についての追跡調査

8020運動が全身のQOLの向上につながることを追跡



高齢者の歯を残すこと（8020運動）が全身のQOLの向上につながることを実証。

### 3. 研究成果の意義および今後の発展

厚生労働科学研究「口腔保健と全身のQOLの関係」では、口腔保健に起因する各種の疾患や病態を検証し、口腔保健と歯科医療が全身のQOLに影響を及ぼしている状況を科学的に評価するために、各種研究班を組織して総合研究を行い、「歯周病」「歯の喪失」が様々な生活習慣病（マルチプル・リスクファクター症候群）の「共通リスク因子」であることを次第に鮮明にしている（下図参照）。

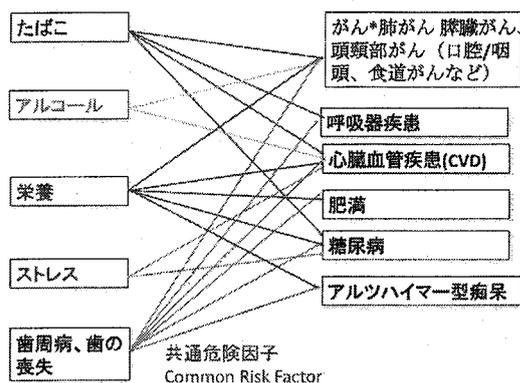


図 共通危険因子と生活習慣（マルチプル・リスクファクター症候群）の関係

今後とも歯科保健医療が全身のQOLの向上、いわゆる「メタボリック・ドミノ」(生活習慣病のドミノ効果; Metabolic domino: new concept in lifestyle medicine. Itoh H. Drugs Today (Barc). 42:9-16, 2006)の予防に貢献することを実証し、これからの厚生労働行政の政策に資するために研究を継続したい。

#### 4. 倫理面への配慮

疫学研究にあたっては、疫学研究倫理指針に基づいて実施し、当該研究者が所属する研究機関において研究倫理委員会の承認を得ることを前提として行っている。

#### 5. 発表論文集 (\*発表論文多数のため2009年分のみ掲載)

花田信弘

○ 花田信弘、健康寿命延伸のためのメカニズムを解明する、日本歯科総合研究機構編、健康寿命を延ばす歯科保健医療、医歯薬出版、東京、2009年。

○ 花田信弘、エビデンスに基づく全身の健康と口腔との関係、日本歯科医師会雑誌12月号2009年

○ Kamoda Y, Uematsu H, Yoshihara A, Miyazaki H, Senpuku H.: Role of Activated Natural Killer Cells in Oral Diseases. Japanese Journal Infectious Diseases 2009. (in press)

安藤雄一

○ 安藤雄一、咀嚼と栄養摂取、日本歯科総合研究機構編、健康寿命を延ばす歯科保健医療、医歯薬出版、東京、2009年。

宮崎秀夫

○ 葭原明弘、宮崎秀夫、歯の数・口腔機能と健康、日本歯科総合研究機構編、健康寿命を延ばす歯科保健医療、医歯薬出版、東京、2009年。

○ Yoshihara A, Tobina T, Yamaga T, Ayabe M, Yoshitake Y, Kimura Y, Shimada M, Nishimuta M, Nakagawa N, Ohashi M, Hanada N, Tanaka H, Kiyonaga A, Miyazaki H. Physical function is weakly associated with angiotensin-converting enzyme gene I/D polymorphism in elderly Japanese subjects. Gerontology. 2009;55(4):387-92. Epub 2009 May 28.

○ Yoshihara A, Deguchi T, Hanada N, Miyazaki H. Relation of bone turnover markers to periodontal disease and jaw bone morphology in elderly Japanese subjects. Oral Dis. 2009 Mar;15(2):176-81.

○ Kiswanjaya B, Yoshihara A, Deguchi T, Hanada N, Miyazaki H. Relationship between the mandibular inferior cortex and bone stiffness in elderly Japanese people. Osteoporos Int. 2009 Jun 25. [Epub ahead of print]

○ Furugen R, Hayashida H, Yamaguchi N, Yoshihara A, Ogawa H, Miyazaki H, Saito T.: The relationship between periodontal condition and serum levels of resistin and adiponectin in elderly Japanese, Journal of Periodontal Research 2009. (in press).

○ Yoshihara A, Watanabe R, Hanada N, Miyazaki H: A longitudinal study of the relationship between diet intake including milk intake and dental caries and periodontal disease in elderly Japanese subjects, Gerodontology 2009. (in press).

安細敏弘

○安細敏弘、歯の数・咀嚼機能と寿命の関係、日本歯科総合研究機構編、健康寿命を延ばす歯科保健医療、医歯薬出版、東京、2009年。

○ Takata, Y., Ansai, T., Soh, I., Akifusa, S., Sonoki, K., Fujisawa, K., Yoshida, A., Kagiya, S., Hamasaki, T., Nakamichi, I., Awano, S. and Takehara, T.: Chewing and high-level functional capacity in an 80-year-old population Gerodontology 2009. (in press).

○ Kagiya, S., Matsumura, K., Ansai, T., Soh, I., Takata, Y., Awano, S., Sonoki, K., Yoshida, A., Takehara, T. and Iida, M.: Chronic kidney disease increase cardiovascular mortality in 80-year-old subjects in Japan Hypertension Res 2009. (in press).

小野高裕

○ 田中宗雄、小野高裕、歯周病細菌の臓器疾患への影響、日本歯科総合研究機構編、健康寿命を延ばす歯科保健医療、医歯薬出版、東京、2009年。

石井拓男

○石井拓男、口腔と全身の健康、日本歯科総合研究機構編、健康寿命を延ばす歯科保健医療、医歯薬出版、東京、2009年。

○ 石井拓男、かかりつけ医とかかりつけ歯科医の制度上の問題、日本歯科総合研究機構編、健康寿命を延ばす歯科保健医療、医歯薬出版、東京、2009年。

○ 武井典子、石井拓男、食育の試みと必要性、日本歯科総合研究機構編、健康寿命を延ばす歯科保健医療、医歯薬出版、東京、2009年。

井上修二

○ 片桐さやか、新田浩、金澤真雄、井上修二、日本歯科総合研究機構編、健康寿命を延ばす歯科保健医療、医歯薬出版、東京、2009年。

○Multi-center intervention study on glycohemoglobin (HbA1c) and serum, high-sensitivity CRP (hs-CRP) after local anti-infectious periodontal treatment in type 2 diabetic patients with periodontal disease. Katagiri S, Nitta H, Nagasawa T, Uchimura I, Izumiyama H, Inagaki K, Kikuchi T, Noguchi T, Kanazawa M, Matsuo A, Chiba H, Nakamura N, Kanamura N, Inoue S, Ishikawa I, Izumi Y. Diabetes Res Clin Pract. 2009 ;83(3):308-15.

星旦二

○ 星旦二、田野ルミ、かかりつけ歯科医と生存維持、日本歯科総合研究機構編、健康寿命を延ばす歯科保健医療、医歯薬出版、東京、2009年。

6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属研究機関及び現在の専門(研究実施場所)	⑤所属研究機関における職名
花田信弘	研究の総括 歯垢と熟発	九州歯科大学大学院・ 昭和60年・歯学博士・ 口腔衛生学	鶴見大学歯学部・口腔 衛生学(鶴見大学歯学 部)	教授
安藤雄一	国民栄養調査と歯 科疾患実態調査の 解析	新潟大学歯学部 昭和58年・歯学博士 ・予防歯科学	国立保健医療科学院・ 医療経済学(国立保健 医療科学院)	室長
宮崎秀夫	歯科治療による高 齢者のQOLと身体機 能の改善	九州歯科大学大学院・ 昭和60年・歯学博士・ 口腔衛生学	新潟大学大学院・予防 歯科学(新潟大学大学 院)	教授
小野高裕	咀嚼機能と循環器 疾患発症との関連 性	大阪大学大学院 昭和62年・歯学博士・ 歯科補綴学	大阪大学大学院・歯科 補綴学(大阪大学大学 院)	准教授
若井建志	歯科医師における歯 と栄養・QOL	名古屋大学大学院平成 4年・医学博士・癌の疫 学/栄養疫学	名古屋大学・予防医学 /医学推計判断学(名 古屋大学)	准教授
石井拓男	咀嚼と肥満の関連 性	愛知学院大・昭和47年 ・歯学博士・社会歯科 学	東京歯科大学・社会歯 科学(東京歯科大学)	教授
安細敏弘	咀嚼機能と全身の 健康との関係	九州歯科大学大学院・ 平成4年・歯学博士・ 口腔衛生学	九州歯科大学・予防歯 科学(九州歯科大学)	准教授
井上修二	歯周病と肥満・糖尿 病	東京大学医学部・昭和 39年・医学博士・内科 学	桐生大学・栄養学 (桐生大学)	教授
星旦二	かかりつけ歯科医 と全身の健康	東京大学大学院・昭和 年・医学博士(東京大 学)	首都大学東京・大学 院・都市システム科学 専攻、公衆衛生学(首 都大学東京)	教授

平成 22 年 2 月 9 日(火)

(13:34~14:26)

座長  
室原

豊明 / 名古屋大学大学院医学系研究科循環器内科学 教授

研究課題：糖尿病患者における 2D スペックル・トラッキング運動負荷心エコー法と冠動脈 CT を組み合わせた冠動脈疾患の非侵襲的早期診断法の確立と実態把握および治療介入効果の多施設共同前向き研究

課題番号：H20-循環器等（生習）—一般—021

主任研究者：所属研究機関 関西電力病院

所属部署 循環器内科

職名 循環器内科主任部長

氏名 石井 克尚

### 1. 本年度の研究成果

平成 21 度において、8 つの基幹病院において 328 例（男性 185 名、女性 143 名）の糖尿病患者を対象に、罹病年数、HbA1c、合併症の有無を評価し、胸痛、心電図 ST-T 変化、または冠動脈リスクを 3 個以上（糖尿病のほか、高血圧、喫煙、高脂血症、家族歴）を有する患者で本研究を行った。虚血診断は 2D スペックル・トラッキング法を用い、冠動脈狭窄度診断は 64 列冠動脈 CT を用いた。今回の対象患者 328 例中 167 例（51%）で冠動脈 CT にて 50%以上の冠動脈狭窄を有した。このうち 139 例（83%）が無症候性心筋虚血であった。2D スペックル・トラッキング心エコー法をもちいて、冠動脈 CT での 50%狭窄を検出する感度、特異度は感度：83%、特異度：81%であった。2D スペックル・トラッキング心エコー法の狭心症にたいする診断精度については平成 21 年度、1) J Am Coll Cardiol. 2009 Feb 24; 53(8):698-705. および 2) J Am Coll Cardiol. 2009 Oct 20; 54(17):1589-97. に論文発表を行った。

### 2. 前年度までの研究成果

平成 20 度において、上記の基幹病院において 156 例（男性 110 名、女性 46 名）の糖尿病患者を対象に、罹病年数、HbA1c、合併症の有無を評価し、胸痛、心電図 ST-T 変化、または冠動脈リスクを 3 個以上（糖尿病のほか、高血圧、喫煙、高脂血症、家族歴）を有する患者で本研究を行った。虚血診断は 2D スペックル・トラッキング法を用い、冠動脈狭窄度診断は 64 列冠動脈 CT を用いた。今回の対象患者 156 例中 67 例（43%）で冠動脈 CT にて 50%以上の冠動脈狭窄を有した。このうち 48 例（72%）が無症候性心筋虚血であった。2D スペックル・トラッキング心エコー法をもちいて、冠動脈 CT での 50%狭窄を検出する感度、特異度は感度：92%、特異度：86%であった。これらの詳細な結果は第 52 回日本糖尿病学会総会にて発表した。

### 3. 研究成果の意義及び今後の発展

糖尿病患者の合併症として大血管障害の合併は高率であり、さらに糖代謝異常を合併する冠動脈疾患の特徴として無もしくは軽微症候性心筋虚血の存在がある。本研究では新しい

負荷心エコー法と冠動脈 CT を用いた多施設共同試験により、本邦における糖尿病患者についての心血管合併症の早期診断の確立とその実態調査を行う。多施設には 8 つの基幹病院および大学病院を選別し、負荷エコー法として新しく開発された 2D スペックル・トラッキング法を用いる。本研究から、糖尿病における心血管合併症の実態の把握と治療法の妥当性、医療経済へのデータがえられ、心血管合併症の非侵襲的診断法の指針とガイドラインへの臨床的データが供給可能となる。また現在、国際的に見て糖尿病患者の罹患期間における冠動脈疾患の合併率の報告はなく、さらに完全な非侵襲的診断法による研究として本邦より世界に発信できるデータとして、極めて意義深いといえる。平成 22 年度においては症例数を増やし、本研究の精度について検討する。さらにすでに登録されている 484 例について、血圧や血糖値などの代謝因子を厳重にコントロールした介入の効果を再度 2D スペックル・トラッキング法と、冠動脈 CT を用い検討する。さらに非糖尿病群における上記検査法を用いた診断精度についても検討を行い、糖尿病症例との差異について評価する。また冠動脈 CT をもちい糖尿病患者における冠動脈プラーク性状の検索もおこなう。

#### 4. 倫理面への配慮

##### (1) 研究等の対象となる個人の人権擁護

試験実施に係わる生データ類および同意書等を取り扱う際は、被験者の秘密保護に十分配慮する。病院外に提出する症例報告書等では、任意番号等を用いて行う。試験の結果を公表する際は、被験者を特定できる情報を含まないようし、試験の目的以外に、試験で得られた被験者のデータは使用しない。

##### (2) 研究等の対象となる者に理解を求め同意を得る方法

本研究は GCP を準用するものとする。また、ヘルシンキ宣言（2000 年改訂）を遵守して実施し同意説明文書を患者に渡し、文章による十分な説明を行い、患者の自由意思による同意を文章で得る。

##### (3) 研究等によって生ずる個人への影響と医学上の貢献の予測

本試験は通常健康保険診療の範囲内で行うことができる。したがって、この試験に参加することで患者さまの負担が増加することは無い。本研究によって、糖尿病患者における冠動脈疾患の早期非侵襲的診断法が確立でき、また糖尿病罹患期間における冠動脈病変の特徴が明らかとなり積極的な治療介入が必要な患者群を効率的に選択可能となる。さらに本研究計画により、糖尿病患者における冠動脈疾患の早期発見と予防的治療（及び早期治療）の導入による医療コスト削減を目指し、医療経済面においても大きく貢献できるものと考えている。

#### 5. 発表論文集（発表論文多数のため 2009 年分のみ掲載）

1. ○Ishii K, Suyama T, Imai M, Maenaka M, Yamanaka A, Makino Y, Seino Y, Shimada K, Yoshikawa J. Abnormal regional left ventricular systolic and diastolic function in patients with coronary artery disease undergoing percutaneous coronary

- intervention: clinical significance of post-ischemic diastolic stunning.  
J Am Coll Cardiol. 2009 Oct 20; 54(17):1589-97.
2. Ishii K, Imai M, Suyama T, Maenaka M, Nagai T, Kawanami M, Seino Y.  
Exercise-induced post-ischemic left ventricular delayed relaxation or diastolic  
stunning: is it a reliable marker in detecting coronary artery disease? J Am Coll  
Cardiol. 2009 Feb 24; 53(8):698-705.
  3. Yoshida K, Shimada K, Tanaka A, Jissho S, Tanaka H, Yoshiyama M, Yoshikawa J.  
Quantitative analysis of myocardial contrast enhancement by first-pass  
64-multidetector computed tomography in patients with coronary heart disease.  
Circ J. 2009 Jan; 73(1):116-24.
  5. Kimura T, Ikeda H, Fujikawa J, Nomura K, Aoyama T, Wada Y, Nabe K, Hamamoto Y,  
Honjo S, Koshiyama H. Usefulness of serum cystatin C in Japanese patients with  
type 2 diabetes mellitus and nephropathy. Diabetes Res Clin Pract. 2009 Feb;  
83(2):e58-61.
  6. Tanimoto T, Imanishi T, Tanaka A, Yamano T, Kitabata H, Takarada S, Kubo T, Takemoto  
K, Nakamura N, Hirata K, Mizukoshi M, Akasaka T. Bedside assessment of myocardial  
viability using transmural strain profile in patients with ST elevation  
myocardial infarction: comparison with cardiac magnetic resonance imaging. J Am  
Soc Echocardiogr. 2009 Sep; 22(9):1015-21.
  7. Ino Y, Toyoda Y, Tanaka A, Ishii S, Kusuyama Y, Kubo T, Takarada S, Kitabata H,  
Tanimoto T, Mizukoshi M, Imanishi T, Akasaka T. Predictors and prognosis of stent  
fracture after sirolimus-eluting stent implantation. Circ J. 2009 Nov;  
73(11):2036-41.
  8. Tsujioka H, Imanishi T, Ikejima H, Kuroi A, Takarada S, Tanimoto T, Kitabata H,  
Okochi K, Arita Y, Ishibashi K, Komukai K, Kataiwa H, Nakamura N, Hirata K, Tanaka  
A, Akasaka T. Impact of heterogeneity of human peripheral blood monocyte subsets  
on myocardial salvage in patients with primary acute myocardial infarction. J  
Am Coll Cardiol. 2009 Jul 7; 54(2):130-8.
  9. Hirata K, Hyodo E, Hozumi T, Kita R, Hirose M, Sakanoue Y, Nishida Y, Kawarabayashi  
T, Yoshiyama M, Yoshikawa J, Akasaka T. Usefulness of a combination of systolic

function by left ventricular ejection fraction and diastolic function by E/E' to predict prognosis in patients with heart failure. Am J Cardiol. 2009 May 1; 103(9):1275-9.

10. Tanaka A, Imanishi T, Kitabata H, Kubo T, Takarada S, Tanimoto T, Kuroi A, Tsujioka H, Ikejima H, Komukai K, Kataiwa H, Okouchi K, Kashiwaghi M, Ishibashi K, Matsumoto H, Takemoto K, Nakamura N, Hirata K, Mizukoshi M, Akasaka T.

Lipid-rich plaque and myocardial perfusion after successful stenting in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: an optical coherence tomography study.

Eur Heart J. 2009 Jun; 30(11):1348-55.

11. Iwakura K, Ito H, Okamura A, Koyama Y, Date M, Higuchi Y, Inoue K, Kimura R, Nagai H, Imai M, Toyoshima Y, Ozawa M, Ito N, Okazaki Y, Shibuya M, Suenaga H, Kubota A, Fujii K.

Nicorandil treatment in patients with acute myocardial infarction: a meta-analysis.

Circ J. 2009 May; 73(5):925-31.

12. Aikawa M, Watanabe H, Shimokawa T, Inoue K, Takamisawa I, Seki A, Tobaru T, Iguchi N, Misu K, Nagayama M, Asano R, Umemura J, Takanashi S, Sumiyoshi T. Preoperative left atrial emptying fraction is a powerful predictor of successful maze procedure.

Circ J. 2009 Feb; 73(2):269-73.

## 6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属研究機関及び現在の専門(研究実施場所)	⑤所属研究機関における職名
石井克尚	研究統括	大阪医科大学医学部・昭和60年卒・医学博士・循環器内	関西電力病院・循環器内科	主任部長/臨床教授(大阪市立大学医学部、大阪医科大学)
吉川純一	多施設共同試験の評価に関する検討	大阪市立大学医学部・昭和41年卒・医学博士・循環器内科	大阪掖済会病院/大阪市立大学医学部循環器内科	病院長(大阪掖済会病院)・名誉教授(大阪市立大学)

越山裕行	糖尿病診断、罹患期間および治療介入の判定と評価、多施設共同試験のデータ分析及び評価に関する検討	京都大学医学部・昭和57年卒・医学博士・糖尿病・栄養内科	田附興風会 医学研究所北野病院・糖尿病内分泌内科／京都大学医学部・糖尿病・栄養内科	部長(田附興風会 医学研究所北野病院)／臨床教授(京都大学医学部)
黒瀬 健	糖尿病診断、罹患期間および治療内容に関するデータ解析	浜松医科大学医学部・昭和58年卒・医学博士・糖尿病・	関西電力病院・糖尿病・栄養内科／京都大学医学部・糖尿病・栄	部長(関西電力病院)／臨床教授(京都大学医学部)
赤坂隆史	多施設共同試験データ収集および臨床的意義の検討	和歌山県立医科大学医学部・昭和57年卒・医学博士・循	和歌山県立医科大学医学部・循環器内科	教授
岩倉克臣	多施設共同試験データ収集および整備に関する検討	大阪大学医学部・昭和57年卒・医学博士・循環器内科	桜橋渡辺病院・循環器内科／兵庫医科大学医学部・循環器内科	心臓センター長(桜橋渡辺病院)
平野 豊	多施設共同試験データの収集および実行性に関する検討	近畿大学医学部・昭和60年卒・医学博士・循環器内科	近畿大学医学部・循環器内科	准教授
渡辺弘之	多施設共同試験のコア・ラボとして心エコー検査および冠動脈CTのデータ解析	弘前大学医学部・昭和62年卒・医学博士・循環器内科	榊原記念病院・循環器内科	副部長
大門雅夫	多施設共同試験データの収集および分析・活用に関する検討	千葉大学医学部・平成6年卒・医学博士・循環器内科	順天堂大学医学部・循環器内科	准教授



研究課題 脊髄障害防止の観点からみた胸部下行・胸腹部大動脈瘤外科治療ないしはステントグラフト治療体系の確立

課題番号 H20-循環器等(生習) 一般-017

主任研究者 国立循環器病センター 心臓血管外科(血管外科) 部長  
荻野 均

## 1. 本年度の研究成果

2009年1-3月：電子媒体を用いた症例登録システムの改善、および他施設へ症例登録システムの説明訪問とシステムの確立。

2009年4月：平成21年度第一回班会議を開催。

2009年6月：倫理委員会の承認後に、症例登録を開始。

2009年9月：他施設でも倫理委員会で承認。

2009年10月：平成21年度第二回班会議を開催。

2009年12月：後ろ向き研究の症例登録を終了(合計 1,626例)。引き続き、データ・クリーニング作業へ移行。

2010年1月：後ろ向き研究の統計解析を予定。MRI・CTによるAdamkiewicz動脈の同定実施が脊髄障害発生に与える影響を検証。

2010年2月：後ろ向き研究(下記①、③)の結果報告。

同時進行で、前向き研究(下記①、③)の症例登録を継続中(2010年12月まで)。

## 2. 前年までの研究成果

2008年4-6月：プロトコール(多施設共同コホート研究)の原案を作成した。

2008年7-10月：国立循環器病センター臨床研究センター内データマネジメント部門、統計解析部門の協力の下、デザイン、調査項目(症例カードの作成)、統計解析方法などの詳細を含んだ最終プロトコールを作成。同時に、参加12施設にアンケート調査(FAX)を実施し、各施設のAdamkiewicz動脈同定検査の開始時期、方法、症例数などの実態調査を施行。その結果を調査項目や統計処理方法(統計解析書の作成)に反映させた。

2008年10月12日：平成20年度第一回班会議を開催し、本研究のプロトコールについて共同研究施設の同意を得、最終決定した\*。

2008年11月10日：当センター高度先駆委員会に提出し承認。

2008年11月26日：当センター倫理委員会に提出し研究開始の承認。

これと平行して、調査項目を最終決定し症例カードを完成させ、外部に依頼し電子

媒体（メール形式）によるデータ収集システムの構築（国立循環器病センター臨床研究センター内）を行った。

#### ※ 研究目的および方法

本研究の目的は、胸部下行・胸腹部大動脈手術において、術前のMRI・CTによるAdamkiewicz動脈の同定実施が脊髄障害発生に与える影響（発生防止のための有効性）について検討する。さらに、胸部下行・胸腹部大動脈手術およびステントグラフト治療における脊髄障害発生に与える要因を検討することにより、脊髄障害発生率の軽減、治療成績の向上を目的とする。方法として、

① 胸部下行・胸腹部大動脈手術もしくはステントグラフト治療を施行された（る）患者において、MRI・CTによるAdamkiewicz動脈の同定実施が脊髄障害発生に与える影響を多施設共同コホート研究（前向きおよび後ろ向き）にて検討する。

② 胸部下行・胸腹部大動脈手術もしくはステントグラフト治療を施行される患者において、脊髄障害および院内死亡の発生に影響を与える要因について多施設共同コホート研究（前向き）にて検討する。

③ Adamkiewicz動脈の同定に関して、部位、同定可能割合について多施設共同コホート研究（前向きおよび後ろ向き）にて調査する。

1) 研究対象：① 胸部下行、胸腹部大動脈手術もしくはステントグラフト治療を施行された患者、② 2000年1月から2010年12月までに手術を施行された患者、③ 倫理委員会承認後に登録を行う患者に対しては、同意能力があり、自ら同意文書に署名できる患者

2) 研究デザイン：多施設共同コホート研究（12施設）

3) 目標症例数：① 下行大動脈瘤 1,000例、② 胸腹部大動脈瘤 700例

4) 評価項目：

主要評価項目：退院までの脊髄障害発生割合

副次評価項目：

Adamkiewicz動脈の同定方法、部位、同定可能割合

手術による院内死亡割合、合併症の発生割合

その他の項目の評価：① 手術：術式（置換範囲）、補助手段、時間（循環停止、心筋虚血、体外循環、手術、麻酔）② 出血：術後出血、輸血量（MAP、FFP）、血小板輸血 ③ 回復：挿管時間、ICU滞在日数、術後入院期間 ④ 遠隔期調査における死亡割合、など

### 3. 研究成果の意義および今後の発展

近年、大動脈瘤外科治療全体の成績向上が得られているが、胸腹部大動脈瘤の外科治療は手術侵襲も大きく成績は決して良好とは言えない。特に、術中の脊髄障害（対麻痺）は重要な問題で、防止すべく様々な予防対策がなされてきたが、エビデンスに基づく確立された防止対策に乏しく、広範囲のものでは依然として10～20%の脊髄障害の発生がみられ患者に大きな負担を強いている。脊髄障害の病態生理すら未だ正確には解明されておらず、施設ごとに少ない症例数の中で解決法を模索しているのが現状である。一方、最近の画像診断技術の発達により、脊髄栄養血管である Adamkiewicz 動脈の同定が可能となった。そこで、国内の主要施設での共同研究において症例数の壁を打ち破り、Adamkiewicz 動脈の同定を脊髄障害の防止対策の柱と位置付け、外科治療ないしはステントグラフト治療による治療戦略を確立することはきわめて重要と考える。MRI や CT による Adamkiewicz 動脈の同定は本邦発の画像診断技術であり、また十分な症例数も確保でき、世界初の独創的な研究成果が得られると期待する。このことにより、費用対効果を含め脊髄障害を中心とする合併症や死亡の少ない優れた治療体系の確立が可能と考える。同時に、Adamkiewicz 動脈の同定技術に関して多施設で共同研究し、より良い診断技術を確立し診断精度を上げることは、脊髄障害の防止だけではなく、他の微小血管の低侵襲診断技術の向上にもつながると考える。

