

平成22年度 厚生労働科学研究

循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究
研究成果発表会(研究者向け)

抄 録 集

平成23年2月7日(月)

平成23年2月8日(火)

KKRホテル東京11階 孔雀の間

財団法人 循環器病研究振興財団

循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究
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23年2月7日（月） 9：30 ～ 16：45 平成23年2月8日（火） 9：30 ～ 16：32
会 場	KKRホテル東京11階 孔雀の間
主 催	財団法人循環器病研究振興財団 TEL：06-6872-0007

平成23年2月7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）慶應義塾大学医学部 客員教授

福 内 靖 男

1. 9：40～9：53

一過性脳虚血発作（TIA）の診断基準の再検討、ならびにわが国の医療環境に則した適切な
診断・治療システムの確立に関する研究

（演者）独立行政法人国立循環器病研究センター 副院長

峰 松 一 夫…10

2. 9：53～10：06

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

（演者）独立行政法人国立循環器病研究センター 病院長

内 藤 博 昭…16

3. 10：06～10：19

MR I 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 教授

斎 藤 能 彦…20

10：19～10：24 《シート回収》

(座長) 神奈川工科大学応用バイオ科学部栄養生命科学科 教授 田中平三

4. 10:24~10:37

印刷教材と携帯電話フィードバックシステムを用いた食生活の改善及び運動指導プログラムの開発に関する研究

(演者) 佐賀大学文化教育学部 講師 山津幸司...24

5. 10:37~10:50

生活習慣病予防のための運動を阻害する要因とその原因別の対策に関する研究

(演者) 東京大学大学院医学系研究科整形外科 講師 竹下克志...28

6. 10:50~11:03

大規模コホートを用いた生活習慣病の一次予防のための運動量策定に関する運動疫学研究

(演者) 九州大学健康科学センター 教授 熊谷秋三...34

11:03~11:08 《シート回収》

(座長) 慶應義塾大学医学部整形外科 教授

戸山芳昭

7. 11:08~11:21

個人特性に応じた効果的な行動変容を促す手法に関する研究

(演者) 東京大学大学院医学系研究科循環器内科 教授 永井良三...40

8. 11:21~11:34

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) 独立行政法人国立国際医療研究センター病院

糖尿病・代謝症候群診療部 第一糖尿病科医長 梶尾裕...44

9. 11:34~11:47

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 センター長 緒方裕光...48

11:47~12:50 《昼食》

(座長) 杏林大学医学部 教授

山田明

10. 12:50~13:03

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...54

11. 13:03~13:16

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…58

12. 13:16~13:29

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）独立行政法人国立循環器病研究センター高血圧・腎臓科 部長 河野 雄平…62

13:29~13:34 《シート回収》

（座長）神奈川県立保健福祉大学 保健福祉学部長

中村 丁次

13. 13:34~13:47

エネルギー必要量推定法に関する基盤的研究

（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

エネルギー代謝プロジェクトリーダー 田中 茂穂…68

14. 13:47~14:00

健康増進施策推進・評価のための健康・栄養モニタリングシステムの構築

（演者）青森県立保健大学健康科学部栄養学科 教授、学科長 吉池 信男…72

15. 14:00~14:13

生活習慣病対策における行動変容を効果的に促す食生活支援の手法に関する研究

（演者）女子栄養大学栄養学部食生態学研究室 教授 武見 ゆかり…76

14:13~14:25 《コーヒープレイク》

（座長）昭和大学 名誉教授

杉崎 徹三

16. 14:25~14:38

離島・農村地域における効果的な生活習慣病対策の運用と展開に関する研究

（演者）国立大学法人大阪大学大学院医学系研究科 教授 磯 博康…82

17. 14:38~14:51

特定保健指導対象者以外も含めた生活習慣病予備群に対する保健指導効果の検証及び評価手法の開発に関する研究

（演者）独立行政法人国立健康・栄養研究所 客員研究員 渡邊 昌…86

18. 14:51~15:04

保健指導を中心とした地域における脳卒中及び心筋梗塞の再発予防システムとエビデンス構築に関する研究

（演者）名古屋市立大学大学院医学研究科 特任教授 大森 豊緑…92

19. 15:04~15:17

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…98

15:17~15:22 《シート回収》

(座長) 前 財団法人歯科医療研修振興財団 専務理事

宮武光吉

20. 15:22~15:35

口腔機能に応じた保健指導と肥満抑制やメタボリックシンドローム改善との関係についての研究

(演者) 国立保健医療科学院口腔保健部 口腔保健情報室長 安藤雄一…104

21. 15:35~15:48

歯科疾患予防のための日本人のフッ化物摂取基準とフッ化物応用プログラム

(演者) 神奈川歯科大学健康科学講座口腔保健学分野 教授 荒川浩久…108

22. 15:48~16:01

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…112

16:01~16:06 《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

23. 16:06~16:19

ライフステージに応じた女性の健康状態に関する疫学的研究~10代から90代までの女性を対象とした長期縦断研究

(演者) 独立行政法人国立長寿医療研究センター予防開発部 部長 下方浩史…118

24. 16:19~16:32

女性における生活習慣病戦略の確立…妊娠中のイベントにより生活習慣病ハイリスク群をいかに効果的に選定し予防するか

(研究代表者) 独立行政法人国立成育医療研究センター 副院長 北川道弘…122

(代理演者) 独立行政法人国立成育医療研究センター母性医療診療部

代謝・内分泌内科 医長 荒田尚子

25. 16:32~16:45

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…128

平成23年2月8日(火)

(座長) 名古屋大学大学院医学系研究科循環器内科 教授

室原 豊明

26. 9:30~9:43

循環器疾患等の救命率向上に資する効果的な救急蘇生法の普及啓発に関する研究

(演者) 医療法人医誠会医誠会病院 院長補佐

丸川 征四郎…136

27. 9:43~9:56

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 循環器内科主任部長

石井 克尚…142

28. 9:56~10:09

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) 独立行政法人国立循環器病研究センター

心臓血管外科(血管外科) 部長

荻野 均…148

10:09~10:14 《シート回収》

(座長) 愛知県がんセンター 名誉総長

富永 祐民

29. 10:14~10:27

禁煙治療薬による喫煙関連疾患予防法の再評価と効果的な禁煙指導法の確立と普及のための多施設共同臨床試験

(演者) 兵庫医療大学薬学部 薬学部長

東 純一…156

30. 10:27~10:40

今後のたばこ対策の推進に関する研究

(演者) 独立行政法人国立がん研究センター研究所たばこ政策研究

教育分野長

望月 友美子…162

31. 10:40~10:53

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 教授

大和 浩…168

32. 10:53~11:06

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) 鳥取大学医学部環境予防医学分野 准教授

尾崎 米厚…174

11:06~11:11 《シート回収》

(座長) 財団法人国際医学情報センター 理事長

相川直樹

33. 11:11~11:24

成人に達した先天性心疾患の診療体制の確立に向けた総合的研究

(演者) 独立行政法人国立循環器病研究センター小児循環器部 部長

白石公…180

34. 11:24~11:37

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) 独立行政法人国立循環器病研究センター脳血管内科 部長

豊田一則…186

35. 11:37~11:50

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…192

11:50~12:50 《昼食》

(座長) 関西電力病院 院長

清野裕

36. 12:50~13:03

糖尿病における失明、歯周病、腎症、大血管合併症などの実態把握とその治療に関するデータベース構築による大規模前向き研究

(演者) 東京慈恵会医科大学 名誉教授

田嶋尚子…198

37. 13:03~13:16

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内分泌代謝病態学 教授

武田純…202

38. 13:16~13:29

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 教授

八木橋操六…206

13:29~13:34 《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

39. 13:34~13:47

地域における包括的糖尿病ケアシステムの構築とその医学的・経済学的評価に関する研究

(演者) 山口大学医学部地域医療推進学講座 教授

福田吉治…212

40. 13:47~14:00

糖尿病患者における心血管イベント発症に関する後ろ向きコホートに関する研究

(演者) 名古屋大学医学部附属病院老年内科 講師

林登志雄…218

41. 14:00~14:13

糖尿病患者における心血管イベント発症に関する後ろ向きコホートに関する研究

(演者) 京都大学大学院医学研究科心臓血管外科 教授

坂田 隆造…224

14:13~14:25 《コーヒープレイク》

(座長) 茨城キリスト教大学生生活科学部 教授

板倉 弘重

42. 14:25~14:38

温泉利用が健康増進に与える効果および安全性に関する研究

(演者) 東京都健康長寿医療センター研究所社会参加と地域保健研究チーム

研究副部長

藤原 佳典…232

43. 14:38~14:51

健康寿命の年次推移、地域分布と関連要因の評価に関する研究

(演者) 藤田保健衛生大学医学部衛生学講座 教授

橋本 修二…236

44. 14:51~15:04

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

(研究代表者) 東京医科大学公衆衛生学講座 主任教授

下光 輝一…240

(代理演者) 東京医科大学公衆衛生学講座 講師

井上 茂

15:04~15:09 《シート回収》

(座長) 二木・深谷耳鼻咽喉科 院長

深谷 卓

45. 15:09~15:22

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…246

46. 15:22~15:35

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) 独立行政法人国立国際医療研究センター国際保健医療研究部

国際疫学研究室長

松下 由実…252

47. 15:35~15:48

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…258

15:48~15:53 《シート回収》

(座長) 独立行政法人国立病院機構 理事長

矢崎 義雄

48. 15:53~16:06

わが国の生活習慣病における一次予防のための運動基準策定を目的とした大規模介入研究

(演者) 東北大学大学院医学系研究科循環器病態学 教授

下川 宏明…264

49. 16:06~16:19

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…270

50. 16:19~16:32

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) 慶應義塾大学衛生学公衆衛生学 教授

岡村 智教…274

平成 23 年 2 月 7 日(月)

(9:40 ~10:19)

座長
福内 靖男 / 慶應義塾大学医学部 客員教授

研究課題名 一過性脳虚血発作（TIA）の診断基準の再検討、ならびにわが国の医療環境に則した適切な診断・治療システムの確立に関する研究

課題番号 H21-循環器等（生習）一般-017

研究代表者 独立行政法人国立循環器病研究センター 副院長
峰松 一夫

1. 本年度の研究成果

（1）多施設共同後ろ向き患者研究

脳卒中専門施設に入院したTIA例の受診経路、臨床的特徴、診断・治療の内容、入院中の脳心血管イベント発症率およびその予測因子を明らかにすることを目的とした多施設共同後ろ向き研究を行った。対象は、2008年1月～2009年12月の2年間に、研究分担者所属施設に入院した発症後7日以内のTIA例とした。調査内容は、性別、年齢、既往歴、家族歴、基礎疾患、発症前の治療内容、受診経路、臨床症状、ABCD²スコア、検査内容および所見、治療内容、入院中の脳心血管イベント発症の有無であった。465例（男性293例、平均年齢69歳）が登録された。459例（99%）に頭部MRI検査が施行され、そのうち97例（21%）に拡散強調画像での高信号病巣（DWI陽性）を認めた。入院中の脳心血管イベント発症に関しては、TIA再発27例（5.8%）脳梗塞8例（1.7%）、虚血性心疾患6例（1.3%）、脳卒中以外の塞栓症3例（0.6%）で、脳出血、くも膜下出血の発症はいずれもなかった。脳梗塞発症+TIA再発に対する予測因子については多変量解析の結果、片麻痺（OR:2.81、95%CI:1.19-7.76）、DWI陽性（OR:2.46、95%CI:1.12-5.23）、糖尿病（OR:2.29、95%CI:1.04-4.90）が有意な因子であった。DWI陽性に対する有意な関連因子は、顔面麻痺（OR:2.89、95%CI:1.49-5.52）、責任血管病変あり（OR:1.98、95%CI:1.11-3.47）、男性（OR:1.82、95%CI:1.07-3.19）であった。今回の多施設共同後ろ向き研究により、わが国の脳卒中専門施設に入院したTIA例の入院中の脳心血管イベント発症率およびその予測因子や画像所見の特徴などが明らかとなった。

（2）多施設共同前向き登録研究

発症7日以内に外来受診したTIA例における短期的および長期的な脳心血管イベントの発症率とその予測因子を明らかにするために多施設共同前向き観察研究を行う。対象は、発症後7日以内に外来受診したTIA患者（入院の有無、脳卒中の既往の有無は問わない）とする。全国の多くの一般医療機関、並びに脳卒中専門施設の参加を求め、ウェブ登録に基づく多施設共同前向き観察研究を行う。登録期間は2年、追跡期間は1年で、データ収集時期は、登録時、3ヶ月目、12ヶ月目の3回である。主要評価項目は脳梗塞の発症、二次評価項目はTIA再発、虚血性心疾患、末梢動脈疾患、出血性脳卒中（脳出血、くも膜下出血）、脳卒中以外の出血性疾患の発症である。本年度は、調査票およびマニュアルの作成、データベースの構築、研究参加施設の募集を行い、既に倫理委員会の承認を得ている。2011年1月より登録を開始する。

（3）大阪北摂地区の開業医を対象としたTIAに関する意識調査

TIA診療における開業医と脳卒中専門施設間の医療連携の現状、および開業医のTIAに関する認識を把握する目的で、大阪北摂地区の開業医を対象としたTIAに関する意識調査を行った。1）内科・外科医835件、2）眼科医107件、3）耳鼻科医86件を対象にそれ

ぞれ別のアンケート調査を郵送法で実施した。回答率は、内科・外科医 39.4%、眼科医 30.8%、耳鼻科医 40.0%であった。内科・外科医を対象としたアンケート調査では、脳卒中や TIA を疑う患者が受診した際の対応について、「1 時間前に発症し、診察時にも症状が持続している場合」は、「直ちに脳卒中専門病院に紹介する」との回答が 85.1%を占めていたが、「1 時間前に発症し、診察時には症状が消失している場合」は、「直ちに脳卒中専門病院に紹介する」との回答が 42.9%に減り、「直ちにではないが脳卒中専門病院に紹介する」との回答が 36.8%にみられた。「TIA 患者を専門施設に紹介するにあたり困ることがありますか？」の質問に対して「困る事がある」との回答が 70%を占め、「TIA の診断に自信がない」「紹介する病院に困る」「紹介したが受け入れてもらえなかった」等の回答が多かった。今回の実態調査により、開業医の TIA に対する認識や、開業医の立場からみた脳卒中専門施設との医療連携の問題点が把握できた。12 月 9 日に、本アンケート調査結果の報告をかねた「大阪北摂地区の開業医を対象とした TIA に関する勉強会」を開催した。

(4) その他

前年度の研究成果の論文化、ホームページの作成、各研究分担者による個別の分担研究を行った。

2. 前年度までの研究成果

(1) 脳卒中専門医療機関を対象とした TIA 診療に関するアンケート調査

わが国の脳卒中専門施設における TIA の診療実態を把握するために、日本脳卒中学会認定研修教育病院 683 施設を対象としたアンケート調査を実施した。回収率は 72.3%であった。日常診療で用いている TIA の定義は、「症状持続時間が 24 時間以内で、画像上の梗塞巣を問わない」との回答が 48%であった。「症状持続時間が 24 時間以内で、画像上、梗塞を認めない」は 42%であり、そのうち 92.8%は DWI まで施行して梗塞の有無を判断するという回答であった。「非脳卒中専門医から TIA 疑いで紹介された患者のうち、実際に TIA である割合はどれくらいと思われますか？」の質問に対し、約 8 割の施設が 50%以下と回答し、誤診される症状として、失神 (51.6%)、めまい (27.5%) の回答が多かった。発症 24 時間以内の TIA 患者が来院した場合の入院の適応方針については、「原則として全例、当日に入院させる」が 60.5%と最も多く、「ABCD² スコアなどの脳卒中発症予測スコアを用いて判断する」と答えたのは 7.3%のみであった。抗血栓療法については、65.4%の施設が、「原因精査を行った上で、24 時間以内に抗血小板療法もしくは抗凝固療法を開始する」と回答し、非弁膜症性心房細動を認めた場合、94.6%の施設が「ワルファリン内服を開始する」と回答した。今回我々が実施した脳卒中専門医療機関を対象としたアンケート調査により、国内専門施設の TIA 診療はおおむね妥当であると思われたが、持続時間を 1 時間前後と定義した新分類や脳卒中発症予測スコアはほとんど普及していないこと、また非専門医による TIA 正診率はかなり低いと考えられていることが明らかとなった。

(2) 単施設による後ろ向き患者研究の preliminary study

単施設での後ろ向き患者研究の preliminary study が行われた。その結果、TIA 症状の進行や動揺はその後の脳卒中発症の有意な予測因子であることが報告され (Nakajima, et al; Cerebrovasc Dis 221-227, 2010)、また、DWI 陽性例は、その後に脳梗塞を発症しやすいことも明らかとなった。TIA の既往のある脳梗塞例は既往のない例と比べて、アテロ

一ム血栓性梗塞の比率が有意に高く、退院時の転帰不良例が多いことも示された。

(3) 個別研究

一般外来、救急外来を受診し、非専門医が TIA と診断した 479 例のうち、専門医（神経内科医）が TIA と診断した例は 167 例（34.9%）であり、非専門医の TIA 診断精度が極めて低いことが明らかとなった。TIA で発症した内頸動脈閉塞・狭窄症例における脳循環低下のスクリーニングに MRA が有用であることも報告された。

(4) その他

研究計画全般にわたる検討会開催、前向き研究の立案などの作業を行った。

3. 研究成果の意義及び今後の発展

本研究班では、従来専門医、専門医療機関を対象にした臨床研究とは一線を画し、むしろ一般市民への啓発、救急隊および一般医と脳卒中専門病院との連携強化に重点を置き、その上での脳卒中専門病院での診療体系の確立を目的とする。本研究班で予想される成果は、厚生労働省が新健康フロンティア戦略の中で取りあげている「脳卒中、心筋梗塞等の治療の推進」すなわち、(1) 発症時に患者が直ちに受診するための初発症状等に関する知識の普及、(2) 発症後直ちに専門的な治療が受けられる体制の整備、(3) 搬送、医療機関の役割分担の明確化等に大きく寄与すると考えられる。

最近になって欧州から、TIA 専門クリニックでの迅速かつ体系的な外来診療が、その後の脳卒中発症を大幅に抑制し、医療経済的な貢献も大きいとの報告が相次いでいる。欧州とわが国における医療システムの違いを踏まえた、わが国の医療環境に則した適切な診断・治療システムを構築することによって、最大の要介護性疾患である脳卒中の発症を目に見える形で抑制することができ、わが国の医療経済にも大きく貢献できると考える。

4. 倫理面への配慮

文部科学省、厚生労働省の定めた「疫学研究に関する倫理指針」（平成 19 年 8 月 16 日全部改正）、同じく厚生労働省の定めた「臨床研究に関する倫理指針」（平成 20 年 7 月 31 日）を遵守し、研究を実施する。即ち、研究内容については適宜、各参加施設の倫理委員会で審査・承認を得る。研究参加患者に対しては、研究方法や人権擁護上の配慮、研究方法による研究対象者に対する不利益について文書で説明し、同意を得る。個々の患者データは全て匿名化され、調査段階のいかなる資料（電子媒体を含む）も、個人の特定が可能にならないように配慮する。

5. 発表論文

発表論文多数のため研究代表者 2010 年分のみ（in press を除く）掲載

- 1) Nakajima M, Hirano T, Naritomi H, Minematsu K: Symptom progression or fluctuation in transient ischemic attack patients predicts subsequent stroke. *Cerebrovasc Dis*, 29: 221-227, 2010.
- 2) Kuwashiro T, Toyoda K, Yoshimura S, Koga M, Naganuma M, Otsubo R, Konaka K, Uehara T, Naritomi H, Minematsu K: Atheromatous plaques at the origin of the left subclavian artery in patients with ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis*, 29:

290-296, 2010.

- 3) Kuwashiro T, Yasaka M, Itabashi R, Nakagaki H, Miyashita F, Naritomi H, Minematsu K: Enlargement of acute intracerebral hematomas in patients on long-term warfarin treatment. *Cerebrovasc Dis*, 29: 446-453, 2010.
- 4) Matsumoto S, Takada T, Yasaka M, Kasuya J, Yamada K, Naritomi H, Minematsu K: Intracranial arterial dissections in ischemic stroke assessed by 3D rotational angiography. *J Neurol Sci*, 296: 55-58, 2010.
- 5) Mori E, Minematsu K, Nakagawara J, Yamaguchi T, Sasaki M, Hirano T, for the J-ACT II Group: Effects of 0.6 mg/kg intravenous alteplase on vascular and clinical outcomes in middle cerebral artery occlusion japan alteplase clinical trial II (J-ACT II). *Stroke*, 41: 461-465, 2010.
- 6) Nakagawara J, Minematsu K, Okada Y, Tanahashi N, Nagahiro S, Mori E, Shinohara Y, Yamaguchi T, for J-MARS investigators: Thrombolysis with 0.6mg/kg intravenous alteplase for acute ischemic stroke in routine clinical practice the japan post-marketing alteplase registration study (J-MARS). *Stroke*, 41: 1984-1989, 2010.
- 7) Nakajima M, Takada T, Terasaki Y, Nagano K, Naritomi H, Minematsu K: Clinical significance of oral intake in patients with acute stroke. *Dysphagia*, 25: 192-197, 2010.
- 8) Nezu T, Koga M, Kimura K, Shiokawa Y, Nakagawara J, Furui E, Yamagami H, Okada Y, Hasegawa Y, Kario K, Okuda S, Nishiyama K, Naganuma M, Minematsu K, Toyoda K: Pretreatment ASPECTS on DWI predicts 3-month outcome following rt-PA SAMURAI rt-PA Registry. *Neurology*, 75: 555-561, 2010.
- 9) Sato S, Toyoda K, Matsuoka H, Okatsu H, Kasuya J, Takada T, Shimode A, Uehara T, Naritomi H, Minematsu K: Isolated anterior cerebral artery territory infarction: dissection as an etiological mechanism. *Cerebrovasc Dis*, 29: 170-177, 2010.
- 10) Shono Y, Koga M, Toyoda K, Matsuoka H, Yokota C, Uehara T, Yamamoto H, Minematsu K: Medial medullary infarction identified by diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Cerebrovasc Dis*, 30: 519-524, 2010.
- 11) Toyoda K, Yasaka M, Uchiyama S, Nagao T, Gotoh J, Nagata K, Koretsune Y, Sakamoto T, Iwade K, Yamamoto M, Takahashi J C, Minematsu K, on behalf of the bleeding with antithrombotic therapy (BAT) study group: Blood pressure levels and bleeding events during antithrombotic therapy the bleeding with antithrombotic therapy (BAT) study. *Stroke*, 41: 1440-1444, 2010.
- 12) 上原敏志、峰松一夫、厚生労働科学研究費補助金による「TIAの診断基準の再検討、ならびにわが国の医療環境に則した適切な診断・治療システムの確立に関する研究」班: 日本脳卒中学会認定研修教育病院を対象とした一過性脳虚血発作 (TIA) の診療に対するアンケート調査. *脳卒中* 32: 710-718, 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
峰松 一夫	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52年卒・医学博士、内科学・（脳卒中学）	独立行政法人国立循環器病研究センター	副院長
上原 敏志	研究企画、立案、事務局	神戸大学医学部・平成2年卒・医学博士・内科学・（脳卒中学）	独立行政法人国立循環器病研究センター 脳血管内科	医長
岡田 靖	九州地方の中核施設としての検討	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 臨床研究センター	センター長
木村 和美	脳卒中救急医療体制の検討	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
中川原 譲二	北海道の中核施設としての検討	札幌医科大学医学部・昭和53年卒 脳神経外科・脳卒中学	中村記念病院 脳神経外科	診療本部長・脳卒中センター長
飯原 弘二	TIA 例における外科的インターベンションの選択と時期に関する検討	京都大学大学院・平成6年卒・医学博士、脳血管外科学	独立行政法人国立循環器病研究センター脳血管外科	部長
内山 真一郎	前向き登録調査の企画および立案	北海道大学医学部昭和49年卒・医学博士・神経内科	東京女子医科大学医学部 神経内科学教授室	主任教授
小笠原 邦昭	TIA 例の脳循環に関する検討	弘前大学医学部・昭和59年卒・医学博士、脳神経外科	岩手医科大学 脳神経外科学	教授
鈴木 明文		三重県立大学医学部・昭和49年卒・医学博士・脳神経外科	秋田県立脳血管研究センター、 脳卒中診療部	センター長
棚橋 紀夫	東北地方の中核施設	慶應義塾大学医学部・昭和49年卒・医学博士、神経内	埼玉医科大学国際医療センター 神経内科	副院長
高木 繁治	TIA の診断精度に関する検討	慶應義塾大学医学部・昭和46年卒・医学博士、神経内科学	東海大学医学部 神経内科学	教授
有井 一正	関東地方の中核施設としての検討	日本医科大学・昭和63年卒 医学博士 神経内科学	(財)東京都保健医療公社 荏原病院 総合脳卒中センター 神経内科	医長

永廣 信治	四国地方の中核施設としての検討	熊本大学医学部・昭和 51 年卒・医学博士・脳神経外科	徳島大学・脳神経外科学	教授
長谷川 康博	中部地方の中核施設としての検討	名古屋大学医学部・昭和 53 年卒・医学博士、神経内科	名古屋第二赤十字病院・自律神経学、脳血管障害、神経内科	部長
松本 昌泰	中国地方の中核施設としての検討	大阪大学医学部大学院・昭和 57 年卒・医学博士・神経内科学	広島大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学	教授

研究課題名 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

研究代表者 独立行政法人国立循環器病研究センター 病院長
内藤 博昭

1. 本年度の研究成果

NADESICO 研究(Nationwide Gender-based Atherosclerosis Determinants Estimation and Ischemic Cardiovascular Disease Prospective Cohort Study) は、冠動脈性心疾患リスクの性差を明らかにするために冠動脈マルチスライス CT 検査を行った男女 2000 人からなる全国規模の前向きコホート研究である。本研究の目的と冠動脈 CT 検査による冠動脈内腔狭窄・動脈壁性状指標(プラークの有無とサイズ、石灰化、含有脂質量等)を共通検査項目として設定した上で、男性を参照として女性の冠動脈内腔狭窄・動脈壁性状指標と関連する危険因子を明らかにすることである。さらに、追跡調査により冠動脈狭窄・冠動脈石灰化を有する女性の予後を明らかにすることである。登録施設は北海道大学、山形大学、東京慈恵会医科大学、国立循環器病センター、鹿児島大学の 5 つの拠点施設を含む全国の 13 施設である。

中間集計として本年度 9 月末までにデータクリーニングが終了した 592 例(男性 319 例、 64.3 ± 6.9 才; 女性 273 例、 65.6 ± 6.3 才)について解析した結果は以下の通りである。解析対象としたリスク因子である高血圧、高脂血症、糖尿病、肥満(BMI>25)、喫煙の有病率はそれぞれ女性で 61.5%、52.0%、19.0%、28.9%、16.5%、男性で 64.6%、46.4%、31.3%、38.2%、72.4%であった。また、センターラボで HbA1c(JDS 値)、総コレステロール、中性脂肪、HDL コレステロール、LDL コレステロール、クレアチニン、尿酸、高感度 CRP、遊離テストステロン、エストロゲン値の測定も実施した。女性で出産経験のあるものは 72.5%、閉経後であるものは 76.2%であった。

冠動脈 CT 検査での狭窄率 50% 以上を「狭窄あり」とすると、「狭窄あり」は男性で 37.3%、女性で 24.9%であった。狭窄に対するリスク因子の年齢調整オッズ比を算出したところ、男性では高血圧、糖尿病、HbA1c が狭窄のリスクを高め、HDL コレステロールはリスクを低下させたが、女性では喫煙と高感度 CRP も狭窄のリスクを高めた。また、女性のホルモン補充療法は冠動脈狭窄と正の関連を示した。多変量解析の結果、男性では高血圧と糖尿病が、女性では喫煙と高感度 CRP がそれぞれ冠動脈狭窄のリスクを高めた。しかし、今回新たなリスクマーカーとして計測した冠動脈石灰化(Agatston スコア)も独立変数に加え、ステップワイズロジスティック回帰分析をおこなったところ男性では Agatston スコアのみが、女性では Agatston スコアの他、HDL-コレステロールと中性脂肪が独立した因子として狭窄リスクと関連していた。

このように冠動脈狭窄病変にとって冠動脈石灰化は強力な関連因子であることが明らかとなったが、日本では冠動脈石灰化の規定要因等の詳細な検討はあまりなされていない。我々の症例では「冠動脈石灰化あり」(Agatston スコア>0)は男性で 75.2%、女性で 51.6%であった。冠動脈石灰化ありを従属変数とした各リスク因子の年齢調整オッズ比を算出したところ男性では高血圧、高脂血症、肥満、HbA1c が、女性ではそれに加えて糖尿病、喫煙、高感度 CRP、尿酸が有意に狭窄のリスクと関連していた。また、女性ではホルモン補

充療法が高度石灰化（Agatston スコア > 300）と関連し、出産経験がないことも石灰化ありのリスクを高める傾向があった。さらに、それらの多変量解析を行なったところ男性では年齢のみが、女性では年齢のほか喫煙がそれぞれ冠動脈石灰化のリスクを高めていた。また、高血圧は男女とも冠動脈石灰化のリスクを高める傾向にあったが、高脂血症と糖尿病は女性においてのみ石灰化のリスクを高める傾向があった。

本研究により、女性でも冠動脈狭窄及び石灰化が男性よりは低率であるが高率にみられること、女性においても冠動脈石灰化が冠動脈狭窄の有用なスクリーニング手法であること、喫煙と炎症（高感度 CRP）が冠動脈狭窄の女性特有のリスクとなること、冠動脈石灰化も女性では喫煙が大きなリスクとなることが明らかとなった。

2. 前年度までの研究成果

平成 20 年度はコホート作成の研究計画作成、冠動脈マルチスライス CT 検査をうけた患者の登録システム作成、登録を開始した。具体的には調査項目（CTでの冠動脈病変の指標と高血圧・糖尿病・脂質異常症・肥満・喫煙などの冠動脈危険因子、年齢や食事内容、運動量などの交絡因子、妊娠・出産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用マーカー）の抽出、症例報告書およびデータマネジメント計画書を作成した。登録拠点施設の倫理委員会の承認をうけ UMIN 臨床試験登録システム (UMIN-CTR) への登録も完了した（試験 ID UMIN000001577）。登録施設はそれぞれ倫理委員会の承認をうけ 11 施設で登録を開始した。平成 21 年度は前年度のプロトコールに沿って登録を継続し、505 名の登録を行った。平成 21 年 10 月末までの症例では、冠動脈疾患が疑われる男女ほぼ同数の対象者が登録されていた。石灰化スコアの分布は、男性 65 歳以上で 60.6 (0-5444.5) [中央値(範囲)]と高く、女性 64 歳未満では 0 (0-464.3) と低く、石灰化ありの症例（Agatston score=0）は男性では 100 人 (76%)、女性では 64 人 (52%) であった。

3. 研究成果の意義及び今後の発展

本研究の目的は女性と男性の動脈硬化症のリスクの違いを明らかにするということであり、喫煙と炎症（高感度 CRP）が冠動脈狭窄の女性特有のリスクとなること、男女ともに冠動脈石灰化が冠動脈狭窄と強く関連すること、冠動脈石灰化も女性では喫煙が大きなリスクとなることを明らかとした意義は大きい。また、本研究ではエストロゲンとテストステロンの測定をしており、女性のみならず男性の特性も考慮した個別化医療の発展に寄与すると考える。さらに、近年臨床上で多用されることとなった冠動脈 CT 検査の全国的登録研究であり、その検査の有用性を検証する意義も高い。

しかし、まだ当初予定された症例数での解析ではなく、最終的に目標の 2000 症例まで数を増やして検証する予定である。また因果関係を考慮した解析を行うためには長期間の追跡が必要であり、研究期間を延長する予定である。追跡に関する対象者からの同意は当初から取得済みである。また、本研究では研究用血清検体を保存しており、今後酸化 LDL 関連マーカーを含めた新たなバイオマーカーの研究を予定している。また、国立循環器病研究センターの画像解析ラボに画像データを集積しており壁情報などの解析を進める予定である。

4. 倫理面への配慮

本研究はヒトを対象とした疫学であり、ヘルシンキ宣言に基づく倫理原則並びに本邦における疫学研究に関する倫理指針を遵守して実施する。研究実施計画書については各施設の倫理委員会の承認を得て行っている。

5. 発表論文

- 1) Oyama N, Goto D, Sasaki T, Tsutsui H, Tamaki N, Terae S, Shirato H. 64-Slice MDCT imaging of endocardial cushion defect associated with other cardiac and extracardiac abnormalities. J Cardiovasc Comput Tomogr. 2010;4(3):218-220.
- 2) Nishiyama S, Watanabe T, Arimoto T, Takahashi H, Shishido T, Miyashita T, Miyamoto T, Nitobe J, Shibata Y, Konta T, Kawata S, Kato T, Fukao A, Kubota I. Trends in coronary risk factors among patients with acute myocardial infarction over the last decade: the Yamagata AMI registry. J Atheroscler Thromb. 2010;17(9):989-998.
- 3) Komukai K, Mochizuki S, Yoshimura M. Gender and the renin-angiotensin-aldosterone system. Fundam Clin Pharmacol. 2010;24(6): 687-98.
- 4) Kuwatata S, Hamasaki S, Ishida S, Kataoka T, Yoshikawa A, Orihara K, Ogawa M, Oketani N, Saihara K, Okui H, Shinsato T, Kubozono T, Ichiki H, Fujita S, Takumi T, Yoshino S, Nakazaki M, Miyata M, Tei C. Effect of uric acid on coronary microvascular endothelial function in women: association with eGFR and ADMA. J Atheroscler Thromb. 2010;17:259-269.
- 5) 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. 2010 ;209(1):290-294.
- 6) Harada-Shiba M, Sugisawa T, Makino H, Abe M, Tsushima M, Yoshimasa Y, Yamashita T, Miyamoto Y, Yamamoto A, Tomoike H and Yokoyama S. Impact of statin treatment on the clinical fate of heterozygous familial hypercholesterolemia. J Atheroscler Thromb. 2010;17:667-674.
- 7) Goto Y: Exercise training in post-CABG patients at low prognostic risk. Beyond recovery from surgery. Circ J. 2010;74: 2548-2549.

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
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	国立循環器病研究センター(病院)	病院長
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	榊原記念病院	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	国立循環器病研究センター 循環器内科学（冠・血管部）	部長
宮本 恵宏	研究事務局	京都大学大学院医学研究科・平成 9 年・医学博士・内科学	国立循環器病研究センター 循環器病疫学（予防健診部）	部長
筒井 裕之	症例評価登録	九州大学医学部・昭和 57 年・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 （循環病態内科学講座）	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・昭和 58 年・医学博士・周産期学	国立循環器病研究センター 産婦人科学（周産期・婦人科）	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	慶応義塾大学医学部 公衆衛生学、疫学 （衛生学公衆衛生学教室）	教授
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	国立循環器病研究センター 高血圧、腎臓病学 （高血圧腎臓部門）	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	国立循環器病研究センター 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	国立循環器病研究センター 内分泌代謝学・分子生物学 （研究所創薬基盤研究室）	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	国立循環器病研究センター 放射線医学・循環器画像診断学（カテーテル室）	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	国立循環器病研究センター、 医療統計学（研究開発基盤センター）	室員
西村 邦宏	統計解析	神戸大学大学院医学研究科・平成 19 年・医学博士・医療統計学	国立循環器病研究センター、 医学統計学（研究開発基盤センター）	室長

研究課題名 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

研究代表者 奈良県立医科大学第1内科学 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 2mmHg 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強い。

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 22 年度は、本研究の 3 年目として症例の組み入れを継続した。ランダム化研究には平成 22 年 11 月末までに奈良県立医科大学およびその関連病院が 352 例、慶應義塾大学およびその関連病院で 31 例、熊本大学およびその関連病院で 12 例の症例と、計 395 例がエントリーされ、目標症例数の 350 例を達成することができた。また、ランダム群を補強する目的の観察研究は、奈良県立医科大学およびその関連病院が 508 例、熊本大学およびその関連病院が 20 例であり、650 例の目標に対して 528 例のエントリーがなされた。

また、登録 2 年後に行う MRI については、ランダム化研究では 43 例 (10.9%) で、観察研究には 163 例 (30.9%) で、すでに撮像が終了しイベント調査も終了した。

2. 前年度までの研究成果

研究グループの研究を米国 NIH Clinical Trials gov. に登録した。初年度に、本研究に参加する奈良医大、熊本大学、および慶応義塾大学の各大学の倫理委員会または臨床研究審査委員会の承認を得た。また、2回の班会議を開催し、プロトコルの確認、登録症例の確認、MRIの撮像法・評価法のコンセンサス作成を行った。前年度までの登録症例数は、ランダム化研究では、奈良県立医科大学およびその関連病院で290例、熊本大学およびその関連病院で6例、慶応義塾大学およびその関連病院で30例の計326例の登録があった。また、観察研究では、奈良県立医科大学およびその関連病院で424例、熊本大学およびその関連病院で6例の登録があった。

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

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
齋藤 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 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

平成23年2月7日(月)

(10:24~11:03)

座長
田中 平三 / 神奈川工科大学応用バイオ科学部栄養生命科学科 教授

研究課題名 印刷教材と携帯電話フィードバックシステムを用いた食生活の改善及び運動
指導プログラムの開発に関する研究

課題番号 H21-糖尿病等-若手-006

研究代表者 佐賀大学文化教育学部 講師
山津 幸司

1. 本年度の研究成果

研究2年目となる平成22年度の研究成果は、1) 昨年度開発した印刷教材(CPAスマートライフスタイル)の評価に関する研究、2) 印刷教材による介入後の継続的サポートシステムの開発、である。

印刷教材の評価に関する研究は、以下のように3つの介入研究(職域、地域中高年女性、農漁村在住中高年者)を行った。

1つ目の職域介入研究では、福岡県春日市の事業所で働く中年勤労者34名に対し、本教材を用い食と運動行動の介入を行った。12月上旬に約3ヵ月の介入期間が終了し、介入前後の評価指標の測定を終え、今後も追跡を行う計画である。

2つ目の地域中高年女性に対する介入研究では、佐賀県佐賀市在住の中高年女性16名を対象に、本教材を用いた食と運動行動の介入を行った。12月下旬に約3ヵ月の介入期間が終了する予定である。

3つ目の農漁村在住中高年者介入研究では、佐賀県白石町在住の33名(平均年齢63.8歳、45~72歳)に対し本教材を用いた1ヶ月間の簡易介入を行った。町の検診結果説明会に参加した60名のうち55.0%(33名)が参加を希望し、87.9%(29名)が1ヵ月の介入を終了することができた。参加者の多くが農漁業に従事または引退した中高年者であったにもかかわらず、終了率は高く、印刷教材を用いた介入が難しいと思われる農漁村地域においても本教材は適用可能と考えられた。

また、高機能携帯電話を活用した継続サポートシステムを開発中である。本システムは印刷教材では個別対応が難しい、継続的なサポートを効果的に行うのが難しいという欠点を補完するために不可欠である。平成23年1月中に試行プログラムを作り、試行的に少数の対象者に適用し、その結果を反映させ3月中に完成させる予定である。印刷教材と情報通信技術(Information Communication Technology: ICT)を用いた効果的な健康支援システムの構築を目指す。

2. 前年度までの研究成果

初年度にあたる平成22年度の研究成果は、1) 糖尿病・メタボリックシンドローム(MS)予防のための印刷教材3種類の作成、2) 携帯電話・携帯端末型PCを用いた行動変容プログラム研究の包括的レビュー、である。本研究レビューでは、今年度が開発中の携帯電話WEBシステムを設計するために必要な情報収集や問題点の抽出を行った。

印刷教材の開発では、特定保健指導を想定し、一次予防から重症化予防(二次予防)まで対応できる印刷教材開発を最終目標とし、糖尿病やMSの一次予防に関する教材を2種類、糖尿病やMS発症後の重症化予防に関する教材1種類を作成した。一次予防に関する教材の1種類目は糖尿病やMS予防への関心がそれほど高くない対象者への教材、2種類目は糖尿

病やMS予防への関心が比較的高い対象者への教材である。重症化予防に関する教材も作成した。

一方、包括的なレビューを行った結果、1) 2009年末時点においてICTを活用した身体活動介入研究の報告は65編のうち携帯型端末経由が20.0%であり、2) ここではショートメッセージによるフィードバック、行動のセルフモニタリング、およびE-mailを通じたSM実施のアラート機能が用いられていて、3) ICTを活用した身体活動介入研究の行動変容効果を高めるには、介入期間、接触回数、行動変容理論の応用、対面要素との組合せ、食行動などの他行動との同時介入、対象者の特性などを考慮すべきと考えられた。

3. 研究成果の意義及び今後の発展

わが国の糖尿病やメタボリックシンドローム(MS)保有者の増加が深刻な国家的課題となっている。地域・職域における糖尿病やMS保有者の増加速度は顕著であり、予防の観点から健康支援の対象を予備軍や生活習慣不良者にまで拡大すると、従来型の対面指導中心の保健指導では対応できなくなるのは目に見えている。また、情報通信技術(ICT)の顕著な進歩が目覚ましい。現在、本研究では、この先進技術を糖尿病やMSの予防に活用するための方法論の確立を目指す。

4. 倫理面への配慮

福岡県春日市で実施した介入研究は、血液検査を伴うものであり、分担研究者が所属する九州大学健康科学センター倫理委員会の承認を経て行った。佐賀県で実施した2つの介入研究では、研究者による説明と書面による同意を得てから行った。

5. 発表論文(2010年分のみ掲載)

- 1) 山津幸司. 在宅個別運動と集団運動教室の身体活動と減量の短期効果の検討. 研究論文集(教育系・文系の九州地区国立大学間連携論文集), 4(1), (2010)
(<http://portal.dl.saga-u.ac.jp/handle/123456789/117581>)
- 2) 山津幸司. 健康運動・スポーツの実際, 佐賀大学文化教育学部研究叢書V『ウィズエイジングの健康科学』, 昭和堂: 京都, 114-124 (2010)
- 3) 山津幸司. 健康行動の変容, 佐賀大学文化教育学部研究叢書V『ウィズエイジングの健康科学』, 昭和堂: 京都, 140-154 (2010).
- 4) 山津幸司. 「食育」推進への歩みと課題, 北翔大学北方圏生涯スポーツ研究センター叢書『北方圏における生涯スポーツ社会の構築』, 響文社: 札幌, 326-330 (2010).
- 5) 山津幸司. 地域住民の健康づくり, 北翔大学北方圏生涯スポーツ研究センター叢書『北方圏における生涯スポーツ社会の構築』, 響文社: 札幌, 365-370 (2010).
- 6) 山津幸司, 堀内雅弘. 週1回の大学体育が日常の身体活動量およびメンタルヘルスに及ぼす影響, 大学体育学, 7, 125-135 (2010)
- 7) 山津幸司, 熊谷秋三. Information Communication Technology を活用した身体活動介入プログラムに関する研究レビュー, 健康科学, 32, 31-38 (2010).
- 8) 花井篤子, 山津幸司. 積雪寒冷地における健康増進介入: 北海道富良野市ヘルスアップ事業の介入評価. 北翔大学生涯スポーツ学部研究紀要, 1, 27-32 (2010)

- 9) Hanai A, Yamatsu K. Comparisons of water- and land-based physical activity interventions in Japanese subjects with metabolic syndrome, *Biomechanics and Medicine in Swimming VI*, 364-365 (2010).
- 10) 熊谷秋三、野藤悠. 運動と遺伝子. 特集: 運動と骨 II; *BONE*,24:43-48,2010.
- 11) 天本優子、足達淑子、国柄后子、熊谷秋三. 通信制生活習慣改善法が睡眠改善に及ぼす効果とその関連要因. *日本公衆衛生誌*、57:195-21,2010.
- 12) Nagano M, Sasaki H, Kumagai S. The association between cardiovascular fitness and nonalcoholic fatty liver in newly diagnosed Japanese patients with glucose intolerance. *J Sports Sci Med*, 9:405-410,2010.
- 13) Suwa M, Yamamoto K, Nakano H, Sasaki H, Radak Z, Kumagai S. Brain-derived neurotrophic factor treatment increases the skeletal muscle glucose transporter 4 protein expression in mice. *Physiol Res*, 59:619-623, 2010.
- 14) Suwa M, Nakano H, Radak Z, Kumagai S. Short-term adenosine monophosphate-activated protein kinase activator 5-aminoimidazole-4-carboxamide-1-β-D-ribofuranoside treatment increases the sirtuin 1 protein expression in skeletal muscle, 2010.(in press)
- 15) Marton O, Koltai E, Nyakas C, Bakonyi T, Zenteno-Savin T, Kumagai S, Got S, Radak Z. Aging and exercise affect the level of protein acetylation and SIRT1 activity in cerebellum of male rats. *Biogerontology*, 2010.(in press)
- 16) 佐藤武. V. うつ・不安と physical comorbidity 6. 呼吸器疾患. 脳とこころのプライマリ・ケア (監修: 日野原重明 等). (株) シナジー出版事業部、東京、 pp.310-316, 2010.
- 17) 佐藤武. 嗜癖行動障害 5. インターネット依存 (携帯電話依存). 脳とこころのプライマリ・ケア (監修: 日野原重明、宮岡 等). (株) シナジー出版事業部、東京 (印刷中)
- 18) 佐藤武. パーソナリティ障害: ナルシズム、こころの発達障害、こころアレルギーの関係. *CAMPUS HEALTH* 47(2):60-65, 2010.
- 19) 佐藤武、郭偉、伊藤奈々. 慢性疼痛とうつ病. *総合臨床* 59(5):1268-1272, 2010.
- 20) 佐藤武. 最近の大学生の精神保健: 最近の動向とトピック. *精神科* 17(4):325-329, 2010.
- 21) Yang C, Miyata M, Sato T. Why are college students apt to become Internet Addiction? A cross-national study in Japan and China. 第 31 回全国大学メンタルヘルス研究会報告書 pp.73-80, 2010.
- 22) 兒玉幸子、佐藤武、新地浩一. 大学新入生のメンタルヘルスとその関連要因. *CAMPUS HEALTH* 47(29):187-192, 2010.
- 23) Yamawaki N, Sato T, Swindler S. Strategies for changing attitudes toward mental health services: A cross-cultural study. 第 31 回全国大学メンタルヘルス研究会報告書, 26-31, 2010.
- 24) 佐藤武. 嗜癖行動障害 5. インターネット依存 (携帯電話依存). 脳とこころのプライマリ・ケア (監修: 日野原重明 等). (株) シナジー出版事業部、東京 (印刷中)
- 25) 佐藤武. 自律訓練法. 専門医をめざす人の精神医学 第 3 版、医学書院 (印刷中)
- 26) Guo W, Kawano H, Piao L, Itoh N, Node K, Sato T. Effects of Aerobic Exercise on Lipid Profiles and High Molecular Weight Adiponectin in Japanese Workers. *Intern Med* (in press).
- 27) 小西史子. 栄養介入と運動実践による健康度の現状, 佐賀大学文化教育学部研究叢書 V

『ウィズエイジングの健康科学』, 昭和堂: 京都, 33-43 (2010)

28) 小西史子. ライフステージに応じた栄養・運動, 佐賀大学文化教育学部研究叢書V『ウィズエイジングの健康科学』, 昭和堂: 京都, 44-67 (2010)

29) 小西史子. 健康栄養の原理・原則, 佐賀大学文化教育学部研究叢書V『ウィズエイジングの健康科学』, 昭和堂: 京都, 70-75 (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
山津幸司	身体活動増強の教材開発と評価	九州大学大学院人間環境学府・平成18年修了・博士(人間環境学)・健康運動心理学	佐賀大学・健康行動学(佐賀大学文化教育学部)	講師
熊谷秋三	食と身体活動による糖尿病予防プログラムの開発と教材の監修	筑波大学大学院体育学研究科・昭和54年修了・博士(医学)運動生理学	九州大学健康科学センター・健康と運動の疫学(健康科学センター)	教授
佐藤 武	食と身体活動による糖尿病予防プログラムおよび教材の監修と評価	佐賀医科大学医学部意学科・昭和59年卒業・博士(医学)精神医学	佐賀大学保健管理センター・心身医学およびメンタルヘルス(佐賀大学保健管理センター)	教授・センター所長
小西史子	食改善の教材開発と評価	東京大学医学系研究科・昭和59年修了・博士(保健学)栄養学	佐賀大学・臨床栄養学および調理学(佐賀大学文化教育学部)	准教授

研究課題名 生活習慣病予防のための運動を阻害する要因とその原因別の対策に関する研究

課題番号 H21-循環器等(生習)-一般-006

研究代表者 東京大学大学院医学系研究科整形外科 講師
竹下 克志

1. 本年度の研究成果

生活習慣病の予防として食事療法と運動指導は車の両輪として機能する。能動的努力を要する運動には食事療法以上に動機付けや持続の困難さがある。また一方、歩行など運動を始めたが、腰痛や膝痛のために中断せざるをえず、遂には整形外科を受診する患者を実際数多く経験するが、効果的な対策が取られてきたとはいえないのが実情であろう。すなわちロコモティブシンドロームはメタボ対策の阻害因子となる。本研究の特徴は運動器疾患を扱う整形外科医、生活習慣病予防の運動療法に取り組んできた研究者、特定健診に携わってきた研究者により、1) 運動器障害の現状を調査し、その対応を提案することである。

本年度(2年目)は、まず肥満に対する運動治療の研究者と運動器の運動療法を専門とする理学療法士を加え、研究デザインの再構築を行った。運動器障害の部位は当初予測された通りに腰と膝が初年度の調査でも最も多く、腰と膝に対する対策を講じることとした。

さらに、2) 質問票によるリスク群の検出と対策のみならず3) 運動療法後に運動器障害を来した群に対する対策が必須であると結論した。また運動治療には運動を促す社会環境や患者教育への取り組みなど多角的なアプローチが必要であり、その対策も検討課題とした。

運動器障害のコホート調査 地域住民240人(BMI28以上)に対する減量のための歩行運動プログラムのコホート研究2年間のデータから、運動器障害について解析を行った。健康運動指導士による、活動量計を用いた非監視型身体活動指導において、17%の参加者が、痛みや障害を訴えた。男女別では、男性は10%、女性は24%と、女性の方が訴えの割合が高かった。部位について尋ねたところ、膝、腰、股関節、ふくらはぎなどが上位であった。特定保健指導においても、かなりの割合の参加者が運動器の痛みなどを経験し、それが運動継続を阻害する要因となり得る可能性が示唆された。

質問票(仮)の検証と運動器障害群への運動療法の効果の予備検証 関東労災病院・健診センターにおいて腰痛と膝痛がある方に対し、整形外科エキスパートが推奨できる有益な運動療法を指導した。対象は、腰痛35名、膝痛24名(うち両方の痛み11名、平均53歳、男性56%)で、1回の短時間の指導とパンフレット配布により、介入2週間において、痛みスコアで平均5以上改善し、自覚的改善度、満足度とも7割以上が良好であり、簡便かつ有効性の高い介入法であると思われた。質問票案においては、専門医へコンサルトすべき症状(重篤な器質的疾患および神経症状を伴う疾患)を想定した設問において、対象者とエキスパートの判断との一致率が低かったこと、特定保険指導で使用するには質問数が多いこと、などの課題があり、今後改訂を行う。

腰痛群への運動療法のエビデンスの再検証 日本整形外科学会腰痛ガイドライン委員会の協力を得て、委員会で作業中の文献資料を使用する許可を頂いた。腰痛について2001-2008年までの運動療法247件の構造化抄録から77件の文献を解析中で、今後運動療

法の最終案を作成する。膝痛に関しては文献収集が遅れており、3年目初期に文献の解析により、運動療法の最終案を作成する。

運動治療に対する行動変容支援 生活習慣病および心筋梗塞症患者を対象に、遠隔指導による日常活動の増進、維持のため、歩数計、体重計を在宅生体センサーとして配布し、遠隔支援による効果を検証し、良好な結果を得た。各測定機器は無線LANでサーバーに自動記録され、運動指導士、管理栄養士が記録を評価し、行動変容支援を行った。ITによる遠隔管理群では、非遠隔管理群に比し、良好な活動量が維持されており、今後の新たな運動療法管理システムとして有用である可能性がある。

2. 前年度までの研究成果

予防に関する文献検索 膝痛・腰痛・メタボ・肥満・対策などのキーワードを元に検索を行なった。日本語文献を含む4,972,658件の中から検索に合致したのは4件（肥満患者に対する運動療法での膝痛の問題、水中運動と膝痛・腰痛への効果、肥満のある変形性膝関節症への運動療法や食事療法）で、以降の作業に活用した。

一般人の運動器障害調査 一般人20,063人に対するインターネットによる慢性疼痛調査では、65.8%の人が過去1ヶ月で身体に何らかの痛みを感じ、愁訴のある部位としては腰痛が一位で20.8%を占め、ついで肩痛(16.1%)・膝痛(11.0%)であった。

人間ドック受診者の運動器障害調査 人間ドック受診者のうち、男性99人(BMI26.1±2.6)に対する調査では運動習慣のないものが82人(71%)で、うち58人(71%)に腰や膝に痛みがあり、31人(38%)は“かなり”“非常に強い”痛みがあった。また肥満に影響する因子の多変量解析では”階段よりもエレベーターやエスカレーターを使ってしまう“、“昼寝、うたた寝、ゴロ寝をよくする“、“運動に興味がない“、“運動をする時間がない“、“膝や腰が痛い“があった。

運動意識調査 一般人669人に対するインターネットによる運動意識調査では、“あなたは健康のために運動をするべきだと医師などから助言されたとしたら運動しますか？”という質問に対し、48.1%が“運動したいが続ける自信がない”と回答した。また、健康上の理由から運動を続けにくいと回答した原因では腰痛が最も多かった。

自己記入式質問票（仮）の作成 2つの現状調査では当初の予想通り腰痛や膝痛が上位を占めたので、全身の各部位に対する痛み調査とともに腰と膝について、それぞれのガイドラインや一般的な質問票を資料として自己記入式質問票（仮）を作成し、運動器障害群への運動療法の効果検証に試用した。

3. 研究成果の意義及び今後の発展

運動指導には運動を行いやすい社会環境づくりや健康運動指導士の拡充、患者のモチベーションを高めるための行動変容支援など多角的な対策が必要であるが、本研究で開発する質問票や運動プログラムにより、運動器障害のリスク群の予防指導や主な運動器障害に対する運動療法を活用することによって、運動指導の達成率向上とドロップ率の軽減が期待できる。

4. 倫理面への配慮

倫理委員会の承認とインフォームド・コンセントを行った上での同意取得による守秘性・倫理性の確保および対象者の不快に対する配慮には十分注意する。資料は、事務局を設置し鍵つきの場所で厳重に保管する。データの入力はID化する。また、本研究に参加しない場合でも不利益は受けないこと、同意後でも随時これを撤回できることを説明し、研究に対する質問の自由を確保する。

5. 発表論文

※発表論文多数のため2010年分のみ掲載

- 1) Miyamoto M, Fukui M, Kanamori M, Chiba K, Kawakami M, Nakai S, Shimamura T, Taguchi T, Takeshita K, Tanaka Y, Tani T, Taniguchi S, Wada E, Yonenobu K. Japanese Orthopaedic Association Back Pain Evaluation Questionnaire (JOABPEQ): A validation study in patients with lumbar disc herniation and lumbar spinal canal stenosis. J Spine Res 2010;1: 1303-8.
- 2) 竹下克志. 痛みがある人 2315 万人. 健康のひろば. 健保組合壁新聞. In press
- 3) 竹下克志. 頰椎症. ドクターサロン. 2010;54(12):20-24.
- 4) 原慶宏、松平浩、寺山星、竹下克志、磯村達也、中村耕三. 日本語版 Zurich claudication questionnaire (ZCQ) の開発—言語的妥当性を担保した翻訳版の作成—整形外科 2010;61:159-165.
- 5) 竹下克志. 慢性疼痛患者の満足度「病院以外で受けた治療」が最も高い. MTpro <http://mtpro.medical-tribune.co.jp/> (2010/12/2)
- 6) 竹下克志. 運動器疾患における神経障害性疼痛. 第32回日本疼痛学会(2010.7.3 国立京都国際会館・京都)
- 7) 山田浩司、松平浩、竹下克志、中村耕三. 生活習慣病・肥満対策としての運動指導に膝痛や腰痛は阻害要因となりうるか?—横断調査による探索的検討—第18回日本腰痛学会(2010.10.30 札幌プリンスホテル)
- 8) Matsudaira K, Palmer KT, Reading I, Hirai M, Yoshimura N, Coggon D: Prevalence and correlates of regional pain and associated disability in Japanese workers. Occup Environ Med. 2010. [Epub ahead of print]
- 9) 松平浩: 腰痛管理 - 主にエクササイズ(体操)について. 医学のあゆみ 2011. 236 巻 5 号. Page 993-1001 (in press)
- 10) 松平浩, 小西宏昭, 三好光太, 内田毅, 竹下克志, 原慶宏, 町田秀人: 生活習慣病と腰痛 早期予防・早期対策に向けて 勤労者における「仕事に支障をきたす非特異的腰痛」の危険因子. 日本整形外科学会雑誌. 2010. 84 巻 7 号. Page452-457.
- 11) 松平浩, 山田浩司, 野間香, 有阪真由美:【腰痛の最新科学】腰痛の基礎知識 腰痛の定義と分類. からだの科学.2010. 266 号. Page6-9.
- 12) 原慶宏, 松平浩: 外来診療のワンポイントアドバイス 腰痛の診かたと鑑別. 診断と治療. 2010. 98 巻 6 号 .Page1023-1027.
- 13) 松平浩: 骨関節疾患リハビリテーション Up to date 慢性腰痛のリハビリテーション. The Japanese Journal of Rehabilitation Medicine.2010. 47 巻 5 号 .Page282-289.

- 14) 松平浩：産業医に役立つ最新の研究報告(第4回) 職場での腰痛には心理・社会的要因も関与している 職場における非特異的腰痛の対策.産業医学ジャーナル 2010.33 巻1号. Page60-66.
- 15) 松平浩、粕谷大智：大規模疫学調査から見てきた日本人の腰痛 腰痛を起こさず、慢性化させないために. 医道の日本. 2010.第799号(平成22年4月号).11-23.
- 16) 松平浩、笠原諭：心因性腰痛. 整形外科臨床パサージュ1 腰痛クリニカルプラクティス 中山書店 2010. 267-278.
- 17) 松平浩、山田浩司、野間香、有阪真由美：知っておきたい腰痛と肩凝りの知識と対策. 心とからだのオアシス. 2010.夏号.P7-13.
- 18) 松平浩：知っておきたい腰痛の知識. 季刊ろうさい.2010. 春号 (VOL.5) . 24-31.
- 18) 松平浩：知っておきたい腰痛の知識. 季刊ろうさい.2010.夏号 (VOL.6) .26-31.
- 19) 松平浩：知っておきたい腰痛の知識. 季刊ろうさい.2010.秋号 (VOL.7).24-29.
- 20) 松平浩：「いわゆる腰痛症(急性腰痛症を含む)」. 今日の治療指針2010版 中村利孝編集. 医学書院. 2010.847-848
- 21) 吉村典子、村木重之、川口浩、中村耕三、阿久根徹：腰痛の疫学 一大規模疫学調査ROADから—(シンポジウム：生活習慣病と腰痛 一早期予防・早期対策に向けて—) 日本整形外科学会雑誌 84：437-439、2010
- 22) 星野雄一、星地亜都司、土肥徳秀、赤居正美、飛松好子、岩谷力、伊藤博元、藤野圭司、(2010-7)北潔、高杉紳一郎、林邦彦、川口浩、芳賀信彦、中村耕三：運動器障害における介護リスクの評価 一早期発見診断ツールの開発— Modern Physician (特集：ロコモティブシンドローム) 30：481-485、2010
- 23) 中村耕三：新国民病ロコモティブシンドローム 長寿社会は警告する：NHK出版生活新書、2010
- 24) 木村穰. 身体活動エネルギー(メッツ)概念を取り入れたロコモティブシンドローム対策. Progress in Medicine Vol.30 No.12 2010 in press
- 25) 木村穰. METsと身体運動.ロコモティブシンドローム 単行本 2010 in press
- 26) 宮地元彦、村上晴香、大森由実、メタボリックシンドローム対策を阻害する要因としてのロコモティブシンドローム(運動器障害)、Progress in Medicine, 印刷中
- 27) Gando Y, Yamamoto K, Murakami H, Ohmori Y, Kawakami R, Sanada K, Higuchi M, Tabata I, Miyachi M. Longer time spent in light physical activity is associated with reduced arterial stiffness in older adults. Hypertension. 56(3):540-546. 2010
- 28) Miyachi M, Yamamoto K, Ohkawara K, Tanaka S. METs in adults while playing active video games: a metabolic chamber study. Med Sci Sports Exerc. 42(6):1149-53. 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
竹下克志	総括	東京大学医学部医学科・昭和62年卒・医学博士・整形外科	東京大学大学院医学系研究科 整形外科	講師

松平浩	運動器障害の 評価法の策 定・フィール ド活動・運動 処方作成	順天堂大学医学部医学科・ 平成4年卒・医学博士・整 形外科	独立行政法人労働者健康福祉 機構関東労災病院・勤労者 筋・骨格系疾患研究センタ ー・整形外科	センター長
中村耕三	運動器障害の 評価法の策 定・運動処方 作成	東京大学医学部医学科・昭 和48年卒・医学博士・整 形外科	東京大学大学院医学系研究科 整形外科	教授
奥真也	デザイン作 成・フィール ドの選定	東京大学医学部・昭和63 年卒・医学博士・医療情報 学	会津大学・先端情報科学研究 センター・医療情報学	教授
木村穰	デザイン作 成、特に運動 処方に関して	関西医科大学・昭和56年・ 医学博士・循環器病学	関西医科大学・循環器内科(健 康科学センター)	教授
宮地元彦	減量のための 運動実施に伴 う傷害発生に 関する分析	鹿屋体育大学大学院・ 1990・博士(体育科学)・運 動生理学	(独)国立健康・栄養研究所・ 運動生理学	プロジェクト リーダー

研究課題名 大規模コホートを用いた生活習慣病の一次予防のための運動量策定に関する運動疫学研究

課題番号 H21-循環器等(生習)-一般-008

研究代表者 九州大学健康科学センター 教授

熊谷 秋三

1. 本年度の研究成果

(1) 余暇の身体活動量と死亡の関係

近年、健康づくり政策の一環として、身体活動や運動の推進が提唱されている。主に欧米諸国の研究を対象としたシステマティック・レビューによると、身体活動や運動は死亡のリスクを低下させることが報告されている。しかし、日本人の身体活動量と死亡の関係を検討した研究は極めて少ない。そこで、久山町研究における追跡調査の成績をもとに地域一般住民における余暇時の身体活動量が死亡に与える影響を検討した。1988年に福岡県久山町の健診を受診した40歳以上の住民2,742名のうち、心血管病または悪性腫瘍の既往のない2,534名を対象とした。まず、健診時にアンケートを用いて余暇時の運動習慣(種目, 時間, 頻度)を調査した。次に、運動習慣を有する607名について週当たりの余暇時の身体活動量(METs・h/week)を算出し、これを3分位に分けて低量群, 中量群, 高量群と定義した。これに運動習慣のない群を合わせた4群を対象に、2002年まで14年間の死亡を追跡調査した。各群における死亡のリスクは、性, 年齢, 収縮期血圧, body mass index, 糖尿病, 総コレステロール, 喫煙, 飲酒, 心電図異常, 職場での作業習慣の影響を調整したハザード比を用いて評価した。14年間に532名が死亡した(心血管死亡163名, がん死亡165名, その他の死亡204名)。健診時の調査によると、余暇時の身体活動量が多くなるにつれて、平均年齢および男性, 飲酒者の割合が高く, 職場での作業強度の高い者が少ない傾向にあった。運動習慣のない群を基準とした低量群, 中量群, 高量群における総死亡の調整ハザード比は、それぞれ0.83(0.61-1.13), 0.74(0.54-1.03), 0.67(0.50-0.91)であった(p for trend = 0.002)。死因別にみると、余暇時の身体活動量が多くなるにつれて心血管死亡のリスクは有意に低下したが(p for trend = 0.016), がん死亡, その他の死亡との間には一定の関連を認めなかった。以上の成績から、日本人の地域一般住民において、余暇時の身体活動量は総死亡と心血管死亡の予防因子であった。

(2) 握力と死亡の関係

これまで、握力に関する先行の大規模疫学研究は計7編報告されており、うち2編が本邦によるものである。本邦では握力と総死亡の関係に加え、死因別死亡まで検討しているが結果は一致しておらず、握力は死亡の予測因子となるか否かは不明のままであった。本年度は、体力指標としての握力が総死亡・死因別死亡に与える影響を検討する目的で、久山町研究の追跡データを解析した。対象は1988年に福岡県久山町循環器健診の受診者2,742名のうち、がん, 脳卒中, 虚血性心疾患(心筋梗塞, 冠血管形成術含む)の既発症者166名, 握力の評価ができなかった47名, および追跡開始までに死亡した2名を除く2,527名(男性1,64名, 女性1,463名)であった。握力は左右2回ずつ測定し最も高い値を用いた。追跡期間は2007年までの19年間とし、統計解析はCox比例ハザードモデルを用いた。握力値により対象を4分位した結果、握力が高い群ほど年齢・血圧が低く, 糖尿病・心電図異常・飲酒者が多かった。加えて、Body mass index(BMI)および職業での身体活動強度が高かった。年齢, 性別, 収縮期血圧,

BMI, 糖尿病, 総コレステロール, 心電図異常, 喫煙, 飲酒, 職業による身体活動度を調整し, 握力値の第1分位(最下位)群を基準にみた第2分位, 第3分位, 第4分位の総死亡の相対危険はそれぞれ, 0.77 (0.64-0.92, $p < 0.01$), 0.78 (0.62-0.98, $p < 0.05$), 0.64 (0.48-0.87, $p < 0.01$) と全ての群で有意に低く, 握力の増加に伴い総死亡が減少する量-反応関係が認められた. 加えて, この関連は心血管病死亡およびその他の死亡との間にも認められたが, がん死亡との間に一定の関連は認められなかった. したがって, 地域一般住民における握力は総死亡, 心血管病死亡, およびその他の死亡の予測因子であった.