#### 4. 倫理面への配慮

本研究はヒトを対象とした臨床研究であり、ヘルシンキ宣言に基づく倫理原則、臨床研究に関する倫理指針、疫学研究に関する倫理指針、ならびに本邦における法的規制要件を遵守し実施する。患者を登録する前に、研究実施計画書について、各施設に倫理委員会または審査委員会から文章による承認を得る。患者への同意・説明文書には、試験データは研究者により厳重に保護される旨説明される。前向き研究においては、研究担当医師は、登録までに本研究についての内容を患者本人に説明し、参加について文書による同意を患者本人より得るものとする。同時に、当該研究の目的を含む研究の実施についての情報を公開し、研究対象者となる者が研究対象者となることを拒否できるように配慮する。また、実施計画書は、患者本人の希望により、いつでも閲覧できることとする。本研究で得られた個人情報や画像情報も含め厳重に保護し、個人を特定できる情報は開示しないなど取り扱いには十分留意する。本研究は研究対象者の自発的同意と協力により行い、その段階でも同意を撤回拒否でき、拒否に

よる不利益はないものとする。

5. 発表論文集

- 1) Minatoya K, Ogino H, Matsuda H, Sasaki H, Yagihara T, Kitamura S. Replacement of the descending aorta: recent outcomes of open surgery performed with partial cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 136(2):431-5, 2008.
- 2) Kuniyara T, Shiiba N, Wakasa S, Matsuzaki K, Matsui Y: Assessment of hepatosplanchnic pathophysiology during thoracoabdominal aortic aneurysm repair using visceral perfusion and shunt. *Eur J Cardiothorac Surg* 35:677-83, 2009.
- 3) Shingu Y, Shiiba N, Ooka T, Tachibana T, Kubota S, Morita S, Matsui Y: Augmentation index is elevated in aortic aneurysm and dissection. *Ann Thorac Surg* 87:1373-7, 2009.
- 4) Shiiba N, Wakasa S, Matsui K, Sugiki T, Shingu Y, Yamakawa T, Matsui Y: Anatomical Pattern of Feeding Artery and Mechanism of Intra-operative Spinal Cord Ischemia. *Ann Thorac Surg* 88:768-71, 2009.
- 5) Ito T, Kurimoto Y, Kawaharada N, Koyanagi T, Hashiguchi H, Yamashita A, Miyaki Y, Yamauchi A, Nakamura M, Higami T. Endovascular stent-grafting of anastomotic pseudoaneurysms following thoracic aortic surgery. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 57(10):528-33, 2009.
- 6) 松美幸, 中野喜隆, 松川紘大, 宇都宮隆平, 中村亮一, 村垣善浩, 伊関 洋, 青見茂之, 梅津光生: 大血管手術の安全性を高める画像支援ナビゲーションシステム. *TVRSJ* 14(1):39-48, 2009.
- 7) Izumi S, Okada K, Hasegawa T, Omura A, Munakata H, Matsumori M, Okita Y. Augmentation of systemic blood pressure during spinal cord ischemia prevents postoperative paraplegia after aortic surgery in a rabbit model. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009, in press.
- 8) Pokhrel B, Hasegawa T, Izumi S, Okita Y, Okada K. Excessively high systemic blood pressure in early phase of reperfusion exacerbates early-onset paraplegia in rabbit aortic surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009, in press.
- 9) Kitagawa A, Matsuda H, Okada K, Okita Y. Aneurysm expansion caused by an intercostal type II endoleak after thoracic endovascular aortic repair for secondary elephant trunk graft fixation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009, in press.

6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属研究機関及び現在の専門(研究実施場所)	⑤所属研究機関における職名
萩野 均	総括	広島大学医学部・昭和57年卒・医学博士・心臓血管外科	国立循環器病センター心臓血管外科	部長
松居喜郎	分担(外科治療)	北海道大学医学部・昭和55年卒・医学博士・心臓血管外科	北海道大学循環器外科	教授
久保田卓	分担(外科治療)	北海道大学医学部・平成6年卒・医学博士・心臓血管外科	北海道大学循環器外科	講師
樋上哲哉	分担(外科治療)	神戸大学・昭和57年卒・医学博士・心臓血管外科	札幌医科大学胸部心臓外科	教授
川原田修義	分担(外科治療)	札幌医科大学・平成元年卒・医学博士・心臓血管外科	札幌医科大学胸部心臓外科	講師
岡林 均	分担(外科治療)	京都大学医学部・昭和51年卒・医学博士・心臓血管外科	岩手医科大学心臓血管外科	教授
湊谷謙司	分担(外科治療)	京都大学医学部・昭和62年卒・医学博士・心臓血管外科	岩手医科大学心臓血管外科	講師
田林暁一	分担(外科治療)	東北大学医学部・昭和47年卒・医学博士・心臓血管外科	東北大学胸部外科	教授
青見茂之	分担(外科治療)	山口大学医学部・昭和56年卒・医学博士・心臓血管外科	東京女子医科大学心臓血管外科	准教授
椎谷紀彦	分担(外科治療)	北海道大学医学部・昭和59年卒・医学博士・心臓血管外科	浜松医科大学心臓血管外科	教授
澤 芳樹	分担(外科治療)	大阪大学医学部・昭和55年卒・医学博士・心臓血管外科	大阪大学心臓血管外科	教授
倉谷 徹	分担(外科治療)	神戸大学・昭和61年卒・医学博士・心臓血管外科	大阪大学心臓血管外科	准教授
大北 裕	分担(外科治療)	神戸大学医学部・昭和53年卒・医学博士・心臓血管外科	神戸大学呼吸循環器外科	教授
勝間田敬弘	分担(外科治療)	金沢大学医学部・昭和63年卒・医学博士・心臓血管外科	大阪医科大学胸部外科	教授
末田泰二郎	分担(外科治療)	広島大学医学部・昭和53年卒・医学博士・心臓血管外科	広島大学胸部心臓血管外科	教授

青柳成明	分担 (外科治療)	久留米大学医学部・昭和45年卒・医学博士・心臓血管外科	久留米大学病院 心臓血管外科	教授
明石英俊	分担 (外科治療)	久留米大学医学部・昭和57年卒・医学博士・心臓血管外科	久留米大学病院 心臓血管外科	准教授
國吉幸男	分担 (外科治療)	秋田大学医学部・昭和55年卒・医学博士・心臓血管外科	琉球大学 心臓血管外科	教授
山田直明	分担 (MRA担当)	大阪大学医学部・昭和56年卒・医学博士・放射線科	国立循環器病センター 放射線科	医長
吉岡邦浩	分担 (MRA担当)	岩手医科大学医学部・昭和60年卒・医学博士・放射線科	岩手医科大学 放射線科	准教授
兵頭秀樹	分担 (MRA担当)	愛媛大学医学部・平成2年卒・医学博士・放射線科	札幌医科大学 放射線科	講師
大西佳彦	分担 (MEP担当)	愛媛大学医学部・昭和58年卒・医学博士・麻酔科	国立循環器病センター 麻酔科	部長
松田 均	分担 (外科治療)	神戸大学医学部・昭和61年卒・医学博士・心臓血管外科	国立循環器病センター 心臓血管外科	医長
佐々木啓明	分担 (外科治療)	山梨医科大学・平成元年卒・医学博士・心臓血管外科	国立循環器病センター 心臓血管外科	医長
田中裕史	分担 (外科治療)	神戸大学医学部・平成8年卒・医学博士・心臓血管外科	国立循環器病センター 心臓血管外科	医師
伊庭 裕	分担 (外科治療)	札幌医科大学・平成11年卒・心臓血管外科	国立循環器病センター 心臓血管外科	医師

研究課題 ヒスタミンと心不全の関連についての検討—H<sub>2</sub> レセプターブロッカーは心不全を改善するか

課題番号 H19—循環器等（生習）—一般—012

主任研究者 国立循環器病センター 臨床研究開発部 部長  
北風 政史

### 1. 本年度の研究成果

本年度は、本究の最終年度でありこれまで基礎医学および後ろ向き臨床データベース解析により明らかになった「H<sub>2</sub> レセプターブロッカーの心不全予防効果」を前向きに収集した1209症例データを用いた解析を行った。解析にあたってはプロペンシティー解析を行うため、患者背景を含む多変量ロジスティック回帰モデルを用い、各患者がH<sub>2</sub> レセプターブロッカーを投与される確率（プロペンシティー・スコア）を算出し、プラセボ群およびH<sub>2</sub> レセプターブロッカー群においてプロペンシティー・スコアがマッチする心不全患者を抽出した。以前の検討から、心不全の基礎疾患によりH<sub>2</sub> レセプターブロッカーの効果に差があることが明らかとなっているため、拡張型心筋症、肥大型心筋症、高血圧性心疾患、心臓弁膜症、虚血性心臓症の5群の基礎心疾患群に分けて検討を行っている。拡張型心筋症に関してはベータ遮断薬の投与量の影響が特に強くロジスティック解析モデルに加えている。

慢性心不全症例全体では、ヒスタミンH<sub>2</sub> レセプターブロッカーは、再入院・死亡までの期間を延長なかったが、虚血性心臓病、高血圧性心疾患で再入院・死亡までの期間を延長させ、拡張型心筋症ではその傾向を認めた。また、H<sub>2</sub> レセプターブロッカーは、拡張型心筋症、高血圧性心疾患、心臓弁膜症、虚血性心臓症の各症例で心機能低下を抑制する傾向を示した。また、高血圧性心疾患、虚血性心臓症で再入院回数を減少させた。

### 2. 前年度までの研究成果

「多施設共同臨床試験によるH<sub>2</sub> ブロッカーの心不全に対する効果およびそのメカニズムの検討」においては、プロペンシティー解析を用いた検討を多施設共同で行うプロトコルを作成し、参加各施設の倫理委員会にて審議を行い、症例登録を開始した。集積された症例をデータマイニング法を用いて解析したところ、心不全症例においてかかる薬剤が、再入院の回数を減少させる可能性が示唆されている。

### 3. 研究成果の意義及び今後の展開

本研究では研究成果かになったヒスタミン刺激と心筋代謝・心不全とのかかわりを明確にし、さらにそのメカニズムの分子生物学的解析および多施設によるかかる薬剤の効果確認試験をおこなうことにより心不全の病態を新しい側面から明らかとすること

を目的とする。本研究は、心不全の本態である心筋機能不全に関して新しい側面から検討するものであり、従来の研究による分子生物学的メカニズムからみた心不全の理解を深めることを可能にする。かかる意味において本研究は独創的であり、大きな成果を得られるものと考えられる。

#### 4. 倫理面への配慮

動物実験は施設の倫理規定に基づき審査に通過した実験のみを行い、マウス等動物の生命を最大限尊重し、効率的に実験を進める。臨床研究に関する倫理指針を遵守の上個人情報には特段の必要がない限り、匿名化を行い取り扱う。遵守すべき研究に関する指針として「疫学研究に関する倫理指針」「厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針」が挙げられる。

#### 5. 発表論文集（発表論文多数のため2009年分の一部のみ掲載）

Value of estimated right ventricular filling pressure in predicting cardiac events in chronic pulmonary arterial hypertension. Utsunomiya H, Nakatani S, Nishihira M, Kanzaki H, Kyotani S, Nakanishi N, Kihara Y, Kitakaze M.

J Am Soc Echocardiogr. 2009 Dec;22(12):1368-74.

ER stress in cardiovascular disease.

Minamino T, Kitakaze M.

J Mol Cell Cardiol. 2009 Nov 12.

Risk factors for chronic kidney disease in Japan: a community-based study.

Takamatsu N, Abe H, Tominaga T, Nakahara K, Ito Y, Okumoto Y, Kim J, Kitakaze M, Doi T.

BMC Nephrol. 2009 Oct 27;10:34..

A simple method to predict impaired right ventricular performance and disease severity in chronic pulmonary hypertension using strain rate imaging.

Utsunomiya H, Nakatani S, Okada T, Kanzaki H, Kyotani S, Nakanishi N, Kihara Y, Kitakaze M.

Int J Cardiol. 2009 Sep 9.

Functional alterations of cardiac proteasomes under physiological and pathological conditions.

Tsukamoto O, Minamino T, Kitakaze M.

Cardiovasc Res. 2009 Dec 4.

Kato H, Komamura K, Kitakaze M.

Biochem Biophys Res Commun. 2009 Aug 7;385(4):618-23.

Natriuretic peptides enhance the production of adiponectin in human adipocytes and in patients with chronic heart failure. Tsukamoto O, Fujita M, Kato M, Yamazaki S, Asano Y, Ogai A, Okazaki H, Asai M, Nagamachi Y, Maeda N, Shintani Y, Minamino T, Asakura M, Kishimoto I, Funahashi T, Tomoike H, Kitakaze M.

J Am Coll Cardiol. 2009 Jun 2;53(22):2070-7.

6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属研究機関及び現在の専門(研究実施場所)	⑤所属研究機関における職名
北風 政史	研究の企画及び成績の検討など	大阪大学大学院医学系研究科 昭和60年卒 医学博士 循環器内科学	国立循環器病センター 臨床研究開発部 循環器内科	部長
筒井 裕之	研究の遂行	九州大学医学部 昭和57年卒 医学博士 循環器内科学	北海道大学大学院医学研究科 循環病態内科学	教授
和泉 徹	研究の遂行	新潟大学医学部 昭和46年卒 医学博士 循環器内科学	北里大学医学部 内科学Ⅱ	教授
安村 良男	研究の遂行	大阪大学医学部 昭和57年卒 医学博士 循環器内科学	独立行政法人国立病院機構大阪医療センター 循環器内科	科長

佐々木達哉	研究の遂行	大阪大学大学院 医学系研究科 平成4年卒 医学博士 循環器内科学	独立行政法人国立病 院機構大阪南医療セ ンター 循環器内科	部長
松原 広己	研究の遂行	岡山大学医学部 昭和63年卒 医学博士 循環器内科学	独立行政法人国立病 院機構岡山医療セン ター 循環器内科	医長
白木 照夫	研究の遂行	鳥取大学医学部 昭和58年卒 医学博士 循環器内科学	独立行政法人国立病 院機構岩国医療セン ター 生活習慣病診療部 循環器内科	部長
海北 幸一	研究の遂行	熊本大学医学部 平成4年卒 医学博士 循環器病態学	熊本大学医学部 付属病院 循環器内科	講師
宮尾 雄治	研究の遂行	熊本大学医学部 昭和63年卒 医学博士 循環器内科	独立行政法人国立病 院機構熊本医療セン ター 循環器内科学	医長

研究課題 長期遠隔成績からみた糖尿病患者に対する至適冠血行再建法に関する研究

課題番号 H19-循環器(生習)-一般-013

主任研究者 (所属施設・職名) 国立循環器病センター 心臓血管外科 部長  
(氏名) 小林 順二郎

## 1. 本年度の研究成果

本研究は、糖尿病を有する虚血性心疾患患者における最適な治療戦略を構築するために、冠動脈バイパス手術(CABG)もしくはカテーテル血管形成治療(PCI)を行った症例を登録し、糖尿病の重症度、腎症、網膜症等合併症の有無、冠動脈病変の特徴、術式などと予後の関連を調べる、多施設レトロスペクティブコホート研究である。これまでは、欧米の大規模試験によるガイドラインにより治療選択がなされていたが、今回の研究により、本邦の実情を反映したデータによる、より実践的な治療指針を構築することで、結果を速やかに診療に還元することを目的としている。

計画の初年度である平成19年度は、まず施設ごとの冠動脈病変や糖尿病治療、外来加療の現況を把握しデータとして入力する項目を決定、データベースの作成を行った。登録に際しては、治療後5年以上経過した症例から開始することとして、長期の予後調査とする。一部施設では、登録を開始した。平成20年度からは、全施設での倫理委員会での承認を経て登録を開始した。まず、2001年2002年の症例から登録を開始し、登録施設を追加した。さらに、本年(21年)度は、2001年2002年の登録データの集計とともに2003年と2004年の症例の登録を積み重ねた。

2009年11月までに、CABG1243例、PCI503例の登録を行った。患者背景では、インスリン治療、腎症および慢性透析、網膜症、脳疾患の既往、心筋梗塞の既往などで、有意にCABG群での割合が高く、また、PCI群では1枝病変が54%であったのに対し、CABG群では3枝病変が61%と重症度に有意差を認めた。

結果では、早期合併症の頻度はCABG群で有意に高く、特に脳合併症や感染の頻度が高かったが、早期死亡率には差はなかった。遠隔成績の比較では、生存率については、3枝病変例に限っても両群間に有意差を認めなかったのに対し、心筋梗塞回避率、再治療(PCIもしくはCABG)回避率は有意にCABG群で良好であった。さらに、腎症を有する例、透析例、網膜症例においても、治療後のイベントの発生回避の点でCABG群が有意に良好であった。

## 2. 前年度までの研究成果

この研究においては、糖尿病に合併する虚血性心疾患に対する治療指針の確立を目的としている。これまでにPCI、もしくはCABGを施行した症例を対象として、治療成績と遠隔期の合併症の発生の有無を、急性期から遠隔期における患者死亡、心血管イベントを糖尿病患者の術前状態、冠動脈病変の特徴、血行再建方法、造影検査結果等の、診療録の内容を過去に遡って患者登録した。

これらのデータを集計、統計処理を行い、全身的な合併症の有無に加えて、特に、冠動脈病変の特徴、狭窄部の性状や血管径などや、フォロー期間での糖尿病進行の有無と心事故の関連などについての検討を行い、第22回日本冠疾患学会及び第14回日本冠動脈外科学会にて発表した。

### 3. 研究成果の意義及び今後の発展

糖尿病に合併する虚血性心疾患に対しては、これまでの PCI と CABG を比較した prospective randomized study および PCI もしくは CABG を施行した症例の登録研究の結果から、多枝病変例に対しては、治療後の心事故発生、再治療率については PCI が多く、また、生存率についても複数の大規模研究から CABG が優位との報告がなされ、ガイドラインでも、多枝病変に対しては CABG が推奨されてきた。ところが、本邦では動脈グラフトの使用頻度やオフポンプ手術の定着など CABG 術式は欧米諸国とは大きな違いがみられ、また、国民性から PCI を選択する割合が高く、CABG 施行時の患者背景にも欧米とは大きく異なるなどの特徴があるとされている。このため、静脈グラフトを頻繁に使用したオンポンプ手術が標準術式で、PCI の頻度が低い欧米で確立された冠動脈疾患の治療指針をそのまま適用することの是非については議論がなされてきた。

これらの問題点を解決し、短期および長期的な観点から最善の治療を選択するため、本研究を立ち上げた。特徴のひとつとして、動脈グラフトを多用したオフポンプ CABG 術式の確立した 2000 年以降のデータであることが挙げられる。オフポンプ CABG はオンポンプ手術との比較において、高齢者、重症例での有効性が多数報告され広く認められている。この点は、近年の高齢化と積極的な PCI 治療で CABG 例は高齢化、重症化している現状に適用しやすいメリットがある。また、本邦では PCI の比率が欧米より高いとされ、この点についても本邦のデータであり現状に適用しやすい。

本研究の結果として、①3 枝病変例では、狭心症の再発や心筋梗塞の発症の回避の点で CABG に優位性があり、生存率については、5 年間のフォローでは有意差はなかった②前下行枝もしくは左主幹部を含む 2 枝病変でも、両群の生存率には差がなかったが、治療後遠隔期のイベントの頻度は CABG 群のほうが低かった③ CABG 後もしくは PCI 後早期の合併症の発生率は CABG 群で有意に高かった。④ 1 枝病変であっても、病変の再発は PCI 群のほうが高いものの生命予後には差はなかった⑤糖尿病性合併症、特に網膜症、腎症、透析例においては、より CABG を選択する要素として考慮することが妥当である、などの知見が得られた。本邦でのデータの集計により、さらには、患者背景については CABG 群で有意に重症であるにも関わらず、上記の結果となった意義は非常に大きい。今後の診療に反映させるべく研究成果を積極的に公表し、個々の糖尿病患者に対する最適な治療方針の決定および予後の改善に貢献したい。

### 4. 倫理面への配慮

疫学研究に関する倫理指針に基づき以下のように行い今後も継続する。

・本研究は、介入試験ではなく、また、人体から採取された試料を用いる研究ではなく、レトロスペクティブに既存資料等を用いる観察研究である。

・疫学研究に関する倫理指針の「7. 研究対象者からインフォームド・コンセントを受ける手続等」の項目の細則に定められたインフォームド・コンセントの手続の免除に以下のように合致すると考えられ、研究対象者から個別にインフォームド・コンセントを取得することを予定していない。

①本研究は、すでに存在する情報について過去にさかのぼって調査する方法であるため、研究対象者に対して最小限の危険を超える危険を含まない。

②個人情報には厳重に保護し、取扱いには十分留意する。集計・解析にあたっては、匿名化することで、研究対象者の不利益が生じないよう配慮する。

③本研究では、CABG および PCI 後の死亡率および合併症発症率に影響を与える術前 (PCI 前) 因子を調査する。参加施設では術後外来フォローは他院で行なわれることが通常であり、これら患者または代諾者からインフォームド・コンセントを取得することはほぼ不可能である。

④各施設において、資料の内容収集・利用の内容を、その方法も含めて揭示し、研究対象

者に対して広報し不参加の意思表示の機会を作る。

5. 発表論文集

1. Nakajima H, Kobayashi J, Toda K, Fujita T, Iba Y, Shimahara Y, Sato S, Kitamura S. Safety and efficacy of sequential and composite arterial grafting to more than five coronary branches in off-pump coronary revascularization: assessment of intraoperative and angiographic bypass flow  
Eur J Cardiothorac Surg. 2010;37:93-98.
2. Nakajima H, Kobayashi J, Toda K, Ishibashi-Ueda H, Yagihara T. A simplified technique of collar-reinforced mitral valve replacement J Hear Valve Dis. 2009 in press.
3. 中嶋 博之 循環器 診療マニュアル 友池仁暢編 冠動脈バイパス術の適応 山中書店 138-142 2009.
4. 船津俊宏、小林順二郎：心臓血管外科の最新治療—不整脈. 日本外科学会雑誌、109 (4) : 210-214、2008.
5. 船津俊宏、小林順二郎：僧帽弁位における生体弁の遠隔成績. 心臓、40 (9) : 754-757、2008.
6. 船津俊宏、小林順二郎：心筋症の臨床、外科的治療. 治療学、42 (4) 426-430、2008.
7. 中嶋博之、小林順二郎、西園里香、白井香苗：心臓手術と術後管理よくばりガイド 冠動脈バイパス術(on-pump CABG)ハートナーシング 2008;21:6:559-563
8. 中嶋 博之、小林 順二郎、船津 俊宏、伊庭 裕、島原 佑介：高リスク症例 (糖尿病、透析患者、再手術、COPD など) に対する治療戦略：「心臓血管外科テクニク 冠動脈・心筋疾患編」メディカ出版
9. 中嶋博之、小林順二郎：経皮的冠動脈形成術の既往が冠動脈バイパス術に及ぼす影響総説、冠疾患学会雑誌、2009 in press
10. 川村 匡、小林順二郎、中嶋博之、船津俊宏、伊庭 裕、八木原俊克、北村惣一郎：左冠動脈主幹部および近位部病変に対する両側内胸動脈使用の有用性：開存静脈グラフトからの competitive flow の可能性の検討. 日本冠疾患学会雑誌、14： 17-20、2008.
11. 小林順二郎 Off-Pump CABG の現状と将来展望第56回日本心臓病学会モーニングセミナー 2008.9.9 東京
12. 小林順二郎 虚血性心疾患に対する外科治療 第105回 日本循環器学会九州地方会 2008.12.6 熊本

6. 研究組織

①研究者名	② 分担する研究項目	③最終卒業学校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属機関及び現在の専門 (研究実施場所)	⑤所属機関における職名
小林順二郎	総括	大阪大学医学部 昭和 55 年卒	国立循環器病センター 心臓外科学	心臓血管外科部長
田林暁一	登録及びデータ入力	東北大学医学部 昭和 47 年卒	東北大学大学院医学系研究科・心臓血管外科学	教授
山本文雄		鳥取大学医学部 昭和 55 年卒	秋田大学医学部心臓血管外科学心保存	教授
落雅美		日本医科大学 昭和 50 年卒	日本医科大学附属病院 心臓外科学	教授

田鎖治	登録 及び データ 入力	昭和大学医学部 昭和61年卒	NTT東日本関東病院 心臓外科学	部長
夜久均		京都府立医科大学 昭和57年卒	京都府立医科大学 虚血性心疾患の外科治療	教授
田代忠		鹿児島大学医学部 昭和51年卒	福岡大学医学部 心臓血管外科学	教授
岡林均		京都大学医学部 昭和51年卒	岩手医科大学 後天性心疾患の外科学	教授
川筋道雄		金沢大学医学部 昭和49年卒	熊本大学大学院医学薬学研究部 心臓血管外科学	教授
井畔能文		長崎大学医学部 昭和55年卒	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 先進治療化学専攻 循環器・呼吸器病学講座 循環器・呼吸器・消化器疾患制御学	准教授
山崎健二		北海道大学医学部 昭和61年卒	東京女子医科大学 心不全に対する補助人工心臓	講師
佐藤敏彦		慶応義塾大学大学院 平成2年卒	北里大学 公衆衛生学	助教授
多田英司		京都大学医学部 平成12年卒	国立循環器病センター 内科	医師
大塚頼隆		久留米大学医学部 平成5年卒	国立循環器病センター 内科 虚血性心疾患	医師
宮本恵宏		京都大学医学部 大学院平成9年卒	国立循環器病センター 内科 糖尿病	医長
中嶋博之		千葉大学医学部 平成7年卒	国立循環器病センター 心臓外科学	医師
船津俊宏		大阪大学 平成4年卒	国立循環器病センター 心臓外科学	医師
木村一雄		横浜市立大学医学部 昭和54年卒	横浜市立大学市民総合医療センター 循環器内科 虚血性心疾患	教授
岡村吉隆		和歌山医科大学 昭和42年卒	和歌山医科大学 心臓血管外科	教授
宮崎俊一		京都大学医学部 昭和54年卒	近畿大学循環器内科 虚血性心疾患	教授
住吉徹哉		岐阜大学医学部 昭和48年卒	榊原記念クリニック 循環器内科 虚血性心疾患	院長
高梨秀一郎		愛媛大学医学部 昭和59年卒	榊原記念病院 心臓血管外科学	部長
伊藤 彰		徳島大学医学部 昭和59年	大阪市立総合医療センター 循環器内科 虚血性心疾患	部長



平成 22 年 2 月 9 日(火)

(14:40~15:19)

座長  
相川 直樹 / 財団法人国際医学情報センター 理事長

平成21年度厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業）

研究課題： わが国における脳卒中再発予防のための急性期内科治療戦略の確立に関する研究

課題番号： H20-循環器等（生習）— 一般 — 019

主任研究者： 国立循環器病センター 内科脳血管部門 医長 豊田 一則

## 1. 本年度の研究成果

【研究目的】 脳卒中はわが国の国民病であり、その征圧は喫緊の課題である。慢性期再発予防治療のエビデンスが欧米を中心に集積されつつあるが、日本人は病型内訳や好発部位などの脳卒中の特質や、至適薬物投与量などが欧米人と異なり、独自の再発予防法を確立する必要がある。とくに超急性期から急性期は治療介入による転帰改善効果をもっとも期待される時期であるが、同時期の危険因子管理の意義は国内外のいずれにおいても明らかでない。本研究では、国内各地域を代表する脳卒中基幹 10 施設を選んで 3 年間の多施設共同研究を行い、超急性期からの危険因子管理・抗血栓療法の有効性と安全性を検証する。具体的には、下記の 2 つの多施設共同研究を中心に研究を進める。

【特色】低用量 rt-PA 静注療法はわが国独自の治療法で、承認後の実臨床での成績が解明されていない。降圧療法は脳出血超急性期治療として期待されるが、明確なエビデンスを欠く。その他の急性期危険因子管理が再発予防に及ぼす影響も明らかでない。これらの課題を解決する。

【期待される効果】国民病である脳卒中の征圧への貢献。真に日本人に有用な再発予防法として、ガイドライン作成に寄与。国際共同研究にわが国の施設が参加する端緒となる、など。

### 【研究計画と本年度の成果】

(1) **rt-PA 患者登録研究：** 低用量 rt-PA 静注療法の治療成績を明らかにし、背景にある危険因子やその急性期管理、発症前や急性期の抗血栓療法が治療成績に及ぼす影響を解明する。rt-PA 治療を受けた 600 例の臨床データを登録、解析し、その全体成績を Stroke 誌（発表論文 1）に発表した。各危険因子と治療成績の関連を調べた研究 7 題が International Stroke Conference (2010 年 2 月)での発表演題に採択され、さらに多数の層別解析が進行中である。関連研究として、rt-PA 治療国内認可後の主幹脳動脈閉塞を伴う脳梗塞患者の治療実態に関する調査への参加を要請され、循委 20 公-2 班（坂井信幸班長）と当班で 1176 例を登録・解析した。結果の一部を日本脳神経血管内治療学会で坂井班長が報告し、全体成績を日本脳卒中学会(2010 年 4 月)などで報告予定である。

(2) **超急性期脳出血への降圧療法に関する研究：** 日本人に多い脳出血の超急性期治療として効果が期待される降圧療法に関して、日本人に適した降圧手段や降圧目標を明らかにする。本主題の現状把握を目的に、全国アンケート調査を行い、解析結果を Hypertens Res 誌（発表論文 2）に発表した。とくに添付文書上で急性期脳出血への使用が制限されているニカルジピンが 84%の施設で使われている現状を明らかにし、前年度に引き続き脳卒中学会を介して、添付文書改定意見を厚生労働省に提出中である。上記のアンケート調査で国内多数施設が行っていたニカルジピン静注を用いた収縮期血圧 140～160 mmHg ないしそれ以下への降圧の安全性・有効性を検討するため、研究参加 10 施設で前向き観察研究を始めた。2009 年 11 月現在で 31 例が登録され、主要評価項目である 72 時間後の症状進行、24 時間以内の降圧薬中止を要する副作用はともに 0%と、既往文献から算出した予測値を上回る成績を示している。関連研究として、心房細動患者の脳出血発症後の抗凝固療法再開について全国アンケート調査を行い、結果を日本脳卒中学会などで報告予定である。米国で本主題への多施設共同介入試験 Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage 2 (ATACH2)を企画するミネソタ大学 Qureshi 教授らと連携を取り、ATACH2 への日米共同参加を検討中である。

2. 前年度までの研究成果

(1) rt-PA 患者登録研究：国立循環器病センターでのパイロット登録研究（発表論文3）結果に基づき、研究参加10施設でrt-PA治療を受けた600例の臨床データを登録し、解析を始めた。

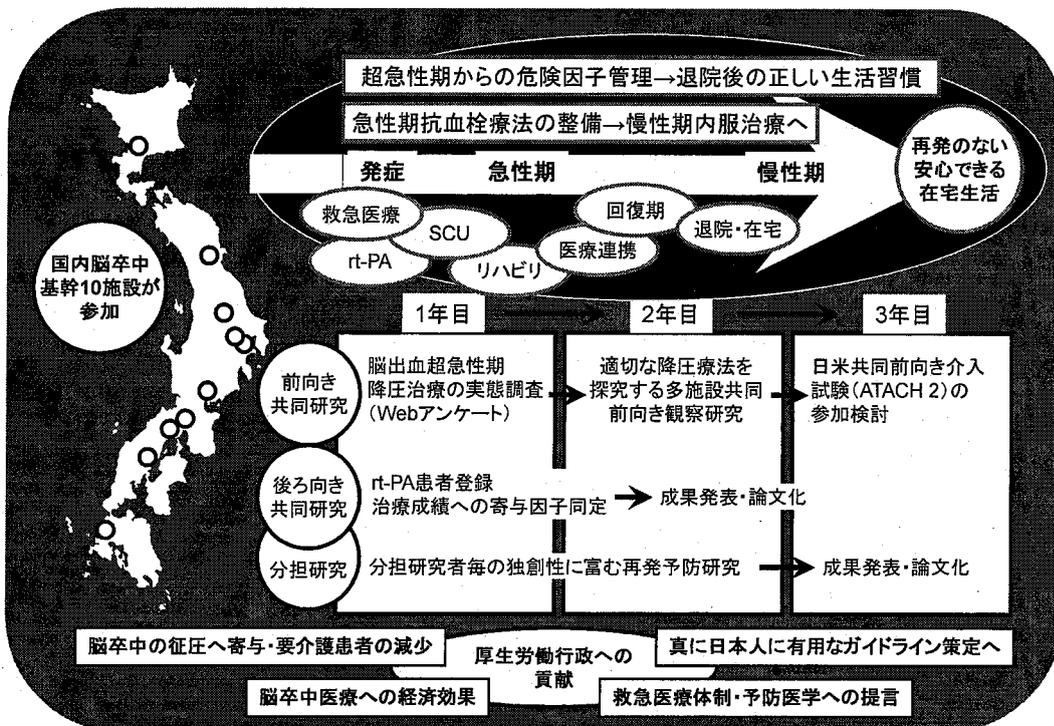
(2) 超急性期脳出血への降圧療法に関する研究：国立循環器病センターとNHO九州医療センターでのパイロット登録研究（発表論文4）結果に基づき、本主題に関する全国アンケート調査を行い、結果を解析した。この結果に基づき、脳卒中学会、脳外科学会、高血圧学会の3学会を介して、ニカルジピン添付文書改定意見を厚生労働省に提出した。Qureshi教授らと日米共同研究を模索し、複数回の研究打ち合わせや合同会議を行った。

3. 研究成果の意義および今後の発展

(1) rt-PA 患者登録研究：全体成績（発表論文1）でわが国の低用量rt-PA静注療法が欧米の市販後調査と同等以上の治療成績を収めていることを明らかにした。サブ解析で糸球体濾過量低下などの非古典的危険因子や拡散強調画像における広範な早期虚血所見などが治療成績に影響することを解明した。発表論文に対して海外からletterを受けるなど、本治療への国際的な関心の高さがうかがえた。H22年度は多数のサブ解析研究を国際学会で発表予定であり、これらの英語論文を急ぐ。rt-PA療法の至適治療手段を国際的に見直すための契機となることを期待する。

(2) 超急性期脳出血への降圧療法に関する研究：国内外のガイドラインに載る明確なエビデンス作りを目指す。本治療に関するガイドラインや能書の記載と実臨床との乖離を是正する。H22年度は観察研究を完遂し、わが国の実臨床での治療内容の安全性を示したい。本研究班の成果をもとに、近い将来の日米共同介入試験を実現させる。心房細動患者の脳出血発症後の抗凝固療法再開に関する観察研究を行い、エビデンス構築に寄与したい。

4. 倫理面への配慮 研究対象者の人権擁護、個人情報保護に最大限配慮する。



Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement (SAMURAI) Study Group

## 5. 発表論文集

1. Toyoda K, Koga M, Naganuma M, et al for Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement (SAMURAI) Study Investigators. Routine use of intravenous low-dose rt-PA in Japanese patients: general outcomes and prognostic factors from the SAMURAI register. *Stroke*, 2009;40:3591-3595 [rt-PA患者登録研究の全体成績]
  2. Koga M, Toyoda K, Naganuma M, et al for the Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement (SAMURAI) Study Investigators. Nationwide survey of antihypertensive treatment for acute intracerebral hemorrhage in Japan. *Hypertens Res* 2009;32:759-764 [超急性期脳出血への降圧療法に関する研究における全国アンケート調査成績]
  3. Nakashima T, Toyoda K, Koga M, et al. Arterial occlusion sites on MRA influence the efficacy of intravenous low-dose (0.6 mg/kg) alteplase therapy for ischemic stroke. *Int J Stroke* 2009;4:425-431 [rt-PA患者登録研究のパイロット研究]
  4. Itabashi R, Toyoda K, Yasaka M, Kuwashiro T, Nakagaki H, Miyashita F, Okada Y, et al. The impact of hyperacute blood pressure lowering on the early clinical outcome following intracerebral hemorrhage. *J Hypertens* 2008;26:2016-2021 [超急性期脳出血への降圧療法に関する研究のパイロット研究]
- 以下、2009年に刊行された主要論文を掲載
5. Toyoda K, Fujimoto S, Kamouchi M, et al. Acute blood pressure levels and neurological deterioration in different subtypes of ischemic stroke. *Stroke* 2009;40:2585-2588
  6. Toyoda K. Pharmacotherapy for the secondary prevention of stroke. *Drugs* 2009;69:633-647
  7. Toyoda K, Yasaka M, Nagata K, et al. Antithrombotic therapy influences location, enlargement, and mortality from intracerebral hemorrhage. The Bleeding with Antithrombotic Therapy (BAT) Retrospective Study. *Cerebrovasc Dis* 2009;27:151-159
  8. Sato S, Uehara T, Toyoda K, et al. Impact of the approval of intravenous recombinant tissue plasminogen activator therapy on the processes of acute stroke management in Japan: The Stroke Unit Multicenter Observational (SUMO) Study. *Stroke* 2009;40:30-34
  9. Yoshimatsu J, Ikeda T, Minematsu K, Naritomi H, Miyamoto S, Toyoda K, et al. Incidence and risk factors for pregnancy-associated cerebral intraparenchymal hemorrhage in Japanese women. *Stroke*, in press
  10. Kawase K, Okazaki S, Toyoda K, et al. Sex difference in the prevalence of deep vein thrombosis in Japanese patients with acute intracerebral hemorrhage. *Cerebrovasc Dis* 2009;27:313-9
  11. Naganuma M, Toyoda K, Nonogi H, et al. Early hospital arrival improves outcome at discharge in ischemic, but not hemorrhagic, stroke: a prospective multicenter study. *Cerebrovasc Dis* 2009;28:33-38
  12. Sato S, Toyoda K, Matsuoka H, et al. Isolated anterior cerebral artery territory infarction: dissection as an etiological mechanism. *Cerebrovasc Dis*, Epub ahead of print (2009/12/1)
  13. Kuwashiro T, Toyoda K, Yoshimura S, Koga M, et al. Atheromatous plaques at the origin of the left subclavian artery in patients with ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis*, 2010, in press
  14. Ogihara T, ...Kario K, et al. (全著者30名中11番目) The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension (JSH 2009). *Hypertens Res*. 2009;32:3-107.
  15. Matsui Y, Eguchi K, O'Rourke MF, Ishikawa J, Miyashita H, Shimada K, Kario K. Differential effects between a calcium channel blocker and a diuretic when used in combination with Angiotensin II receptor blocker on central aortic pressure in hypertensive patients. *Hypertension*. 2009;in press.
  16. Tsutsumi A, Kayaba K, Kario K, Ishikawa S. Prospective study on occupational stress and risk of stroke. *Arch Intern Med*. 2009;129:56-61.
  17. Matsui Y, Eguchi K, Shibasaki S, ..., Kario K. Association between the morning-evening difference in home blood pressure and cardiac damage in untreated hypertensive patients. *J Hypertens*. 2009;27; 712-720.
  18. Matsui Y, Eguchi K, Shimada K, Kario K. Doxazosin and heart failure: to be or not to be. *J Hypertens*. 2009;27:434-435.
  19. Hasegawa Y, Shimada K, Yamaguchi T. Efficacy and Safety of Diuretics in Combination with Perindopril in Hypertensive Stroke Patients: Results of the Japan Perindopril and Diuretics on Cerebrovascular Disease Study (J-PADOC). *Blood Pressure* (in press)
  20. Kimura K, Iguchi Y, Shibasaki K, et al. The presence of a right-to-left shunt is associated with dramatic improvement after thrombolytic therapy in acute ischemic stroke patients *Stroke* 2009;40:33-35
  21. Kimura K, Iguchi Y, Shibasaki K, et al. M1 Susceptibility Vessel Sign on T2\* as a Strong Predictor for No Early Recanalization After IV-t-PA in Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 2009;40:3130-3132

6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属研究機関及び現在の専門(研究実施場所)	⑤所属研究機関における職名
豊田 一則	研究企画、立案、事務局(データ回収・統計解析)および統括	九州大学医学部・昭和62年卒・医学博士、神経内科(脳血管障害)	国立循環器病センター 内科脳血管部門	第二リハビリテーション科医長
荻尾 七臣	危険因子としての高血圧・代謝異常等の検討	自治医科大学医学部・昭和62年卒・医学博士、循環器内科学	自治医科大学 循環器内科	教授
中川原譲二	北海道の中核施設として脳卒中診療の検討	札幌医科大学医学部・昭和53年卒・医学博士、脳神経外科学	中村記念病院 脳神経外科	診療本部長
古井 英介	東北の中核施設として脳卒中診療の検討	金沢大学大学院医学研究科 内科系・平成7年卒・医学博士、神経内科・脳卒中学	財団法人広南会 広南病院 脳血管内科	部長
塩川 芳昭	東京の中核施設として脳卒中診療の検討	東京大学医学部・昭和57年卒・医学博士、脳神経外科学・脳卒中の外科学	杏林大学 脳神経外科	教授
長谷川泰弘	関東の中核施設として脳卒中診療の検討	鹿児島大学医学部昭和55年卒・医学博士、神経内科学・脳卒中学	聖マリアンナ医科大学 神経内科	教授
奥田 聡	中部の中核施設として脳卒中診療の検討	名古屋大学医学部 昭和56年卒・医学博士、神経内科・脳卒中臨床	国立病院機構名古屋医療センター 神経内科	第二神経内科医長
山上 宏	近畿の中核施設として脳卒中診療の検討	大阪大学大学院医学系研究科・平成16年卒・医学博士、内科学・脳卒中学	神戸市立医療センター中央市民病院 脳卒中センター	医長
木村 和美	中四国の中核施設として脳卒中診療の検討	熊本大学医学部・昭和61年卒・医学博士、脳卒中学	川崎医科大学 脳卒中医学	教授
岡田 靖	九州の中核施設として脳卒中診療の検討	九州大学医学部・昭和57年卒・医学博士、内科学・脳循環	国立病院機構九州医療センター 脳血管センター脳血管内科	統括診療部長
古賀 政利	研究企画、立案、事務局	広島大学医学部 平成6年卒・医学博士 内科・脳卒中学	国立循環器病センター 内科脳血管部門	医師
永沼 雅基	研究企画、立案、事務局	熊本大学医学部 平成12年卒 神経内科学・脳卒中学	熊本労災病院 神経内科	部長

研究課題： 急性心筋梗塞、脳卒中の急性期医療におけるデータベースを用いた医療提供の在り方に関する研究

課題番号： H20-心筋一般-001

主任研究者： 島根大学医学部附属病院・病院長

小林祥泰

## 1. 本年度の研究成果

目的：脳梗塞に t-PA が認可され、心筋梗塞と同様に超急性期医療が重要となったが初期治療効果を上げて医療費を削減するためには心・脳血管疾患拠点病院化が必要である。我々は 2002 年に脳卒中データバンクを立ち上げ登録を行っているが、本研究は医療計画策定に役立つ心・脳卒中データバンク構築を図るものである。

1) 超急性期脳梗塞治療実態調査：超急性期入院で通常治療群では rt-PA 静注群に比しやや高齢で発症前の障害が少なく、入院時の NIHSS 重症度が 10 と rt-PA 群の 15 に比し有意に軽症であった。入院後症状進行は各々 18% と 17% で差はなく、入院時血圧や入院日数にも有意差はみられなかった。

2) 救急隊による脳卒中病院前救護の有用性評価：Izumo Pre-hospital Apoplexy Scale (IPAS) と Kurashiki Prehospital Stroke Scale (KPSS) のデータベースを作成し、出雲消防署と倉敷消防署で登録実験を開始した。両者の対比も可能で、病院側で脳卒中データベースからフィードバック情報をまとめて書き出し暗号メールで送付できるシステムも組み込んだ。

3) 脳卒中連携パスの検証への応用への準備研究：大館市立病院および熊本赤十字病院における地域連携パス電子化ソフトを開発し、思考実験を開始している。

4) 電子カルテ上の記載と脳卒中データベースの連携システム開発：完全電子カルテ化されている島根大学病院と熊本赤十字病院で脳卒中データベースを電子カルテに組み込むソフトを開発し、実際の登録を実施して省力化効果を実証した。

5) 心筋梗塞症例データベース構築研究：既存の院内医療情報管理システムからのデータ抽出方法を検討した。国立循環器病センターにおいて、院内サーバーに疾病登録システムを構築し、急性心不全、脳梗塞、くも膜下出血、急性心筋梗塞、院内心停止の 5 疾患の登録システムを開発した。患者基本情報、退院時サマリーなど院内上位システムと連動することにより、疾病登録データの一部は日常診療記録から抽出可能にすることが出来た。また、医療管理情報から疾病を抽出する手法として DPC データが活用可能かを検証した。急性心筋梗塞と脳梗塞の発症登録調査に参加している 6 施設にアンケートを配布し、2008 年 7 月～12 月の急性心筋梗塞と脳梗塞の DPC コードと診療科における臨床診断を検証した。①DPC において急性心筋梗塞を表す DPC050030 (I21\$) を抽出し、診療録等により診療科で急性心筋梗塞と診断した症例と比較すると、抽出された I21\$ は 282 例、うち診療科における急性心筋梗塞の診断は 254 例で、偽陽性率は 9.9%、一方、診療科で急性心筋梗塞と診断した 215 例において DPC で 050030 (I21\$) は 206 例で、偽陰性率は 2.3% と低率であった。②脳梗塞では DPC において脳梗塞を表す DPC010020 (I63\$) を抽出し、診療録等により診療科で脳梗塞と診断した症例と比較すると、抽出された I63\$ は 903 例、うち診療科における脳梗塞の診断は 784 例であり、偽陽性率は 13.5% (検査入院 49 例、陳旧性脳梗塞 47 例、TIA 26 例が含まれた)、一方、診療科で脳梗塞と診断した 542 例において DPC で 010020 (I63\$) は 539 例で、偽陰性率は 0.6% と極めて低率であった。

## 2. 前年度までの研究成果

1) 超急性期脳梗塞治療実態調査： t-PA 非投与群の非投与理由項目リストや t-PA チェックリスト、ASPECT 評価等を追加し、集計機能等を充実させた脳卒中データベースの急性期脳卒中データベース V5.3 を作成した。棚橋は脳梗塞超急性期における Clinical-diffusion mismatch(CDM)の意義を研究し、CDM 陽性群では、t-PA 静注療法群は非施行群に比し予後良好であった。

2) 救急隊による脳卒中病院前救護の有用性評価：Kurashiki Pre-hospital Scale (KPS)を基本に救急隊が現場でチェック可能な基礎疾患や発症からの時間、推定診断などを加えた暫定版 Izumo Pre-hospital Apoplexy Scale を作成し、出雲消防署救急隊員に実際に使用して貰い有用性を評価した。その結果、島根大学病院に救急車で搬送された脳卒中疑いの 125 例において、脳梗塞疑いが 73 例で正診率 61%、脳出血疑いが 19 例で正診率 58%、くも膜下出血疑い 9 例で正診率 67%であった。このチェックリストは、救急隊へのフィードバックおよび救急隊の診断率向上を目指す研究に使える可能性が示唆された。

3) 脳卒中連携パスの検証への応用への準備研究：急性期から回復期が連携している中村記念病院、連携パスの先進地域である熊本市市民病院で脳卒中連携パスの電子化を試行中である。病院連携の問題点を洗い出し、脳卒中データベースとリンクさせる研究の基礎作りを行った。「脳卒中データベースと電子化された脳卒中地域連携パスとの情報共有に関する研究」に関して、札幌市における中川原らは、地域の急性期施設群（約 15 施設）で構成される札幌市脳卒中救急医療協議会で、脳卒中データベースを各施設において運用し地域でのデータベースの構築を目指している。一方、地域完結的な脳卒中医療を提供するためには、急性期病院と回復期病院や維持期施設との後方連携が重要であり、患者の治療計画や診療情報の共有を目的とする脳卒中地域連携パスが必要となる。本年 4 月から札幌市でも脳卒中地域連携パスの運用が開始されているが、その特徴は①従来型の在院日数や治療法を規定したパスではなく、②入院中に使用される独自のパスには左右されず、③機能障害のレベルに主眼を置くため全ての脳卒中病型に使用でき、④エクセルのマクロを使用した電子ファイルとして作成された。現在、急性期施設群（約 15 施設）と回復期・維持期施設群（約 50 施設）で構成される札幌市脳卒中地域連携パスネット協議会のもとで運用が開始されている。

### 4) 電子カルテ上の記載と脳卒中データベースの連携システム開発

島根大学医学部附属病院の電子カルテに組み込むチェックリスト原案を作成し、実際の電子カルテ端末を研究用に購入して電子カルテ上での操作性などの実験を開始した。電子カルテ担当の住友電工と共同で患者情報や入退院年月日、時間などの基本情報は自動取り込みとし、NIHSS や既往歴、基礎疾患その他の必須入力項目を電子カルテにあるチェックリスト機能を用いて入力できるように設定した。すでに電子カルテ記載時に試験的に入力を行っており、来年度にはこのデータをテキストファイルで取り出して脳卒中データベースに半自動で読み込むシステムを開発する予定である。その他に異なった電子カルテでの応用を目指して富士通の電子カルテシステムを導入する熊本赤十字病院で同様の実験を開始するためにカルテ情報書き出しソフト開発を行った。

### 5) 心筋梗塞症例データベース構築研究

初年度はデータ集積方法による悉皆性、継続性、精度を検討した。近年、多施設共同登録で使用される標準様式による Web 登録は、データのクリーニング・統合が容易であるが、データ収集当事者である医療従事者の負担は大きい。がん登録で利用される、標準様式の登録ソフトの配布は、データ収集と統合は容易だが、データクリーニングと保守管理に注意が必要になる。またデータ収集当事者である医療従事者の負担は Web 登録と同等に大きい。インターネットを用いた症例登録以外に、国立循環器病センター内の共通基盤として施設内サーバーを用いた院内症例登録システム構築を検討し試行を開始している。電子カルテ情報を用いた疾患自動検索ソフト開発も行った。

### 3. 研究成果の意義及び今後の発展

[意義]：日本の死因の2位3位を占める心・脳血管疾患の医療データが継続的に登録できることは心・脳血管疾患拠点病院を認定する場合に最も重要な条件であり、従来得られなかった詳細なデータ解析から医療費の効率的投入が可能となる。三大成人病の中で脳卒中のように標準化され、全国に普及している疾患データベースは他にない。この中に医療計画策定に役立つ情報を組み込んで、救急隊との情報交換、地域連携パス、回復期リハビリテーションとの連携がスムーズに行く機能を追加してより実践的データベースを目指す。さらにこのノウハウを活かして心筋梗塞の標準データベースを作成する。急性期治療実態調査を行い、治療効率を上げる方策を具体的に検討することが可能となる。救急隊との連携情報を組み込むことにより pre-hospital care の充実に役立てることが出来る。[今後の発展]：従来は得られなかった病院ベースの詳細な情報が心・脳血管疾患拠点病院の条件とすることにより年間数万例単位で集積され心・脳血管疾患の診療動向の的確な把握、ガイドライン検証、短期間で市販後調査等が可能となる。この情報は拠点病院のレベルアップに貢献すると共に国民に的確な情報提供を行うことが出来、早期受診を促進することでさらに治療効果を改善させ、リハビリテーションの効果も改善させることも期待できる。また、これと DPC 情報をリンクして保険点数への適切な反映を行うことも可能である。

4. 倫理面への配慮：本データベースは病院データベースとして開発した stand alone 形式であり、データ提出時には自動的に個人情報が消去され暗号化されて送付されるので個人情報流出は起こらない。