本年度の結果から, 余暇の身体活動量および握力が死亡の予測因子になる可能性が示唆された. 死因別にみると心血管病死亡に関連を認めることから, 身体活動や体力は心血管病死亡の発生を抑制することによって総死亡のリスクを低下させる可能性が示唆された.

2. 前年度までの研究成果

身体活動・運動の実施が生活習慣病を予防する一つの解決策である一方で, わが国の地域および職域における身体活動量の実態や生命予後への影響は不明のままであった. そこで, 生活習慣病の一次予防に関する身体活動・運動量の基準値策定を目指す目的で, 前年度に以下の研究を実施した.

1) 身体活動量の実態調査

平成21年度には, 久山町循環器健診を受診した2,322名のうち, 調査に同意が得られた1,878名(参加率80.8%)に, 入水時を除く起床から就寝までの身体活動量を7日間計測した. 測定には, 臨床用3軸加速度センサー活動量計(Active Style Pro HJA-350IT, オムロン社製)を使用し, 1日の平均歩行数, 身体活動による消費カロリー量, 3METs以上のエクササイズ($Ex = METs \times 時間$)を評価した. Exは, 上肢の姿勢変化が伴わない動作を「歩行EX」と姿勢変化が伴うその他の動作を「生活活動EX」に分け解析した. その結果, 対象者の1日当たりの平均歩数は6,061~6,499歩, 身体活動による消費カロリー量は576~635kcal, およびExは3.4~3.7Exであった.

2) 定期的運動習慣と脳梗塞・虚血性心疾患発症の関係

1988年に福岡県久山町で実施された循環器健診の成績をもとに, 定期的な運動習慣が脳梗塞および虚血性心疾患発症に及ぼす影響を検討した. 当時の循環器健診受診者2,742名(受診率80.9%)のうち, 脳梗塞・虚血性心疾患(心筋梗塞, 冠動脈形成術含む)の既発症者106名, 質問紙法による運動習慣調査の未回答者2名, 追跡開始までに死亡した2名を除く2,632名(男性1,105名, 女性1,527名)を対象とした. 統計解析では, 運動なし群, 不定期運動群, 定期的運動群の3群に分け, 14年間の脳梗塞, 脳出血, くも膜下出血, および虚血性心疾患の発症率とその相対危険を検討した. その結果, 追跡期間中に脳梗塞165例, 脳出血50例, クモ膜下出血21例, 虚血性心疾患116例の発症をみた. 性・年齢調整後の脳梗塞発症率(対1,000人年)は, 運動なし群に比べ定期的運動群で有意に低かった. 多変量調整された運動なし群に対する定期的運動群の脳梗塞発症の相対危険は0.41と有意に低かった. 一方, 運動習慣と脳出血, クモ膜下出血発症との間には一定の関連を認めなかったことから, 定期的な運動は脳梗塞発症の独立した予防因子であった.

3) 職域を対象とした身体活動質問紙評価法の信頼性向上に関する研究

身体活動量解析システムは, 質問項目数が多く手間暇がかかることに加え, 疫学研究や保健

指導プログラムへの応用が難しい等の欠点が指摘されている。そこで、調査項目数が多い現行の質問紙（JALSPAQ）について、1日総消費エネルギー量に関連する妥当性の高い少数の質問項目を抽出した結果、「仕事中の姿勢」が最も高い関連性を認めたことから、この調査項目は勤労男性の身体活動量を評価する上で必須項目と考えられた。また、同質問紙は職域における予備調査を実施した結果、身体活動量が著しく不足する者が多いと示唆される横断調査の結果が得られた。

4) IT環境での非対面式生活習慣プログラムの作成

情報通信技術（Information Communication Technology: ICT）を用いた身体活動増進プログラムに関する介入研究をレビューし、次年度以降の非対面身体活動介入プログラム開発の方向性を検討した。その結果、PC経由のインターネット介入が多く、携帯端末を用いた介入研究は少なかった。また、ICTによって対象者の行動変容効果を高めるには、介入期間、接触回数、行動変容理論の応用、対面要素との組合せ、食などの他行動との同時介入、および対象者特性などを考慮すべきと考えられた。

3. 研究成果の意義及び今後の展開

2006年に作成された「新しい健康づくりのための運動基準・指針」では、「健康づくりのための身体活動・運動量の基準値」や「健康づくりのための最大酸素摂取量の基準値」作成に、多くの研究が参考にされたが、その多くは欧米人を対象とした疫学研究であり、日本人に関する論文は数本で参考程度に留まっている。かかる背景を踏まえ、九州大学健康科学センターを中心とする運動疫学研究グループは九州大学医学部が主催する「久山町研究」グループとの共同事業として久山コホート、および他の新規の職域コホートを用いた大規模運動疫学研究を計画するに至った。特に久山研究での研究成果は、今後の「運動基準・指針」の改定における研究成果として参考になるものと考えられる。久山町研究の特徴として、集団の追跡率は99%以上であり、脱落例がほとんどいないこと、死亡例は原則として剖検を行うとともに、蓄積された健診情報、臨床情報から死因確定と臓器病変を特定しているため、エンドポイントが極めて正確な事である。本研究より、日本人地域一般住民における余暇の身体活動量あるいは握力は総死亡および心血管病死亡の予測因子であることが実証され、身体活動が心血管病予防に有効である可能性が示唆された。一方、対象数が少ないためにかんとの間に関連を認めなかった。身体活動が及ぼすがん死亡への影響は、がんの部位によって異なる。本研究では、がんを部位別に評価していないことも関連を認めなかった理由かもしれない。

今後の展開としては、平成21年度に実施した久山町研究において地域住民約2000名を対象に加速度計調査（身体活動量調査）終了していることから、身体活動区分を考慮した健康指標との関係性を前向きに検討できる疫学研究を展開していきたい。また、当該研究チームでは、久山研究に加え2つの勤労者コホートでの加速度計調査も実施していることから、メタボリックシンドローム(MS)の発症予防に関する証拠も数年後には得ることが可能である。加えて、ICT環境を利用した非対面型身体活動増進プログラムによるMS改善効果を明らかにしていきたい。

4. 倫理面の配慮

本研究は、「疫学研究に関する倫理指針」に基づき研究計画書を作成し、九州大学健康科学

センター倫理委員会の承認を得て実施された。本研究にかかるすべての調査は、調査協力者の安全・人権・プライバシーに十分配慮して行われている。対象者には、インフォームド・コンセントを十分に行い、何らかの不利益が生じた場合には協力中止を要請できる環境を整えている。本研究で得られた情報から個人が特定できないよう ID 管理し、漏えいを防ぐうえで細心の注意を払い、その管理に責任を負っている。

5. 発表論文集（発表論文多数のため 2010 年分のみ掲載）

- 1) 天本優子、足達淑子、国柄后子、熊谷秋三：通信制生活習慣改善法が睡眠改善に及ぼす効果とその関連要因。日本公衆衛生誌、57:195-21,2010.
- 2) 岸本裕代、大島秀武、野藤 悠、上園慶子、佐々木 悠、清原 裕、熊谷秋三：日本人地域一般住民における身体活動量の実態：久山町研究。健康科学、32:97-102,2010.
- 3) 熊谷秋三、野藤 悠：運動と遺伝子。特集：運動と骨-II；BONE,24:43-48,2010.
- 4) Németh, H. and Kumagai, S.: Exercise epidemiology on mortality and morbidity with an emphasis on the effects of physical fitness. Journal of Health Science, Kyushu University, 32: 21-29, 2010.
- 5) 崎田正博、高杉紳一郎、熊谷秋三：加齢による下肢感覚機能の変化と立位姿勢制御に対する影響。健康科学、32: 39-50, 2010.
- 6) 山津幸司、熊谷秋三：Information Communication Technology を活用した身体活動介入プログラムに関する研究。健康科学、32:31-38, 2010.
- 7) Nagano, M., Sasaki, H., and Kumagai, S.: The association between cardiovascular fitness and nonalcoholic fatty liver in newly diagnosed Japanese patients with glucose intolerance. J. Sports Sci. Med., 9:405-410,2010.
- 8) Suwa, M., Yamamoto, K., Nakano, H., Sasaki, H., Radak, Z., and Kumagai, S.: Brain-derived neurotrophic factor treatment increases the skeletal muscle glucose transporter 4 protein expression in mice. Physiol. Res., 59:619-623,2010.
- 9) Suwa, M., Nakano, H., Radak, Z., and Kumagai, S.: Short-term adenosine monophosphate-activated protein kinase activator 5-aminoimidazole-4-carboxamide-1-β-D-ribofuranoside treatment increases the sirtuin 1 protein expression in skeletal muscle, 2010. Metabolism (in press)
- 10) Marton, O., Koltai, E., Nyakas, C., Bakonyi, T., Zenteno-Savin, T., Kumagai, S., Goto, S., and Radak, Z.: Aging and exercise affect the level of protein acetylation and SIRT1 activity in cerebellum of male rats. Biogerontology,2010.(in press)
- 11) Yatsuya H, Toyoshima H, Yamagishi K, Tamakoshi K, Taguri M, Harada A, Ohashi Y, Kita Y, Naito Y, Yamada M, Tanabe N, Iso H, Ueshima H; Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study (JALS) group (Kiyohara Y, Ninomiya T, Fukuhara M, Yonemoto K, Doi Y): Body mass index and risk of stroke and myocardial infarction in a relatively lean population: meta-analysis of 16 Japanese cohorts using individual data. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 3: 498-505, 2010
- 12) Maebuchi D, Arima H, Doi Y, Ninomiya T, Yonemoto K, Tanizaki Y, Kubo M, Hata J, Matsumura K, Iida M, Kiyohara Y: QT interval prolongation and the risks of stroke and coronary heart disease in a general Japanese population: the Hisayama study. Hypertens Res 33: 916-921, 2010
- 13) Matsushita T, Umeno J, Hirakawa Y, Yonemoto K, Ashikawa K, Amitani H, Ninomiya T, Hata J,

Doi Y, Kitazono T, Iida M, Nakamura Y, Kiyohara Y, Kubo M: Association study of the polymorphisms on chromosome 12p13 with atherothrombotic stroke in the Japanese population. J Hum Genet 55:473-476, 2010

- 14) Nagata M, Ninomiya T, Doi Y, Yonemoto K, Kubo M, Hata J, Tsuruya K, Iida M, Kiyohara Y: Trends in the prevalence of chronic kidney disease and its risk factors in a general Japanese population: The Hisayama Study. Nephrol Dial Transplant 25: 2557-2564, 2010
- 15) 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 210: 249-255, 2010
- 16) Matsushita T, Ashikawa K, Yonemoto K, Hirakawa Y, Hata J, Amitani H, Doi Y, Ninomiya T, Kitazono T, Ibayashi S, Iida M, Nakamura Y, Kiyohara Y, Kubo M: Functional SNP of ARHGEF10 confers risk of atherothrombotic stroke. Hum Mol Genet 19: 1137-1146, 2010
- 17) Doi Y, Ninomiya T, Hata J, Fukuhara M, Yonemoto K, 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 41: 203-209, 2010
- 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 51: 21-30, 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
熊谷秋三	研究の総括	筑波大学大学院体育学研究科・1979年・医学博士、運動生理学	九州大学・運動疫学	教授
上園慶子	職域における介入研究	九州大学医学部・1975年・医学博士、内科学	九州大学・高血圧学	教授
眞崎義憲	非対面生活習慣プログラムの効果評価	防衛医科大学校医学研究科・2004年・医学博士・内科学	九州大学・健康科学	准教授
長野真弓	運動介入指導	九州大学大学院人間環境学府・2005年・博士(人間環境学)、運動疫学	京都文教大学・運動疫学	准教授
山津幸司	非対面生活習慣プログラムの開発	九州大学大学院人間環境学府・2006年・博士(人間環境学)、健康心理学	佐賀大学・運動心理学	講師
内藤義彦	身体活動量の評価	大阪大学医学部医学科・1980年・医学博士、公衆衛生	武庫川女子大学・疫学	教授
清原 裕	死亡診断	学、予防医学、運動疫学 ソビエト連邦ロストフ国立医科大学・1976年・医学博士、内科学・疫学内科学	九州大学・臨床疫学	教授

平成 23 年 2 月 7 日(月)

(11:08~11:47)

座長
戸山 芳昭 / 慶應義塾大学医学部整形外科 教授

研究課題名 個人特性に応じた効果的な行動変容を促す手法に関する研究
 課題番号 H21-糖尿病等一般-002
 研究代表者 東京大学大学院医学系研究科循環器内科 教授
 永井 良三

1. 本年度の研究成果

(1) 研究基盤の整備

16の医療保険者（13健保組合, 2共済組合, 1国保）から構成される研究フィールドを構築した。被保険者数で120万人、うち健診データの取得数では60万人分である。本フィールドを用いて健康状況・生活習慣状況の経年推移を把握し、介入群の選定・抽出を行う。

(2) 行動変容モデルプログラムの実施

①初年度から開始した動機づけプログラム（冊子媒体）による意識変容効果を健康分布のセグメントごとに分析した。その結果、非肥満、肥満に関わらず健康意識の高まりが認められ、生活習慣の改善、特定保健指導への参加、医療機関への受診に関する意欲増進が示された（図1）。また、肥満の有無は関係なく、特定保健指導域以上の検査値である被保険者は、プログラム実施後に生活習慣改善の行動を開始している傾向が強かった（ $n=3,636$, $p<0.05$ ）。

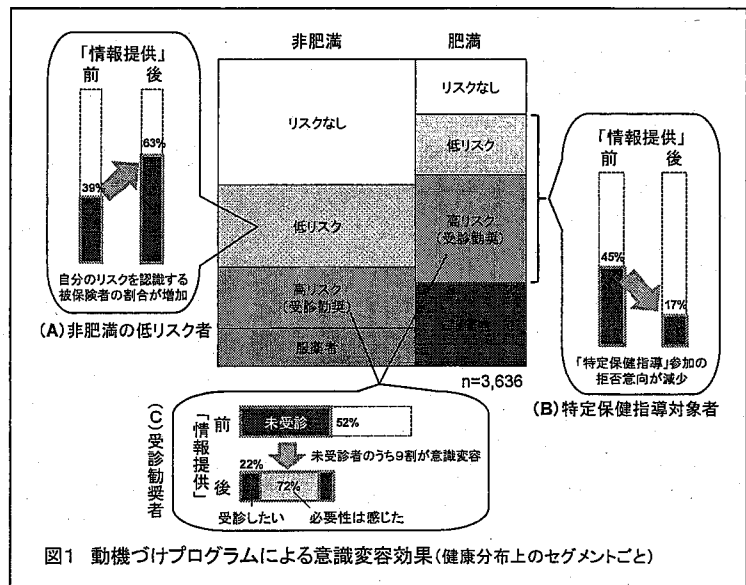


図1 動機づけプログラムによる意識変容効果(健康分布上のセグメントごと)

したがって、被保険者全体の7割を占めるこのセグメントに対して動機づけプログラムを適用することで、行動変容を効率的に促せる可能性がある。一方、心筋梗塞、脳梗塞、脳出血を発症した被保険者の一年前の健康状況を健康分布で見ると、服薬者からの発症は3分の1にすぎず、さらに発症リスクは非肥満でリスクがない群を1とすると、非肥満の低リスク者は2.5、肥満の低リスク者は2.0となっていた（図2）。このことから、高リスク者に限らず低リスク者を含めた被保険者全体に網をかけることの重要性がうかがえる。さらに、2009・2010年度の2か年の健診データを分析したところ、プログラム後に脂質の検査値が有意に改善しており（ $n=63,163$, $p<0.001$ ）、個々の特性に応じた動機づけプログラムがリスク改善につながる可能性が示唆された。なお、3年度に実施するPC上でプログラムに参加するIT媒体の参加を促すパイロット事業を行った。当初の15%のアクセス率はID・PWの通知、機関誌での広報、ウォーキングキャンペーンとの連携などにより47%まで上昇し、参加促進の可能性が示された（ $n=14,550$ ）。3年度はさらにメールマガジンの配信タイミングや内容により、IT媒体による参加・継続を促す手法を探る。②継続支援プログラムによる介入では、初回面接で作成した行動計画を達成すると体重減少につながっていること（ $n=215$, $p<0.01$ ）、達成状況が高いケースは具体的内容の行動計画であること（ $p<0.001$ ）から、行動計画の作成時にリスク改善につながる生活習慣を提示し誘導することや計画が達成できるように難易度を調整する重要性が

うかがえた。また、プログラム終了後に体重が5%以上減少していた場合にリスク改善が有意に高く、かつ一年後の健診でも9割以上がリバウンドしておらず、望ましい生活習慣を維持する癖がついていることが示唆された。なお、プログラム開始3か月後の体重変化率に対して、初回面接時の年齢、BMI、減量の経験、ストレスの有無、生活習慣改善の重要性の理解、行動変容ステージは相関がなく、開始1か月後の体重減少率との関係が示されており（ $n=199$ 、 $p<0.001$ ）、介入初期に資源配分を厚くすることや、初期に成功体験できるような小目標の設定が重要と考えられる。

③重症化防止プログラムは、2年度までは実行可能性を検討するためにプレスタディを実施し、本スキームの課題を把握した。今後は得られた課題を踏まえ、本格研究を実施することで高リスク者の行動変容を促す現実的な重症化防止スキームの構築を目指す。

（3）評価及び課題解決の方向性の検討

本研究ではリスクが大きいほど健康状況や生活習慣への問題意識が高い傾向が認められたものの、意識レベルやストレス状況によるリスク改善効果の差は示されなかった。したがって、特性化にあたっては介入する内容に影響を与える冠動脈疾患リスクの大きさを軸とし、さらに発症につながる検査値の経年変化を考慮することに意義がある可能性がある。

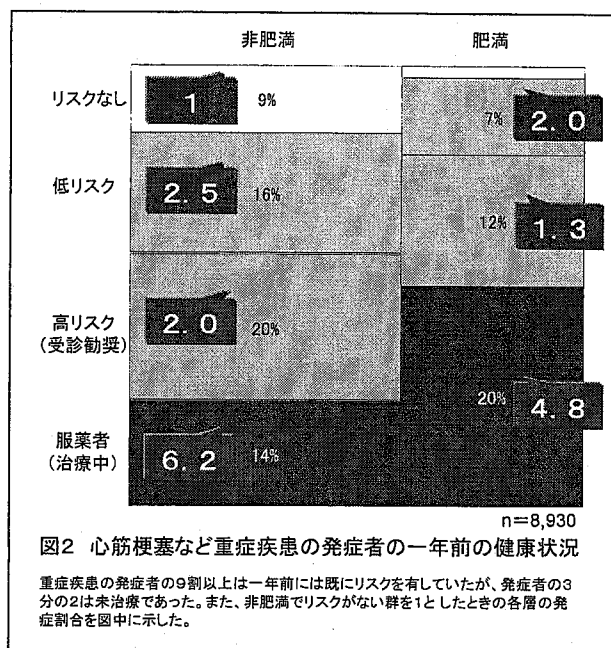
2. 前年度までの研究成果

（1）研究基盤の整備

介入および効果（行動変容及びリスク改善）の検証を円滑に行うために、介入プログラムの内容及び方法は標準化を図った。作成するプログラムは健診受診者を対象とし、①動機づけプログラム（受診者全員）、②継続支援プログラム（生活習慣病予備群）、③重症化防止プログラム（患者および潜在患者）の3種類とした。

（2）行動変容モデルプログラムの構築

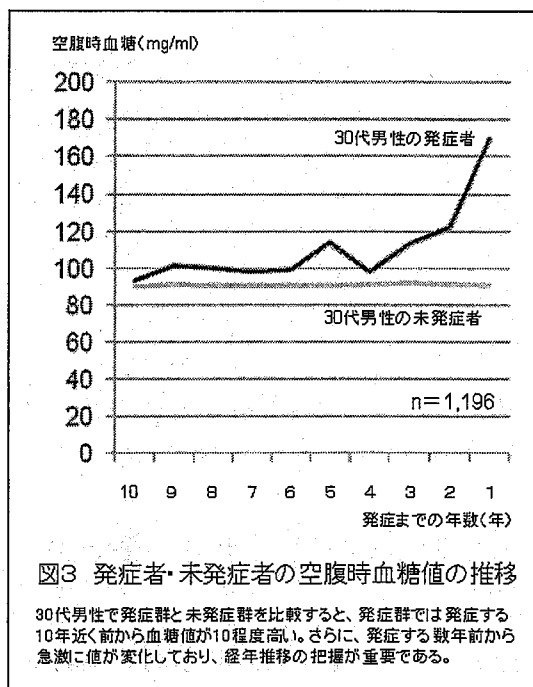
介入効果を高める行動変容手法を開発する目的で、個人特性を同定する手法を検討した。個人の特性に関する項目として、データ取得の簡便性、継続性などの観点からBMI、腹囲、血液検査値（脂質、血圧、血糖）、生活習慣（食事、運動、喫煙、ストレス）、意識を候補として挙げ、冠動脈疾患の予防に注目する視点からリスクが既知であるBMI、腹囲、血液検査値、喫煙、服薬状況に基づき特性化を行った。食事、運動、ストレス、意識は介入後の効果分析に採用し、行動変容やリスク改善への影響を検証する。また、本研究は患者への個別介入だけでなく、生活習慣病の予防を目的とした保健事業に活用することを想定し、「健康分布」という層別を示す形で可視化することとした。なお、3年度は動脈硬化の視点から内臓脂肪を項目に加えることを予定しているが、プレスタディの結果から、BMI、腹囲のどちらでも肥満群に入らなかった被保険者のうち10%程度は内臓脂肪面積が 100cm^2 を



超えていること、50代の女性では50~74cm²の段階でも冠動脈疾患のリスクを有する被保険者が70%を超えることがわかった (n=198)。また、上記以外には、健康状況の推移、を特性化指標として検討した。その結果、疾病を発症した群では、経年での検査値の変移が大きく (図3)、経年変化を加えることでリスク者を抽出する感度をあげる可能性が示唆された。

重症疾患の発症者のリスク (受診勧奨域を超える値) の保有状況を分析したところ、リスクが1個であった発症者は50%、2個までで80%を占めており、リスクの保有数が多くない被保険者が発症している状況が把握された。なお、保有リスクが1個で発症した場合、心筋梗塞、脳梗塞、脳出血とともに7割前後はLDL、リスクが2個の場合は収縮期血圧と拡張期血圧が最も多く、次に収縮期血圧とLDLの組み合わせであった。このような状況を鑑みて、「健康分布」におけるセグメント分けは、肥満・非肥満と冠動脈疾患のリスクの大きさの2つを軸にした。

次に、セグメントごとに行動変容を促す介入プログラムの内容及び方法を検討した。①動機づけプログラムは健診を受診した被保険者全員とした。全員に対して効率的な実施を可能とするよう冊子媒体とIT媒体を用いることとした。プログラム内容は健診結果の経年表示にはじまり、本人と同じリスクで倒れた著名人の事例、腹囲・血圧・脂質・血糖は同世代におけるランキングで本人の位置を示し、食生活、運動習慣を取り入れるヒント (体験談) を提案。運動習慣の有無によって薦める運動レベルを変え、既往歴から運動が適さない場合には別のコンテンツを用意。受診勧奨者や服薬者には、医療機関への受診、継続的な服薬の重要性を訴える。このように個々の健康状況に応じたストーリー性のある内容 (175パターン) とすることにより、健診結果を自分ごととして意識してもらうことを狙った。②継続支援プログラムは、生活習慣病予備群を対象としたが、その中でも効果が測定しやすく、既にプログラムを受け入れる土壌のあるメタボリック・シンドロームを対象とした。内容・方法は既に標準化され継続して検証しやすい観点から特定保健指導プログラムを採用した。③重症化防止プログラムの対象である受診勧奨や服薬者といった高リスク者は、セルフマネジメントは個々の努力だけでは難しく、外部からのサポートが必要であり、プログラムの内容だけで行動変容を促すことは容易ではないと考えた。そこで、糖尿病をモデル疾患とし、被保険者と医療保険者、主治医との連携による受診の継続および重症化防止を実現するプログラムの実施スキームを検討した。



3. 研究成果の意義及び今後の発展

特性化することにより個々の状況に合わせた内容の介入が可能になることで、意識・行動変容の効果が高まったと考えられる。また、特性化によりどこのセグメントが行動変容しやすいかが明示されたり、介入内容がある程度パターン化されることで、資源配分の効

率化が可能になる。たとえば、リスクを有したセグメントで、動機づけが実施された被保険者には専門職による介入（特定保健指導）を実施しなくても、IT媒体でのセルフモニタリングだけで体重減少効果が認められている。以上は静的データの蓄積・分析により可能であるが、介入後の改善効果の継続については未だ明らかではない。今後は介入による変移データを含む動的データを活用して、望ましい行動やリスク改善が持続し、重症化の防止につながる特性化手法の検討と介入内容及び方法の多様化が不可欠であると考えている。なお、特性化及び介入手法に関して踏み込んだ検討が必要な非肥満のリスク者（若年層・高齢層）に関しては3年度の研究に予定している。

4. 倫理面への配慮

プログラム参加にあたっては、趣旨・内容の周知および同意を得ることとした。また、効果分析にあたっては、個人名を削除し統計的に処理を行っている。

5. 発表論文（多数のため2010年度の主要分に限る）

- 1) Ishizaka, N.; Ishizaka, Y.; Toda, A.; Tani, M.; Koike, K.; Yamakado, M.; Nagai, R. Changes in waist circumference and body mass index in relation to changes in serum uric acid in Japanese individuals. J Rheumatol 2010; 37: 410-416.
- 2) Chizuko Maruyama, Mika Kimura, Hisashi Okumura, Kenji Hayashi, Takashi Arao: Effect of a worksite-based intervention program on metabolic parameters in middle-aged male white-collar workers; Preventive Medicine 51 (2010) 11-17
- 3) Sone H. Tanaka S. Ohashi Y. et al: Long-term lifestyle intervention lowers the incidence of stroke in Japanese patients with type 2 diabetes: Diabetologia 2010; 53: 419-428.
- 4) 満武巨裕, 古井祐司, 福田敬: 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; 厚生指標第57巻, No. 7: 8-13, 2010
- 5) 市川太祐, 古井祐司: 健診受診者のマッピングおよびその経年変化; 日本公衆衛生学雑誌 57(10): 268, 2010
- 6) 安田美穂: 減量効果を高める生活習慣の改善と行動計画の達成; 日本産業衛生学会雑誌 52: 578, 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
永井 良三	研究統括	東京大学医学部・昭和49年・医学博士・循環器内科	東京大学大学院医学系研究科、循環器内科学	教授
大橋 靖雄	フィールド設計、統計分析	東京大学大学院工学系研究科・昭和53年・工学博士・計数工学専攻	東京大学大学院医学系研究科、生物統計学	教授
丸山千壽子	行動変容プログラム構築・評価、教育への活用	日本女子大学・昭和51年・医学博士・栄養学	日本女子大学家政学部食物学科、栄養学	教授
大橋 健	行動変容プログラム構築・評価、重症化防止	東京大学医学部・平成4年・医学博士・糖尿病・代謝内科	国立がん研究センター中央病院総合内科、糖尿病代謝内科学、行動科学	科長
古井 祐司	研究フィールド整備、行動変容プログラム運用	東京大学医学部・平成5年・医学博士・社会医学	東京大学大学院医学系研究科、予防医学	客員研究員

研究課題名 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

研究代表者 独立行政法人国立国際医療研究センター病院糖尿病・代謝症候群診療部 第一糖尿病科医長 梶尾 裕

1. 本年度の研究成果

本年度(3年次)は、2年次に行動療法にもとづいて実際の保健指導に則して開発した支援ツールの初期モデルのプログラムや機能を改善、強化し、その後、実際の現場で運用して、その効果や効率性について検証を行っている。

プログラムや機能の改善、強化した点は、具体的には、2年次のアンケートの結果を取り入れ、かつ実施機関での指導の実態を踏まえて、より運営を支援でき、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を付加させた。

さらに「通常支援群」と「通常支援+ツール使用群」間での比較をするため、プログラムの評価すべき点およびその指標を検討し、評価の視点を1)保健指導業務の効率化、2)保健指導対象者の行動変容の状況、3)保健指導対象者への動機づけの強化、4)身体状況の改善度合い(効果的な保健指導)と定めた。1)については初回面談時間及び法廷報告書類の作成時間を、2)については行動変容ステージの変化を、3)については積極的支援完了率、2回目面談参加率、行動記録表における「○」の数を、4)については目標達成率、BMI改善率をそれぞれの指標とした。

プログラムの改善、強化が終了後、協力施設と研究協力協定を結び、8月より順次、ツールを使用した指導を開始している。現在、ツール使用者は35名で年愛に50名に達する予定である。これらの結果をまとめ、本ツールの効果や効率性について検討する予定である。

2. 前年度までの研究成果

初年次は「特定健診・保健指導」の開始の大幅なずれ込みのため先行する「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できた。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。

2 年次は、補助ツールを用いたプログラムの指導方法や内容について、前年度の成果に基づいて、とくに行動変容理論の応用、リスク評価、身体活動量の評価について追加的考察を加え、実際の保健指導に則して行動療法にもとづいた支援ツールの初期モデルを DVD の形で開発した。開発したツールを新宿区保健所、千葉県福祉ふれあいプラザ（柏市）で実施し、指導者及び対象者の評価をアンケートで集約し、その評価について分析を加え、生活習慣改善指導のための IT 支援ツールの評価方法の枠組みについて検討した。

支援プログラムは、支援行動変容理論にもとづき 1) 行動変容ステージの確認、2) リスク演算評価表示、3) 食生活、運動習慣、生活様式の問題点の明確化、4) 生活習慣病予防の行動目標の設定、5) 設定した行動の経過記録、6) 一定期間経過後の設定目標と行動結果の比較評価を骨子とし、リスク評価方法は NIPPON DATA80 を、運動評価は国際標準化身体活動表（IPAQ）を参考に作成した。このツールを試行した結果、受診者からはツールの有用性が評価されたが、指導者からは質問事項のより具体的な表記、問題点の明確化や目標設定での具体例のより多くの提示などより詳細な調査を希望する意見が多かった。また、生活習慣改善指導の評価について既報のレビューを行い、IT 支援ツールの評価の枠組みとしてアウトカム（脱落率、指導時間、行動変容ステージ、目標達成率、臨床・検査指標および食事・運動についてのアンケート）および研究デザイン（RCT または クラスタール CT）を考察した。

2 年次では、支援ツールの基本型を完成させ、効率的、効果的に保健指導を支援させるための具体的な改善点について有用な情報を得ることが出来た。実務的な部分に関しては IT 機能によって十分に航路塚しうると考えられたが、問題点の確認や指導内容については、要望点のすべてを取り入れることは難しく、効率化の観点からは内容ややり方を吟味することが好ましいと考えられた。本ツールの効率性や効果の検証のため、最終年度の臨床研究が重要であることがあらためて確認された。

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,橋詰直孝：生活習慣改善における特定保健用食品の保健指導支援効果：総合健診, 37(1): 219, 2010.
- 3) 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.
- 4) 岡崎研太郎【ポイントで学ぶ&テストで確認!糖尿病の療養指導】糖尿病の一次予防(解説/特集) 糖尿病ケア6巻5号 Page465-470(2009.05)
- 5) 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
奥田昌之	保健指導でのIT利用の臨床応 用についての研究	山口大学大学院・平6 医学博士	山口大学理工学研究科 環境医学、疫学	教授

MEMO

A series of horizontal dotted lines for writing.

研究課題名 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

課題番号 H20-循環器等(生習)一般-022

研究代表者 国立保健医療科学院研究情報センター センター長
緒方 裕光

1. 本年度の研究成果

生活習慣病対策のためのエビデンスを構築するためには、主に2つの課題がある。第1は、「健康日本21」を含めて健康増進活動の評価指標や評価方法を検討することである。第2は、評価に関する情報を蓄積することである。本研究では、「エビデンスとしての情報の流れ」を軸として上記の2つの課題について調査およびデータ収集を行った。まず、1)「エビデンスの蓄積」に関しては、前年度に引き続き、保健行動の変容に影響を与える要因、メタボリックシンドロームと診断された患者に対する教育入院の効果、遠隔保健指導の効果などを調べた。さらに、本年度では新たに女性のがん検診の受診状況とそれに影響を与える要因を調査した。これらの調査については現在データを解析中であるが、精神的健康度と喫煙との関係やメタボリックシンドロームと診断された患者に対する教育入院の効果などが示された。とくに教育入院に関しては、BMI、ウエスト周囲径など多くの指標に関して有意な低下がみられ効果のあることが示された。また、2)「エビデンスの伝達」に関しては、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関して、公開時の平成20年度上半期と平成22年度上半期における各コンテンツのアクセス件数を検証した結果、特定保健指導やシステムの浸透によりアクセス件数が顕著に増加したことなどが示された。また、ホームページによる情報提供内容を常に望ましいレベルに維持するためには、定期的なアクセス数の調査や専門家による助言などが重要であることが分かった。さらに、3)「エビデンスの利用」に関しては、心不全患者の終末期の治療や地域の健康増進などについて、ガイドラインの利用に関連する実態調査を行った。心不全患者の終末期の治療に関しては、心不全患者に緩和ケアを導入することが難しい理由として終末期に関する治療ガイドラインなどの基準がないことなどが挙げられた。都道府県の健康増進評価においては地域住民にわかりやすい数値目標の設定などが重要であることが示唆された。

2. 前年度までの研究成果

1) エビデンスそのものを作り出すこと

分担研究「“エクササイズガイド2006“に基づいた身体活動介入」、「遠隔保健指導と対面保健指導の比較」、「3日間メタボリックシンドローム教育入院の長期治療効果」、「都道府県の健康増進評価における目標指標の活用実態」、「通信ウオーキングプログラムの開発および評価：行動変容を支えるヘルスコミュニケーションの適用」、「生活習慣病ハイリスク学習者が、自ら食事内容の確認と食事管理を行うことができる既存ツール活用の可能性」、「公的抑圧と喫煙行動」、「日本におけるパンデミックインフルエンザA(H1N1)2009アウトブレイク時の学校閉鎖の効果」、「Webアンケート作成システムの活用事例と情報ツール」では、複数の観点から評価のためのエビデンスの蓄積を行った。これらの結果、健康問題

に関する行動変容の要因のいくつかが明らかになった。さらに、健康増進活動評価の方法としては、何らかの介入研究によって効果を測る方法と地域単位でその地域全体の平均的な効果を測る方法があり、客観的な評価が施策へつながるためにはこの両面からのアプローチが必要であることが示された。

2) エビデンスを伝えること

分担研究「e-ヘルスネットにおける情報提供の状況と利用者のモニタリング・ニーズ調査のあり方に関する研究」、「米国 NIH パブリック・アクセス・ポリシーによる最良のエビデンス提供システムの構築」、「患者・市民の医療参加」では、健康情報の提供において情報ニーズを的確に把握することや国民・患者のヘルス・リテラシーの向上などが重要であることが示唆された。

3) エビデンスを利用すること

分担研究「循環器疾患の治療ガイドラインにおけるうつ病に関する提言」では、専門家向けへのガイドライン作成と一般住民への啓発活動など、両者に向けた情報提供の必要性が示唆された。また、分担研究「特定健康診査・特定保健指導制度データの蓄積とデータベースの利活用に関する研究」では、健康情報の有効活用のために必要なデータベース機能が示唆され、そのような機能の構築が試みた。

3. 研究成果の意義及び今後の発展

本研究で得られた結果に基づき、1)生活習慣病、2)保健行動・予防行動および3)健康情報（教育を含む）の3要因の関連性より明確にすることによって、国および地域においてエビデンスに基づく効果的な生活習慣病対策へと発展させることができる。また、様々な媒体を通じて発信される情報の利用者は、一般住民（または患者）、保健医療従事者（専門家など）、施策担当者であり、現状ではそれぞれで利用目的と情報ニーズが異なっている。したがって、エビデンスの蓄積と提供にあたっては、より体系的かつ効果的な方法を考えていきたい。それによって、情報利用者の利用目的とニーズに対応していくことができるものとする。

4. 倫理面への配慮

個人を対象とした調査を実施する場合には、研究代表者または分担研究者の各所属機関の倫理審査委員会に諮る。その他、自治体等団体への調査については、問い合わせや連絡目的以外の個人情報には求めない。また、連結不可能な匿名化された情報を扱う場合や個人情報が不要な調査の場合には、研究者が対象者の個人情報を取り扱うことはない。

5. 発表論文

- 1) 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.
- 2) 緒方裕光. 科学的根拠に基づく保健医療活動のための情報専門家の教育. 医学図書館 2010; 57(1):32-35.
- 3) Shimotohno W, Kawamura F, Natori Y, Nanamiya H, Magae J, Ogata H, Endo T, Suzuki T, Yamaki H. Inhibition of Septation in *Bacillus subtilis* by a Peptide Antibiotic, Edeine B₁. Biol. Pharm. Bull. 2010;33(4):568-71.

- 4) Ogata H. A Review of some epidemiological studies on cancer risk from low dose radiation or other carcinogenic agent. Radiation Protection and Dosimetry 2010. (in press)
- 5) Okuda N, Miura K, Yoshita K, Matsumura Y, Okayama A, Nakamura Y, Okamura T, Saitoh S, Sakata K, Ojima T, Turin TC, Ueshima H; NIPPON DATA80/90 Research Group. Integration of data from NIPPON DATA80/90 and National Nutrition Survey in Japan: for cohort studies of representative Japanese on nutrition. J Epidemiol .2010. 20: Suppl 3: S506-S514.
- 6) Yoshita K, Arai Y, Nozue M, Komatsu K, Ohnishi H, Saitoh S, Miura K; NIPPON DATA80/90 Research Group. Total energy intake and intake of three major nutrients by body mass index in Japan: NIPPON DATA80 and NIPPON DATA90. J Epidemiol. 2010. 20 Suppl 3: S515-S523.
- 7) 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。
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) 松岡志帆，奥村泰之，市倉加奈子，小林未果，鈴木伸一，伊藤弘人，野田崇，横山広行，鎌倉史郎，野々木宏：心不全患者の終末期に対する心臓専門医と看護師の認識：ICD認定施設の全国調査。日本心臓病学会誌。印刷中。
- 11) 奥村泰之，桑原和江，伊藤弘人：身体疾患に伴ううつ病：NICE ガイドライン。Depression Frontier 8 (1)：82-88，2010。
- 12) 伊藤弘人：身体疾患とうつ病：これからの取り組み。精神科治療学 24 (12)：1529-1533，2009。
- 13) 伊藤弘人：身体疾患に伴ううつ病。医療の広場 49 (10)：4-8，2009。

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
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，疫学・生物統計学	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口腔保健情報室、予防歯科学	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、疫学	主任研究官
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)	公立大学法人 大阪市立大学大学院, 公衆栄養学	教授
竹中 晃二	行動変容	ボストン大学大学院博士課程・平成 2 年・Ed.D 応用健康科学、健康心理学	早稲田大学人間科学学術院応用健康科学	教授
奥 真也	システム・データ分析)	東京大学医学部・昭和 63 年卒・医学博士・医療情報学	会津大学先端情報科学研究センター, 医療情報学	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, 内科学	副院長・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, 統計学・医療経済学	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、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, 疫学	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研究情報センター情報デザイン室, 公衆衛生学・内科学	室長
大庭 志野	保健行動・知識に関する情報	岐阜大学大学院・平成 20 年修了・医学博士・疫学	国立保健医療科学院研究情報センター健康危機情報室, 疫学	室長

MEMO

A series of horizontal dotted lines for writing.

平成 23 年 2 月 7 日(月)

(12:50~13:29)

座長
山田 明 / 杏林大学医学部 教授

研究課題名 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19年国民健康栄養調査において身体計測および生活習慣調査に参加した3,936人を対象に睡眠とメタボリックシンドロームおよびその構成疾患との関連性を検討した。その結果、不眠症とメタボリックシンドローム、血圧高値との間の有意な関連を認めた。また、いびきを毎日かくことは、メタボリックシンドローム、内臓脂肪蓄積、血清脂質異常と有意な関連を示した。さらに、睡眠中に呼吸が止まることと内臓脂肪蓄積との間に有意な関連が認められた。

②平成19年国民健康栄養調査において生活習慣調査に参加した7,819人を対象にストレス、睡眠休養不足、不眠症、ストレス対処法および余暇の過ごし方の相互の関連性を検討した。ストレスの程度が大きくなるほど、睡眠による休養が不足する傾向にあった。ストレスへの対処法として趣味を楽しんだりリラックスする時間をとることは、睡眠による休養不足や不眠症との間に負の関連が認められた。また、余暇に友人・知人と過ごすことが多いことは、ストレスと負に関連することが明らかとなった。

③研究分担者らがA県I町で行っている地域健康づくり運動において睡眠と他の生活習慣との関連性を検討した。成人940名を対象に解析したところ、運動習慣が睡眠に良い影響を及ぼしている可能性を示唆する所見が得られた。

④某大学病院精神神経科にてICD-10の非器質性不眠症の診断を受けた52名を対象に初診時および睡眠薬治療1ヶ月後および3ヶ月後のPSQI、ESSとともにSDS、気分状態(POMS)およびQOL26を比較検討した。その結果、不眠を改善することによって、昼間の眠気、QOLおよび気分状態が改善される可能性が示唆された。

⑤某大学病院ならびに関連施設にて睡眠時無呼吸症候群と確定診断された約700例を対象に、無呼吸低呼吸指数(AHI)、覚醒指数、平均SpO₂、最低SpO₂と喫煙、および高血圧との関連について検討している。現在統計解析中である。

⑥全国より層化無作為抽出された2,206人から面接聞き取り調査法によって主観的疲労感(易疲労感および残疲労感)についての情報を集めて分析した。易疲労感を感じている人は17.2%で、熟眠感の喪失、日中のQOLの低下、気分の落ち込み、ストレスと関連した。残疲労感を感じている人は13.6%であり、熟眠感の喪失、日中のQOLの低下、ストレス、勤務時間、短時間睡眠と関連した。

⑦研究成果をホームページにて公開し、情報の発信を行っている。

2. 前年度までの研究成果

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ことが示唆された。

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。さらに、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。

③A県I町で横断調査を行い成人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。また、同町において2年間の縦断調査を行い、対象者497人の分析から、入眠障害が高血糖の新規発症のリスクを高めることが示された。

④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。また、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、早朝覚醒の順であることが示された。

⑤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。

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の合理性を検証する必要がある。特に休養指針については、発表されてから15年以上の経過しているため、現在の社会状況に即したものと改訂する必要がある。本研究課題で得られた知見は、休養指針の改訂をはじめ、今後の健康

づくり運動の方向性に一定の示唆を与えるものである。

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2010年以降を掲載した。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) ○ Itani O, Kaneita Y, Murata A, Yokoyama E, Ohida T. Association of onset of obesity with sleep duration and shift work among Japanese adults. *Sleep Medicine* (in press)
- 2) ○ Furihata R, Uchiyama M, Takahashi S, Konno C, Suzuki M, Osaki K, Kaneita Y, Ohida T. Self-help behaviors for sleep and depression: A Japanese nationwide general population survey. *Journal of Affective Disorders* (in press)
- 3) Suzuki H, Kaneita Y, Osaki Y, Minowa M, Kanda H, Suzuki K, Wada K, Hayashi K, Tanihata T, Ohida T. Clarification of the factor structure of the 12-item General Health Questionnaire among Japanese adolescents and associated sleep status. *Psychiatry Research* (in press)
- 4) Munezawa T, Kaneita Y, Osaki Y, Kanda H, Ohtsu T, Suzuki H, Minowa M, Suzuki K, Higuchi S, Mori J, Ohida T. Nightmare and Sleep Paralysis among Japanese Adolescents: A Nationwide Representative Survey. *Sleep Medicine* (in press)
- 5) ○ Kaji T, Mishima K, Kitamura S, Enomoto M, Nagase Y, Li L, Kaneita Y, Ohida T, Nishikawa T, Uchiyama M. Relationship between late-life depression and life stressors: Large-scale cross-sectional study of a representative sample of the Japanese general population. *Psychiatry Clin Neurosci* 64:426-434, 2010.
- 6) Kaneita Y, Munezawa T, Suzuki H, Ohtsu T, Osaki Y, Kanda H, Minowa M, Suzuki K, Tamaki T, Mori J, Yamamoto R, Ohida T. Excessive daytime sleepiness and sleep behavior among Japanese adolescents: A nationwide representative survey. *Sleep and Biological Rhythms* 8:282-294, 2010.
- 7) ○ Yokoyama E, Kaneita Y, Saito Y, Uchiyama M, Matsuzaki Y, Tamaki T, Munezawa T, Ohida T. Association between Depression and Insomnia Subtypes: A Longitudinal Study on the Elderly in Japan. *Sleep* 33:1693-1702, 2010.
- 8) ○ Nakajima H, Kaneita Y, Yokoyama E, Tamaki T, Munezawa T, Matsuzaka M, Danjo K, Takahashi I, Umeda T, Nakaji S, Ohida T. Insomnia symptoms associated with hyperglycemia. *Sleep and Biological Rhythms* 8:203-211, 2010.

- 9) ○ Akahoshi T, Uematsu A, Akashiba T, Nagaoka K, Kiyofuji K, Kawahara S, Hattori T, Kaneita Y, Yoshizawa T, Takahashi N, Uchiyama M, Hashimoto S. Obstructive sleep apnoea is associated with risk factors comprising the metabolic syndrome. *Respirology* 15:1122-1126, 2010.
- 10) ○ 兼板佳孝, 大井田隆: 睡眠障害の疫学. 日大医学雑誌. 69:6-10, 2010.
- 11) ○ 宗澤岳史, 兼板佳孝, 大井田隆: 睡眠社会学の必要性と今後の課題. 睡眠医療 4:251-256, 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
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

研究課題名 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
研究代表者 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

約58万人の特定健診受診者コホート群でCKDを組み込んだ観察研究を実施し、(1)生活習慣病、CKDおよび心血管病の発症進展に関わる要因解析、(2)CKDを健診項目に加える医療経済効果、(3)CKDにおける特定保健指導効果などについて、研究協力者からの提案を受けた18テーマでの解析が進展した。一部のコホートでは健診データの経年的突合作業が完了し、特定健診検査項目（必須、非必須）ならびに特定健診問診項目（生活習慣・既往歴等、全22項目）の経年的変化量を変数とした縦断的観察による、新規の生活習慣病（肥満、高血圧、糖尿病、脂質異常症等）発症に関連する要因解析を開始した。

横断的観察では、ロジスティック回帰分析により特定健診必須項目による尿蛋白陽性、腎機能低下の危険群の把握は可能であることが示されたが、推定GFRと主な特定健診必須項目との相関は弱く、CKDの早期発見には尿蛋白に加え、血清クレアチニン値の測定が必須であると考えられた。また、蛋白尿陽性者では陰性者に比し、CKDではステージの進行とともにメタボリック症候群該当率は増加するが、尿蛋白陽性者、CKDのいずれも50%以上はメタボリック症候群またはその予備軍に非該当であった。尿蛋白の有無ならびにCKDステージと保健指導レベルは相関せず、CKDステージ3以上かつ尿蛋白陽性の高危険群で、現行の保健指導の支援対象となる割合はむしろ低下することが明らかになった。

要因解析については、血清クレアチニン値を自主的に測定した特定健診コホート（58万人中33万人）における腎機能、尿蛋白の層別化による心血管イベント既往、危険因子の頻度の横断的解析から、蛋白尿と腎機能低下が各々独立した心血管イベントの危険因子であることと、CKD（蛋白尿および腎機能低下）の進展とともに、危険因子である高中性脂肪血症が増加するものの、高LDLコレステロール血症は減少することが示され、CKDがメタボリック症候群に視点を置いた現行の特定健診システムの盲点となり得る危険性が証明された。その他、一般住民のCKDにおける高血圧治療率、治療例における降圧目標達成率の実態、問診項目のうち現在受診勧奨・保健指導に活用されていない腎疾患既往歴のCKD早期発見における有用性、20歳時からの体重増加と尿蛋白の関連などが明らかにされた。

医療経済解析については、マルコフモデルを用いた解析により、CKDの早期発見早期治療の費用効果分析を行い、40歳以上の成人に対して試験紙法（1回）による尿検査を追加する場合、腎不全への進行抑制効果を14%/年以上減らすことができれば、増分費用効果比（円/救命年）が透析の年間医療費（約500万円）を下回ると試算された。さらに同モデルで特定健診における蛋白尿、腎機能評価追加の医療経済的得失について解析し、尿蛋白検査の費用効果比が優れることが示された。

以上より、生活習慣病に伴う心血管病の一次予防の戦略として、血清クレアチニン値測定の必須化と尿蛋白陽性例に対する受診勧奨の明確化、CKD例に対する保健指導要綱の策定等、CKDを対象とした特定健診・保健指導プログラムの追加が必要であることが確認さ

れた。

2. 前年度までの研究成果

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を全国公募し、経年変化の観察が可能な全国規模のデータベースを確立した。その結果、全国15都道府県69自治体（国保）3保険団体（協会健保）との個別的交渉により健診データ（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58万人規模の連結可能匿名化された特定健診データベースを構築し、解析を開始した。その結果、特定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は、高血糖8.6%、高血圧31.4%、脂質異常3.9%、肝機能異常6.4%であったのに対し、一部の血清クレアチニン値（非必須項目）測定コホートにおけるCKD有病率は11.6%、尿蛋白（試験紙法1+以上）の陽性率は4.9%（男7.3%、女3.3%）であり、心血管病の高危険群としてのCKDの位置付けの重要性が示唆された。

CKDの発症進展の要因解析としては、地域別（沖縄県、茨城県）、保険別（国保、協会健保）に健診データベースを解析し、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ことを指摘し、一部論文化した（Iseki K et al. *Clin Exp Nephrol* 13: 49-55, 2009）。

医療経済的解析では、健診システムの費用効果分析のため、マルコフモデルによる経済解析に必要な健診受診者コホートの状態間遷移確率（TP）の算出のために、茨城県における住民基本健康診査データならびに、同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基に、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の場合をモデルとして試算した。

3. 研究成果の意義及び今後の発展

本研究の成果は、地域的偏りをほぼ排した我が国有数の大規模な特定健診受診者コホートのデータベースを構築し、CKDを対象とした特定健診・保健指導プログラムの追加の必要性和経済的合理性を示唆する成績が得られたことである。将来的に長期間にわたる詳細な前向き観察研究の基盤が確立した点でも意義が大きいと考える。

今後、上記データベースを活用して、コホート群の拡大、観察期間の延長、自治体保健師の協力・レセプト情報の収集によるアウトカム解析などが可能となれば、厚生行政の本来の目的であるハードアウトカムの予防を目指した、生活習慣病とCKD対策を一体化した総合的厚生行政の策定のための基礎データを提供することに発展し、厚生行政への貢献が可能となる。また、受診者の危険度に応じたテーラーメイド型の効率的な健診・保健指導プログラムの提案により、健診行政、医療経済への貢献も期待できる。

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

- 1) Tanaka K, Tani Y, Asai J, Nemoto F, Kusano Y, Suzuki H, Hayashi Y, Asahi K, Katoh T, Miyata T, Watanabe T: Skin autofluorescence is associated with renal function and cardiovascular diseases in pre-dialysis chronic kidney disease patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2010 Jun 29. [Epub ahead of print]
- 2) Tanaka K, Katoh T, Asai J, Nemoto F, Suzuki H, Asahi K, Sato K, Sakaue M, Miyata T, Watanabe T: Relationship of skin autofluorescence to cardiovascular disease in Japanese hemodialysis patients. *Ther Apher Dial*. 14:334-40, 2010.
- 3) Yokokawa H, Watanabe T, et al.: Characteristics of antihypertensive medication and change of prescription over one year of follow-up in Japan. *Am J Hypertens*. 23: 1299-1305, 2010
- 4) Yatabe M, Yatabe J, Yoneda M, Watanabe T, Otsuki M, Felder RA, Jose PA, Sanada H: Salt sensitivity is associated with insulin resistance, sympathetic overactivity, and decreased suppression of circulating rennin activity in lean essential hypertensive patients. *Am J Clin Nutri*. 92: 77-82, 2010
- 5) Yokokawa H, Goto A, Sanada H, Watanabe T, Yasumura S: Longitudinal community-based assessment of blood pressure control among Japanese hypertensive patients: Fukushima Research of Hypertension (FRESH)" *J Clin Hypertens*. 12:166-73, 2010
- 6) Imai E, Matsuo S, Makino H, Watanabe T, Akizawa T, Nitta K, Iimuro S, Ohashi Y, Hishida A, for The CKD-JAC Study Group: Chronic Kidney Disease Japan Cohort (CKD-JAC) study: Baseline characteristics and factors associated with causative diseases and renal function. *Clin Exp Nephrol*. 2010 (in press)
- 7) Imai E, Yamamoto R, Suzuki H, Watanabe T: Incidence of symptomatic stroke and cancer in chronic kidney disease patients treated with epoetins. *Clin Exp Nephrol*. 14(5): 445-452, 2010
- 8) Horio M, Yasuda Y, Takahara S, Imai E, Watanabe T, Matsuo S: Comparison of a simple and a standard method for inulin renal clearance. *Clin Exp Nephrol*. 14(5): 427-430, 2010
- 9) Horio M, Imai E, Yasuda Y, Watanabe T, Matsuo S: Modification of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) Equation for Japanese: Accuracy and Use for Population Estimates. *Am J Kidney Dis* 56:32-38. 2010

- 10) Yatabe J, Sanada H, Yatabe MS, Hashimoto S, Yoneda M, Felder RA, Jose PA, Watanabe T: Angiotensin II type 1 receptor blocker attenuates the activation of ERK and NADPH oxidase by mechanical strain in mesangial cells in the absence of angiotensin II. *Am J Physiol-Renal Physiol*. 296: F1052-1060, 2009
- 11) 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, Natsuo S: Prevalence of chronic kidney disease (CKD) in Japanese general population. *Clin Exp Nephrol*; 13: 621-630, 2009
- 12) Miura N, Imai H, Hayashi S, Endou 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 factor for resistance to TSP therapy. *Clin Exp Nephrol*; 13 :460-466, 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
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

研究課題名 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

研究代表者 独立行政法人国立循環器病研究センター高血圧・腎臓科 部長
河野 雄平

1. 本年度の研究成果

(1) 降圧治療

本研究は、降圧薬の効果を各個人の臨床情報および遺伝子情報より推定し、個人の特性に応じたテーラーメイド治療の確立に資することを目的としている。先行研究の GEANE 研究で得られた 50 万 SNP 遺伝子型情報と、使用頻度の高い 3 種類の降圧薬（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）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。昨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。降圧効果に関して統計的有意水準を示す SNP が各薬剤について複数個存在し、これらの SNPs は年齢、性別、BMI といった交絡因子を補正した解析にても遺伝子型間で有意な降圧度の差を認めた。これらの薬剤感受性 SNP の再現性を確認するために、投薬法などは異なるが同じ affymetrix の 50 万 SNP DNA チップを用いて薬剤の降圧効果関連遺伝子を検討した HOMED-BP-GENE 研究のデータを共同研究とすることで入手し、初期に ARB, CCB による単剤治療が行われた対象者でのデータを用い再現性の確認作業を進めている。

また本年度、あらためて GEANE 研究で得られた 3 剤による降圧効果のデータを用いて観察期と投薬後の血圧の比較を行うと、収縮期血圧では、CCB の傾きは 0.70、TD と ARB では 1.1 と推定された。これは、CCB では観察期血圧が高いほど降圧量が大きくなるが、TD と ARB ではほぼ一定であることを示している。つまり CCB は投薬前血圧が高いほど効果が大きく、ARB と TD では観察期の血圧値に関わらず同程度に血圧を下げる傾向にあることを示唆している。これらの結果から、3 種類の降圧薬の降圧量の平均値はほぼ同等ではあるが、観察期血圧の依存性には差があることが明らかになった。このような降圧薬による降圧効果の性質は、クロスオーバー試験ならでの知見であり、また、降圧効果と SNP との関連性の解析には、観察期および投薬前血圧を考慮して行う必要があることが明らかになった。

(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。3 年目となる本年度は、症例登録及びデータ収集を完了するべく、研究参加者の脱落を最小限に留めるための活動とデータマネジメント活動を中心に行った。

症例登録は、2010 年 2 月 5 日に、全 328 例の登録をもって完了した。当初目標症例数を 18% 下回ったが、解析のための症例数としては十分であろうと考えている。

データ収集に関しては、インターネット経由による EDC (electronic data capture : 電子データ収集システム) を導入したことで、多施設からのデータ登録が比較的スムーズに行えた。現在は、全症例の全経過のデータが入力されたことを確認した後、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てデータクリーニング活動を行っていき、全てのデータの整合性が確認された後、データ固定を行い、結果の解析を開始する予定である。

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のデータを用い種々の降圧効果判定を行い降圧薬感受性 SNP の決定を行った。昨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 が交絡因子補正後も 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 SNPs 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。

(2) 抗凝固療法

前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、参加全施設で症例登録が行われた。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、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。

3. 研究成果の意義及び今後の発展

(1) 降圧治療

降圧薬の効果を各個人の臨床情報および遺伝子情報より推定することは、個人の特性に応じたテーラーメイド治療の確立への重要な知見となり、意義が大きいと考えられる。GEANE 研究と現在も進行中の解析で薬剤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 を用いて最適な降圧薬を選択することができる可能性がある。これらの SNP を調べることは、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る。また、種々の臨床情報も薬剤の効果の要因となり、それらを解明し遺伝子情報を合わせれば、薬剤選択の精度はさらに高まると考えられる。これらにより、個々の患者に合った有効性の高い治療薬が選択できるであろう。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、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 2010 年の 1 部のみ記載)

- 1) Matsumoto S, Kamide K, Banno F, Inoue N, Mochizuki N, Kawano Y, Miyata T: Impact of *RGS2* deficiency on therapeutic effect of telmisartan in angiotensin II-induced aortic aneurysm. *Hypertens Res* 33: 1244-1249, 2010.
- 2) Oguro R, Kamide K, Kokubo Y, Shimaoka I, Congrains A, Horio T, Hanada H, Ohishi M, Katsuya T, Okamura T, Miyata T, Kawano Y, Rakugi H: Association of carotid atherosclerosis with genetic polymorphisms of the klotho gene in patients with hypertension. *Geriatr Gerontol Int* 10: 311-318, 2010.
- 3) 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* 24: 320-326, 2010.
- 4) Mitsuguro M, Sakata T, Okamoto A, Kameda S, Kokubo Y, Tsutsumi Y, Sano M, Miyata T: Usefulness of antithrombin deficiency phenotypes for risk assessment of venous thromboembolism: type I deficiency as a strong risk factor for venous thromboembolism. *Int J Hematol* 92: 468-473, 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
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	国立循環器病研究センター高血圧・腎臓科 高血圧・腎臓病学・循環器内科学 (国立循環器病研究センター)	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	国立循環器病研究センター脳神経内科 脳血管内科学 (国立循環器病研究センター)	部長
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	国立循環器病研究センター研究所分子病態部 血栓止血学、分子生物学 (国立循環器病研究センター)	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	小	国立循環器病研究センター輸血管理室 輸血学、血栓止血学 (国立循環器病研究センター)	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	循	国立循環器病研究センター不整脈科 不整脈、循環器病 (国立循環器病研究センター)	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	神	国立循環器病研究センター研究開発基盤センター・脳血管内科 (国立循環器病研究センター)	部長
レジャバ・アレキサン	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		国立循環器病研究センター脳血管内科 (国立循環器病研究センター)	医長
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、凝固線溶、心房細動	脳	国立病院機構九州医療センター脳血管センター・臨床研究部 (国立病院機構九州医療センター)	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		国立病院機構大阪医療センター (国立病院機構大阪医療センター)	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		国立循環器病研究センター研究開発基盤センター 遺伝子解析、ジーンチップ (国立循環器病研究センター)	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		国立循環器病研究センター研究開発基盤センター 医療統計学 (国立循環器病研究センター)	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	老	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	高	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	高	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	老	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	老	愛媛大学 プロテオ医学研究センター (愛媛大学)	教授

MEMO

Horizontal dotted lines for writing.

平成 23 年 2 月 7 日(月)

(13:34~14:13)

座長
中村 丁次 / 神奈川県立保健福祉大学 保健福祉学部長

研究課題名 エネルギー必要量推定法に関する基盤的研究
課題番号 H21-循環器等(生習)-一般-007
研究代表者 独立行政法人国立健康・栄養研究所健康増進プログラム
エネルギー代謝プロジェクトリーダー
田中 茂穂

1. 本年度の研究成果

1) 簡便法を用いた成人における身体活動レベルの推定法

「日本人の食事摂取基準(2010年版)」においては、3段階の身体活動レベル(PAL)それぞれについて、睡眠・低強度・中強度・高強度それぞれの活動時間の目安が示されている。これが「日本人の食事摂取基準(2010年版)」に示されている、PALの唯一の推定法であるが、その根拠は明示されていない。そこで、成人89名を対象に二重標識水(DLW)法および生活活動記録を用いてPALを評価した。その結果、活動記録から得られた中強度活動時間から、DLW法から得られたPALをある程度推定できた。その他の活動強度時間については、DLW法から得られたPALと有意な相関がみられなかった。このことは、食事摂取基準におけるPALと、中強度以上の活動を扱っているエクササイズガイドのエクササイズ(メッツ・時)／週の評価をあわせてできる可能性を示唆するものでもある。

その他に、今年度は、成人において事務職で運動習慣のない者のデータを加え、職種・運動習慣別のPALの検討を行っている。また、中学生についても、地域性や通学、部活等のバラツキが出るように対象を選定し、成人と同様な測定を実施している。

2) 身体活動レベルと肥満との関連

成人男性86名、女性106名について、DLW法で評価したPALと肥満との関係を検討した。その結果、女性ではPALがBMIにより判定した肥満の有無、体脂肪量35%以上のどちらとも関連し、さらに加速度計で測定した高強度の身体活動時間も体脂肪量と関連したが、男性では体脂肪量25%以上のみと関係した。

3) 肥満者および中年男性における基礎代謝量

健栄研の式を用いると肥満者ややせを含む様々な体格・体型において、基礎代謝量をほとんど系統誤差なく推定できること、および、中年の肥満男女においても推定誤差が小さいことを明らかにした。また、これまでデータの少なかった30~50歳代男性の基礎代謝量の測定を新たに行っている。

4) 運動基準・指針における身体活動量の評価法

成人男女66名において、DLW法から得られたPALとの加速度計から求めた週当たりのエクササイズとの関係は、加速度計によって異なるが、3次元加速度計では有意な相関が得られた。また、より大人数の集団において、男性より女性、若年者より高齢者で、歩行以外の活動のエクササイズへの寄与が大きいこと、職種によっても関係が異なることが明らかとなった。

加速度計・歩数計による身体活動の評価法については、1日の装着時間の推定法の検討を行っており、この結果は、加速度計等を用いたPALやエクササイズの推定法の標準化にもつながる。

2. 前年度までの研究成果

1) 様々な対象について、DLW法および基礎代謝量の実測値に基づくPALの測定および推定法の検討を進めた (Ishikawa-Takata et al., J Epidemiol, in press)。特に、主婦とデスクワークについて、標準値以上のPALが得られることが多く、性・年齢の他、運動習慣その他の生活内容の影響を評価できるようなデータの蓄積の必要性が示唆された。

2) DLW法や加速度計を用いた検討により、過剰な脂肪を有する日本人中高年女性は、1日の身体活動が少ない可能性が示唆された。

3) 肥満者における基礎代謝量推定式の妥当性を検討したところ、基礎代謝基準値では、肥満者においてかなり過大評価する傾向がみられた。それに対し、特に男性では、国立健康・栄養研究所の式を用いた場合の誤差が小さく、系統誤差もほとんど見られなかった。

3) 加速度計調査に協力する者には身体活動度の高い者が多く含まれている可能性があり、これが選択バイアスの原因となっている可能性がある。回収率の高い調査にする工夫が必要であるとともに、調査結果の解釈では選択バイアスが発生している可能性を考慮する必要があるものと考えられた (Inoue et al., J Epidemiol, 2010)。

4) PALの平均値がやや高い中学生の集団において、PALが特に高値を示す者は、運動部への参加、買い物や映画を見に行く、友達と遊ぶ、習い事へ行く等で外出する傾向があったが、今後、PALがより低いレベルでの判定法を検討する必要がある。

5) 合成加速度から小学生のMETsを推定する際に、成人で得られた推定式 (Oshima et al., Gait Posture, 2010; Ohkawara et al., Br J Nutr, in press) を用いると過大評価されることが明らかとなった。したがって、子どものMETsを評価する際には、子ども独自に作成した推定式を用いる必要がある。

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」は、日本の栄養行政はもちろん、栄養学に関連する様々な分野においても基準となるものである。その2005年版において、エネルギー必要量はDLW法の結果に基づいて大幅に修正され、2010年版において、さらにいくつかの点で改善がなされた。しかし、

- 1) 対象特性を踏まえた、身体活動レベルの実用的な設定法や
 - 2) エネルギー必要量、基礎代謝量の推定誤差範囲の提示
 - 3) 一部の性・年齢階級における身体活動レベルの標準値
- などについては、未だに課題が残っている。

そこで、本研究により、以下のような成果が期待される。

1) 質問紙や歩数などから、身体活動レベルや「健康づくりのための運動指針」における“エクササイズ”などの身体活動量を推定する場合において、生活状況要因が明らかになるとともに、様々な対象者においても、妥当性の明らかな推定法を提示する。

2) 子どもの身体活動レベルの標準値について、日本人を対象とした質の高いデータに基づいて見直しを行う。

3) 生活習慣病予防に有効な身体活動レベルを提示できる。

上記のような問題を解決し、エネルギー必要量の推定法を確立することにより、食事摂取基準の次期改定に貢献するとともに、栄養学関連の研究に必要なツールを提供する。そ

の結果、様々な給食施設や研究機関等において、エネルギー必要量や日常の身体活動量を、従来より正確で、標準化された方法で評価できるようになることが期待される。

4. 倫理面への配慮

本研究は、「ヘルシンキ宣言」および「疫学研究に関する倫理指針」（文部科学省・厚生労働省）に則り、国立健康・栄養研究所研究倫理審査委員会疫学研究部会の許可を得て実施している。測定に関しては、特に危険性はないが、研究や測定の意義、測定実施に際しての不利益の可能性、被験者としての権利の擁護などについて、初回調査時に被験者に対して十分に説明し、文書によるインフォームドコンセントおよび署名を得る。また、個人情報保護等について、最大限の倫理的な配慮を払うこととする。

5. 発表論文（※発表論文多数のため、2010年度分の原著論文（英文）のみ掲載）

- 1) Ishikawa-Takata K, Naito Y, Tanaka S, Ebine N, Tabata I. Validation of physical activity questionnaire developed for Japanese population by doubly-labelled water technique. J Epidemiol (in print).
- 2) Ohkawara K, Oshima H, Hikihara Y, Ishikawa-Takata K, Tabata I, Tanaka S. Real-time estimation of daily physical activity intensity by triaxial accelerometer and a gravity-removal classification algorithm. Br J Nutr (in print).
- 3) Kawahara J, Tanaka S, Tanaka C, Hikihara Y, Aoki Y, Yonemoto J. Estimation of respiratory ventilation rate of preschool children in daily life by using an accelerometer. J Air & Waste Management Assoc (in press).
- 4) Inoue S, Ohya Y, Odagiri Y, Takamiya T, Kamada M, Okada S, Tudor-Locke C, Shimomitsu T. Characteristics of accelerometry respondents to a mail-based surveillance study. J Epidemiol. 2010;20: 446-452.
- 5) Inoue S, Ohya Y, Odagiri Y, Takamiya T, Ishii K, Kitabayashi M, Suijo K, Sallis JF, Shimomitsu T. Association between perceived neighborhood environment and walking among adults in 4 cities in Japan. J Epidemiol. 2010; 20: 277-286.
- 6) Taguri E, Tanaka S, Ohkawara K, Ishikawa-Takata K, Hikihara Y, Miyake R, Yamamoto S, Tabata I. Validity of physical activity indices for adjusting energy expenditure for body size: do the indices depend on body size? J Physiol Anthropol 2010; 29: 109-117.
- 7) Miyachi M, Yamamoto K, Ohkawara K, Tanaka S. METs in adults while playing active video games: a metabolic chamber study. Med Sci Sports Exerc 2010; 42: 1149-1153.
- 8) Ueshima K, Ishikawa-Takata K, Yorifuji T, Suzuki E, Kashima S, Takao S, Sugiyama M, Ohta T, Doi H. Physical activity and mortality risk in the Japanese Elderly A Cohort Study. Am J Prev Med 2010; 38: 410-418.

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
田中 茂穂	研究の統括/加速度計による評価法の検討	東京大学大学院教育学研究科・平成5年・博士(教育学)・健康教育学/健康科学	(独)国立健康・栄養研究所健康増進プログラム/健康科学((独)国立健康・栄養研究所)	エネルギー代謝プロジェクトリーダー
高田 和子	二重標識水法によるエネルギー消費量の評価/基礎代謝量の推定法	女子栄養大学大学院・昭和62年・博士(栄養学)・栄養生理学	(独)国立健康・栄養研究所/栄養生理学・健康科学((独)国立健康・栄養研究所)	上級研究員
田畑 泉	身体活動量の評価法/推定エネルギー必要量の活用法	東京大学大学院教育学研究科・昭和61年・博士(教育学)・体育学	(独)国立健康・栄養研究所/体育学((独)国立健康・栄養研究所)	プログラムリーダー
金子佳代子	子どもにおけるエネルギー消費量	徳島大学大学院栄養学研究科・昭和49年・保健学博士・栄養学	横浜国立大学教育人間科学部/栄養学・食教育(横浜国立大学)	教授
井上 茂	身体活動量評価における加速度計法・質問紙法の検討	東京医科大学大学院・平成12年・博士(医学)・公衆衛生学	東京医科大学公衆衛生学/公衆衛生学・運動疫学(東京医科大学)	講師
引原 有輝	子どもにおける身体活動量	筑波大学大学院人間総合科学研究科・平成18年・博士(体育科学)・体育科学	学校法人千葉工業大学/体育測定評価(千葉工業大学)	助教

研究課題名 健康増進施策推進・評価のための健康・栄養モニタリングシステムの構築

課題番号 H21-循環器等(生習)一般-010

研究代表者 青森県立保健大学健康科学部栄養学科 教授、学科長

吉池 信男

1. 本年度の研究成果

1) 新たな食事調査方法の開発: 携帯電話のカメラ機能を補助的に利用した24時間思い出し法(=24HRWP)を国民健康・栄養調査等に適用することを目的として、秤量食事記録法(=WDR)をゴールドスタンダードとして妥当性を検討した。昨年度に引き続き女性対象者への調査を実施するとともに、昨年度調査を行った男性41名について以下の結果を得た。エネルギーではWDR: 2472 ± 437 kcal/日、24HRWP: 2372 ± 405 、両方法のピアソン相関係数0.72であった。たんぱく質では 87.5 ± 20.5 g/日、 85.7 ± 21.0 、0.76、脂質では 75.5 ± 27.6 g/日、 73.5 ± 23.2 、0.69、炭水化物では 325.0 ± 87.3 g/日、 310.0 ± 73.6 、0.79であり、両方法間に有意差はなかった。全体的にみると、両方法間の相関係数はビタミン類、無機質類(ナトリウム以外)、食品群については、一部(油脂類、種実類、調味料類、砂糖・甘味類)を除くと、総じて0.7~0.9と良好であった。さらに、実際の調査での標準化手法を検討するために、両法における過誤の頻度とその要因を検討したところ、特に水や調味料、写真で内容判定が困難な料理への対応が重要であることが示唆された。すなわち、24HRWPの精度は許容できるレベルにあるが、調査者及び調査施設間における標準化のためには、これらの過誤への注意深い対策が必要であると考えられた。

2) 血液指標等の精度管理と活用: 国民健康・栄養調査の血液指標の標準化を図るために、平成21年度に更新された分析装置(BM8060)による測定値の継続性に焦点を絞り、SRLの内部・外部両精度管理成績を精査し、精密度(再現性)・正確度共に判定基準を満たすことを明らかにした。中央ラボ以外を用いる県民健康・栄養調査に関しては、3臨床検査センターの協力を得てシミュレーション実験を実施した結果、95%の信頼性を確保するためには1.3の計数を乗じて拡張すれば対応できる可能性が示唆された。また、1997年、2003年の糖尿病実態調査におけるHbA1cの経年変化と危険因子を分析し、非既知DMのHbA1cは男女共0.2%右方偏移し5.2-6.0%の割合が増加し、加齢、肥満、心血管リスクの悪化はHbA1cに関連しており、HbA1cは地域の健康指標として重要であることが示唆された。また、国民及び県民健康・栄養調査は、クラスターサンプリングにより行われていることから、クラスターを考慮にいれたマルチレベル解析の適用について検討を行い、血液指標などで地域差が見られることを示した。

3) 県民健康・栄養調査の実施と活用: 調査データの健康増進計画への活用に関して、ある自治体が平成21年に実施した健康・栄養調査の企画と集計や解析に加わり、この際に生じた課題と解決方を整理・検討した。都道府県間のデータ比較及び経年変化データを

施策の評価に活用することを目的に、都道府県健康・栄養調査データの経年データを登録し、ユーザーがフレキシブルに解析を行うことができるデータベースを開発した。これらの成果を広く都道府県担当者等に活用してもらうためにマニュアルの構成を検討中であり、国立保健医療科学院で実施する研修等での試用を予定している。

2. 前年度までの研究成果

「携帯電話のカメラ機能を補助的に利用した24時間思い出し法」について、多施設での検証作業を行うため、対象者、面接者、データ処理担当者に対するマニュアルを作成し、40～59歳の男性41名を対象として調査を実施した。HbA1cに関して標準化及び精度管理手法並びに集団指標としての有用性を検討した。国民健康・栄養調査において平成6年以降14年間分析に使われてきた機器の切り替えに伴う標準化手法の検討を行うとともに、必要な技術的対応を行った。対象者の抽出方法及び協力依頼の方法について、ある自治体で実施された調査において実証的に検討した。集団の摂取量評価のために必要な複数日調査を行った場合の分析方法について検討を行い、データ処理ソフトウェアの開発を進めた。都道府県健康・栄養調査データの縦断的な解析を行うためのプログラム及び解析方法を開発し、経年データを登録・分析するためのデータベースを設計した。

3. 研究成果の意義及び今後の発展

従来実施されてきた国及び都道府県健康・栄養調査の手法を見直すために必要な事項について検討を進めた。特に調査対象者の協力率の低下は深刻な問題であり、対象者の負担を軽減しながらも、一定の精度を担保し、得られたデータをより良く活用していくことが益々重要となっている。最大の問題である食事調査方法については、これまでの検討から「携帯電話のカメラ機能を補助的に利用した24時間思い出し法」は実施可能性及び精度の点から、有力な選択肢になり得ると考えられる。最終年度には、妥当性に関する基礎データとともに運用上のマニュアルなどを提示していく予定である。また、県民健康・栄養調査の実施、データ活用という観点からも、具体的な手法の検討、プログラムやデータベースの開発が順調に進んでおり、今後これらを統合して都道府県等の担当者に役立つマニュアルを作成し、最終年度に関係者の参加によるワークショップを」開催し、その内容と活用方法を深めていく予定である。

4. 倫理面への配慮

フィールド調査では、研究者と市町村等の保健行政担当者との間で、調査の実施、データの取り扱い等に関して十分な協議を行うとともに、調査対象者への文書と口頭によるインフォームドコンセントを得た。疫学研究に関する倫理指針に則り、各研究機関における倫理委員会の承認を得た。

5. 発表論文

- 1) Nakamura M, Koyama I, Iso H, Sato S, Okazaki M, Kayamori Y, Kiyama M, Kitamura A, Shimamoto T, Ishikawa Y. Ten-year evaluation of homogeneous low-density lipoprotein cholesterol methods developed by Japanese manufacturers-Application of Centers for Disease Control and Prevention/Cholesterol Reference Method Laboratory Network lipid standardization protocol-. *J Atheroscler Thromb*. 2010; 17(12)
- 2) Nakagami T, Tajima N, Oizumi T, Karasawa S, Wada K, Kameda W, Susa S, Kato T, Daimon M. Hemoglobin A1c in predicting progression to diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2010, 87:126-131
- 3) Kobayashi T, Tanaka S, Toji C, Shinohara H, Kamimura M, Okamoto N, Imai S, Fukui M, Date C. Development of a food frequency questionnaire to estimate habitual dietary intake in Japanese children. *Nutr J*. 2010(online publication)
- 4) Xiang J, Nagaya T, Huang XE, Kuriki K, Imaeda N, Tokudome Y, Sato J, Fujiwara N, Maki S, Tokudome S. Sex and seasonal variations of plasma retinol, alpha-tocopherol, and carotenoid concentrations in Japanese dietitians. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2008 .9:413-6.
- 5) Okubo H, Murakami K, Sasaki S, Kim MK, Hirota N, Notsu A, Fukui M, Date C: Relative validity of dietary patterns derived from a self-administered diet history questionnaire using factor analysis among Japanese adults. 2010. *Public Health Nutr*. 13 (7): 1080-1089.
- 6) Matsushita Y, Nakagawa T, Yamamoto S, Takahashi Y, Yokoyama T, Noda M, Mizoue T. Associations of visceral and subcutaneous fat areas with the prevalence of metabolic risk factor clustering in 6292 Japanese individuals: the Hitachi Health Study. *Diabetes Care* 2010 [Epub ahead of print].
- 7) Yamada M, Sasaki S, Murakami K, Takahashi Y, Okubo H, Hirota N, Notsu A, Todoriki H, Miura A, Fukui M, Date C. Estimation of trans fatty acid intake in Japanese adults using 16-day diet records based on a food composition database developed for the Japanese population. *J Epidemiol* 2010;20(2):119-27.
- 8) Matsushita Y, Tomita K, Yokoyama T, Mizoue T. Relations between waist circumference at four sites and metabolic risk factors. *Obesity* 2010 [Epub ahead of print].
- 9) 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* 2009, 85:e19-21
- 10) 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, 63(11): 1335-44
- 11) 林美美、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*. 2009; 56(9): 633-644
- 12) Matsushita Y, Tomita K, Yokoyama T, Mizoue T. Optimal Waist Circumference Measurement Site for Assessing the Metabolic Syndrome. *Diabetes Care*. 2009; 32(6): e70. (Letter)
- 13) Nakamura M, Koyama I, Iso H, Sato S, Okazaki M, Kiyama M, Shimamoto T, Konishi M. Measurement performance of reagent manufacturers by Centers for Disease Control and

Prevention/Cholesterol Reference Method Laboratory Network lipid standardization specified for metabolic syndrome-focused health checkups program in Japan. *J Atheroscler Thromb.* 2009; 16: 756-763.

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
吉池 信男	研究の総括、都道府県健康増進計画モニタリング指標の検討	東京医科歯科大学医学部昭和62年卒・公衆衛生学	青森県立保健大学健康科学部栄養学科、公衆栄養学	学科長、教授
伊達ちぐさ	新しい食事調査システムの開発	大阪市立大学大学院家政学研究所修了・昭和47年、医学博士・食物栄養学	兵庫県立大学 環境人間学部食環境栄養課程・公衆栄養学	教授
徳留 裕子	食事調査法の妥当性検討	奈良女子大学家政学部卒業・昭和42年、博士(医学)食物学	名古屋学芸大学管理栄養学部・公衆栄養学、栄養疫学	教授
廣田 直子	食事調査法のトレーニングプログラムの開発	奈良女子大学家政学部卒業・昭和50年、食物学	松本大学人間健康学部・実践栄養学	教授
福井 充	コンピュータによる標準化システムの開発	大阪市立大学大学院理学研究科・昭和58年修了、博士(医学)・数学	大阪市立大学大学院医学研究科・推計学	講師
中神 朋子	生活習慣病リスク指標の検討	東京女子医科大学大学院博士課程平成3年卒、医学博士、内科学	東京女子医科大学内科学第三(糖尿病センター)・糖尿病学	講師
横山 徹爾	標本抽出方法及び新たな解析手法の検討	東京医科歯科大学医学部平成3年卒、医学博士、疫学	国立保健医療科学院人材育成部・疫学	部長
中村 雅一	血液指標の精度管理に関する検討	京都大学医療短期大学昭和36年卒、医学博士、臨床検査医学(脂質標準化)	大阪府立健康科学センター脂質基準分析室・臨床検査医学	ディレクター
由田 克士	保健所等での調査精度の向上及び実施の円滑化に関する検討	東京農業大学農学部栄養学科昭和62年卒、博士(医学)、公衆栄養学	大阪市立大学大学院生活科学研究科・公衆栄養学	教授
西 信雄	マルチレベル解析適用性の検討	大阪大学大学院・平成4年卒・博士(医学)、公衆衛生学	国立健康・栄養研究所、国際産学連携センター、社会疫学	センター長

研究課題名 生活習慣病対策における行動変容を効果的に促す食生活支援の手法に関する研究

課題番号 H21-糖尿病等-一般-003

研究代表者 女子栄養大学栄養学部食生態学研究室 教授
武見 ゆかり

1. 本年度の研究成果

食生活、運動習慣等の生活習慣の変化や高齢化の進展に伴う生活習慣病該当者及び予備群の増加抑制は、公衆衛生上喫緊の課題である。糖尿病発症予防・耐糖能異常改善のためには、薬物療法よりも、生活習慣改善が有効であることが先行研究結果で示されており、生活習慣改善の中でも食生活改善は重要な要素となっている。そこで、平成20年度から開始された特定健診・特定保健指導においても、内臓脂肪減少を目的とした食生活と身体活動面の行動変容への支援は重要とされている。

本研究は、食生活支援に焦点を当て、1) 身体指標（主に肥満）の改善につながる支援手法の整理、体系化、標準化、2) 標準化された支援手法を管理栄養士等、食生活支援に携わる専門職に普及するための実行可能性の検討、3) 従来の支援手法では生活習慣変容が困難な非成功事例の抱える心理的・社会的要因及びその対応の検討、以上を目的とする。

これらの目的に対し、本年度の主な実施内容と現時点での成果は以下のとおりである。

1) 前年度実施した成功事例（6か月後評価時に体重減少が4%以上）への個別インタビューの詳細な質的分析：5つの職域健保にて、6か月後評価時に4%以上の減量がみられた男性26名（平均年齢49.9±5.6歳、平均体重減量率6.8±2.5%）について、逐語録をもとに質的データ分析（理論的コード化）を行い日本公衆衛生学雑誌に投稿した（林、研究班全員）。分析の結果、「取組みのきっかけ」、「取り組んだ結果」、「周囲の反応」など7つの大カテゴリーと、27の中カテゴリー（例えば「取り組んだ結果」では（身体の変化）、（行動の変化）、（認知の変化）の3つ）が抽出された。また主要な成功要因として、減量開始時に明確な動機づけがあったこと、取組みに無理がないこと、計画作成時の行動目標以外に自分なりの工夫があったこと、家族の協力があったことが示された。食生活では、自分なりの工夫として食べる量や内容を減らす工夫、障害や誘惑時の対策の工夫の具体的内容、家族の協力の内容（昼食の弁当等）が得られた。この結果を2)の初回面接直後、及び6か月後評価時の問診票作成に活用、4)の「食・生活支援ガイド」に作成にも反映させる。

2) 前年度の量的・質的分析から抽出された減量の成功要因を盛り込んだ「初回面接直後」、及び「6か月後評価時」問診票を作成、実施：現時点で、今年度の特定保健指導の対象280名（男性244名、女性36名）に対して「初回面接直後」調査を実施した。中間解析の結果、初回面接直後の生活習慣改善への取組みの重要性の認知及び意欲では、90%以上がそれぞれ「重要」、「取り組んでみようと思う」と回答していた。事前問診票では、男女とも約4割は減量に対する準備性が「前熟考期」「熟考期」だったが、これらの者でも、4割以上に準備性の高まりが確認された。周囲のサポートについては、男性89%、女性83%が得られると思うと回答していたが、その相手は男性では配偶者、女性では知人・友人が多く、男女間に有意差が示された。また、困難場面の対応では、何があってもやっていく自信があると回答した者は男性5%、女性3%と少なく、具体的な対処方法に関する支援の

必要性が示唆された。今後は、6 カ月後時の減量達成状況との関連を分析し、事前問診票だけでなく、初回面接後にも対象者の取組みに対する重要性の認知や意欲等を把握することの意義を検討し、その結果を4)の「食・生活支援ガイド」に反映する(林、西村、武見)。

3) 非成功事例(6か月後評価時に体重が増加あるいは1%以下の減少に留まった者)への個別インタビューを実施し、減量の非成功要因と保健指導の影響を検討:2つの職域健保組合にて特定保健指導を受けた男性の中から、非成功事例20名(見込みも含む)を対象に個別インタビューを実施した。詳細な分析はこれからだが、非成功要因として、「健康状態の危機感・不安感がないこと」「取組みに対する重要性の認知や動機づけが低いこと」「家族からの具体的なサポートがないこと」等、前述の成功事例の検討から得られた要因と反対の要因が見えてきた。今年度中に、別の2健保の協力を得て約20事例を追加し、困難事例に対する支援方法を検討し、「食・生活支援ガイド」に反映する(武見、林)。

4) 前年度に作成した保健指導者用「ステージに対応した食・生活支援シート(第1案)」の枠組みにそって、特定保健指導用支援アルゴリズムと、各段階での問診票&支援者用チェックシート、及び関連教材を開発中(研究班全員)。今後は、支援アルゴリズムから教材までを一括して「脱メタボリックシンドローム用食・生活支援ガイド」と呼称し、開発を進めることとした。今年度内に、日本栄養士会の栄養ケアステーション担当者らによる内容的妥当性の検討を行う。

以上と併行して、下記の個別研究を実施。これらの成果も4)のガイド作成に反映予定。

5) 特定保健指導対象者の長期追跡効果及び関連要因の検討

①非対面減量法を用いた特定保健指導の対象者187名の1年後を追跡した結果、減量は維持され(-1.1kg→-1.3kg)、BMI \geq 25の肥満者111名では促進傾向にあった(-1.3kg→-1.7kg)。また、非対面の生活習慣改善プログラムの飲酒コース参加者208名で飲酒習慣と飲酒量の変化を検討し、さらに、標準的問診票を用いて人間ドック受診者約3,000名の飲酒実態を把握した。その結果、飲酒コース参加者では対象とした11の習慣行動の改善と飲酒量の減少が半年後まで維持していた。また、標準的問診票の飲酒習慣把握における限界と問題が示唆された(足達)。

②20年度に特定保健指導を受け、1年後の健診も受診した職域男性511名を対象に、初回面接1年後で体重4%以上の減量成功要因を検討した。その結果、保健指導前の要因で有意な関連がみられたのは、非喫煙、麺の汁を飲む習慣であった。保健指導1年後の要因では、「満腹まで食べない」をはじめ、「油料理を減らす」、「減量や栄養バランス」などに対する各ステージの改善、非喫煙、節酒ステージが実行期であることであった(西村)。

③地域における食事と運動のグループ支援を受けた過体重及び肥満者125名(男性38名、女性87名、平均年齢 63 ± 6 歳、平均BMI 26.4 ± 1.8 kg/m²)の中で、3か月後に4%以上の減量に成功した62名(男性20名、女性42名)を追跡した。30%以上の体重再増加を示したりバウンド群は21名(33.8%)に比べ、減量体重維持群41名では「1日2回以上の体重測定をする」者が有意に多かった。また、3か月後の減量が大きい者ほど必ずしも体重再増加率が多いわけではなかった(坂根)。

6) 体重管理の誘惑場面における対策を用いた教育の事例的研究を実施、論文にて報告。体重管理における誘惑場面における対策を用いた具体的な教育方法を提案した(赤松)

2. 前年度までの研究成果

1) 保健指導における減量成功要因の量的検討: 分担研究者3名が関わっている保健指導の既存データ約1,800名分を用いて、減量成功要因の検討を行った。その結果、減量成功に関わる要因として、目標とした身体活動量、非飲酒、非喫煙、取組み開始1ヵ月後の減量成績などが抽出された。しかし食生活に関する要因は抽出されず、また、現行の事前の標準的問診票、及び取組み方法だけでは減量の事前予測は困難であった(足達、西村、坂根)。

2) 特定保健指導における減量成功(非成功)要因の質的検討: 5つの職域健保組合にて特定保健指導を受けた男性の中から、成功事例30例、非成功事例8例に1人30分の個別インタビューを実施し、本人が認識している減量の成功(非成功)要因と保健指導の影響の検討を開始した(武見、林)。

3) 減量の誘惑場面で対象者自身が行う対策の検討: 健保組合の組合員約750名を対象とし、“食べてはいけないと分かっているけど、つい食べてしまう”誘惑場面で講じられている対策を検討した結果、行動置換、刺激統制、ソーシャルサポート、認知的対処、食べ方の5つが示された。このうち、食べ方(量を考える、小さめの皿に盛るなど)は食行動特有の対策であること、また、これまで準備性の低いステージでみられるとされてきた認知的対処が、実行期以降でも行われていることが確認された(赤松)。

4) 以上の研究をふまえ、食生活支援手法の標準化を図る指導者用「食・生活支援シート」の枠組みを作成した(全員)。研究開始時は、トランスセオレティカルモデル(TTM)のステージに対応した内容を考えていたが、初年度の結果、保健指導の流れにそった内容がより妥当と考えられ、初回面接時、継続支援中、評価時の各段階で成功要因をふまえた効果的な支援方法を整理することとした(全員)。

3. 研究成果の意義及び今後の発展

特定健診・特定保健指導では、対象者の行動変容の準備性(ステージ)に対応した支援の重要性が強調されている。本研究により、効果的な支援を行うための対象者の準備性の把握時期、方法、及びそれに対応した支援手法が整理されると期待される。

また、どんなに方法論を標準化しても、なかなか行動変容に結びつかない困難事例の抱える心理的・社会的要因を整理し、その対応も含めた「食・生活支援ガイド」を作成し、その普及を図ることで、指導者の支援技術の向上を通じて、今後の生活習慣病対策に寄与するものと期待される。

4. 倫理面への配慮

「疫学研究に関する倫理指針」を遵守し研究を遂行する。既存資料の解析においては、個人特定情報とデータは切り離して分析資料とし、個人情報情報の漏洩、不正アクセスを防ぐ対策をとった。個別インタビューでは、研究の主旨・方法、自由意志による参加であること、研究参加により予想される利益・不利益等について口頭で対象者に説明し、書面で同意を得た。また分析では、量的検討と同様の対策をとった。以上の倫理的配慮及び手続きについて、研究代表者・分担研究者が所属する機関に設置された倫理審査委員会による審査を受けて行った。

5. 発表論文

- 1) 足達淑子, 石野 祐三子, 伊藤恵子他. 非対面プログラム「健康達人 Pro」を用いた職域における特定保健指導—比較試験のプロトコールと実施可能性— 日本病態栄養学会誌 2010; 13: 147-156.
- 2) Tanaka M, Adachi Y, Adachi K, Sato C: Effects of a Non-Face-to-Face Behavioral Weight-Control Program Among Japanese Overweight Males: A Randomized Cont rolled Trial: Int.J. Behav. Med. 2010; 17(1): 17-24.
- 3) Tsuzaki K, Kotani K, Sano Y, Fujiwara S, Takahashi K, Sakane N. The association of the Clock 3111 T/C SNP with lipids and lipoproteins including small dense low-density lipoprotein: results from the Mima study. BMC Med Genet.11:150, 2010.
- 4) Kotani K, Sakane N, Miyamoto M, Yamada K, Taniguchi N. Influence of smoking habits on the GA/HbA1c ratio in patients with type 1 diabetes mellitus. Med Princ Pract. 19(5):415-417, 2010.
- 5) Umabiki M, Tsuzaki K, Kotani K, Nagai N, Sano Y, Matsuoka Y, Kitaoka K, Okami Y, Sakane N, Higashi A The improvement of sweet taste sensitivity with decrease in serum leptin levels during weight loss in obese females. Tohoku J Exp Med. 220(4):267-271, 2010.
- 6) Fujiwara S, Kotani K, Brantley PJ, Tsuzaki K, Matsuoka Y, Domichi M, Sano Y, Kajii E, Sakane N. Dietary salt reduction in rural patients with albuminurea using family and community support: the Mima study. Asia Pac Fam Med. 9(1):6, 2010.
- 7) 玉浦有紀, 赤松利恵, 武見ゆかり. フォーマティブ・リサーチに基づいた職域における体重管理プログラムに関する事例的研究, 栄養学雑誌, 2010, 68 (印刷中)
- 8) 玉浦有紀, 赤松利恵, 武見ゆかり: 体重管理における誘惑場面の対策尺度の作成, 栄養学雑誌 2010; 68: 87-94.

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
武見ゆかり	総括・食生活支援手法の内容分析に関する質的研究	女子栄養大学大学院栄養学研究科修士課程 1988年修了、博士(栄養学)実践栄養学	女子栄養大学栄養学部食生態学・公衆栄養学	教授
足達 淑子	心理面を含めたライフスタイル診断を活用した食生活支援手法に関する研究	東京医科歯科大学医学部・1975年卒業 医学博士 精神医学	(財)日本予防医学協会 行動医学・精神医学・健康行動学	理事
坂根 直樹	グループ支援を中心とした効果的な食生活支援手法に関する研究	自治医科大学医学部・平成元年・医学博士・内科学、糖尿病学	京都医療センター臨床研究センター 糖尿病・予防医学	室長
西村 節子	個別支援を中心とした効果的な食生活支援手法に関する研究	福岡県立福岡女子大学 1980年卒業、栄養学	大阪府立健康科学センター健康開発部栄養指導班 栄養教育	班長
赤松 利恵	Transtheoretical Modelの食生活支援への適用に関する研究	京都大学大学院医学研究科 2004年修了、博士(社会健康医学)健康増進・行動学	お茶の水女子大学大学院人間文化創成科学研究科 公衆栄養学・栄養教育学	准教授
林 芙美	生活習慣変容「困難事例」への支援手法に関する質的研究	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 2008年修了、博士(医学)医療管理学	女子栄養大学食生態学研究室 栄養教育・公衆栄養学	特別研究員

MEMO

A series of horizontal dotted lines for writing.

平成 23 年 2 月 7 日(月)

(14:25~15:17)

座長
杉崎 徹三 / 昭和大学 名誉教授

研究課題名 離島・農村地域における効果的な生活習慣病対策の運用と展開に関する研究
課題番号 H21-循環器等(生習)-一般-003
研究代表者 国立大学法人大阪大学大学院医学系研究科 教授
磯 博康

1. 本年度の研究成果

1) 生活習慣と生活習慣病の実態把握

循環器疾患の死亡率は、1972～2009年の地域(地区)別、性・年齢別、年代別の集計・解析を人口動態統計の目的外利用を申請中である(平成22年申請、23年分析)。

脳卒中、虚血性心疾患の発症率に関しては、発症調査体制が確立している筑西市協和地区、秋田県井川町、愛媛県大洲市、大阪府八尾市南高安地区等のデータを集計・解析した。

2) 特定健診・特定保健指導の実施と評価

茨城県筑西市の特定健診では、22年度健診の受診率向上のために①健診の受診券を40～74歳の方全員に、健診の1ヶ月前に送付(75歳以上は、国民健康保険証を持参すれば受診券がなくても受診可能)、②特定健診とがん検診の受診券を1枚にまとめる、③受診日・時間・場所を指定制にする、ただし、それ以外でも受診可能、④受付時間を午前と午後で30分繰り上げる、⑤下館地区での健診日程を2日間増やす。以上5つの対策を行ったところ、協和地区で31%の特定健診受診者数の増加を認めた。

3) ポピュレーションアプローチの実施と評価

茨城県筑西市・桜川市・結城市では、高血圧や糖尿病の予防のために毎日の食生活に様々な野菜を取り入れた適塩食事を食幾並びに成人の健康教育として推進した。

母親が子どもの食習慣を振り返るため、市が食習慣チェック表と指導用教材を作成した。2歳児健診対象児時の母親500名に食習慣チェック表を郵送回収し、1年後の3歳児健診時に評価と指導を行う計画である。

4) 医療費への影響の分析

対象地域の国保医療費への影響について2008年と2009年の入院・入院外・疾患別(糖尿病、その他の内分泌・栄養及び代謝疾患、高血圧性疾患、虚血性心疾患、脳卒中、その他の循環器系の疾患)について集計した。対象地域における特定健診・特定保健指導による国保医療費の評価を行う(平成22申請、23年度分析)。

5) 保健・医療専門職の連携

平成22年6月30日～7月2日島根県知夫村で研修会を実施し、地域の生活習慣病対策、特に保健医療の物質的・人的資源の活用、保健指導の方法についての意見交換、議論を行った。

2. 前年度までの研究成果

1) 社会環境・保健医療資源の実態把握

離島地域と、大洲市では核家族世帯、高齢者単身世帯が多い特徴があった。医療・保健施設や人材に関しては、農村地域に比べて離島地域でより充実している傾向が見られた。

2) 生活習慣と生活習慣病の実態把握

社会的因子を含んだ生活習慣に対するアンケート調査を実施し、生活習慣の地域間の比

較を行った（平成 21 年）。メタボリックシンドロームの有病率（40-64 歳）は男性で地域差が大きく認められ、知夫村が 40%で最も高く、新上五島町が 17%で最も低かった。高血圧の有病率も男性で大きな地域差がみられ、知夫村が 51%と最も高く、協和地区が 31%と最も低かった。

3) 特定健診・特定保健指導の実施と評価

特定健診の受診率は対象地域の間で 26~56%と大きな開きがあり、大洲市が最も低く、井川町が最も高かった。また、特定保健指導の達成率においても対象地域の間で 10~76%と大きな開きがみられ、大洲市が最も高く、岩瀬地区を含む桜川市が最も低かった。

4) ポピュレーションアプローチの実施と評価

茨城県筑西市協和地区では、「野菜の摂取量増加」と「地産地消」を推進するため、野菜を使ったスイーツのレシピを募集し、ベジタブル・スイーツコンテスト並びに地域食育大会を開催した。

5) 保健・医療専門職の連携

平成 22 年 1 月 18~19 日に鹿児島県奄美市で、同年 2 月 24~25 日に茨城県筑西市で研修会を実施した。

3. 研究成果の意義及び今後の発展

本研究では、離島・農村地域において、社会環境、保健医療分野の人材・資源を活用し、特定健診・特定保健指導を効果的に運用し、評価するとともに、非肥満者のハイリスクグループへの保健指導の効率的な実施とポピュレーションアプローチを展開する必要がある。そのために、これまで、1) 社会環境・保健医療資源の実態把握、2) 生活習慣病（脳卒中、虚血性心疾患、高血圧、糖尿病、脂質異常、メタボリックシンドローム）の実態把握、3) 特定健診・特定保健指導の実施と評価、4) ポピュレーションアプローチ（食改善のための環境整備、健康教育キャンペーン）、5) 国保医療費への影響について 2008 年と 2009 年の入院・入院外・疾患別（糖尿病、その他の内分泌、栄養及び代謝疾患、高血圧性疾患、虚血性心疾患、脳卒中、その他の循環器系の疾患）について評価を行った。

最終年度は、非肥満のハイリスク者への保健指導の効率的な実施、対象地域における特定健診・特定保健指導による国保医療費の評価を中心に行い、予防対策の実現可能性やその効果を検証する。

4. 倫理面への配慮

本研究で行う各種調査により得られる個人情報や、人口動態統計情報の利用に際しては、法令や疫学研究倫理指針に則り適正に取り扱い、個人情報の保護には十分な配慮を行う。

特定健診・特定保健指導、国民健康保険医療費、脳卒中・虚血性心疾患発症に関するデータについては、それぞれの地域の研究担当者が個人情報を削除し、外部からは特定できない ID 番号によるデータファイルを作成する。

解析事務局（主として大阪大学と筑波大学）においては、連結可能匿名化した解析データファイルを用いて集計・解析を行う。地域全体の国民健康保険医療費の集計・解析は公表データを用いて地域単位での集計を行う。

5. 発表論文 “※発表論文多数のため 2010 年分のみ掲載”

- Sasai H, Sairenchi T, Irie F, Otaka E, Iso H, Tanaka K, Ota H, Muto T: Long-term exposure to elevated blood pressure and mortality from cardiovascular disease in a Japanese population: the Ibaraki Prefectural Health Study. *Hypertens Res.* 2010 Oct 7.
- Nakamura M, Koyama I, Iso H, Sato S, Okazaki M, Kayamori Y, Kiyama M, Kitamura A, Shimamoto T, Ishikawa Y: Ten-year evaluation of homogeneous low-density lipoprotein cholesterol methods developed by Japanese manufacturers. *J Atheroscler Thromb.* 2010 Sep 25.
- Shimizu Y, Imano H, Ohira T, Kitamura A, Kiyama M, Okada T, Sato S, Shimamoto T, Yamagishi K, Tanigawa T, Iso H: gamma-Glutamyltranspeptidase and incident stroke among Japanese men and women: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *Stroke.* 2010 Feb;41(2):385-8.
- Kubota Y, Maruyama K, Sato S, Ishikawa Y, Shimamoto T, Inagawa M, Ohshima M, Murai S, Iso H: Reproducibility of 24-hour dietary recall for vitamin intakes by middle-aged Japanese men and women. *J Nutr Health Aging.* 2010 Mar;14(3):196-200.
- Yokota K, Shiina Y, Harada M, Wakabayashi Y, Inagawa M, Oshima M, Toriumi S, Hirose K, Ikehara S, Yamagishi K, Ozaki A, Fujita K, Minato K, Satake S, Fukudas H, Iso H: Implementation and evaluation of a childhood dental health program in a community: twenty-year observational data. *Nippon Koshu Eisei Zasshi.* 2010 Aug;57(8):624-32. Japanese.
- Umesawa M, Yamagishi K, Sawachi S, Ikeda A, Noda H, Ikehara S, Cui R, Sakurai S, Tanigawa T, Iso H: Urea nitrogen concentrations in spot urine, estimated protein intake and blood pressure levels in a Japanese general population. *Am J Hypertens.* 2010 Aug;23(8):852-8. Epub 2010 May 6.
- Muraki I, Tanigawa T, Yamagishi K, Sakurai S, Ohira T, Imano H, Kitamura A, Kiyama M, Sato S, Shimamoto T, Konishi M, Iso H; CIRCS Investigators: Nocturnal intermittent hypoxia and C reactive protein among middle-aged community residents: a cross-sectional survey. *Thorax.* 2010 Jun;65(6):523-7.
- Muraki I, Tanigawa T, Yamagishi K, Sakurai S, Ohira T, Imano H, Kiyama M, Kitamura A, Sato S, Shimamoto T, Konishi M, Iso H; CIRCS Investigators: Nocturnal intermittent hypoxia and metabolic syndrome; the effect of being overweight: the CIRCS study. *J Atheroscler Thromb.* 2010 Apr 30;17(4):369-77. Epub 2010 Jan 26.
- Gao CM, Gong JP, Wu JZ, Cao HX, Ding JH, Zhou JN, Liu YT, Li SP, Cao J, Matsuo K, Takezaki T, Tajima K: Relationship between growth hormone 1 genetic polymorphism and susceptibility to colorectal cancer. *J Hum Genet* (2010) 55(3):163-166.
- Park JY, Matsuo K, Suzuki T, Ito H, Hosono S, Kawase T, Watanabe M, Oze I, Hida T, Yatabe Y, Mitsudomi T, Takezaki T, Tajima K, Tanaka H: Impact of smoking on lung cancer risk is stronger in those with the homozygous aldehyde dehydrogenase (ALDH2) null allele in a Japanese population. *Carcinogenesis* (2010) 31(4):660-665.
- Tahara A, Osaki Y, Kishimoto T. Effect of the β 3-adrenergic receptor gene

polymorphism Trp64Arg on BMI reduction associated with an exercise-based intervention program in Japanese middle-aged males. Environ Health Prev Med 2010;15:392-397.

Aida J, Kondo K, Hirai H, Shirai K, Ichida Y, Kondo N, Subramanian SV, Murata C, Osaka K. Assessing the association between all-cause mortality and multiple aspects of individual social capital among the older Japanese, Bio Med Central, public health, 2010 in press.

Nishi A, Kawachi I, Shirai K, Hirai H, Jeong S, Kondo K, Gender and socioeconomic differences in the predictive ability of self-rated health for mortality. Social Science and Medicine, 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
磯博康	研究の立案・総括	筑波大学大学院 S61・医学博士・地域医療学	大阪大学大学院 医学系研究科 公衆衛生学	教授
木山昌彦	秋田県農村と大都市近郊での対策の実施と評価	筑波大学大学院 S60・医学博士・地域医療学	大阪府立健康科学センター 公衆衛生学	部長
佐藤眞一	千葉県農村での対策の実施と評価	筑波大学大学院 S63・医学博士・地域医療学	千葉県衛生研究所 公衆衛生学教室	技監
山岸良匡	茨城県農村での対策の実施と評価	筑波大学大学院 H15・医学博士・社会健康医学	筑波大学大学院 社会健康医学	講師
谷川 武	愛媛県農村での実施と評価	東京大学大学院 H2・医学博士・公衆衛生学	愛媛大学大学院 公衆衛生・健康医学	教授
小林美智子	長崎県離島での対策の実施と評価	信州大学医学部 S40・医学士・公衆衛生学	活水女子大学 公衆衛生学	教授
嶽崎俊郎	鹿児島県離島での対策の実施と評価	長崎大学医学部 S57・医学博士・国際島嶼医療学	鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科 国際島嶼医療学	教授
岸本拓治	鳥取県離島の対策の実施と評価	鳥取大学医学部 S53・医学博士・衛生学	鳥取大学医学部 環境予防医学	教授
白井 ころ	離島での対策の評価	大阪大学大学院 H18・医学博士 公衆衛生学	琉球大学法文学部 公衆衛生学	准教授

研究課題名 特定保健指導対象者以外も含めた生活習慣病予備群に対する保健指導効果の検証及び評価手法の開発に関する研究

課題番号 H21-循環器等(生習)一般-013

研究代表者 独立行政法人国立健康・栄養研究所 客員研究員
渡邊 昌

1. 本年度の研究成果

人間ドック受診者全員の過去の健診データを収集し、データベース化して、その母集団から保健指導効果の検証及び評価手法の開発を行うサブコホート SCOP2 を選んだ。参加者には通常の健診に加えて、腹囲、腹部 CT、動脈硬化度、体脂肪と栄養・身体活動状況に関するアンケートを実施し、身体的特徴・生化学指標・生活習慣・遺伝的要因などの追加情報を採取した。運動量調査、内臓脂肪量、各種検査結果のデータベース化をおこなった。血液等のサンプルの超低温での保存、遺伝子検索のための DNA 抽出も計画的に進行している。コホート参加者には介入として健康指導を行った。

本研究は5年間をコホート登録期間と考えており、計5000~10000人の参加を予定している。平成22年12月までに約2700人が研究への参加を同意し、本年度中には約3000人の参加の同意が得られる見込みである。

2. 前年度までの研究成果

私達は平成18-20年に佐久総合病院人間ドック受診者を対象に肥満克服プログラムを実施し、成果をあげた。本研究では、人間ドック受診者全体を研究対象として、糖負荷試験を行い、栄養摂取・身体活動状況、過去の健診データの収集と追跡調査を始めた。同時にサブコホート対象者に栄養指導及び運動指導を継続実施して、メタボ予備軍を含む対象者の長期介入効果を検証できるようにした。専門家の認知行動変容療法による食事と運動による介入を徹底しておこない、メタボリックシンドロームあるいは高血糖症の改善効果を数量化する計画である。

新規に21年度からのドック受診者を40~75歳の男女5歳階級ごとに分け、年齢層毎に男女各50人以上になるように、各年度1000人以上の対象者を募り、サブコホート参加者には一般健診項目に加えメタボリックシンドロームに関連する検査を追加実施し、家族歴、既往歴、現病歴についての詳細な問診とともに、対象者の性格や心理状態等の各種検査を含む、栄養・身体活動状況に関するアンケートを実施した。また、関連遺伝子多型の解析も実施し特に新規発見したグレランのSNPsについて解析している。

このサブコホート(総計1000人程度)には、糖尿病・メタボリックシンドローム予防のための、エネルギー消費量の測定と食生活と運動の介入を行った。

SCOP1のインスリン感受性に関する研究からは、糖尿病の進行にインスリン分泌不全の影響が大きいとされる日本人では、肥満者にインスリン抵抗性に伴う分泌過剰が予想され、適正体重に向けた減量の励行は重要であると考えられた。日本人肥満者において、経時的なBMIの減少とインスリン感受性の改善に有意な相関を認め、体重やBMIの経時変化を観察することは、インスリン分泌や感受性の経時変化を予測する上で有用であることが示唆された。

日本人肥満者では75gOGTTの負荷後0分・60分・120分の血糖値・インスリン値を用いたIndex Bが他指標と比べBMI変化とより有意な関連を認め、インスリン感受性指標としての

有用性が示唆された。Δ HOMA-β と Δ BMI, Δ HOMA-R との重回帰分析では、Δ HOMA-R のみ有意な正の相関(相関係数=0.76, P<0.0001)を認め、インスリン抵抗性の改善に伴いインスリン過剰分泌が改善したと考えられた。HOMA-R 高値、HOMA-β 低値は糖尿病のリスクが高いことが報告されているが、HOMA-R の持続高値により HOMA-β 高値が持続し、分泌能の低下につながる可能性が示唆された。

Variable	All Participants	
Insulinogenic index (n=157)	0.7 (0.4-1.2)	
HOMA-β (n=168)	86.9 (61.6-117.9)	IndexA= $\frac{10,000}{\sqrt{PG_0 \times IRI_0 \times PG_{30} \times IRI_{30}}}$
1/HOMA-R (n=168)	0.4 (0.3-0.6)	IndexB= $\frac{10,000}{\sqrt{PG_0 \times IRI_0 \times \frac{(PG_0 + PG_{60} + PG_{120})}{3} \times \frac{(IRI_0 + IRI_{60} + IRI_{120})}{3}}}$
Index A (Modified Matsuda index) (n=158)	3.6 (2.3-5.1)	
Index B (n=166)	4.5 (2.8-6.3)	
Index C (n=166)	4.1 (2.6-5.8)	IndexC= $\frac{10,000}{\sqrt{PG_0 \times IRI_0 \times PG_{120} \times IRI_{120}}}$
Data are presented as median (interquartile range).		

インスリン分泌・感受性指標 (I.I., HOMA-β, 1/HOMA-R, Index A*, Index B*, Index C*) の変化の単回帰解析
HOMA β インスリン分泌指標、Index B インスリン感受性、Index C

成人肥満者の経時的なインスリン感受性・分泌能の変化を観察する時、体重や BMI の観察は、脂肪面積の評価と比較し簡便であり、有用であると考えられた。インスリン抵抗性は内臓肥満と関連が強いと報告されているが、BMI 30 前後の肥満者では内臓肥満以外の要素もインスリン抵抗性に関連している可能性が考えられた。

3. 研究成果の意義および今後の発展

メタボリックシンドロームの自然史解明により社会的負荷と予防医学の効果を明らかにできる。簡便な食事・運動調査手法の開発と精度管理、利用効率を決められる。心理・生体指標を含む健診データの統合と、介入により健診と介入的指導の有益性を詳細に多面的健康対策の面から分析が可能になる。ポピュレーションストラテジーの効果を数量化できる。長野県下の地域別単位で保健指導の観点からメタボ対策を評価しうる指標の開発と導入ができ、国内他地域と比較、検証できる。

4. 倫理面への配慮

本研究の実施にあたっては、対象者に研究の目的・実施方法・研究の実施に際して起こりうる利益と不利益について文章での説明に加えて十分な理解を得るとともに、当研究所の担当者に直接電話で質問できるように体制をとった。一般健康住民が対象であることから、承諾の自主性は十分保たれると考えられる。個人情報保護については、データベース作成時に、氏名・住所等の個人識別情報を削除し、健診 ID のみで管理することとした。遺伝子解析用検体については、別途の識別番号で管理し当研究所の施設冷凍庫に保管する。個人と健診 ID の対照表は国立健康・栄養研究所の鍵のかかる保管庫に保管し、個人情報管理者以外は接触できないようにした。健診 ID と遺伝子検体との対照票は施設保管庫に入れて申請者が管理し、遺伝子解

析結果の登録は申請者本人が行う。解析用データベースからは、完全に個人情報を削除するが、解析にはファイアーウォールに守られたコンピューターを使用し、データベースのいったファイルは暗号化して保存することとした。本研究では、以上の個人情報漏洩防止策を講じ、個人情報保護に万全を期す。

本研究は、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針、疫学研究に関する倫理指針を遵守するとともに、国立健康・栄養研究所の倫理委員会および設置されている場合には当該機関の倫理委員会の審査を受け、各倫理委員会の指針に従う。研究デザインは UMIN に登録した。

5. 発表論文（発表論文多数のため 2010 年分のみ掲載）

- 1) Watanabe S, Shimokawa I, Shirasawa T. Caloric restriction and longevity. Clin Funct Nutr 2010; 2(1):6-11.
- 2) Watanabe S. Kagawa's four food group point-counting method. Clin Funct Nutr 2010; 2(1):50-52.
- 3) Watanabe S, Tailor made nutrition for the elderly. Clin Funct Nutr 2010; 2(1):50-3.
- 4) Prochaska JO, Prochaska JM, Watanabe S. How can we change our lifestyle habits? A psychological approach based on the transtheoretical model (Pro-Change Behavior System). Clin Funct Nutr 2010; 2(3):118-23.
- 5) Watanabe S. Diet for longevity. Clin Funct Nutr 2010; 2(3):138-41.
- 6) Hibi T, Nomoto K, Watanabe S. Inflammatory bowel diseases and intestinal bacterial flora. Clin Funct Nutr 2010; 2(4):174-9.
- 7) Watanabe S. Changes in dietary habits in Japan- Background of *Shokuiku* and its promotion. Clin Funct Nutr 2010; 2(Suppl 1):9-14.
- 8) Aiba N, Oh Y. Nutrition support program in Japan (Focus on lifestyle-related disease in Adults). Nutrition Research and Practice. in press, 2010.
- 9) Takezawa J, Ishimi Y, Aiba N, Yamada K. Rev1, Rev3, or Rev7 siRNA Abolishes Ultraviolet light-Induced Translesion Replication in HeLa Cells: A comprehensive study using Alkaline Sucrose Density Gradient Sedimentation. J Nuc Acids. in press, 2010.
- 10) Oh Y, Aiba N. Nutrition-related health problems and laws related to nutrition support in Japan.-Focus on lifestyle-related disease of adults- Nutrition Research and Practice. in press, 2010.
- 11) Miyachi M, et al. METs in adults while playing active video games: a metabolic chamber study. Med Sci Sports Exerc. 2010; 42(6):1149-53.
- 12) Gando Y, Miyachi M, et al. Longer time spent in light physical activity is associated with reduced arterial stiffness in older adults. Hypertension. 2010; 56(3):540-6.
- 13) Ozaki H, Miyachi M, et al. Muscle volume and strength and arterial compliance after walk training with blood flow reduction in elderly women. J Am Geriatr Soc. 2010; 58(8):1597-8.
- 14) Fujita Y, Iki M, Ikeda Y, Morita A, et al. Tracking of appendicular bone mineral density for 6 years including the pubertal growth spurt: Japanese Population-based

Osteoporosis Kids Cohort Study. J Bone Miner Metab. in press, 2010.

- 15) Tamaki J, Iki M, Morita A, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma polymorphism is related to peak bone mass: the JPOS study. Osteoporos Int. 2010; 21: 321-9.
- 16) Murakami K, Sasaki S, Takahashi Y, Uenishi K; Japan Dietetic Students' Study for Nutrition and Biomarkers Group. Neighborhood socioeconomic status in relation to dietary intake and insulin resistance syndrome in female Japanese dietetic students. Nutrition. 2010; 26(5):508-14.
- 17) Okubo H, Murakami K, Sasaki S, Kim MK, Hirota N, Notsu A, Fukui M, Date C. Relative validity of dietary patterns derived from a self-administered diet history questionnaire using factor analysis among Japanese adults. Public Health Nutr. 2010; 13(7):1080-9.
- 18) Oya J, Nakagami T, Sasaki S, Jimba S, Murakami K, Kasahara T, Wasada T, Sekiguchi H, Hasegawa M, Endo Y, Iwamoto Y. Intake of n-3 polyunsaturated fatty acids and non-alcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study in Japanese men and women. Eur J Clin Nutr. 2010; 64(10):1179-85.
- 19) Noda M, Kato M, Takahashi Y, et al. Fasting plasma glucose and 5-year incidence of diabetes in the JPHC Diabetes Study? suggestion for the threshold for impaired fasting glucose among Japanese. Endocr J. 2010; 57: 631-639.
- 20) Noto H, Osame K, Sasazuki T, Noda M. Substantially increased risk of cancer in patients with diabetes mellitus. A systematic review and meta-analysis of epidemiologic evidence in Japan. J Diabetes Complications. 2010; 24: 345-353.
- 21) Goto M, Yamamoto-Honda R, Shimbo T, Goto A, Terauchi Y, Kanazawa Y, Noda M. Correlation between baseline serum 1,5-anhydroglucitol levels and 2-hour post-challenge glucose levels during oral glucose tolerance tests. Endocr J. 2010 Nov 12. [Epub ahead of print]

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 昌	研究総括	慶応義塾大学大学院・S45・医学 博士・疫学	(独) 国立健康・栄養研究所 栄養疫学	客員研究員
饗場 直美	食習慣の研究	徳島大学大学院・S62・医学博士・ 生化学	(独) 国立健康・栄養研究所 栄養教育, 食育	プロジェクト・プロ グラムリーダー
宮地 元彦	運動量の研究	鹿屋体育大学大学院・H2・博士・ 運動生理	(独) 国立健康・栄養研究所 運動生理学	プロジェクトリー ダー
森田 明美	コホートの疫学 的研究	京都大学大学院・H6・医学博士・ 衛生学	(独) 国立健康・栄養研究所 栄養疫学	プロジェクト・プロ グラムリーダー
水野 正一	コホートのデー タベース化	名古屋大学大学院・S47・修士・ 疫学統計解析	(独) 国立健康・栄養研究所 生物統計	プロジェクトリー ダー

山田 晃一	コホート対象者のSNPs研究	東京大学大学院・S58・薬学博士・細胞生物学	(独)国立健康・栄養研究所 分子生物学, 薬学	上級研究員
出浦 喜丈	コホートの建設	千葉大学・S48・学士・医学	佐久総合病院人間ドック 地域医療, 国際保健	センター長
野田 光彦	コホート対象者の臨床的研究	東京大学大学院・S59・工修・内科	国立国際医療センター・ 糖尿病代謝内科	部長
佐々木 敏	コホート対象者の食事調査の研究	ルベンソン大学大学院・H6・医学博士・疫学	東京大学大学院・疫学	教授

MEMO

A series of horizontal dotted lines for writing.