### 5. 発表論文集 (発表論文数多数のため 2009 年度分の主なもののみ記載)

- 1] Hosomi N, Naya T, Ohkita H, Mukai M, Nakamura T, Ueno M, Dobashi H, Murao K, Masugata H, Miki T, Kohno M, Kobayashi S, James A. Koziol for the Japan Standard Stroke Registry Study Group: Predictors of intracerebral hemorrhage severity and its outcome in Japanese stroke patients. *Cerebrovasc Dis* 27:67-74, 2009
- 2] Notsu Y, Nabika T, Bokura H, Suyama Y, Kobayashi S, et al. : Evaluation of asymmetric dimethylarginine and homocysteine in microangiopathy-related cerebral damage. *Am J Hypertension*. 22:257-262, 2009
- 3] Shinohara Y, Saito I, Kobayashi S, Uchiyama S: Edoxaban versus sodium ozagrel in acute noncardioembolic ischemic stroke (EDO trial). *Cerebrovasc Dis* 27:485-492, 2009
- 4] Sato S, Uehara T, Toyoda K, Yasui N, Hata T, Ueda T, Okada Y, Toyota A, Hasegawa Y, Naritomi H, Minematsu K, et al: Impact of the approval of intravenous recombinant tissue plasminogen activator therapy on the processes of acute stroke management in Japan: The Stroke Unit Multicenter Observational (SUMO) Study. *Stroke*, 40: 30-34, 2009.
- 5] Nakashima T, Toyoda K, Koga M, Matsuoka H, Nagatsuka K, Takada T, Naritomi H, Minematsu K: Arterial occlusion sites on MRA influence the efficacy of intravenous Low-Dose (0.6 mg/kg) alteplase therapy for ischemic stroke. *Int J Stroke*. 4:425-431, 2009.
- 6] Ogihara T, Tanahashi N, et al. The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of hypertension (JSH 2009). *Hypertension Res* 2009, 32:3-107
- 7] Wang T, Karino K, Yamasaki M, Zhang Y, Masuda J, Yamaguchi S, et al: Effect of G994T in the Lp-PLA2 gene on the plasma oxidized LDL level and carotid intima-media thickness in Japanese: The Shimane study. *Am J Hypertension*, 22: 742-747, 2009
- 8] Otsuka Y, Yokoyama H and Nonogi H. A Novel Mobile Telemedicine System for Real-time Transmission of

Out-of-hospital ECG Data for ST-elevation Myocardial Infarction. Catheter Cardiovasc Interv 2009

9]Naganuma M, Toyoda K, Nonogi H, Yokota C, Koga M, Yokoyama H, et al. :Early hospital arrival improves outcome at discharge in ischemic, but not hemorrhagic, stroke. Cerebrovasc dis 28:33-38, 2009

10] 小林祥泰編：脳卒中データベース 2009. 中山書店, 2009, 東京

## 6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属研究機関及び現在の専門(研究実施場所)	⑤所属研究機関における職名
小林祥泰	企画立案、実施	慶應大学・S47年・医博・神経内科	島根大学医学部附属病院・神経内科	病院長
峰松一夫	病院前ケア連携	九州大学・S52年・医博・内科学(脳血管障害・脳循環代謝)	国立循環器病センター・病院内科脳血管部門・リハビリテーション部	リハビリテーション部長
鈴木明文	超急性期治療実態調査	三重県立大学・S49年・医博・脳神経外科	秋田県立脳血管研究センター・脳卒中診療部・脳神経外科学研究部	副センター長
棚橋紀夫	超急性期治療実態調査	慶應大学・S49年・医博・神経内科	埼玉医大国際医療センター・神経内科	センター長、教授
中川原譲二	超急性期治療実態調査+リハ連携調査	札幌医科大学・S53年・脳神経外科	中村記念病院・脳卒中センター	部長
橋本洋一郎	リハ連携調査	鹿児島大学・S56年・神経内科	熊本市立市民病院・神経内科	部長
山口修平	電子カルテ連携+DPCリンク	京都大学・S54年・医博・神経内科	島根大学医学部・内科学講座内科学第三	教授
横山広行	急性心筋梗塞の超急性期治療実態調査、企画立案、実施	日本医科大学・S62年・医博・心臓血管内科	国立循環器病センター・心臓血管内科、緊急治療科	医長
高山守正	急性心筋梗塞の超急性期治療実態調査	日本医科大学・S52年・医博・心臓血管内科	榊原記念病院・心臓内科	部長

研究課題 心肺停止患者に対する心肺蘇生補助装置等を用いた高度救命処置の効果と費用に関する多施設共同研究  
課題番号 H19-心筋-一般-001  
主任研究者 帝京大学医学部救急医学講座教授  
坂本 哲也

## 1. 本年度の研究成果

平成 21 年度は平成 20 年度に引き続き、多施設共同前向き比較対照観察研究の症例登録を行っている。多施設共同前向き比較対照観察研究の適格規準、除外規準、施設基準、倫理指針等を含む研究計画書は、研究参加施設の治験審査委員会 (IRB: Institutional Review Board) の承認を受け、平成 20 年 10 月より PCPS 群、非 PCPS 群のそれぞれの研究参加施設において症例登録が開始された。

### ① 適格規準

- (1) 確認できた初回心電図が心室細動または無脈性心室頻拍
- (2) 病院到着時心停止 (病院到着までの間の自己心拍再開の有無は問わない)
- (3) 119 番通報あるいは心停止から病院 (本研究参加施設) 到着まで 45 分以内
- (4) 病院到着後 (医師が患者に接触後) 15 分間心停止が持続している (1 分以上の自己心拍再開がない)
- (5) 目撃者の有無は問わない
- (6) バイスタンダーによる心肺蘇生の有無は問わない

### ② 除外規準

- (1) 年齢 20 歳未満または 75 歳以上
- (2) 発症前の日常生活動作が不良
- (3) 原疾患が非心原性 (外因性、一次性頭蓋内疾患、導入前に診断ができていた急性大動脈解離、末期癌など)
- (4) 深部体温 30℃未満
- (5) 代諾者の同意が得られない

### ③ 研究デザイン

前向き比較対照観察研究。各医療機関は、通常、行っている診療に基づいて、下記の二つの治療プロトコルのどちらかを選択する。最終的には、研究実施責任組織において、各施設の適格性を判断し、PCPS 群または非 PCPS 群どちらかの治療プロトコルに従うかを決定する。エンドポイントは研究対象となる患者の 1 ヶ月後のグラスゴー・ピッツバーグ脳機能全身機能カテゴリーにおける機能良好および中等度障害の合計数の割合に差があるか否かとし、非 PCPS 群施設 (適格規準症例に対して PCPS を適用しないで従来の二次救命処置のみを実施する方針を原則とする施設) と PCPS 群施設 (適格規準症例に対して原則として PCPS を用いる施設) で比較する (Intention to treat)。(1) 退院時の favorable outcome の割合、(2) 退院 6 ヶ月後の favorable outcome の割合、(3) 退院までに要した費用、(4) 退院後に要すると推定される費用、(5) 各種リスクファクターの保有 (心室細動の有無、目撃者による心肺蘇生の有無等) を副次的評価項目とする。

### ④ 研究参加の施設要件

PCPS 群の施設の要件は CPAOA 症例のうち、適格規準および除外規準に沿った全ての症例

に対して両群共通の治療プロトコルおよび PCPS 群における治療プロトコルを適用する施設とし、非 PCPS 群の施設の要件は同様の症例に両群共通の治療プロトコルおよび非 PCPS 群における治療プロトコルを適用する施設とする。

#### ⑤ 治療プロトコル

両群共通の治療プロトコルとして、気道・呼吸管理、循環管理、抗痙攣薬・鎮静薬・筋弛緩薬の使用、血糖管理、感染・敗血症対策の各々の項目について、標準的な基本方針を中心にして定めている。ただし循環管理については、急性冠症候群（ACS：acute coronary syndrome）を疑う場合には緊急冠動脈造影（emergency CAG：coronary angiography）を実施し、適応があれば緊急経皮的冠動脈インターベンション（以下 PCI：percutaneous coronary intervention）を実施する。

PCPS 群における治療プロトコルでは、病院内で PCPS を導入することを原則とし、送・脱血カニューレ挿入部位は原則、大腿動・静脈とするが、使用機種、挿入方法、人工肺の交換頻度、PCPS 離脱の規準などは各施設の方法に準拠する。PCPS 中断の規準は(1)高度の循環不全：大量輸液・輸血や心血管作動薬を用いても PCPS の流量を維持できない場合、(2)中枢神経障害：各施設の規準に準拠する、(3)制御できない出血：カニューレ挿入部位からの出血、消化管出血などとする。また大動脈内バルーンパンピング（IABP：intra aortic balloon pumping）は原則として全例実施する。全症例で低体温管理を実施する。

非 PCPS 群における治療プロトコルは〔改訂 3 版〕救急蘇生法の指針 2005〈医療従事者用〉に準拠した標準的 ALS（advanced life support）とし、自己心拍再開が得られ循環動態が安定していれば速やかに低体温管理を実施する。低体温管理開始後に循環動態が安定しない場合には、深部体温を 37℃以上にならないように管理する。

#### ⑥ インフォームドコンセント

本研究は観察研究なので疫学研究に関する倫理指針における観察研究の記載に従い、ポスター等により研究実施の情報公開とデータ利用を拒否する機会を提供することを原則とする。ただし、PCPS 使用群については、本研究の主たる研究対象であることを鑑みて、個別に説明を行い、データ提供の同意文書を得ることとする。データ提供の同意文書は、PCPS による治療が開始された後、患者登録を行う時点で取得する。また一般に心肺停止治療中という状況の厳しい時間的制約の中では、患者の利益を最大限に考慮した上で PCPS の導入後に家族への説明が行われているのが実態なので、本研究では PCPS の使用に関する文章による事前の同意は必要としない。

#### ⑦ 有害事象

「PCPS 自体によって生じる、出血、血栓・塞栓、虚血、感染等」を本研究における有害事象と定義し、有害事象が発生した場合には、各施設の研究責任医師または研究担当医師は、必要に応じて直ちにプロトコルに沿った治療を中止し、当該医療施設で状況に応じた最適の医療行為を行うことで対処する。

#### ⑧ 中間集計結果

平成 21 年 8 月 31 日の時点で、IRB の承認が得られた研究参加施設は PCPS 群 25 施設、非 PCPS 群 20 施設である。適格規準、除外基準を満たす登録証例数は PCPS 群 51 例、非 PCPS 群 20 例である。この内、PCPS 群の 51 例は全例に実際に PCPS による治療が施行され、非 PCPS 群の 20 例中、実際には 2 例に PCPS が施行され 18 例には PCPS が施行されなかった。PCPS 群、非 PCPS 群それぞれの患者背景は、男性患者割合 94.1%と 95.0%、平均年齢 56 歳

と 57 歳、119 番通報あるいは心停止から病院到着まで 30 分と 28 分である。1 ヶ月後のグラスゴー・ピッツバーグ脳機能全身機能カテゴリーでエンドポイントの目標に達したのは、PCPS 群 51 例中、機能良好 4 例、中等度障害 3 例の合計 7 例で全体の 13.4%であったの対し、非 PCPS 群 20 例中 (2 例の PCPS 施行例を含む) には機能良好、中等度障害に至った症例は存在しなかった

## 2. 前年度までの研究成果

### ① 欧文報告の検討

欧文報告(ヒト研究、低体温に続発した心肺停止は除く、また Case series と Case report は除く)をキーワード・アブストラクト・タイトルのいずれかに、“Cardiac arrest”と“Cardiopulmonary bypass”が含まれている論文と、“Cardiac arrest”と“extracorporeal”を含む論文とを検索し、エキスパートレビューを経て選択した。その結果、昨年度に報告したエビデンステーブルに加え、併せて 24 論文によって新たなエビデンステーブルを作成した。エビデンスレベル 2 の報告としては、比較群のある前向きコホート研究 1 件、システマティックレビュー 1 件、メタアナリシス 1 件が検索された。この他は、単群の前向きコホート研究が 2 件、後ろ向きコホート研究が 18 件、ケースシリーズが 1 件であったが、質の高い報告は少なかった。いずれの研究においても、心肺蘇生補助装置等を用いた高度救命処置の有効性が示唆されたが、生存者の退院後の予後は十分検討されていない。また、神経学的転帰の評価は、測定時期、測定基準が論文によって異なり、系統的評価に足るデータが不足していた。今後、本研究班が予定している前向き臨床研究が、心肺蘇生補助装置等を用いた高度救命処置に関するエビデンス創出に大きく寄与する可能性が示唆された。

### ② 和文報告の検討

症例データは、昭和 58 年 1 月 1 日から平成 20 年 8 月 31 日の期間に医学中央雑誌掲載または非掲載の和文論文 105 報 (1,282 例) から抽出した。105 報の内訳は、一例報告 43 報、複数例報告 62 報であり、一例報告の 43 例と、複数報告のうち個々の症例のデータを抽出できた 96 例を合わせた 139 例の予後を詳細に検討した。さらに、複数例報告の生存退院率の平均値、症例数の実数に基づく生存退院率を算出した。個別検討可能症例 139 例の原因疾患は、心原性 88 例 (63.3%)、非心原性 46 例 (33.1%) であった。退院時の Glasgow Outcome Scale (GOS) は、Good recovery (GR) が 67 例 (48.2%)、Moderately disabled (MD) が 4 例 (2.9%)、Severely disabled (SD) が 3 例 (2.2%)、Vegetative state (VS) が 4 例 (2.9%)、Dead が 52 例 (37.4%) であった。心原性、非心原性で生存退院率に有意差はなく (Odds=0.73, 95%CI:0.29-1.87)、心室細動 (VF) ありの場合、有意に生存退院率が高かった (Odds=4.04, 95%CI:1.32-12.41)。また、複数例報告のうち予後の記載がある 54 報 (991 例) の生存退院率の平均値は  $42.9 \pm 1.5\%$ 、症例数の実数に基づく生存退院率は  $29.1 \pm 1.4\%$ 、偶発性低体温を除いた 44 報 (516 例) の生存退院率の平均値は、 $41.6 \pm 1.7\%$ 、実数計算による生存退院率は、 $26.7 \pm 1.4\%$  であった。Funnel Plot 法によって偶発性低体温症を除いた報告における症例数と生存退院率の関係を検討したところ、データの点在が生存退院率 30% 前後を中心として逆漏斗型を呈していた。

### ③ 全国救急医療施設実態調査

2007 年度の院外心肺停止に対する PCPS 使用概況に関するアンケートを昨年度末に全国救命救急センター、大学病院救急部 (計 252 施設) に依頼し、集計した。回答率は 61.5%

(155/252)であった。院外心肺停止の平均年間症例数は、151.2例（年間総数のわかる118施設）。院外心肺停止症例に対するPCPSの導入基準を策定している施設は45施設、29.0%であった。PCPS施行年間0例の施設は48.4%（75/155）。PCPS使用頻度は1.9%（年間総数のわかる118施設の集計CPA数17,844例中、341例にPCPS施行）で、全施設の年間平均使用症例は2.5例、PCPS施行年間1例以上の80施設で4.9例であった。PCPS使用症例のうちのFavorable outcomeの割合は、23.1%（PCPS施行年間1例以上の80施設集計389例中90例）であった。

策定したPCPS適応基準案を、本研究協力5施設における2006年1年間の院外心肺停止1220例にあてはめて検証したところ、実際のPCPS使用例は50例（4%）であり、50例中20例が前向き研究の試験対象の選択基準に合致した。この20例の生存退院率は30%、favorable outcome (GR+MD)の割合は15%であった。これらの結果に基づき、来年度の前向き多施設共同研究のデザイン案を、Level 3のprospective, controlled, non-randomized, cohort studyとした。対照群（試験対象の選択基準に対してPCPSを適用しないで従来のACLSを実施する症例）としてPCPS実施施設と同等の蘇生環境を有するPCPS非実施施設を設定して比較する。目標症例数はPCPS群100例、control群200例であり、仮説はそれぞれの社会復帰率を10%と1%とした。また、2007年度院外心肺停止に対するPCPS使用概況に関するアンケートを全国の救急医療施設に対して実施した。

#### ④ 後ろ向き診療録調査

分担研究者5施設における心肺停止症例に対するPCPS施行症例数、施行症例の年齢、性別、転帰、心肺停止の原因等について後ろ向き診療録調査を行った。2006年1年間の院外心肺停止1220例において、実際のPCPS使用例は50例（4%）であり、50例中20例が本研究の多施設共同前向き比較対照観察研究対象の適格基準に合致した。この20例の生存退院率は30%、favorable outcome (GR+MD)の割合は15%であった。

#### ⑤ PCPSマニュアル作成

臨床工学技士部会において、安全にPCPSを管理するためのマニュアルを作成した

### 3. 研究成果の意義及び今後の展開

平成20年度に症例登録を開始した多施設共同前向き比較対照観察研究により、非PCPS群施設（適格基準症例に対してPCPSを適用しないで従来の二次救命処置のみを実施する方針を原則とする施設）と比較してPCPS群施設（適格基準症例に対して原則としてPCPSを用いる施設）において研究対象となる患者の1ヶ月後の神経学的予後に差があることが明らかになりつつある。今後の研究により神経学的な長期予後、費用対効果、社会的基盤についてのエビデンスが明らかになることが期待される。これらのエビデンスに基づいて、心肺補助治療に関する各地の医療資源を踏まえた導入条件を明らかにし、心肺補助装置の標準的な適応基準と手技のガイドラインの開発と普及を行えば、病院外心肺停止患者に対するPCPSの利用が普及し、良好な神経機能の回復を伴う救命例を増加させることが期待できる。

### 4. 倫理面への配慮

症例登録に当たり、個人情報保護には最大限の配慮を行う。PCPSの適応決定に当たっては患者家族の意志を最大限尊重し、保険診療の範疇で行っている。本研究は観察研究なので疫学研究に関する倫理指針における観察研究の記載に従い、ポスター等により研究実施の情報公開とデータ利用を拒否する機会を提供することを原則とする。ただし、PCPS使用

群については本研究の主たる研究対象であることを鑑みて、個別に説明を行いデータ提供の同意文書を得ることとする。

#### 5. 発表論文集

1. 「院外心停止に対する PCPS 使用例の治療戦略の変化」, 日本臨床救急医学会雑誌 2009; 12(2): p142
2. 「CPR の新しい潮流 PCPS を使用した院外心肺停止に対する CPR の有効性」, 救急医療ジャーナル 2009; 17(2): pp34-37
3. 「心肺停止・蘇生 院外心肺停止に対する PCPS の導入-本邦における現状,SAVE-J アンケート結果から-」, 日本集中治療医学会雑誌 2009; 16(No.Supplement): p259
4. 「Extracorporeal CPR( ECPR )の有効性と課題」, ICU と CCU 2009;33(9):pp667-673

※発表論文多数のため、関連する主な論文のうち 2009 年度分のみ記載

#### 6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業学校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属機関及び現在の専門（研究実施場所）	⑤所属機関における職名
坂本哲也	研究の計画 総括、全般的評価	東京大学・昭和 58 年・ 医学博士・救急医学	帝京大学医学部・ 救急医学・蘇生学 (帝京大学医学部)	教授
浅井康文	心肺停止に対する 効果の地域におけ る疫学的検討	札幌医科大学・ 昭和 47 年・医学博士・ 救急集中治療医学	札幌医科大学・ 救急集中治療医学 (札幌医科大学)	教授
長尾 建	冠動脈インターベ ンション等との併 用効果の検討	日本大学医学部・昭和 49 年・医学博士・循環 器救急	日本大学医学部駿 河台日本大学病院 循環器科・救急医学 (日本大学医学部)	教授
横田裕行	心肺補助装置等 を用いた救命処置の 費用の検討	日本医科大学大学院・ 昭和 60 年・医学博士・ 救急医学	日本医科大学大学 院・侵襲生体管理 学・救急医学 (日本医科大学)	教授
森村尚登	心肺補助装置等 を用いた救命処置登 録の検討	横浜市立大学・昭和 61 年・医学博士・救急医 学	帝京大学医学部・ 救急医学・集中治療 医学 (帝京大学医学部)	准教授
田原良雄	心肺補助装置等 を用いた救命処置適 応基準の検討	山口大学・平成 5 年・ 医学博士・循環器救急	横浜市立大学附属 市民総合医療セン ター・高度救命セン ター (横浜市立大学附属 市民総合センター)	助教

平成 22 年 2 月 9 日 (火)

(15:24~16:16)

座長  
福内 靖男 / 慶應義塾大学医学部 客員教授

## 研究課題

MRIを用いた脳卒中発症・再発予防のためのより有効な降圧治療のエビデンスの創出

課題番号 H20-循環器等(生習)一般-018

主任研究者 (奈良県立医科大学・第1内科・教授)  
(齋藤 能彦)

### 1. 本年度の研究成果

健康日本 21 では、平均血圧 2 mmHg 低下で脳卒中死亡は約 1 万人の減少が、発症は 3500 人の減少が見込まれている。脳卒中の予防には降圧薬療法が最も重要であるが、なかでも RAA 系抑制薬は、降圧効果以外に脳保護効果が想定されている降圧薬である。脳卒中再発予防に対する ACEI の効果は、PROGRESS 試験 (Lancet 2001) で証明され、ARB では MOSES 試験 (Stroke 2005) でカルシウム拮抗薬に比して有意に抑制することが報告された。現在まで、脳血管障害を対象として ACEI と ARB の効果を直接比較した臨床試験はなく、科学的根拠に基づいて両者の臨床効果を比較できない。しかし、2 型アンジオテンシン II 受容体 (AT2) 遺伝子欠損マウスに作成した脳梗塞サイズは野生型マウスより大きかったことから、AT2 の脳保護効果が証明されている (Circulation 2004)。また、脳血管の AT2 の発現は、胎生期のみならず成人期にも高発現している。これらの事実から、脳保護効果は ARB に優位性が認められる可能性が高い。

以上の観点から、本研究は、脳梗塞の発症・再発抑制に ARB の方が優れていることを証明するために、症候性脳卒中既往歴の有無を問わず、高齢者高血圧症例(心房細動症例を除く)で脳血管障害を疑われた症例に、MRI を実施し、症候性脳卒中既往例、無症候性脳梗塞例、または大脳白質病変のいずれかの診断が決定した症例 350 例を対象として、ARB 群または ACEI 群に中央管理方式で割り付け 2 年間フォローし、新たな症候性脳卒中の発症・再発、MRI で診断した脳血管障害の悪化を複合一次エンドポイントにした、多施設前向き無作為オープン結果遮蔽試験である。さらに、ランダム化研究を補強する意味で、ARB と ACEI をすでに服用中の症例に薬剤を変更することなく登録する観察研究も同時に開始した。観察研究は薬剤の割付以外のプロトコールは無作為割付け研究と全く同様にしており、ARB 群、ACEI 群各 325 例合わせて 650 例の登録を目標とする。

本研究は、平成 20 年に奈良県立医科大学、熊本大学、慶應義塾大学および各大学の関連病院の臨床研究審査委員会の承認を得て、既に症例の組み入れを開始した。平成 21 年度は、本研究の 2 年目として症例の組み入れを継続した。ランダム群には平成 21 年 12 月末までに奈良県立医科大学およびその関連病院が 290 例、慶應義塾大学およびその関連病院で 30 例、熊本大学およびその関連病院で 6 例の症例が、計 326 例がエントリーされた。先行している 80 例の症例の MRI 所見よりイベント発生率(年間 15%)と脱落症例率(0%)が計算され、ランダム群の必要症例数の見直しが行われ ARB、ACE 阻害薬それぞれ 175 例の登録

に下方修正した。また、ランダム群を補強する目的で、観察研究も開始し、奈良県立医科大学およびその関連病院が 424 例、熊本大学およびその関連病院が 6 例であり、総計 430 例のエントリーがなされた。ランダム群と観察研究合わせて 760 例が本研究に登録されている。

## 2. 前年度までの研究成果

研究グループの研究を米国 N I H Clinical Trials gov. に登録した。前年度までに、本研究に参加する奈良医大神経内科、熊本大学循環器内科、慶応大学腎臓高血圧内科にて、各施設の倫理委員会に本研究を申請し承認を得ることができた。また、2 回の班会議を開催し、登録症例の確認、MRI の撮像法、評価法のコンセンサスを作った。奈良医大第一内科では 2004 年より同じプロトコールで症例を登録していたが、その症例と合わせて、前年度までに 228 例、奈良医大神経内科 15 例、熊本大学循環器内科 1 例、慶応大学腎臓高血圧内科 6 例の計 277 例の登録をすることができた。

## 3. 研究成果の意義及び今後の発展

脳卒中が多い本邦では、脳卒中の臨床病型、病巣の程度、危険因子や合併症の有無などによってエビデンスに基づく ACEI と ARB の使い分けが望まれる。本研究は、脳卒中の発症・再発予防に対するクラス効果としての ARB と ACEI の効果を直接比較するもので、両薬物の脳保護効果に関するエビデンスが得られる。また、全例に登録前と試験終了時に MRI を実施し、脳卒中既往例、無症候性脳梗塞例、および大脳白質病変例をあわせて 1000 例（ランダム群 350 例、観察研究群 650 例）登録することにより、ARB と ACEI がどの病型の脳血管障害に有効かというエビデンスが得られる。さらに、サブスタディーとして MMSE により認知機能検査を登録時および 2 年後に実施し、画像診断だけによらない認知機能評価が可能である。

本研究では登録時にメタボリック症候群、高血圧、糖尿病、脂質異常症を正確に診断することにより、これら生活習慣と MRI 上の経時変化および脳卒中発症・再発との関連を解析し、平成 20 年度からのメタボリック症候群に着目した特定検診・保健指導の実施において、とくに保健指導上有用な医療情報を創出できる。

## 4. 倫理面への配慮

本研究は奈良医大、熊本大学、慶応義塾大学の臨床研究審査委員会による承認を受け、参加者全員から文書による同意書を得る。各病院の関連施設で倫理委員会もしくは臨床研究審査委員会を持たない施設については、それぞれの大学の臨床研究審査委員会に委託し審査を行う。疫学研究に関する倫理指針（平成 16 年文部科学省・厚生労働省告示第 2 号）および臨床研究に関する倫理指針（平成 16 年厚生労働省告示第 459 号）に厳正に則り施行する。

## 5. 発表論文集

本年度は本研究に関する発表業績はなし

## 6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属研究機関及び現在の専門(研究実施場所)	⑤所属研究機関における職名
斎藤 能彦	研究の総括 症例の収集	奈良県立医科大学・1981年卒・ 医学博士 循環器内科学	奈良県立医科大学 第1内科学	教授
上野 聡	症例の収集	奈良県立医科大学・1977年卒・ 医学博士 神経内科学	奈良県立医科大学 神経内科学	教授
吉川 公彦	画像解析	奈良県立医科大学・1980年卒・ 医学博士 放射線科学	奈良県立医科大学 放射線科学	教授
伊藤 裕	症例の収集	京都大学大学院・1989年卒・医 学博士 内科学	慶應義塾大学 内科 学	教授
杉山 正悟	症例の収集	熊本大学大学院・1995年卒・医 学博士 動脈硬化症	熊本大学大学院 循 環器病態学	准教授
森本 剛	研究の企画 イベントの確定 データ処理 統計解析	ハーバード大学・2002年卒・ 医学博士 総合内科	京都大学大学院 医 学研究科附属医学教 育推進センター	講師
今村 知明	研究の企画	東京大学大学院・1993年卒・医 学博士 公衆衛生学	奈良県立医科大学 健康政策医学	教授
山野 繁	症例の収集 画像診断	奈良県立医科大学・1984年卒・ 医学博士・内科学	奈良県総合リハビリ センター	診療部長
堀井 学	症例の収集	自治医科大学・1993年卒・医学 博士・循環器内科学	奈良県立医科大学 第1内科学	講師



研究課題 「多目的コホート (JPHC コホート)」における糖尿病・メタボリックシンドロームの発症要因と実態分析に関する研究  
課題番号 H19-循環器等 (生習) -一般-016  
研究代表者 国立国際医療センター 糖尿病・代謝症候群診療部長  
野田光彦

## 1. 本年度の研究成果

本研究は、厚生労働省がん研究助成金「多目的コホートに基づくがん予防など健康の維持・増進に役立つエビデンスの構築に関する研究」班 (班長 津金昌一郎; 以下「多目的コホート」研究班と略) が維持してきているコホートにおいて糖尿病・メタボリックシンドロームに関する調査、研究を行うもので、研究全体は2. に後述する3つのスキームから成る。これに基づき、本年度は下記の解析結果を論文として報告しているため、その要約を述べる (下記の項目番号は末尾の文献番号に対応している)。なお、各々の成果がどの研究スキームに基づくものであるかを付記した。

- 1) Kato M, Noda M, Inoue M, Kadowaki T, Tsugane S, for the JPHC Study Group: スキーム3  
Psychological factors and risk of diabetes mellitus among middle-aged Japanese: a population-based prospective study in the JPHC study cohort. *Endocrine J* 56: 459-468, 2009.