研究課題名 保健指導を中心とした地域における脳卒中及び心筋梗塞の再発予防システムとエビデンス構築に関する研究

課題番号 H21-循環器等(生習)-一般-014

研究代表者 名古屋市立大学大学院医学研究科 特任教授(学長補佐)
大森 豊緑

1. 本年度の研究成果

1) 脳卒中・心筋梗塞患者に対する保健指導の介入研究

脳卒中・心筋梗塞を発症し、広島県、愛知県、大阪府内の専門病院に入院した患者のうち、エントリー基準を満たし同意が得られた者について順次、無作為に保健指導介入群と非介入群(対照群)に分け(目標:各群120名)、訓練を受けた専任の看護師が標準プロトコルに基づき6ヶ月間の継続的な保健指導を実施し、再発等の経過及び評価指標の追跡調査を行っている。評価指標としては以下の項目を設定している。

- ・最終アウトカム指標: 再発、QOL(SF-36)、抑うつ(CES-D)
- ・プロセス指標: ①生理学的指標; BMI、血圧、総コレステロール、HDL及びLDL-コレステロール、血清クレアチニン、BUN、HbA1c、②行動変容指標; 療養に関する自己効力感、目標達成度(血圧測定、服薬、食事、運動)、飲酒・喫煙行動の変化
- ・医療経済学的指標: 定期外・時間外受診回数、入院回数・日数

現在フォローアップ中の脳梗塞患者(介入群34名、対照群23名)について、ベースラインデータでは両群に偏りは認められないが、介入群において1ヶ月後に体重(P=0.036)及びBMI(P=0.053)に低下傾向が認められ、行動面でも血圧測定(P=0.026)と運動(P=0.028)に有意な増加が、服薬に増加傾向(P=0.083)がみられた。

心筋梗塞患者についても同様の保健指導の介入による追跡調査を実施するとともに、ITを活用した血圧モニタリングによる自己管理の有効性を検証している。

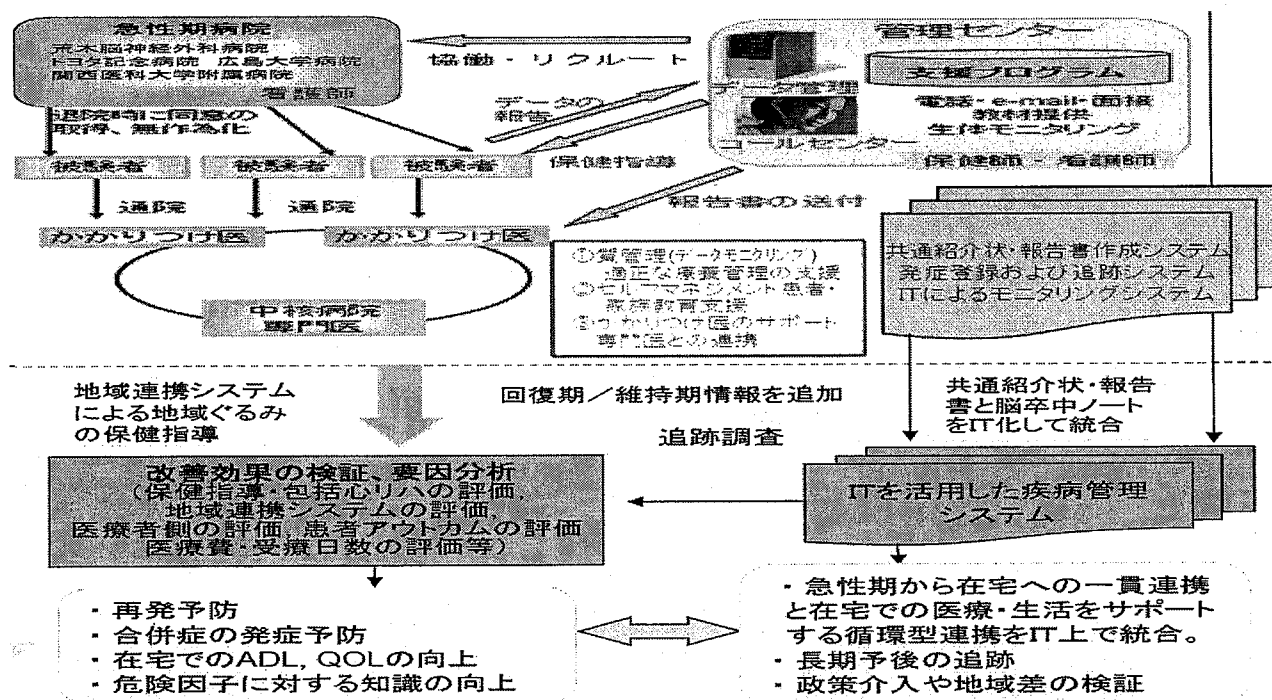


図1 保健指導の介入による改善効果及び影響要因の解明

今後、両疾患ともに対象者のエントリー及び追跡調査を継続し、保健指導による介入の効果及びその影響要因の検証を進め

ていく計画である（図1参照）。

2) 急性期病院における保健指導の実態及び効果の検証

脳卒中については愛知県、広島県及び大阪府内の急性期専門病院を退院した患者、心筋梗塞については関西医科大学病院及び関連病院の退院患者の計 3,500 名を対象に、保健指導や包括リハビリの実施状況、再発等の状況に関する調査を実施した。

そのうち愛知県・広島県内の脳梗塞患者、現在までに臨床データと連結できた 1,087 名（昨年度の 414 名を含む）の分析を行った。その結果、74.3%の患者が入院中又は退院時に保健指導を受けており、その内容は食事指導(78.5%)、運動指導(54.5%)であったが、喫煙や飲酒については3割にとどまっていた。退院後2年間の平均再発率は21.3%、死亡率4.3%であり、再発を病型別にみると、心原性が26.4%と最も多く、次いでラクナ梗塞(22.4%)、TIA(19.8%)、アテローム血栓性(17.9%)の順であった(表1)。保健指導と再発との間に有意な関連は認められなかった(表2)が、退院時のm-RS(modified Rankin Scale)が4以上の者では再発や死亡率が有意に高かった。再発との関連を多重ロジスティック回帰分析により病型別にみると、アテローム血栓症では性別(女性)とm-RSが、心原性では家族歴、糖尿病、高血圧及び退院時NIHSSが、ラクナ梗塞では退院時m-RSが、TIAでは年齢が独立した危険因子であることが明らかになった。

表1 病型別にみた再発の状況

	再発あり		再発なし		不明		合計	
	(人)	(%)	(人)	(%)	(人)	(%)	(人)	(%)
合計	232	21.3	848	78.0	7	0.6	1,087	100.0
ラクナ	79	22.4	272	77.3	1	0.3	352	100.0
アテローム血栓性	58	17.9	263	81.2	3	0.9	324	100.0
心原性	63	26.4	175	73.2	1	0.4	239	100.0
TIA	18	19.8	71	78.0	2	2.2	91	100.0
その他	14	17.3	67	82.7	0	0.0	81	100.0

表2 入院中の指導の有無と脳梗塞の再発との関係

	再発あり		再発なし		不明		合計	
	(人)	(%)	(人)	(%)	(人)	(%)	(人)	(%)
合計	168	18.1	754	81.4	4	0.4	926	100.0
指導あり	137	19.9	550	79.9	1	0.1	688	100.0
指導なし	16	10.7	132	88.6	1	0.7	149	100.0
覚えていない	10	15.9	53	84.1	0	0.0	63	100.0
未回答	5	19.2	19	73.1	2	7.7	26	100.0

3) 地域連携パスのIT化

国立循環器病研究センターが大阪府豊能地域で従前より取り組んでいる「脳卒中ノート」等を媒体とした脳卒中地域連携パスについて、昨年度に引き続きIT化を進めており、今年度は回復期医療を担う関西リハビリテーション病院との間で紹介状データを相互に閲覧・共有するためのシステムの試行を行っているところである。

4) 在宅療養患者に対する保健指導の実態把握

在宅療養患者に対する保健指導の実態を把握するため、和歌山県内の訪問看護ステーション34カ所が訪問している脳卒中・心筋梗塞患者147名について保健指導等の状況を調査した。患者の平均年齢は72.9歳、介護度別では介護度4が28.8%、介護度5が19.3%であった。また再発は19.3%にみられた。訪問介護の内容は症状観察(91.6%)、リハビリ(61.3%)、介護指導・支援(58.8%)、療養指導(42.9%)等の状況であった。保健指導については、介護度が上がるほど実施率が高い傾向がみられたが、介護度の変化(改善・不変・悪化)との関連は明らかでなかった。

2. 前年度までの研究成果

1) 急性期病院における保健指導の実態及び効果の検証

(1) 脳卒中急性期病院退院患者の保健指導の実態調査: 脳卒中急性期病院における保健指導の実態を把握し、その効果を後方視的に検証するため、愛知県、広島県及び大阪府内の専門病院に脳卒中で入院後、退院した患者を対象にアンケート調査を実施した。臨床データ等との連結を終えた愛知県T病院の退院患者414名について関連を分析した。入院中に約8割が保健指導を受け、退院後も6割が医療機関で保健指導を受けていたが、退院後2年以内の再発率は19.6%で病型により差がみられた。入院中・退院後に保健指導を受けた者では受けていない者に比べ健康状態が良くなった者の割合が高かったものの、再発率と保健指導との関連は明らかでなかった。

(2) 心筋梗塞急性期病院退院患者の保健指導の実態調査: 心筋梗塞を発症し大阪府、兵庫県内の急性期病院で治療後退院した172名を対象に保健指導及び予後等を調査した。退院後1年の再発率は、12.1%であった。入院中又は退院後に保健指導を受けた者は約8割であったが、保健指導の頻度や時間、内容等は十分とは言えない状況であった。ITを活用した家庭血圧モニタリング方式により一部の患者で白衣高血圧や仮面高血圧の可能性が示唆されるなど、家庭での自己血圧管理の有用性が明らかになった。

2) 地域の医療機関における保健指導の状況調査

脳卒中・心筋梗塞の回復期/維持期の診療を担う広島県及び大阪府内の医療機関(病院157施設、診療所395施設)を対象に保健指導等の状況を調査した。うち有効回答のあった54病院及び診療所168施設について集計・分析した。病院では7割に脳卒中専門医が、87%に循環器専門医が配置されていたが、医師や看護師、理学療法士、薬剤師、管理栄養士等で構成する専門診療チームの設置は1割のみであった。また脳卒中・心筋梗塞患者の診療を担当している診療所における専門医の配置状況は、脳卒中専門医12.5%、循環器専門医23.8%と非常に限られている状況であった。

病院の約7割が、診療所の約6割が脳卒中・心筋梗塞の再発予防のための保健指導を行っているものの、時間的な制約、スタッフ数等の問題から、病院の入院患者に対

しては医師・看護師を中心に、病院外来・診療所では医師が主体となって、短時間で実施している医療機関が大部分であった。今回の結果から、急性期～回復期／維持期に亘り継続的かつ効率的に保健指導を実施する仕組みの導入が必要と考えられた。

3) 効果的な保健指導教材の開発

保健指導については、限られた時間と人員で効果的・効率的に実施することが求められる。平成22年度から開始する脳卒中・心筋梗塞の再発予防のための効果的な保健指導システム構築のための介入研究に向けて、アセスメントアルゴリズムを用いた標準的な保健指導の枠組み（内容、時間、頻度）及び実施ガイドラインを作成するとともに、食事、運動、リハビリ、禁煙などの生活習慣の改善を促すため、認知行動療法などの行動科学理論に基づき、自己管理手帳及び再発予防のためのプログラムテキスト、日常生活や介護の工夫など12種類の指導用教材の開発を行った。

4) 国民の意識・知識の実情把握

医療においては専門性が高いため、医療従事者と患者・家族との情報格差の解消が課題となっている。保健指導を効果的・効率的に実施するためには、患者・家族の疾病や予防治療法に関する知識・理解度に応じた説明や指導が重要である。地域住民の脳卒中に関する知識の状況を把握するため、市民公開講座の参加者約300名に対して質問紙調査を実施した。その結果、「麻痺・脱力」の正答率は75%に上ったが、半身という単語の同時に記載されているのは10%に過ぎなかった。また「しびれ・感覚障害」「言語障害」の正答率は50%以下であった。この他、脳卒中の基礎疾患について、高血圧76%、糖尿病61%、高脂血症42%と比較的理解されていたものの、脳梗塞の原因の1/3を占める心房細動については、ほとんど理解されていなかった。参加した医療関係者の中にも心房細動を回答できなかった者もあったことから、今後、講演会や研修会等を通じて、こうした知識の普及・啓発を促進していく必要性が明らかになった。

3. 研究成果の意義及び今後の発展

心疾患、脳卒中は我が国の死因の約3割を占め、国民医療費においても約2割を占めており、その急性発症に伴う専門医療機関における超急性期医療は医療費を押し上げている。発症時に血栓溶解療法など高度な医療を行っても、高血圧、糖尿病等の危険因子を適切にコントロールできなければ再発は避けられない。また機能低下による心身両面に亘る負担や介護保険の適用、未就業による社会的損失は、社会保障費の増加にもつながっている。

本研究によって保健指導の再発・重症化予防効果が検証できれば、低コストでより高い効果を上げることが可能になる。効果的な保健指導が実施されることにより、医療費の適正化が図られるとともに、社会保障費の節減や患者・家族のQOL向上にも大きく寄与する。

さらに、本研究を通じて構築する脳卒中・心筋梗塞の地域レベルでの疾病管理システムにより、医療関係者相互の情報共有及び長期追跡が可能となり、医療の効率化や治療成績の評価等も可能となる。また本研究で開発する自己管理手帳等の保健指導教材は、患者の意識を高め、行動変容を促し、疾病の自己管理を可能にするための効果的なツールとして全国的な普及が期待されるものである。

4. 倫理面への配慮

(1) 医学研究及び医療行為の対象となる個人の人権の擁護

本研究の実施にあたっては、研究者の所属機関及び協力医療機関の倫理委員会の承認を受けている。また本研究への参加に関する同意あるいは撤回は患者の自由意思によるものとする。研究データベースへの登録についても、患者・家族に対して十分に説明し同意を得た上で行う。個人情報の管理は、情報管理責任者が行い、個人情報へのアクセスはPW及び非接触型ICカードで管理し、関係者のみがアクセスできる仕組みとしている。

(2) 医学研究及び医療行為の対象となる個人への利益と不利益

本研究の対象者は関係機関で情報が共有され、適切な保健指導等のサービスを受けられるという利益を得ることができる。また個人への不利益が生じないように、個人情報は厳重に管理し、プライバシーの保護に細心の注意を払う。

(3) 保健指導の質の確保

地域における保健指導は十分な知識・経験を有する保健師または看護師が担当し、診療ガイドライン(Evidence-based Clinical Practice Guidelines)に則った指導を行う。また、保健指導は、かかりつけ医と密接な連携を取りながら実施する。

5. 発表論文

- 1) Omori T: Present state and perspectives of medical services in Japan. Nagoya Med. J, 51(3):133-143, 2010.
- 2)長束一行：脳卒中ノートー豊能方式一. 治療, 90: 850-857, 2009.
- 3)長束一行：地域連携の実際ー大阪豊能地区一. Brain Nursing, 25:1209-12112, 2009.
- 4)長束一行：多職種情報共有ツールで維持期の指標を重視. 新医療連携, 6:6-8, 2009.
- 5)古賀政利, 上原敏志, 長束一行, 安井信之, 長谷川泰弘, 峰松一夫：脳卒中地域医療の現状を把握するための全国アンケート調査ー急性期病院の現状ー, 脳卒中 31:67-73, 2009.
- 6)Saito H, Kimura Y, Tashima S, Takao N, Nakagawa A, Baba T, Sato S: Psychological factors that promote behavior modification by obese patients. Bio Psycho Social Medicine. 3:1-9, 2009.
- 7)木村穰：保健指導のため認知行動療法. 保健の科学, 51:606-610, 2009.
- 8)木村穰：運動指導と認知行動療法. 臨床スポーツ医学, 26(4):447-451, 2009.
- 9)木村穰：食事指導と認知行動療法. 臨床スポーツ医学, 26(3):447-451, 2009.
- 10)原田浩二, 森山美知子, 百田武司, 長束一行, 大森豊緑：心筋梗塞患者の再発予防に向けた地域連携と患者教育ー再発予防システムの構築に向けて何が必要かー, 日本医療・病院管理学会雑誌 (in press).
- 11)Moriyama M, Nakano M, Kuroe Y, Nin K, Nitani M and Nakaya T: Efficacy of a self-management education program for people with type 2 diabetes; Results of a 12 month trial. JAPAN JOURNAL OF NURSING SCIENCE, 6(1), 51-63, 2009
- 12)武藤正樹, 田城孝雄, 森山美知子, 池田俊也編：地域連携クリティカルパスと疾病ケアマネジメント, 中央法規, 2009.
- 13)森山美知子, 河口千晴：循環器領域のアウトカムの向上に向けて：ディジーズマネジメント/ライフコース・アプローチの導入. 心臓リハビリテーション学会誌, 14(1), 30-33,

2009.

14)川越雅弘：医療・介護連携が求められる背景とは.作業療法ジャーナル(in press).

15)Kawagoe M, Kajiya S, Mizushima K, et al: Effect of Continuous Home-visit Rehabilitation on Functioning of Discharged Frail Elderly, J Phys Ther Sci, No.21 (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
大森 豊緑	研究の総括	ハーバード大学大学院・平成8年修了・医学博士・医療健康政策	名古屋市立大学大学院医学研究科・医療健康政策、健康科学（所属施設）	学長補佐（特任教授）
長束 一行	脳卒中急性期における保健指導の効果の評価	川崎医科大学・昭和54年卒・医学博士・脳血管障害	(独)国立循環器病研究センター脳卒中集中治療科・脳血管内科学（所属施設）	部長
横田 千晶	急性期病院での保健指導の実態調査と症例登録	滋賀医科大学・昭和63年卒・医学博士・脳卒中、脳循環	(独)国立循環器病研究センター脳血管内科・脳卒中学（所属施設）	医長
坂本知三郎	回復期・維持期における保健指導の実態調査	日本医科大学・昭和58年卒・医学博士・リハビリテーション医学	関西リハビリテーション病院・リハビリテーション医学（所属施設）	病院長
木村 穰	心筋梗塞急性期・回復期における保健指導の効果の評価	関西医科大学・昭和56年卒・医学博士・循環器・心疾患のリハビリテーション	関西医科大学健康科学センター・心疾患リハビリテーション（所属施設）	教授
山田 和子	地域における脳卒中・心筋梗塞の再発予防のための保健指導のあり方	国際医療福祉大学大学院・平成20年修了・博士（保健医療学）・地域看護学	和歌山県立医科大学保健看護学部・地域看護学（所属施設、和歌山県）	学部長（教授）
松本 昌泰	脳卒中の地域医療システムの構築と保健指導の推進	大阪大学大学院・昭和57年修了・医学博士・脳神経内科学	広島大学大学院医歯薬学研究科・脳神経内科学（所属施設、広島県）	教授
森山美知子	脳卒中・心筋梗塞の保健指導の実態調査及び効果的保健指導システムの開発	カルフォルニア州立大学フレズノ校・平成4年卒・博士（医学）・医療提供システム、慢性看護学	広島大学大学院保健学研究科・慢性疾患看護学（所属施設、広島県、愛知県）	教授
百田 武司	脳卒中・心筋梗塞の保健指導の実態調査及び効果的な保健指導	広島大学大学院・平成15年修了・博士(保健学)・成人看護学	日本赤十字広島看護大学・成人看護学（所属施設、広島県）	准教授
川越 雅弘	脳卒中・心筋梗塞の保健指導の実態調査及び介入効果の評価	大阪大学大学院工学研究科・昭和62年修了・工学修士・品質管理論、統計学	国立社会保障・人口問題研究所 社会保障企画部（所属施設）	第1室長

研究課題名 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-循環器等(生習)-一般-014
研究代表者 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

保険者の協力を得て、健診データと医科・調剤レセプトデータを突合するためのシステム開発を行い、突合データセットを構築した。経年的な健診データの推移と医科レセプトにおける生活習慣病関連病名(糖尿病、高血圧症、脂質異常症、心筋梗塞、脳梗塞、糖尿病腎症、糖尿病網膜症等)の有無、および調剤レセプトにおける薬剤名から効能を確認し、治療が行われているかどうかを検討し、特定保健指導の効果を検証できる全て内容の保健指導の効果を評価できるシステムを開発した。

沖縄県4市町(西原市、南城市、南風原町、与那原町)の国保加入者約5万人について、一次健診、保健指導、生活習慣病歴、医療費等のデータセットを解析した。2006年健診受診者の、健診受診後から2009年3月までのデータをみると、40-74歳の男女ともに総死亡でみると健診未受診者が多いが、脳・心臓イベントの発生は受診者が多くなっていた。死亡の詳細については調査中であるが、診断されずに亡くなっている例が多い。レセプト上傷病名に糖尿病がある者となない者では、糖尿病の病名がある者に虚血性心疾患の罹患率が高く、脳出血では差がみられなかった。また虚血性心疾患については、腹部肥満の有無で罹患率の差がみられたが、BMIでは関連が認められなかった。

様式6-10で示される被保険者の健診受診の有無、特定保健指導実施の有無、医療機関受診の有無によって場合分けして検討すると、保健事業全体としては特定保健指導を中心にしているが、医療との連携や未受診者対策を包括的に進める必要性がわかった。仮想データから虚血性心疾患の発症における内訳をみると、相対的人数の多い健診未受診者層からの発症が最も多く、次いで治療中でコントロール不良者からの発症が多いことがわかる。従って数少ない保健指導対象者に力を入れても保健事業全体としては効果が薄いことになる。受診率を仮に65%まで増やすと、虚血性心疾患の高リスク者をかなり拾えるといったシミュレーションができた。

2. 前年度までの研究成果

1. 特定健診・保健指導の評価におけるレセプト分析の可能性と課題、2. 生活習慣病ならびに心臓血管イベントの発症リスク解析と系統的拾い上げシステムの構築、3. 特定健診における受診勧奨者の医療機関への受診促進の試み、4. 特定健診および特定保健指導事業の効果に関する調査-初年度と次年度の比較、5. 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のためのデータ分析手法の開発、6. 保健指導教材をベースにした保健指導実施者用管理システムの開発、7. ポピュレーションアプローチのためのスライドショー式情報提供ツールの開発と評価に取り組んだ。また調剤レセプト上の調剤情報を分析するシステムの開発を行い、特定健診データとレセプトデータを突合させる標準的な手法についててびきにまとめた。

3. 研究成果の意義及び今後の発展

内臓脂肪の蓄積が糖尿病等の生活習慣病の原因になることは既に明らかになっており、また腹囲の減少を目的とした介入が血圧や脂質異常などのリスク因子を減少させる RCT、糖尿病予備軍を対象として個人面談・グループ指導を用いた集中的な介入による生活習慣改善グループが、服薬治療グループよりも糖尿病の発症率が低かった RCT (Diabetes Prevention Program Research Group, N Engl J Med 2002;346:393-403) が報告されている。しかし、腹囲・内臓脂肪の減少を目的とした保健事業がどのように生活習慣病および予備群を減少させ、合併症・重症化の抑制および外来医療費、入院医療費に影響を及ぼすのかについてはまだ明らかにされていない。健診データとレセプトを突合したデータベースを構築することによって、糖尿病等の生活習慣病有病者・予備群を削減するためのプログラムの効果を評価するための手法を検討する研究成果は、大きな意義がある。

さらに、標準化された信頼度の高い健診・保健指導の成果をレセプトデータと突合したデータを用いて、標準的な評価・分析手法を確立することにより、医療保険者の保健事業ごとの比較評価が可能となる。

個人の健康状態や生活習慣の改善の有無による生活習慣病の発症・重症化、医療費等について、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モデルを開発、検証し、公表することにより、医療保険者のみならず、国民一人一人の健康づくりに関する意識の向上に資すると考えられる。

4. 倫理面への配慮

厚生労働省の「疫学研究に関する倫理指針」に基づき医療保険者から収集したデータを分析した。厚生労働省が作成した「国民健康保険組合における個人情報適切な取扱いのためのガイドライン」、「健康保険組合等における個人情報適切な取扱いのためのガイドライン」を遵守している医療保険者を対象とした。医療保険者代表者との間に個人情報取扱いに関する契約書を作成し、取扱いには十分配慮した。

5. 発表論文

- 1) Mizushima S, Tsushita K: New Strategy on prevention and control of non-communicable Life Style-related diseased focusing on Metabolic Syndrome in Japan. In Muto T ed, Asian Perspectives and Evidence on Health Promotion and Education, Springer, in press
- 2) Kamaura M, Nishijima K, Takahashi M, Ando T, Mizushima S, Tochikubo O: Lifestyle Modification in Metabolic Syndrome and Associated Changes in Plasma Amino Acid Profiles. Circulation Journal, 74(11):2434-2440, 2010.
- 3) 水嶋春朔: 特集 | メタボリックシンドローム 3つの疑問 メタボ解消が最善策? 日経メディカル (510)、92、2010.
- 4) Ohshige K, Kawakami C, Mizushima S, Moriwaki Y, Suzuki N: Evaluation of an algorithm for estimating a patient's life threat risk from an ambulance call. BMC Emerg Med, 21(9):21, 2009.

- 5) 倉 尚樹、藤川哲也、安藤哲也、小牧 元、山本律子、倉 五月、庄子雅保、籀原照昌、朽久保修、水嶋春朔:2型糖尿病男性患者におけるタイプA行動パターンと頸動脈内中膜肥厚の関係.日本心療内科学会誌、12、(4):224-227、2008.
- 6) 水嶋春朔:特集/糖尿病:最近の話題 予防医学のストラテジー -包括的な生活習慣病対策のすすめ方.成人病と生活習慣病、38(4)、367-375、2008.
- 7) 水嶋春朔:特集|特定健診と特定保健指導-展望と実際- 積極的支援とは?積極的支援ではどんなことをやるのですか?.Q&Aでわかる 肥満と糖尿病 9・10、7(5)、684-687、
- 8) 水嶋春朔:「高齢者の医療の確保に関する法律」に基づく特定健診・特定保健指導、新時代の糖尿病学(4) -病因・診断・治療研究の進歩- 日本臨牀 66(増刊号 9) 、613 - 619、2008.
- 9) 大久保孝義、水嶋春朔:高血圧の疫学 ポピュレーション・ストラテジーに慣れよう.医学出版 レジデント、1(7)、21-29、2008.
- 10) 朽久保修、水嶋春朔:特集 循環器疾患(脳・心)と睡眠障害の関連を探る 現代社会における高血圧やメタボリックシンドロームの病態と問題点.ねむりと医療、1(2)、61-65、2008.
- 11) Matsushita Y, Nakagawa T, Yamamoto S, Takahashi Y, Yokoyama T, Noda M, Mizoue T. Associations of visceral and subcutaneous fat areas with the prevalence of metabolic risk factor clustering in 6292 Japanese individuals: the Hitachi Health Study. Diabetes Care 2010 May 11. [Epub ahead of print].
- 12) Matsushita Y, Tomita K, Yokoyama T, Mizoue T. Relations between waist circumference at four sites and metabolic risk factors. Obesity 2010 [Epub ahead of print].
- 13) Matsushita Y, Tomita K, Yokoyama T, Mizoue T. Optimal Waist Circumference Measurement Site for Assessing the Metabolic Syndrome. Diabetes Care. 2009; 32(6): e70. (Letter)
- 14) kimura S, Satoh T, Ikeda S, Noda M, Nakayama T. Development of a database of health insurance claims: standardization of disease classifications and anonymous record linkage. J Epidemiol. 2010 ;20(5):413-9.
- 15) 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. 2009; 219(3):231-414.
- 16) Kudo Y, Miwa Y, Mikami J, Ohata T, Satoh T, Kido S, Sugiura Y, Tsunoda M, Aizawa Y. Predictors of Japanese workers' satisfaction with their annual health checkups. Ind Health. 2009; 47(3):292-300.
- 17) 北里博仁、池田俊也、泉 和生、岡畑純江、門脇 孝、中山健夫、野田光彦、佐藤敏彦「診療報酬明細書(レセプト)データベースから2型糖尿病合併症および大血管症の病期進展と医療費の関係を明らかにするための患者情報を抽出する方法の検討」 肥満と糖尿病 vol.9 別冊 9 2010

18) Shimabukuro M, Higa M, Tanaka H, Shimabukuro T, Yamakawa K, Masuzaki H, Distinct effects of pitavastatin and atorvastatin on lipoprotein subclasses in patients of type 2 diabetes mellitus. Diabetic Med in press.

19) Tabata M, Kadomatsu T, Fukuhara S, Miyata K, Ito Y, Endo M, Urano T, Zhu HJ, Tsukano H, Tazume H, Kaikita K, Miyashita K, Iwawaki T, Shimabukuro M, Sakaguchi K, Ito T, Nakagata N, Yamada T, Katagiri H, Kasuga M, Ando Y, Ogawa H, Mochizuki N, Itoh H, Suda T, Oike Y. Angiopoietin-like protein 2 promotes chronic adipose tissue inflammation and obesity-related systemic insulin resistance. Cell Metab. 2009;10:178-188.

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
水嶋 春朔	総括 健診・保健指導データと医科・調剤レセプトデータの突合分析手法の開発	島根医科大学大学院・平5年・医学博士・公衆衛生学	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(横浜市立大学)	教授
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の効果分析	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門(北里大学)	教授 副センター長・企画開発部門長
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]
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)	講師
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

MEMO

A series of horizontal dotted lines for writing.

平成 23 年 2 月 7 日(月)

(15:22~16:01)

座長
宮武 光吉 / 前 財団法人歯科医療研修振興財団 専務理事

研究課題名 口腔機能に応じた保健指導と肥満抑制やメタボリックシンドローム改善との関係についての研究

課題番号 H21-循環器等(生習) -一般-012

研究代表者 国立保健医療科学院口腔保健部 口腔保健情報室長
安藤 雄一

1. 本年度の研究成果

〈研究背景〉

早食いは肥満・メタボリックシンドロームのリスクであり、食べ物をゆっくりとよく噛む習慣(咀嚼法)が肥満治療の1つとして有用とされている。これを受け、H19-20年度の厚生労働科学研究(主任研究者:柳澤繁孝)では大学関係者を対象とした予備的な介入研究が行われ、咀嚼法の有効性が示唆された。しかしながら、この研究は一般住民を対象としたものではなかったため、より実践的な指導法の確立が望まれることから、本研究班における主要課題として取り組むことになった。一方、咀嚼は歯の喪失による影響が非常に強く、特定健診の対象者においても年齢層が高い場合は、咀嚼機能に支障を来している人が多いと推測される。したがって、メタボリックシンドロームに対して咀嚼に関する指導を行う場合、「早食い」と「咀嚼に支障がある(かめない)」という両面に着目した保健指導の方法論を確立していく必要がある。なお、現在、特定健診・特定保健指導に歯科関連の項目は含まれていないが、本研究では将来的に健診・保健指導の場において歯科関係者の役割が広がっていくことと歯科以外の関係者が歯科保健により深く関与しやすくする環境整備を行うことにより職種間の連携が深まると考えられる。

〈研究目的〉

本研究では、一般集団に対して早食いと咀嚼機能低下の両面をカバーする保健指導を確立することを目的とし、そのための介入研究を実施する。また、このために必要な基礎的研究や疫学調査も併せて実施する。そして最終的には、これらの知見を踏まえ、「咀嚼指導マニュアル」を作成し、現場への周知を図る。

〈研究経過と成果〉

(1) 介入研究

まず「早食い」の是正を図るための介入研究内容を検討し、2010年9月から三重県の3市町において開始された。介入内容は、各市町において実施されている動機づけ支援および積極的支援において面談後に「ゆっくりよく噛む」を行動目標として選んだ対象者に対して、日々この目標を達成したか否かを記す咀嚼カレンダーへの記録を依頼した。評価は、この行動目標を選んだ人の割合からプロセス評価とBMI等の体格指標による結果評価を行う予定である。

また昨年度予備的研究を行った市では、調査項目の改善を図り、介入研究を継続する。

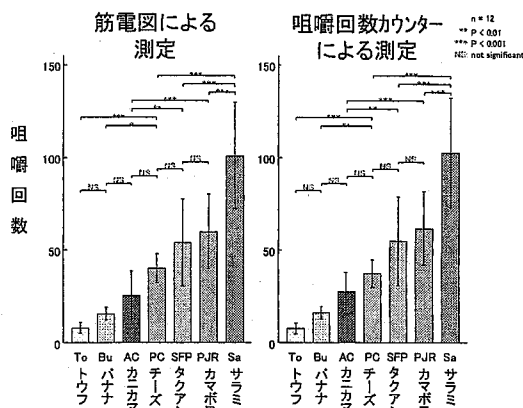
本介入研究のフィールドについては、事業所も含め、今後拡大を図っていく予定であるが、その際、昨年度試作した「咀嚼指導マニュアル」を活用し、現場の声を取り入れながら改良を図っていく予定である。

(2) 観察研究、基礎研究

昨年度開発した咀嚼回数カウンターを用いた基礎的研究において、食品の性状により咀嚼回数が大きく異なり、硬い食品と柔らかい食品の咀嚼回数は大きく異なることが示された（図1）。

このほか、試験食品を用いて咀嚼回数を測定し、その関連要因を分析することを目的とした地域住民数百名を対象とした疫学調査が完了し、分析を行う予定である。また、咀嚼に支障を来している人達を簡便にスクリーニングできる評価指標の考案に向けた地域住民約千名を対象とした摂取可能食品と口腔関連 QOL について調査も実施し、近々解析に取りかかる予定である。

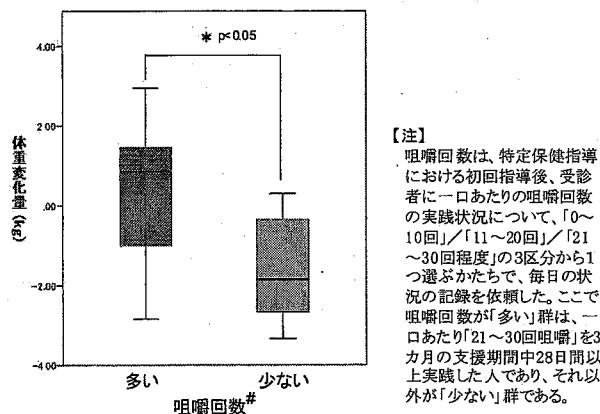
図1. 咀嚼回数(一口あたり)の食品別比較



2. 前年度までの研究成果

研究初年度は、早食いの是正を図るための介入研究については、介入方法の検討と対象地域の選定を行った。また、すでに特定保健指導のなかに歯科の個別指導が実施されている市において、予備研究として特定保健指導の対象者（動機づけ・積極的支援群）に対して行動療法を取り入れた咀嚼法の指導（講話と食事時間・咀嚼回数の記録依頼）を行った。その結果、咀嚼回数の多い群は少ない群に比べて半年後の体重減少量が大きく（図2）、咀嚼法による体重減少効果が示唆された。また咀嚼法の実践記録を行っていた人の割合は全体的に高く、実践可能な手段と考えられた。

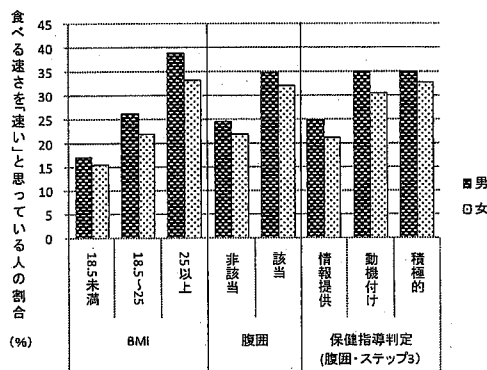
図2. 咀嚼回数の多寡による体重減少量の比較 (体重変化量の箱ヒゲ図)



また、本目的の達成には歯科関係者と栄養関係者の連携が必須であることから、その現状について行政に勤務する管理栄養士に聞き取り調査を行い、歯科と栄養の事業における連携の現状を整理した。

観察研究としては、千葉県において基本健診データ収集システム確立事業の一環として収集されている平成20年度特定健診データ（計11万人弱、収集途中）を用いて、早食い（食べる速さを「速い」と思っている人）の割合をBMI・腹囲・保健指導判定別に比較したところ、肥満およびメタボリックシンドロームに該当する人たちほど早食いの割合が男女ともに高いことが示された（図3）。

図3. BMI・腹囲・保健指導判定別にみた早食いの人の割合の比較



このほか、一般集団の咀嚼回数の実態を把握するための基礎的な研究として、「咀嚼回数カウンター」を開発し、実際の咀嚼回数の測定に有用である目処が立った。また、数百名の地域住民に対して試験食品の咀嚼回数を測定し関連要因を探求する疫学調査も実施した。さらに、早食いと咀嚼に支障がある人の関連性をみるために Web アンケート調査を実施し、両者はそれぞれ年齢特性が強いが、相互の関連性は低いことがわかった。

以上の成果を踏まえて、咀嚼指導マニュアルの試作版を作成した。

3. 研究成果の意義及び今後の発展

早食いの是正を図る介入研究では、対象者が比較的容易に取り組める予防対策であることが予想される。これは、特定保健指導に参加するような人は摂取エネルギーと消費エネルギー工夫は既実践していると自覚している割合が高く、それ以外の視点である早食いの是正などは新たに取り組みやすい課題と思われるためである。本介入研究では、まずこの点についてプロセス評価を行い、さらに結果評価において肥満度やメタボリックシンドロームの抑制効果を検証していく予定である。一方、咀嚼に支障を来している人たちを対象とした介入研究では、歯科専門職以外の職種が保健指導等の場において容易にスクリーニングできる指標や啓発資料を整理すること、また歯科医院における治療による咀嚼機能回復との連携を高めることに焦点を当て、これらの点に対するプロセス評価を重視したい。また、これらの介入研究を実施していく際に、「咀嚼指導マニュアル」の試作版を用い、実践を踏まえながら内容の改善を図っていく予定である。加えて歯科医院における咀嚼指導実践の意義・実現可能性・効果についても検討していく予定である。

上述した介入研究を行ううえで基礎的な情報を得る手立てとして、今まで手がけてきた研究に加え、平成 21 年の国民健康・栄養調査と国民生活基礎調査（世帯票）について目的外使用申請を行い、両者をリンクした個票データを解析したいと考えている。平成 21 年の国民健康・栄養調査では、早食い・咀嚼・歯科保健情報など本研究に必要な情報が網羅的に収集されており、これに国民生活基礎調査（世帯票）の情報を加味することにより、有意義な解析が可能になると見込まれる。

以上の研究を遂行することにより、肥満およびメタボリックシンドローム対策のなかで咀嚼を通じた保健指導が 1 つの柱になること、またこれを 1 つの軸に歯科関係者の活動範囲が広がること、また歯科以外の職種が歯科保健により深く関わることにより国民の歯科保健向上につながることを期待される。

4. 倫理面への配慮

本研究は、「疫学研究に関する倫理指針」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。調査参加者のプライバシーは完全に保護され、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した。

5. 発表論文

- 1) 塩澤光一、花田信弘. 試作した“咀嚼回数カウンター”の精度について. 日本咀嚼学会雑誌 2010 ; 20(1) : 27-34.
- 2) 岩崎正則、葭原明弘、村松芳多子、渡邊令子、宮崎秀夫. 高齢者における咀嚼回数と食

品群別摂取量および栄養素等摂取量との関連 2010; 口腔衛生学会雑誌 60(2):128-138.

- 3) 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 歯科医学的根拠とかがりつけ歯科医、東京、医歯薬出版、2009、104-111頁.
- 4) 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 歯科医学的根拠とかがりつけ歯科医、東京、医歯薬出版、2009、80-88頁.

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所属研究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
安藤雄一	研究の統括、咀嚼法の有用性の検討、咀嚼機能低下者への食事栄養指導法の検討	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・口腔保健部	室長
花田信弘	咀嚼法の有用性の検討、咀嚼に関する基礎データの収集	九州歯科大学大学院・昭和60年・歯学博士・細菌学	鶴見大学歯学部・探索歯学講座	教授
葭原明弘	咀嚼に関する基礎データの収集	新潟大学歯学部・昭和62年・歯学博士・予防歯科学	新潟大学大学院医歯学総合研究科口腔健康科学講座予防歯科学分野	准教授
柳澤繁孝	咀嚼法の有用性の検討	東京医科歯科大学歯学部・昭和45年卒・歯学博士・口腔外科学	大分岡病院	名誉院長
三浦宏子	咀嚼機能低下者への食事栄養指導法の検討	東京大学大学院医学系研究科修士課程・平成7年修了・歯学博士・社会系歯学	国立保健医療科学院・口腔保健部	部長
森田 学	咀嚼法の有用性の検討	大阪大学歯学部・昭和57年・予防歯科学	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

研究課題名 歯科疾患予防のための日本人のフッ化物摂取基準とフッ化物応用プログラム
 課題番号 H21-循環器等(歯)-一般-001
 研究代表者 神奈川歯科大学健康科学講座口腔保健学分野 教授
 荒川 浩久

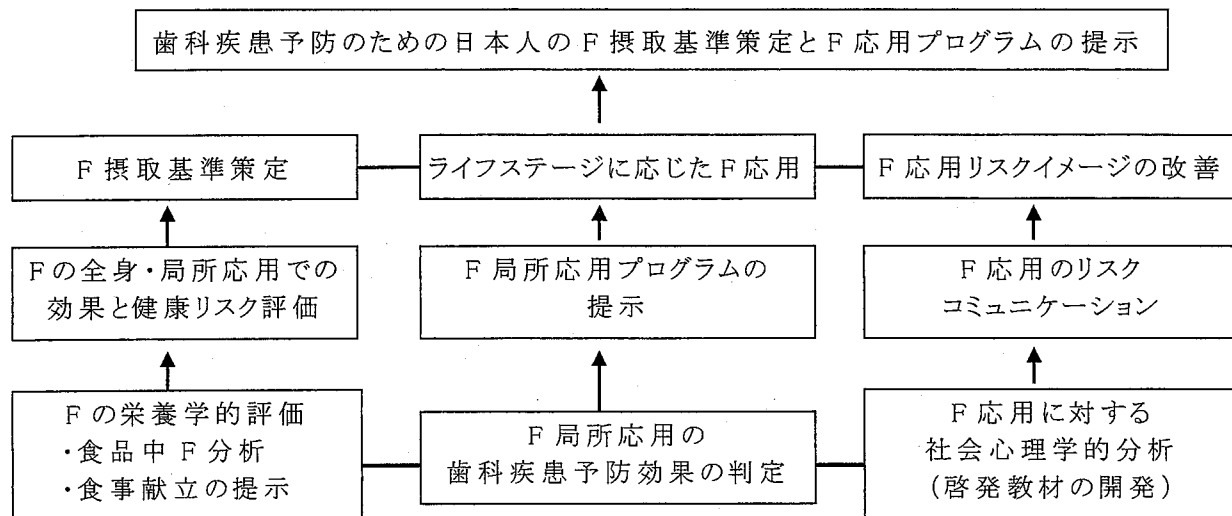
1. 本年度の研究成果

本研究の課題は、口腔保健と QOL の向上のために生涯にわたる有効なフッ化物応用を実践できるように、フッ化物摂取基準とフッ化物応用プログラムを提示し、フッ化物応用の普及と進展に資することである。そのために必要なフッ化物応用のリスクコミュニケーションのあり方も検討している。

今年度は、お茶からのフッ化物摂取の齲蝕予防に対する有効性の文献整理、現行のフッ化物局所応用を実施しにくい低年齢児に対する新しいフッ化物局所応用の提案、フッ化物局所応用後に口腔環境に保持される微量フッ化物の口腔細菌の酸産生抑制ならびに歯肉上皮に与える有効性の検証、フッ化物洗口による歯垢代謝活性の抑制の検証、システマティックレビューに基づくフッ化物応用の齲蝕予防効果の検証、集団でのフッ化物洗口実施後のフォローアップ調査の予備的調査結果などをまとめることができた。さらに、水道水フロリデーション実施に向けて取り組んでいる地域における若い世代の住民認知度調査をから、認知度の向上を確認できたが、水道水フロリデーション導入に心配する声も多く、リスクイメージは払拭されていない。したがって、米国での水道水フロリデーションに関して指摘されているリスクに対する科学的検証も行った。

2. 前年度までの研究成果

本研究は大きく3つの課題に分けて、実験、調査、分析ならびに文献調査により検討してきた。



F: フッ化物

研究課題1: フッ化物の食事摂取基準策定

わが国における食品中フッ化物含有量の測定、水道水フッ化物至適濃度天然地区でのフッ化物摂取量-齲蝕状況-歯のフッ素症の出現状況の調査と海外でのフッ化物の栄養所要量から、食事摂取基準としての目安量を 0.05 mg F/kg b.w.、許容上限摂取量は 0.1 mg F/kg b.w. とし、「日本人におけるフッ化物摂取基準(案)」を作成し、日本口腔衛生学会と日本歯科医学会の承認のもとに「2010年版日本人の食事摂取基準」への収載を働きかけたが見送られた。他国での食品フッ化物濃度の測定結果からも、フッ化物摂取の目安量としては 0.05 mg F/kg b.w.、許容上限摂取量は 0.1 mg F/kg b.w. が適当であることがわかってい

研究課題 2：フッ化物応用による齲蝕予防プログラムの策定

各種フッ化物応用の特徴や有効性について文献調査を実施した。各応用法の特徴を活かして、カリエスリスク判定に従ったフッ化物応用中心の齲蝕予防処置を施したところ、本予防プログラムは齲蝕予防に有用であった。さらに、年齢別に既存のフッ化物局所応用価方法の最適な組合せを考えた。

また、フッ化物応用によりプラーク細菌へのフッ化物付着が促進され、酸産生抑制による齲蝕予防効果が期待できることから、250～2,000 ppm F のフッ化物を *S. mutans* に 10 分間曝露し生存率と酸産生活性を測定した。その結果、*S. mutans* の生存率と酸産生活性はフッ化物濃度に依存的に低下したが低濃でも有効であった。

研究課題 3：フッ化物応用のリスクコミュニケーションのあり方の検討

フッ化物利用などの動向をまとめ、水道水フロリデーションに取り組んでいる地区の住民を対象にフッ化物に関する質問紙調査を行うとともに、インターネットでの水道水フロリデーションのリスクイメージを分析した。住民の水道水フロリデーション認知度は高いが十分であるとは判定できなかった。インターネット上のリスクイメージは、まさに Slovic model に適合していた。水道水フロリデーション導入の支援に向けて、ヘルスリテラシーの向上と水道水フロリデーションの社会的受容のためのリスク認知心理学的な広報モデルを提示する必要があることがわかった。

3. 研究成果の意義及び今後の発展

研究課題 1：フッ化物の食事摂取基準策定

現在、水道水フロリデーションの実施に向けて取り組んでいる地域がある。わが国では未だに食事摂取基準にフッ化物が収載されていないため、栄養素としてとらえられていないという非促進イメージがある。しかしながら、とくにお茶から摂取されるフッ化物の齲蝕の予防とコントロールに対する有効性が判明しつつあり、フッ化物摂取量について再検討することにより、次回の改定時に食事摂取基準に収載され、フッ化物応用の推進に資することが期待できる。

研究課題 2：フッ化物応用による齲蝕予防プログラムの策定

現在のところわが国ではフッ化物の全身的应用が実施されていないため、フッ化物局所応用を組み合わせているが、明確な根拠のもとに地域ならびに臨床で決定されているわけではない。したがって、この課題の成果によって、齲蝕リスクと年齢別、あるいは全身的应用実施の有無別に齲蝕予防のためのフッ化物応用プログラムの策定ができる。さらに、フッ化物応用後に口腔環境に保持される微量フッ化物は、歯の硬組織の脱灰抑制と再石灰化促進だけでなく、口腔細菌の酸産生抑制ならびに歯肉上皮の増殖にも有効であり、フッ化物洗口が歯垢代謝活性を抑制することもわかってきた。このようなことから、フッ化物応用によって、齲蝕だけでなく歯周疾患の予防とコントロールにも有効利用できることが期待できる。事実、水道水フロリデーション実施地区住民の CPI が対照地区住民のそれより低いという疫学所見がある。

研究課題 3：フッ化物応用のリスクコミュニケーションのあり方の検討

フッ化物応用の推進に反対を唱える研究者もいる。フッ化物応用は、現在の症状を抹消するものではなく、これからの発症を防ぐものであるため、受益者にリスクイメージが植え付けられれば選択しなくなる。それを利用して情報操作がなされることもある。したがって、わが国においてもフッ化物応用についての危険性の指摘がくり返されてきた。このリスクイメージを科学的に分析するとともに、指摘されている危険性を科学的に検証することによって、有効なフッ化物応用の推進が期待できる。

4. 倫理面への配慮

本研究は多方面にわたるものであり、質問紙調査などは第三者の協力を得て実施した。疫学調査は個人情報保護法に準拠し、インフォームド・コンセントを行い、個人のプライバシーや情報が漏出しないように情報管理を徹底している。ヒト対象の研究では、ヘルシンキ宣言の趣旨に則って、研究目的、計画、起こりうる危険性、自らの意思で研究から離脱する権利、不参加や途中で参加の撤回によって不利益を被らないことを文書および口頭で説明している。必要に応じて、これらの研究は当該研究機関の倫理審査委員会の承認を得た。

5. 発表論文（学会発表と商学誌を除く）

論文

- 1) Murakami T, Narta N, Shibata T, Nakagaki H, Koga H, Nishimuta M: Influence of beverage and food consumption on fluoride intake in Japanese children aged 3-5 years. *Caries Res* 43(5): 382-6, 2009.
- 2) Aizawa S, Miyasawa-Hori H, Nakajo K, Washio J, Mayanagi H, Fukumoto S and Takahashi N: Effects of alpha-amylase and its inhibitors on acid production from cooked starch by oral streptococci. *Caries Res* 43(1): 17-24, 2009.
- 3) Nakajo K, Imazato S, Takahashi Y, Kiba W, Ebisu S and Takahashi N: Fluoride released from glass-ionomer cement is responsible to inhibit the acid production of caries-related oral streptococci. *Dental Materials* 25(6): 703-708, 2009.
- 4) Horiuchi M, Washio J, Mayanagi H, Takahashi N: Transient acid-impairment of growth ability of oral *Streptococcus*, *Actinomyces*, and *Lactobacillus*: a possible ecological determinant in dental plaque. *Oral Microbiol Immunol* 24(4): 319-324, 2009.
- 5) 高橋信博: In: 「クイズ う蝕&歯周病の基礎知識 100」. 伊藤中 (監修)、渡部勝/長山和枝 (編集)、クインテッセンス出版株式会社. pp. 17-20, 23-26, 2009年.
- 6) 高橋信博: 口腔バイオフィーム細菌叢生態系から見た齲蝕と歯周炎—予防のための「パラダイムシフト」— In: 「特集 未来歯科医学に向けて」. 歯界展望 114(3): 564-568, 2009.
- 7) Abiko Y, Sato T, Mayanagi G and Takahashi N: Profiling of subgingival plaque biofilm microflora from periodontally healthy subjects and from subjects with periodontitis using quantitative real-time PCR. *J Periodontal Res* 45: in press, 2010.
- 8) Takahashi N, Washio J and Mayanagi G: Metabolomics of supragingival plaque and oral bacteria. *J Dent Res* 89(12): 1383-1388, 2010.
- 9) Kumagami T, Shimizu K, Igarashi K and Takahashi N: Ammonia concentration and pH-lowering activity of marginal dental plaque from teeth with and without periodontitis. *J Dent Hlth* 60(5): 563-568, 2010.
- 10) Nakajo K, Takahashi N and Beighton D: Resistance to acidic environments of caries-associated bacteria: *Bifidobacterium dentium* and *Bifidobacterium longum*. *Caries Res* 44(5): 431-437, 2010.
- 11) Washio J, Mayanagi G and Takahashi N: (Review: New strategy of study for oral microbiology) Challenge to metabolomics of oral biofilm -from “what are they?” to “what are they doing?” - *J Oral Biosci* 52(3): 225-232, 2010.
- 12) Abiko Y, Sato T, Mayanagi G and Takahashi N: Profiling of subgingival plaque biofilm microflora

from periodontally healthy subjects and from subjects with periodontitis using quantitative real-time PCR. J Periodontal Res 45(3): 389-395, 2010.

13) Miyoshi Y, Watanabe M, Takahashi N: Autoactivation of proteolytic activity in human whole saliva. J Oral Biosci 53: in press, 2011.

14) Masaki M, Sato T, Sugawara Y, Sasano T and Takahashi N: Detection and identification of non-*Candida albicans* species in human oral lichen planus. Microbiol Immunol 55: in press, 2011.

著書

1) 日本口腔衛生学会フッ化物応用委員会編：フッ化物応用の科学、口腔保健協会、東京、2010.

2) 高橋信博, 佐藤裕, 阿部昌子, 江指隆年, 花井美保, 酒井映子：栄養と代謝. In: (編集) 眞木吉信, 藤原愛子, 田村清美：最新歯科衛生士教本 人体の構造と機能 2. pp. 1-224. 医歯薬出版 2010年10月10日

3) 飯島洋一：フッ化物についてよく知ろう - う蝕予防の知識と実践-, デンタルダイヤモンド社、1 - 128 頁、2010年

総説

1) Takahashi N and Nyvad B: The role of bacteria in the caries process: ecological perspectives. J Dent Res 90: in press, 2011.

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
荒川浩久	F 応用プログラム 総括	神奈川歯科大学・S52年・歯学博士・口腔衛生学	神奈川歯科大学・口腔衛生学（神奈川歯科大学）	教授
眞木吉信	F 応用プログラム、F 摂取基準策定、保健政策プロセスの確立	東京歯科大学歯学部・S53年・歯学博士・口腔衛生学	東京歯科大学・社会歯科学研究室（東京歯科大学）	教授
西牟田守	F 摂取基準策定	東京慈恵会医科大学・S50年・医学博士・生理学	千葉県立保健医療大学・健康科学栄養学（千葉県立保健医療大学）	教授
岡本浩一	F 応用プログラム、保健政策プロセスの確立	東京大学大学院・H2年・社会学博士・社会心理学	東洋英和女学院大学・人間科学（東洋英和女学院大学）	教授
小林清吾	F 応用プログラム、保健政策プロセスの確立	新潟大学歯学部・S46年・歯学博士・予防歯科学	日本大学・社会口腔保健学（日本大学松戸歯学部）	教授
高橋信博	F 応用プログラム	東北大学大学院・S63年・歯学博士・口腔生化学	東北大学大学院歯学研究科・口腔生化学（東北大学大学院歯学研究科）	教授
古賀 寛	F 摂取基準策定、保健政策プロセスの確立	東洋英和女学院大学大学院・H16年・修士（社会科学）・社会科学	東京歯科大学・衛生学（東京歯科大学）	助教

研究課題名 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

研究代表者 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

1. 本年度の研究成果

歯周疾患は成人期の歯の喪失の原因として、大きな比重を占めている。歯の喪失は、咀嚼障害や栄養摂取障害の原因となり、さらには心疾患、脳血管疾患、呼吸器疾患等が増悪するともいわれている。歯の喪失を防ぐことで、こうした疾患の予防ができる可能性も指摘されており、成人の歯科健診(歯周疾患検診)が実施されてきた。

現行の歯科健診(歯周疾患検診)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とともに歯周組織の状態を判定するにあたって、出血や苦痛を伴うこともある。市町村の保健事業として行われる歯科健診(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と考えられる。これに対して、非侵襲的な方法でスクリーニングができないかとの試みもされてきた。代表的な方法として質問調査が挙げられる。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が開発されている。これらの測定法は、歯科医師が口腔内を検査する必要はなく、簡便な手技で実施できる方法である。

今回、口腔内を検査する現行の歯周疾患検診に代わりうる質問調査を立案し、その効果について検討したので報告する。

〔研究目的〕

<目的 1> 歯を喪失する可能性の高い者を、効率よくスクリーニングできる質問票を試作する。

<目的 2> 試作した自己記入式質問票を用いて地域で応用する。質問調査結果をもとに、自己判定してもらい、その後の歯科保健行動の変化を調査する。また、そのための市町村担当者向けマニュアルを作成する。

〔研究方法と結果〕

(1) 抜歯適応者をスクリーニングするための質問票の開発

1) 対象：大学病院あるいは開業歯科医院の外来初診患者を対象とした。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)とに分類した。

2) 調査内容：聞き取りによる質問調査(18項目)を試作した。

3) 分析方法：それぞれの項目について、症例群と対照群とに分け、オッズ比を計算し有意な質問項目のみ抽出した。抽出された質問ごとに「はい」と答えた場合に1点を与え、ROC曲線により最も効果的にスクリーニングできる条件を検討した。

4) 結果：飲酒習慣がある(毎日、時々)、食事の時噛むことが不自由である、自分が歯周病であると思う、④歯周治療の必要を指摘されたことがある、以上4項目が有意なオッズ比を示した(表1)。

この4項目を使って、ROC曲線を用いて検討した。その結果、飲酒習慣がある、食事の時噛むことが不自由である、自分が歯周病であると思う、以上3項目を用いた場合のROC

曲線の面積が最も大きかった (0.907) (表 2)。この 3 項目の答え方のパターンによって、敏感度、特異度がどのように変化するのかが検証したところ。3 項目中のいずれか 2 項目に該当する者について、敏感度 0.92、特異度 0.77 という値を示した。

表 1 各項目のオッズ比

	オッズ比	(下限)	(上限)
喫煙歴がある	1.57	0.34	7.32
① 飲酒 (毎日, 時々)	5.83	1.26	26.94
歯科には不定期で来院する	0.69 ..	0.11 ..	4.18 ..
② 食事の時, 噛むことが不自由 義歯を使用している	7.00 1.46 ..	1.28 0.07 ..	38.36 3.09 ..
③ 歯周病であると思う	80.00	7.40	864.70
④ 歯周治療の必要を指摘された	6.40	1.45	28.29

表 2 各項目の組合せによるスクリーニング指標の有効性 (ROC 曲線を用いての判定)

項目の組み合わせ	面積
③ 歯周病自覚	0.864
③ 歯周病自覚 + ② 噛むのが不自由	0.872
③ 歯周病自覚 + ① 飲酒 + ④ 治療指摘	0.862
③ 歯周病自覚 + ① 飲酒 + ② 噛むのが不自由	0.907
③ 歯周病自覚 + ② 噛むのが不自由 + ④ 治療指摘 + ① 飲酒	0.901

(2) 市町村での自己記入式質問調査での判定とその後の歯科保健動向

現在も調査継続中である。市町村住民に、自己記入式質問票に基づき口腔内の状態を自己判定する用紙を配布し郵送法で回収した。自己判定は、① 歯科受診が必要である、② 専門家による歯科保健指導が必要である、③ 一般的な歯科保健指導が必要である、そして④ 現状のままでよい、以上 4 群のどれかに属する。自己評価後にどのような保健行動をとったのか、判定後 1 カ月以内の動向をさらに調査した結果を表 3 に示した。

表 3 自己判定結果に基づく歯科保健行動の動態

		自己判定			
		要受診	要保健指導	要健康教育・健康相談	現状維持
1 カ 月 後 の 対 応	特別対応なし	74	4	81	17
	市町村事業の健康教育 や健康相談	9	1	18	2
	専門科による指導	38	2	40	23
	歯科治療	94	6	40	21
合計 (n=470)		215	13	179	63

歯科に通院中の者を除く 470 名を対象に分析した。要治療と自己判定した者 215 名のうち 132 名 (61.4%) が歯科を受診し、「専門家の指導、処置を受けた」、もしくは「受ける予定である」と答えていた。

2. 前年度までの研究成果

まず、質問調査によって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。その結果は以下のとおりであった。

- 1) 質問調査のみを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の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た
- 2) 血液や唾液を使う方法は、前向きの検討はなされていなかった。

そこで、米国の報告を参考に、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。試作した 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、実際の現場で応用できるまでの精度とはいえないが、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）よりも高かった。

3. 研究成果の意義及び今後の発展

巨視的な観点からみると、医療費適正化施策に合致した研究である。口腔保健は栄養摂取と全身的な健康を担うことが各種のエビデンスで証明されている。本研究の遂行は、歯科疾患有病者をスクリーニングし保健指導することで歯の喪失を抑制することだけに止まらず、歯科疾患と関連の深いとされる全身的な疾患の発症予防につながることを期待される。具体的には、循環器疾患や、肺炎や気管支炎などの呼吸器疾患の発症を未然に予防することである。その結果、疾病の治療に伴う医療費の一部を削減することが可能となる。

また、微視的な観点からは、本研究成果は地域保健の現場において歯科疾患の有病者をスクリーニングする効率を向上させることに、大きく貢献できると考えられる。自己記入式質問調査は、単にコストパフォーマンスが良好であることだけでなく、非侵襲的な手法であるため参加者の負担が大幅に減少する。このため、歯科健診（歯周疾患検診の代替として広く実施されれば、より多くの方々がその恩恵を享受することができる。

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。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

- 1) 長岐祐子 他, 歯周病患者の特に喫煙と糖尿病に関連した健康意識調査と健康状態に関するアンケート調査. 日歯周誌 52: 73-82, 2010.
- 2) 峯柴淳二 他, 血清抗体価から評価できる歯周病と全身疾患の関連性(解説). 日本歯科評論 70: 139-141, 2010.
- 3) Kakudate et al., Association between self-efficacy and loss to follow-up in long-term periodontal treatment. J Clin Periodontol 37: 276-282, 2010.
- 4) Yamamoto et al., Validity of a questionnaire for periodontitis screening in Japanese employees. J Occup Health 51: 137-143, 2009.
- 5) 工藤値英子, 歯周病検査としての歯周病原細菌に対する血漿 IgG 抗体価の臨床的有用性の評価に関する研究. 岡山歯誌 28: 1-14, 2009.
- 6) Kanehira et al., A pilot study of a simple screening technique for estimation of salivary flow. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 108: 389-393, 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
森田 学	研究総括 臨床診査 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	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 広島大学大学院歯学研究科	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	臨床診査 生化学検査 質問調査	単位取得退学・昭和 59 年・歯学博士・歯科補綴学 九州歯科大学大学院・昭和 60 年修了・歯学博士・口腔衛生学	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 質問調査 臨床診査	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	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	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	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	臨床診査 生化学検査 質問調査		鶴見大学歯学部(鶴見大学歯学部・探索歯学講座)	准教授

MEMO

A series of horizontal dotted lines for writing.

平成 23 年 2 月 7 日(月)

(16:06~16:45)

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



研究課題名 ライフステージに応じた女性の健康状態に関する疫学的研究
～10代から90代までの女性を対象とした長期縦断研究
課題番号 H21-循環器等(生習)-一般-005
研究代表者 独立行政法人国立長寿医療研究センター予防開発部 部長
下方 浩史

1. 本年度の研究成果

女性特有あるいは高頻度にみられるさまざまな障害を、女性のライフステージ別に明らかにすることを目的として、約20年間にわたって追跡されている女性約6万人、延べ約20万件の健診集団データベース、無作為抽出された地域住民での10年間の追跡データ、若年女性の集団、ADLに障害を持つ脆弱高齢女性について調査・検討を行った。

大規模地域住民縦断疫学研究

地域代表性のある中高年コホート「国立長寿医療研究センター・老化に関する長期縦断疫学研究(NILS-LSA)」の第6次調査(平成20年7月開始、22年7月終了)のデータを集計し、中高年女性の諸指標についてモノグラフとしてインターネット上で公開した。またNILS-LSAの第1次調査に参加した、地域在住中高年女性1,128人の中で2年ごとに行われている第2次～第5次調査に少なくとも1回は参加した927人を対象として、貧血、尿失禁、やせ、骨粗鬆症など女性に多い疾患や糖尿病、高脂血症、高血圧症、肥満などの浸透性の高い生活習慣病の有病率の8年間の縦断的变化や閉経との関わりについて明らかにした。高血圧症、骨粗鬆症は初回調査時40歳代から70歳代までのすべての年代で有病率が経時的に増加した。糖尿病は40歳代から60歳代まで、脂質異常症は40歳代と50歳代とで、それぞれ経時的な有病率の増加が認められた。閉経の影響を40歳代、50歳代で検討したところ、骨粗鬆症、脂質異常症、やせ、貧血で有意であり、骨粗鬆症、脂質異常症、やせでは閉経群では未閉経群と比較して有病率が高く、貧血は閉経群では有病率が有意に低かった。肥満・やせについては、昨年度の横断的検討では、年代による有病率の差異が明確であったが、縦断的検討では必ずしも明瞭ではなかった。

大規模健診縦断疫学研究

1989年からデータが蓄積されている名古屋市内の人間ドックのデータベースを使用して女性の生活習慣病を中心とした疾患への罹病や生活習慣の20年間の変化を明らかにした。女性は10代から90代まで6万人が平均3.6回受診しており、20年間で延べ約20万件のデータが蓄積されている。また性差を見るために同様に蓄積されている男性9万人の20年間、延べ約30万件のデータも利用して検討を行った。女性の肥満の割合は40代まではこの20年間で変化がなかったが、50代以降では減少していた。これは中年男性の肥満が増えているのと対照的であった。一方、女性の痩せの割合は20代を除いて、どの年代も増加していた。特に40代では6%から18%と3倍に増加していた。貧血は40代に多く、40代の20%から25%にみられたが、有病率はどの年代でも20年間で大きな変化はなかった。喫煙率はどの年代でも低下しており女性全体で11.9%から7.5%に低下していた。飲酒率は90年代後半から5年ほど大きく低下しており、社会経済の影響が大きいと思われた。高血圧症はこの10年でやや減少していたが、糖尿病、脂質異常症には大きな変化はなかった。

脆弱高齢女性研究

新たに開始した名古屋市在住の在宅療養中の要介護高齢者のコホート調査で登録された計 1,112 名のうち、女性 665 名（平均年齢：83.0±8.0 歳）を対象に横断的な解析を行い以下のことを明らかにした。介護保険サービスを使用しながらも独居生活を続けている女性は全体の 22.6%にも及んだ（男性：13.0%, p<0.001）。介護保険サービスのうち、通所介護サービスがもっとも利用されており、全体の 50.2%、次に訪問介護サービス 40.5%であった。認知症は全体の 53.4%に認め、さらには 24.8%に周辺症状を認めた。症候では腰痛を訴えるのは全体の 36.1%、腰痛以外の関節痛を 40.5%の女性が訴えていた（男性では腰痛、26.5%, p=0.005、その他の関節痛、26.2%, p<0.001）。投薬されている薬剤は平均 6.7±3.7 剤で多剤投与の状況であったが、それでも男性に比較すると有意に少なかった（男性：7.4±3.9 剤, p=0.003）。

若年女性研究

若年女性として 20～30 歳代の女性看護師 563 名を対象に、平成 22 年 10 月より無記名自記式質問紙調査を実施している。現在、調査票を回収中であり、回収が終了次第、データ解析を行う予定である。

2. 前年度までの研究成果

大規模地域住民縦断疫学研究

NILS-LSA の第 5 次調査（平成 18 年 7 月～平成 20 年 7 月）に参加した、40 歳から 87 歳の女性 1,194 人の①閉経時期や子宮摘出による早期閉経の頻度、②貧血、尿失禁、やせ、骨粗鬆症など女性に多い疾患や糖尿病、高脂血症、高血圧症、肥満などの浸透性の高い生活習慣病の治療率や有病率を検討した。さらにこのデータをもとに③平成 19 年の我が国の人口構成を用いて、40 歳以上日本人女性における各疾患の推定有病率を計算した。

対象者は平均 50 歳で閉経を迎えていた。そのうち子宮摘出による早期閉経者は約 15%で、平均閉経年齢は 43 歳であった。検討した疾患の中で 40 歳以降の女性での有病率が高かったのは、高脂血症（推定 2,077 万人）、尿失禁（1,272 万人）、高血圧症（1,255 万人）、骨粗鬆症（805 万人）、肥満（718 万人）であった。有病者に対する受診者の割合（治療率）が低い疾患は尿失禁、高脂血症、貧血であった。ライフステージ別に検討すると閉経前は貧血が問題であり、閉経後に急激に有病率が増大するのは高脂血症、高齢期に大きな問題となるのは骨粗鬆症、やせ、貧血であり、高齢者ではこれらの疾患と低栄養との関係を検討する必要があると考えられた。

大規模健診縦断疫学研究

名古屋市内の人間ドックのデータベースを使用し、平成 20 年度に受診した 20 歳から 90 歳までの女性 7,667 名を対象として解析を行った。また性差を検討するために、男性 21,404 名との比較を行った。自覚症状では肩の凝りや腰の痛みなどの整形外科的な訴えが最も多く、からだのだるさ、便秘や目の疲れなどが次いで多かった。便秘以外は男性とは大きな差はなかったが、全体に有訴率は女性に高かった。また、これらの症状は女性のライフステージ全般に共通するものが多かった。生活習慣では若い女性の喫煙率が高いことが問題であり、今後、若年女性への啓蒙が必要であると考えられた。また若い女性では運動が少ない傾向が認められた。糖尿病、高血圧、脂質異常症は女性では閉経前後から急激に増加

していた。貧血は40代の女性で特徴的に多くなっていた。また若い世代でやせが多いことも問題であった。女性に特有の疾患として卵巣嚢腫、子宮筋腫について検討したが、40代を中心に頻度が高かった。ライフステージ別に女性の健康問題をまとめると、若い女性でのやせ、喫煙、運動不足、40代の子宮筋腫や卵巣嚢腫、貧血、閉経後の糖尿病、高血圧症、脂質異常症があげられた。

脆弱高齢女性研究

平成15年に開始した3年間の在宅療養中の要介護高齢者のデータを用い解析した。65歳以上の在宅療養中の要介護高齢者(合計1,875名)、さらにそれぞれの主介護者を対象に横断的、さらに3年間に及ぶ縦断的観察調査をもとに、要介護者の性別による背景(年齢、要介護度、日常生活動作、うつ、居宅介護保険サービスの使用頻度)ならびに3年間のイベント(死亡、入院、介護施設への入所)の相違などを検討した。要介護高齢女性はより高齢で独居が多く、主介護者が配偶者である率が要介護高齢男性に比較して低かった。また重篤な併存症の有病率は男性に比較して低く、3年間の死亡率、入院率は要介護高齢男性よりも低かった。一方介護施設への入所は男性よりも高かった。

若年女性研究

若年女性の健康問題の抽出と健康阻害要因の解明を行うことを目的に、大学1,2年次女子85名を対象に質問紙調査を行った。質問紙調査の解析で、以下のような結果が得られた。(1)休養や朝食などで生活習慣の乱れがみられた。(2)現在のBMIで肥満ではないにも関わらず、やせ願望をもつ者が多くみられた。(3)高校生頃から4kg以上のダイエットを短期間に実施する者が約1/4いることが示された。(4)主観的健康度をみると殆どの者が異常はないが、貧血や何らかの月経異常をもつ者が多くみられた。また、たちくらみ、冷え、頭痛という症状が比較的高頻度でみられることが明らかとなった。(5)健康状態と各要因との関連では、主観的健康度や自覚症状において、朝食欠食率など生活習慣に関する項目と有意な関連が認められた。

3. 研究成果の意義及び今後の発展

本研究では、さまざまな集団の女性の健康に関する膨大なデータから、日本人女性の健康の実態をライフステージ別に解明している。

若い世代では、喫煙や食生活の乱れ、運動不足が多く、やせ願望があり不要なダイエットを行う者、貧血や何らかの月経異常をもつ者が多くみられた。40代では子宮筋腫や卵巣嚢腫、貧血が多く、閉経後になると糖尿病、高血圧症、脂質異常症が多くなっていた。高齢期に頻度が高かったのは骨粗鬆症、やせ、貧血であり、栄養との関連が問題となっておりと推定された。要介護高齢女性では男性に比べて重篤な併存症の有病率が低く、3年間の死亡率、入院率は男性要介護高齢者よりも低かった。一般地域住民からの無作為抽出された中高年女性コホートのデータを用いることによって、我が国の実情にほぼ即したと考えられる中高年女性特有の疾患・病態の横断的・縦断的有病率が明らかになり、日本全体での患者数の推定ができた。また、有病率と治療率の差も明確となり、尿失禁や貧血に対しては、より積極的な治療介入が必要と考えられた。

今後は縦断的なデータ解析により、女性の健康問題に関して、その要因を明らかにすることで、予防や対策への基礎資料とすることを目指す。生活習慣による影響など要因解析

は縦断的な検討ではじめて可能になるものであり、女性のすべての年代を含むライフステージ別の詳細な検討により、女性の健康を守るための貴重なエビデンスがえられる。女性の健康についての実態を明らかにし、その対策のための資料が提供されることで、女性の健康増進・社会進出への助けとなり、さらに少子・高齢化対策につながっていくものと期待される。

4. 倫理面への配慮

本研究は「疫学研究における倫理指針」を遵守して行う。地域住民無作為抽出コホートに関しては国立長寿医療研究センターにおける倫理委員会での研究実施の承認を受けた上で実施している大規模健診データに関しては、人間ドックにおける既存資料を個人の特定がまったくできない連結不可能匿名化された状態で提供を受けている。「疫学研究における倫理指針」を遵守し、全体として集団的に集計解析を行い、個人情報への厳守に努める。脆弱高齢者データ、若年女性データの収集についてもそれぞれの施設の倫理委員会の承認を得たうえで「疫学研究における倫理指針」を遵守して行っている。

5. 発表論文（2010年度分の発表論文28件、一部のみ掲載）

1) Otsuka R, Imai T, Kato Y, Ando F, Shimokata H; Relationship between number of metabolic syndrome components and dietary factors in middle-aged and elderly Japanese subjects. *Hypertens Res* 33; 548-554, 2010.