ストレスが血糖値を上昇させる方向に働くことは、病態生理としては確立されているが、精神的ストレスと糖尿病発症との関連をシステムティックに調査した報告には乏しい。本コホートでの10年間の追跡 (59,791人) で、男性では日常のストレスが「多い」群では「少ない」群に比較して糖尿病発症は有意に高率であった。女性ではこれは有意ではなかったものの、ストレスの多い生活をする傾向を表すとされるタイプA行動パターンの群で、対極的なタイプB行動パターンの群に比較して糖尿病発症のリスクが有意に高まっていた。

一方、調査開始時のコーヒー摂取量によって全体を6群に分けると、男女ともコーヒー摂取量が多いと糖尿病発症のリスクが低下する有意な傾向が認められ、われわれの、本コホートからのこれまでの報告 (Isogawa A, Noda M, Takahashi Y, et al: *Lancet* 361: 703-704, 2003) を支持するものであった。

- 2) Matsushita Y, Mizoue T, Takahashi Y, et al; for the JPHC Study Group: スキーム1  
Taste preferences and body weight change in Japanese adults: the JPHC Study. *Int J Obes* 33: 1191-1197, 2009.

味の好みは人の一生の比較的早期の段階で決定され、生涯にわたって食行動に影響を及ぼしうると考えられるが、味への嗜好と肥満に関する成績はほとんどない。本コホートIの男性13,443人、女性15,660人の合計29,103人について、20歳時からベースライン時までの体重増加の有無と、ベースラインからの10年間の体重の変化の双方について、それぞれ味 (こってり味、甘い味) の好みとの関係を解析した。

20歳時からベースライン調査時までの間に5kg以上の体重の増加を経験したか否かに関して、こってり味を“好き”、“どちらでもない”とそれぞれ回答した者の、“嫌い”と回答した者に対するオッズ比は、男性、女性ともに有意に高値であった。甘みに関しては、男性では差は全く認められなかったが、女性においては“好き”であると回答した者のオッズ比は“嫌い”と回答し

た者を基準として1.22倍(同:1.09~1.36)であった。

一方、ベースライン時から10年後調査時のこってり味、甘みへの嗜好に関する回答別の体重の変化に関しては、10年間の体重変化量を算出して群間の比較を行った。ベースライン時からその後10年間の体重の変化量は、こってり味に関しては有意差を認めなかったが、甘みに関しては、男女とも“好き”、“どちらでもない”と答えた者は“嫌い”と答えた者に比べて有意な増加が認められた。

3) Kirii K, Mizoue T, Iso H, et al, for the JPHC Study Group: スキーム3

Impact of metabolic factors on subsequent cancer risk: Results from a large-scale population-based cohort study in Japan (JPHC Study). *Eur J Cancer Prev*: in press.,: Calcium, vitamin D, and dairy intake and type 2 diabetes among Japanese. *Diabetologia* 52: 2542–2550, 2009.

カルシウムやビタミンDの摂取は、糖尿病発症に対して抑制的であることが示唆されてはいるものの、エビデンスには乏しかった。われわれは、これら2つの食事成分と糖尿病発症との関係を、コホートI、IIの5年後の調査時点での食事調査に基づいて、59,796人をその後さらに5年間追跡し、カルシウム、ビタミンDの摂取と2型糖尿病発症との関連を解析した。

女性において乳製品の摂取量が300g/日以上グループでは、50g/日未満グループに比べて糖尿病発症のリスクが約30%低かった。また、カルシウムの摂取量が最も多いグループ(約700mg以上)では最も少ないグループ(約400mg未満)に比し約24%リスクの低くなる傾向が、統計的に有意ではないものの認められた。男性ではカルシウム及び乳製品いずれの摂取量も、糖尿病発症との間に関連を認めなかった。

一方、ビタミンD摂取量と糖尿病発症のリスクとの間には、男女ともに統計的に有意な関連をみなかった。しかし、ビタミンDの摂取量によって2群に層別化すると、男女ともにビタミンD摂取量が中央値以上の群においてのみ、カルシウム摂取量が多いと糖尿病発症のリスクが低くなる(男女とも摂取量最大群で最小群の約40%減)という関連が認められた。

4) Nanri A, Mizoue T, Takahashi Y, et al, for the Japan Public Health Center-based Prospective Study Group: スキーム2

Weight change and all-cause, cancer, and cardiovascular disease mortality in Japanese men and women: the Japan Public Health Center-Based Prospective Study. *Int J Obes*: in press.

成人になってからの体重変化と死亡との関係に関してはデータに乏しい。ベースライン調査と5年後調査の間の体重変化とその後の全死亡、がんおよび心血管疾患による死亡との関係を本コホートにおいて検討した。

その結果、699,963人年のフォローアップにおいて4,232人の死亡があり、うち1,872のがん、1,021が心血管疾患による死亡であった。5kg以上の体重減少は、全死亡に関して、体重変化のない者(増減が2.5kg未満の者)に比べた場合のハザード比が、男性において1.62(95%信頼区間:1.45~1.81)、女性において1.76(同:1.51~2.05)であった。一方、5kg以上の体重増加は、男性において1.40(同:1.22~1.59)、女性において1.25(同:1.02~1.54)であった。

5) Nanri A, Mizoue T, Takahashi Y, et al: スキーム3

Soy product and isoflavone intakes are associated with a lower risk of type 2 diabetes in Japanese overweight women. *J Nutr*: in press.

イソフラボンが耐糖能を改善するという動物実験段階での成績が存在するが、疫学研究での結果は一致していない。本コホートにおいて、59,791 人を5年間(5年後調査から10年後調査まで)追跡した結果、BMIが25以上の女性において、大豆製品の摂取量が多いと糖尿病の発症率が低い傾向が認められた。

## 2. 前年度までの研究成果

本研究は、「多目的コホート」研究班が維持してきているコホートにおいて糖尿病・メタボリックシンドロームに関する調査、研究を行うものである。研究全体は以下の3つのスキームから成る。

**スキーム1**: 糖尿病をエンドポイントとし、採血データと質問票に基づき有病率推移・発症率と発症要因(生活習慣等との関係)を検討する。

対象: コホート対象者のうちの健診受診者

このスキームに関しては、コホート全体の年齢調整有病率は、1998～2000年(基準年)には男性で11.8%、女性で6.3%であったが、2003～2005年には男性で14.3%、女性で9.2%であり、この5年間で有病率が2.5～3%上昇したことを確認している。全コホートのベースラインおよび5年後に共通な56～70歳に限ると(6年後の調査を行った上五島地域も5年後調査であるとして算出)、その有病率は、ベースラインでは男性13.2%、女性7.7%、5年後調査では男性16.1%、女性10.7%で、この年代に限っても約3%の有病率の上昇がみられている。

このうち、ともに健診を受診し、かつ採血が朝食前空腹時であった2,137人のデータを用いて空腹血糖値と糖尿病発症[糖尿病は、糖尿病の自己申告、空腹時血糖値126mg/dl以上、HbA1c(日本糖尿病学会標準検体較正值)6.1%以上のいずれか1項目以上を有することで定義]との関係を解析すると、糖尿病の発症率は、空腹時血糖値100mg/dl未満では男女とも1000人年あたり10以下であったが、100～104mg/dlでは男性15、女性22、105～109mg/dlでは男性45、女性33と明らかに上昇しており、正常型の空腹時血糖値とである110mg/dl未満においても、100～109mg/dlは、この領域にある者について糖尿病発症に関して何らかのワーニングを発するべき血糖域であることが確認された。この後、この領域は日本糖尿病学会により正常高値とされたが、これには本解析結果も判断材料とされている。

他に、各種身体指標(ウエスト(腹囲)、BMI、ウエスト/身長比、ウエスト/ヒップ比)と「リスク重積」との関連や、年齢と体重(BMI)の推移との関係についても報告している。

**スキーム2**: HbA1c値、糖尿病、メタボリックシンドロームをexposureとし、冠動脈疾患、脳卒中等の血管疾患を主要エンドポイントとする。

対象: 上記スキーム1の総対象者に同じ。エンドポイントの把握: 「多目的コホート」研究班の疾患登録システムによる罹患データを用いて行い、前向きコホート研究のデザインで解析する。

本スキームに関しては、平成19年度は、計画書のロードマップに記載したとおり、解析の原資としてのデータベースを予定どおり完成させた(上述の解析にも用いた)。公表に関しては出版物として公表することを予定している。

なお、本スキームの基礎データとしてメタボリックシンドロームの有病率を算出したところ、コホートIIの5地域における5年後調査時点で、男性18.3%、女性10.8%であった。

メタボリックシンドロームの要素とその集積と、その後のがんの発症(全がんおよび主要部位のがん)との関係、メタボリックシンドロームの要素とその集積と、その後の肝がんの発症との関係について

でも報告している。

### スキーム3: 自己申告糖尿病に関する解析

対象: コホート対象者のうちの調査票回答者。

「多目的コホート」研究班の調査による自己申告糖尿病の解析 (Waki K, et al: Diabetic Med, 2005) によって、糖尿病の家族歴、BMI、加齢とともに、喫煙、飲酒 (とくに BMI 22 以下の男性)、高血圧の既往が2型糖尿病発症のリスクとなりうることを明らかにしている。本年度はビタミンD・カルシウム摂取等についての解析を行った。

## 3. 研究成果の意義及び今後の発展

糖尿病腎症による人工透析 (年間約 16,000 人の新規導入)、糖尿病網膜症による中途失明 (年間約 600 人の中途失明) は患者のQOLを大きく損ない、また、糖尿病、メタボリックシンドロームは冠動脈疾患や脳卒中の危険性を増大し、生命予後や生活に多大な影響を与える。のみならず、国民全体の健康レベル、医療経済への影響も大きい。したがって、これらの発症を未然に抑止し、それによってこれら合併症を抑えうる方策を提示することには、保健指導上も医療政策上も重要な意義と必要性がある。

本研究で

(1) 糖尿病有病率の推移・発症率

(2) 糖尿病の虚血性心疾患や脳卒中、癌に対する発症因子としての関与

(3) 糖尿病発症への生活習慣、家族歴、肥満の関与とこれらに基づく保健指導指針

等を知ることができる。我々はすでに、糖尿病の予防を中心に多くのエビデンスを創出してきており [自己申告糖尿病に基づく糖尿病の発症率データ、喫煙、痩せ型男性での飲酒が危険である (いずれも Waki K, et al: Diabetic Med, 2005)、コーヒー摂取が糖尿病発症を抑制する可能性がある (Isogawa A, et al: Lancet, 2003)、など]、今後の研究の成果も踏まえ、本研究による成果が保健指導の具体的、かつエビデンスに基づいた基本的指針となることが期待できる。

糖尿病・メタボリックシンドロームの実態、生活習慣からみた発症要因や、血管合併症との関連の把握は、情報発信・一次予防の観点から必須であり、医療の適正化の見地からも意義がある。これらに基づく生活習慣改善への国民的啓発と情報の共有化・均てん化は、生活習慣病としての糖尿病、メタボリックシンドローム、及び、これによる血管合併症の予防に貢献し、国民保健・医療経済に寄与するところも大と考える。

## 4. 倫理面の配慮

健診データの使用に関して、本調査の主旨、秘密保持の厳守等を説明の上、研究目的での健診データの使用と HbA<sub>1c</sub> 測定値、質問票の結果使用に関し、書面により本人自署の同意を得ている。個人情報の管理を厳重に行い、個人同定可能な情報 (名前、生年月日、住所等) は解析ファイル等では除外する。研究は疫学研究に関する倫理指針に基づいて行う。もし遺伝情報に関する解析を行う場合は、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に基づいて行う。

5. 発表論文集(※直接本研究の成果であるもののうち、平成 21 年度分のみを記載)

1. Kato M, Noda M, Inoue M, Kadowaki T, Tsugane S, for the JPHC Study Group:  
Psychological factors and risk of diabetes mellitus among middle-aged Japanese: a population-based prospective study in the JPHC study cohort.  
*Endocrine J* 56: 459-468, 2009.
2. Matsushita Y, Mizoue T, Takahashi Y, Isogawa A, Kato M, Inoue M, Noda M, Tsugane S; for the JPHC Study Group:  
Taste preferences and body weight change in Japanese adults: the JPHC Study.  
*Int J Obes* 33: 1191-1197, 2009.
3. Kirii K, Mizoue T, Iso H, Takahashi Y, Kato M, Inoue M, Noda M, Tsugane S, for the JPHC Study Group:  
Calcium, vitamin D, and dairy intake and type 2 diabetes among Japanese.  
*Diabetologia* 52: 2542-2550, 2009.
4. Nanri A, Mizoue T, Takahashi Y, Noda M, Inoue M, Tsugane S, for the Japan Public Health Center-based Prospective Study Group:  
Weight change and all-cause, cancer, and cardiovascular disease mortality in Japanese men and women: the Japan Public Health Center-Based Prospective Study.  
*Int J Obes* : in press, 2009.
5. Nanri A, Mizoue T, Takahashi Y, Kirii K, Inoue M, Noda M, Tsugane S:  
Soy product and isoflavone intakes are associated with a lower risk of type 2 diabetes in Japanese overweight women.  
*J Nutr* : in press, 2009.

6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業学校・ 卒業年次・学位 及び専攻科目	④所属機関及び 現在の専門 (研究実施場所)	⑤所属機 関におけ る職名
野田光彦	研究総括、糖尿病・メタボリックシンドロームに関する解析	東京大学医学部昭和 59 年卒 医学士・工学修士 代謝内分泌学	国立国際医療センター 糖尿病・代謝症候群診療部	部長
井上真奈美	「多目的コホート研究」班 データとの包括的分析・コ ホート地域との調整	筑波大学医学部平成 2 年卒 医学博士 疫学	国立がんセンター がん予防・検診研究センター 予防研究部	室長
磯 博康	循環器疾患・メタボリック シンドロームに関する解析	筑波大学大学院昭和 61 年卒 医学博士 公衆衛生学	大阪大学大学院 医学系研究科 社会環境医学講座 公衆衛生学	教授
門脇 孝	糖尿病・メタボリックシ ンドロームに関する解析	東京大学医学部昭和 53 年卒 医学博士 糖尿病学	東京大学大学院医学系研究科 糖尿病・代謝内科	教授
溝上哲也	自己申告に基づく疾患につ いての解析	産業医科大学大学院平成 4 年 卒 医学博士 産業疫学	国立国際医療センター研究所 国際保健医療研究部	部長
高橋義彦	総括補佐	東京大学医学部昭和 63 年卒 医学博士 代謝内分泌学	国立国際医療センター 糖尿病・代謝症候群診療部	医長
小久保喜弘	国立循環器病センターのデ ータに関する解析	東京医科歯科大学大学院平 成 12 年卒 医学博士 公衆 衛生学・循環器疫学	国立循環器病センター 予防検診部	医長

# MEMO

A series of horizontal dotted lines for writing.

研究課題 多施設コホートを基盤とした糖尿病・メタボリックシンドロームの発症要因  
と脳卒中・心筋梗塞の発症に果たす役割に関する前向き研究  
課題番号 (H19-循環器等(生習)一般-017)  
主任研究者 (所属施設) 国立循環器病センター 動脈硬化代謝内科 客員部長  
(氏名) 吉政 康直

## 1. 本年度の研究成果

厚生労働省大臣官房統計情報部から、磁気データを受け取り、3施設 OGTT のデータ(吹田 4,963 名、久山 2,487 名、端野壮警町 1,938 名の合計 9,388 名)を使用し、糖尿病型、境界型(IFG、IGT)とベースラインから 2006 年末までの間に亡くなった死因別(総死亡、循環器病死亡、がん死亡)との関係を解析し、生活習慣との関係を解析した。また、腹囲、各種メタボリックシンドロームの診断基準と総死亡、循環器病死亡、がん死亡との関係を解析した。

### (1) 75g 経口糖負荷試験と全死亡とのコホート研究

114,300 人年の追跡の間に、1,427 名の死亡が確認された。正常群を基準として、IFG、IGT、糖尿病型の全死亡に対する調整ハザード比は 1.1 (0.9-1.3)、1.2 (1.0-1.4)、1.7 (1.4~2.0) 倍であった。また、女性の IFG、IGT、糖尿病型の全死亡に対する調整ハザード比は 1.4 (1.0-1.8)、1.5 (1.1-2.0)、2.2 (1.6~3.1) 倍であった。男性の糖尿病型の全死亡に対する調整ハザード比は 1.5 (1.2-1.9) 倍であった。また、HOMA 指数 1.5 未満を基準として、HOMA 指数 2.5 以上の群の男女合計の全死亡調整ハザードは 1.2 (1.0-1.4) と有意に高かった。

糖尿病正常群で非喫煙群を基準に、全死亡のハザード比は、耐糖能正常で喫煙群が 1.6 (1.3-2.0)、IFG で非喫煙群が 1.1 (0.9-1.3)、IFG で喫煙群が 1.8 (1.4-2.3)、IGT で非喫煙群が 1.3 (1.1-1.6)、IGT で喫煙群が 1.8 (1.4-2.3)、糖尿病型で非喫煙群が 1.7 (1.4-2.2)、糖尿病型で喫煙群が 2.9 (2.2-3.8) であった(喫煙と糖尿病カテゴリー別の全死亡における交互作用  $P=0.60$ )。また、血圧と糖尿病カテゴリー別の全死亡における交互作用  $P=0.08$  であった。生活習慣要因、生活習慣病(高血圧、脂質異常)で糖尿病カテゴリー別と全死亡との関係において交互作用は見られなかったが、要因を有している場合には、糖尿病と全死亡との関連が高い結果となることから、糖尿病で他の要因を有している場合、全死亡のリスクを下げるために、生活習慣要因や生活習慣病を改善する必要があることが分かった。

### (2) 75g 経口糖負荷試験と循環器死亡とのコホート研究

統合データ 9321 名から心血管疾患(CVD)既往者と糖尿病治療中の者を除外した 8926 名を対象とし、正常群、IFG 単独群( $100 \leq \text{FPG} \leq 125 \text{mg/dl}$ )、IGT 単独群( $140 \leq \text{負荷後 2 時間血糖値} \leq 199 \text{mg/dl}$ )、IFG+IGT 群、DM 群( $126 \text{mg/dl} \leq \text{FPG}$  かつ/または  $200 \text{mg/dl} \leq \text{負荷後 2 時間血糖値}$ )に分けた。エンドポイントは CVD 死亡とし、各血糖カテゴリーの CVD 死亡リスクを検討した。Cox 比例ハザードモデルによるハザード比は、IFG+IGT 群では 1.66、DM 群では 1.81 と有意なリスクとして採択された。男女別に検討を行うと男性では DM 群で 1.88、女性では IFG 単独群で 1.75、IFG+IGT 群で 1.85 であった。以上より、糖尿病のみならず負荷後の指標を含む境界群が CVD 死亡リスクとなることから、負荷前と負荷後の組み合わせによって評価することが重要であると考えられた。

### (3) 75g 経口糖負荷試験と悪性腫瘍死亡とのコホート研究

端野・層別町、吹田市、久山町の 3 集団を統合した追跡調査において、75g 経口糖負荷試験で判定した耐糖能レベルと悪性腫瘍死の関係を検討した。総計で 8,602 人を平均 12.3 年追跡し、568 例の悪性腫瘍死をみた。空腹時血糖値を  $<100$ 、 $100-109$ 、 $110-125$ 、 $126 \leq \text{mg/dl}$  のレベルに分けると、 $<100 \text{mg/dl}$  のレベルを基準とした悪性腫瘍死の多変量調整後の相対危険は  $110-125 \text{mg/dl}$  で 1.64、 $126 \leq \text{mg/dl}$  で 1.41 といずれも有意に高かった( $p < 0.05$ )。一方、負荷後 2 時間血糖値のレベルと悪性腫瘍死との間に明らかな関連はなかった。WHO の診断基準別に検討すると、多変量調整後の悪性腫瘍死の相対危険は IFG 群 1.75、糖尿病群 1.65 でい

ずれも有意に高かった( $p < 0.05$ )。部位別に検討すると、膵癌のリスクが糖尿病群で、肝臓癌のリスクが IFG 群と糖尿病群で有意に上昇した。

## 2. 前年度までの研究成果

平成 19 年度は、実施研究の倫理委員会の承認を受けて、吹田、久山、端野壮瞥町のデータ統合を行う基盤づくりと準備を進めた。

吹田研究では、多変量調整ハザード比は、NCEP-ATPIII 基準で、男性 1.8、女性 1.9、日本の診断基準で、男性 1.3、女性 2.2 であった。また、60 歳未満の男性において、日本の診断基準と NCEP-ATPIII の診断基準による心血管病のハザード比は、それぞれ 2.9、1.9 であった。心血管病の発症のリスクは、メタボリックシンドロームの構成因子の数が増えるに従って増加したが、同じ構成因子の数の中で、内臓肥満の有無ではリスクが変わらなかった。循環器病と糖尿病との関係は、男性の糖尿病型で 1.7、女性の境界型で 1.6、糖尿病型で 3.3 であった。血圧カテゴリー順に循環器病と糖尿病との関係では、血糖正常かつ至適血圧群を基準に性年齢調整ハザード比が、血糖正常群では正常高値血圧から、境界群では正常血圧から、糖尿病群ではどの血圧カテゴリーでも有意であった。腹囲と心血管病発症との関係では、女性の腹囲第 4 四分位で、年齢、喫煙、飲酒歴調整ハザード比が 2.0 であった。調整変数をさらに、現病歴(高血圧、糖尿病、脂質異常症)を加えて調整すると、すべての有意な関係が消えた。BMI を男女別に 4 四分位に分けて解析を行ったが、有意な関係は見られなかった。

久山町研究では、1988 年、2002 年、2007 年の集団に 75g 経口糖負荷試験を行った検討では、1988 年と比べ、2002 年の集団では糖尿病の有病率は男女ともに顕著に増加した。2007 年の集団ではこの増加傾向は頭打ちとなったが、男性 22.4%、女性 13.4% に糖尿病を認めた。1988 年の集団を 14 年間追跡した成績によると、糖尿病群では正常耐糖能群に比べ男女の脳梗塞と女性の虚血性心疾患の相対危険が有意に高かった(脳梗塞:男性 2.5、女性 2.0、虚血性心疾患:女性 3.5)( $p < 0.01$ )。一方、HbA1c と胃癌発症の関係を検討すると、HbA1c 5.0-5.9% の群と比べ HbA1c 6.0% 以上の群では胃癌発症の相対危険が有意に高く、また HbA1c レベルの上昇は *Helicobacter pylori* 感染と相互作用し胃癌発症を増加させた。

端野壮瞥町研究では、平成 19 年度は、地域一般住民の調査により、ブドウ糖負荷試験(OGTT)のニーズと、地域での OGTT 実施上の問題点を検討した。720 人のアンケート調査では、耐糖能評価のために OGTT が必要であることは認知されており、対象の 56% が OGTT 検査を受けることに積極的であった。平成 20 年度は一般住民健診受診者 400 名のデータベースから、腹囲径と高血圧発症の関連を検討した。腹部肥満はインスリン抵抗性、耐糖能異常に関連する因子であるが、腹部肥満群は非腹部肥満群に比し高血圧新規発症に対するオッズ比は 2.33 であった。同様に腹部肥満は糖尿病発症の強力な予知因子であり、高血圧、耐糖能異常とメタボリックシンドローム発生予防の観点からは腹部肥満介入に対する意義が明らかとなった。

## 3. 研究成果の意義及び今後の発展

糖尿病、メタボリックシンドロームと脳卒中、心筋梗塞発症および死亡との関係についての前向き研究の報告がほとんどない。しかし、3 地域でおこなわれている循環器病コホート研究では、ベースライン時に糖負荷検査が実施され、またウェスト周囲径が測定されているとともに、動脈硬化に関する検査が精密に実施されている。さらに、対象者数は 8 千人程になるため、本研究に最も適した循環器病コホートと考えられる。3 施設とも再度糖負荷検査を実施し、ベースライン時からの循環器病発症及び死亡を検討することにより、糖尿病及びメタボリックシンドロームと循環器病発症及び死亡との関係を明らかにする。最終年度に、糖尿病やメタボリックシンドロームを予防するための生活習慣は何かを明らかにする。今回、再度の糖負荷検査を実施するので、糖尿病、境界型の割合と、正常や境界型から、境界型や糖尿病に推移する危険因子を解析することが初めて可能になる。これらのことを大人数の一般住民を対象に明らかにすることは、他に類を見ない本研究の特徴で、脳卒中や心筋梗塞の発症を減らす具体的方法が提示することができ、国民の保健・医療・福祉に十分貢献することができる。

#### 4. 倫理面への配慮

本研究計画は、厚生労働省の「疫学研究に関する倫理指針」(平成16年12月28日改正)、「臨床研究に関する倫理指針」(平成16年12月28日改正)、「行政機関の保有する個人情報の保護に関する法律」(平成17年4月1日施行)に従って作成されている。事前に本研究の趣旨および安全性などについて十分に説明し、本研究への参加のインフォームドコンセントを取得したうえで実施する。また、得られたいかなる個人情報についても秘密が厳守されることを保証する。また、専用のコンピューターを用いて厳重に管理するので、個人情報の漏洩は起こり得ないものと考えられる。万が一起きたとしても、迅速に対応する。

#### 5. 発表論文集 (発表論文多数のため2009年分のみ記載)

1. Miyamoto Y, Morisaki H, Yamanaka I, Kokubo Y, Masuzaki H, Okayama A, Tomoike H, Nakao K, Okamura T, Yoshimasa Y, Morisaki T. Association study of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 gene polymorphisms and metabolic syndrome in urban Japanese cohort. *Diabetes Res Clin Pract.* 2009;85(2):132-138.
2. Kawamura M, Itoh H, Yura S, Mogami H, Fujii T, Makino H, Miyamoto Y, Yoshimasa Y, Aoe S, Ogawa Y, Sagawa N, Kanayama N, Konishi I. Isocaloric high-protein diet ameliorates systolic blood pressure increase and cardiac remodeling caused by maternal caloric restriction in adult mouse offspring. *Endocr J.* 2009;56(5):679-689.
3. Miwa Y, Kamide K, Takiuchi S, Yoshii M, Horio T, Tanaka C, Banno M, Miyata T, Kawano Y. Association of PLA2G7 polymorphisms with carotid atherosclerosis in hypertensive Japanese. *Hypertens Res* 2009;32:1112-1118.
4. Horio T, Kamide K, Takiuchi S, Yoshii M, Miwa Y, Matayoshi T, Yoshihara F, Nakamura S, Tokudome T, Miyata T, Kawano Y. Association of insulin-like growth factor-1 receptor gene polymorphisms with left ventricular mass and geometry in essential hypertension. *J Hum Hypertens.* 2009 Sep 17. [Epub ahead of print]
5. Kamide K, Yang J, Matayoshi T, Takiuchi S, Horio T, Yoshii M, Miwa Y, Yasuda H, Yoshihara F, Nakamura S, Nakahama H, Miyata T, Kawano Y. Genetic polymorphisms of L-type calcium channel alpha1C and alpha1D subunit genes are associated with sensitivity to the antihypertensive effects of L-type dihydropyridine calcium-channel blockers. *Circ J.* 2009;73(4):732-40.
6. Saitoh S. Uric acid and left ventricular hypertrophy. *Circ J.* 2009;73:624-625.
7. Akasaka H, Katsuya T, Saitoh S, Sugimoto K, Ohnishi H, Congrain A, Ohishi M, Rakugi H, Ogihara T, Shimamoto K. A promoter polymorphism of Lamin A/C gene is an independent genetic predisposition to arterial stiffness in Japanese general population (The Tanno-Sobetsu study). *J Atheroscler Thromb* 2009;16: 404-409.
8. Kinoshita M, Ohnishi H, Maeda T, Yoshimura N, Takeoka Y, Yasuda D, Kusano J, Mashimo T, Saitoh S, Shimamoto K, Teramoto T. Increased serum apolipoprotein B48 concentration in patients with metabolic syndrome. *J Atheroscler Thromb.* 2009;16:517-522.
9. O'Seaghdha CM, Perkovic V, Lam TH, McGinn S, Barzi F, Gu DF, Cass A, Suh I, Muntner P, Giles GG, Ueshima H, Woodward M, Huxley R and Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Blood pressure is a major risk factor for renal death: an analysis of 560 352 participants from the Asia-Pacific region. *Hypertension.* 2009;54:509-515.
10. Doi Y, Ninomiya T, Hata J, Yonemoto K, Arima H, Kubo M, Tanizaki Y, Iwase M, Iida M, Kiyohara Y: Proposed criteria for metabolic syndrome in Japanese based on prospective evidence: the Hisayama Study. *Stroke.* 2009;40:1187-1194.
11. Doi Y, Ninomiya T, Hata J, Fukuhara M, Yonemoto Y, Iwase M, Iida M, Kiyohara Y: Impact of glucose tolerance status on development of ischemic stroke and coronary heart disease in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Stroke.* 2010, in press
12. Mukai N, Doi Y, Ninomiya T, Hata J, Yonemoto K, Iwase M, Iida M, Kiyohara Y: Impact of metabolic syndrome compared to impaired fasting glucose on the development of type 2 diabetes in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Diabetes Care.* 2009;32:2288-2293.
13. Ikeda F, Doi Y, Yonemoto K, Ninomiya T, Kubo M, Shikata K, Hata J, Tanizaki T, Matsumoto T, Iida M, Kiyohara Y: Hyperglycemia increases risk of gastric cancer posed by Helicobacter pylori infection: a population-based cohort study *Gastroenterology.* 2009;136:1234-1241.
14. Imamura T, Doi Y, Arima H, Yonemoto K, Hata J, Kubo M, Tanizaki Y, Ibayashi S, Iida M, Kiyohara Y: LDL cholesterol and the development of stroke subtypes and coronary heart disease in a general Japanese

- population: the Hisayama Study. *Stroke*. 2009;40:382-388.
15. Arima H, Tanizaki Y, Yonemoto K, Doi Y, Ninomiya T, Hata J, Fukuhara M, Matsumura K, Iida M, Kiyohara Y: Impact of blood pressure levels on different types of stroke: the Hisayama Study. *J Hypertens*. 2009;27:2437-2443.
  16. Arima H, Yonemoto K, Doi Y, Ninomiya T, Hata J, Tanizaki Y, Fukuhara M, Matsumura K, Iida M, Kiyohara Y: Development and validation of a cardiovascular risk prediction model for Japanese: the Hisayama Study. *Hypertens Res* 2009, in press
  17. Matsushita T, Kubo M, Yonemoto K, Ninomiya T, Ashikawa K, Liang B, Hata J, Doi Y, Kitazono T, Ibayashi S, Iida M, Kiyohara Y, Nakamura Y: Lack of association between variations of *PDE4D* and ischemic stroke in the Japanese population. *Stroke*. 2009;40:1245-1251.
  18. Nakano T, Ninomiya T, Sumiyoshi S, Fujii H, Doi Y, Hirakata H, Tsuruya K, Iida M, Kiyohara Y, Sueishi K: Association of kidney function with coronary atherosclerosis and calcification in autopsy samples from Japanese elders: the Hisayama Study. *Am J Kidney Dis* 2009, in press
  19. Nakashima Y, Kiyohara Y, Doi Y, Kubo M, Iida M, Sueishi K: Risk factors for coronary atherosclerosis in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Pathol Res Pract*. 2009;205:700-708.
  20. Song J, Sumiyoshi S, Nakashima Y, Doi Y, Iida M, Kiyohara Y, Sueishi K: Overexpression of heme oxygenase-1 in coronary atherosclerosis of Japanese autopsies with diabetes mellitus: the Hisayama Study. *Atherosclerosis*. 2009;202:573-581.
  21. Kokubo Y, Toyoda K, Okamura T, Watanabe M, Higashiyama A, Ono Y, Yamamoto H, Nagatsuka K. Impact of Blood Pressure Category on Carotid Artery Intima-Media Thickness with and without Higher C-reactive Protein in a General Urban Japanese Population: The Suita Study. *Stroke*. 2010;41. (in press)
  22. Kokubo Y, Makino H, Okamura T, Miyamoto Y, Watanabe M, Higashiyama A, Ono Y, Furukawa Y, Yamamoto H, Yoshimasa Y. The Relationship of Oral Glucose Tolerance Test with All-cause and Stroke Mortality in a General Urban Japanese Cohort: The Suita Study. *Stroke*. 2010;41.(in press)
  23. Furukawa Y, Kokubo Y, Okamura T, Watanabe M, Higashiyama A, Ono Y, Kawanishi K, Okayama A, Date C. The Relationship between Waist Circumference and the Risk of Stroke and Myocardial Infarction in a Japanese Urban Cohort: The Suita Study. *Stroke*. 2010;41. (in press)
  24. Kokubo Y, Okamura T, Watanabe M, Higashiyama A, Ono Y, Makino H, Miyamoto Y, Furukawa Y, Yoshimasa Y. The Relationships of Oral Glucose Tolerance Test with All-cause Mortality, Cardiovascular Diseases, and Cancers Mortality in a Prospective Urban Japanese Population: The Suita Study. *Circulation*. 2009;120:S398-399.
  25. Okamura T, Kokubo Y, Watanabe M, Higashiyama A, Ono Y, Miyamoto Y, Yoshimasa Y, Okayama A. Triglycerides and non-high-density lipoprotein cholesterol and the incidence of cardiovascular disease in an urban Japanese cohort: The Suita study. *Atherosclerosis*. 2009 Sep 12. [Epub ahead of print]
  26. Kokubo Y, Kamide K. High-normal blood pressure and the risk of cardiovascular disease. *Circ J*. 2009;73:1381-1385.
  27. Watanabe M, Okamura T, Kokubo Y, Higashiyama A, Okayama A. Elevated serum creatine kinase predicts first-ever myocardial infarction: a 12-year population-based cohort study in Japan, the Suita study. *Int J Epidemiol*. 2009 Jun 25. [Epub ahead of print]
  28. Higashiyama A, Okamura T, Ono Y, Watanabe M, Kokubo Y, Okayama A. Risk of smoking and metabolic syndrome for incidence of cardiovascular disease. *Circ J*. 2009;73:2258-2263.
  29. Okamura T, Kokubo Y, Watanabe M, Higashiyama A, Miyamoto Y, Yoshimasa Y, Okayama A. Low-density lipoprotein cholesterol and non-high-density lipoprotein cholesterol and the incidence of cardiovascular disease in an urban Japanese cohort study: The Suita Study. *Atherosclerosis*. 2009;203:587-592.
  30. Kokubo Y, Nakamura S, Okamura T, Yoshimasa Y, Makino H, Watanabe M, Higashiyama A, Kamide K, Kawanishi K, Okayama A, Kawano Y. Relationship between blood pressure category and incidence of stroke and myocardial infarction in an urban Japanese population with and without chronic kidney disease: the Suita Study. *Stroke*. 2009;40:2674-2679.
  31. Momiyama Y, Kawaguchi A, Kajiwara I, Ohmori R, Okada K, Saito I, Konishi M, Nakamura M, Sato S, Kokubo Y, Mannami T, Adachi H, Kario K, Iso H, Ohsuzu F, Tsushima M. Prognostic value of plasma high-sensitivity C-reactive protein levels in Japanese patients with stable coronary artery disease: The Japan NCVC-Collaborative Inflammation Cohort (JNIC) Study. *Atherosclerosis*. 2009;207:272-276.

6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業学校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属機関及び現在の専門(研究実施場所)	⑤所属機関における職名
吉政 康直	研究の総括 研究企画立案	京都大学大学院医学研究科 昭和 60 年卒 医学博士 内科学	国立循環器病センター 内分泌代謝学(動脈硬化代謝内科部門)	客員部長
河野 雄平	高血圧合併糖尿病と循環器コホート研究	九州大学医学部 昭和 49 年卒 医学博士 内科学	国立循環器病センター 高血圧、腎臓病学(内科高血圧・腎臓病部門)	部長
清原 裕	久山研究における糖尿病と循環器コホート研究	ソビエト連邦ロストフ国立医科大学 昭和 52 年卒 医学博士 内科・老年医学	九州大学医学研究院環境医学 内科学・老年医学	教授
斎藤 重幸	端野壮瞥町における糖尿病と循環器コホート研究	札幌医科大学 昭和 60 年卒 医学博士 内科・循環器病学	札幌医科大学内科学第 2 講座	講師
斉藤 功	愛媛県東温市における糖尿病と循環器コホート研究	大分医科大学・平成 4 年・博士(医学)・公衆衛生学	愛媛大学大学院公衆衛生・健康医学分野・公衆衛生学(愛媛大学)	准教授
宮本 恵宏	糖尿病及びメタボリックシンドロームの循環器疾患の病態に関する解析	京都大学大学院医学研究科 平成 9 年卒 医学博士 内分泌代謝学	国立循環器病センター 内分泌代謝学・臨床試験(臨床研究開発部・動脈硬化代謝内科部門)	医長
小久保喜弘	多施設プールデータにおける糖尿病と循環器コホート研究	東京医科歯科大学大学院 平成 12 年卒・医学博士・疫学一般	国立循環器病センター 循環器疫学(予防検診部)	医長

# MEMO

A series of horizontal dotted lines for writing.

研究課題：2型糖尿病患者のQOL、血管合併症及び長期予後改善のための前向き研究

課題番号：H20 - 循環器等(生習)一般-022

主任研究者：筑波大学 学長

山田 信博

## 1. 本年度の研究成果

本研究「2型糖尿病患者のQOL、血管合併症及び長期予後改善のための前向き研究(Japan Diabetes Complications Study; JDCS)」は、欧米以外の2型糖尿病患者を対象にした世界初の大規模臨床介入研究として、1996年4月に開始され、まもなく14年目を迎える。全国の糖尿病専門施設59ヶ所が協力して登録患者約2033名を追跡し、生活指導を含む治療介入効果を検討しつつ、細小血管合併症ならびに大血管合併症の発症率や危険因子を始めとする日本人糖尿病患者の現況を明らかにしてきた。すでにそのデータベースを活用して、多くの有用なエビデンスが中間解析として発表されている。本年度最大の成果は、8年次の主解析論文が欧州糖尿病学会誌に発表されたことで、糖尿病患者に対する生活習慣指導介入が、血管合併症そのものの抑制に有効であることが世界に先駆けて示されたことの意義は大きい。

## 2. 前年度までの研究成果

- 1) 高齢になり糖尿病罹病期間が長引くにつれて、内因性インスリン分泌が低下し、インスリン療法者率が増加することなど、日本人糖尿病患者の病態的特徴が示された。
- 2) 日本人糖尿病患者では、摂食量と体重と血糖コントロールが必ずしも併行しておらず個人差が極めて大きいことが示された。
- 3) 日本の糖尿病患者は、欧米白人患者と比較して、比較的少ない薬物で、同等の血圧や血清脂質コントロールを達成していることが示唆された。
- 4) 既存の診断基準によりメタボリックシンドロームを診断しても、日本人糖尿病患者の心血管合併症の発症予測にはそれほど有用でないことが明らかになった。
- 5) 日本人男性糖尿病患者においては、欧米人患者と比較して、高トリグリセリド血症が、相対的に重要な心血管リスクファクターであることが示された。
- 6) JDCS 登録者における虚血性心疾患の発症率は、脳血管障害の発症率を超えており、日本人一般人口と逆でむしろ欧米型に近いことが明らかになった。
- 7) 糖尿病腎症についても同様に、血糖コントロールとの強い関連性が改めて示されたほか、血圧コントロールの重要性も示された。
- 8) 糖尿病網膜症については、その新規発症率が年間約4%であり、10年前の疫学調査と比較して改善がみられない。またその危険因子としては血糖コントロールの重要性が改めて示された。
- 9) 日本の糖尿病患者では、欧米白人患者とは異なり、アルコール摂取はたとえ適量でも心血管疾患の抑制効果はみられないことが明らかになった。
- 10) 腹囲が、単独では糖尿病患者においては有意な心血管合併症の予測因子になっていなかったことが示された。
- 11) 腹囲基準値を現在の男性85cm 女性90cmに代えて、それぞれ90cm, 80cmとした上で必須項目とせずに、高血圧と脂質異常症も加えて、このうち2つを満たした場合に、大血管合併症発症リスクが有意に上昇していた。これは現行のメタボリックシンドローム診断基準に代わる日本人2型糖尿病患者における新たなリスク評価基準として使える可能性が高い。

## 3. 研究成果の意義および今後の発展

糖尿病診療の中核をなすべき生活習慣指導の血管合併症に対する予防効果が示されたことは、糖尿病医療の重要なエビデンスであると国際的に評価されており、国内的にも、医療費抑制や生活習慣療法・保健指導の重要性を示したものとして注目されている。今後は

二次解析を通じて、生活習慣のどのような因子が有効であったのか、生活習慣療法に、いわゆる Legacy effect (遺産効果) があるのか、すなわち過去の生活習慣がどの程度合併症の発症に影響するのか、などの実診療上重要でかつ世界的に興味を持たれている仮説について取り組み、新たな世界的エビデンスを創出していく。

また、本研究の解析を継続することにより、日本人 2 型糖尿病患者と欧米人患者との多くの違いが相次いで明らかになっており、日本人のための大規模臨床データ蓄積の必要性が改めて示されている。日本人患者の治療ガイドラインは、日本人患者のデータに基づいて造られる必要があり、JDCSはそのために多くのエビデンスを提供している。

#### 4. 倫理面への配慮

本研究のプロトコールは、各施設の倫理委員会によって承認され、参加患者の informed consent も取得している。本研究の介入内容は、もともと生活習慣介入が主体であるため、倫理的問題が生じる余地は少ないが、実際にこれまで特に問題を生じたことはない。

#### 5. 発表論文集

- 1) Sone H, Tanaka S, Iimuro S, Tanaka S, Oida K, Yamasaki Y, Oikawa S, Ishibashi S, Katayama S, Yamashita H, Ito H, Yoshimura Y, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N for the Japan Diabetes Complications Study Group. Long-Term Lifestyle Intervention Lowers Incidence of Stroke in Japanese Patients with Type 2 Diabetes: Nationwide Multicenter Randomised Controlled Trial. The Japan Diabetes Complications Study (JDCS). *Diabetologia*, (in press)
- 2) Kodama S, Saito K, Tanaka S, Maki M, Yachi Y, Asumi M, Sugawara A, Totsuka K, Shimano H, Ohashi Y, Yamada N, Sone H. Cardiorespiratory fitness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in healthy men and women. *JAMA* 301: 2024-2035, 2009
- 3) Sone H, Tanaka S, Iimuro S, Oida K, Yamasaki Y, Ishibashi S, Oikawa S, Katayama S, Ito H, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N, JDCS Group. Waist circumference as a cardiovascular and metabolic risk in Japanese patients with type 2 diabetes. *Obesity* 17: 585-92, 2009.
- 4) Kodama S, Saito K, Yachi Y, Asumi M, Sugawara A, Totsuka K, Saito A, Sone H. The Association between Serum Uric Acid and Development of Type 2 Diabetes Mellitus. A Meta-Analysis. *Diabetes Care* 32:1737-1742, 2009.
- 5) Sato M, Kodama K, Sugawara A, Saito K, Sone H. Physical fitness during adolescence is a long-term predictor of mature and premature all-cause mortality in Japanese women - 64-year observational study. *Epidemiology* 20:463-464, 2009
- 6) Kodama S, Saito K, Tanaka S, Maki M, Yachi Y, Sato M, Sugawara A, Totsuka K, Shimano H, Ohashi Y, Yamada N, Sone H. Influence of Fat and Carbohydrate Proportions on the Metabolic Profile in Patients with Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *Diabetes Care* 32:959-965, 2009
- 7) Sato M, Kodama S, Sugawara A, Totsuka K, Saito K, Sone H. No Relationship Between Body Mass Index During Adolescence and All-Cause Mortality in Japanese Women - A 56.5-Year Observational Study. *Annals of Epidemiology* 19:590-591, 2009
- 8) Yokoyama H, Kanno S, Takahashi S, Yamada D, Itoh H, Saito K, Sone H, Haneda M. Determinants of decline in glomerular filtration rate in non-proteinuric subjects with or without diabetes and hypertension. *Clin J Am Soc Nephrol* (in press)
- 9) Sone H, Tanaka S, Iimuro S, Oida K, Yamasaki Y, Oikawa S, Ishibashi S, Katayama S, Ito H, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N, JDCS Group. Components of metabolic syndrome and their combinations as predictors of cardiovascular disease in Japanese patients with type 2 diabetes. Implications for improved definition. Analysis from Japan Diabetes Complications Study (JDCS). *J Atheroscler Thromb* 16:380-387, 2009.

- 10) Yokoyama H, Kawai K, Oishi M, Sone H, Japan Diabetes Data Management Group. Familial predisposition to cardiovascular risk and disease contributes to cardiovascular risk and disease interacting with other cardiovascular risk factors in diabetes-Implication for common soil (JDDM 14). **Atherosclerosis** (in press).
- 11) Kodama S, Saito K, Yachi Y, Asumi M, Sugawara A, Totsuka K, Saito A, Sone H. The Association between Serum Uric Acid and Development of Type 2 Diabetes Mellitus. A Meta-Analysis. **Diabetes Care** 32(9):1737-1742, 2009.
- 12) Hayashi T, Kawashima S, Itoh H, Yamada N, Sone H, Watanabe H, Hattori Y, Ohru T, Yokote K, Nomura H, Umegaki H, Iguchi A. Low HDL-cholesterol is associated with the risk of stroke in elderly diabetic individuals: Changes in the risk for atherosclerotic diseases at various ages. **Diabetes Care** 32 :1221-1223, 2009.
- 13) Yokoyama H, Sone H, Oishi M, Kawai K, Fukumoto M, Kobayashi M, Japan Diabetes Data Management Group. Prevalence of albuminuria and renal insufficiency and associated clinical factors in type 2 diabetes: the Japan Diabetes Clinical Data Management study (JDDM15). **Nephrol Dial Transplant** 24:1212-9, 2009.
- 14) Sugawara A, Saito K, Sato M, Kodama K, Sone H. Thinness in Japanese young women. **Epidemiology** 20:464-5, 2009
- 15) Sato M, Kodama K, Sugawara A, Saito K, Sone H. Physical fitness during adolescence is a long-term predictor of mature and premature all-cause mortality in Japanese women - 64-year observational study. **Epidemiology** 20:463-464, 2009
- 16) Yokoyama H, Oishi M, Kawai K, Sone H; on behalf of the Japan Diabetes Clinical Data Management Study Group. Reduced GFR and microalbuminuria are independently associated with prevalent cardiovascular disease in Type 2 diabetes: JDDM study 16. **Diabet Med** 25:1426-1432, 2008.
- 17) Hayashi T, Kawashima S, Itoh H, Yamada N, Sone H, Watanabe H, Hattori Y, Ohru T, Yoshizumi M, Yokote K, Kubota K, Nomura H, Umegaki H, Iguchi A. Importance of Lipid Levels in Elderly Diabetic Individuals. **Circ J** 72: 218-225, 2008.
- 18) Sone H, Yoshimura Y, Tanaka S, Jimuro S, Ohashi Y, Ito H, Seino H, Ishibashi S, Akanuma Y, Yamada N; for the Japan Diabetes Complications Study (JDACS) Group. Cross-sectional association between BMI, glycemic control and energy intake in Japanese patients with type 2 diabetes Analysis from the Japan Diabetes Complications Study. **Diabetes Res Clin Pract** 77 Suppl1: S23-29, 2007.
- 19) Kodama S, Tanaka S, Saito K, Shu M, Sone S, Onitake F, Suzuki E, Shimano H, Yamamoto S, Kondo K, Ohashi Y, Sone H. Meta-analysis: Effect of Aerobic Exercise Training on Serum Levels of High Density Lipoprotein Cholesterol. **Arch Intern Med** 167: 999-1008, 2007
- 20) Saito K, Sone H, Kawai K, Tanaka S, Kodama S, Shu M, Suzuki Emiko, Kondo K, Yamamoto S, Shimano H, Ohashi Y, Yamada N. Risk imparted by various parameters of smoking in Japanese men with type 2 diabetes on their development of microalbuminuria: Analysis from the Tsukuba Kawai Diabetes Registry. **Diabetes Care** 30: 1286-1288, 2007.
- 21) Sone H, Tanaka S, Ohashi Y, Yamada N. Cut Points of Waist Circumference. **Diabetes Care** 29: 1189, 2006.
- 22) Sone H, Kawai K, Takagi H, Yamada N, Kobayashi M. Outcome of one-year of specialist care of patients with type 2 diabetes: a multi-center prospective survey (JDDM 2). **Intern Med.** 2006;45:589-97.
- 23) Sone H, Tanaka S, Ishibashi S, Yamasaki Y, Oikawa S, Ito H, Saito Y, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N, Japan Diabetes Complications Study (JDACS) Group. The new worldwide definition of metabolic syndrome is not a better diagnostic predictor of cardiovascular disease in Japanese diabetic patients than the existing definitions. Additional analysis from the Japan Diabetes Complications Study. **Diabetes Care** 29: 145-147, 2006
- 24) Sone H, Mizuno S, Yoshimura Y, Yamazaki Y, Katayama S, Saito Y, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N,

- Japan Diabetes Complications Study (JDACS) Group. Is the diagnosis of metabolic syndrome useful for predicting cardiovascular disease in Asian diabetic patients? –Analysis from the Japan Diabetes Complications Study–. **Diabetes Care** 28: 1463-1471, 2005.
- 25) Sone H, Mizuno S, Yamada N. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. **N Engl J Med.** 352:1925-7, 2005.
- 26) Sone H, Yamada N, Mizuno S, Ohashi Y, Ishibashi S, Yamazaki Y. Requirement for hypertension and hyperlipidemia medication in U.S. and Japanese patients with diabetes. **Am J Med** 117:711-712, 2004
- 27) Sone H, Mizuno S, Ohashi Y, Yamada N. Type 2 diabetes prevalence in Asian subjects. Response to McNeely and Boyko. **Diabetes Care** 27: 1251-1252, 2004.
- 28) Sone H, Mizuno S, Aida R, Ohashi Y, Yamada N. Alcohol Use and Diabetes Mellitus. **Ann Intern Med** 141:408-9, 2004.
- 29) Sone H, Yoshimura Y, Ito H, Ohashi Y, Yamada N, Japan Diabetes Complications Study Group. Energy intake and obesity in Japanese patients with type 2 diabetes. **Lancet** 363: 248-249, 2004
- 30) Sone H, Yamada N et al. The long-term effects of self-management education for patients with type 2 diabetes on glycemic control. **Diabetes Care** 25:2115-2116,2002
- 31) Sone H, Yamada N et al. Effects of lifestyle modifications on patients with type 2 diabetes: the Japan Diabetes Complications Study (JDACS) study design, baseline analysis and three year-interim report. **Horm Metab Res** 34:509-515,2002