2) Sugiura K, Nakamura M, Ogawa K, Ikoma Y, Ando F, Shimokata H, Yano M: Dietary patterns of antioxidant vitamin and carotenoid intake associated with bone mineral density: Findings from post-menopausal Japanese female subjects. *Osteoporosis Int* (in press).

3) Otsuka R, Kato Y, Imai T, Ando F, Shimokata H; Decreased sodium intake in Japanese male 40- to 70-year-old and female 70- to 79 year-old: A 10-year longitudinal study *J Am Diet Assoc* (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
下方浩史	大規模健診集団での女性の健康問題の長期縦断研究	名古屋大学大学院医学研究科・S57卒・医学博士・内科学	国立長寿医療研究センター、疫学（国立長寿医療研究センター）	部長
安藤富士子	大規模地域住民疫学調査データの収集解析	名古屋大学大学院医学研究科・H元卒・医学博士・内科学	愛知淑徳大学健康医療科学部、疫学・健康科学（愛知淑徳大学健康福祉学部）	教授
葛谷雅文	脆弱高齢女性における健康問題に関する研究	名古屋大学大学院医学研究科・H元卒・医学博士・老年医学	名古屋大学大学院医学系研究科健康社会医学専攻、老年科学（名古屋大学大学院医学系研究科）	准教授
山口孝子	若年女性における健康問題に関する研究	東京大学大学院教育学研究科・H10卒・教育学修士・体育科学	名古屋市立大学看護学部・小児看護学（名古屋市立大学看護学部）	講師

研究課題名 女性における生活習慣病戦略の確立ー妊娠中のイベントにより生活習慣病ハイリスク群をいかに効果的に選定し予防するか

課題番号 H21ー循環器等(生習)ー一般ー004

研究代表者 独立行政法人国立成育医療研究センター 副院長
北川 道弘

1. 本年度の研究成果

本研究の目的は、①妊娠高血圧症候群、胎児発育遅延や早産などのいわゆる“胎盤機能不全症候群”や妊娠糖尿病などの妊娠中のイベントと女性の生活習慣病発症との関連性の解明、②生活習慣病リスクの母体から次世代への継承性の検討、③妊娠中のイベントを用いて生活習慣病ハイリスク群を効果的に選定し予防する方法を確立することである。

本年度は、まず、妊娠高血圧症候群の発症予知として、15週から20週の母体血細胞由来の酸化ストレス及び血管増殖因子関連遺伝子発現の解析により、fms-related tyrosine kinase 1 (FLT-1)、endoglin(ENG)、placental growth factor (PlGF)、出産経験の有無の組み合わせで妊娠高血圧症候群発症予測が可能であり(感度66%、特異度10%)、さらに、妊娠10週から14週の母体血細胞成分由来RNAを用いた場合、FLT-1、ENG、transforming growth factor-beta 1(TGF)の組み合わせで妊娠高血圧症候群の発症予測が可能であることを明らかにした(検出率72.3%、5%偽陽性率水準)。

また、正常血圧の妊婦を対象に、両親いずれかが高血圧である妊婦の家庭血圧値は両親が正常血圧である妊婦に比較して高値であること、および妊婦の母親の妊娠時血圧と妊婦の血圧は良好な正相関であることを示し、妊娠中の血圧は両親、特に母親の妊娠中の影響が大であることを示した。

さらに、既存の約1500妊娠の出生コホートを用いて分娩5年後の母親健診結果の中間解析を行った。その結果、健診終了407女性において、妊娠高血圧症候群発症女性の高血圧発症頻度は21.4%でその発症リスクは非発症女性の約7倍であること、妊娠中の妊娠糖尿病スクリーニング陽性女性の5年後の体格指数、空腹時血糖、中性脂肪は高値、HDLコレステロール値は低値であること、Large for Gestational Age(LGA)児出産女性の5年後の体格指数、ヘモグロビンA1c、収縮期血圧値、平均血圧値はAppropriate for Gestational Age児出産女性に比較して高値であることを明らかにした。次年度に最終的な解析を行うが、中間解析結果から妊娠高血圧症候群発症女性、妊娠糖尿病スクリーニング陽性女性、LGA児出産女性を対象とした教育と追跡が効率のよい生活習慣病の予防対策となり得ることを示した。

2. 前年度までの研究成果

初年度は、妊娠中のイベントと生活習慣病のリスクを解析するための基礎データとして妊娠高血圧症候群発症や妊娠糖尿病発症の予測因子の解析を主に行った。まず、出生コホート研究の1504妊婦を対象に、妊娠高血圧症候群発症に対する予測因子の解析を行った。妊娠初期および20週の時点での妊婦健診の血圧値が日本高血圧学会2009年分類の正常高値血圧(収縮期130-140mmHgまたは拡張期85-90mmHg)の場合は至適血圧(収縮期120mmHg未満または拡張期80mmHg未満)に比較して明らかに妊娠高血圧症候群の発症リスクが高

く（オッズ比 5.0 および 6.8）、さらに妊娠 20 週時には収縮期血圧 120-130mmHg または拡張期血圧 80-85mmHg の場合であっても同リスクが増加することを示し（オッズ比 3.8）、妊婦健診時の血圧値が妊娠高血圧症候群発症の重要な予測因子であることを明らかにした。次に、母体血漿成分・細胞成分の絨毛細胞に由来する各種 RNA を用いて胎盤機能評価が可能であり、それらを用いた P I H の発症予知が妊娠 15-20 週の臨床症状発現前の段階で高い精度で可能であることを示し、本年度の上述の成果に繋げた。さらに、妊婦自身の出生時の低出生体重（2500g 未満）は妊娠糖尿病発症の有用な予測因子であることを示した。また、妊娠中の連続的家庭血圧測定を用いた研究では、妊娠前の BMI が大であるほど妊娠期間中の家庭血圧値は高値を示し、妊娠前期～中期にかけての血圧低下が減弱することを明らかにした。

妊娠中のイベントと生活習慣病の長期的予後という観点から、母子健康手帳データをもとに出産後平均 30 年後の女性の健康予後を調査した。その結果、妊娠中の血圧レベルが高いほど、平均 30 年後の高血圧のリスクを上昇させ、妊娠中の蛋白尿の出現は相加的にその後の高血圧リスクを上昇させた。妊娠中の妊娠高血圧腎症、妊娠高血圧、妊娠蛋白尿の合併は、30 年後の高血圧有病リスクをそれぞれ 12.7 倍、3.2 倍、3.3 倍に増加させることを示した。

また、出生コホート研究対象の 5 歳児 142 名の成長・代謝指標に関して、体格は母親の素因に規定され、血中 IGF-I は身長 SDS と相関し、5 歳時ですでに肥満は脂質代謝異常と血圧値に影響を与えている可能性を示した。

3. 研究成果の意義及び今後の発展

日本人女性において、妊娠高血圧症候群や妊娠糖尿病などの妊娠中のイベントが、女性にとって将来の高血圧・糖尿病・脂質異常症などの動脈硬化性疾患リスクであることを多方向から示した有意義な研究である。20 代から 40 代の男性に比較して同年代女性のメタボリック症候群発症は低率であるため、全閉経前女性を対象とした生活習慣病対策は現実的ではない。妊娠を女性の健康にとっての負荷試験ととらえることで、健康診査受診率の低い子育て世代女性を対象とした循環器疾患・糖尿病等生活習慣病予防対策を効率よく行うことができ、このことは中高年女性の健康増進に直結する。また、妊娠中の母体高血圧や低栄養などが与える次世代の高血圧や耐糖能異常への影響は、母体に対する妊娠中から産後の介入が次世代への疾病予防に貢献する可能性を示している。

次年度は、妊娠中のイベントと将来の女性と児の生活習慣病との関連性についてさらに詳細を明らかにする。その結果に基づき、妊娠中のイベントと生活習慣病に関する医療者用および一般向け指針を示すことで女性および次世代の健康増進に貢献する。

4. 倫理面への配慮

上記の臨床研究については、個人名などの個人情報と同定されないように個人情報を匿名化し、参加者のプライバシーを遵守する。集積した個人データは個人情報保護法を遵守した方法で主任研究者の施設内の情報管理室で管理する。多施設研究実施の際には、あらかじめ各研究者が所属する施設と共同研究の相手先である医療機関の双方での倫理審査委員会などに申請し、許諾、承諾などを得た上で研究を実施している。

5. 発表論文

- 1) . Seki M, Inoue R, Ohkubo T, Kikuya M, Hara A, Metoki H, Hirose T, Tsubota-Utsugi M, Asayama K, Kanno A, Obara T, Hoshi H, Totsune K, Satoh H, Imai Y. Association of environmental tobacco smoke exposure with elevated home blood pressure in Japanese women: the Ohasama study. *J Hypertens*. 2010; 28: 1814-1820
- 2) . Sekizawa A, Purwosunu Y, Farina A, Shimizu H, Nakamura M, Wibowo N, Rizzo N, Okai T: Prediction of pre-eclampsia by an analysis of placenta-derived cellular mRNA in the blood of pregnant women at 15-20 weeks of gestation. *BJOG*. 2010;117:557-564
- 3) . Watanabe Y, Metoki H, Ohkubo T, Hirose T, et al: Parental longevity and offspring's home blood pressure: the Ohasama study. *J Hypertens*. 2010;28:272-277
- 4) . Yamazawa K, Nakabayashi K, Matsuoka K, Masubara K, Hata K, Horikawa R, Ogata T. Androgenetic/biparental mosaicism in a girl with Beckwith-Wiedemann syndrome-like and upd(14)pat-like phenotypes. *J Hum Genet*. 2010 Nov 11. [Epub ahead of print]
- 5) . Yamazawa K, Nakabayashi K, Kagami M, Sato T, Saitoh S, Horikawa R, Hizuka N, Ogata T. Parthenogenetic chimaerism/mosaicism with a Silver-Russell syndrome-like phenotype. *J Med Genet*. 2010;47:782-785.
- 6) . U.Yamborisut, N.Sakamoto: Waist circumference and body fat distribution indexes as screening tools for the overweight and obesity in Thai preschool children. *Obesity Research & Clinical Practice* 2010(in press)
- 7) . 荒田尚子:胎生期環境と生活習慣病 出生体重の低い母親の妊娠糖能病発症リスク. *医学のあゆみ*, 2010;235:822-826
- 8) . Purwosunu Y, Sekizawa A, Okazaki S, Farina A, Wibowo N, Nakamura M, Rizzo N, Saito H, Okai T.: Prediction of preeclampsia by analysis of cell-free messenger RNA in maternal plasma. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2009;200:386.e1-386e7
- 9) . Nakamura M, Sekizawa A, Purwosunu Y, Okazaki S, Farina A, Wibowo N, Shimizu H, Okai T: Cellular mRNA expressions of anti-oxidant factors in the blood of preeclamptic women. *Prenat Diagn*. 2009 ; 29: 691-699
- 10) . Sekizawa A, Purwosunu Y, Yoshimura S, Nakamura M, Shimizu H, Okai T, Rizzo N, Farina A: PP13 mRNA Expression in Trophoblasts From Preeclamptic Placentas. *Reprod Sci*. 2009 ;16:408-413
- 11) . Purwosunu Y, Sekizawa A, Yoshimura S, Farina A, Wibowo N, Nakamura M, Shimizu H, Okai T: Expression of Angiogenesis-Related Genes in the Cellular Component of the Blood of Preeclamptic Women. *Reprod Sci*. 2009 ;16:857-864
- 12) . Antonio Farina, Danila Morano, Diego Arcelli, Paola De Sanctis, Akihiko Sekizawa, Yuditiya Purwosunu, Cinzia Zucchini, Giuliana Simonazzi, Takashi Okai, Nicola Rizzo: Gene expression in chorionic villous samples at 11 weeks of gestation in women who develop preeclampsia later in pregnancy: implications for screening. *Prenat Diagn* 2009; 29: 1038-1044
- 13) . Hanako Shimizu, Akihiko Sekizawa, Yuditiya Purwosunu, Masamitsu Nakamura,

Antonio Farina, Nicola Rizzo, Takashi Okai:PP13 mRNA expression in the cellular component of maternal blood as a marker for preeclampsia. *Prenat Diagn.* 2009; 29: 1231-1236

14) . Metoki H, Ohkubo T, Sato Y, Kawaguchi M, et al : Detection of midpregnancy fall in blood pressure by out-of-office monitoring. *Hypertension.* 2009;53:e12-3

15) . N.Sakamoto, L.Yang: Body Mass Index sentile curves for Japanese children aged 5-17 years of age in 2000-2005. *PHN* 2009;12;1688-1692

16) . 堀川玲子 早産児の二次性徴、生殖機能. *周産期医学* 2009;39:609-614

17) . 八代智子、荒田尚子、入江聖子、村島温子、山口晃史、久野道、久保隆彦、左合治彦、小高賢一:母体の出生時体重異常は妊娠中の耐糖能異常のリスクとなるか?. *糖尿病と妊娠*, 2009;9 : S60

18) . Metoki H, Ohkubo T, Watanabe Y, Nishimura M, Sato Y, Kawaguchi M, Hara A, Hirose T, Obara T, Asayama K, Kikuya M, Yagihashi K, Matsubara Y, Okamura K, Mori S, Suzuki M, Imai Y; BOSHI Study Group. Seasonal trends of blood pressure during pregnancy in Japan: the babies and their parents' longitudinal observation in Suzuki Memorial Hospital in Intrauterine Period study. *J Hypertens.* 2008; 26: 2406-2413

19) . Yuditia Purwosunu, Akihiko Sekizawa, Antonio Farina, Noroyono Wibowo, Keiko Koide, Shiho Okazaki, Masamitsu Nakamura, Takashi Okai : Evaluation of physiological alterations of the placenta through analysis of cell-free messenger ribonucleic acid concentrations of angiogenic factors. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2008;198:124.e1-124.e7

20) . Antonio Farina, Akihiko Sekizawa, Paola De Sanctis, Yuditia Purwosunu, Takashi Okai, Dong Hyun Cha, Jin Hee Kang, Claudia Vicenzi, Annalisa Tempesta, Noroyono Wibowo, Luisella Valvassori, Nicola Rizzo : Gene expression in chorionic villous samples at 11 weeks' gestation from women destined to develop preeclampsia. *Prenat Diagn*, 2008;28: 956-961

21) . Purwosunu Y, Sekizawa A, Okai T:Detection and quantification of fetal DNA in maternal plasma by using LightCycler technology. *Methods Mol Biol.* 2008;444:231-238

22) . Yamazawa K, kagami M, Nagai T, Kondoh T, Onigata K, Maeyama K, Hasegawa T, Hasegawa Y, Yamazaki T, Mizuno S, Miyoshi Y, Miyagawa S, Horikawa R, Matsuoka K, Ogata T: Molecular and clinical findings and their correlations in Silver-Russell syndrome: implications for a positive role of IGF2 in growth determination and differential imprinting regulation of the IGF2-H19 domain in bodies and placentas. *J Mol Med* 2008;86:1171-1181

23) . 磯島豪、内木康博、堀川玲子、横谷進、田中敏章 Body Mass Index(BI)Zスコア (SDスコア) と肥満度の相関-内分泌外来を受診した小児における検討-. *日本成長学会雑誌* 2008; 13:69-77

24) . 磯島豪,内木康博,堀川玲子,横谷進,田中敏章:小児における体格指数の検討:Body Mass Index(BMI)Zスコアと肥満度の相関-秋田県健常小児における検討-肥満研究 2008;14: 159-165

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
北川道弘	出生コホートを 用いた前向 き研究、医療 者用指針お よび患者用 パンフレット作成	慈恵会医科大学・昭和 49 年卒・医学博士・産婦人科 学	独立行政法人国立成育医療研 究センター 産婦人科学	副院長
今井 潤	産後長期 予後研究	東北大学・昭和 46 年卒・医 学博士・循環器内科学	東北大学大学院薬学研究科医 薬開発構想講座 循環器内科学・医療薬学	教授
関沢明彦	症例対照 研究	昭和大学医学部・昭和 63 年卒・医学博士・産婦人科 学	昭和大学医学部 産婦人科	准教授
目時弘仁	産後長期 予後研究	東北大学大学院・医学系研 究科・平成 19 年卒・医学博 士・医科学	東北大学大学院医学系研究科 環境遺伝医学総合研究センター 産婦人科・循環器科の臨床疫 学	助教
堀川玲子	出生コホートを 用いた前向 き研究	東北大学医学部・昭和 58 年卒・医学博士・内分泌代 謝学	独立行政法人国立成育医療研 究センター 内科系専門診療部 内分泌・代謝科・小児内分泌 代謝病学	医長
坂本なほ子	産後長期 予後研究	東京大学大学院医学系研究 科国際保健学・平成 10 年 卒・保健学博士・公衆衛生 学・健康科学	独立行政法人国立成育医療研 究センター研究所 成育社会医学 研究部成育疫学研究室 公衆 衛生学・健康科学・疫学・国際 保健学	室長
荒田尚子	出生コホートを 用いた前向 き研究、医療 者用指針お よび患者 用パンフレット 作成	広島大学医学部医学科 昭和 61 年卒・医学博士 内科学・内分泌代謝学	独立行政法人国立成育医療研 究センター 母性医療診療部 代 謝・内分泌内科・内科学・内 分泌代謝学	医長

MEMO

A series of horizontal dotted lines for writing.

研究課題名 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

研究代表者 千葉県衛生研究所 囑託

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「県民健康基礎調査」として平成17～21年に隔年で実施した「生活習慣アンケート調査」について、経年変化の性差を検討した。健康関連QOLの指標SF8では、平成21年度の値は平成19年度と有意な差はなかった。平成17年度との比較では、男性では体の痛み、活力を除く6項目で有意に低く、女性では有意差はないが、平成17年より21年に値が低下していた。いずれの年度でも、男性より女性の値が低い。平成21年度の値について、最近の様子、1年間のライフイベント等との関連性を性・年齢を共変量として多項ロジスティック回帰分析で検討した結果、「これまで楽しんでいたことが今も楽しんでできる」「わけもなく疲れた感じがする」はSF8の全指標と有意な関連を示し、心の健康状態が健康全体に影響を与えていることが示唆された。身体的QOLと年齢は有意な関連がみられたが、精神的QOLは年齢と有意な関連がなかった。また、性別は多項目の要因の調整後でいずれのSF8項目とも有意な関連はなく、健康関連QOLが女性で低かったのは、女性の方が心身の健康状態が悪い者が多いためと考えられた。朝食を週6日以上摂る割合は男女とも減少傾向であり、運動を実施している割合は、男性では増加傾向で、女性では変化がなかった。喫煙率は男性では減少、女性では不変であった。喫煙が健康に与える影響に関しては、全ての項目で「知っている」割合が平成17年度よりは増加していたが、脳卒中や心臓病に影響を与えることを知っていたのは半数未満であり、喫煙の生活習慣病への影響についての知識が十分ではないと考えられた。平成21年度の調査からは、肥満者では男女とも食べる速さが速い、意識して実施している運動の頻度が低い、栄養成分表示を参考にしている割合が低い等、生活習慣の課題が明確となった。「基本健康診査データ収集システム確立事業」は平成20年度より始まった特定健康診断データ収集、分析・評価事業に継続されており、県が収集した県内全市町村の平成20年度の特定健診データについて、二次提供を受けて過去の心疾患、脳血管疾患の既往とメタボリックシンドロームの危険因子等との関連を検討した。腹囲は男女とも過去の心疾患、脳血管疾患既往との関連が認められなかった。メタボリックシンドロームの危険因子の過去の心疾患、脳血管疾患に対する寄与度は男性において女性に比べ強かった。

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:平成20年度の本研究班で収集した908件の文献を分野ごとに整理した上で、本年度はコホート研究のデザインで、アウトカムががんの発症及び死亡に関する文献のレビューを行った。がんをエンドポイントにした論文は、各種リスクファクターとがん罹患、死亡の関連を検討したものが多かったが、国内で実施されている少数の大規模コホート研究からの成果が中心で、大規模な集団からの成果であるが、がんの種類によっては、性別や年齢別の視点で考察を加えることが困難であった。今年度は研究班の最終年度の成果として、抄録シートをまとめたレビュー

一冊子ならびにエビデンステーブルを作成する。昨年に続き、医薬品の薬物動態および薬効・副作用発現における性差に関する文献検索をも行った。

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：本年度のデータファイリングシステム参加施設数は19である。今年度は12月20日を締め切りとしてデータの回収を行う予定で、その後、受診患者の特性(既往歴、症状分布、確定診断、平成17年度～22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、治療改善効果、改善した症状)、治療介入効果判定について解析する。昨年度の解析で、女性特有の狭心症、線維筋痛症、慢性疲労症候群等の診断・治療法が確立されていないことが明らかになったが、今年度開始した和温療法は線維筋痛症ならびに慢性疲労症候群の治療として極めて有用であった。

D. その他：臨床研究として慢性腎臓病(CKD)が虚血性心疾患(IHD)に及ぼす影響及び、CKDと他のIHD寄与因子との関連性について性差の観点から検討した。IHDの有無と女性においてはFBS、HDL-C、年齢、eGFRが、男性ではFBS、BMI、年齢が有意な関連を認めた。また、CKDと有意な関連を認めたのは、女性ではHDL-C、男性では年齢であった。女性においては、HDL-CがCKD抑制を介してIHD発症予防に寄与している可能性が示唆された。

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：千葉県が実施してきた女性の健康疫学調査事業の中、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と千葉県が独自に開発した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総合健診データ、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、「健康検査値の標準化」「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、電子データの提供を受けた。その後も19年度は41市町村、20年度は32市町村からデータ提供を受けた。本事業は平成20年度から特定健診データ収集、分析・評価事業へと引き継がれた。健康コーディネート事業は、中高年を対象として、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、現在も千葉県内の10自治体で継続施行されている。これらの事業の概要については、平成20年度厚生労働科学研究報告書に記載した。平成21年度には、「健康増進および疫学調査のための基本健康診査データ収集システム確立事業」のデータを二次利用し、循環器疾患危険因

子を中心に性・年齢階級別に5年間の変化および年齢階級別の値の比較を行い、各々に男女差があることを明らかにし、また、平成19年度のデータからメタボリックシンドロームの危険因子保有状況を性・年齢階級別に検討した結果、肥満者にリスク保有数が多く、男女で保有数に差はあるが、その差は高齢になると小さくなることを報告した。健康生活コーディネート事業では、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、ライフスタイル型化）の違いと運動実施率、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、運動開始時のBMIが高い者では体力および体組成の改善度が大きい傾向がみられた。

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：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臨床ガイドライン等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等を整理しデータベースを作成した。平成21年度にはコホート研究のデザインでアウトカムがCVD発症及び死亡に関する文献のレビューを行った。

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：平成18年度女性外来データファイリングシステムを稼働させ、毎年、女性外来患者を対象としたデータの集約と解析を行い、女性外来患者の実態を明らかにするとともに、女性外来における介入治療効果を追っている。年々精神的疾患の占める割合が多くなっている。更年期症候群に対して漢方薬がほぼ半数に処方されていた。

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、%FMDは中性脂肪と負の相関を、HDL-Cと正の相関を認めた。また、%FMDと代表的酸化LDLであるMDA-LDLの関連についての検討では、女性においてのみMDA-LDLはHDL-Cと有意な負の相関を認めた。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、男性で循環器管用薬、泌尿生殖器・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みられた。

3. 研究成果の意義及び今後の発展

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「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年度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。また、日本人を対象としたコホート調査文献レビューから日本人

の生活習慣病および癌についての現時点でのエビデンスを集約しえたので、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の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(発表論文多数のため2009~2010年のみ掲載)

- 1) 堂本暁子、天野恵子 著：堂本暁子と考える医療革命—性差医療が日本を変える。中央法規、東京、2009
- 2) 天野恵子、新出真理 著：女性のためのコレステロールガイド。保健同人社、東京、2010
- 3) 天野恵子：高齢者、女性、妊娠と心血管疾患。川名正敏他編 循環器病学 pp1269-1313、西村書店、東京、2010
- 4) 天野恵子：性差医療を知っていますか？ デンタルハイジーン 29：726-729、2009
- 5) 天野恵子：内科医として知っておきたい性差。日本医師会雑誌 138：943-948、2009
- 6) 天野恵子：臨床医学における性差の意義。成人病と生活習慣病 39：①067-1071、2009
- 7) 天野恵子：女性と心疾患。総合臨床 58：2137-2138、2009
- 8) 天野恵子：性差医療、その歴史と背景。成人病と生活習慣病 39：1055-1065、2009
- 9) 天野恵子：日本の性差医療の現況。Clinical Neuroscience 27：1174-1175、2009
- 10) 天野恵子：「女性外来」からみた中高年女性のヘルスケア。産婦人科治療 100：363-369、2010
- 11) 天野恵子：女性循環器 医の離職リスクを回避するために。心臓 42：1557-1560、2010
- 12) 天野恵子：性差医学・医療とは。診断と治療 98：1072-1077、2010
- 13) 天野恵子：ウイメンズヘルスと性差医学。ウイメンズヘルスナーシング概論(女性の健康と看護) 村本淳子、高橋真理編、pp 9-14、NOUVELLE HIROKAWA、東京、2010
- 上野光一(分担・編集)：新版トキシコロジー。日本トキシコロジー学会教育委員会編集、膜透過・吸収・分布・排泄 pp21-50、朝倉書店(2009)
- 14) Misuzu Fujita, Koichi Ueno, and Akira Hata: Lower Frequency of Daily Teeth Brushing Is Related to High Prevalence of Cardiovascular Risk Factors. *Exp Biol Med* 234:387-394 (2009)
- 15) Misuzu Fujita, Koichi Ueno, and Akira Hata: Effect of obesity on incidence of type 2 diabetes declines with age among Japanese women. *Exp Biol Med* 234:750-757(2009)
- 16) 佐々木結花、山岸文雄、川崎 剛、志村龍飛、水野里子、藤川文子、上野光一、平井成和、生城山克巳、曾東貴代、中村高行：肺結核治療における肝障害とINH代謝。国立医療学会誌「医療」63(5)、312-320(2009)
- 17) A. Gonzales-Canga, K. Ugai, M. Siziki, H. Okuzawa, E. Negishi, K. Ueno: Association of cytosine-adenosine repeat polymorphism of the estrogen receptor- β gene with rheumatoid arthritis symptoms. *Rhumatol. Int.*, 30, 1259-1262 (2010)

- 18) 佐藤洋美、奥澤紘子、山浦克典、上野光一：一般用医薬品販売制度改革に対する薬学生、薬剤師、一般消費者の意識比較に関する調査。医療薬学 36、406-412 (2010)
- 19) 上野光一、佐藤洋美：薬物動態の性差。Clinical Neuroscience 27, 1131-1133 (2009)
- 20) 上野光一、佐藤洋美：薬物動態にみられる性差。治療学 43, 1285-1288, (2009)
- 21) 上野光一、佐藤洋美：薬物代謝における性差。診断と治療 98, 1173-1177, (2010)
- 22) 上野光一、松本友香理、佐藤洋美：薬剤師の立場から考える更年期障害との上手な付き合い方。更年期と加齢のヘルスケア 9, 134-140 (2010)
- 23) 上野光一、菅井波名、佐藤洋美：PPAR γ 標的薬物の性差発現機序とその臨床的意義。日本臨床 68, 224-228 (2010)
- 24) 佐藤洋美、伊藤彩乃、上野光一：薬物効果における性差と人種差。呼吸器内科 17, 190-197 (2010)
- 25) 上野光一：男女で異なる薬の効き方。栄養と料理 76, 90-97 (2010)
- 26) 上野光一、佐藤洋美：病態生理からアプローチした薬物療法。高齢者と薬物療法(上)。ファーマシストぷらす 8, 4-9 (2010)
- 27) 上野光一、佐藤洋美：病態生理からアプローチした薬物療法。高齢者と薬物療法(上)。ファーマシストぷらす 9, 4-9 (2010)
- 28) 柳堀 朗子、千葉県基本健康診査データ収集システム確立事業担当グループ：千葉県基本健康診査データ収集システム確立事業から得た特定健診への示唆。日本公衆衛生学雑誌 2010, (in print)
- 29) So Kuwahata, Shuichi Hamasaki, Sanemasa Ishida, Tetsuro Kaaoka, Akiko Yoshikawa, Koji Orihara, Masakazu Ogawa, Naoya Oketan, Keishi Saihara, Hideki Okui, Takuro shinsato, Takuro Kubozono, Hitoshi Ichiki, Shoji Fujita, Takuro Takumi, Satoshi Yoshino, Mitsuhiro Nakazaki, Masaaki Miyata, Chuwa Tei. Effect of Uric Acid on Coronary Microvascular Endothelial Function in Women: Association with eGFR and ADMA. J Atheroscler Thromb, 2010; 17: 259-269

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
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	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	千葉大学薬学部 大学院修士課程 昭和49年修了	千葉大学・大学院 薬学研究院 薬理学・高齢者薬剤学	教授

久野 譜也	療法の最適化に関する研究 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	薬学博士 薬学 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）	（千葉大学・大学院薬学研究院） 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 循環器内科学・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

MEMO

A series of horizontal dotted lines for writing.

平成 23 年 2 月 8 日(火)

(9:30~10:09)

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 教授

研究課題名 循環器疾患等の救命率向上に資する効果的な救急蘇生法の普及啓発に関する研究

課題番号 H21-心筋-一般-001

研究代表者 医療法人医誠会医誠会病院 院長補佐
丸川 征四郎

1. 本年度の研究成果

市民による心肺蘇生の迅速な実施に関わる研究

市民による心肺蘇生の施行率は向上しつつあり、社会復帰率も改善している。しかし、高齢者ではあまり改善が見られず、何らかの要因の存在が推定される。そこで、全国ウツタイン登録データ（総務省）から心肺蘇生条件に適合する9,409例を対象に年齢と除細動適応心電図波形の関係を検討した(畑中)。その結果、除細動適応心電図波形（心室細動／無脈性心室頻拍）は、50歳台までは40%を占めるが、60歳台から急激時減少し80,90歳台では5%以下に減少することを明らかにした（論文1）。さらに、適応波形は心停止直後から出現する例と無脈性電気活動から出現する例があること、出現する時間帯が延長されることを明らかにした。また、市民が行う心肺蘇生や救急隊の救命処置(231,410例)は、自己心拍再開と機能的転帰を有意(オッズ比1.02)に改善し、目撃の有無比較(77,037例)では目撃のない心停止は人工呼吸を併用した心肺蘇生が胸骨圧迫のみの心肺蘇生に比べて心拍再開と機能的転帰を有意(相対危険度1.28、1.53)に改善することを明らかにした。

現行の心肺蘇生講習時間（厚労省規定）は、180分間と長く普及を妨げる大きな要因にしているため、既に開発した45分～60分間の教育プログラムを実用化に向けて改良している。その一つは、既に開発したAED啓発アニメーションと簡易型蘇生人形を用いて、事前に訓練した医学生が授業を行う教育プログラムの実用化である(長谷)。現在、希望する3つの小・中学校で約300名に教育し、その効果を評価している。今後、数校で実施する予定であり、全国への普及法と関係機関への働きかけを検討している。もう一つは、再教育法の改良である(石見)。心肺蘇生の知識や技術は学習後3～6か月経つと著しく低下する。この問題を解決するために、胸骨圧迫とAEDの使用に単純・短時間化した心肺蘇生法を受講した市民を対象に、講習会6ヶ月後に15分間の再教育を行い、講習会1年後に正確な胸骨圧迫の手技を評価する無作為化介入試験を実施中である。次年度には百数十名が評価される予定である。

心肺蘇生法は5年毎に更新されるので短期間に全国に普及する方策が望まれる。胸骨圧迫のみの簡易型心肺蘇生法を用いたマストレーニングプログラムを開発している(石見)。大阪府豊中市市民（人口38万人）を対象として、既に、107回、受講者人数5687名、従来型的心肺蘇生講習会を195回、受講者人数5191名、延べ受講者人数10878名（豊中市人口の2.9%）に対して実施した。人口の10%を対象する予定である。

心肺蘇生に関わった市民のこころのケア(丸川)、市民の心肺蘇生実施率の国際比較(畑中)、AEDの家庭内設置(高山)についての研究は、現在、昨年に引き続きデータを集積中である。

蘇生関連デバイスの導入・使用に関わる研究

AEDについて：急変現場に遭遇した市民が迅速にAEDを入手できる体制を構築すること

は蘇生率向上に必須である。市中への適正な AED 配置密度を分析するための情報の一つとして、本年の設置台数を各販売企業販売台数を通して都道府県別に調査している(近藤)。また、AED の設置場所を迅速に知るシステムとして AED 設置情報登録を進めてきたが、登録システムの臨床的な有効性については確証がない。そこで、平成 17 年に創設された神戸市消防局の PAD 事案を対象に検証した(横田)。登録された AED 情報を現場の市民に提供し口頭指導することが、心肺停止症例の予後改善に寄与していることが示された。

昨年行った AED の不具合事例調査から「除細動が適応であるが、AED は適応なしと判断」する率が高い特定の機種が明らかとなった。この機種を製造御者に解析ソフトの改良を申し入れた。現在、同機種では改良ソフトへの更新が行われている。本年も不具合事例を既に 51 件集積し、解析を進めている。特に、本体や付属装置の不具合については、その改良法を各メーカーに提示し、より安全性の高い製品への改良を促す努力を続ける(近藤)。

自動式心マッサージ器について：救急隊員が用いる各種デバイスは、本来、病院内で医師が用いることを前提に稟事承認されるが、承認が下りると病院外で救急救命士が用いると言う全く条件での使用が、安全性や効果の検証が無のまま使用されている。AED の不具合事例にはこれが原因となった事例も含まれている。そこで、最近、導入され始めた自動式心マッサージ器をモデルに、質の高い検証システムの構築を目標に研究を進めている(近藤、田邊)。自動式心マッサージ器が、院外心肺停止傷病者の予後を改善するかどうかを検証するための非ランダム化前向き観察研究を進めている。この研究デザインはまもなく完成するので、来年早々に全国の救急隊に研究への参加を呼び掛け、事例登録を開始する予定である。

病院外救急蘇生と臨床医の連携に関わる研究

公共の場での緊急医療要請：航空機内での、いわゆるドクターコールに遭遇した医師が、しばしば対応しない事態が問題視されている。昨年度に行ったアンケート調査でも要請に応えたくない、応えるが不安があることが判明した。主な理由は、院外では十分な診療が行えず医療訴訟に発展する可能性を恐れていることである。そこで、法律家の参加を得て「善きサマリア人法」が制定されていない現状で、医師が安心して緊急医療要請に応えられる法的解釈、国民的コンセンサスの形成等について政策提言をまとめつつある(畑中)。

AED 内部情報の救急治療への活用：AED に記録されている心電図等の情報を患者の治療に活用するシステム構築を検討している(小菅)。症例集積の施設を漸増し、内部情報の解析を進めている。内部情報は心肺蘇生が適切に行われたかの検証、ペースメーカー植え込み要否の情報源として有用であることが判明した。内部情報の回収システムとして、救急隊による搬送と点検業者による返却方式が最も合理的と結論した。今後、このシステムを稼働する方向で検討する。

ドクターヘリ搬送：重症循環器疾患のドクターヘリ搬送の安全性を高める方策を検討している(坂本照)。急性冠症候群の致死的不整脈に対する除細動症例の集積を始めたが、症例が少ないことから対象を心肺蘇生施行例に広げて登録を進めている。解析は来年度に行う。心肺蘇生の開始と中止基準：心肺蘇生の開始基準と中止基準が諸外国では、どの様な理念と内容で把握されているかを、AHA や ERC の救急蘇生ガイドライン 2010 を通して調査し、我が国の現状把握のためのアンケート調査を進めている(坂本哲)。

小児心停止症例の救命率向上に関わる研究

現在、運用中の小児心肺蘇生症例レジストリシステムは、代表的な小児救急対応の4施設を対象に稼働して、症例登録と問題抽出法の改善を進めている。来年度には対象施設を広げ全国の施設からの登録を得るために、稼働中のシステム改良を進めている(清水)。

2. 前年度までの研究成果

●「こころのケア」相談窓口を開設した日本グリーフケア研究所が上智大学に移管された活動を中断した。案内パンフレットの現場での配布も延期した。ボランティア相談員などの育成はほぼ予定のとおりに進められている(丸川)。

●AED啓発アニメーションDVDを用いた学童への蘇生教育を、医学生が行うシステムを長崎大学医学部の学生を中心に企画し、インストラクター養成と模擬授業を行った。また学校関係者に教育現場への導入について解説講演を行った(長谷)。

●AED情報の登録方法、PADの事後検証について全国アンケート調査を行い、地域MC協議会では全てのPAD症例が検証をされている訳ではないことが浮き彫りにされたため、新たな方策の必要性を提言した(横田)。

●市民を対象に、従来の心肺蘇生法講習会(180分)と、新たに開発した胸骨圧迫のみの簡易蘇生法講習会(45分)の長期教育効果(講習会6ヶ月後および1年後)を検証(無作為化介入試験)した。講習会1年後のスキル維持は短時間講習が従来型講習と同等以上であったが、胸骨圧迫の回数は両群とも少なかった。20年度の研究成果「携帯版AEDマップはAEDを見つけるための移動距離を短縮したが、時間の短縮には至らなかった。もっと良質なシステムが必要である」を論文にまとめた(石見)。

●全国救命センターから希望する20カ所をAED内部データ読み出し拠点、横浜市大救命救急センターをデータ集積センターとして全国でのデータの回収を進めている。また、米国のミネアポリス、シアトルでAED内部情報の回収と活用状況について現地調査した(小菅)。

●効果的なAED家庭内配備(ホームAED)を進めるために、家庭内配備の予後調査を行い、ホームAEDの適応除外基準を公表し、患者家族登録を行った。また、登録患者のうち所定の続きを完了した31名の家庭にAEDを配備した(高山)。

●小児除細動を含めた蘇生関連機器を小児・乳児に応用するための理論的基盤を築くため、我が国の代表的な小児救急対応施設の4施設を対象に小児心肺蘇生症例のレジストリシステムを開始した(清水)。

●急性冠症候群へのドクターヘリ出動症例の集積のために、各基地病院を対象に症例集積ネットワークを構築し稼働させている(坂本照)。

●バイスタンダーCPRの施行率、生存率を明らかにした論文全28件(8カ国)を同定した。施行率は8~67%、患者の生存退院率は3~33.4であり、地域間格差が大きいことを確認した。ドクターコールに関わるアンケート調査を行い、内容に分析を行った(畑中)。

●心肺蘇生の開始基準と中止基準について関連文献を調査し、現時点では質の高いエビデンスが存在しないことが判明した(坂本哲)。

●(1)自動式心マッサージ器の普及と使用の状況の現状を把握するための調査を実施した。約70%の消防本部に自動式心マッサージ器が導入され、著効事例も知られているが、病院前救護での効果は明らかでない。大規模な症例解析研究の企画の検討を開始した。(2)主に救急隊が用いるAEDの不具合調査を行い、3パターンの不具合を明らかに公表した。(3)我が国の市中AED設置台数の調査を行い約27万台であることを、我が国の公式台数として公表した(近藤、田邊)。

3. 研究成果の意義及び今後の発展

本研究の目的は、救急蘇生法の普及啓発と救命率の向上に貢献することである。平成18～20年度に行われた「自動体外式除細動器（AED）を用いた心疾患の救命率向上のための体制の構築に関する研究（H18-心筋-一般-001）の成果を継承している。本研究成果の一部は2010年の心肺蘇生法の国際的改訂に採用された。今後も我が国のエビデンス作りと国際的な発信、我が国のガイドライン策定を推進する原動力となる。また、世界の最先端を行く少子高齢化は救急蘇生領域にも大きな変化をもたらすものであり、西欧先進国に先駆けて最適な対応策について政策提言ができるものと期待している。また、10年後、20年後の我が国の救急蘇生に関わる国民の認識と理解、救急蘇生の供給体制を見据えて長期展望に立った研究課題も多く取り入れている。研究組織は、心肺蘇生法委員会、救急蘇生法ガイドライン策定小委員会、日本蘇生協会および関連学会に深く関与する分担研究者で構成したことから、本研究組織を中心に、研究成果の発信、意見交換、そして情報収集が学会、諸団体の壁を越え、また専門家と市民の壁を越えて、迅速かつ円滑に行え得る。そのような場を提供するシステムを構築する予定であり、新たな研究形態を提言できるものと考えている。

4. 倫理面への配慮

人および動物を直接研究対象とする課題は含まないが、必要に応じて人権擁護上の配慮、不利益・危険性の排除を徹底し説明と同意を実施する。不特定多数の意見を集積する調査研究、傷病者の医学的データを収集解析する研究が含まれているので、これらについては、必要に応じて分担研究者が所属施設の倫理委員会等へ申請し、対象者には十分なインフォームドコンセントを実施するものとする。また、アンケート調査では連結不可能匿名手法を用いて実施する。これら倫理的な配慮が必要な研究については、研究班の全体会議で審議したうえで、研究代表者の承認のもとに実施することとしている。

5. 発表論文（2010年分のみ掲載）

発表論文

【論文発表】

- 1) Sakai T, Iwami T, Kitamura T, Nishiyama C, Kawamura T, Kajino K, Tanaka H, Marukawa S, Tasaki O, Shiozaki T, Ogura H, Kuwagata Y, Shimazu T. : Effectiveness of the new 'Mobile AED Map' to find and retrieve an AED: A randomised controlled trial. *Resuscitation*. 2010 Nov 2. [Epub ahead of print]
- 2) 黒澤茶茶：新しい小児救急医学に向けた改革；小児救命・集中治療医学としての再定義救急医学 34(9)：1051～1054, 2010
- 3) 黒澤茶茶, 清水直樹, 丸川征四郎ら：乳児心肺蘇生では実際の胸骨圧迫の深さは目標値よりも浅い. *日本集中治療医学会雑誌* 17: 173-177, 2010.
- 4) 丸川征四郎：AED普及の現状と課題 *公衆衛生* 74(12)：1014～1017, 2010

【学会発表】

- 5) Nishiyama C, Iwami T, Ando M, Kitamura T, Sakamoto T, Marukawa S, Kawamura T. : Comparison of Cardiopulmonary Resuscitation Skills Long after The Training between 45-min

Simplified Chest Compression-only Cardiopulmonary Resuscitation Training and 180-min Conventional Cardiopulmonary Resuscitation Training: A Randomized Controlled Trial. 10964 Presented at the 2010 American Heart Association Scientific Session, Resuscitation Science Symposium. Chicago, Illinois, Nov 13, 2010.

【受賞】 American Heart Association, Resuscitation Science Symposium, 2010 Young Investigator Award.

6) Kikuchi M, Nonogi H, Seo N, Marukawa S, Sakamoto T, Inoue T et al: School teacher can effectively instruct children in cardiopulmonary resuscitation using personal manikin and instructional DVD: randomized trial. Presented at the 2010 American Heart Association Scientific Session, Resuscitation Science Symposium. Chicago, Illinois, Nov 13, 2010.

7) Nagase A, Kaneko H, Hatanaka T, Takyu H, Tanaka H, Natsume Y, Kitajima K, Noguchi H, Marukawa S: The incidence of shockable rhythm is low in the elderly. A nationwide population-based study. 10th Scientific Congress ERC. Port Portugal, December 2-4, 2010 【受賞】 Best of the Best

8) Kaneko H, Hatanaka T, Nagase A, Takyu H, Nakagawa T, Tanaga H: Conventional CPR vs. Compression Only CPR: Which should we choose? A Nationwide, Population-Based Study. International Conference Emergency Medicine, Singapore, 9-12 June, 2010

9) Kaneko H, Hatanaka T, Tanaka H, Takyu H, Nagase A, Noguchi H, Tahara Y, Kimura K, Marukawa S: Effect of epinephrine administration during out-of-hospital cardiac arrest: A nationwide population-based study. American Heart Association Scientific Session, Resuscitation Science Symposium. Chicago, Illinois, Nov 13, 2010

10) 小菅宇之、田原良雄、豊田洋、加藤真、下山哲、春成伸之、森脇義弘、浅利靖、丸川征四郎、鈴木範行. AED内部データ回収システムの確立へ向けて-モバイル型 AED データ回収システムの作成- 臨床救急医学会 2010年5月31日

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
丸川征四郎	研究の総括 心肺蘇生等の 救助者に対する「こころのケア」に関わる研究	神戸大学医学部 昭和44年卒 医学博士 救急・災害医学	医誠会病院 救急・災害医学	院長補佐
長谷敦子	救急蘇生法の普及啓発に有用な教育ツールと教育研修プログラムの開発	長崎大学医学部 昭和60年卒 医学博士 救急医学	長崎大学病院 救命救急センター 救急医学	准教授

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
横田裕行	AEDの設置実態の継続的な把握システムと適正管理の普及に関する研究	日本医科大学 昭和55年卒 医学博士 救急医学	日本医科大学大学院 侵襲生体管理学	教授
石見 拓	AEDを含む救急蘇生法の普及啓発に有用な蘇生法の開発	大阪大学医学部 医学系研究科・平成17年卒・生体統合医学(救急医学) 医学博士	京都大学保健管理センター 救急医学、臨床疫学、循環器内科学	助教
小菅宇之	AED内部情報の活用を促進する方策に関わる研究	横浜市立大学医学部医学研究科 平成6年卒 医学博士 救急医学	横浜市立大学附属市民総合医療センター 高度救命救急センター 救急医学	准教授
高山守正	成人および小児における効果的なAED家庭内設置に関わる研究	日本医科大学 昭和52年卒 医学博士 循環器内科学	榊原記念病院 循環器内科 循環器病学	副院長 循環器内科部長
清水直樹	小児心停止救命率向上のためのAEDを含めた包括的研究	千葉大学医学部 平成2年卒 医学博士 小児科学	国立成育医療センター研究所 東京都立小児総合医療センター 小児救急集中治療	研究員 医長
坂本照夫	ドクターヘリによる循環器疾患の救命率向上についての研究	久留米大学 昭和52年卒 医学博士 救急医学	久留米大学高度救命救急センター 救急医学	教授 センター長
畑中哲生	欧米との比較検証に基づく救急蘇生実施率向上のための研究	京都府立医科大学医学部 昭和62年卒 医学博士 麻酔科学	救急救命九州 研修所 麻酔科学	教授
坂本哲也	科学的根拠に基づく救急蘇生法の開始と中止の適応基準に関わる研究	東京大学医学部 昭和58年卒 医学博士 救急医学	帝京大学医学部 救命救急センター 蘇生学・救急医学	教授
近藤久禎	心肺蘇生に関わるデバイスの評価・適正使用・普及に関わる研究	日本医科大学 平成8年卒 医学博士 救急・災害医学	国立病院機構災害医療センター 救急医学	教育研修室長 政策医療企画研究室長

研究課題名 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

研究代表者 関西電力病院循環器内科 循環器内科主任部長
石井 克尚

1. 本年度の研究成果

平成22年度において、8つの基幹病院すべてにおいて各施設の倫理委員会の承認を受けている。562例(男性308名、女性254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562例中270例(48%)で冠動脈CTにて50%以上の冠動脈狭窄を有した。このうち403例(67%)が無症候性心筋虚血であった。

1) 対象患者群のリスク・ファクター合併率では糖尿病患者群では高血圧合併症が全体の83%と最も多く、一方、狭心症症状を有する非糖尿病患者群においては喫煙が51%と最も多い傾向にあった。冠動脈造影で75%以上の有意狭窄を有する割合は糖尿病患者群では73%が多枝病変の症例であり、そのうち53%が無症候性であり、一方狭心症を有する非糖尿病群では56%が1枝病変であった。

2) 2DST負荷心エコー法と冠動脈CTを併用した場合の冠動脈病変検出率の感度・特異度は、糖尿病患者では感度85%、特異度83%で非糖尿病患者では感度91%、特異度85%であった。糖尿病群では非糖尿病群にわずかに劣るものの両者を併用した場合かなりの精度で冠動脈病変を非侵襲的に検出可能であった。

3) 2DST負荷心エコー法単独の感度・特異度の検討では、ともに感度・特異度はやや低下するが併用した場合とほぼ同等の精度であった。しかし冠動脈CT単独では糖尿病患者において感度・特異度が有意に低値であった。

4) 約2年間の血糖および血圧にたいする治療介入において冠動脈狭窄度および冠動脈石灰化にかんする改善は得られなかったが、2DST負荷心エコー法で検討した結果、治療介入前後で冠動脈疾患を合併した糖尿病患者における心筋虚血は改善傾向をしめした。このことは上記治療介入により冠動脈プラークの安定化が生じたためと推察された。

以上より糖尿病患者では狭心症を有する非糖尿病患者に比べ、2DST負荷心エコー法と冠動脈CTの併用、2DST負荷心エコー法単独、冠動脈CT単独いずれにおいても感度・特異度は低下する傾向にあった。2DST負荷心エコー法単独は冠動脈CTを併用した場合とほぼ同等の検出精度であった。しかし糖尿病患者において冠動脈CT単独は最も検出率が悪く、2DST負荷心エコー法を併用することにより検出精度が向上した。また血糖および血圧にたいする治療介入の治療効果もある程度判定可能であることが示唆された。

これらの詳細な結果は第54回日本糖尿病学会総会にて発表した。

2. 前年度までの研究成果

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。

これらの詳細な結果は第 53 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

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った。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た。結果として 1. 糖尿病患者において冠動脈病変は多枝病変が多く約半数が無症候性であった。また risk factor として高血圧の合併が最も多くみられた。2. 2DST 負荷心エコー法は冠動脈 CT に比べ感度・特異度に優れ、糖尿病患者における冠動脈疾患の早期診断法としてより有益であったが、冠動脈石灰化の評価では冠動脈 CT が有用であった。3. 約 8% の症例において 2DST 負荷心エコー法で心筋虚血が検出できずより精度の高い検査法の検討が必要であった。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、糖尿病患者のスクリーニングに要する医療経済へのデータがえられ、糖尿病患者における心血管合併症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冠動脈疾患の正確な合併率の報告はなく、さらに今回開発した非侵襲的診断法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。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、わが国でも大血管障害による死亡率の 50% 超が耐糖能異常を合併しており予後不良である。糖尿病患者における冠動脈病変は重症かつ多枝病変であり、冠動脈形成術や冠動脈バイパス術を施行しても再発するケースが多く、医療経済的にも大きな問題となっている。糖尿病における虚血性心疾患は高度かつ多枝病変が多く、さらに糖代謝異常に起因する無症候性心筋虚血の存在からその早期診断は困難かつ危険性を伴う。今後の研究方向として糖尿病患者における冠動脈疾患のより医療費のかからない高精度な早期診断法の確立と、血糖および血圧管理の冠動脈病変改善効果の判定において従来法である冠動脈 CT あるいは冠動脈造影との比較検証が必要と考える。

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

本試験は通常の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する。

5. 発表論文集（発表論文多数のため2010年分のみ掲載）

1. ○石井克尚

Diastolic stunningによる虚血性心疾患の診断

Heart View 2010 Vol.14 No.1 35-43

2. ○石井克尚

心筋メモリーと心エコー図

呼吸と循環 2010 Aug Vol.58 No.8 821-828

3. ○Ishii K

2Dスペックル・トラッキングによる虚血診断

Journal of Clinical Echocardiography 2010 Vol.11 No.5 514-523

4. Shimada K, Fukuda S, Maeda K, Kawasaki, Kono Y, Jissho S, Tanuchi H, Yoshiyama M, Yoshikawa J.

Aromatherapy alleviates endothelial dysfunction of medical staff after night-shift work: preliminary observations.

Hypertens Res. 2010 Nov 25

5. Fukuda S, Shimada K, Kawasaki T, Kono Y, Jissho S, Taguchi H, Maeda K, Yoshiyama M, Fujita M, Yoshikawa J.

“Passive exercise” using whole body periodic acceleration: effects on coronary microcirculation.

Am Heart J. 2010 Apr;159(4):620-6.

6. Watanabe K, Kurose T, Kitatani N, Yabe D, Hishizawa M, Hyo T, Seino Y.

The role of family nutritional support in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus.

Intern Med. 2010;49(11):983-9

7. Tanimoto T, Imanishi T, Kitabata H, Nakamura N, Kimura K, Yamano T, Ishibashi K, Komukai K, Ino Y, Takarada S, Kubo T, Hirata K, Mizukoshi M, Tanaka A, Akasaka T.

Prevalence and Clinical Significance of Papillary Muscle Infarction Detected by Late Gadolinium-Enhanced Magnetic Resonance Imaging in Patients with ST-Segment Elevation

Myocardial Infarction.

Circulation, 2010 Nov 30;122(22):2281-7.

8. Takarada S, Imanishi T, Ishibashi K, Tanimoto T, Komukai K, Ino Y, Kitabata H, Kubo T, Tanaka A, Kimura K, Mizukoshi M, Akasaka T.

The effect of lipid and inflammatory profiles on the morphological changes of lipi-rich plaques in patients with non-ST-segment elevated acute coronary syndrome: follow-up study by optical coherence tomography and intravascular ultrasound.

JACC Interv. 2010 Jul;3(7):766-72

9. Akagi S, Nakamura K, Miyaji K, Ogawa A, Kusano KF, Ito H, Matsubara H.

Marked hemodynamic improvements by high-dose epoprostenol therapy in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension.

Circ J. 2010 Oct; 74(10):2200-5

10. Haraoka K, Morita H, Saito Y, Toh N, Miyoshi T, Nishii N, Nagase S, Nakamura K, Kohno K, Kusano KF, Kawaguchi K, Ohe T, Ito H.

Fragmented QRS is associated with torsades de pointes in patients with acquired long QT syndrome.

Heart Rhythm. 2010 Dec;7(12):1808-14

11. Tamaki J, Iki M, Hirano Y, Sato Y, Kajita E, Kagamimori S, Kagawa Y, Yoneshima H.

Low bone mass is associated with carotid atherosclerosis in postmenopausal women: the Japanese Population-based Osteoporosis (JPOS) Cohort Study.

OSteroporos INT. 2009 Jan;20(1):53-60

12. Daimon M, Sarachino G, Fukuda S, Koyama Y, Kwan J, Song JM, Agler DA, Gillinov AM, Thomas JD, Shiota T. Dynamic change of mitral annular geometry and motion in ischemic mitral regurgitation assessed by a computerized echo method.

Echocardiography, 2010 Oct; 27(9):1069-77

13. Makinae H, Daimon M, Tambara K, Miyazaki S, Iwamura H, Yamasaki M, Inaba H, Yamamoto T, Daida H, Amano A.

Echocardiographic assessment of the effects of mitral valve repair on mitral valve geometry in rheumatic mitral stenosis.

J Heart Valve Dis. 2010 Jul;19(4):427-33

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・循環器内科	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・栄養学	関西電力病院・糖尿病・栄養内科/京都大学医学部・糖尿病・栄養内科	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・循環器	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

MEMO

A series of horizontal dotted lines for writing.

研究課題名 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

研究代表者 独立行政法人国立循環器病研究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

- 2010年10月25日：平成22年度第一回班会議を開催。
- 2010年10月31日：症例登録を終了(総数 2,574例)。
- 2010年11～12月：データ・クリーニングと問い合わせを実施。
- 2011年1月：最終統計解析を実施。
- 2011年2月8日：最終解析結果を報告。

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。
- 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：中間解析を施行した。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中間解析にて検証した。
- 2010年2月：中間解析結果を報告。

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、国立循環器病研究センターが

中心となり、わが国全体に広まった術前の 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。

1) 実施計画：

- 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。

2) 研究対象症例：

- ① 2000 年 1 月から 2010 年 10 月までに胸部下行、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症例
- ② 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症例

3) 研究デザイン：多施設共同コホート研究（13 施設）

4) 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

5) 評価項目：

- ① 主要評価項目：退院までの脊髄障害発生割合
- ② 副次評価項目：
 - A) Adamkiewicz 動脈の同定方法、部位、同定可能割合
 - B) 手術による院内死亡割合、合併症の発生割合
 - C) その他の評価項目：
 - a. 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）
 - b. 出血：術後出血、輸血量（MAP、FFP）、血小板輸血
 - c. 回復：挿管時間、ICU 滞在日数、術後入院期間
 - d. 遠隔期調査における死亡割合

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、広範囲のものでは依然として 10～20%の発生を認め患者に大きな負担を強いている。従来より様々な防止対策がなされてきたが、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、したがって、エビデンスに基づく確立された防止対策に乏しく、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と言える。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り、1998 年以来、国立循環器病研究

センターが中心となり、わが国独自の方法として、胸部下行・胸腹部大動脈手術の脊髄障害防止目的に応用してきた。今回、国内の主要施設での共同研究において課題であった症例数の壁を打ち破り、術前 CT、MR による Adamkiewicz 動脈同定実施が胸部下行・胸腹部大動脈の外科治療およびステントグラフト治療において術中脊髄障害を防止する上での有用性を検証した。これまで、1,194 例を集めた中間解析において、胸腹部大動脈瘤 356 例に限定して実施群と非実施群で比較検討した結果、Adamkiewicz 動脈同定実施群で脊髄障害の発生が少ない傾向がみられた。最終的に予定（1,700 例）を上回る 2,574 例の症例データが集まった。現段階（2010/12/10）ではデータ・クリーニング中であり未だ明らかではないが、さらに詳細な解析結果が期待される。

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、十分な数の症例データも確保できおり、世界初の独創的な研究成果が期待される。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。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得る。後ろ向き研究においては、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

※発表論文多数のため 2010 年分のみ掲載

- 1) Ogino H. 1. Is Hypothermia a reliable adjunct for spinal cord protection in descending and thoracoabdominal aortic repair with regional or systemic cooling? 2010. Gen Thorac Cardiovasc Surg. 58(5): 220-2 (Editorial)
- 2) Matsuda H, Ogino H., Fukuda T, Iritani O, Sato S, Iba Y, Tanaka H, Sasaki H, Minatoya K, Kobayashi J, Yagihara T: Multidisciplinary approach to prevent spinal cord ischemia after thoracic endovascular aneurysm repair for distal descending aorta. Ann Thorac Surg. 90(2):561-5. 2010.
- 3) Matsuda H, Fukuda T, Iritani O, Nakazawa T, Tanaka H, Sasaki H, Minatoya K, Ogino H. Spinal cord injury is not negligible after TEVAR for lower descending aorta. Eur J Vasc

- Endovasc Surg. 39(2):179-86. 2010.
- 4) 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. 139(5):1261-8.2010.
 - 5) 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. 140(2):400-7.2010.
 - 6) 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. 139(6):e128-30.2010.
 - 7) Chen Z, Hasegawa T, Tanaka A, Okita Y, Okada K: Pioglitazone preserves vein graft integrity in a rat aortic interposition model. J Thorac Cardiovasc Surg. 140(2):408-416.e1.2010.
 - 8) Munezane T, Hasegawa T, Suritala, Tanaka A, Okada K, Okita Y: Activation of transglutaminase type 2 for aortic wall protection in a rat abdominal aortic aneurysm formation. J Vasc Surg. 52(4):967-74. 2010.
 - 9) Kawaharada N, Ito T, Koyanagi T, Harada R, Hyodoh H, Kurimoto Y, Watanabe A, Higami T :Spinal cord protection with selective spinal perfusion during descending thoracic and thoracoabdominal aortic surgery. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 10(6):986-90; discussion 990-1. 2010.
 - 10) Tabayashi K, Saiki Y, Kokubo H, Takahashi G, Akasaka J, Yoshida S, Hata M, Niibori K, Miura M, Konnai T : Protection from postischemic spinal cord injury by perfusion cooling of the epidural space during most or all of a descending thoracic or thoracoabdominal aneurysm repair. Gen Thorac Cardiovasc Surg. 58(5):228-34. 2010.
 - 11) 椎谷紀彦. 大動脈外科と脊髄保護－コンセプトの変化と麻酔科の役割－. 日本臨床麻酔学会雑誌 30 : 4, 497－505. 2010
 - 12) Kuratani T, Kato M., Shirakawa Y, Shimamura K. Sawa Y. Long-term results of hybrid endovascular repair for thoracoabdominal aortic aneurysms. Eur J Cardiothorac Surg. 38(3) 299-304. 2010
 - 13) Kuratani T. Current strategy of endovascular aortic repair for thoracic aortic aneurysms. Gen Thorac Cardiovasc Surg. 58(8) 393-398. 2010
 - 14) Mizukami T, Orihashi K, Herlambang B, Takahashi S, Hamaishi M, Okada K, Sueda T: Sodium 4-phenylbutyrate protects against spinal cord ischemia by inhibition of endoplasmic reticulum stress. J Vasc Surg. in press 2010.
 - 15) Takahashi S, Orihashi K, Imai K, Mizukami T, Takasaki T, Sueda T: Cold blood spinoplegia under motor-evoked potential monitoring during thoracic aortic surgery. Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 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
荻野 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	国立循環器病研究センター 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5 5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)	神戸大学医学部・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	准教授
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5 9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)	神戸大学医学部・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5 3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4 5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5 7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	国立循環器病研究センター 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	国立循環器病研究センター 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	国立循環器病研究センター 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	国立循環器病研究センター 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	国立循環器病研究センター 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	国立循環器病研究センター 心臓血管外科	医師

MEMO

A series of horizontal dotted lines for writing.