## 6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業学校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属機関及び現在の専門(研究実施場所)	⑤所属機関における職名
山田 信博	糖尿病における血管合併症の発症予防と進展抑制に関する研究の総括	東京大学 昭和51年卒 医学博士 内科学	筑波大学大学院 人間総合科学研究科 内分泌代謝・糖尿病内科	教授
森 保道	糖尿病における血管合併症の発症予防と進展抑制に関する研究	東京大学大学院 平成 11 年卒 医学博士 内科学	虎の門病院 内分泌代謝科	部長
松久 栄英	糖尿病における血管合併症の発症予防と進展抑制に関する研究	岡山大学 昭和 62 年卒 医学博士 内科学	大阪大学大学院 医学系研究科	助手
沖田 考平	糖尿病における血管合併症の発症予防と進展抑制に関する研究	大阪大学 平成 2 年卒医博士 内分泌代謝	大阪大学大学院 医学系研究科	助手
鈴木 進	糖尿病における血管合併症の発症予防と進展抑制に関する研究	東北大学 昭和 51 年卒 医学博士 糖尿病学	大田西ノ内病院	糖尿病センター長
横手幸太郎	糖尿病における血管合併症の発症予防と進展抑制に関する研究	ウプサラ大学大学院 平成 8 年卒医学博士 内科学・代謝病学・老年医学	千葉大学医学部 附属病院	助手

佐藤 麻子	糖尿病における血管合併症の発症予防と進展抑制に関する研究	東京女子医科大学 昭和 58 年卒医学博士 糖尿病・循環器	東京女子医科大学 糖尿病センター	講 師
曾根 博仁	糖尿病における血管合併症の発症予防と進展抑制に関する研究	筑波大学 平成 2 年卒 医学博士 内科学	お茶の水女子大学 大学院人間文化研究科 食環境科学	講 師
渥美 義仁	糖尿病における血管合併症の発症予防と進展抑制に関する研究	慶應大学 昭和 55 年卒 医学博士 内科学	東京都済生会中央病院 内科	医長
井藤 英喜	糖尿病における血管合併症の発症予防と進展抑制に関する研究	京都大学 昭和 45 年卒 医学博士 糖尿病学	多摩北部医療センター	院 長
水流添 覚	糖尿病における血管合併症の発症予防と進展抑制に関する研究	熊本大学 平成 4 年卒医学博士 内科学・糖尿病・学内 分泌学	熊本大学大学院 医学薬学研究部	助 教
大橋 靖雄	糖尿病における血管合併症の発症予防と進展抑制に関する研究	東京大学大学院 昭和 51 年卒 工学博士 疫学	東京大学大学院 医学系研究科	教 授
山下 英俊	糖尿病における血管合併症の発症予防と進展抑制に関する研究	東京大学 昭和 56 年卒 医学博士 眼科学	山形大学医学部	教 授
石橋 俊	糖尿病における血管合併症の発症予防と進展抑制に関する研究	東京大学 昭和 57 年卒 医学博士 内科学	自治医科大学 医学部	教 授
及川 眞一	糖尿病における血管合併症の発症予防と進展抑制に関する研究	東北大学 昭和 48 年卒 医学博士 内科学	日本医科大学 内科学第三	教 授
片山 茂裕	糖尿病における血管合併症の発症予防と進展抑制に関する研究	東京大学 昭和 48 年卒 医学博士 内科学	埼玉医科大学 内分泌・糖尿病内科	教 授

**平成 22 年 2 月 9 日 (火)**

**(16:21~17:20)**

**座長**  
**清野 裕 / 関西電力病院 院長**

研究課題 「循環器リスクと耐糖能障害の効率的な健診マーカーの探索」  
課題番号 H20-循環器(生習)一般-007  
主任研究者 岐阜大学大学院・医学系研究科・教授  
武田 純

## 研究目的

2型糖尿病は境界型の段階から重要な心血管イベントリスクであるので、耐糖能異常の早期診断と予防は高齢化社会において重要な課題である。一方、いわゆる「メタボ健診」が実施されているが、そのエビデンスは確立されたとは言い難い。そこで本研究では、岐阜市の糖尿病実態調査と3年後フォローアップ調査を通じて、採血検査と生活アンケートを実施し、健診の質向上とテイラーメイド的な生活指導に活用できる項目設定を試みる。

## 1 本年度の研究成果

BMI 25 とウエスト周囲径(男性 85cm、女性 90cm)の2つの肥満基準による代謝異常の検出感度を比較した。その結果、男女共に、BMI 25 は空腹時血糖値(FBS)、2時間値、HbA1c、HOMA-R、中性脂肪(TG)のいずれも明確に区分できた(各々 $p < 0.0001$ )。一方、ウエスト周囲径は、女性基準(90cm)ではBMI 25と同程度であったが、男性基準(85cm)では、中性脂肪( $p < 0.0001$ )とLDLコレステロール( $p = 0.005$ )は有意に関連したが、FBS( $p = 0.22$ )、2時間値( $p = 0.02$ )、HbA1c( $p = 0.04$ )を高感度に検出できず、耐糖能に関してはBMI 25基準に大きく劣った。男性713人と女性107人についての腹部CT調査では、内臓脂肪 $100\text{cm}^2$ に相当する腹囲は男性83.0cm、女性83.1cmであったので、ウエスト周囲径の設定基準となる内臓脂肪 $100\text{cm}^2$ は耐糖能異常の検出には適さないと考えられた。

前年度から本年度にかけて、自記式質問票調査(36ページ)により、性別、生年月日、家庭環境、職業等の背景、既往歴、20歳時からの体重の増減、健康状態、睡眠時間、喫煙習慣と受動喫煙、歯の衛生、家族の人数と既往歴、糖尿病の知識(24問)、ストレステスト(12問)、食習慣と食事内容、健康食品、嗜好品、運動習慣、QOL-26、妊娠・出産歴・閉経(女性のみ)などの項目(合計295項目)の情報収集を完了させ、全データのコンピュータ入力を完了した。

生活因子として先ず喫煙を取り上げた。喫煙の状況と耐糖能の関連を解析し、女性の受動喫煙(配偶者の喫煙が68%)と境界型(IGT)に有意の関連を認め、 $\beta$ 細胞機能の低下との有意の関連を認めた(2009年、第69回米国糖尿病学会で発表)。すなわち、日本人男女における横断研究により、喫煙女性および喫煙する配偶者を持つ非喫煙女性において、喫煙する配偶者を持たない非喫煙女性と比較してIGTが多い傾向がみられた(自身が喫煙女性の場合のオッズ比2.94 [1.28-6.76]、自身が非喫煙者で夫が喫煙しない場合を1としたオッズ比、喫煙配偶者を持つ非喫煙女性1.78 [1.06-2.98])。さらに、喫煙する配偶者を持つ非喫煙女性は、喫煙する配偶者を持たない非喫煙女性と比較し、インスリン分泌量の低下(HOMA- $\beta$ )の傾向がみられた(2.10 [1.33-3.33])。一方、男性においては現在の喫煙状況や喫煙の既往は、糖尿病とIGTのいずれにも有意に関連しなかったので生活感受性には男

女差が存在することが示唆された。

また、高山コホートスタディより、コーヒー摂取は糖尿病リスクの低下と関連することを明らかにした。カフェインを含む緑茶などの他の飲料や食品との関連を解析した結果、カフェインとは関連無くコーヒー成分は糖尿病リスクを有意に低下することが示唆された。

本研究の当初申請では、半定量化された生活習慣と糖尿病や心血管イベントの感受性遺伝子多型との関連解析を実施し、効率的な生活指導のための体質マーカーの開発を計画していたが進捗状況の評価者のコメントに基づいて方針変更した。

## 2 前年度までの研究成果

岐阜市で 1,070 人を対象とした 75g 糖負荷試験 (OGTT) を実施し、糖尿病型 100 人、境界型 (IGT) 252 人、正常型 718 人を得た。インスリン測定 (IRI) により、日本人ではインスリン初期分泌不全が基本的な病態であることが確認され、更に欧米で通常見られるインスリン抵抗性は日本人では発症の要因ではなく修飾因子であることが示唆された。糖尿病型では肥満 (BMI>25) は 44.9%、境界型では 37.5% であり、非肥満が耐糖能異常の 60% を占めた。従って、肥満を必須項目とするメタボ健診の基準では高率に日本人タイプの 2 型糖尿病を見逃す危険性が危惧された。

肥満群と非肥満群を設定して検討を加えた。Insulinogenic index は肥満の有無を問わず、境界型で正常型に比して半分に低下し、糖尿病型でさらに半減した。一方、HOMA-R は肥満で上昇を認めたが軽度であり、糖尿病型でも男女共に軽度からボーダー域にあり、境界型では欧米人に見られるような代償性の高インスリンは両群共に認められなかった。しかし、糖尿病型の女性では男性よりも肥満度が低いにも関わらず、HOMA-R、HOMA- $\beta$  は男性よりも高値の傾向があり、何らかのインスリン抵抗性素因の性差の存在が示唆された。更なる血液検査値や生活習慣などの比較検討が重要であろう。

血中の脂質レベルに関しては、総コレステロールと LDL コレステロールでは、HOMA-R、HOMA- $\beta$ 、insulinogenic index のいずれにおいても、正常範囲内と異常値との間で有意の関連は認めなかった。一方、中性脂肪 (TG) は、insulinogenic index では有意の関連を認めなかったが、HOMA-R (正常群  $1.4 \pm 0.4$  vs. 高値群  $1.6 \pm 0.1$ ) と HOMA- $\beta$  (正常群  $75.8 \pm 2.1$  vs. 高値群  $92.2 \pm 4.2$ ) においてはそれぞれ強い関連を示した ( $p < 0.0001$ ,  $p = 0.001$ )。このことは、2 型糖尿病で高頻度に見られる高 TG 血症の合併は、コレステロール代謝とは異なり、インスリン抵抗性と早期の段階から関連している可能性を示唆する。

## 3 研究成果の意義及び今後の発展

軽症糖尿病や境界型の段階で有効な生活指導を実施すると、可逆的な耐糖能の改善が望めることを岐阜東部 (東濃地域) の加入調査で既に確認している。従って、病態とリンクした具体的な検査項目や指導内容が特定されると、オーダーメイド的な表現型の検出や発症予防が可能となる。本研究では生活要因を半定量化するので、耐糖能異常に関する病態との具体的な関連を明らかにできる可能性がある。

#### 4 倫理面への配慮

全ての解析はヘルシンキ宣言と疫学研究に関する倫理指針を遵守して行われる。全ての研究過程とプロトコールは、岐阜大学倫理委員会の承認を得ている。被験者は匿名化され、プライバシーは完全に保護される。臨床上の個人情報を含めて、研究ソースはすべて本研究に関わらない秘守義務を負う研究機関の識別管理者が管理する。情報保存コンピュータはインターネットに連結せず、専用で独立である。

#### 5 発表論文

- 1) S. Oba, C. Nagata, K. Nakamura, et al. Consumption of coffee, green tea, oolong tea, black tea, chocolate snacks and the caffeine content in relation to risk of diabetes in Japanese men and women.  
Br J Nutr. (In press)
- 2) M. Ishiyama, E. Suzuki, J. Katsuda, et al. Higher arterial stiffness, great peripheral vascular resistance and lower blood flow in lower-leg arteries are associated with long-term hyperglycaemia in type 2 diabetic patients with normal ankle-brachial index.  
Diabetes Metab Res Rev. 25: 363-369, 2009.
- 3) T. Watanabe, H. Ito, A. Morita, et al. Sonographic evaluation of the median nerve in diabetic patients: comparison with nerve conduction studies.  
J Ultrasound Med. 28: 727-734, 2009
- 4) S. Oba, C. Nagata, K. Nakamura, et al. Diet based on the Japanese Food Guide Spinning Top and subsequent mortality among men and women in a general Japanese population.  
J Am Diet Assoc. 109:1540-1547, 2009.
- 5) 山本眞由美、塩谷眞由美、武田 純. 岐阜市における糖尿病診療実態調査.  
岐阜県医師会雑誌. 21: 51-56 2008.
- 6) S. Oba, C. Nagata, K. Nakamura, et al. Self-reported diabetes mellitus and risk of mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer in Takayama: a population-based prospective cohort study in Japan.  
J Epidemiol. 18: 197-203, 2008.
- 7) K. Nakamura, C. Nagata, Oba S, et al. Fruit and vegetable intake and mortality from cardiovascular disease are inversely associated in Japanese women but not in men.  
J Nutr. 138: 1129-34, 2008.
- 8) N. Oda, S. Imamura, T. Fujita, et al. The ratio of leptin to adiponectin can be used as an index of insulin resistance.  
Metabolism 57: 268-273, 2008.
- 9) 山本眞由美 地域医療連携と生活指導の介入 内分泌・糖尿病科 24:32-37, 2007.

- 10) S. Kuriyama, Y. Miwa, H. Fukushima, et al. Prevalence of diabetes and incidence of angiopathy in patients with chronic liver disease.  
J Clin Biochem Nutr. 40: 116-122, 2007

## 6 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業学校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属機関および現在の専門（研究実施場所）	⑤所属機関における職名
武田 純	研究の総括	京都大学・S55・医博・糖尿病学	岐阜大学・糖尿病学（岐阜大学）	教授
永田知里	疫学的解析	岐阜大学大学院 H6・医博・疫学	岐阜大学・疫学（岐阜大学）	教授
山本眞由美	臨床評価	岐阜大学・S62・医博・健康科学	岐阜大学・健康科学（岐阜大学）	教授
堀川幸男	臨床統計解析	大阪大学・H1・医博・糖尿病学	岐阜大学・H1年・糖尿病学（岐阜大学）	臨床教授

研究課題 糖尿病多発神経障害の臨床病期分類の確立と病期に基づいた治療ガイドラインの作成・・・

課題番号 H20-糖尿病戦略等一般001 (08062077)

主任研究者 弘前大学大学院医学研究科分子病態病理学・教授

八木橋 操六

## 1. 本年度の研究成果

本研究の目的は、全国多施設において糖尿病多発神経障害(以下 DN)の実態を経時的に把握し、いかに進行するかを捉え、DNの診断、病期判定、予防・管理・治療の指針を確立することである。平成20年度から、本プロジェクトが開始したが、まずDNの簡易診断基準をベースにし、かつDNの進展を特徴付ける臨床病期分類を作成した。作成プロトコールにより、多施設から送られた糖尿病症例においてDNの診断や病態が十分把握され、病期判定が可能か否かの検討がなされ、また、その結果からどれだけの情報が得られるかが調べられた。現在、プロジェクト2年目に至ったが、初年度に全国多施設に参加依頼し240名であった患者登録が2年目で650名と大幅に増加した。その登録により、本邦糖尿病症例における横断面でのDNの実態が明確にされた。すなわち、①両側でのアキレス腱反射、②音叉を用いた振動覚検査、③両側下肢に限定した神経障害の自覚症状、の3つにより多発神経障害の診断が改めて明確にされた。一方、本プロジェクトの中心となる臨床病期分類に関しては、その病期決定の因子として、①下肢の感覚低下の有無(軽いモノフィラメントあるいは爪楊枝を用いる)、②起立性低血圧を主徴とする自律神経徴候、③筋力低下、歩行困難をもたらす程度の筋萎縮、を指標とすることで概ね92%以上の例で病期判定が可能であった。しかし、6~7%で病期判定不能の問題点もみられ、DNの病型分類がまだまだ不十分である可能性も窺われた。病期分類の客観的指標として神経生理学的検査、および皮膚生検を行い、DNの進行度、重症度の定量的判定を試み、病期分類との対比を試みた。その結果、横断面の調査ではあるが、神経生理学的検査を行った50名では病期分類に相関した機能異常がみられ、20例の皮膚生検ににおいてはDNなしとされた例でも有意の表皮神経の脱落がみられた。とくにDNの病期の低い例においても表皮神経脱落が顕著にみられ、DNのさらなる早期診断の必要性も確認された。患者登録は今後さらに増加予定であり(現状で目標の75%程度)、2年目、3年目経過観察可能例を可能な限り増加させる努力が必要となっている。一方、神経生理、皮膚生検は当初100例程度を目標としており、現在鋭意検索対象を増加させている。

## 2. 前年度までの研究成果

平成20年度、4月厚労省糖尿病戦略等研究事業からの研究支援の決定を受け、直ちに研究分担者と討議し、研究プロトコール決定、倫理委員会申請をし、研究代表者施設においてその承認が7月末になされた。研究計画初年度には、予め決定された病期分類案を再検討し、その妥当性について検証を試みるとともに、3年のProspective study計画実施に向けて、準備を整え、参加施設の募集と登録を開始した。すなわち、分担、協力研究者の施設において、暫定的に作成した臨床病期分類の予備的検討を行った。和歌山医大佐々木

らにより、症状として感覚、自律、運動神経障害の順に進行することが確認された。また検索155名中、Ⅰ期（神経障害なし）89名、Ⅱ期（無症状期）24名、Ⅲ期（症状期前期）3名、Ⅳ期（症状期中期）5名、Ⅴ期（症状期後期）5名で、感覚異常、自律神経異常と並行して病期が進展することを確認した。また、分担研究者安田の施設では31名について検討し、分類案で想定した病期が神経生理学的検査上の腓腹神経振幅(SNAP)の低下と比例することを実際に示した。これらの検討から、病期分類の妥当性が確認され、本研究開始の基盤が確立できた。

本研究では、登録症例を3段階分類し、神経障害臨床プロトコールでの進行状態の把握に留まる群、神経生理学的検査を実施し他覚的所見をあわせて評価する群、さらに皮膚生検を加えて病理学的評価を加える群を構成している。プロジェクト開始後でも参加登録施設をできるだけ多数とすること、神経生理学的検査を加えた症例をさらに増やすこと、また病理学的評価として皮膚生検を導入し、国際的動向と比較検討することに重点を置いている。登録症例数は全国20施設であり、初年度登録は約250名に留まった。しかしながら、分担、協力研究者との連携から2年目では約700名に到達可能と考えられた。一方、分担者施設を中心に神経生理学的評価を加えた例は100名であり、今後さらに増やす予定である。皮膚生検の実施は登録症例のうち、その1割に達することを目標としている。皮膚生検実施例も、簡便に実施できること、痛みを余り伴わないこと、後遺症のないこと、などが周知され、次第に症例数が増加していくことが期待される。プロジェクト研究者自身のサンプルも含め、健常対照例10例について検討中であり、表皮分布神経の観察技術が確立されている。

なお、以下に今回のプロトコールで用いた具体的な、DNの簡易診断基準（表1）、臨床病期分類（表2）を提示する。

表1 糖尿病多発神経障害の簡易診断基準（末梢神経12：225，2001）

- A. 糖尿病以外の原因を除外する。
- B. 次の1)～3)の項目の2つ以上ある場合、「多発神経障害あり」と診断する。
  - 1) 糖尿病性多発神経障害に基づくと思われる両側性の自覚症状(足指先および足底の「しびれ」、「疼痛」、「異常感覚」)
  - 2) 両側アキレス腱反射の低下・消失(膝立位で実施)
  - 3) 両側内果の振動覚低下(C128音叉で10秒以下が目安)
- C. 参考事項（次の①、②でも神経障害あり、と診断できる）
  - ① 神経生理検査で複数の末梢神経機能の異常がみられる場合。
  - ② 自律神経検査(CVRR、Shellong試験)で明らかな異常がある場合。

注意：

- ① 高齢者(65歳以上の場合は振動覚異常等、加齢の影響も考慮する。
- ② 自覚症状として、冷感、ほてり、こむら返りは、非特異的であり、含めない。
- ③ 自覚症状は両側性であり、手の症状をとらない。また、両側遠位優位であること。
- ④ アキレス腱反射には、十分な大きさの打腱器を用いる。

表 2. 糖尿病多発神経障害の臨床病期分類 (案)

病期 <sup>注1</sup>		簡易診断基準 条件項目		感覚障害 <sup>注2</sup>	自律神経 障害 <sup>注2</sup>	運動障 害 <sup>注2</sup>	備考1	備考2
		自覚症 状 <sup>注3</sup>	アキレス腱 反射低下・ 消失	振動 覚低 下	表在感覚 低下 <sup>注4</sup>	起立性低血 圧 発 汗異常 頑 固な 便秘・下痢 のいずれか	下肢の 筋力低 下・筋萎 縮のい ずれか	QOL の 障害 <sup>注5</sup>
I	前症候期 (神経障害なし)	なし~1つあり		なし	なし	なし	なし	満たさない
II	症候期 症状期	無症状期	なし	あり	なし	なし	なし	満 た す
III		前期	あり	あり <sup>注6</sup>	あり	なし	なし ~軽度	
IV		中期	あり	あり	あり	あり	なし ~中等 度	
V		後期	あり <sup>注7</sup>	あり	あり	あり	あり 高度	

注意：

- ①判定が2つの病期に対応すると判断される場合には、より早期の病期に対応すると判定する。
- ②注1~注7については病期分類(末梢神経 16:75, 2005)の注を参照。
- ③表在感覚低下は両足母指背側で評価し、モノフィラメント(3.61程度の軽いもの)、筆毛、爪楊枝・竹串などを使用する。
- ④自律神経障害は起立性低血圧、発汗異常、頑固な便秘・下痢などがあるが、便秘などは習慣性のもものと区別すること。
- ⑤運動障害(足関節背屈の筋力低下、足部の明らかな筋萎縮のいずれか)。つま先立ち、かかと歩きが可能か調べてみる。

### 3. 研究成果の意義及び今後の発展

糖尿病患者、その合併症をもつ患者の増加抑制は現在の生活習慣病対策の中でも最も重要な項目である。日本糖尿病対策会議では「健康日本 21」で糖尿病患者の「足」をみる運動を進め、その結果、ほぼ半数に近い頻度で糖尿病多発神経障害(DN)が検出された。しかし、その次に何をすべきかは決定されていなかった。今回の研究から、DNの病態および自然史が明らかとなり、それに基づいた病期分類が確立される。それによって、DN進展抑制の具体的な対策が可能となる。とくに、現在では耐糖能異常の段階から神経障害が発症、進展すること也被われており、無症候の段階から積極的に生活介入を行うような具体的なDNの進展阻止、管理・治療の提示も可能となる。一方、神経生理検査、あるいは皮膚生検がDN進展度評価の最も優れた指標として用いられる可能性も高い。本研究からDNの進行に関わる進展因子も同定される結果、DNの進展抑制あるいは修復のための治療法の開発も可能となる。とくに神経障害が大血管障害と並行して糖尿病患者の早期から発症することを鑑みると、その進展抑制は糖尿病患者のQOLや予後改善につながり、医療費の抑制を大きく導くものと考えられる。また、今回のDNの診療指針が、簡便なことから、本邦一般臨床医レベルでのDNの管

理・治療が進歩し、糖尿病患者での足趾、下肢切断の防止、早期死の予防などが可能となり、その社会的効果は測り知れない。

#### 4. 倫理面への配慮

登録症例については長期疫学研究のためのインフォームドコンセントをとる。皮膚生検については改めてインフォームドコンセントを別個に取得し、実施している。個人情報の保護、登録症例について不利益、危険性を与えないよう留意して実施している。(本研究は既に主任研究者施設での倫理委員会の承認を得て実施している。また、全国多施設において患者登録を実施しており、各施設において必要に応じて改めて施設内での倫理委員会の承認を得ている。)

管理データは主任研究者施設で常時ロックし保管し、データ解析や分担、協力研究者会議などのとき以外は開かない。

今回の研究では具体的な介入試験は計画されていないことから、薬剤副作用などの恐れはない。また、実験動物も扱っていないことから、純粋な臨床研究となる。

#### 5. 発表論文集※

※ 発表論文多数のため 2007～2009 年分の本プロジェクトに関連した主なもののみ掲載。  
(八木橋操六)

八木橋操六ほか 11 名：簡易診断基準をベースにした糖尿病多発神経障害の臨床病期分類の作成の試みと前向き疫学調査初年度における実態。末梢神経 20 (2) 2009 (印刷中)

八木橋操六ほか11名：糖尿病多発神経障害の臨床病期分類と前向き疫学調査初年度における病期の実態。糖尿病合併症。23 (Suppl 1) :107, 2009

水上浩哉、八木橋操六：糖尿病血管合併症の発症機序に対する基礎的アプローチ 脂肪織由来間葉系幹細胞の単離と糖尿病合併症(神経障害)への応用。糖尿病合併症23(2)：183-186、2009.

八木橋操六、糖尿病性神経障害を考える会：簡易診断基準をもとにした糖尿病性多発神経障害の病期分類の公表にあたって。末梢神経 20 (1) : 77-78、2009.

八木橋操六：実地医家による合併症の診療と管理：糖尿病神経障害の成因と治療。その新たな展開は。Medical Practice 26 (4) : 659-663、2009.

八木橋操六：糖尿病神経障害の克服をめざして。糖尿病多発神経障害の成因と診断。新しい展開。糖尿病学の進歩42 : 205-212、2008.

八木橋操六：糖尿病神経障害の診かた・考え方。トータルケアへの道。臨牀と研究 85(11) : 1651-1656、2008..

八木橋操六編・著(豊田隆謙監修)：臨床に役立つ糖尿病神経障害の新知識。東京医学社、2008

Sugimoto K, Yasujima M, Yagihashi S. Role of advanced glycation end products in diabetic neuropathy. Curr Pharm Des 14: 953-961, 2008.

Yagihashi S, Yamagishi S, Wada R. Pathology and pathogenetic mechanisms of diabetic neuropathy: correlation with clinical signs and symptoms. *Diabetes Res Clin Pract* 77: S184-189, 2007.

Yamagishi S, Ogasawara S, Mizukami H, Yajima N, Wada R, Sugawara A, Yagihashi S. Correction of protein kinase C activity and macrophage migration in peripheral nerve by pioglitazone, peroxisome proliferator activated-gamma-ligand, in insulin-deficient diabetic rats. *J Neurochem* 104: 491-499, 2008

(安田 齋)

Yasuda H, Sanada M, Kitada K, Terashima T, Kim H, Sakaue Y, Fujitani M, Kawai H, Maeda K, Kashiwagi A. Rationale and usefulness of newly devised abbreviated diagnostic criteria and staging for diabetic polyneuropathy. *Diabetes Res Clin Pract* 77: S178-83, 2007.

(佐藤 譲)

馬場正之, 佐藤譲, 八木橋操六, 豊田隆謙: 糖尿病性神経障害の頻度. 東北地方15,000人の実態調査と痛覚に関する追跡調査. *末梢神経* 19 (2) : 62-364, 2009.

佐藤譲, 馬場正之, 八木橋操六, 須田俊宏, 富永真琴, 大門真, 渡辺毅, 岡芳知, 豊田隆謙: 糖尿病性神経障害の発症頻度と臨床診断におけるアキレス腱反射の意義. 東北地方15,000人の実態調査. *糖尿病* 50(11):799-806, 2008.

(中村 二郎)

Shibata T, Naruse K, Kamiya H, Kozakae M, Kondo M, Yasuda Y, Nakamura N, Ota K, Tosaki T, Matsuki T, Nakashima E, Hamada Y, Oiso Y, Nakamura J. Transplantation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells improves diabetic polyneuropathy in rats. *Diabetes* 57: 3099-3107, 2008.

Tosaki T, Kamiya H, Yasuda Y, Naruse K, Kato K, Kozakae M, Nakamura N, Shibata T, Hamada Y, Nakashima E, Oiso Y, Nakamura J. Reduced NGF secretion by Schwann cells under the high glucose condition decreases neurite outgrowth of DRG neurons. *Exp Neurol*. 213:381-387, 2008

(杉本 一博)

杉本一博, 保嶋実, 八木橋操六: 自律神経の障害とその検査 update. 糖尿病性ニューロパチー. *Clinical Neuroscience* 26 (11) : 1230-1232, 2008

杉本一博, 保嶋実, 八木橋操六: 糖尿病性神経障害 成因・診断・治療の新展開. 糖尿病性神経障害におけるインスリン分泌・作用異常の関与. *糖尿病合併症* 22(1): 34-39, 2008..

(出口 尚寿)

Deguchi T, Hashiguchi T, Horinouchi S, Uto T, Oku H, Kimura K, Makisumi K, Arimura K. Serum VEGF increases in diabetic polyneuropathy, particularly in the

neurologically active symptomatic stage. Diabet Med. 26:247-52, 2009.

6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業学校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属機関及び現在の専門(研究実施場所)	⑤所属機関における職名
八木橋操六	研究総括	弘前大学大学院・昭和 52 年卒・医学博士・内科学	弘前大学大学院医学研究科・病理学	教授
安田 齋	コホート解析 神経生理評価	大阪大学大学院・昭和 53 年卒・医学博士・内科学	滋賀医科大学看護学科・内科学	教授
佐々木秀行	コホート解析 自律神経評価	和歌山医大・昭和 55 年・医学博士・内科学	和歌山県立医科大学大学院医学研究科・内科学	准教授
佐藤 譲	コホート解析 病型調査	東北大学医学部・昭和 47 年卒・医学博士・内科学	岩手医科大学医学部・内科学	教授
出口 尚寿	コホート解析 運動評価	鹿児島大学医学部・平成 3 年卒・博士なし・内科学	鹿児島大学医学部・死学部附属病院・内科	助教
中村 二郎	コホート解析 治療評価	名古屋大学大学院・昭和 56 年卒・医学博士・内科学	名古屋大学大学院医学系研究科。内科学	准教授
麻生 好正	コホート解析 心血管因子解析	群馬大学医学部・昭和 62 年卒・医学博士・内科学	独協医科大学越谷病院・内科学	教授
杉本 一博	コホート解析 皮膚病理評価	弘前大学大学院・平成 6 年卒・博士(医学)・病理学	弘前大学大学院医学研究科・臨床検査医学	准教授

研究課題 糖尿病診療均てん化のための標準的診療マニュアル作成とその有効性の  
検証ーガイドラインを実用化するためのシステム・体制整備の視点から  
課題番号 H20ー糖尿病等ー一般ー002  
研究代表者 国立国際医療センター 特任研究員（名誉総長）  
笹月健彦

## 1. 本年度の研究成果

### 1) 臨床エビデンスのシステムティックレビューによる糖尿病診療マニュアル作成

- 1-a) 現時点でのエビデンスを収集して病期・病態別の糖尿病診療マニュアルについて、まず「かかりつけ医」を対象にしたものを作成した。
- 1-b) クリニカルクエスチョンを設定し、現時点でのエビデンスを収集して、いくつかのシステムティックレビュー・メタ解析を行い上記マニュアルの原資とした。このメタアナリシスに関する論文1編を投稿中である。

### 2) 臨床研究のインフラ整備に関する分野

エビデンスが不足する分野についてこれを補完・創出するため、

- 2-a-1) 標準化された共通の臨床データ収集・蓄積システムのあり方について検討し、これを提起、さらにこれによる患者登録システムを構築した。
- 2-a-2) このシステムを用いて、現時点で4,300人以上の登録を行った。現在もさらに登録を進めている。
- 2-b) このシステムを活用して臨床研究を遂行するための体制作りを進めた(運営方法試案)。

## 2. 前年度までの研究成果

班会議の開催によって臨床データ収集・蓄積システムの構築、エビデンスの収集・レビュー、臨床研究支援体制の整備、病態に関する臨床指標の確立について、当班全体の方向性を議論し基本方針を下記のように決定・確認した。

- (1) 臨床データ(患者データ)登録・蓄積システムに関しては、専門病院、専門医院、非専門医院の各々のからの登録を可能にするものとする。
- (2) 臨床指標に関しては従来からのものを重視し、今後患者登録情報から新たに得られるものを必要に応じ逐次加える。
- (3) エビデンスの収集・レビューに関しては、システムティックレビューの手法に基づいて行う。
- (4) 臨床研究の支援体制に関しては、相互モニタリングを重要な選択肢として考慮する。

患者登録フォーマットに関して、上記(1)(2)に基づき、それについてのワーキンググループによる会合を2度開催し、さらに数度の実務者ミーティングを行うことによりその詳細を決定した。概要は、

- 1) 時系列データの集積とする。
- 2) 登録データは診療状況とエンドポイントに関するものを中心とする。
- 3) データは施設ごとに匿名化して収集する。対応表の管理の詳細は今後の検討課題とした。

以上にに基づき、データ入力 of 構造作成に着手し、フォーマットを完成させた。

フォーマットは、患者基本情報(23項目)、患者指導・生活習慣・低血糖(4項目)、糖尿病治療情報(6項目)、身体所見(4項目)、血液検査(24項目)、尿検査(2項目)、腎症指標(6項目)、心電図(1項目)、網膜症指標(1項目)、神経傷害指標(5項目)、大血管障害等(5項目)、精神・神経疾患(1項目)、死亡(2項目)であり、各々に下位分類を有するものもある。

### 3. 研究成果の意義及び今後の発展

糖尿病腎症による人工透析(年間約 16,000 人の新規導入)、糖尿病網膜症による中途失明(年間約 600 人の中途失明)は患者のQOLを大きく損ない、また、糖尿病、メタボリックシンドロームは冠動脈疾患や脳卒中の危険性を増大し、生命予後や生活に多大な影響を与える。のみならず、国民全体の健康レベル、医療経済への影響も大きい。したがって、これら合併症を抑えうる方を提示することには、医療政策上、重要な意義と必要性がある。

本研究では、(1) 実用的な糖尿病診療マニュアルを作成し、(2) そのための標準化された診療データ収集・蓄積システムを提起し、かつ、臨床研究を遂行するための体制作りを提案し、また、(3) 糖尿病診療マニュアルを具現化するための医師・医療スタッフを対象とした臨床研修システムを確立することを目的とし、最終的には(4) 診療マニュアルの複線化とそれらの連結(相互乗り入れ)により、マニュアルを地域連携パス化し、地域の糖尿病対策に役立て、これを完備することを目標とする。

糖尿病診療ガイドラインをエビデンスに基づいて実地医療、地域医療に根付かせかつ広げることは、糖尿病対策全般ひいては国民医療費の適正化に向けて、大きな寄与がある。

#### 今後の発展

- 1) 医療者側(医療機関・医師)の状況別に記載された診療マニュアルの連結、すなわち、地域連携パスとしての診療マニュアルの確立と検証;多施設での、およびモデル地域におけるその有効性の検証
- 2) 診療マニュアルの逐次改訂
- 2) 臨床研究インフラの拡充(データ収集・蓄積システムの確立)
- 3) エビデンスの恒常的な循環創出
- 4) 臨床研究支援体制の整備・確立
- 5) 診療マニュアルを用いた糖尿病の診療体制を供給するための臨床研修システム(講義・実習による)の確立・研修の実施
- 6) 最終的には地域における糖尿病診療体制の整備につなげる。

### 4. 倫理面の配慮

研究は疫学研究に関する倫理指針に基づいて行う。個人情報扱う場合は個人情報の管理を厳重に行い、個人同定可能な情報(名前、生年月日、住所等)は解析ファイル等では除外する。

## 5. 発表論文集

1. Noto H, Osame K, Sasazuki T et al:  
Substantially increased risk of cancer in patients with diabetes mellitus - a systematic review and meta-analysis of epidemiologic evidence in Japan. (投稿中)
2. 野田光彦: 糖尿病対策—臨床研究・疫学研究の特長と限界. 「糖尿病学の進歩 2009 第43集」(日本糖尿病学会 編) 診断と治療社, 東京, 222-227, 2009.
3. 野田光彦: 「糖尿病データベースと IT—臨床研究が求めるもの」 第10回日本医療情報学会 日本糖尿病学会・日本医療情報学会共同企画シンポジウム「糖尿病臨床における IT 化の真のニーズを発掘する」(抄録集 p. JC-356) 平成21年11月22日(於 広島, 広島国際会議場)

## 6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属研究機関及び現在の専門(研究実施場所)	⑤所属研究機関における職名
笹月健彦	研究総括	東京医科歯科大学大学院・昭和45年修了・医学博士・免疫遺伝学・医療基盤システム論	国立国際医療センター(同施設)	特任研究員(名誉総長)
野田光彦	研究総括補佐・臨床研究体制の構築	東京大学医学部昭和59年卒 医学博士・工学修士 代謝内科学	国立国際医療センター 糖尿病・代謝症候群診療部(同施設)	部長
稲垣暢也	臨床指標の開発	京都大学大学院平成4年卒 医学博士 糖尿病学・内科学	京都大学医学研究科 糖尿病・栄養内科学(同施設)	教授
谷澤幸生	臨床研究支援体制の整備	山口大学医学部昭和58年卒 医学博士 代謝内科学	山口大学大学院医学部 附属病院第3内科 病態制御内科学(同施設)	教授
相澤 徹	臨床研修システムの整備	信州大学大学院昭和58年卒 医学博士 医学教育学・糖尿病学・内科学	信州大学医学部医学教育センター(同施設)	教授・センター長
吉岡成人	エビデンスの収集・システムティックレビュー	北海道大学医学部昭和56年卒 医学博士 内科学・内分泌代謝学・糖尿病学	北海道大学大学院医学研究科 内科学講座 免疫代謝内科学分野(同施設)	准教授
寺内康夫		東京大学医学部昭和63年卒 医学博士 内科学・代謝内科学	横浜市立大学大学院医学研究科 分子内分泌・糖尿病内科学(同施設)	教授
曾根博仁	モデル地域での均てん化支援	筑波大学医学専門学群平成元年卒 医学博士 生活習慣病学・糖尿病学・臨床疫学	筑波大学大学院人間総合科学研究科 水戸地域医療教育センター(同施設)	教授
新保卓郎	データ収集システムの構築・臨床疫学	慶応義塾大学医学部昭和54年卒 医学博士 内科、臨床疫学	国立国際医療センター 研究所・臨床疫学(医療情報解析研究部) (同施設)	部長

# MEMO

A series of horizontal dotted lines for writing.

研究課題 糖尿病予防のための戦略研究  
課題番号 —  
研究代表者 財団法人国際協力医学研究振興財団理事長  
織田 敏次

## 1. 本年度の研究成果

### 1-1) 研究全体の進捗状況

糖尿病予防のための戦略研究は平成 17 年度より 21 年度まで 5 年間の研究として計画され、本年度はその最終年にあたる。戦略型研究は、厚生労働省における新たな研究支援体制であり、想定成果（アウトカム）と研究方法の骨格が事前に設定される形式を取る。本研究では 3 つの研究課題を実施することとなっており、それぞれの課題についてアウトカムが設定され、研究リーダーが公募によって選定された。目標となるアウトカムは、課題 1 は糖尿病発症ハイリスク群から糖尿病への進展の半減、課題 2 は地域での糖尿病患者の治療中断の半減、課題 3 は糖尿病患者での合併症の進展の 30% 抑制である。

各課題共通の事業として、運営委員会、試験評価委員会、中央倫理委員会、安全性評価委員会、進捗管理委員会の 5 つの委員会を開催している。

### 1-2) 課題 1 の進捗状況

平成 19 年度に登録した 2904 人の被験者のうち、介入群の全被験者への 1 年間の介入が平成 21 年 5 月に終了した。今後、健診データの収集と年 1 回のアンケート調査の実施を継続し、平成 24 年 3 月まで追跡する計画である。

### 1-3) 課題 2 の進捗状況

パイロット研究の結果を踏まえて大規模研究の計画が平成 20 年度に策定された。しかし、計画の 30 医師会に対して平成 20 年度末までの応募医師会が 10 医師会に留まったため、研究計画の変更を行なった。新計画では、15 医師会を募集し、1 つの医師会を地域の特性を考慮して 2 つに分割することで 30 のクラスターを構成する。目標被験者数は 3750 人で、介入群には 1 年間の介入を実施する。試験実施計画書は平成 21 年 5 月に中央倫理委員会の承認を得た。

その後、医師会の募集が継続され、最終的に 14 医師会から応募があったものの、3 医師会が辞退し、参加医師会数は 11 となった。被験者の登録は、平成 21 年 7 月から開始された。平成 22 年 9 月まで介入と追跡を実施する計画である。

### 1-4) 課題 3 の進捗状況

平成 18 年 6 月から開始した被験者の登録は平成 20 年 12 月を以って終了し、最終的な登録者数は 2542 人となった。本年は、両群での介入を継続した。今後、平成 25 年 3 月まで追跡する計画である。なお、イベントの発生状況を確認する一斉調査を毎年 2 回、中間解析を毎年 1 回実施することとしている。

## 2. 前年度までの研究成果

本研究は平成 17 年度から開始されており、昨年度までに以下の事業を行なった。

## 2-1) 各課題共通の事業

- ・各課題の研究リーダーの決定

各課題の研究リーダーを公募によって決定した。

- ・各種委員会の設置・運営

運営委員会、中央倫理委員会、試験評価委員会、進捗管理委員会、安全性評価委員会の人選を行ない、委員会規定を作成し、委員会を開催した。また、課題1運営小委員会、課題2運営小委員会、課題3運営小委員会についても、委員の人選を行ない、委員会規定を作成し、委員会を開催した。

- ・研究支援組織の選定

各課題において、データセンター運營業務等の研究業務の支援を実施する組織を公募によって決定した。

- ・研究計画書の確定、実施

平成16年度厚生労働科学特別研究での研究計画書に基づき、各研究リーダーとともに各課題の研究計画書の作成を行なった。

## 2-2) 課題1

平成18年12月、中央倫理委員会において研究計画書が承認された。平成18年12月より研究参加団体（健康保険組合等の健康診断実施団体）の公募を行ない、17団体が参加して43個のクラスターで研究を開始した。平成19年3月から平成19年10月までの登録期間に、2904人の登録を行なった。介入期間は登録後1年間で、順次介入を開始した。

## 2-3) 課題2

平成18年3月、中央倫理委員会においてパイロット研究の研究計画書が承認された。パイロット研究では、平成18年3月、研究に参加する地区医師会を公募し、平成18年9月より被験者の登録を開始、平成18年12月に登録期間を終了し、1585人が登録された。平成19年12月に追跡期間が終了、平成20年1月にデータ収集作業が終了し、データ固定作業が平成20年5月に終了した。平成20年6月に解析計画書に基づいた解析作業が終了した。

パイロット研究の結果を踏まえて大規模研究の策定に取り掛かり、平成20年9月に試験評価委員会でプロトコルコンセプトが承認され、平成20年12月に中央倫理委員会において試験実施計画書が承認された。平成20年12月より地区医師会の募集を開始した。

## 2-4) 課題3

平成18年1月、中央倫理委員会において研究計画書が承認された。平成18年2月、研究に参加する医療機関を公募し、平成18年6月より被験者の登録を開始した。

イベントの発生状況を確認するための一斉調査を、平成18年12月から毎年6月と12月に実施している。

## 3. 研究成果の意義及び今後の発展

本研究の目的は糖尿病対策の更なる推進を図ることにある。平成14年厚労省糖尿病

実態調査において 1620 万人と推定されたわが国の糖尿病またその可能性のある人口は、平成 19 年国民健康・栄養調査では実に 2,210 万人に達し、その合併症を合わせると国民医療費の大きな部分を占める。本研究は、事前に各課題毎に設定されたアウトカムを得て、介入の効果を検証することを目的としている。本研究で検証された介入方法を活用することで、糖尿病の発症予防、発症後の治療の継続、血管合併症の発症予防を効果的に実施でき、最終的には国民の健康の増進とともに医療費の削減として結実される。

さらに、発展的な効果として、以下のものが期待される。

#### 1) 健診から予防あるいは診療へのスムーズな移行の促進

糖尿病は、その罹患を疑われる早い段階から生活習慣の介入を行ない、必要に応じて受診を促進する必要がある。わが国は世界の他の国に例を見ない優れた健診システムを備えているが、現在のところそれを有効に活用しているとはいえない。健診から予防あるいは医師の受診への移行の段階で制度的な断絶があることに、その 1 つの原因があるものと考えられる。本研究の課題 1 は、健診から予防あるいは診療へのスムーズな移行を促進する制度の確立に寄与するものと考えられる。

#### 2) 糖尿病診療体制の強化

わが国の医療機関を受診している糖尿病患者のうち、80%程度は糖尿病を専門としないかかりつけ医に通院していると推測されているが、糖尿病専門病院と比較して、一般のかかりつけ医が糖尿病患者を診察する体制の整備状況は不明確である。本研究の課題 2 では、受診中断率を半減させることを目指すと同時に、かかりつけ医が糖尿病患者を診察するのに適した体制を整備し、糖尿病診療体制の強化に寄与するものと考えられる。

#### 3) 高額な医療費を必要とする心血管疾患の発症予防

本研究の課題 3 では、糖尿病の診療において、通常よりも厳格なコントロールを行なうことが高額な医療費を必要とする心血管疾患の発症予防につながるかどうかを検証する。診療の現場では、ガイドライン通りの厳格な治療目標はなかなか達成されていないことが報告されている。この研究の結果、厳格なコントロールの必要性が我が国でも明確にされればその意義は大きい。

#### 4) 健診・かかりつけ医・専門病院の役割の明確化

上記 1) - 3) の検証により、健診機関の役割、かかりつけ医の役割、専門病院の役割などが整理される。その結果、健診から糖尿病の発症予防そして合併症の予防に到る糖尿病患者の病期に応じた予防・診療体制が確立され、感染症などの旧来の疾患を想定したこれまでの医療保険制度から、生活習慣病の予防を含む近年の疾病構造に応じた医療保険制度への移行を促進するために寄与するものと考えられる。

#### 5) 臨床研究の基盤整備

わが国の臨床研究実施体制の基盤整備が叫ばれるようになって久しいが、いまだに、その整備状況は十分とは言えない。臨床研究実施体制の基盤整備は、トランスレーショナルリサーチの促進による国家的財産の確立や行政・政策の検証による国民生活の向上に寄与する。本研究を実施していく過程において、臨床研究の遂行を可能にするために必要な運営体制や研究インフラが整備され、これまで課題であった臨床研究の基盤整備に資するものと考えられる。

#### 4. 倫理面への配慮

- 1) 中央倫理委員会を設置し、試験実施計画書、同意説明文書、同意書、CRF等の倫理審査を実施した。
- 2) データセンターで保管するデータは、基本的には個人を特定できないデータに限定している。
- 3) 解析はIDへの連結が不可能な形で行ない、集団のデータとして発表する。

#### 5. 発表論文集 (2009年分のみ掲載)

- 1) 野田光彦, 加藤昌之, 泉和生: 糖尿病血管合併症対策と展望: DOIT研究より. 日本内科学会雑誌 98(9): 2231-2240, 2009.
- 2) 泉和生, 加藤昌之, 野田光彦: わが国におけるメガスタディーへの期待. 日本内科学会雑誌 98(4): 824-833, 2009.
- 3) Okazaki K, Sakane N, Izumi K, Kato M, Ishizuka N, Noda M, Kuzuya H: Japan diabetes outcome intervention trial-1 (J-DOIT1), a nationwide type 2 diabetes prevention trial: study design and rationale. (投稿準備中)
- 4) 岡崎研太郎: 糖尿病の一次予防. 糖尿病ケア 6(5): 465-470, 2009.
- 5) Okazaki K, Sakane N, Izumi K, Kato M, Ishizuka N, Noda M, Kuzuya H: "Japan diabetes outcome intervention trial-1 (J-DOIT1), a nationwide type 2 diabetes prevention trial: study design and results of recruiting". Programme Book p275, 20th World Diabetes Congress, October 18-22, 2009, Montreal, Canada.
- 6) 小林正: 合併症, 多額の医療費, 生活の質の低下...糖尿病-放置したその先は?: 栄養と料理, 女子栄養大学, 75(6): 8-13, 2009.
- 7) 小林正: 対糖尿病戦略のイノベーション 予知・予防から治療へ インスリンの働きから患者ケアまで, 糖尿病 UP・DATE 賢島セミナー25, 時事通信社, 154-181, 2009.
- 8) 小林正: 特集 わが国の糖尿病の現状と変遷(1989-2009年) 糖尿病患者の管理状況, Diabetes Frontier, 20(4): 410-415, 2009-8.
- 9) 小林正: 小児での生活習慣と糖尿病. 富山教育. 898: 4-19, 2009.
- 10) 山崎勝也, 戸辺一之, 小林正: 糖尿病治療を中断させないためのコツ. Pharma Medica 7: 65-68, 2009.
- 11) The Japan Diabetes Outcome Intervention Trial 2 (J-DOIT2) Group: Hayashino Y, Suzuki H, Yamazaki K, Izumi K, Noda M, Kobayashi M: Depressive symptoms, inadequate response to a depression screening questionnaire and risk of poor

compliance with regular primary care visits in patients with type 2 diabetes (投稿中)

- 12) The Japan Diabetes Outcome Intervention Trial 2 (J-DOIT2) Group: Yamazaki K, Suzuki H, Hayashino Y, Izumi K, Noda M, Kobayashi M: The effect of age, sex, glycemic control state, working state and diabetes treatment satisfaction on risk of poor compliance with regular primary care visits in patients with type 2 diabetes (投稿準備中)
- 13) 門脇孝：糖尿病の強化治療をめぐって. Medical Practice 26(4): 684-686, 2009.
- 14) 植木浩二郎：糖尿病の治療に関する最近の知見 血糖コントロールにより大血管症は抑えられるかどうか ADVANCE、ACCORD、VADT 研究 糖尿病内科の視点から. 分子糖尿病学の進歩：基礎から臨床まで 2009: 100-105, 2009.
- 15) 植木浩二郎：【糖尿病と合併症 臨床と研究の進歩】 血糖の厳格なコントロール 大規模臨床試験からのメッセージ. 月刊糖尿病 1(1): 112-116, 2009.
- 16) 岡崎由希子, 植木浩二郎, 門脇孝：【特集 大規模臨床研究から糖尿病治療のあり方を考える】 J-DOIT3. ホルモンと臨床 57(6): 65-69, 2009.
- 17) 笹子敬洋, 門脇孝：J-DOIT3 について. International Review of Diabetes 1: 42-46, 2009.
- 18) 植木浩二郎：診療 controversy medical decision making のために 日本人 2 型糖尿病患者における血糖はどこまで下げるべきか (ACCORD study を受けて) それでも厳格なコントロールを目指すべき. 内科 104(1): 136-141, 2009.

## 6. 研究組織

① 研究者名	② 分担する研究項目	③ 最終卒業学校・卒業年次・学位及び専攻科目	④ 所属機関及び現在の専門(研究実施場所)	⑤ 所属機関における職名
織田敏次	研究全般・総括	東京大学、昭和 19 年卒、医学博士、内科学	財団法人国際協力医学研究振興財団	理事長
野田光彦	研究総括補佐・課題 2 の実施	東京大学、昭和 59 年卒、博士(医学)、工学修士、内科学	財団法人国際協力医学研究振興財団プロジェクト推進部	部長
新保卓郎	進捗管理・安全性評価体制の整備	慶應義塾大学、昭和 54 年卒、医学博士、臨床疫学	国立国際医療センター研究所国際臨床研究センター医療情報解析研究部	部長
石塚直樹	倫理審査・研究評価体制の整備	東京理科大学大学院修士課程、昭和 63 年卒、保健学博士、生物統計学	国立国際医療センター研究所地域保健医療研究部予防医学研究室	室長
葛谷英嗣	課題 1 の実施	京都大学、昭和 41 年卒、医学博士、内科学	国立病院機構京都医療センター	名誉院長
門脇孝	課題 3 の実施	東京大学、昭和 53 年卒、医学博士、内科学	東京大学大学院医学系研究科糖尿病・代謝内科	教授

# MEMO

A series of horizontal dotted lines for writing.

---

平成21年度 厚生労働科学研究  
循環器疾患等生活習慣病対策総合研究・糖尿病戦略等研究 研究成果発表会(研究者向け)抄録集  
発行 平成22年2月8日  
発行所 〒565-8565 大阪府吹田市藤白台5-7-1 (国立循環器病センター内)  
財団法人 循環器病研究振興財団  
TEL.06-6872-0010 FAX.06-6872-0009

---