平成 23 年 2 月 8 日(火)

(10:14~11:06)

座長
富永 祐民 / 愛知県がんセンター 名誉総長

研究課題名 禁煙治療薬による喫煙関連疾患予防法の再評価と効果的な禁煙指導法の確立
と普及のための多施設共同臨床試験

課題番号 H21-循環器等(生習)-一般-015

研究代表者 兵庫医療大学薬学部 薬学部長

東 純一

1. 本年度の研究成果

喫煙習慣によって形成されたニコチン依存により、禁煙には大きな困難が伴うことより、個人に最適な禁煙指導法と禁煙補助薬の適正使用法を考案する必要がある。本研究は、喫煙習慣を遺伝的側面から検討し、禁煙支援を主目的とするもので、バレニクリンとニコチン置換療法のいずれかを用い、禁煙治療薬による禁煙達成に関する臨床研究を実施している。本年度は、個々の患者における禁煙補助薬に対する反応性の個体差の評価を行うために、以下の研究を行ってきた。

- 1) バレニクリンまたはニコチン置換療法を用いた禁煙治療と禁煙治療終了後、約9カ月間の追跡調査：患者エントリーは進行中で、平成22年12月までに、約580例の喫煙者が本研究にエントリーをされた。その内、約70例については、禁煙外来終了後9カ月間の追跡調査も終了した。両禁煙補助薬の有効性・安全性と遺伝子多型などとの関連解析を行うため、現在、ケースカード等の回収作業を行っている。
- 2) ニコチン依存・離脱症状、禁煙治療薬による副作用に関連する遺伝子の探索：これまでの解析結果より、Cytochrome P450の他、ニコチン性アセチルコリン受容体の遺伝子多型(SNP ID:rs2273504)においては、両遺伝子に変異(A allele)を有する喫煙者では、強いニコチン依存度を示す喫煙者の割合が少ないことが確認された。更に、これまで、肥満との因果関係が報告されていたいくつかの遺伝子が、ニコチン依存形成に関与している可能性を見出した。それらの遺伝子と喫煙習慣形成との因果関係について、今後、詳細な検討を行う予定である。
- 3) 禁煙外来実態調査の実施：約1000人の日本禁煙学会認定の認定指導者(認定指導医)と専門指導者(専門医)を対象に禁煙外来の実態調査を行ったところ、約400施設から回答を得た。アンケートの質問項目の一つとして、禁煙外来初診時の診察時間について訊ねたところ、平均28.8分であった。最短時間は5分であり、初診時の時間が極端に短い施設があることなど、禁煙指導の質、保険給付問題など、禁煙外来・指導に関し、問題点がいくつか挙げられた。

2. 前年度までの研究成果

平成21年度はニコチン製剤とバレニクリンとの禁煙達成に関する比較対照臨床試験遂行のための体制を整備し、臨床試験コーディネーター養成、禁煙外来終了後の追跡調査システムの立ち上げを行った。一方で、ニコチン依存、禁煙達成率および禁断症状に関連する遺伝子多型の探索を行った。

1) ニコチン依存および禁煙達成に関連する遺伝子の探索；スクリーニング解析

アセチルコリン受容体遺伝子、ドパミンニューロン関連遺伝子、セロトニンニューロン関連遺伝子などニコチン作用部位となる中枢神経系遺伝子、肥満関連遺伝子などについて

文献調査を行い、ニコチン依存、禁煙達成、ニコチン離脱に関連する可能性のある候補遺伝子（50遺伝子144遺伝子多型）を挙げ、これまでに収集してきた喫煙者約700例のゲノムサンプルを用いて、遺伝子多型判定を行った。一部の遺伝子多型解析はシーケノム株式会社に委託した。

2) ニコチン代謝酵素 *CYP2A6**7判定法の確立とニコチン依存度との関連

*CYP2A6*は遺伝子多型の存在により*CYP2A6*の酵素活性に個体差が生じることより、*CYP2A6**1/*1、*1/*4、*1/*7、*1/*9、*9/*9を保有する被験者をニコチン代謝能の高い群（高活性群）、一方、*CYP2A6* *4/*4、*4/*7、*4/*9、*7/*7、*7/*9 保有者を低い群（低活性群）との2群に分け、ニコチン依存との関係について解析した。その結果、高活性群では強いニコチン依存を示す割合が低活性群に比べ有意に高かった。また、これまでの解析では、*7保有者は*1保有者として層別されていたので、低活性群の割合が、これまででは約10%であったが、今回、*7の判定方法が確立したことにより、低活性群の割合が約20%となった。この結果は、本研究開始時に設定した目標症例数に変更を与えうるものと考えている。

3) ニコチン依存形成におけるニコチン代謝酵素活性の意義

HepG2細胞をタバコ抽出成分（Cigarette Smoke Extraction; CSE）含有培地で培養し、検討した。その結果、CSEにより*CYP2B6*の発現が誘導されること、その過程には human constitutive androstane receptor (hCAR) の活性化が必須であることを見出した。また、CSEにはhCARのリガンドとなる物質が存在することを明らかにした(Figure 1)。

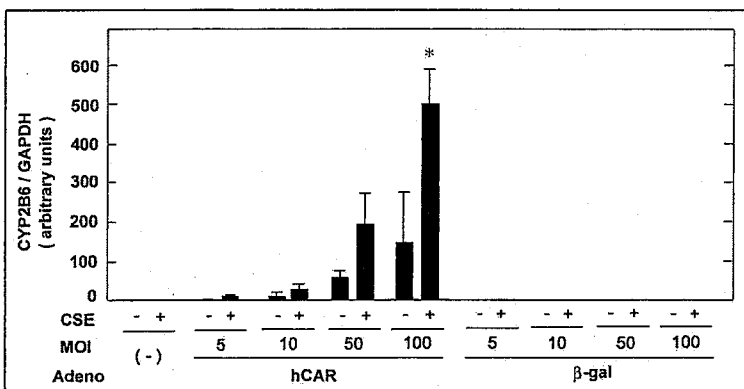


Figure 1. CSE enhanced *CYP2B6* expression in HepG2 cells infected with Ad-hCAR, but not in those with Ad- β -gal. HepG2 cells were infected with Ad-hCAR and Ad- β -gal at the indicated MOI. Cells were stimulated with 7% CSE for 24 hours. The expression of *CYP2B6* was analyzed by real time RT-PCR. Data are shown as mean \pm S.D. from 3 independent sets of samples. *, $p < 0.05$ versus CSE(-), analyzed by unpaired t test.

3. 研究成果の意義及び今後の発展

本研究は、禁煙補助薬（バレニクリンとニコチン置換療法）を投与する無作為化比較試験を基本とするが、臨床的なアウトカムに加え、遺伝子情報を解析項目に加えることを特徴としている。これらの研究内容から以下の成果が期待される；

- ① 日本人を対象とするニコチン製剤およびアセチルコリン受容体部分作動薬の禁煙治療薬としての薬効に関する大規模臨床試験に基づく新たなエビデンスの構築
- ② エビデンスに基づく禁煙補助剤使用に関するガイドラインの提案
- ③ ヒトにおけるニコチン依存形成、離脱症状に関与する分子の同定（学術的成果）
- ④ 遺伝子型に基づく、若年者喫煙防止策の新たな提案

また、間接的に期待される社会的成果としては、近年、OTC薬として禁煙補助剤が販売されている中、ガイドラインが提案されることにより、薬局・薬店における適正な禁煙補助薬の使用方法や適切な医療機関への受診勧告を含めた適正な禁煙指導のための重要な情報

の提供が可能となる。更に、禁煙補助薬を使用する喫煙者のアドヒアランス向上に繋がり、国民の健康向上に貢献できる。当然であるが、喫煙という疾病の予防、効率的な治療に寄与し、受動喫煙の問題の解決、禁煙関連疾患の予防、最終的には医療費削減にも繋がる。

更に、将来、研究資金が調達できれば、確かな表現型で層別された試料を用い、ゲノムワイド関連解析を実施し、異なる観点からの依存症関連の遺伝子、バイアスに囚われない遺伝子探索を実施し、広く依存症形成防止策に役立てたいと考えている。

4. 倫理面への配慮

ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針、臨床研究に関する倫理指針及び兵庫医療大学および大阪大学で定めた倫理規定を遵守するとともに、研究開始前には、研究機関の長の承認、届出、確認を行っている。

- ▶ 遺伝子多型の判定に関しては、兵庫医療大学および大阪大学倫理委員会の承認の下に行っている。臨床データ、サンプルともに各施設にて匿名化された後、兵庫医療大学に搬送され、兵庫医療大学では、個人情報管理者が再度匿名化を行っているが、個人を特定することができる情報と一切関係のないランダム化されたコード(番号)を割り当てる方法で実施している。
- ▶ 個人情報の管理は個人情報管理者が厳密に行うため、鍵のかかる保管庫で保管している。遺伝子情報や診療情報が絶対に外部に漏れないように十分に注意を払い、遺伝子判定者に個人の同定が不可能になるようシステム化している。
- ▶ 研究成果を第三者(医学専門誌や学会など)に公表する際には、イニシャルなどプライバシーに関する情報はいつさい公表せず、プライバシーの保護に十分配慮する。
- ▶ 遺伝子は通常の採血により得られた血液から取り出すので身体的危険はない。遺伝子情報以外のその他の臨床データは、日常診療から得られた結果を用いるので、人間の尊厳を損なうような方法は含んでいない。
- ▶ 臨床データは、インターネットと接続されていないコンピュータで解析を行う。
- ▶ 遺伝子多型データに関しては、被験者の希望があれば、被験者に feed back を行う。各医療施設に対し、データの解釈の説明を行う研究担当者を置く。
- ▶ 血液試料、ゲノム試料等を廃棄する場合には、兵庫医療大学において定められている廃棄法に従う。

5. 発表論文

※発表論文多数のため 2008~2010 年分のみ掲載

- 1) Ikumi Washio, Makiko Maeda, Chika Sugiura, Ryota Shiga, Mitsuhiro Yoshida, Shinpei Nonen, Yasushi Fujio, Junichi Azuma Cigarette smoke extract induces CYP2B6 through constitutive androstane receptor in hepatocytes. *Drug Metabolism and Disposition* (In press)
- 2) 前田真貴子、東 純一. ニコチン依存に関連する遺伝子は? 肥満と糖尿病 (真興社). Vol. 9. No.5: 705-707 (2010)
- 3) 前田真貴子、東 純一. ニコチン受容体とタバコ依存. 専門医のための精神科臨床レビュー (中山書店) Vol.16. p.236-238. (2010)

- 4) Nakamura N, Fukuda T, Nonen S, Hashimoto K, Azuma J, Gemma N. Simple and accurate determination of CYP2D6 gene copy number by a loop-mediated isothermal amplification method and an electrochemical DNA chip. *Clin Chim Acta*. 2010 Apr 2;411(7-8):568-73.
- 5) Kato M, Okugawa G, Wakeno M, Takekita Y, Nonen S, Tetsuo S, Nishida K, Azuma J, Kinoshita T, Serretti A. Effect of basic fibroblast growth factor (FGF2) gene polymorphisms on SSRIs treatment response and side effects. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2009 Oct; 19(10):718-25.
- 6) Yamamoto A, Nonen S, Fukuda T, Yamazaki H, Azuma J. Genetic polymorphisms of glycine N-acyltransferase in Japanese individuals. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2009;24(1):114-7.
- 7) Azuma J, Nonen S. Chronic heart failure: beta-blockers and pharmacogenetics. *Eur J Clin Pharmacol*. 2009 Jan; 65(1):3-17.
- 8) Kato M, Fukuda T, Wakeno M, Okugawa G, Takekita Y, Watanabe S, Yamashita M, Hosoi Y, Azuma J, Kinoshita T, Serretti A. Effect of 5-HT1A gene polymorphisms on antidepressant response in major depressive disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2009 Jan 5; 150B(1):115-23.
- 9) Nonen S., Yamamoto I., Liu J., Maeda M., Motomura T., Igarashi T., Fujio Y., Azuma J. (2008) Adrenergic $\beta 1$ receptor polymorphism (Ser49Gly) is associated with obesity in type II diabetic patients. *Biol. Pharm. Bull.* 35. 295-298
- 10) 前田真貴子、増永結子、大野雅子、藤尾 慈、東 純一. 喫煙と薬の相互作用 ～薬物代謝酵素チトクロームP450 1A2の誘導による影響を中心に～. 日本禁煙学会雑誌 第3巻第4号 2008
- 11) Myrand S.P., Sekiguchi K., Man X., Lin X., Tzeng R.Y., Teng C.H., Hee B., Kikkawa H., Lin C.Y., Eddy S.M., Dostalík J., Mount J., Azuma J, Fujio Y., Jang I.J., Shin S.G., Bleavins M.R., Williams J.A., Paulauskis J.D., Wilner K. Pharmacokinetics/ Genotype association for major cytochrome P450 enzymes in native, 1st, and 3rd generation Japanese populations: comparison with Korean, Chinese, and Caucasian populations. *Clin Pharmacol Ther*. 2008 Sep; 84(3):347-361.
- 12) Kato M, Wakeno M, Okugawa G, Fukuda T, Takekita Y, Hosoi Y, Azuma J, Kinoshita T, Serretti A. Antidepressant response and intolerance to SSRI is not influenced by G-protein beta3 subunit gene C825T polymorphism in Japanese major depressive patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008 May 15; 32(4):1041-1044.
- 13) Kato M, Fukuda T, Serretti A, Wakeno M, Okugawa G, Ikenaga Y, Hosoi Y, Takekita Y, Mandelli L, Azuma J, Kinoshita T. ABCB1 (MDR1) gene polymorphisms are associated with the clinical response to paroxetine in patients with major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008 Feb 15; 32(2):398-404.
- 14) Nonen S, Okamoto H, Fujio Y, Takemoto Y, Yoshiyama M, Hamaguchi T, Matsui Y, Yoshikawa J, Kitabatake A, Azuma J. Polymorphisms of norepinephrine transporter and adrenergic receptor alpha(1D) are associated with the response to beta-blockers in dilated cardiomyopathy. *Pharmacogenomics J*. 2008 Feb; 8(1):78-84.

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
東 純一	研究の統括	大阪大学・昭和 46 年・ 医学士・医学科	兵庫医療大学・循環器内 科学・ゲノム薬理学	教授・薬学部長
藤尾 慈	統計解析	大阪大学・昭和 62 年・ 医学博士・分子循環器学、 循環器内科学	大阪大学・循環器内科学、 臨床薬理学	教授
南畝晋平	患者試料匿名化	大阪大学・平成 14 年・ 薬学博士・応用医療薬科学	兵庫医療大学薬学部・ 薬物動態学	講師
菌はじめ	臨床評価、禁煙指 導	筑波大学・平成 12 年・ 医学博士・内科学	菌はじめクリニック	院長
伊藤継孝	臨床試験コーディネ ーター養成、統 括支援業務	名古屋市立大学大学院薬 学研究科・昭和 47 年修了、 薬学博士、薬品作用学	薬効ゲノム情報株式会社	代表取締役 社長
前田真貴子	遺伝子解析、調査 研究、資料作成	大阪大学・平成 17 年・ 臨床薬学博士、応用医療薬 科学	兵庫医療大学薬学部・ 医療薬学	講師

MEMO

A series of horizontal dotted lines for writing.

研究課題名 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

研究代表者 独立行政法人国立がん研究センター研究所たばこ政策研究 教育分野長
望月 友美子

1. 本年度の研究成果

昨年度に引き続き、厚生労働省に対してたばこ増税のための政策根拠を提供するために、論点整理と試算を行った。たばこ消費は年率5%以上で減少しており、価格政策を行わないと、自然減(価格以外の効果、例えば公共の場所や職場の禁煙、禁煙治療の増加などの影響も含む)により、たばこ税は減収、たばこ産業にとっても税引き後の価格総額が減少してしまう。【漸増シナリオ】100円ずつの小刻みな価格政策を継続した場合、自然減(現行の5%から15%)を考慮してもなお、たばこ税の増収は確保される。【急増シナリオ】一気に「消費半減」を実現する場合、300円(旧価格)→750円への値上げが必要になるが、「市場価格」は9000億円上昇するので、税と産業に分配することにより、一石三鳥の政策が実現することを示した。

次に、受動喫煙防止対策について、厚生労働省の健康局と労働基準局が審議を行っているので、新たな政策根拠を提供するため系統的レビューおよび代表性の高い調査データに基づいて、わが国の受動喫煙起因死亡数を、男性2,221人、女性4,582人、計6,803人(うち職場での曝露は全体の53%の3,625人)と推計した。厚生労働省コホート、文部科学省コホート、および大阪府・愛知県・宮城県の三府県コホートを併合した3コホート併合解析では、喫煙率シナリオ別のがん死亡将来推計を行った。また、三府県コホートのデータを用いて、受動喫煙と慢性疾患との関連についての分析を行っている。

メタボリックシンドローム(MS)と喫煙との関連を考察するために、最終年度として、これまで文献的考察を行ってきた喫煙とMS、喫煙と内臓脂肪、喫煙と糖代謝、喫煙とサイトカインの関連について、総合的な視点で再検討を行い、研究班としてエビデンスの評価を行う。喫煙と脂質代謝の関連性について文献的考察を行うため、Medlineによる文献検索で抽出された536文献について、文献的考察の対象になる論文かどうかを選定中である。

たばこ対策を進める上で、政策に対する社会の受容や支持、あるいはたばこ産業のマーケティングの影響を見極める必要がある。代表的な健康リスク行動である喫煙および受動喫煙に関し、社会全体、あるいは行政やメディアを対象としたソーシャルマーケティング的なアプローチの適用可能性について検討し、本邦の社会特性に照らして有望と思われる介入手法として、社会的規範アプローチに注目した。本研究では、喫煙者の12の問題行動について、多数の無知現象の有無を明らかにするため、調査票の素案が完成し、調査に向けて倫理委員会への申請を準備中であり、本年度中に調査・解析が終了する予定である。

たばこ産業による広告やスポンサーシップに関し、文献調査によりわずかに9本の論文しか発表されていないが、内容は次の通り。(1)たばこ広告に関する研究:諸外国におけるシガレット広告規制の効果に関する研究、テレビのたばこ広告中止の予想される影響、小学生のたばこ広告を含むたばこ関連環境への曝露に関する研究、少年マンガ雑誌のたばこ広告量に関する研究、学校周辺のたばこ自動販売機と広告に関する研究、たばこ広告、マナー広告のコンテンツ分析。(2)メディアとたばこに関する研究:テレビドラマの喫煙

シーンに関する研究、若者の喫煙イメージや広告の認知に関する研究。(3) たばこ会社によるスポンサーシップに関する研究：スポーツがタバコ会社に利用されてきた歴史。たばこの広告、販売促進、スポンサーシップについては、たばこ規制枠組条約でも規制が求められているが、我が国では殆ど研究されず、十分な政策根拠を与えていないことが分かった。

我が国の政策形成過程を吟味するために、財政制度審議会を例に、同分科会での議論を開始時点から本年度の議論まで敷衍し、審議会での主要論点の時系列的な変遷と政策対応との関連性の有無を検討、審議会のアクターを規制強化グループと規制反対グループ毎に語句分析を実行、語句分析が規制インパクト分析(RIA)に応用可能か否かの総括的吟味を行った。以上の作業をもとに、分析結果から分析手法の評価を行った。この方法論を他の審議会(厚生科学審議会や労働政策審議会等)に応用できるかの検討を行う予定である。

2. 前年度までの研究成果

たばこ増税への政策根拠を与えるために、先行研究及び実測データより、価格弾力性0.33を見だし、今後の推計値に利用することにした。また、たばこ価格が上昇した場合に、禁煙・節煙等により喫煙者の消費動向がどのように変化するかも予測し、マクロ的な経済影響も予測した。3 コホート併合解析では、禁煙後の循環器疾患リスクの低下を示した。三府県コホートについては、データ利用枠組みを整備した。受動喫煙の健康影響をコホート研究で調べるのに必要なサンプルサイズを算出した。系統的レビューおよび代表性の高い調査データに基づいて、女性の肺がんにおける受動喫煙の人口寄与危険割合を、家庭での曝露が6.2%、職場での曝露が1.9%と推計した。

喫煙とMS発症の関連性を検討するためにAnalytic Framework(AF)を作成し、6つのAF(喫煙とMS、喫煙と内臓脂肪、喫煙とサイトカイン、喫煙と脂質代謝、喫煙と糖代謝、喫煙と高血圧)を設定した。喫煙とMS、喫煙と内臓脂肪、喫煙と糖代謝、喫煙とサイトカインの文献的考察を行った主な結果は以下の通り。①喫煙が糖尿病の発症のリスクを確実に高めるほか、MSについても発症リスクを高めることが示唆された。②喫煙のサイトカインへの影響として、喫煙はアディポネクチンやレプチンを低下させ、禁煙はこれらを増加させる可能性が高いことが示された。③喫煙と内臓脂肪蓄積との関連については、関連性を示唆する報告はあるものの、一貫した結果は得られなかった。

審議会の政策形成を主要なキーワードを抽出し、時間経過から審議会の論点の重要項目の定量的な順位付けを行った。この定量分析から、審議会は政策担当部局のシナリオに必ずしも沿った形で展開されるとは限らないことが示され、巷間「審議会=官僚の隠れ蓑」論が支持されないことが分かった。8.9割の実質的議論が終了する「中間報告」までの段階で、まず論点が提出され、論点の優先順位づけがなされ、論点の決定難易度が予測され、重要な論点について集中的な議論の展開が行われる。財政制度等審議会たばこ等分科会での議論を対象にした詳細な記録文書をもとに、重要な語句を選択した。その重要語句に着目し、中間報告以前と以後でどのような議論展開がなされたのかを言語分析手法によって統計的な分析を加えた。議論内容の変化を定量的に比較することで、規制政策に対する有効なシナリオライティングの在り方についての基礎資料を作成した。

3. 研究成果の意義及び今後の発展

たばこ増税試算は厚生労働省による税制調査会資料として利用され、また、受動喫煙による死亡数の推計結果は、受動喫煙による健康被害を定量化し、厚生労働省労働政策審議会での資料として活用され、労働安全衛生法の改正への科学的根拠となった。平成20年度医療制度改革では、MSに着目した健診・保健指導による生活習慣病予防が強調された。喫煙が動脈硬化の主要な危険因子であるが、糖代謝や脂質代謝への影響により、喫煙がMSそのものの発症のリスクを高めることが考えられ、それを支持する研究報告がなされている。本研究では喫煙とMS発症との関連性について文献的考察を行い、基礎資料を得、今後の研究の方向性やMS対策における禁煙の意義や介入方法について検討することができる。

ソーシャルマーケティング手法をたばこ対策に展開した例は少なく、喫煙者の12の問題行動のいずれかについて、実際の行動割合と推測された行動割合の間に差が証明されれば、そのような問題行動を減少させるためにソーシャルマーケティング活動が適用できる可能性を示せ、実際のソーシャルマーケティング研究への発展が大いに期待できることになる。一方、わが国のたばこに関連した広告、メディア、スポンサーシップに関する研究は、質・量ともに不十分で、たばこ会社の広告やスポンサーシップが多様化する中、それらの実態・内容と影響をきちんと評価し、政策提言に繋げられる研究が必要である。

社会的規制のあり方に関して世論の後押しや理解が喫煙に関して大きく転換し、論点のウエイトは変化した。販売方法の多様化や規制手段に対する認識の変遷もある。今後はたばこ規制枠組条約締結国会合(COP4)での規制手段のガイドラインをめぐる動きや価格上昇によって発生する「不法取引」に関する国際協調政策などの重要性から、わが国が国際的に主導的役割を果たすためのガイドライン作りが必要である。

4. 倫理面への配慮

本研究は主として文献及び既存のデータを収集解析するものであり、アンケート等により一般住民や団体を対象に調査する場合においても、人権擁護上の配慮、不利益・危険性の排除や説明と同意を入念に行い、解析においては匿名化により個人情報を守るための配慮を行うため、倫理的な問題は発生しないものと考えられる。3コホート併合解析、三府県コホート解析で収集したデータは連結不可能匿名化されたデータであり、それぞれ国立がんセンター倫理審査委員会で承認を受けた(受付番号16-4、17-91および19-56)。

5. 発表論文(多数につき2010年分のみ掲載)

- 1) 望月友美子:各領域における性差 がんの性差とその原因としての「たばこ」、診断と治療 98巻7号 Page1137-1141, 2010.
- 2) 安達順一, 望月友美子:こんなとき、知りたい情報はこう探す 禁煙を患者に勧めたい。情報提供に役立つ情報が欲しい、調剤と情報 16巻7号 Page828-829, 2010.
- 3) SchneiderNick K., Poetschke-LangerMartina, 望月友美子, 松崎道幸:飲食店業における非喫煙者保護の「スペインモデル」失敗した手法のモデル(解説)、日本禁煙学会雑誌 5巻1号 Page18-21, 2010.
- 4) 安達順一, 望月友美子, 日本薬剤師会:都道府県薬剤師会における禁煙支援への取り組み等に関する調査 結果報告、日本薬剤師会雑誌 62巻7号 Page911-915, 2010.

- 5) 片野田耕太, 望月友美子, 雑賀公美子, 祖父江友孝: わが国における受動喫煙起因死亡数の推計、厚生学の指標, p14-20, 2010.11月.
- 6) 中村正和: 特集「禁煙支援と歯周病予防」座談会. 肥満と糖尿病, 9(5): 659-675, 2010.
- 7) 中村正和: 特集「禁煙支援の歯周病予防」Question 禁煙とメタボの関係は?. 肥満と糖尿病, 9(5): 682-684, 2010.
- 8) 中村正和: メタボリックシンドローム対策、特定保健指導における禁煙サポート. 成人病と生活習慣病, 40(5): 502-506, 2010.
- 9) Yumiko Nakashita, Masakazu Nakamura, Akihiko Kitamura, Masahiko Kiyama, Yoshinori Ishikawa, and Hiroshi Mikami: Relationships of Cigarette smoking and Alcohol Consumption to Metabolic Syndrome in Japanese Men. Japan Epidemiological, 2010; 20(5): 391-397.
- 10) Tadahiko Mitsumune, Etsuo Senoh, Michifumi Adachi, Masakazu Nakamura, and Shizuko Masui: COPD Prevention at Health Checkup: Mainly Describing the Promotion of Smoking Cessation by Brief Intervention. JEP, 2010; 37(4): 490-492.
- 11) 野村英樹: タバコ対策の推進における「空気」の役割—社会規範アプローチ適用の可能性, 禁煙科学 4巻 p1-5, 2010.
- 12) 野村英樹: 指導医のために プロフェッショナルリズム プロフェッションによる教育と自律のあり方、日本内科学会雑誌 99巻 5号 Page1116-1121, 2010.
- 13) 橋とも子, 鈴木晃, 奥田博子, 曾根智史: 【平常時・災害時の衛生対策】 地域社会におけるヘルスケアシステムの平常時・発災時・復興期モデルの検討、保健医療科学 59巻 2号, 2010.
- 14) 原田規章, 香山不二雄, 川上憲人, 小林章雄, 佐甲隆, 笠島茂, 曾根智史, 津金昌一郎, 野津有司, 橋本英樹, 長谷川敏彦, 本橋豊, 矢野栄二, 實成文彦: 日本公衆衛生学会公衆衛生モニタリング・レポート委員会、公衆衛生モニタリング・レポート 経済変動期の自殺対策のあり方について、日本公衆衛生雑誌(0546-1766)57巻 5号 Page415-418, 2010.
- 15) 細野助博 (2010) 『コミュニティの政策デザイン』中央大学出版部

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
望月友美子 (研究代表者)	エビデンスに基づいたたばこ政策実現のための政策評価と推進体制の構築に関する研究	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	独立行政法人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・教育分野長
片野田耕太 (研究分担者)	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	独立行政法人国立がん研究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 (研究分担者)	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－喫煙とメタボリック・シンドローム発症の関係についての文献的考察－	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
野村英樹 (研究分担者)	たばこ政策に関するソーシャルマーケティング研究	金沢大学大学院医学研究科・平成6年・医学博士、総合内科学	金沢大学付属病院総合診療部・総合診療内科	准教授
曾根智史 (研究分担者)	たばこと広告、メディア、スポンサーシップに関する予備的研究	産業医科大学・昭和61年・医学博士、公衆衛生学	国立保健医療科学院公衆衛生政策部、公衆衛生学	公衆衛生政策部長
細野助博 (研究分担者)	喫煙に関する審議会資料の語句分析と規制インパクト分析への応用可能性	慶応義塾大学経済学部・昭和46年卒・経済学修士・工学博士、公共政策学	中央大学大学公共政策研究科	教授

MEMO

A series of horizontal dotted lines for writing a memo.

研究課題名 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
 研究代表者 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

2005年に発効した「たばこの規制に関する世界保健機関枠組条約(FCTC)」、第8条「たばこの煙にさらされることからの保護」では、締約国に対して受動喫煙防止法を成立させ、屋内を全面禁煙とすることを求めている。諸外国では一般の事務所や公共施設だけでなく、飲食店等のサービス産業も含めた全面禁煙化が進んでおり、そのような国々では心筋梗塞が17%減少したことが報告されている。

1) 受動喫煙対策の方向性に関する研究：地方自治体の建物内禁煙

厚生労働省から、FCTCを踏まえた「受動喫煙防止対策について」(健発0225第2号、平成22年2月25日)において、「多数の者が利用する公共的な空間については、原則として全面禁煙」とすることが通知された。

通知では「少なくとも官公庁や医療施設においては、全面禁煙とすることが望ましい」とされている。自治体の建物内禁煙の進捗状況、および、今回の通知がどの程度効果があったのかについて明らかにするために、全国の121自治体(47都道府県庁、46県庁所在市、5政令市、23特別区)の受動喫煙防止対策について郵送法による全数調査をおこなった(回収率100%)。表に都道府県庁の状況を示す。

表. 都道府県庁の一般庁舎の建物内禁煙の導入状況(2010年9月18日時点)

	対策方針	喫煙場所		対策方針	喫煙場所		対策方針	喫煙場所
北海道		建物内禁煙2008.4.	石川県	検討中	喫煙室11	岡山県◎		建物内禁煙2010.9.
青森県	検討後分煙	喫煙室10	福井県		建物内禁煙2008.10.	広島県	検討中	喫煙室5(1)
岩手県	検討中	喫煙室3(1)	山梨県		建物内禁煙2005.5.	山口県		建物内禁煙2003.7.
宮城県		建物内禁煙2010.7.	長野県		建物内禁煙2003.9.	徳島県◎	決定	喫煙室11
秋田県◎		建物内禁煙2010.9.	岐阜県	検討中	喫煙室4	香川県◎		建物内禁煙2010.7.20.
山形県		建物内禁煙2005.10.	静岡県	検討中	喫煙室19	愛媛県	未検討	喫煙コーナー4
福島県	検討中	喫煙室1	愛知県	検討中	喫煙室8(2)	高知県		建物内禁煙2005.11.
茨城県		建物内禁煙2007.4.	三重県	検討中	喫煙室8(1)	福岡県◎	決定	喫煙室1
栃木県		建物内禁煙2009.7.	滋賀県		建物内禁煙2009.4.	佐賀県		建物内禁煙2003.5.
群馬県	検討中	喫煙室6	京都府		建物内禁煙2008.6.	長崎県	検討中	喫煙室9
埼玉県	建物内禁煙2004.4.	喫煙コーナー1	大阪府		敷地内禁煙2008.5.	熊本県	未検討	喫煙室6 喫煙コーナー5
千葉県	検討中	喫煙室9	兵庫県		建物内禁煙2007.4.	大分県	検討中	喫煙室1 喫煙コーナー23
東京都	検討中	喫煙室25(6) 喫煙コーナー6(1)	奈良県◎		建物内禁煙2010.9.	宮崎県	未検討	喫煙室5
神奈川県		建物内禁煙2005.4.	和歌山県	検討中	喫煙室6	鹿児島県	未検討	喫煙室1(1)
新潟県	検討中	喫煙室17	鳥取県	検討中	喫煙室5	沖縄県		建物内禁煙2008.4.
富山県		建物内禁煙2008.11.	島根県	検討中	喫煙室3			

◎は「受動喫煙防止対策について」(健発0225第2号、平成22年2月25日)の通知後に建物内禁煙を導入・決定した自治体
 喫煙室、喫煙コーナーの数を示す数字のうち、()内は来訪者専用の喫煙場所の数を示す

2010年9月時点で、47都道府県庁のうち23道府県庁で建物内禁煙(大阪府は敷地内禁煙)が導入されており、2県がその導入を決定していた。厚生労働省の通知後にその決定が行われたのは6県(◎)であった。県庁所在市、政令市、23区(合計74市区)では、

建物内禁煙が実施されていたのは10市区（それ以外に決定3市）と低調であった。2011年1月より建物内の全面禁煙化が決定された北九州市では就業時間中の喫煙禁止も同時に決定されるなど、今後、自治体における受動喫煙防止対策は加速されていくことが予測される。地方自治体の建物内禁煙や就業時間中の喫煙禁止などの措置が進むことにより、民間への波及効果が期待されることから、今後も継続したモニタリングは重要である。

なお、今回の調査結果は、各自治体のタバコ対策担当者121名に対して電子メールで結果を返却した。その後も、引き続き月2～3回の頻度で地方自治体の禁煙推進に関する最新情報を「無煙ニュース自治体版」として配信することにより、建物内で喫煙を容認している自治体に対する介入を開始した（事例供覧）。早速、某自治体から「喫煙室周囲がタバコ臭い。どうしたら良いか？」という返信があり、粉じん濃度の調査を実施した（図1）。

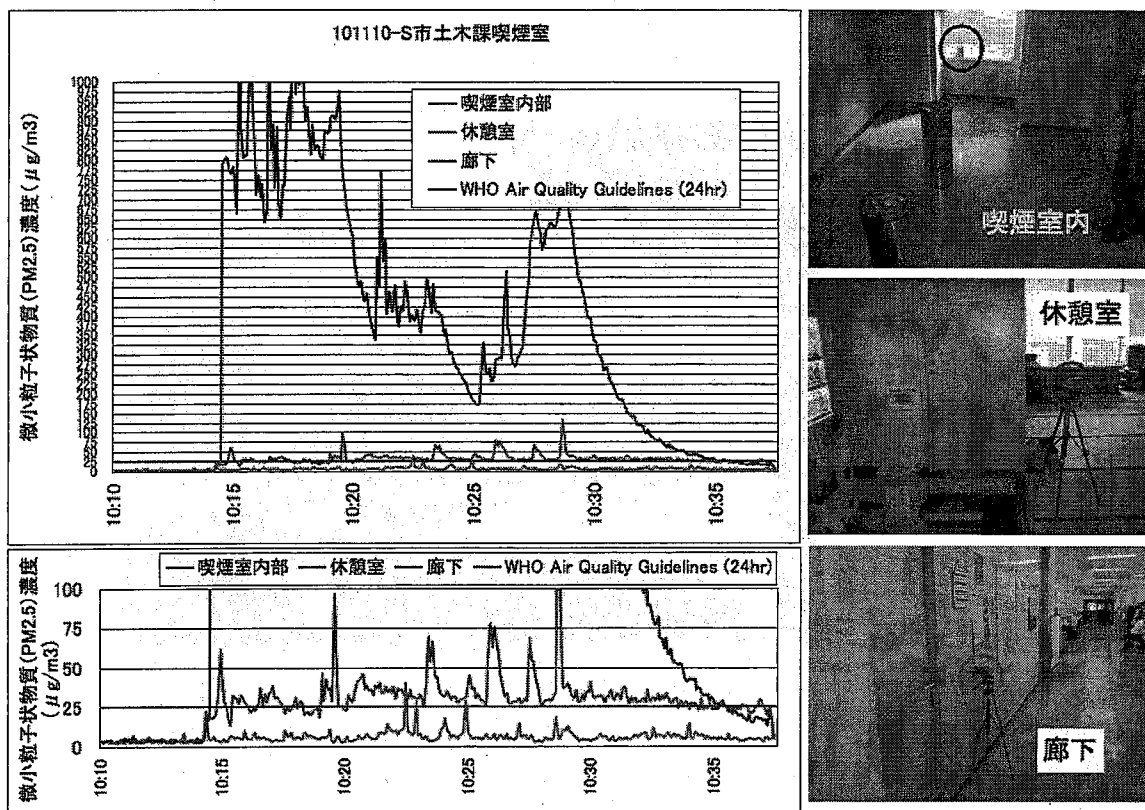


図1. 某市の喫煙室からの漏れについて作成された報告書

当該自治体には、1) タバコ煙の漏れによる受動喫煙が発生していること、2) 喫煙室内部が劣悪な環境であり喫煙者自身の健康障害が懸念されること、3) 勤務時間中にもかかわらず多数の公務員が喫煙の離席をしているのは地方公務員法違反であること、4) 喫煙室の維持管理に公金が使用されること、を根拠に喫煙室の廃止を勧奨する報告書を提出した。その報告書をもとに、現在、喫煙室廃止にむけての検討がおこなわれている。

2) 受動喫煙対策の方向性に関する研究：医学系大学病院の敷地内禁煙

通知で「全面禁煙」とすることが推奨されたもう一つの施設である医療機関であるが、本研究では過去4年間にわたって、医学部と大学病院の敷地内禁煙の導入状況についてモニタリングを行ってきており、80大学病院のうち70病院が敷地内禁煙となっていることを明らかにしてきた。しかし、敷地内禁煙を導入したいずれの大学病院も敷地内（屋外）の違反喫煙と敷地境界の喫煙がなくならないことに苦慮している様子が明らかとなっ

た。一方、敷地内禁煙が徹底されている病院では、入院時の禁煙誓約書、「違反時は転院」という警告、違反多発場所には炎センサーや人感センサーによる自動警告装置、カメラで監視してマイクで警告、定期的なパトロールなどを実施していることも分かってきた。

5回目となる調査は単なる状況把握ではなく、良好な対策の実例をもとに選択肢を作成し、敷地内禁煙を徹底するための情報提供型の設問を作成するとともに、対策を実行に移しやすいように写真で解説したホームページを公開した（図2）。

(<http://www.tobacco-control.jp/Med-Hosp-Ban-2010.htm>)

敷地内禁煙を実施している施設でのグッドプラクティスを取り入れた情報提供型の設問と選択肢
 設問：すでに敷地内禁煙を実施している病院にお尋ねします。
 下記の選択肢は本調査で判明した敷地内禁煙を徹底するための対策実例の一覧です。
 貴院でも取り組まれている活動にすべてチェックを入れて下さい。

選択肢の内容	それを実行している施設の具体例
<input type="checkbox"/> 敷地内禁煙であることを門や建物の出入口に大型の看板やポスターで明示 九州歯科大の例 コメント： 看板は大きければ大きいほど違反喫煙防止効果があります。	

図2. 大学病院の敷地内禁煙を徹底するための啓発的調査

3) 受動喫煙防止法の成立に寄与するための研究：飲食店等のサービス産業の受動喫煙

厚生労働省の通知では、飲食店等のサービス産業は「喫煙する顧客に対して禁煙とすることを一律に事業者を求めることは困難」という理由から、「当面の間、喫煙可能区域を設定する等の受動喫煙防止対策を求めることとし、将来的には全面禁煙を目指すこと」とされた。国法としての受動喫煙防止法を成立させるためには、対策から除外視されている飲食店等のサービス産業においてこそ全面禁煙が必要である、という根拠を示すことが必要である。

今回、国に先んじて受動喫煙防止条例を平成22年より施行した神奈川県の飲食店において、利用者の受動喫煙という観点だけでなく、装着型の粉じん計を用いて従業員の呼吸領域の個人曝露濃度についても検討した。条例の施行前、喫煙区域と禁煙区域が設定されただけの不十分な対策では図3に示すように、1) 喫煙席で発生したタバコ煙は数分後に禁煙席にまで拡散していたこと、2) 禁煙席でもWHOが人体に影響がないレベルとしてAir Quality Guidelinesに示した $25\mu\text{g}/\text{m}^3$ を超えていたこと、3) 従業員の個人曝露は禁煙区域で働いている時間では低く、喫煙区域に移動すると高くなること、4) 喫煙者に接客する際には、顧客の吐き出す煙を直接浴びるため、喫煙区域の中央で測定された濃度の数倍に達することが認められた（この結果は2010年2月にも呈示）。

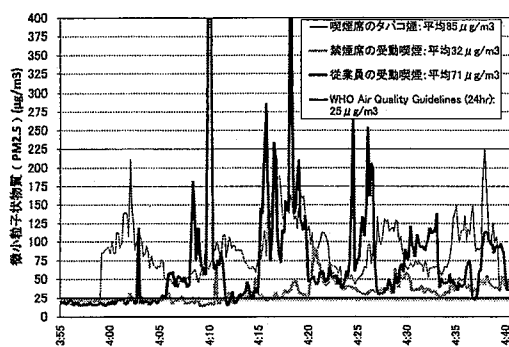


図3. 条例前（喫煙・禁煙区域）の受動喫煙

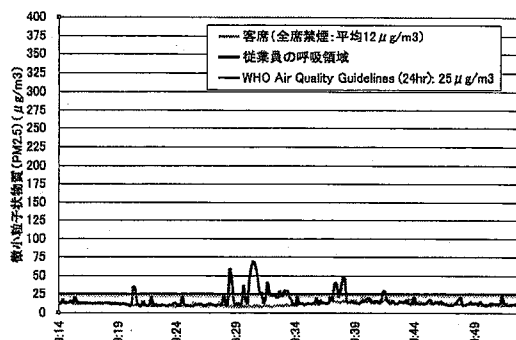


図4. 条例により全席禁煙化後の粉じん濃度

条例施行後、同一店舗の同一測定点における粉じん濃度、および、従業員の個人曝露濃度を再測定した結果を図4に示す。店内の粉じん濃度はWHOが示した基準値（ $25 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ）以下の良好な空気環境となったこと、従業員の呼吸領域の粉じん濃度は通常の作業に伴う多少の上昇がみられるものの、やはり良好なレベルに改善したことが認められた。

なお、この研究結果は共同通信により3回連続の記事として全国的に配信され、また、健康に関するバラエティ番組でも取り上げられるなど、飲食店等のサービス産業における受動喫煙問題に関する社会的な関心を高めることに貢献した。

2. 前年度までの研究成果

タクシーの禁煙化、JR6社の禁煙化、医歯学部の敷地内禁煙など、受動喫煙防止対策に関する社会環境整備の推進に貢献した。

3. 研究成果の意義及び今後の発展

FCTC 第8条「たばこの煙にさらされることからの保護」を推進するためには政策決定者への科学的根拠を提供すること、および、世論形成のために、今後も受動喫煙の実態をモニタリングする調査が必要である。特に、飲食店等のサービス産業における高濃度かつ長時間の職業的な受動喫煙に関するモニタリングとその生体影響の評価に関する研究が必要であると考え、そのための予備実験も開始した。

4. 倫理面への配慮

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。

5. 発表論文集

- 1) J Lee, S Lim, K Lee, X Guo, R Kamath, H Yamato, et al. Int J Hyg Environ Health. Secondhand smoke exposures in indoor public places in seven Asian countries. 213, 348-351, 2010.
- 2) U Tamura, T Tanaka, T Okamura, T Kadowaki, H Yamato, H Tanaka, M Nakamura, A Okayama, H Ueshima, Z Yamagata, HIPOP-OHP research group. Changes in weight, cardiovascular risk factors and estimated risk of coronary heart disease following smoking cessation in Japanese male workers: HIPOP-OHP study. J Atheroscler Thromb. 17, 12-20, 2010.
- 3) M-F Song, Y-S Li, Y Ootsuyama, H Kasai, K Kawai, M Ohta, Y Eguchi,

H Yamato, Y Matsumoto, R Yoshida, Y Ogawa. Urea, the most abundant component in urine, cross-reacts with a commercial 8-OH-dG ELISA kit and contributes to overestimation of urinary 8-OH-dG. Free Radic Biol Med. 47, 41-46, 2009.

- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) 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.

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
太田 雅規	各種調査票の作成	産業医科大学 医学部、平成7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	講師
江口 泰正	受動喫煙曝露濃度の实地調査	福岡教育大学大学院 教育学研究科、昭和61年卒・教育学修士、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

研究課題名 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

2009年全国調査結果の詳細分析

Global Adults Tobacco Surveillance (GATS) の結果との比較：GATSに対応した全国規模の調査結果が一部の国々から出始めた。GATSに対応する集計を行い、諸外国(バングラデシュ、中国、タイ、ブラジル、フィリピン、メキシコ等)の結果と比較した結果、性別喫煙状況がアジア諸国に似ていること、無煙タバコの使用が少ないこと、この1年間の禁煙挑戦者割合の低いこと、受動喫煙曝露割合が途上国同様多いこと、反タバコ情報への接点が極めて少ないことなどわが国特有の課題が明らかになった。わが国は医療機関や健康診断受診時に喫煙状況を問診されておらず、禁煙アドバイスをあまり受けていなかった。特に女性の喫煙者での割合は低かった。今後の大きな課題といえる。

健康日本21の評価指標の提出：健康日本21の評価のための指標も本研究班で継続調査している。評価指標は成人における分煙についての正しい知識を持っている者の割合だが、知識と回答者の職場や学校での実態と両方を調査している。建物内禁煙で初めて受動喫煙から非喫煙者が守られるが、そのような知識を持つ者は3割強しかおらず、2005、2009、2010年調査(受動喫煙に関する調査のみ2010年本調査(11月)の前の7月に実施)で増加していなかった。職場や学校の実態は2009年で2005年に比べ建物内禁煙が増加し、仕切られない喫煙場所が減少した。しかし、2010年では2009年と比べわずかに良い方向に変化した。

経済格差と喫煙行動：世界的に経済格差が健康格差につながり社会階層と喫煙率の関連が多く研究されている。今回、個人の年収と喫煙率との関係をわが国で初めて検討した。その結果、男女とも個人の年収は喫煙率と統計学的に有意に関連しておらず、むしろ教育年数が長いほど喫煙率が低く、この傾向は女性でより顕著であった。世界的に報告の多い関係が認められず、教育との関連が強かったことは今後のわが国の喫煙対策を推進し、評価するには重要な所見である。

毛髪におけるニコチン、コチニン測定：高速液体クロマトグラフ法を用いたHPLC/UV法による中長期的な受動喫煙曝露指標である毛髪の微量ニコチン、コチニン値の測定に成功し、測定系を確立した。毛髪のニコチン、コチニン値が受動喫煙曝露頻度が増えると増加すること、特に家庭あるいは職場での曝露の頻度の増加に測定値が強く関連すること、能動喫煙者の値と受動喫煙曝露者の値は大きく異なること、禁煙して6カ月未満の前喫煙者では高濃度のニコチン、コチニンが検出されること、アンケート調査で受動喫煙曝露状況は十分把握できること、測定値の個体差にニコチン代謝酵素の遺伝子多型等の代謝の違いが関わっている可能性があることなどが明らかになり、受動喫煙曝露防止対策の評価に毛髪検体が有用であることが示された。

2010年全国調査の実施

1)受動喫煙曝露実態の緊急調査：2010年2月の厚生労働省局長通知の効果測定のため2010

年7月にわが国の成人の無作為抽出標本に対する受動喫煙曝露の場面と頻度に関する調査を行い、2004、2008年度調査の結果と比較し対策の評価を行った。2010年調査は、全国から無作為に抽出し、回答のあった1276名（回答率43.5%）の正しい受動喫煙防止対策の知識と自分の職場や学校の受動喫煙防止策の実情についての調査を実施し、正しい知識が横ばいで3割強にすぎず、まだ職場や学校に通うものの6割以上が完全に受動喫煙から守られていない実態が明らかになった。

2) 2010年度第2回全国調査：第1回調査では、性別、年齢別の解析に耐えうる十分なサンプル数が確保できないので、第2回全国調査を11月に実施した。調査内容には前年度分に加え健康関連要因（こころの健康、睡眠障害、頭痛等一般的不定愁訴、過敏性腸症候群等）を加え、喫煙との関連を解析する。この2回の全国調査をまとめて、わが国の成人の喫煙行動の実態2009-2010調査としてまとめ、今後の喫煙対策のベースライン値とする。同意が得られた者からは検体検査も実施する。現在訪問面接調査が終了し1,731人（新規1,500対象者、前年度からの継続調査対象者231）に調査を依頼し、1,149人の（回収率66.4%）回答を得た。今後基本集計を実施し、第1回の調査結果と比較、第1回のデータと合併した分析を実施し、結果を広く国民へ公表する。また、前年追跡に承諾した対象者への再調査を実施し、喫煙行動、受動喫煙曝露実態の変化を分析し、変化をもたらした対策の効果を考察する（コホート研究、目標対象者数250）。調査結果は、他の研究班と連携をとり解析をする：地方自治体の喫煙対策の実態と経過を明らかにした情報とリンケージ研究を行い、自治体の喫煙対策が個人の喫煙行動の及ぼす影響、個人の受動喫煙曝露のバイオマーカーの値に及ぼす影響を検討する。

本年度の結果解析により、10月のタバコ税値上げの禁煙行動、喫煙率低下に対する効果が明らかになる。縦断調査対象者の毛髪検査により、受動喫煙防止対策の進展による毛髪のコチニン、ニコチン値の変化を明らかにし、受動喫煙防止策の成果を客観的に評価する。

2. 前年度までの研究成果

1年目：研究方法の確立

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（調査完了数383）。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コチニン、ニコチ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383通（回答率48%）、毛髪回収数50であった。

2年目：第1回本調査の実施

2009年度全国調査の実施：全国から成人を無作為抽出し、訪問面接調査を実施し（イン

フォームドコンセントを取得)、データクリーニング、入力を行った(横断研究、調査完了数 1783、回答率 63%)。訪問面接調査は、中央調査社の調査員により実施した。調査対象者は、層化 2 段無作為抽出法により全国から調査地域を無作為に選び、正式な手続きを経て、市町村の住民基本台帳から無作為に選んだ。追跡調査の承諾が得られた人には、次年度に継続的に面接調査、検体調査を実施する。受動喫煙曝露と関連する因子、および体内曝露実態を測定するために、毛髪を個人情報をはずした識別番号のみをつけて、検査実施機関(福島県立医科大学)へ送付し、HPLC/UV 法にて毛髪中のニコチン、コチニン値を測定した。毛髪は 250 検体測定した。

現在喫煙率は、男性 36.1%、女性 8.3%、合計 21.1%であった。男性は 20-50 歳代、女性は 30 歳代で喫煙率が高い傾向にあった。未成年で喫煙を開始した者が多いこと、喫煙本数は 10-30 本が多いこと、ニコチン依存が中等度以上の割合は男性喫煙者の 3 分の 2、女性喫煙者の半分であった。コンビニでタバコを購入する者が多く、タバコが 2 倍になっても依存度の高い者はあまり止めると回答せず、1000 円になると高度依存でも半数近くが止めると回答した。禁煙希望者は男性喫煙者の 4 割強、女性の 5 割近くであった。家庭内の喫煙ルールのない家が多かった。職場での受動喫煙曝露防止策もまだ過半数で不十分であった。喫煙行動は飲酒行動や睡眠障害との関連も強かった。

毛髪のニコチン、コチニン値の測定が安定的に実施可能となった。毛髪ニコチン値は、現在喫煙者 19.23ng/mg、非喫煙者 1.61ng/mg、コチニン値は、現在喫煙者 1.84ng/mg、非喫煙者 0.20ng/mg であった。重回帰分析を実施すると、毛髪のニコチン値、コチニン値が高いものは、職場や遊技場で受動喫煙曝露の頻度が高い傾向にあった。

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。タバコ規制枠組条約に批准したわが国は、条約に沿って国内法を整備し、喫煙対策を推進する義務がある。喫煙対策を推進するためには実態のモニタリングが必須である。世界保健機関(WHO)も米国疾病予防センター(CDC)等と共同で国際的な枠組み(Global Tobacco Surveillance System)でのモニタリングを推進している。なかでも成人の喫煙実態のモニタリングは、Global Adult Tobacco Surveillance (GATS)として重要視されている。わが国は、成人の喫煙率に関するデータは、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)、GATS等の国際的な比較に耐えうる調査ではなかった。喫煙対策の推進のためモニタリングすべき内容は、喫煙状況のみならず、紙巻タバコ以外のタバコの使用、禁煙行動、受動喫煙実態、タバコのパッケージ、メディアの喫煙関係情報への接点、喫煙と健康に関する知識、態度、認識等多岐にわたっている(GATS)。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 ※発表論文多数のため2010年分のみ掲載

1) 宗澤岳史、兼板佳孝、尾崎米厚、神田秀幸、簗輪真澄、大井田隆. 中学生・高校生の衝動性と怒りに関する全国調査. 日本公衆衛生雑誌; 57(10):191, 2010.

2) 神田秀幸、尾崎米厚、大井田隆、兼板佳孝、宗澤岳史、谷畑健生、簗輪真澄、鈴木健二. Taspoは中高生の自動販売機によるタバコ購入を完全に防止していない. 日本公衆衛生雑誌; 57(10):273, 2010.

3) 谷畑健生、尾崎米厚、神田秀幸、兼板佳孝、大井田隆、簗輪真澄、和田清、鈴木健二、林謙治. 青少年の喫煙、睡眠障害と精神的健康度: 2004年度、全国規模調査の断面調査結

果. 日本公衆衛生雑誌 ; 57(10):274, 2010.

4) 森弥生、神田秀幸、尾崎米厚、福島哲仁. HPLC/UV 分析法による毛髪中ニコチンおよびコチニンの微量分析の開発. 日本公衆衛生雑誌 ; 57(10):283, 2010.

5) 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) 尾崎米厚、樋口 進、松下幸生、田原 文、澤 滋、岸本拓治. わが国の成人における問題飲酒、ニコチン依存、インターネット依存、ギャンブル依存の頻度と相互関係、シンポジウム 依存症をめぐる最近の話題、日本外来精神医療学会、2010 年 7 月 25 日、東京

7) 尾崎米厚. 問題飲酒、ニコチン依存、インターネット依存、ギャンブル依存の相互関係. 3 学会合同シンポジウム 1. 平成 22 年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会、2010 年 10 月 7 日、小倉

8) 尾崎米厚、神田秀幸、福島哲仁、兼板佳孝、大井田隆、谷畑健生. モニタリング調査からみた喫煙行動、受動喫煙曝露の実態と今後の課題. シンポジウム たばこ規制の現状と今後の課題 FCTC の批准国として実効性のある規制・対策をどう進めるか? 第 69 回日本公衆衛生学会総会、2010 年 10 月 29 日、東京

9) 猪野亜朗, 岡村広志, 崎山忍, 和田文明, 樋口進, 尾崎米厚. 介入ツール 飲酒の国民標準表(成人男女別)(第一報). 日本アルコール・薬物医学会雑誌 2010; 45(1): 38-48

10) 2. Kanda H, Osaki Y, Ohida T, Kaneita Y, Munezawa T. Age verification cards fail to fully prevent minors from accessing tobacco products. Tob Control. 2010 inpress

11) 尾崎米厚. アルコール・薬物関連障害 アルコール関連障害の動向. 医学のあゆみ 2010;233(12): 1119-1125

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

平成23年2月8日(火)

(11:11~11:50)

座長
相川 直樹 / 財団法人国際医学情報センター 理事長

研究課題名 成人に達した先天性心疾患の診療体制の確立に向けた総合的研究

課題番号 H22-循環器等(生習)-一般-016

研究代表者 独立行政法人国立循環器病研究センター小児循環器部 部長

白石 公

1. 本年度の研究成果

研究の目的

近年の小児循環器診療および心臓外科手術のめざましい進歩により、先天性心疾患患者の95%以上が救命され、90%以上が成人期に達するようになってきた。現在日本には約40万人の成人患者が存在し、20歳以上の成人患者数の方が小児を上回る事態になっている。しかしながら多くの成人患者は、疾患特有の遺残症や続発症により遠隔期に再手術が必要となり、加齢とともに難治性不整脈や慢性心不全が出現して症状が悪化することも少なくない。さらに複雑な血行動態に、高血圧、肥満、糖尿病などの生活習慣病のリスク、女性では妊娠や出産に際して母体のみならず胎児にもリスクが加わる。また就労活動への困難、結婚に際しての不安や子どもへの遺伝的影響、生命予後に対する不安など、社会心理的問題も無視できない。すなわち成人先天性心疾患患者には、循環器内科医、小児循環器医、心臓血管外科医、麻酔科医、産婦人科医、専任看護師、臨床心理士などで構成される専門的なチームによる診療体制が不可欠である。しかしながら現在の日本では「成人先天性心疾患を専門に扱うことのできる施設」はほとんどない。本研究では今後さらに増加の一途をたどる成人先天性心疾患を専門とする診療体制を全国的に確立するとともに、成人先天性心疾患を担当する医師を養成するための教育体制を構築し、成人先天性心疾患の診療および病態研究が循環器学の一分野として確立されることを目指す。本年度の目標として、1. 診療体制の把握と今後の方向性に関して昨年に引き続き検討を行う。2. 成人先天性心疾患診療の代表的モデル施設ならびに地域の中核を担う施設を認定し、代表施設における研修教育体制とともに各地域の医療事情に応じた診療体制を計画立案する。3. 成人先天性疾患患者の抱える社会的心理的問題を引き続き明らかにし、社会経済的な問題点を明らかにする。以上を行う予定である。

1) 循環器内科における成人先天性心疾患診療の実態と今後の方向性

全国の大学病院、成人先天性心疾患年間外来患者数50名以上の施設、小児総合病院を併設する施設、の合計138施設にアンケート調査を実施し、107施設より回答を得た。複雑な血行動態の患者まで診ている施設は29.9%、フォロー四徴証位まで診ている施設は22.4%、心房中隔欠損などの単純欠損疾患のみ診ている施設は42.1%であった。専門外来を既に実施しているか将来実施予定である施設は55.2%であった。専門医師を養成する医師のある施設は全体の73.8%に上った。今後の要望として、研修やセミナーの開催、インターネットを駆使した遠隔診断、専門施設への集約化、循環器内科における1分野としての確立、研修施設の充実および専門医制度の確立、などが挙げられた。

2) 成人先天性心疾患専門医のための教育プログラム、研修のカリキュラム(案)

レベル1: ACDH患者の初期対応と専門医に紹介可能なレベル(循環器専門医試験レベル)

先天性心疾患の一般的知識、治療管理、予後や遺残病変の知識、紹介の適応判断

レベル 2 : ACDH の日常診療を行えるレベル (1 年程度の ACDH 専門施設での研修が必要)

先天性心疾患が診断可能 (心エコー, 心電図, カテーテル検査の理解)

内科的治療および外科的治療の理解、術後続発症の理解

適切な外来診療が可能、妊娠出産に関する問題の理解、心理的問題の理解

専門外来への参加 (1 回/週、10 症例/週)、ACDH の周術期管理

レベル 3 : ACDH を専門とするレベル (ACDH 専門施設で 2 年間の研修が必要)

レベル 2 に加えて、成人先天性心疾患の臨床研究や基礎研究を行うレベル

カテーテル、経胸壁心エコー、経食道エコー検査の実施など十分行えるレベル

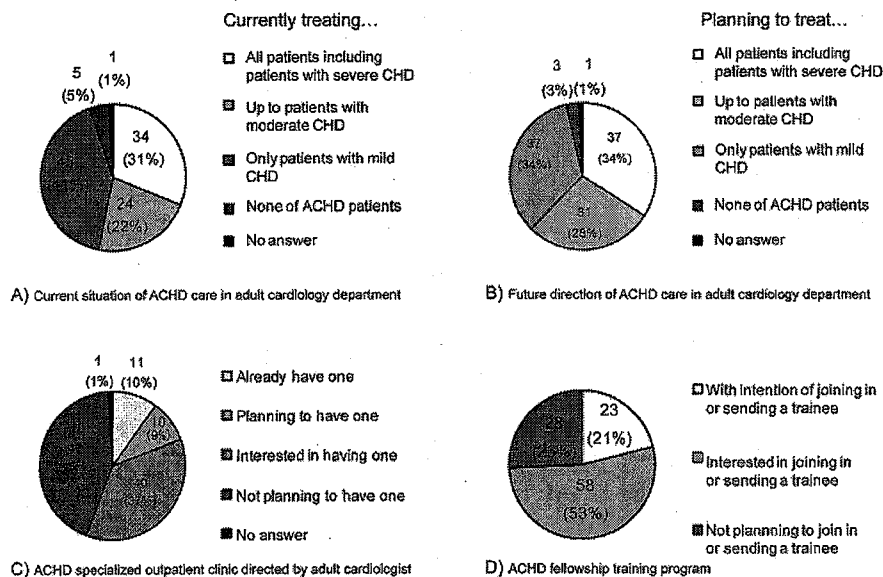
3) 成人先天性心疾患の情緒と行動の問題に関する研究

18 歳以上の成人先天性心疾患患者 17 名にアンケート調査を実施し、同年齢の対照群と比較検討した。結果として、先天性心疾患患者は情緒と行動の問題が相対的に高く認められる。特に、不安、抑鬱、引きこもりの傾向にあり、その原因として、生命不安、就業や経済的問題、結婚や出産や遺伝の問題、親なき後の生活設計、友人関係の稀薄さ、などが考えられた。

2. 前年度までの研究成果

1) 成人先天性心疾患診療施設の全国調査

全国の循環器専門医養成施設、1,033 施設に成人先天性心疾患の診療の有無、外来担当医師、年間診療患者数、入院患者数などに関して郵送による質問票調査を行い、448 施設からの回答を得た (43%)。91%の施設では、成人先天性心疾患の外来診療の経験があった。しかし、年間 50 人以上の患者を診ている施設は 11%に過ぎなかった。さらに、成人先天性心疾患専門外来を開いている施設は 3%であった。77%の施設では、成人先天性心疾患の入院患者がいるが、年間入院数が 50 人以上の施設は 2%で、10-50 人の施設は 16%に過ぎなかった。また 50%の施設で成人先天性心疾患の心臓血管手術を行っていたが、そのうち 90%は年間手術数が 5%以下であった。成人先天性心疾患専門の診療体制を持っている施設は非常に少なく、今後の早急な診療体制の構築が望まれる。



(Toyoda T, Niwa K et al., Circ J. 2009;73:1147-50.)

2) 先天性心疾患患者数の算出

我が国では 1967 年には 140,495 の先天性心疾患患者がおり、そのうちの成人は、50,704 人であった。1968 年から 1997 年には 548,360 人の CHD が生まれ、82,919 人が死亡した。自然閉鎖を生じた心室中隔欠損をのぞくと、1997 年には 523,682 人の CHD 患者がおり、そのうち小児は 217,084 (42%) 人、成人は 306,598 (58%) 人で、成人患者数は小児患者数とほぼ同数であった。また成人患者の内 33% は綿密な経過観察や加療の必要な中等度～高度先天性心疾患であった。さらに 2007 年には 442,773 人の成人先天性心疾患がおり、1997-2007 年では年間 13,000 人の成人患者数が増えていた。以上から成人先天性心疾患患者数は持続的に増加しており、1997 年には小児と成人がほぼ同数になり、さらに 2007 年には成人先天性心疾患患者数は 442,773 人となり、小児先天性心疾患患者数を超えたと考えられる。今後先天性心疾患は循環器疾患の一分野をしめると考えられる。

3) 成人先天性疾患患者の緊急入院に関する研究

急性心不全で入院治療を要した成人先天性心疾患患者の病態、治療、臨床経過を検討した。対象として、18 歳以上の成人先天性心疾患患者で過去 2 年間に当科に心不全の急性増悪の理由で入院した患者に関して検討した。入院患者は 20 人 (23 回の入院)、平均年齢は 32 歳 (18-58 歳) であった。基礎疾患は単心室血行動態疾患 10 例 (ファオンタン術後 6 例、Glenn 術後もしくはシャント術後 4 例)、修正大血管転換症 3 例、アイゼンメンガー症候群 2 例、大血管転換症 Mustard 術後 1 例、その他 4 例であった。心不全病態は、単心室血行動態疾患では体心室不全による尿量減少、浮腫、呼吸困難が主であり、その他、喀血、動悸、失神を認めた。入院時の NYHA 機能分類は II ; 3 例、III ; 17 例、IV ; 3 例であった。治療は安静、輸液、酸素投与 5 例、利尿剤静注 13 例、強心剤点滴投与 5 例であった。その他の治療として喀血に対する止血剤 2 例、カテーテルコイル塞栓術 1 例、頻拍に対する電気的除細動 2 例、カテーテルアブレーション 1 例、抗不整脈薬 1 例。治療により 17 例で臨床症状の改善、NYHA の改善 (II ; 20 例、III ; 2 例)、心拡大、肺うっ血の軽快、BNP 低下を認めた。入院中の死亡は 1 例で、生存例では次第に心不全に対する慢性期治療 (血管拡張剤、β 遮断薬など) に移行した。成人先天性心疾患患者における急性心不全の病態は多彩であるが、基本的な治療法は後天性成人心疾患患者と同様に行うことが可能である。

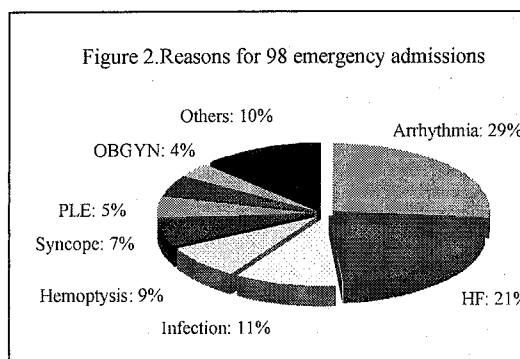


Table 4. Outcome of emergency admissions

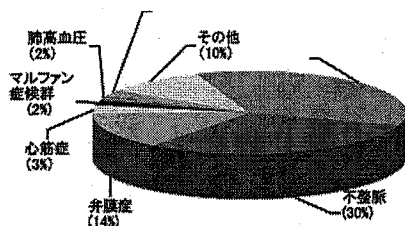
	Medical	Surgical
Arrhythmia 28:	DCCV: 12 medication: 11 RFCA: 4 ICD: 1	
HF 20 (hospital death: 1):	Medication: 20	
Infection 11 (hospital death: 1):	Medication: 11	Drainage: 1 (brain abscess)
Hemoptysis 9:	Medication: 9	
Syncope 7:	Medication: 6, ICD: 1	
PLE 5:	Medication: 5	
Chest pain 4:	Medication: 1 Observation: 2	Op: 1 (Ao dissection)
OBGYN 4:	Medication: 1 Observation: 1	Op: 2

1) (藤田修平、中西敏雄他. J Cardiol Jpn Ed 2009;3:118-123.)

4) 先天性心疾患患者の妊娠分娩に関する研究

心疾患合併妊娠の妊産婦死亡につながるリスク因子について、国立循環器病センターで経験した症例について臨床的検討を行い、妊産婦死亡率を減少させるための、リスク因子を

中心に検討した。さらに、妊娠中に発症した、静脈血栓塞栓症については、遺伝的素因の観点から検討を行った。心疾患合併妊娠は、レコードリンケージ法によってもクローズアップされた。確かに妊産婦死亡につながるハイリスク心疾患が存在するものの、個別に評価した上、的確な診断と治療により嚴重な医療体制の下に管理を行えば、出産可能な疾患もある。強調したいことは、できる限りこれらハイリスク心疾患は、妊娠前にカウンセリングを受け、妊娠・出産が可能かどうか、家族を交えて、循環器専門医と共に十分な話し合いがもたれることが臨まれる。



5) 小児病院に通う先天性心疾患患者の望ましい成人医療への移行のあり方に関する調査

外来に通院中の15歳以上の先天性心疾患患者81名に質問紙を配布し、75名から有効回答を得た(有効回答率92.6%)。対象者の64.0%が、小児病院からの転院に関して担当医から特に何も説明されておらず、57.3%が、今後も「小児病院に通い続けたい」と回答していた。今後も「小児病院に通い続けたい」と回答した対象者と、その他の対象者を比較した結果、「小児病院に通い続けたい」と回答した対象者のほうが、転院に対して、「なんとなく不安($p<0.01$)」「小児病院に通い続けられるのか($p=0.03$)」「今の担当医にかかり続けたい($p<0.01$)」という不安・心配を強く感じており、その他の患者のほうが「成人になったら専門施設に移ったほうがいい($p<0.01$)」「小児外来に通うことに抵抗感がある($p<0.01$)」を強く感じていた。本研究の結果から、今後、診療体制を構築していく上で、施設間の連携体制の確立、webなどを活用した医療情報の共有、移行外来の設置などにより、患者の不安・心配を軽減していく必要性が示唆された。

6) 成人に達した先天性心疾患患者の心理・行動特徴の実態調査

成人に達した先天性心疾患患者とその養育者を対象に、先天性心疾患患者の心理・行動の特徴の実態について質問紙調査によって体系的に明らかにすることを目的として、富山大学付属病院小児科に通院中ないしは入院中の先天性心疾患患者9名(15~23歳)にアンケート調査を実施した。質問紙の内容は、(1)患者用：①基本属性②病気属性③QOL④自尊心⑤社会的スキル⑥認知機能の困難度⑦問題行動、(2)患者の親用：①疾患属性②家族属性③患者の発達歴④養育態度⑤患者の問題行動であった。分析の結果、先天性心疾患患者群は、先行研究での一般群と比較して、自尊心や社会的スキル得点に大きな差異はなかったものの、日常における認知機能については、やや困難度が高いことが示され、さらに問題行動については、顕著に得点が高かったことから、先天性心疾患患者が抱える情緒的・行動的な問題の深刻さが示唆された。

3. 研究成果の意義及び今後の発展

複数の科により構成される成人先天性心疾患科の診療体制が全国的に確立されれば、現在小児専門施設でも循環器内科施設でも受け入れが困難な傾向にある成人先天性心疾患患者が、安心

して通院や入院治療を受けることが可能になる。また患者が不整脈や心不全の増悪、さらに妊娠出産により急変した際、各地域の成人先天性心疾患診療部を拠点として対応することも十分に可能になる。

本研究でのもう一つの特徴は、成人先天性心疾患を専門とする医師を養成するために、循環器内科医および循環器小児科医の研修、教育システムの確立を目指すことである。最終的には専門施設の認定や専門医制度の樹立にもつなげる予定である。また各専門施設では、社会的に自立することが困難な成人先天性心疾患患者の就労や保険、社会活動のバックアップができるよう、臨床心理士による社会心理面でのサポートも行う体制も整える予定である。

4. 倫理面への配慮

本研究における患者情報の収集や患者登録に関しては、各医療機関の倫理委員会の承認を得ることを原則とする。病名や病歴情報の収集は、対象患者の承諾が得られた場合のみ行うこととする。研究では患者の人権に十分に配慮し、病歴等のデータは匿名化した上で国立循環器病センターにおいて厳重に管理するものとする。研究結果や成果を学会や論文で発表する際は、個人が特定できない配慮を行ない、提供者のプライバシーを守る。守秘および盲検性を厳守するため、臨床データならびに組織保管者は検査実施者には番号で通知し、提供者のいかなる個人情報も漏出しないように細心の注意を払う。共同研究機関に遺伝子解析を依頼する場合も、すべて匿名化されたサンプル番号のみを用いて情報の提供を行う。情報をパソコンで管理する際には、ネットワークから隔絶された状態で管理する。

5. 発表論文

- 2) Shiina Y, Niwa K et al. Prevalence of adult patients with congenital heart disease in Japan. *Int J Cardiol.* 2009.
- 3) Toyoda T, Niwa K, et al. Nationwide survey of care facilities for adults with congenital heart disease in Japan. *Circ J.* 2009;73:1147-50.
- 4) Taniguchi M, Akagi T, et al. Transcatheter closure of atrial septal defect in elderly patients with permanent atrial fibrillation. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2009;73:682-6.
- 5) Fujii Y, Akagi T, et al. Midterm to long-term outcome of total cavopulmonary connection in high-risk adult candidates. *Ann Thorac Surg.* 2009;87:562-70.
- 6) 藤田修平、中西敏雄他. 成人先天性心疾患患者の緊急入院について. *J Cardiol Jpn Ed* 2009;3:118-123.
- 7) 白石 公. 内科医が診る先天性心疾患のポイント. *呼吸と循環.* 2010;58:623-632.
- 8) 白石 公. 成人期を迎えた先天性心疾患患者の諸問題. *京府医大誌.* 2010;119:247-259.

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
白石 公	研究総括	京都府立医科大学・昭和57年・医学博士、小児科	国立循環器病研究センター・小児循環器部	部長
友池仁暢	循環器内科的診療体制の構築、研究遂行と評価	九州大学医学部・昭和44年卒・医学博士、循環器内科	国立循環器病研究センター・内科心臓血管	院長
市川 肇	心臓外科的診療体制の構築、研究遂行と評価	大阪大学医学部・昭和59年卒・医学博士、心臓血管外科	国立循環器病研究センター・心臓血管外科	部長
池田智明	産科的診療体制の構築、研究遂行	宮崎大学医学部・昭和58年卒・医学博士、産婦人科	国立循環器病研究センター・周産期診療部	部長
中西敏雄	小児科的診療体制の構築、研究遂行	広島大学医学部・昭和49年卒・医学博士、小児科	東京女子医科大学・循環器小児科	教授
丹羽公一郎	小児科および内科的診療体制の構築、研究遂行と評価	千葉大学医学部・昭和51年卒・医学博士、小児科	千葉県立循環器病センター・成人先天性心疾患診療部	部長
賀藤 均	小児科的診療体制の構築、研究遂行	新潟大学医学部・昭和56年卒・医学博士、小児科	国立成育医療研究センター・第一専門診療部・循環器科	科長
八尾厚史	循環器内科的診療体制の構築、研究遂行	東京大学医学部・平成元年卒・医学博士、循環器内科	東京大学医学部・循環器内科	助教
赤木禎治	小児科的診療体制の構築、研究遂行	久留米大学医学部・昭和61年卒・医学博士、小児科	岡山大学附属病院・循環器疾患治療部	准教授
森崎隆幸	遺伝カウンセリングによる診療体制の構築	東京大学医学部・昭和56年卒・医学博士、病態生化学	国立循環器病研究センター・分子生物学部	部長
市田 蒔子	小児科的診療体制の構築、研究遂行	新潟大学医学部・昭和52年卒・医学博士、小児科	富山大学医学部附属病院・小児循環器内科	診療教授
松井三枝	臨床心理学的診療体制の構築、研究遂行と評価	金沢大学教育学部・昭和58年卒・医学博士、精神神経学	富山大学大学院医学薬学研究部(医学)・心理学	准教授

研究課題名 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

研究代表者 独立行政法人国立循環器病研究センター脳血管内科 部長
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がもつ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。英語での研究名を Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement (SAMURAI) Study とした。

【特色】低用量 rt-PA 静注療法 (0.6 mg/kg アルテプラーゼ) 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の数少ない積極的内科治療手段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。国際共同研究に国内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 (SAMURAI rt-PA Registry)**: 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。研究参加10施設による後ろ向き観察研究で、rt-PA 治療を受けた急性期脳梗塞600例の背景となる危険因子や初診時画像所見と治療成績の関連を調べた。このうち MRI 拡散強調画像での広範な早期虚血変化[発表論文2]や軽微な腎機能障害(糸球体濾過量低下)[3]が転帰不良に関連する一方で、スタチンの発症前服用は転帰に有意に関連しない[4]ことを論文掲載した。他に脂質代謝異常、発症前抗血栓薬内服、透析歴、心房細動とそのリスク尺度(CHADS₂)、急性期血圧値とその変動、エダラボン治療の併用、rt-PA 後早期の症候増悪や頭蓋内出血、閉塞血管部位など、多くの背景要因や急性期治療内容と慢性期治療成績との関連を解明し、論文作成中である。本研究成果を局所血栓溶解治療成績(MELT-Japan)や地域医療圏での成績(Kawasaki Stroke Network)等の他研究と比較解析して、rt-PA 治療の問題点を探究した。全体成績[1]を含めた研究成果を3つの国際学会に招聘されて講演し、また研究班全体で本年度までに23題の国際学会発表と多くの国内学会発表を行った。低用量 rt-PA 静注療法が欧米と同等以上の治療成績(治療3か月後の modified Rankin Scale 0-1, 41%)を収めている点や治療成績への多くの寄与因子を解明したことで、その安全性や経済性に対して海外とくにアジアから反響が大きかった。

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、主幹動脈病変例への従来治療の限界を明らかにした。この結果は、MERCII リトリバルシステムの国内承認において、従来治療成績を判断する資料にも用いられた。

(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。全国アンケート調査結果に基づき[7]、国内多数施設が選んで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、10 施設で前向き観察研究を進行中である。2010 年 11 月現在で 150 例弱が登録され、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既往文献から算出した予測値を大きく下回る好成績を示している。急性期の適切な降圧レベルを調べる国際多施設共同介入試験 Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage 2 (ATACH2)をミネソタ大学 Qureshi 教授らと企画し、平成 23 年度より日米多施設で患者登録を始める予定である。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について全国アンケート調査を行い、超急性期のワルファリン是正手段や抗凝固再開時期に施設間の差が大きいことを示した。この結果に基づき、脳出血発症後の抗凝固療法再開に関する研究参加 10 施設での前向き観察研究を始めた。脳卒中学会等の関連学会を介して、本研究成果に基づくニカルジピン添付文書改定意見やワルファリン是正薬の国内承認を、厚生労働省に提出した。また日本救急医学会ガイドライン作成合同委員会神経蘇生作業部会に委員として参加し、急性期脳出血・脳梗塞の治療推奨を定めた。ホームページ<<http://samurai.stroke-ncvc.jp>>や公開講座などで、医療者や国民に情報を公開した。

2. 前年度までの研究成果

(1) rt-PA 患者登録研究：国立循環器病研究センターでのパイロット登録研究[8]結果に基づき、10 施設で rt-PA 治療を受けた 600 例の臨床データを登録解析し、全体成績[1]を発表するとともに、治療成績への寄与要因を解明するサブ研究を立案し、研究者で分担して研究を遂行した。研究成果を基に、厚生労働省「救急医療の今後のあり方に関する検討会」に委員として参加し、脳卒中の救急医療体制に関する提言を行った。

(2) 超急性期脳出血への降圧療法に関する研究：国立循環器病研究センターと NHO 九州医療センターでのパイロット登録研究[9]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、わが国の降圧治療の実態を調べた[7]。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た。同主題への多施設共同観察研究を開始した。

3. 研究成果の意義および今後の発展

- ✓ わが国の低用量 rt-PA 静注療法の適正性を証明した。rt-PA 治療指針改定の資料として提出する。
- ✓ 超急性期脳出血患者への降圧治療の安全性を証明し、この主題に関する能書・ガイドライン改定を提言するとともに、国際試験企画に貢献した。
- ✓ 抗凝固療法中の脳出血に関する診療基準の不統一という問題点を明らかにした。基準

統一のための観察研究・介入試験を企画遂行する。

- ✓ 国内での新治療（MERC1）承認のための基礎資料として貢献し、いわゆるデバイスラグを防いだ。
- ✓ 研究成果の情報発信に努め、とくに海外研究者との交流の契機となった。
- ✓ 国内各地で医師やコメディカル、救急隊員、国民への啓発資料として用いた。
- ✓ ガイドラインの作成や厚生労働省検討会での提言に貢献した。
- ✓ 現行治療の限界を示したことで、治療法改善を目的に基礎研究者と情報交換できた。今後のトランスレーショナル・リサーチを企画する契機となった。

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した。

5. 発表論文集

本研究班の共同研究の成果

- 1) Toyoda K, Koga M, Naganuma M, et al. 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) Nezu T, Koga M, ... Toyoda K. Pre-treatment ASPECTS on DWI predicts 3-month outcome following rt-PA: SAMURAI rt-PA Registry. *Neurology* 2010;75:555-561 [rt-PA患者登録研究の附随研究]
- 3) Naganuma M, Koga M, ... Toyoda K. Reduced estimated glomerular filtration rate is associated with stroke outcomes after intravenous rt-PA: the SAMURAI Study. *Cerebrovasc Dis* 2011;31:123-129 [同附随研究]
- 4) 牧原典子、岡田 靖、.. 豊田一則. Rt-PA静注療法施行症例におけるスタチン使用の実態と頭蓋内出血および転帰: SAMURAI Study. *臨床神経学* 2010;50:225-231 [同附随研究]
- 5) Hennerici MG, Minematsu K, (Toyoda K, as a contributor). Journal Anniversary Symposium 2010 Dedicated to Europe/Japan Stroke Research Cooperation. *Cerebrovasc Dis* 2010;30:537-539 [rt-PA患者登録研究の紹介]
- 6) 豊田一則、古賀政利、塩川芳昭、他. 国内多施設共同登録研究 Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement (SAMURAI) rt-PA Registry : 全体成績とサブ研究の紹介. *脳卒中* 2010;32:756-761 [rt-PA患者登録研究の紹介]
- 7) Koga M, Toyoda K, Naganuma M, et al. Nationwide survey of antihypertensive treatment for acute intracerebral hemorrhage in Japan. *Hypertens Res* 2009;32:759-764 [脳出血降圧療法に関する全国アンケート調査成績]
- 8) 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]
- 9) Itabashi R, Toyoda K, ... 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、2010年に刊行された主要関連論文を掲載

- 10) Toyoda K, Yasaka M, et al. Blood pressure levels and bleeding events during antithrombotic therapy: The Bleeding with Antithrombotic Therapy (BAT) Study. *Stroke* 2010;41:1440-1444
- 11) Sato S, Toyoda K, Matsuoka H, et al. Isolated anterior cerebral artery territory infarction: dissection as an etiological mechanism. *Cerebrovasc Dis* 2010;29:170-177
- 12) Kuwashiro T, Toyoda K, .. , Koga M, et al. Atheromatous plaques at the origin of the left subclavian artery in patients with ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis*, 2010;29:290-296
- 13) Shono Y, Koga M, Toyoda K, et al. Medial medullary infarction identified by diffusion-weighted MRI, *Cerebrovasc Dis* 2010;30:519-524
- 14) Yoshimura S, Toyoda K, ..., Koga M, et al. Ulcerated plaques in the aortic arch contribute to symptomatic multiple brain infarction. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:1306-1311
- 15) Koga M, Toyoda K, Nakashima T, et al. Carotid duplex ultrasonography can predict safety and outcome of intravenous rt-PA therapy for hyperacute stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2010, Epub ahead of print
- 16) Kuwashiro T, Toyoda K, ..., Koga M, et al. High plasma D-dimer is a marker of deep vein thrombosis in acute stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2010, in print
- 17) Tomii Y, Matsuoka H, ..., Toyoda K, et al. A new ultrasound method for evaluating dysphagia in acute stroke patients. *Int J Stroke* 2011, in press
- 18) Thompson BB, ..., Kimura K, ..., Toyoda K, et al. Prior antiplatelet therapy and outcome following intracerebral hemorrhage: a systematic review. *Neurology* 2010;75:1333-1342
- 19) Nezu T, Naganuma M, Shono Y, Toyoda K, et al. Central apnea associated with subcortical hemorrhage in the left temporal lobe. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:299-301
- 20) Mori M, Yamamoto H, Koga M, ..., Toyoda K, Fet al. Hyoid bone compression induced repetitive occlusion and recanalization of the internal carotid artery in a patient with ipsilateral brain and retinal ischemia. *Arch Neurol* 2010, in press
- 21) 峰松一夫、豊田一則・飯原弘二（編）。「SCUルールブック」第2版。中外医学社、2010
- 22) Kario K. Morning surge in blood pressure and cardiovascular risk: evidence and perspectives. *Hypertens*. 2010; 56:765-773
- 23) Kario K. Measuring the effects of stress on the cardiovascular system during a disaster: the effective use of self-measured blood pressure monitoring. *J Hypertens*. 2010; 28:657-659
- 24) Kario K, Hoshide S, Shimizu M, et al. Effect of dosing time of angiotensin II receptor blockade titrated by self-measured blood pressure recordings on cardiorenal protection in hypertensives: the J-TOP study. *J Hypertens*. 2010; 28:1574-1583
- 25) Nakagawara J, Minematsu K, Okada Y, et al. Thrombolysis with 0.6 mg/kg intravenous alteplase for acute ischemic stroke in routine clinical practice: the Japan post-Marketing Alteplase Registration Study (J-MARS). *Stroke* 2010;41:1984-1989
- 26) Mori E, Minematsu K, Nakagawara J, et al. Effects of 0.6 mg/kg intravenous alteplase on vascular and clinical outcomes in middle cerebral artery occlusion: Japan Alteplase Clinical Trial II (J-ACT II). *Stroke* 2010;41:461-465
- 27) Kimura K, Shibasaki K, et al. The combination of elevated BNP and AF as a predictor of no

- early recanalization after IV-t-PA in acute ischemic stroke *J Neurol Sci.* 2010; 290:37-40
- 28) Terasawa Y, Kimura K, Iguchi Y, et al. Could clinical diffusion-mismatch determined using DWI ASPECTS predict neurological improvement after thrombolysis before 3 hours after acute stroke? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2010;81:864-868
- 29) Iguchi Y, Kimura K, Watanabe M, et al. Utility of the Kurashiki Prehospital Stroke Scale for Hyperacute Stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2010;31:51-56
- 30) Yamagami H, Sakai N, et al. Periprocedural Cilostazol Treatment and Restenosis after Carotid Artery Stenting: The Retrospective study of in-stent restenosis after carotid artery stenting (ReSISter-CAS). *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2010, Epub ahead of print
- 31) Hoshi T, Yamagami H, Furukado S, et al. Serum inflammatory proteins and frontal lobe dysfunction in patients with cardiovascular risk factors. *Eur J Neurol.* 2010;17:1134-1140

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	⑤所属研究機関における職名
豊田 一則	研究企画、立案、事務局および統括	九州大学医学部・S62年卒・医学博士、神経内科（脳血管障害）	国立循環器病研究センター 脳血管内科	部長
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・S62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・S53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・H7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・S57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	副院長
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 S55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 S56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・H16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・S61年卒・医学博士、脳卒中学	川崎医科大学 脳卒中学	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・S57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	臨床研究センター長
古賀 政利	研究企画、立案、事務局（データ回収・統計解析）	広島大学医学部・H6年卒・医学博士・内科・脳卒中学	国立循環器病研究センター 脳卒中集中治療科	医長
永沼 雅基	研究企画、立案、事務局	熊本大学医学部・H12年卒 神経内科学・脳卒中学	熊本労災病院 神経内科	部長

MEMO

A series of horizontal dotted lines for writing.

研究課題名 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

研究代表者 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：超急性期脳梗塞に 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、本研究は病院前ケアから地域連携までのトータルケアの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) 救急隊による脳卒中病院前救護の有用性評価：Cincinnati Prehospital Stroke Scale (CPSS) と Kurashiki Prehospital Stroke Scale (KPSS) を組み込み脳卒中の代表的な危険因子や発症時間などと救急隊の暫定診断を加えた Izumo Pre-hospital Apoplexy Scale (IPAS) の複数病院対応可能なデータベースを作成した。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み出雲消防署と倉敷消防署で登録実験を実施し、フィードバックにより脳卒中病型の正診率が 20% 近く上昇するという結果を得たので、今年度は島根県立中央病院にも広げて実施している。また島根県の浜田、益田医療圏でも採用される予定で準備中である。秋田県においても分担研究者の鈴木明文 MC 委員長の努力下、CPSS 等で脳卒中が疑われ、さらに脳梗塞が疑われた場合、意識レベル、運動麻痺などを点数化 (KPSS 含む IPAS) して、t-PA モードを判定して拠点病院に搬送することが秋田県消防本部で策定された。

2) 脳卒中地域連携パス電子版の開発と連携パス検証の準備研究：熊本市において脳卒中データバンクと連携可能な地域連携パス電子化ソフトを開発し試行実験を開始した。連携パスの先進地域である熊本地区では今年度から熊本脳卒中地域連携ネットワーク研究会を中心に K-STREAM 脳卒中地域連携パス電子版を運用し、急性期から回復期 28 施設でのべ 1468 例の登録を行った。その結果、急性期で A と予測した症例で、回復期で実際には A だったのは 110 例、B だったものは 29 例、C だったものは 9 例。急性期で B と予測した症例で、回復期で実際には B は 61 例、A は 11 例、C は 61 例。急性期で C と予測した症例で、回復期で実際には C は 126 例、A は 1 例、B は 5 例であった。A と C ランクでは急性期の予測とよく一致するが、B ランクではリハビリ効果に差がある可能性があり、この原因となる要素を解析してバリエーションを減らしていくことが今後の課題である。このような解析がこのシステムで出来る可能性がありさらに症例の蓄積と登録等の簡便化と改善を図る予定である。

3) 心筋梗塞データベース基本構想について：急性心筋梗塞搬送データベースの構築研究については国立循環器病センターでデータベースを試作し、院内サーバーに疾病登録シス

テムを構築し、急性心不全、急性心筋梗塞、院内心停止等の登録システムを開発した。さらに多施設のDPCデータの診断精度の検討を行ったが、かなりの精度はあるもののこれだけでは発症-入院期間や新規発症かどうか不明で詳細な検討を行うことは困難であり、DPCデータと脳卒中データベースのようなデータベースと組み合わせる必要性を強調、脳卒中データベースの中に心筋梗塞画面を組み込んでDPCとの連携を図るための画面を試作することとした。

4) 脳卒中データベースとDPCデータの結合実験：すでに登録されている島根大学医学部附属病院の半年分の脳卒中データベースのデータと厚労省に提出したDPCデータの照合実験を行い(データ提供依頼書と秘密保持誓約書あり)、うまくマッチング出来ることを確認した。DPCデータからは薬物や手術治療の正確な内容、実施期間、画像検査実施状況、退院時Barthel Index、レセプト点数などが利用可能で、これを脳卒中データベースに取り込むようにすればデータ入力の省力化と精度向上が期待出来、医療経済的解析が可能となることが示された。

2. 前年度までの研究成果

1) 救急隊による脳卒中病院前救護の有用性評価：Cincinnati Prehospital Stroke Scale (CPSS)とKurashiki Pre-hospital Stroke Scale (KPSS)を一緒にして、さら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、脳梗塞などの病型診断などを加えたIzumo Pre-hospital Apoplexy Scale (APSS)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確認した。また、暗号化電子メールによる確定診断や予後などをフィードバックするシステムを構築した。川崎医大脳卒中センターでは倉敷消防署と連携して1日以内にフィードバックを行った結果、脳卒中病型診断一致率がフィードバック無し114例の41.2%からフィードバック有りの187例では58.8%と有意に上昇した。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に貢献することが実証された。

2) 熊本市において脳卒中データベースと連携可能な地域連携パス電子化ソフトを開発し試行実験を開始した。また、秋田県大館市でも簡易な電子化地域連携パスを作成し、近隣の施設と実験を開始した。北海道でも地域連携パスの電子化実験を継続している。

3) 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と実施試行：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、実際の症例登録を継続実施し、実用段階に入っている。熊本赤十字病院では脳梗塞、脳出血だけでなく、くも膜下出血画面も追加した。

4) 心筋梗塞症例データベース構築研究：引き続き、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および複数の施設において、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、急性心筋梗塞と脳梗塞のDPCコードと診察科における臨床診断を検証した。急性心筋梗塞の偽陽性率は9.9%であった。脳梗塞の診断偽陽性率は13.5%であった。

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急性期病院ベースの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。さらにDPC情報や社会医学的情報など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ことが可能である。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。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]: 脳卒中对策基本法などが制定されれば、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、短期間での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、病院名等も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。病院前脳卒中スケールも同様に暗号化メールで送られるため同じデータベースがないと解読不能である。

5. 発表論文集 (発表論文数多数のため2010年度分の主なもののみ記載)

1) Wakabayashi K, Yamaguchi S, Nagai A, Sheikh AM, Shiota Y, Narantuya D, Watanabe T, Masuda J, Kobayashi S, Kim SU: Transplantation of human mesenchymal stem cells promotes functional improvement and increases expression of neurotrophic factors in rat focal cerebral ischemia model. *J Neurosci Res.* 88:1017-102, 2010

2) Takeuchi F, Katsuya T, Ogiwara T, A. de Silva R, Wickremasinghe, Kato N, S. Chakrewarthy, Yamamoto K, Fujioka A, Serizawa M, Fujisawa T, Nakashima E, Ohnaka K, Ikegami H, Sugiyama T, Nabika T, A. Kasturiratne, Yamaguchi S, Kono S, Takayanagi R, Yamori Y, Kobayashi S: Common variants at the GCK, GCKR, G6PC2-ABCB11 and MTNR1B loci are associated with fasting glucose in two Asian populations. *Diabetologia* 53: 299-308, 2010

3) Narantuya D, Yamaguchi S, Nagai A, Sheikh AM, Wakabayashi K, Shiota

Y, Watanabe T, Masuda J, Kobayashi S, Seung U. Kim : Microglia transplantation attenuates white matter injury in rat chronic ischemia model via matrix metalloproteinase-2 inhibition. Brain Research 1316:145-152, 2010

4) ○小林祥泰:日本人の脳卒中のエビデンス —無症候性脳梗塞から急性期脳卒中、地域連携まで— (会頭講演) 日本内科学会雑誌 2010 99;(9):1-14

5) ○Kuwashiro T, Yasaka M, Itabashi R, Nakagaki H, Miyashita F, Naritomi H, Minematsu K: Enlargement of acute intracerebral hematomas in patients on long-term warfarin treatment. Cerebrovasc Dis, 29: 446-456, 2010.

6) ○Mori E, Minematsu K, Nakagawara J, Yamaguchi T, Sasaki M, Hirano T, for the J-ACT II Group: Effects of 0.6 mg/kg intravenous alteplase on vascular and clinical outcomes in middle cerebral artery occlusion. Japan Alteplase Clinical Trial II (J-ACT II). Stroke, 41: 461-465, 2010.

7) ○Nakagawara J, Minematsu K, Okada Y, Tanahashi N, Nagahiro S, Mori E, Shinohara Y, Yamaguchi T, for J-MARS investigators: Thrombolysis with 0.6mg/kg intravenous alteplase for acute ischemic stroke in routine clinical practice: The Japan post-marketing alteplase registration study (J-MARS). Stroke, 41:1984-1989, 2010.

8) ○Nezu T, Koga M, Kimura K, Shiokawa Y, Nakagawara J, Furui E, Yamagami H, Okada Y, Hasegawa Y, Kario K, Okuda S, Nishiyama K, Naganuma M, Minematsu K, Toyoda K: Pretreatment ASPECTS on DWI predicts 3-month outcome following rt-PA. SAUMRAI rt-PA Registry. Neurology, 75:555-561, 2010.

9) ○Toyoda K, Yasaka M, Uchiyama S, Nagao T, Gotoh J, Ngata K, Koretsune Y, Sakamoto T, Iwade K, Yamamoto M, Takahashi J C, Minematsu K: Blood pressure levels and events during antithrombotic therapy. The Bleeding With Antithrombotic Therapy (BAT) Study. Stroke, 41:1440-1444, 2010.

10) ○橋本洋一郎、渡辺 進、平田好文、山鹿眞紀夫: 脳卒中の地域連携パスとは? 肥満と糖尿病 9: 116-119, 2010

11) Onoda K, Kuroda Y, Yamamoto Y, Oguro H, Nagai A, Bokura H, Yamaguchi S. Post-stroke apathy and hypoperfusion in basal ganglia: SPECT study. Cerebrovascular Diseases, 31: 6-11, 2010

12) Yasuda Si, Sawano H, Hazui H, Ukai I, Yokoyama H, Ohashi J, Sase K, Kada A, Nonogi H: High Rates of Survival to Hospital Admission in Patients with Shock-Resistant Out-of-Hospital Cardiac Arrest Treated with Nifekalant Hydrochloride: Report from J-PULSE Multicenter Registry. Circ J. 74:2308-13.2010

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

平成23年2月8日(火)

(12:50~13:29)

座長
清野 裕 / 関西電力病院 院長

研究課題名 糖尿病における失明、歯周病、腎症、大血管合併症などの実態把握とその治療に関するデータベース構築による大規模前向き研究

課題番号 H21-糖尿病等-指定-005

研究代表者 東京慈恵会医科大学 名誉教授

田嶋 尚子

1. 本年度の研究成果

① 登録患者数とデータの精度管理

本研究の目標は、全国大学病院、基幹病院および診療所で治療を受けている40歳以上の糖尿病患者を対象に、1) 合併症の実態調査、2) 糖尿病管理・治療の合併症抑制への効果判定、3) 糖尿病治療ガイドラインへの提言、を行うことである。

本研究は平成18年度から5年間でスタートし、1万人の糖尿病患者の登録を目指して、全国約500医療施設に症例の登録を依頼した。予備調査では1万人を超える登録が期待されたが、平成21年までの登録患者数は6,326名（参加医療施設439）であった。

平成22年度の研究開始に当たり、入力されたデータの精度を検証するため、無作為に症例を抽出して一致率を検討した。その結果、システマティックなミスも含めて入力データに不一致例を認めたため、本登録および追跡1年後のデータ11,321名分を再入力し、データの精度管理を完了した。

② 症例報告書の回収率（追跡率）の推移

平成21年度における追跡1年後の症例報告書の回収率は58.9%に止まっていたので、平成22年度は回収率向上のため、研究者・CRCによる研究参加施設に対する電話連絡など積極的な介入、アンケート調査による問題点の抽出と改善（医療施設／担当医師別に登録症例の中央登録番号およびデータ抽出時期の一覧表の作成、症例報告書の表紙に患者ID・性別・生年月日のシール添付）、等を行った。登録症例数が多く回収率が低い上位50医療施設に対しては、施設訪問による問題点の抽出と支援を個別対応にて行っている。

平成22年11月末現在、登録患者数6,400名（74名の追加登録あり）のうち361名が脱落、4,939名から追跡1年後の症例報告書が回収され追跡率は77.2%へと上昇した。また、追跡2年後をむかえた4,831名のうち2,529名（52.3%）から症例報告書が回収された。

③ その他の調査

食事（BDHQ；簡易型自式食事歴法質問票）、運動（国際身体活動調査票）、歯周病（口腔検査報告書、オルソパントモ）関連の調査票の原本に戻り、得られたデータの精度を確認して入力を開始した。登録患者数6,400名のうち調査票が回答されたものはそれぞれ1,800名（28.2%）、2,014名（31.5%）、725名（11.3%）、追跡1年目の回収率は19.8%、20.8%、8.3%であった。回答症例の母集団に対する代表性などを検討した上で解析を進める。

④ 解析

1) ベースラインデータの解析

平成22年度末までに、クリーニングが終了した全登録患者のベースラインデータならびに追跡1年後のデータについて、前年度と同様の解析を行う。

2) 合併症に関するイベントの発生

腎症（連続2回アルブミン尿の出現）200件、透析導入8件、網膜症（増殖網膜症

への進展 13 件、失明 2 件、大血管障害 71 件、死亡 17 件が発生した。今後、合併症ワーキンググループによるイベント発生の判定とリスク因子の解析を本年度中に行う。

2. 前年度までの研究成果

平成 21 年度末における登録者患者数は 6,326 名（男性 58.9%）、平均年齢 60.8 歳、糖尿病罹病期間は平均 11.1 年であった。対象症例の約半数に高脂血症や高血圧の合併を認めたが、脳血管障害や心筋梗塞の既往をもつ患者はいずれも 5.0%未満であった。2 型糖尿病が 90%以上を占め、家族歴は 50.9 %に認めた。

平成 22 年 3 月の時点で、追跡 1 年後の情報を回収できたのは 3,727 名（登録症例の 58.9%）であったが、患者属性は本登録した症例と比較して偏向はなかった。試験開始時症例の臨床検査成績[平均値（±SD）]は、空腹時血糖 135.9（±40.1）mg/dL、HbA1c（JDS 値）7.11（±2.4）%で血糖コントロールのターゲット（6.5 %未満）に到達していたものは 33.8%であった。また、総コレステロール 194.9（±34.3）mg/dL、LDL-コレステロール 112.5（±28.8）mg/dL、HDL-コレステロール 58.6（±19.2）、空腹時トリグリセリド 124.8（±81.2）mg/dL、収縮期血圧 129.5（±15.2）mmHg、拡張期血圧 74.6（±10.2）mmHg で、脂質プロファイルや血圧の平均値はガイドラインが示す到達目標に達していた。

尿蛋白（定性）（-）の有所見率は 78.6%、尿アルブミン/クレアチニン比の平均は 40.1（±82.7）mg/g Cr であった。網膜症の有所見率は、単純網膜症 25.0%、増殖前網膜症 6.0%、増殖網膜症 1.6%であった。黄斑病変は 4.4%であった。眼科的処置として、網膜光凝固は 7.0%に、硝子体手術は 1.2%において実施されていた。

治療の現状は、医療スタッフなどによる食事療法や運動療法を受けていた患者は 78.5%および 71.6%であった。経口血糖降下薬の使用は多い順に（複数回答）、SU 薬 40.5%、ピグアナイド薬 32.5%、 α -GI 29.9%、チアゾリジン薬 19.0%、グリニド薬 8.9%であった。インスリン治療中の患者は 32.2%で 1 日平均注射量は 26.7U（±16.6）/日であった。降圧薬の使用は多い順に（複数回答）、ARB 32.1%、CCB 25.0%、ACE 阻害薬 7.3%、利尿薬 5.0%、 β -blocker 4.2%、 α -blocker 2.3%であった。全症例のうち約 45%は脂質異常症に対する薬物療法を受けていた。抗血小板薬の使用はアスピリン 70.3%、その他 7.8%であった。ARI は 3.1%が使用していた。追跡率が低い調査における各種臨床データは、医療施設を定期的に通院している患者である可能性が高く、結果の解釈は慎重であるべきと思われた。

3. 研究成果の意義及び今後の発展

欧米ではこのような大規模前向き観察研究は多く行われているが、わが国では厚労省による「糖尿病実態調査」を含めて断面調査が多く、糖尿病性合併症の発症・進行の実態把握とそれに関与する危険因子の解析は十分とはいえなかった。合併症の累積発症率については、小児 1 型糖尿病に関して報告されているのみである。

本研究により、6,400 名の日本人糖尿病の prevalent cohort のデータベースが確立し、national data として国立国際医療研究センターとのデータの共同管理の基礎を構築することができた。今後、登録された集団の母集団に対する代表性の検討が必要であるが、他に例を見ない大きなサンプルサイズであることに間違いはなく、わが国の糖尿病患者の患者属性、血糖やその他の臨床指標のコントロール状態、合併症の実

態、治療の現況等を全国レベルで明らかにすることは大きな意義がある。また、今後、日本糖尿病学会、日本腎臓学会、日本糖尿病眼学会および日本歯周病学会が協力し、少なくとも10年以上はこのコホートを高い追跡率で追跡し、糖尿病性細小血管障害のみならず、大血管症並びに歯周病の発症進展に及ぼす危険因子の解析を行う。また、約2000名からなるサブグループについては食事と運動に関する詳細な調査がおこなわれているので、実臨床における生活習慣の実態と合併症との関連を検討し、種々の糖尿病管理・治療が合併症の発展と進展をいかに抑制しうるかを明らかにしていく。さらに、本研究の成果から、適切な糖尿病治療のあり方の根拠となるデータを提供し、糖尿病治療ガイドラインへの提言を行う。

4. 倫理面への配慮

疫学研究に関する倫理指針に基づき、日本糖尿病学会の倫理委員会、研究者代表が所属する東京慈恵会医科大学の倫理委員会および臨床研究審査委員会にて審議を受け承認された。眼科、歯科などの検査では、通常診療の一環として行うことを説明書に記載し、患者の時間、経済的負担がないことに十分配慮した。この研究に登録しない場合にも、患者に不利益がないように研究者に注意を促した。

データベース作成にあたっては、個人情報の守秘ならびにデータシートやデータファイル等を施錠しうるキャビネットに保管するなど配慮した。研究代表者および研究分担者は規則に則り、所属する大学の利益相反自己委員会に報告書を提出した。

5. 発表論文 (2010年のみ)

- 1) Hotta N, Nakamura J, Iwamoto Y, Ohno Y, Kasuga K, Kikkawa R, Toyota T. Causes of death in Japanese diabetics: A questionnaire survey of 18,385 diabetics over a 10-year period? J Diabetes Invest 1(1-2): 66-76, 2010.
- 2) The Committee of the Japan Diabetes Society on the Diagnostic Criteria of Diabetes Mellitus (Seino Y, Nanjo K, Tajima N, Kadowaki T, Kashiwagi A, Araki E, Ito C, Inagaki N, Iwamoto Y, Kasuga M, Hanafusa T, Haneda M, Ueki K). Report of the Committee on the Classification and Diagnostic Criteria of Diabetes Mellitus. J Diabetes Invest 1(5): 212-28, 2010. (Diabetology International 1(1): 2-20, 2010)
- 3) Nishioka H, Furukawa N, et al and Araki E. Predictors of coronary heart disease in Japanese patients with type 2 diabetes: Screening for coronary artery stenosis using multidetector computed tomography. J Diabetes Invest 1(1-2): 50-5, 2010.
- 4) Ogawa D, Kahara K, et al and Makino H. Optimal cut-off point of waist circumference for the diagnosis of metabolic syndrome in Japanese subjects. J Diabetes Invest 1(3): 117-20, 2010.
- 5) Nakashima E, Watarai A, et al and Nakamura J. Association of resistin polymorphism, its serum levels and prevalence of stroke in Japanese type 2 diabetic patients. J Diabetes Invest 1(4): 154-8, 2010.
- 6) 田嶋尚子. 糖尿病診療のためのガイドライン. Cardiovasc Front 1(4): 68-73, 2010.
- 7) Morimoto A, Nishimura R, Tajima N et al. Long-term mortality and causes of death among patients with type 1 diabetes in Japan. A-10-639-EASD Sweden, September, 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
田嶋 尚子	研究総括、データ管理等の取纏め	東京慈恵会医科大学, 昭和45年卒, 医博, 内科学, 疫学	東京慈恵会医科大学, 糖尿病学(東京慈恵会医科大学)	教授
野田 光彦	データベース構築・管理	東京大学医学部, 昭和59年卒, 医博・工学修士 / 内科学	国立国際医療研究センター, 糖尿病・代謝症候群診療部(国立国際医療センター)	部長
植木浩二郎	データベース構築・管理	東京大学医学部, 昭和62年卒, 医博, 内科学	東京大学大学院医学系研究科 糖尿病・代謝内科(東京大学大学院)	准教授
吉岡 成人	北海道・東北地域のデータ収集と解析	北海道大学医学部, 昭和56年卒, 医博, 内科学	NTT東日本札幌病院 糖尿病内分泌内科	部長
島野 仁	関東甲信越地域のデータ収集と解析、心血管疾患のイベント判定	東京大学医学部, 昭和59年卒, 医博, 内科学	筑波大学大学院人間総合科学研究科, 内分泌代謝・糖尿病内科学(筑波大学大学院)	教授
中村 二郎	中部地域のデータ収集と解析、糖尿病神経障害のイベント判定	名古屋大学医学部, 昭和56年卒, 医博, 内科学	名古屋大学大学院医学系研究科糖尿病・内分泌内科学(名古屋大学大学院)	准教授
稲垣 暢也	近畿地域のデータ収集と解析	京都大学大学院, 平成4年卒, 医博, 内科学	京都大学大学院医学研究科糖尿病・栄養内科学(京都大学大学院)	教授
谷澤 幸生	中国四国地域のデータ収集と解析	山口大学大学院, 昭和62年卒, 医博, 内科学	山口大学大学院医学系研究科病態制御内科学(山口大学大学院)	教授
荒木 栄一	九州地域のデータ収集と解析	熊本大学大学院, 平成2年卒, 医博, 内科学	熊本大学大学院医学薬学研究部(医)代謝内科学(熊本大学大学院)	教授
横野 博史	糖尿病腎症のイベント判定	岡山大学医学部, 昭和50年卒, 医博, 内科学	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(岡山大学大学院)	教授
北野 滋彦	糖尿病眼合併症のイベント判定	日本大学医学部, 昭和57年卒, 医博, 眼科学	東京女子医科大学糖尿病センター, 眼科(東京女子医科大学糖尿病センター)	教授
野口 俊英	歯周病のイベント判定	東京医科歯科大学歯学部, 昭和44年卒, 歯博, 歯周病学	愛知学院大学歯学部附属病院, 歯周病学(愛知学院大学歯学部附属病院)	教授
西村 理明	研究総括補佐	東京慈恵会医科大学, 平成3年卒, 医博, 内科学, 疫学	東京慈恵会医科大学, 糖尿病学・疫学(東京慈恵会医科大学)	講師

研究課題名 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-循環器等(生習)-一般-007

研究代表者 岐阜大学大学院医学系研究科内分泌代謝病態学 教授

武田 純

1. 本年度の研究成果

岐阜市において無作為抽出の1,070人(40-78歳)を対象として糖尿病の実態調査を行い、早期発見と予防的な生活指導の効率的な方法を考えた。75g経口糖負荷試験(75gOGTT)を実施して耐糖能により型区分を先ず行った。採血時に種々の生化学検査を行うと共に、自記式質問票調査(36ページ)の生活習慣調査を実施し、リスク要因を探った。検査項目に関しては、調査開始3年後にはフォローアップ調査を行った。

(生化学検査)

耐糖能異常の早期において、インスリン分泌能や感受性が血中脂質と関連するかを検討した。T-Chol, TG, LDLの標準値の前後で、HOMA-R, HOMA- β , Insulinogenic indexにおいて差異を認めるか検討した。その結果、インスリン初期分泌はいずれにおいても有意差は認めなかった。虚血性心疾患のリスクであるLDLはHOMA-Rとはボーダー領域の差異を認めたが($p=0.05$)、HOMA- β は有意差を認めなかった。一方、TGは150mg/dl以上と未満において、HOMA-RとHOMA- β の双方で有意差を認めた($p<0.0001$, $p=0.001$)。

2型糖尿病に合併する脂質異常の80%に高TG血症を認めることが知られるが、本調査により、耐糖能異常の早期の段階において既にインスリン抵抗性が高TGに関与することが判明した。本知見は、日本人の肥満とインスリン抵抗性は欧米人に比して軽度であるが、肝の脂質代謝異常に及ぼす影響は少なくないと推定された。

(新しい耐糖能異常の検出マーカーの可能性)

糖尿病と関連する新規の血中マーカーを探索するために、睥島トランスクリプトームのESTシーズを応用して対象者の血中レベルと病態との関連を検討した。

ラットESTのコード蛋白の中で、シグナル配列を有する分泌蛋白に焦点を絞った網羅的スクリーニングを実施した。分泌蛋白を選択した理由は、健診など患者の血中測定が容易であり、創薬にも直結するという理由に基づく。糖尿病GKラットと正常動物の睥島においてmRNA発現レベルが大きく異なる分子をRT-PCRスクリーニングした結果、機能が不明な43kDa分子が候補として選別された。アデノウイルス発現系を用いてラットで血中レベルを上昇させるとGTTの血糖値が負荷前後で共に低下することが観察された。本効果はインスリン分泌には依存しなかった(現時点で作用機序は不明)。

そこで、健診における早期の耐糖能異常の検出マーカーへの可能性を検討するために、75g糖負荷試験の被験者と対象、および治療中の糖尿病患者について血中レベルを測定して病態との関連を検討した。その結果、正常型と境界型では有意差を認めなかったが、糖尿病型では有意に血中レベルが低下しており、負荷前後を通してほぼ同程度であることが明らかになった。糖尿病患者でも同様に低く、耐糖能異常の早期の検出マーカーになる可能性が示唆された。食事に左右されないことから、健診には好都合と考えられた。

生化学検査では、中性脂肪(TG)とPAI-Iの双方に有意に正相関し、アディポネクチンとは有意に負の相関を示したので、心血管イベントの検査マーカーとまる可能性が考えられ

る。本結果の機序は現時点で不明であり、病態との関連を更に検討する必要がある。一方、HbA1c, LDL, HDL, PWV, ABI, BP, hsCRP, TNF- α , 腹部周囲径などとは有意の相関を認めなかったが、BMI とは軽度の正相関を認めた。

(生活習慣との関連)

コーヒーは糖尿病予防の可能性があることが従来から示唆されており、本調査でも同様であった。そこで、本年度は成分との関連を検討するために、男性 5,897 人、女性 7,643 人(高山スタディ)についてカフェイン含有の有無の飲食物(コーヒー、緑茶、ウーロン茶、チョコレート)とカフェイン含有量について解析した。その結果、他の飲料やカフェイン含量とは相関を認めなかったため、コーヒー自体の成分に起因すると示唆された。

2. 前年度までの研究成果

(岐阜市の糖尿病の実態調査)

75g OGTT を実施した結果、糖尿病型 9.3% (男性 12.9%、女性 6.9%)、境界型 22.6% (男性 23.9%、女性 22.6%) であり、耐糖能異常に肥満が占める割合は 41.2% であった。HOMA-R と insulinogetic index を算定した結果、インスリン抵抗性は境界型と糖尿病型では共にボーダー領域であり、発症への直接関与は少ないと考えられた。一方、インスリン分泌については、肥満の有無を問わず、正常型から境界型、糖尿病型に移行するにつれ初期分泌が低くなり、インスリン分泌不全が一義的と結論された。

(耐糖能異常の早期検出の検討【ウエスト周囲径と BMI、HbA1c】)

早期糖尿病や境界型予備軍も重要な心血管イベントリスクであるので、早期検出について健診項目について検討した。ウエスト周囲径と BMI による耐糖能異常の検出能は、女性基準(90cm)でほぼ同程度であったが、男性(85cm)においては空腹時インスリン(IRI)と抵抗性指数 HOMA-R は同程度であったが、空腹時血糖値(FBS)、2 時間値、HbA1c においてウエスト周囲径は BMI に比して感度が有意に低かった。Insulinogenic index (初期分泌)では両指標とも有意な検出力を認めなかった。

FBS が正常でも食後高血糖は重要な動脈硬化リスクである。そこで、いわゆる「かくれ糖尿病」についての効率的な検出基準を設定するために、FBS 126mg/dl 未満を対象として HbA1c の検出感度と特異度を ROC 解析により検定した。HbA1c 5.5% において、感度 81.6%、特異度 70.9% と最も高かったが、60 歳以下に限れば、HbA1c 5.5% で感度 83.2%、特異度 79.5% であり、BMI 23 以下の非肥満に限定すると、感度 81.8%、特異度 78.7% と高まった。日本人に多い非肥満の中老年者の健診では、早期の耐糖能異常を検出するためには FBS のみならず HbA1c 5.5% の併用が効率的であると示唆された。一方、境界型に対しては、感度と特異度の双方共に 70% を超える HbA1c は得られなかった。

(喫煙と耐糖能異常リスク)

生活因子では、心血管イベントリスクである喫煙習慣と糖尿病発症との関連に焦点を当てた。環境たばこ煙(ETS)と糖尿病の関連では、オッズ比は非喫煙者を 1.00 とした場合、喫煙経験者 1.05 (0.55-2.01)、喫煙者 2.62 (1.41-4.90) であり、境界型 IGT では、喫煙経験者 0.91 (0.61-1.36)、喫煙者 1.32 (0.83-2.12) だった。

男性だけでは、喫煙経験者 0.82 (0.34-1.95)、喫煙者 1.94 (0.81-4.69) であり、境界型 IGT では、喫煙経験者 1.11 (0.60-2.03)、喫煙者 1.20 (0.59-2.47) だった。一方、女

性では、自身が非喫煙者で夫が喫煙しない場合に対し、自身が非喫煙者で夫が喫煙する場合0.55 (0.15-1.98)、自身が喫煙経験者の場合0.61 (0.08-4.79)、自身が喫煙者の場合2.72 (0.71-10.46) だった。IGTでは、自身が非喫煙者で夫が喫煙しない場合に対し、自身が非喫煙者で夫が喫煙する場合1.78 (1.06-2.98)、自身が喫煙経験者の場合0.76 (0.29-1.97)、自身が喫煙者では2.94 (1.28-6.76) だった。更に、配偶者のインスリン分泌能(HOMA-β)においては有意の低下が認められ、耐糖能異常を生じる背景になる可能性が考えられた (2.10(1.33-3.33))。従って、禁煙の励行は喫煙者自身のみならず配偶者の糖尿病予防のために重要と示唆された。

3. 研究成果の意義及び今後の発展

境界型は心血管イベントリスクであるが、適切な生活指導によって可逆的な病態である。従って、早期発見のためにはHbA1c 5.5%による75gOGTT勸奨が効率的であることが示唆された。また、インスリン抵抗性の背景となる肥満は、耐糖能のみならず、高TG血症の改善のためにも解消が必要である。一方、生活習慣では、食事、喫煙、運動などが発症を修飾するが、嗜好品の調査も併せて重要であると考えられた。

膝島トランスクリプトーム研究で見出された新たな液性因子43kDa分子は、早期糖尿病の採血スクリーニング検査に応用できる可能性が示唆された。HbA1cとの併用により効率的な健診マーカーとなる可能性がある。

4. 倫理面への配慮

本計画は岐阜大学医学部の遺伝子解析、臨床研究、疫学に関する倫理審査委員会の承認を受けている。患者および健常者からのDNAと血液試料はインフォームドコンセントを取得した後に提供を受け、連結可能匿名化の状態での保存される。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識別管理者(研究機関が指定)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) Y. Horikawa, M. Enya, K. Iizuka, G-Y. Chen, S. Kawachi, T. Suwa, and J. Takeda. Synergistic effect of α -glucosidase inhibitors and dipeptidyl peptidase 4 inhibitor treatment. *J Diabetes Invest*. (In press)
- 2) T. Watanabe, H. Itoh, A. Sekine, Y. Katano, T. Nishimura, Y. Kato, J. Takeda, M. Seishima and T. Matsuoka. Sonographic evaluation of the peripheral nerve in diabetic patients: the relationship between nerve conduction studies, echo intensity, and cross-sectional area. *J Ultrasound Med*. 29: 697-708, 2010.
- 3) S. Oba, C. Nagata, K. Nakamura, K. Fujii, T. Kawachi, N. Takatsuka, and H. Shimizu. 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*. 103: 453-459, 2010.
- 4) S. Oba, C. Nagata, K. Nakamura, K. Fujii, T. Kawachi, N. Takatsuka, and H. Shimizu. Dietary glycemic index, glycemic load, and intake of carbohydrate and rice in relation

to risk of mortality from stroke and its subtypes in Japanese men and women. *Metabolism* 59: 1574-1582, 2010.

5) E. Suzuki, T. Yoshimura, Y. Omura, M. Sakaguchi, Y. Nishio, H. Maegawa, A. Hisatomi, K. Fujimoto, J. Takeda and A. Kashiwagi. 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.

6) M. Ishiyama, E. Suzuki, J. Katsuda, H. Murase, Y. Tajima, Y. Horikawa, S. Goto, T. Fujita and J. Takeda. Associations of coronary artery calcification and carotid intima-media thickness with plasma concentrations of vascular calcification inhibitors in type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 85: 189-196, 2009.

7) T. Watanabe, H. Ito, A. Morita, Y. Uno, T. Nishimura, H. Kawase, Y. Kato, T. Matsuoka, J. Takeda and M. Seishima. Sonographic evaluation of the median nerve in diabetic patients: comparison with nerve conduction studies. *J Ultrasound Med* 28: 727-734, 2009.

8) S. Oba, C. Nagata, K. Nakamura, N. Takatsuka, and H. Shimizu. 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: 193-203, 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
武田 純	研究の総括	京都大学・S55・医博・内科	岐阜大学大学院医学系研究科	教授
堀川幸男	臨床解析	大阪大学・H1・医博・内科	岐阜大学医学部附属病院	準教授
永田知里	疫学的解析	東京大学・医博・疫学	岐阜大学大学院医学系研究科	教授
山本真由美	生活習慣調査	岐阜大学・S62・医博・内科	岐阜大学保健管理センター	教授
鈴木英司	動脈硬化解析	岐阜大学・S58・医博・内科	岐阜県総合医療センター	部長

研究課題名 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-循環器等(生習)一般-001

研究代表者 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

糖尿病多発神経障害(以下神経障害)は糖尿病合併症の中で最も頻度が高く、かつ早期から起こる。従って、神経障害を早期に検出し、その進展を防ぐことは糖尿病患者のQOL向上や平均寿命の延長に加え、わが国の医療経済学的損失を食い止めることにつながる。本研究の目的は、これまで神経障害がいかに進展するかが明確ではなかったことから、網膜症、腎症の病期分類に相当するような神経障害の臨床病期分類を確立することを目的としている。本年度の研究成果として、次に述べるように、わが国での糖尿病患者の神経障害の実態と特徴を全国多施設からの患者登録により明らかにすることができた。また、予め設定した神経障害の臨床病期分類案に基づいて、その進展期神経障害を有する症例の集積から神経障害進展に対する危険因子を抽出することができた。さらに、病期進展と客観的指標としての複数部位での末梢神経生理学的検査との相関、および皮膚生検を実施し表皮内神経線維密度と神経障害との関連、病期分類との関連を明らかにすることができた。当初計画では5年間の経過観察による病期分類の確立を目標としており、その途上にあるが、わが国の神経障害の実態と欧米との比較、治療ガイドラインへのアプローチへと鋭意前進している。

(1) わが国での神経障害の実態。全国多施設登録糖尿病患者1146名(11月30日現在)で神経障害なし(I期)は62%、神経障害ありで無症状(II)期17%、症状期前(III)期9%、症状期中期(IV)期3%、症状期後期(廃失)(V)期1%であり、非進展期の神経障害例が主体を占めた。また、疼痛、異常感覚はV期まで病期の進展と比例して増加することが明らかとなった。また、網膜症、腎症との病期と強い相関性を示した。III・IV期を進展期とし、I・II期と比較し、多変量解析による進展期の危険因子は、糖尿病罹病期間、HbA1c、高血圧、インスリン治療であり、脂質代謝異常は含まれず、欧米との違いを示した。

(2) 病期分類と神経生理学的検査との関連。病期分類調査と神経生理学的検査を合わせて行い得た125名の解析から、正中、脛骨、腓腹神経の運動、感覚神経伝導速度、F波潜時では、病期分類III・IV期にて重複例をみたが、統計学的に有意な相関をみた。中でも脛骨神経F波潜時は段階的な強い相関を示した。また、運動・感覚神経振幅と病期との相関はさらに強く、神経線維脱失と病期との相関が示唆された。

(3) 皮膚生検による神経障害の病態解析と病期分類との関連。本年度は新たに糖尿病症例82例、健常対照(26例)を加え、108名の皮膚生検での評価を行った。糖尿病症例では健常対照に比し、II、III、IV、V期すべてで強い表皮内神経線維脱落を示した。また、線維脱落と病期との相関が得られた($p < 0.05$)。一方、神経障害なしI期の例でも健常対照($13 \pm 5/\text{mm}$)に比し平均50%低下を示し、表皮神経の早期からの脱失をみた。早期例での検討では、神経伝導速度、CV-RRとの相関もみられ、糖尿病早期の神経障害評価の有用性を示した。

(4) 経時的観察例における病期の推移。これまで3年の連続登録例は残念ながら25例にしかない。一方、2年目の経過観察可能例は213例に及ぶ。そのうち20例はI→II、II→III、IVへの進展を示す一方、21例がII→I、III→II、I、IV→III、IIへの軽快をみた。主に、自覚症状、自律神経症状の有無がこの変化に関連しており、進展例ではHbA1c高値例が多かった。

2. 前年度までの研究成果

平成20年度には、神経障害の簡易診断基準(①両側足の痛み、しびれなどの自覚症状、②両側膝立位でのアキレス腱反射異常、③C128音叉での両側足の振動覚低下、のうち2項目以上をもって「神経障害あり」)を土台として、臨床病期分類案(表)を作成した。

表. 糖尿病多発神経障害の臨床病期分類(案)

病期 ^{注1}		簡易診断基準 条件項目			感覚障害 ^{注2} 表在感覚 低下 ^{注4}	自律神経 障害 ^{注2} 起立性低血 圧 発汗異常 頑固な 便秘・下痢 のいずれか	運動障 害 ^{注2} 下肢の 筋力低 下・筋萎 縮のい ずれか	備考 QOLの 障害 ^{注5}
		自覚症 状 ^{注3}	アキレス 腱反射低 下・消失	振動 覚低 下				
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
II	症候期 状態期	無症状期	なし	あり	なし	なし	なし	なし
III		前期	あり	あり ^{注6}	あり	なし	なし	なし ~軽度
IV		中期	あり	あり	あり	あり	なし	軽度 ~中等 度
V		後期	あり ^{注7}	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。

この病期分類案に添って病態把握プロトコールが完成され、また客観的評価のための神経生理学的検査、および皮膚生検実施が進められた。昨年まで登録症例数は全国で650名であった。昨年度における神経障害の実態調査において、進展期への危険因子の解析で罹病期間、HbA1c、高血圧が指摘されている。また、予備的な31名についての病期分類と神経生理学的検査との関連で腓腹神経振幅との相関が有意に示されたが、症例数の増やした確認がなされている。皮膚生検例は昨年まで25例であり、糖尿病例で強い表皮内小径神経

線維脱落をみたが、病期との関連をみることができなかった。一方、病期分類判定への自律神経症状の判定方法の困難さもあり、起立性低血圧を重要視するが、他の指標についても継続し観察する必要をみた。また、CV-RRの採用も指摘されたが、早期からの異常を検出する意義をみたが、病期との関連については今後の検討を待つ必要がある。

3. 研究成果の意義及び今後の発展

糖尿病多発神経障害は糖尿病の代表的合併症として知られている割には、その病態把握、病期の概念、対策などについては具体的な指標はこれまでなかった。本研究では、神経障害の実態を調査し、高血圧、脂質異常治療に比し、神経障害への管理・治療への関心が低いことが改めて浮き彫りとなった。本研究で、神経障害が痛み、しびれなどの自覚症状とともに、ベッドサイドで感覚低下、自律神経症候、運動障害と分けて考えることで、容易に病態、病期の把握を可能としたことでその意義は大きい。また、神経生理学的検査、皮膚生検による客観的神経機能、形態評価によって、提案した病期分類案の妥当性がある程度得られたものと思われる。とくに、皮膚生検による新たなアプローチは、神経線維の消失を極めて早期から捉えうることで、糖尿病患者の生活習慣の改善、運動療法などの今後の指標にも用いることができる可能性を示した。今回は下腿部に限った検査であったが、進行例ではより近位部（大腿、前胸部）を評価することにより、より重症度を測ることへ応用可能と考えられた。皮膚生検はその実施上、安全で後遺症もなく、侵襲も少ないことが分かり、今後より標準化すべき検査と考えられる。

神経障害の自覚症状として疼痛がある。疼痛への対処は困難であるが、近年の薬剤開発からプレガバリンなど、新しい治療法も生まれている。本研究では病期の進行とともに、疼痛の症状も増加することから、痛みと関連する小径線維評価を加えることも今後の課題と考えられる。

本研究で提示された病期分類は、今後多方面において啓蒙する必要があると思われるが、より簡単な形での分類案にする必要性もある。神経障害の病期を進めないためにも、成因に基づく治療と、疼痛などへの対症療法について合わせて進めるべきものであろう。今後、神経障害の臨床に応用できるよう、本研究成果を公表していくとともに、多くの症例の追加、経過観察を続行し、病期分類の完成、治療ガイドラインを策定するよう計画している。

4. 倫理面への配慮

本研究は、ヘルシンキ宣言に基づき、すべて将来的に患者、人類の健康、福祉に益するように配慮されており、研究者はそれには貢献するという基本概念に立脚している。登録症例はすべて各参加施設での倫理委員会あるいは研究代表者施設で作成した研究計画書、および倫理委員会承認を得た書類に基づいて、書面での同意書を得ている。皮膚生検施行例では、別個に皮膚生検のための同意書を確認して得ている。得られたデータの管理は研究代表者施設で行っており、必要時以外はロックされた倉庫に保管している。また、個人情報保護にも留意しており、データはコード化され、研究代表者、分担研究者のみ、それにアプローチできる。参加された症例について不利益、危険性を与えないように留意している。なお、薬剤介入試験は行っておらず、日常診療の範囲内での経過観察に留まっている。動物実験は行っていない。

5. 発表論文

※発表論文多数のため2009(後半)~2010年分の本プロジェクトに関連した主なもののみ掲載.

- 1) Yagihashi S, Mizukami H, Sugimoto K. Mechanism of diabetic neuropathy: Where are we now and where to go? *J Diabetes Invest* (In press ; Accepted on August 16, 2010)
- 2) Satoh J, Yagihashi S, Baba M, et al. Efficacy and safety of pregabalin for treating neuropathic pain associated with diabetic peripheral neuropathy: a 14 week, randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Diabetic Med* (In press; accepted on Sept 30, 2010)
- 3) Mizukami H, Yagihashi S et al. Methylcobalamin effects on diabetic neuropathy and nerve protein kinase C in rats. *Europ J Clin Invest* (Dec 3, 2010 Epub ahead of print, doi)
- 4) Nishizawa Y, Wada R, Yagihashi S et al. Neuropathy induced by exogenously administered advanced glycation end-products in rats. *J Diabetes Invest* 2010; 1: 40-49
- 5) Yagihashi S, Mizukami H, Ogasawara S, et al. Role of polyol pathway in acute kidney injury caused by hindlimb ischemia in mice. *J Pathol* 2010; 220: 530-541
- 6) Kim H, Toyofuku Y, Yagihashi S, et al. Serotonin regulates pancreatic beta cell mass during pregnancy. *Nat Med.* 2010;16:804-8.
- 7) Deguchi T, Hashiguchi T, Horinouchi S, et al. Serum VEGF increases in diabetic polyneuropathy, particularly in the neurologically active symptomatic stage. *Diabet Med* 2009;26:247-52.
- 8) Yamaoka H, Sasaki H, Yamasaki H, et al. Truncal pruritus of unknown origin may be a symptom of diabetic polyneuropathy. *Diabetes Care* 2010;33:150-5.
- 9) Miki Y, Tomiyama M, Baba M, et al. Clinical availability of skin biopsy in the diagnosis of Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 2010;469:357-9.
- 10) Nukada H, Baba M, Yagihashi S. Increased susceptibility to ischemia and macrophage migration in STZ-diabetic rat nerve. *Brain Res* (Dec 3, 2010; doi)
- 11) Takahashi T, Satoh J et al. Association of the TNF- α -C-857T polymorphism with resistance to the cholesterol-lowering effect of HMG-CoA reductase inhibitors in type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care* 2010;33(3):463-6.
- 12) Yamamoto-Watanabe Y, Sugimoto K, et al. Quantification of cystatin C in cerebrospinal fluid from various neurological disorders and correlation with G73A polymorphism in CST3. *Brain Res* 2010;1361:140-5.
- 13) Aso Y, Takebayashi K, Wakabayashi S, et al. Relation between serum high molecular weight adiponectin and serum ferritin or prohepcidin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;90:250-5.
- 14) 八木橋操六. 糖尿病性神経障害の病態生理と病理. *臨床脳波* 2010 ; 52 : 307-313
- 15) 八木橋操六. 糖尿病神経障害の病因と病態 Up-to-date. *糖尿病* 2010 ; 53 : 76-78
- 16) 八木橋操六、安田斎、佐藤譲ほか. 糖尿病多発神経障害の臨床病期と前向き疫学調査における実態. *末梢神経* 2009 ; 20 : 159-161

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	運動評価 コホート解析	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・歯学部附属病院・内科	助教
中村 二郎	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

平成 23 年 2 月 8 日 (火)

(13:34~14:13)

座長
小林 國男 / 帝京平成大学現代ライフ学部 教授

研究課題名 地域における包括的糖尿病ケアシステムの構築とその医学的・経済学的評価
に関する研究

課題番号 H21-糖尿病等-一般-001

研究代表者 山口大学医学部地域医療推進学講座 教授
福田 吉治

1. 本年度の研究成果

糖尿病に関して、予防から療法まで包括的な地域でのケアシステムの構築ならびにその効果を検証することを目的に以下の研究を行った。

1) 糖尿病の地域連携に関する現状把握：糖尿病に関わる地域連携パスの取組の現状を把握するとともに、地域における包括的な糖尿病地域連携システムの構築のための課題を明らかにすることを目的に、全国市町村（1798）において糖尿病に関する保健事業を担当している保健師を対象に、郵送法による無記名自記式質問紙調査を実施した（平成22年2月送付）。調査内容は、地域連携パスの取組状況と必要性、地域連携パスの参加機関、地域連携パスにおける保健所と医療機関への期待と現状、地域連携パスにおける健康手帳の活用状況等であった。回収数は816、有効回答数799（44.4%）であった。地域連携パスの取組を把握している市町村は82（10.3%）で、うち地域連携パスが機能しているのは23であった。地域連携パスの参加機関は、「かかりつけ医」52（62.2%）、「地域中核病院」41（50.0%）、「保健所」38（46.3%）の順で多く、連携の必要な機関としては、「かかりつけ医」651（99.5%）、「市町村保健センター」539（82.4%）、「地域中核病院」459（70.2%）が上位を占め、「眼科医」384（58.7%）、「企業」292（44.6%）、「保健所」268（41.0%）と続いた。地域連携パスにおいて保健所が実施していることは、「病診連携体制の構築」70（8.8%）、「専門医など医療機関の把握と紹介」57（7.1%）、「栄養指導の実施」48（6.0%）の順であり、保健所への期待では「病診連携体制の構築」575（72.0%）、「専門医など医療機関の把握と紹介」526（65.8%）、「全国の糖尿病対策に関する情報提供」468（58.6%）であった。地域連携パスの必要性は654（81.8%）が認識していた。健康手帳を地域連携パスのツールとして活用している市町村は3（3.7%）であった。地域連携パスの必要性は8割以上と高く認識しているが、実際の取組は1割程度と少なく、そのうち機能しているのは3割弱であり、認識と現状には乖離がある実態が明らかとなった。地域住民の健康管理のツールとして発行している健康手帳は地域連携パスのツールとしては有効に活用されておらず、地域の実情に応じたツールの再検討が必要である。今後、保健所が中心となり糖尿病の地域連携体制の構築のために関係機関や専門職種による役割分担を明確し、積極的な体制の基盤整備を図っていくことが望まれる。

2) モデル地域での連携促進：モデル地域に設定した周南市において地域連携の促進を行った。周南地区糖尿病診療検討会をベースに、行政、公的病院（周南市立新南陽市民病院）、診療所、医師会、健康福祉センター（保健所）等による協力体制を整え、健診からかかりつけ医療機関での療養、病診連携を推進する枠組みを構築した。行政担当部署ならびに医療機関と合同で研修会を行い、連携を強めるとともに、糖尿病療養に関わる専門職のスキルアップを図った。研究成果等普及啓発事業（財団法人国際協力医学研究振興財団）を活用し、関連団体、ボランティア（食生活改善推進員）、市民等が参加した「糖尿病を防ぐ市

民の集い in 周南 ～地域で取り組む予防と治療～」を開催した（平成 22 年 11 月 7 日）。地域連携については、糖尿病地域連携ファイルを用いて病診連携を進めた。データベースについては、連携ファイルをもとにした医療機関と特定健診・保健指導をもとにした行政での二つのデータベースの作成を進めた。これらの成果として、平成 20 年度から平成 21 年度の特定健診受診率は 7 ポイント向上した（山口県内でトップの伸び）。なお、当初モデル地区として予定していた 2 つの自治体については、医療機関等の調査研究への協力が十分に得られず、行政担当者等と調査協力について検討中である。別途、数か所の自治体と今後の調査研究への協力を前提に、現状についてのヒアリングや関係者との打合せを行った。

3) ツールの作成：山口県内の 14 の保険者（市町、他）から特定健診・保健指導の教材を収集し、資料集（電子ファイル含む）を作成した。資料集は県内の保険者ならびに健康福祉センター（保健所）に配布し、情報共有を行った。モデル地域である周南市においては、担当部署とともに特定健診受診・保健指導利用勧奨の資料、保健指導用のマテリアルを作成した。ポピュレーションアプローチのツールとしては、健診・検診の啓蒙と受診勧奨を行う「スタンプラリーカード」を作成した。今後、受診率に与える影響についてプレテストを実施予定である。

4) データベースの構築：特定健診・保健指導データから診療情報までを含むデータベースの設計や課題（個人情報の扱い等）について構築を開始した。今年度は、医療機関と行政の持つデータをそれぞれデータベースとすることとした。医療機関については、病診連携の中心である新南陽市民病院で糖尿病連携ファイルを配布した患者のデータベースの作成を開始した。行政の持つデータとして、特定健診・保健指導のデータを汎用ソフト（マイクロソフトアクセス）を用いたデータベースの作成を行った。データベースは、各自治体での作成を基本として、作成方法をマニュアル化して、各自治体での作成を支援した。

5) データ解析：作成した特定健診・保健指導のデータベースを用いて解析を開始した。

(1) モデル地区における利用と分析：モデル地域である周南市で構築したデータベースを用いて、健診と保健指導の受診勧奨を行うとともに、保健指導の効果について分析を行った。その結果、保健指導の利用者（ $n=108$ ）では、血糖検査以外の項目で統計学的に有意な変化が認められた。保健指導を利用していない者との比較で変化が有意であった項目は、体重（BMI）、腹囲、LDL コレステロール、収縮期血圧で、両群の差は、体重 -1.76kg 、腹囲 -1.95cm 、LDL コレステロール -7.32mg/dl 、収縮期血圧 -3.53mmHg であった。また、体重の変化率ごとに検査値の改善の程度を検討したところ、体重が 3%以上減少した者では全ての検査項目において改善が認められた。

(2) プールデータの分析：県内の保険者の特定健康診査・保健指導のデータの分析を開始した。20 年度の特定保健指導を利用した者を対象に、保健指導レベル、年齢階級等による効果の違いについて分析中である。また、保健指導による効果をより厳密に評価するため、保険者、性別、年齢などをマッチングさせたコントロール群を設定し、保健指導利用者との比較検討を実施予定である。これらの結果によって、特定健診・保健指導の実際の現場における効果が明らかになり、今後の見直しやより効果的な健診・保健指導の在り方が提言可能となる。

6) 糖尿病療養患者を対象にしたフォーカスグループインタビュー調査：糖尿病を持つ生

活者のセルフケアを支援するための糖尿病地域連携システムの構築に必要な要素を検討することを目的に、山口県 A 市内の 2 つの病院に通院する 20 歳以上の糖尿病患者を対象に、フォーカスグループインタビューを行った。インタビュー内容は、(1) 糖尿病に関する相談相手や仲間、(2) 治療・通院状況、(3) 地域支援とサービスの連携に関してであった。11 月末現在で、インタビューを終了した 6 名の結果として、糖尿病をもつ生活者を支えるのは、長い経過を経て築かれた「自分の体は自分で守るという意志」、家族特に配偶者、友人、主治医の存在、サポートであることがわかった。糖尿病をもつ生活者への理解、1 人暮らしの生活者のサポート、若い世代への予防的アプローチが糖尿病地域連携システムにおいて課題であることが示唆された。

2. 前年までの研究成果

現状把握については、糖尿病の地域連携の現状に関して、山口県内の郡市医師会を対象にした調査を行い、4 医師会 (22.2%) ですでに地域連携が運営され、11 医師会 (61.1%) で導入が検討されていることがわかった。さらに、全国の市町村を対象にした糖尿病地域連携に関する調査、調査地のひとつである周南市の全診療所を対象にした糖尿病地域連携・診療に関する調査を行った。対象地域の設定については、周南市および阿武町を対象地域として、関係者間と連携を開始した。人口規模の大きな自治体として選択した周南市では、地域中核病院 (周南市立新南陽市民病院)、周南市、医師会等のステークホルダーとの関係調整を行い、調査研究の準備を行った。他の自治体についても、自治体の担当課との連携を図り、今後の進め方について協議を行った。ツールの作成では、特定保健指導の標準的な教材集と糖尿病地域連携のファイルを作成し、複数の自治体や医療機関でプレテスト開始した。周南市では作成を進めていた糖尿病連携ファイルの暫定版を完成させ、仮の運用を開始し、診療所を対象にした調査において、その活用状況や利便性等について調査を行った。特定健診・保健指導データから診療情報までを含むデータベースの設計や課題 (個人情報扱い等) について検討を行い、特定保健指導に関連して、費用対効果を含む標準的な評価シートを作成し、いくつかの保険者で実際の評価を行った。

3. 研究成果の意義及び今後の発展

糖尿病の増加と関連する医療費の増加は、わが国の厚生労働行政の最重要な課題である。本研究の最終のゴールは、糖尿病予防、糖尿病進展予防により糖尿病の罹患・有病を低下させること、糖尿病に関する医療費を抑制し、より効率的な糖尿病予防ケアのあり方を提言することにある。すなわち、本研究は、質の高い地域糖尿病ケアの普及により糖尿病と関連する医療費の上昇抑制・減少に寄与することができる。地域資源の有効活用と連携は地域社会において重要な課題である。本研究は、保健医療に関連する多様な資源を糖尿病減少に向けて有機的に連携させ活用する。研究の研究代表者ならびに研究分担者はすべて山口大学の研究者とした。必要に応じて他の研究機関 (他県を含む) の研究者の協力・支援は受けながら地域密着の研究を進めることで、地方大学・研究機関の厚生労働行政に関する研究・政策提言機能を強化する。

また、糖尿病ケアに関わる地域連携を包括的かつ組織的に展開する上で、そのシステム構築が不可避となるが、有機的な組織づくりはその成否を左右する。本研究では、組織づ

くりのカギを握る市町村保健師に対して地域連携に関する全国調査を実施した。本研究成果は、市町村保健師の認識等から、地域連携の実態を初めて明らかにしたことに意義がある。そこから見出された問題点を解明することで、実効性のある地域連携のシステム構築が可能になる。さらに、地域で生活する糖尿病患者から、連携に関わる情報を得ることで、糖尿病ケアシステムの組織の運用に効果的な要素を組み入れることが可能になる。全国調査とインタビュー調査からの知見は、糖尿病ケアシステムの組織化・包括化に、ニーズ的側面とダイヤモンド的側面から便宜を与えるものであり、両側面からの要素抽出・評価が重要となる。今後は、ニーズ的な評価観点からの要素の抽出とその内容について、ダイヤモンド的要素を摺り合わせて要素の特定化を図りたい。

4. 倫理面の配慮

疫学研究および臨床研究に関する倫理指針に該当するものについては、山口大学での研究倫理審査を受けた。また、自治体からデータ提供にあたっては、個人情報に関する条例・ガイドラインを準拠し、個人情報を消去したデータとして提供された。データベースの構築と解析にあたっては、専用のPCを使用した。

5. 発表論文

- 1) 福田吉治. 特定健診・保健指導の評価 (1) 評価の枠組みを整理する. 公衆衛生情報 2010 ; 40 (6) : 20-23.
- 2) 福田吉治、守田孝恵、山崎秀夫、壇原三七子、伊藤悦子. 山口県周南市における糖尿病地域連携の現状：診療所調査から. 日本公衆衛生雑誌 2010 ; 57 (10) : 248.
- 3) 壇原三七子、守田孝恵、山崎秀夫、福田吉治、伊藤悦子、兼平朋美. 糖尿病に関する地域連携の現状と課題. 日本公衆衛生雑誌 2010 ; 57 (10) : 516.
- 4) 壇原三七子、守田孝恵、山崎秀夫、兼平朋美. 糖尿病の地域連携における健康手帳の活用の現状と課題. 第41回日本看護学会抄録集：地域看護 2010 ; 109.
- 5) 福田吉治. 特定健診・保健指導の評価 (2) 見える化のためのアウトカム評価. 公衆衛生情報 (印刷中).
- 6) 福田吉治. 特定健診・保健指導の評価 (3) カイゼンのためのプロセス評価. 公衆衛生情報 (印刷中).

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所属施設及び現在の専門 (研究実施場所)	⑤所属施設における職名
福田 吉治	研究総括	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・地域医療推進学 (医学部)	教授
守田 孝恵	組織作り、ポピュレーションアプローチ	東京都立大学大学院・平成15年修了・博士・都市科学	山口大学・地域看護学 (大学院医学系研究科)	教授

山崎 秀夫	データベース構築、データ解析	筑波大学大学院・昭和 55 年 修了・博士（医学）・健康教育学	山口大学・地域看護学 （大学院医学系研究科）	教授
檀原三七子	組織作り、ポピュレーションアプローチ	山口大学大学院・平成 22 年 修了・博士・保健学	山口大学・地域看護学 （大学院医学系研究科）	講師
原田 唯成	地域連携パスの構築	山口大学・平成 9 年卒業・ 医学士	山口大学・地域医療推進学／総合診療（医学部）	助教
伊藤 悦子	組織作り、ポピュレーションアプローチ、ツール作成	山口大学大学院・平成 21 年 度・修士・保健学	山口県山口健康福祉センター防府支所・地域保健（山口県山口健康福祉センター防府支所）	主幹兼地域保健課長

MEMO

A series of horizontal dotted lines for writing.

研究課題名 糖尿病患者における心血管イベント発症に関する後ろ向きコホートに関する研究

課題番号 H21-糖尿病等-一般-004

研究代表者 名古屋大学医学部附属病院老年内科 講師
林 登志雄

1. 本年度の研究成果

生活習慣の変化や高齢化は糖尿病患者を増やす。網膜症、腎症等の合併は患者の QOL を低下させ、男女双方の虚血性心疾患(IHD)や脳血管障害(CVA)の危険を増している。これらの予防、有効な治療に必要となる高齢化社会に適合した糖尿病のデータを集積し、我々の従来のコホート研究を後ろ向き研究も含め、初診時からデータベース化し本邦最大規模の糖尿病観察研究とする事を目的としてすすめた。併せて、国際医療センター糖尿病情報センターに成績を登録している(平成 22 年 12 月現在)。当該研究では初診時(糖尿病発症時)からの成績、治療経過(糖尿病、高血圧症、脂質異常症)を検討し、16 年度登録時からの心血管障害(IHD,CVA)、3 大合併症を明らかにし、データベース化すると共に、糖尿病及び各生活習慣因子(脂質、血圧、肥満、喫煙)の影響を下記のように分析し、医療経済評価(国際医療福祉大医療経営学指導)も行った。本年度の研究にて 22 年 9 月末までの 5 年半の観察(追跡率 82%)が可能となり、IHD0.98%/年、CVA0.79%/年を認めた。初診時からの成績を回収、登録時糖尿病罹患期間 9.6 年(通算 15.1 年)等の成績を得た。

16 年度登録時からの観察にて心血管病発症率は通算、約 9%、3 大合併症は 17%に及び 1) 心疾患、脳血管障害別、2) LDL, HDL 濃度、3)糖尿病歴、4) 糖尿病治療形態別(薬剤、インスリン等)、5)高脂血症薬別、6)降圧薬別等で男女、年代別に評価している(発表会報告予定)。薬剤効果については東大薬剤疫学教室の指導を受け、sub-cohort 研究の手法をとり詳細調査を加えている。特色として糖尿病科に加え、老年科、循環器科等の医師が臨床薬理学、医療経済学、薬剤疫学者とチームを作り高齢化及びイベント 2 次予防も見据えた本邦の糖尿病治療の実態に合わせて行った研究で有る事もあげられる。論文数報投稿中である。

2. 前年度までの研究成果

我々は 16-18 年度厚労省総合研究事業「各種高脂血症薬の糖尿病合併心血管病の発症進展予防効果」(井口前名大病院長班長)を施行した。内分泌、循環器、老年科、臨床薬理学、薬剤疫学、医療経済学の専門家が参加、16 年度に全国 12 機関、40 関連病院より自立 2 型糖尿病患者 4014 名(平均 67.4 歳、38-84 歳)を登録した。19 年春 2 年経過時まで IHD,CVA の発症、入院、インターベンション及び全死亡、更に後期高齢者(糖尿病患者 968 名)には自立度(高齢者総合機能評価)と QOL も評価した。21 年度より当該研究が採択され、前年度までに、この 2 年次経過までの成績(追跡率 94%)を解析し、IHD,CVD 発症率は年 2.2%で新規薬剤投与者もいた。成果を英文誌 3 報に掲載・投稿した(①非高齢者 IHD に LDL-C,HDL-C、厳格血糖制御が影響(Circ J08)、②後期高齢者(1013 名)CVA に HDL-C がリスク(Diabetes Care09)、③脂質制御で 10 年後 IHD40%減少(糖尿病学会優秀演題)等)。21 年度研究にて本研究の発症時からの成績と 19,20 年度の後ろ向き発症記録を明らかにし 21 年 3 月末までの 4 年間の観察(追跡率 83%)として IHD,CVA 発症率年 1.79%/年を認めた。合わせて初診時からの成績

の回収に努めた。

3. 研究成果の意義及び今後の発展

これまでのコホート研究に発症時期からの成績、平成 20 年度までの後ろ向き発症記録、更に 22 年度までの記録を加える事により前向き観察期間 5 年半を含む平均罹病期間 15 年以上の本邦最大規模(4000 名)の糖尿病観察研究としてデータベース化でき糖尿病臨床に役立てられる。IHD,CVD の発症進展に対して罹患病期,生活習慣因子(脂質,血圧,肥満,喫煙等)の関与を年代別,性別に分析できる。これまでの観察で示唆された危険因子寄与度の年代差(後期高齢者の知見は初めて)、性差の知見をさらに診療治療レベルに発展させられる。IHD,CVD 罹患後に老人保健施設や回復期リハビリ病棟等に移動する例も調査できるため2次3次予防策も含めた重要な知見が期待される。即ち、多数例、壮年期から後期高齢者(高い平均年齢)、高い追跡率での検討により、最終的に心血管病 10%, 3 大合併症 19%(追加調査後の推定)と海外成績(UKPDS 等)に匹敵する発症数が予想され、LDL, HDL 濃度, 男女, 年代, 糖尿病重症度(HbA1C),糖尿病歴, 高脂血症薬別, 降圧薬別, 糖尿病治療形態別(薬剤, インスリン)等で心血管病リスクを各々分析し心血管病の予防、治療上、国際的にも有意義な成績が期待される。医療経済や認知症の評価も加え、指摘治療法、各生活習慣因子制御目標を提案したい。女性糖尿病患者の心血管病リスクの高さも踏まえ性差, 認知症, 医療費調査を加えた健康長寿の観点からも検討する。本研究は糖尿病性心血管病研究に貢献し各生活習慣因子の指導指標を提案できると期待する。

4. 倫理面への配慮

前回研究開始時に、各班員所属施設の倫理委員会にて承認を受けているが倫理面においては細心の注意をはかった。被験者には研究開始に先立ち、研究目的、研究内容、研究参加により得られる利益及び不利益について十分説明し、被験者が希望するときはいつでも辞退できることを伝えた上で、インフォームド・コンセントを得てある。当該研究は観察研究であり参加する事は治療そのものに影響を与える可能性はきわめて少なく、検査項目も保険診療にて行う通常のものである。これをふまえ、更に各施設による従前の診療検査方針との差等も考慮し、説明同意をえた。登録時に認知機能障害を認める方は対象外とし、登録後 4 年以上経過し、高齢者に対しては再度検査し認知症を認めた場合、家族等キーパーソンに説明同意を得る事とした。統計にあたっては非連結匿名化を行う。安全管理モニターを薬理学、薬剤部等の教授 2 名(名大, 浜医大)に委嘱し毎年評価を行って頂いた。

5. 発表論文

“発表論文多数のため 2009 年、2010 年分の主たる論文のみ掲載

- 1) Hayashi T, Nomura H, Ina K. et al. Place of death for the elderly in need of end-of-life home care: A study in Japan. *Archive Ger. Gel.* 2010 (in press)
- 2) Napoli C, Hayashi T, Casamassimi A, Casini C, Al-Omran M, Ignarro LJ. Endothelial Progenitor Cells As Therapeutic Agents In The Microcirculation. *Atherosclerosis* 2010 (in press)
- 3) Hirai H, Hayashi T, Ina K. et al. The role of insulin growth factor on atherosclerosis and endothelial function: The effect on hyperlipidemia and aging. *Life Sciences* 2010 (in press)
- 4) Hayashi T, Iguchi A. Possibility of the regression of atherosclerosis through the prevention of

senescence by regulation of nitric oxide and free radical scavengers. *Geriatr Gerontol Int.* 2010 (in press)

5) Ina K, Hayashi T, Nomura H, Iguchi A et al. Depression, quality of life and will to live of community-dwelling postmenopausal women in Korea, China and Japan. *Archive Ger. Gel.* 2010 (in press)

6) Hattori Y, Jojima, T, Hattori S, Kasai K, Hayashi T. A GLP-1 analogue liraglutide upregulates nitric oxide production and exerts anti-inflammatory action in endothelial cells. *Diabetologia* 2010 (in press)

7) Ochiai M, Hayashi T, Morita M, Ina K, Maeda M, Watanabe F, Morishita K. Short-term effects of L-citrulline supplementation on arterial stiffness in middle-aged men. *Int J Cardiology* 2010 (in press)

8) de Nigris F, Crudele V, Hayashii T, Ignarro L.J.,k,1,CNapolia C. et al. CXCR4/YY1 inhibition impairs VEGF network and angiogenesis during malignancy *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010;107:14484-9.

9) Kishimoto N, Hayashi T, Sakuma I et al. A hydroxymethylglutaryl coenzyme a reductase inhibitor improves endothelial function within 7 days in patients with chronic hemodialysis. *Int J Cardiol.* 2010 (in press)

10) Hayashi T, Itoh H, Watanabe H, Hattori Y, Ohru T, Yokote K, Nomura H, Umegaki H, Iguchi A and on behalf of Japan CDM group. HDL relates the risk of stroke in very elderly diabetic individuals: The change in the risk factors for atherosclerotic diseases at various ages. *Diabetes Care* 2009; 32: 1221-3

11) Funami J, Hayashi T, Nomura H, Ding QF, Ishitsuka-Watanabe A, Matsui-Hirai H, Ina K, Zhang J, Iguchi A. Clinical factors such as B-type natriuretic peptide link to factor VII, endothelial NO synthase and estrogen receptor alpha polymorphism in elderly women. *Life Sci.* 2009 ;85:316-21.

12) Zhang X-H, Hayashi T, Hattori Y et al. Beneficial effect of the oligomerized polyphenol oligonol on high glucose- induced changes in eNOS phosphorylation and dephosphorylation in endothelial cells. *Br J Pharmacology* 2010 (in press)

13) Takahashi M, Araki A, Watanabe S, Chiba Y, Mori S, Ito H, Shibata H et al. Community participation is associated with life satisfaction in elderly people with diabetes mellitus. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi.* 2010;47:140-6.

14) Ogiwara Y, Mori S, Chiba Y, Araki A, Yokote K, Maruyama N, Ito H et al. Hypoglycemia due to ectopic secretion of insulin-like growth factor-I in a patient with an isolated sarcoidosis of the spleen. *Endocr J.* 2010;57:325-30.

15) Mori S, Fuku N, Chiba Y, Tokimura F, Hosoi T, Kimbara Y, Tamura Y, Araki A, Tanaka M, Ito H. Cooperative effect of serum 25-hydroxyvitamin D concentration and a polymorphism of transforming growth factor-beta1 gene on the prevalence of vertebral fractures in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Metab.* 2010;28:446-50.

16) Uchida S, Takeuchi K, Ishizaki T, Yamada S, Ohashi K, Watanabe H et al. Benzbromarone Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Different Cytochrome P450 2C9 Genotypes. *Drug*

Metab Pharmacokinet. (in press)

- 17) Shinohara Y, Hamada C, Watanabe H. et al; CSPS 2 group. Cilostazol for prevention of secondary stroke (CSPS 2): an aspirin-controlled, double-blind, randomised non-inferiority trial. *Lancet Neurol.* 2010;9:959-68.
- 18) Misaka S, Uchida S, Ohashi K, Watanabe H et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of low doses of midazolam administered intravenously and orally to healthy volunteers. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2010;37:290-5
- 19) Aoki C, Nakano A, Kasai K, Takekawa H, Hirata K, Hattori Y et al. Fluvastatin upregulates endothelial nitric oxide synthase activity via enhancement of its phosphorylation and expression and via an increase in tetrahydrobiopterin in vascular endothelial cells. *Int J Cardiol.* 2010 (in press).
- 20) Tomizawa A, Hattori Y, Inoue T, Hattori S, Kasai K. Fenofibrate suppresses microvascular inflammation and apoptosis through adenosine monophosphate-activated protein kinase activation. *Metabolism.* 2010 (in press)
- 21) Suzuki K, Hattori Y, Aoki C, Nakano A, Tomizawa A, Kase H, Kasai K. An ACTH-secreting pituitary adenoma within the sphenoid sinus. *Intern Med.* 2010;49:763-6.
- 22) Aoki C, Hattori Y, Tomizawa A, Jojima T, Kasai K. Anti-inflammatory role of cilostazol in vascular smooth muscle cells in vitro and in vivo. *J Atheroscler Thromb.* 2010;17:503-9.
- 23) Une K, Takei YA, Tomita N, Asamura T, Ohruji T, Furukawa K, Arai H. Adiponectin in plasma and cerebrospinal fluid in MCI and Alzheimer's disease. *Eur J Neurol.* 2010 (in press)
- 24) Ohnishi S, Fujimoto M, Oide T, Nakatani Y, Tsurutani Y, Koshizaka M, Mezawa M, Ishikawa T, Takemoto M, Yokote K. Primary lung cancer associated with Werner syndrome. *Geriatr Gerontol Int.* 2010;10:319-23
- 25) Kimura K, Shimano H, Yokote K, Urashima M, Teramoto T. Effects of pitavastatin (LIVALO tablet) on the estimated glomerular filtration rate (eGFR) in hypercholesterolemic patients with chronic kidney disease. Sub-analysis of the LIVALO Effectiveness and Safety (LIVES) Study. *J Atheroscler Thromb.* 2010;17:601-9.
- 26) Suzuki S, Tanaka T, Sato E, Nagao T, Yokote K, Tatsuno I, Prives C et al. Phosphate-activated glutaminase (GLS2), a p53-inducible regulator of glutamine metabolism and reactive oxygen species. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107:7461-6.
- 27) Teramoto T, Shimano H, Yokote K, Urashima M. New evidence on pitavastatin: efficacy and safety in clinical studies. *Expert Opin Pharmacother.* 2010;11:817-28. Review.
- 28) Shimoyama T, Hiraoka S, Koseki H, Yokote K et al. CCN3 inhibits neointimal hyperplasia through modulation of smooth muscle cell growth and migration. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30:675-82
- 29) Ooba N, Kubota K. Selected control events and reporting odds ratio in signal detection methodology. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010;19:1159-65.
- 30) Noto H, Noda M et al. Substantially increased risk of cancer in patients with diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of epidemiologic evidence in Japan. *J Diabetes Complications.* 24:345-353,201

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	⑤所属研究機関に
林 登志雄	研究総括・後ろ向きコホ ート調査・統計解析	名古屋大学大学院医学研究科,平成2年卒・医学博士・老年科学	名古屋大学医学部附 属病院・老年内科	講師
荒木 厚	後ろ向きコホート調査・ 後期高齢者糖尿病解析	京都大学医学部医学科,昭和58年 卒・医学博士・老年科学	東京都健康長寿医療 センター・内分泌科学	部長
渡邊 裕司	後ろ向きコホート調査・ 薬物療法、相互作用検討	北海道大学医学部医学科,昭和58 年卒・医学博士・臨床薬理学	浜松医科大学・ 臨床薬理学	教授
服部 良之	後ろ向きコホート調査・ 糖尿病合併症統計・解析	筑波大学医学部医学科,昭和57年 卒・医学博士・内分泌代謝学	独協医科大学医学 部・内分泌・代謝学	教授
大類 孝	後ろ向きコホート調査・ 後期高齢者ADL解析	東北大学医学部医学科,昭和59年 卒・医学博士・老年科学	東北大学大学院医学 系研究科・老年科学	准教授
横手幸太郎	後ろ向きコホート調査・ 後期高齢者認知症調査	千葉大学医学部医学科,昭和63年 卒・医学博士・代謝学	千葉大学大学院医学 研究院・分子内科	教授
吉栖 正生	後ろ向きコホート調査・ 心血管病合併調査解析	東京大学医学部医学科,昭和56年 卒・医学博士・循環器学	広島大学大学院医歯 薬研究科・循環病態学	教授
曾根 博仁	後ろ向きコホート調査・ 心血管病合併調査解析	筑波大学医学部医学科,昭和63年 卒・医学博士・内分泌代謝学	筑波大学大学院 人間総合科学研究科	教授
川嶋成乃亮	後ろ向きコホート調査	神戸大学医学部医学科,昭和52年 卒・循環器学	中津掖済会病院・総合 診療科	病院長
久保田 潔	統計解析指導、データベ ース作成	北海道大学医学部医学科昭和54 年卒,医学博士・薬剤疫学	東京大学大学院医学 研究科・薬剤疫学	教授

MEMO

A series of horizontal dotted lines for writing.

研究課題名 糖尿病患者における心血管イベント発症に関する後ろ向きコホートに関する研究

課題番号 H21-糖尿病等一般-007

研究代表者 京都大学大学院医学研究科心臓血管外科 教授
坂田 隆造

1. 本年度の研究成果

(対象と方法)

全国13施設で2007年および2008年に行った単独冠動脈バイパス術(CABG)1522例について、術前、術中、術後の血糖コントロールが術後感染、心血管イベント、死亡に及ぼす影響を検討した。データの収集は平成22年4月より開始し、日本心臓血管外科データベース機構(JACVSD)に予め登録されているデータに、術前、術中、術後の血糖値ならびに術後イベントの詳細を加える形で行なった。データの入力にはUSBシャトルを用い、各施設の実務担当者が各々の施設からJACVSDに提出したデータに、所定の形式で追加データを付け加えて、インターネットを経由してデータセンターである京都大学EBM研究センターに送信した。データの報告は7月15日をもって終了し、約3週間かけてのデータクリーニングの後にデータ固定を行った。統計解析は京都大学医療統計学教室で実施した。

(結果)

本研究では、複合エンドポイントに関しては、糖尿病の有無による差はなかったが、糖尿病患者に対する術中、術後の血糖コントロールは欧米の報告に比べ、不十分であることが示された(術中平均173mg/dl、術後平均182mg/dl)。また、術前HbA1cが高いにもかかわらず糖尿病と診断されていない症例が認められたため、2群の定義を改めて糖尿病と診断されたもの+HbA1c \geq 6.1%(DM群;n=592)とそれ以外(non-DM群;n=391)の群による解析を行ったところ、DM群の術後感染は9.2%とnon-DM群の6.1%に比べて有意に高かった(p=0.036)。同時に、深部胸骨・前縦隔感染(DSWI)は、DM群で2.0%、non-DM群で1.1%(p=0.163)という頻度であったが、DM群の2%という数字は、術後血糖値を厳格にコントロールしているポータランドグループの報告(0.3%)の約7倍に相当した。一方、死亡率に関しては、DM群の総死亡(2.1%)は、欧米の報告とほぼ同等であったが、死亡原因は感染に関連したものが多く、術後感染症管理の重要性が示唆された。

さらに、off-pump群(n=983)とon-pump群(n=438)の各々についてサブグループ解析を行った。off-pump群ではDM群で術前腎機能障害を有する割合が多く(DM:13.9% vs non-DM:6.9%, p=0.001)、また頸動脈病変を含めた末梢血管疾患を有する割合が多かった(DM:24.7% vs non-DM:18.7%, p=0.027)。術前、術中、術後を含め、DM群の血糖値はnon-DM群のそれに比べ有意に高かった。術後感染発生率ではDM群(8.3%)、non-DM群(6.1%)に差を認めなかった(p=0.210)、総死亡(DM:1.5% vs non-DM:0.3%, p=0.053)、術後腎合併症(DM:1.7% vs non-DM:0.3%, p=0.037)はDM群の方が高かった。一方、on-pump群における解析では、術後感染については、DM群11.3%、non-DM群6.1%とoff-pump群に比べて明らかに高く、DM群の方でより高い傾向がみられた(P=0.063)。また総死亡もDM群で3.5%、non-DM群で2.8%といずれもoff-pump群に比べて高かったが、DMとnon-DMの比較では有意差を認めなかった。

2. 前年度までの研究成果

前年度は研究プロトコルならびにデータシートを完成し、各施設において予め登録されている JACVSD データを USB メモリに一旦取り込んだ上で、本研究に特有の追加データを入力し、統合されたデータセットを同じ USB からインターネットを介して京都大学 EBM 研究センターに送信するデータ入力システムを開発した。既存の JACVSD データを有効活用することと新たなデータ登録システムの使用により、4 か月という短期間のうちに 1522 例という膨大な患者データを収集することが可能となった。

3. 研究成果の意義及び今後の発展

本邦における多施設研究の結果、糖尿病合併 CABG 患者では術後感染症を有意に起こしやすいことが確認された。各施設間で統一された血糖管理マニュアルがなく、術中・術後の実際の血糖コントロール状況には、未だ改善の余地があり、今後 DSWI の発生率はさらに低下せられる可能性がある。また、on-pump 群では DM の場合に術後感染が non-DM に比べて有意に増加するが、off-pump 群では DM と non-DM で術後感染の発生率に差がなかった。つまり off-pump 手術は DM 患者で予想される術後感染の増加を抑制する可能性があるものと思われる。これはこれまでの研究では指摘されていなかった全く新しい知見である。

本邦の CABG は約 70%が off-pump で行われているとう状況にあり、これにより糖尿病であっても術後感染の発症が抑制できている可能性があるものの、DSWI の発生率はさらに低下させることが出来るはずである。これには周術期のより厳格な血糖管理が欠かせないが、人工心肺使用が術後血糖値に与える影響が無視できない以上、on-pump が主流である欧米施設の血糖管理指針をそのまま当てはめることはできない。したがって、本邦独自の新たな血糖管理プロトコルを作成して前向き臨床試験を実施すること、すなわち、CABG 施行時の術前、術中、術後コントロールに関するガイドラインの作成が今後の大きな課題であると考えられた。

4. 倫理面への配慮

本研究はヒトを対象とした疫学研究であり、ヘルシンキ宣言に基づく倫理原則並びに本邦における疫学研究に関する倫理指針（平成 20 年 12 月 1 日一部改正）を遵守して実施された。本研究は京都大学医の倫理委員会に疫学研究として平成 21 年 8 月 6 日付で申請され、同年 10 月 30 日に承認された。この結果をもとにすべての研究参加施設における倫理委員会の承認を得た。

5. 発表論文（発表論文多数のため 2010 年分のみ掲載）

- (1) Marui A, Nishina T, Saji Y, Yamazaki K, Shimamoto T, Ikeda T, Sakata R. Significance of left ventricular diastolic function on outcomes after surgical ventricular restoration. Ann Thorac Surg. 89:1524-31, 2010
- (2) Yanagi S, Matsumura K, Marui A, Morishima M, Hyon SH, Ikeda T, Sakata R. Oral pretreatment with a green tea polyphenol for cardioprotection against ischemia-reperfusion injury in an isolated rat heart model. J Thorac Cardiovasc Surg. 2010; [Epub ahead of print]

- (3) Tsubota H, Marui A, Esaki J, Bir SC, Ikeda T, Sakata R. Remote postconditioning may attenuate ischaemia-reperfusion injury in the murine hindlimb through adenosine receptor activation. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2010
- (4) 種本和雄. 最近のエビデンスに基づいた冠動脈疾患の治療戦略 冠疾患. 16;231-32, 2010
- (5) Yasuno S, Ueshima K, Oba K, Fujimoto A, Hirata M, Ogihara T, Saruta T, Nakao K. Is pulse pressure a predictor of new-onset diabetes in high-risk hypertensive patients? A subanalysis of the candesartan antihypertensive survival evaluation in Japan (CASE-J) trial. *Diabetes Care*. 33:1122-27, 2010
- (6) Nakao K, Hirata M, Oba K, Yasuno S, Ueshima K, Fujimoto A, Ogihara T, Saruta T. Role of diabetes and obesity in outcomes of the candesartan antihypertensive survival evaluation in Japan (CASE-J) trial. *Hypertens Res*. 33:600-606, 2010
- (7) Manabe S, Fukui T, Shimokawa T, Tabata M, Katayama Y, Morita S, Takanashi S. Increased Graft Occlusion or String Sign in Composite Arterial Grafting for Mildly Stenosed Target Vessels. *Ann Thorac Surg* 89:683-688, 2010
- (8) Fukui T, Tabata M, Manabe S, Shimokawa T, Takanashi S. Graft Selection and One-Year Patency Rates in Patients Undergoing Coronary. *Ann Thorac Surg*. 89:1901-5, 2010
- (9) Fukui T, Tabata M, Manabe S, Shimokawa T, Morita S, Takanashi S. Angiographic outcomes of right internal thoracic artery grafts in situ or as free grafts in coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 139:868-73, 2010
- (10) Fukui T, Takanashi S. Gender Differences in Clinical and Angiographic Outcomes After Coronary Artery Bypass Surgery. *Circulation Journal*. 74:2103-2108, 2010
- (11) Nishi H, Mitsuno M, Yamamura M, Tanaka H, Ryomoto M, Fukui S, Yoshioka Y, Takanashi S, Mitamoto Y. Safe Approach for Redo Coronary Artery Bypass Grafting - Preventing Injury to the Patent Graft to the Left Anterior Descending Artery. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 16:253-8, 2010
- (12) Fukui T, Tabata M, Manabe S, Shimokawa T, Shimizu J, Morita S, Takanashi S. Off-pump bilateral internal thoracic artery grafting in patients with left main disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 140:1040-5, 2010
- (13) 高梨秀一郎、福井寿啓. びまん性冠動脈硬化病変の外科治療. *心臓* 42(4), 2010
- (14) 福井寿啓、高梨秀一郎 (監修). びまん性冠動脈病変の臨床 基本的病態理解から治療の選択・実際. びまん性冠動脈病変の臨床 基本的病態理解から治療の選択・実際 (メジカルビュー社) 2010
- (15) 福井寿啓、高梨秀一郎. 左全下行枝への広範囲血行再建術 冠疾患 2010;16;180-184
- (16) 熊谷和也、金 一、向井田 昌之、小山 耕太郎、高橋 信、佐藤 陽子、岡林 均. 胸痛および失神を呈した若年者の大動脈炎症候群に対する OPCAB. *胸部外科* 63; 466-469, 2010
- (17) Eda T, Miyahara K, Oshima H, Usui A, Matsuura A, Ueda Y. En-Bloc Free Gastroepiploic Artery Graft provides a good Long-Term Patency Rate. *Asian*

- (18) 上田裕一. 今日の診断指針 第6版, 循環器疾患, 2010
- (19) Yaku H, Doi K. Stroke in off-pump coronary artery bypass grafting. Ann Thorac Cardivasc Surg 16:225-227, 2010
- (20) Doi K, Yaku H. Importance of cerebral artery risk evaluation before off-pump coronary artery bypass grafting to avoid perioperative stroke. Eur J Cardiothorac Surg 38:568-572, 2010
- (21) 土井 潔、夜久 均. 糖尿病患者における冠動脈バイパス術の問題点. 児玉和久 監修. 心臓CTを活かす新しい冠動脈疾患診断戦略—こういう症例に活用する—. 第1版 東京: メディカルビュー社, 71-76, 2010
- (22) 土井 潔、夜久 均. 5章 術後合併症と対策 2 心臓・血管系合併症. 岩井直躬、大辻英吾 編集. 外科周術期マニュアル. 第1版 京都: 金芳堂, 62-67, 2010
- (23) 土井 潔、夜久 均、神田圭一、山岸正明. 6章 術式別にみた術後合併症と対策 2 心臓・大血管手術. 岩井直躬、大辻英吾 編集. 外科周術期マニュアル. 第1版 京都: 金芳堂, 115-125, 2010
- (24) 土井 潔、夜久 均. 80歳以上の高齢者における冠動脈バイパス術. 冠疾患誌 16:249-254, 2010.
- (25) Sugisawa T, Kishimoto I, Kokubo Y, Makino H, Miyamoto Y, Yoshimasa Y. Association of plasma B-type natriuretic peptide levels with obesity in a general urban Japanese population: the Suita Study. Endocr J. 57(8):727-33. 2010
- (26) Sugisawa T, Kishimoto I, Kokubo Y, Nagumo A, Makino H, Miyamoto Y, Yoshimasa Y. Visceral fat is negatively associated with B-type natriuretic peptide levels in patients with advanced type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract. 89(2): 174-80. 2010
- (27) Kokubo Y, Okamura T, Watanabe M, Higashiyama A, Ono Y, Miyamoto Y, Furukawa Y, Kamide K, Kawanishi K, Okayama A, Yoshimasa Y. The combined impact of blood pressure category and glucose abnormality on the incidence of cardiovascular diseases in a Japanese urban cohort: the Suita Study. Hypertension Research 2010. (epub)
- (28) Takeda K, Hida T, Sato T, Ando M, Seto T, Satouchi M, Ichinose Y, Katakami N, Yamamoto N, Kudoh S, Sasaki J, Matsui K, Takayama K, Kashii T, Iwamoto Y, Sawa T, Okamoto I, Kurata T, Nakagawa K, Fukuoka M. Randomized phase III trial of platinum-doublet chemotherapy followed by gefitinib compared with continued platinum-doublet chemotherapy in Japanese patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a West Japan Thoracic Oncology Group Trial. J Clin Oncol. 28:753-760, 2010
- (29) Noma H, Matsui S, Omori T, Sato T; Bayesian ranking and selection methods using hierarchical mixture models in microarray studies. Biostatistics. 11; 281-89, 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
坂田隆造	研究の統括 研究代表者	京都大学医学部 1975年 卒・医学博士・心臓血管外 科学	京都大学医学部附属病院 心臓血管外科	教授
高梨秀一郎	研究分担者	愛媛大学医学部 1984年 卒・心臓血管外科学	榊原記念病院 成人心臓外科	主任部長
坂東 興	プロトコル作 成 研究分担者	岡山大学医学部 1983年 卒・医学博士・心臓外科学	国際医療福祉大学 塩谷病院循環器外科	教授
岡林均	研究分担者	京都大学医学部 1976年 卒・医学博士・心臓血管外 科学	岩手医科大学 附属循環器医療センター	センター長 教授
小西宏明	プロトコル作 成 研究分担者	京都大学医学部 1987年 卒・医学博士・心臓血管外 科学	自治医科大学 中央手術部	教授
上田 裕一	試験運営委員 長 研究分担者	神戸大学医学部 1976年 卒・医学博士・心臓外科学	名古屋大学医学部附属病院 心臓外科	教授
夜久 均	研究分担者	京都府立医科大学 1982年 卒・医学博士・心臓血管外 科学	京都府立医科大学大学院医学 研究科心臓血管・呼吸器外科	教授
南方謙二	プロトコル作 成 研究分担者	京都大学医学部 1994年 卒・医学博士・心臓血管外 科学	京都大学医学部附属病院 心臓血管外科	助教
岡村吉隆	研究分担者	和歌山県立医科大学 1978 年卒・学位：東京女子医科 大学	和歌山県立医科大学 第一外科	教授
大北 裕	研究分担者	神戸大学医学部神戸大学医 学部 1978年卒・医学博士・ 心臓外科学	神戸大学医学部附属病院 心臓外科	教授

種本和雄	研究分担者	岡山大学医学部 1982 年卒・医学博士・心臓血管外科	川崎医科大学 胸部心臓血管外科	教授
有永康一	研究分担者	久留米大学医学部卒 医学博士	久留米大学外科	助教
久 容 輔	研究分担者	鹿児島大学医学部 1995 年卒・医学博士・心臓血管外科	鹿児島大学医学部附属病院 心臓血管外科	助教
宮本恵宏	プロトコル作成 研究分担者	京都大学大学院医学研究科・1997 年卒・医学博士・内科学	国立循環器病研究センター 予防健診部・研究開発基盤センター - 予防医学・疫学情報部	部長
佐藤俊哉	医療統計 プロトコル作成 研究分担者	東京大学大学院医学系研究科・1977 年卒 保健学博士・医療統計学	京都大学大学院医学研究科 医療統計学	教授
上嶋健治	プロトコル作成 研究分担者	和歌山県立医科大学・1980 年卒・医学博士・臨床疫学	京都大学大学院医学研究科 EBM 研究センター	特定教授
宮田茂樹	研究分担者	奈良県立医科大学医学部・1985 年卒・医学博士・小児科学 or 輸血学、血栓・止血学	国立循環器病研究センター 輸血管理室	医長

MEMO

A series of horizontal dotted lines for writing.

平成 23 年 2 月 8 日(火)

(14:25~15:04)

座長
板倉 弘重 / 茨城キリスト教大学生生活科学部 教授

研究課題名 温泉利用が健康増進に与える効果および安全性に関する研究

課題番号 H21-循環器等(生習)-一般-002

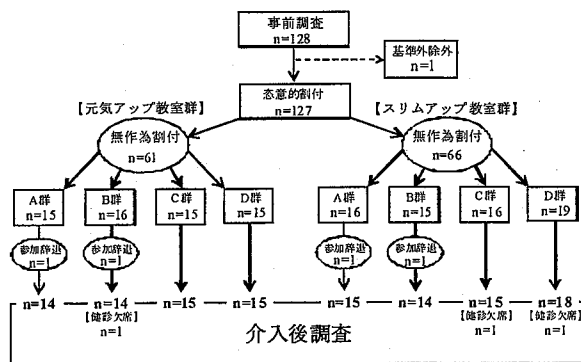
研究代表者 東京都健康長寿医療センター研究所社会参加と地域保健研究チーム研究副部長
藤原 佳典

1. 本年度の研究成果

〔目的〕本研究は温泉利用型健康増進施設(以後、温泉施設)を用いた運動・栄養教室・温泉入浴からなる複合プログラム、通称“すぶりんぐ”を開発し、【研究 I】介護予防や生活習慣病リスクを抱える中高年者に与える効果が無作為化比較対照試験(以後、RCT)により検証し、【研究 II】同時に、血圧、脈拍の変化から、安全性を検討することを目的とした。

【研究 I】すぶりんぐプログラムの有効性についての検討

〔方法〕埼玉県入間郡近郊在住の中高年者を対象に公募にて温泉施設での研究参加者を募集した。128名が事前調査に参加し、医師から運動教室への参加が禁忌と判定された1名を除く127名がプログラムへの参加に同意した。参加者の体重や腹囲、血液生化学項目、運動機能の結果から、介護予防型「元気アップ教室(以後 G 教室)」対象者61名(平均年齢 \pm SD:70.0 \pm 5.3)と、生活習慣病予防型「スリムアップ教室(以後 S 教室)」対象者66名(平均年齢 \pm SD:61.6 \pm 7.5)の2群に割付けた。更に、各教室参加者を無作為に「運動+栄養+温泉入浴群」(以後 A 群)、「運動+栄養群」(以後 B 群)、「温泉入浴群」(以後 C 群)、「対照群」(以後 D 群)に割付けた。A 群と B 群には3ヶ月間(週2回、1回1.5時間)の複合プログラム〔運動教室(16回:併設するスタジオ内で自重やチューブを用いた運動。軽度の有酸素運動を付加。)、栄養教室(5回:グループワーク形式の講義と実習)]を実施し、A 群には教室終了後に温泉入浴(1回30~60分)を課した。他方、C 群には週2回の温泉入浴(1回30~60分)を課した。解析は性、年齢を共変量とした一般線形モデルを用い、群と調査回数による主効果および群 \times 調査回数の交互作用効果を評価した。



〔結果〕G 教室は58名(A 群:14名、B 群:14名、C 群:15名、D 群:15名)を解析対象とした(図)。教室参加率は A 群と B 群とも92.0%、C 群78.9%。3ヶ月の介入後、最大歩行速度、Timed Up & Go test(以後 TUG)、前後ステップテストに有意な交互作用が見られ(全て $p < 0.01$)、C、D 群に比べ A、B 群に有意な改善が認められた。

S 教室は62名(A 群:15名、B 群:14名、C 群:15名、D 群:18名)を解析対象とした(図)。

教室参加率は A 群86.0%、B 群84.0%、C 群75.3%であった。3ヶ月の介入後、体重、BMI、体脂肪率に有意な交互作用が認められ(全て $p < 0.01$)、A 群は他の群に比べ有意な減少が認められた。また、腹囲、TUG、立ち上がりテスト、前後ステップテストに関して有意な交互作用が見られ(全て $p < 0.01$)、C、D 群に比べ A、B に有意な改善が認められた。

〔考察〕G、S 教室とも、運動+栄養介入群に運動機能の有意な改善が認められた。転倒事故に繋がる下肢運動機能を中心に改善が見られたことから、高齢者に対してはより有効なプ

プログラムと言える。また、S教室の体重、BMI、体脂肪率に関してはA群に特異的な改善が認められた。減量に対しては運動、栄養と温泉入浴の相乗作用が重要と推察される。他方、温泉入浴のみの効果をみるC群においては心身機能に有意な改善は認められず、温泉入浴のみの介入では健康増進効果は強く期待できないことが示唆された。

【研究 II】 すぷりんぐプログラムの安全性についての検討

循環器系リスクを抱えやすい中高年に対して運動介入を実施する際には、リスクマネジメントの点からも運動が循環動態に及ぼす短期的・長期的影響を明らかにする必要がある。そこで本研究は、運動教室による短期的な血圧変動や、同教室の長期的継続が、運動や入浴前後の短期的な血圧変動に及ぼす影響を解明することを目的とした。

【方法】対象は、【研究 I】の G、S 両教室の A、B、C 群の対象者全員とした。

まず、運動教室の前後に座位にて自動血圧計により血圧および脈拍の自己測定を実施した。3 日間程度自動血圧計による自己測定を頻回に実施し自動血圧計の操作を習熟させた後、ベースライン時点の運動教室前後の血圧を測定した。運動教室前の血圧は、排尿後 5 分以上の安静後、運動開始の 10 分前以内の血圧を座位にて測定した。運動教室後の血圧は、運動直後から概ね 5 分後以内の血圧を座位にて測定した。A 群には、入浴後の血圧測定と温浴時間および運動前後、入浴中、入浴後の自覚症状も調査した。解析は、まず、ベースライン時の各群の運動前後および入浴前後の血圧および脈拍数の変化を検討した。特に血圧の変動に注目し、運動前後、入浴前後の収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数を、各群毎に対応のある t 検定にて比較した。さらに、3 ヶ月間の運動教室、入浴習慣の継続後、ベースライン調査と同様に、各群の運動前後および入浴前後の血圧および脈拍数の変化を検討した。ベースライン時と介入後の血圧および脈拍の変動の特徴の変化についても検討した。

【結果】(1) ベースライン時の各群の運動前後および入浴前後の血圧および脈拍数の変化：

1) 運動教室直後の収縮期血圧 (SBP) と拡張期血圧 (DBP) に増加傾向がみられたが、統計学的に有意な増加がみられたのは、G 教室の A 群の DBP のみであった。2) 運動教室直後には脈拍数に減少傾向がみられ、S 教室の A 群は統計学的にも有意な脈拍数の減少がみられた。3) ベースライン時には、運動教室後の入浴により、SBP で 2~10mmHg、DBP で約 5mmHg 低下したが、G 教室の A 群のみ有意な低下がみられた。4) 同じく、運動教室後の入浴により、脈拍に増加傾向がみられ、G、S 両教室の A 群は有意に増加した。

(2) 3 ヶ月間の介入による各群の運動前後および入浴前後の血圧、脈拍数の変化：1) 運動教室の継続により、ベースライン時にみられた運動教室直後の SBP の増加は消失し、逆に運動教室直後の SBP は運動前より低下傾向を示した。2) 運動教室直後の DBP の増加傾向はベースライン時と同様であったが有意ではなかった。3) 運動後の入浴による血圧低下の度合は、運動教室の継続により小さくなる傾向がみられた。4) 入浴習慣のみ継続した C 群では、G 教室においては、SBP、DBP とも入浴後の血圧低下の度合が大きくなる傾向がみられた。5) 入浴による脈拍増加の度合は、入浴習慣の継続により増大する傾向がみられた。

【考察】1) 運動教室による短期的な血圧上昇の危険性はないものと考えられた。2) 運動後の入浴による血圧変動は、入浴単独の場合の血圧変動より小さく、入浴後の起立性調節障害の予防の面では、入浴前の運動はむしろ有利に作用するものと考えられた。3) 運動教室の継続により、運動教室による短期的な血圧上昇がみられなくなったことから、運動習慣は、運動負荷時の血圧を一定に保つホメオスタシス維持に有利に作用すると考えられた。4) 入

浴習慣のみ継続群では、入浴による血圧低下の度合がむしろ大きくなっており、入浴習慣単独の継続では、入浴による血圧低下を予防できないことが判明した。5)運動教室継続群では、運動後の入浴による血圧低下の度合がさらに小さくなったことから、運動教室の継続は、入浴時にも血圧を一定に保つホメオスタシス維持に有利に作用すると考えられた。

2. 前年度までの研究成果～パイロット研究

群馬県草津町在住の特定高齢候補者及び特定健診受診者から、要介護や生活習慣病のハイリスク者を中心にプログラム参加者を募集し91人が参加を希望した。事前検査結果からG、S両教室の2群に割付けた。更に各教室参加者を無作為に介入群(上記A群)と対照群(上記D群)の2群に割付け、交互法により前期にA群、後期にD群に対して複合プログラム“すぷりんぐ”を3ヶ月間(週2回、90分)実施した。A群の介入終了時(3ヶ月後:第二回調査)とD群の介入終了時(6ヶ月後:第三回調査)に調査を実施し、プログラムの短期的効果と継続効果の検討を行った。A群の平均プログラム出席率は、G教室(A群31名、D群29名)76%、S教室(A群16名、D群15名)79%であった。性、年齢、BMIを共変量とした一般線形モデルの結果、各教室のD群に比べ、A群はG教室では握力と開眼片足立ちに、S教室ではTUGと腹囲に有意な改善が認められた。また、第三回調査において、G教室のA群では握力と開眼片足立ち、WHO-5(精神的健康状態の指標)の維持・改善が認められ、S教室のA群でもTUGと腹囲、体重に有意な維持・改善が確認された。全介入期間終了後、参加者は温泉を併設している保健センターを利用し、上記運動プログラムのDVDをもとに自主活動を続けている(継続率はG教室32%;S教室38%)。

以上より温泉施設を活用した複合的介入プログラム“すぷりんぐ”は身体機能を中心とした介護予防、生活習慣病予防効果が期待できることが示された。継続的効果と安全性の面から、温泉施設を地域保健事業の拠点の一つとする意義は高いものと考えられる。

3. 研究成果の意義及び今後の発展

本研究成果は運動、栄養と温泉入浴からなる介入プログラムにより安全性を担保しつつ介護予防および生活習慣病予防への相乗効果が望めることを示唆している。また前年度の結果から教室終了3ヶ月後においても介入効果が持続しており、本介入プログラムが参加者の健康行動を促進する一助となったと推測される。これは代替医療、健康増進、リラクゼーション、地域交流などの多面的機能を持つ温泉施設を拠点としたためとも考えられる。つまり、自主活動の場として温泉施設そのものの利用目的が健康志向に合致しやすいため、介入終了後も健康行動を継続しやすい可能性がある。

今後はより簡便で汎用性のあるプログラムの開発を目指したい。

4. 倫理面への配慮

東京都健康長寿医療センター研究所倫理委員会承認済み

5. 発表論文※発表論文多数のため本研究に関連する2010年分のみ掲載

1)桜井良太,藤原佳典,金憲経,他.温泉施設を用いた複合的介入プログラムの有効性に関する研究—無作為化比較対照試験による検討—.日本老年医学会雑誌投稿中.

- 2) 渡辺修一郎, 藤原佳典, 深谷太郎, 他. 3ヵ月間の運動トレーニングが運動および運動直後の入浴による血圧変動に及ぼす影響. 日本老年医学会雑誌投稿中.
- 3) 渡辺修一郎, 熊谷修, 柴田博: 地域高齢者の栄養改善の介入研究. 日本老年医学会雑誌 47(5): 422-425, 2010.
- 4) 渡辺修一郎: 高齢者の生活機能と食. Geriatric Medicine 48(7): 889-894, 2010.
- 5) 学会発表:
- ①第69回日本公衆衛生学会総会, 藤原, 他. 温泉施設を活用した複合的介入プログラム“すぷりんぐ”(1)-デザインと実行可能性-他連続6本(示説), 2010/10/27-29(東京).
- ②第52回日本老年医学会学術集会, 藤原, 他. 温泉利用型施設を活用する総合健康プログラムの開発-1. 生活習慣病予防-他連続1本(口演), 2010/6/24-26(神戸).
- ③第52回日本老年社会科学大会, 深谷, 他. 地域高齢者における日常の温泉利用がQOLに与える影響, 他連続1本(示説), 2010/6/17-18(愛知).

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
藤原 佳典	研究総括/温泉利用習慣の認知・生活機能・QOLへの効果の検討	京都大学大学院医学研究科・平成12年・医学博士・老年医学	東京都健康長寿医療センター(東京都健康長寿医療センター研究所)・公衆衛生学	研究副部長
高橋 龍太郎	温泉利用型施設における安全性の研究	京都大学医学部医学科・昭和51年・医学博士・老年医学	東京都健康長寿医療センター(東京都健康長寿医療センター研究所)・老年医学	副所長
新開 省二	温泉利用習慣と身体・免疫機能の関連	愛媛大学大学院医学研究科・昭和59年・医学博士・公衆衛生学	東京都健康長寿医療センター(東京都健康長寿医療センター研究所)・公衆衛生学	研究部長
荒木 厚	温泉利用習慣とメタボリックシンドロームの関連	京都大学医学部医学科・昭和58年・医学博士・老年医学	東京都健康長寿医療センター病院・老年医学	内分泌科部長
西川 武志	温泉利用の皮膚の老化, 掻痒感への影響の検討	北海道大学医学部医学科・昭和60年・医学博士	北海道教育大学教育学部札幌校・皮膚科学・微生物学免疫学	教授
吉田 裕人	温泉利用習慣と医療・介護費用の関連	岡山大学大学院自然科学研究科・平成14年・学術博士・医療福祉経済学	東京都健康長寿医療センター(東京都健康長寿医療センター研究所)・医療・福祉経済学	研究員
金 憲経	温泉利用型施設における運動療法の開発と評価	筑波大学大学院体育科学研究科・平成6年・体育科学博士	東京都健康長寿医療センター(東京都健康長寿医療センター研究所)・体力学	研究副部長
齋藤 京子	温泉利用型施設における食事・森林療法の開発と評価	東京医科歯科大学大学院医学研究科・平成15年・医学博士・保健学	東京都健康長寿医療センター(東京都健康長寿医療センター研究所)・公衆栄養学	研究員
内田 勇人	温泉利用型施設における介入プログラムの再現性	日本体育大学院修士課程・平成2年・医学博士・健康科学	兵庫県立大学環境人間学部・健康科学	准教授
渡辺修一郎	温泉利用習慣が精神的健康へ及ぼす効果の検討	愛媛大学大学院医学研究科博士課程・平成2年修了, 医学博士, 衛生学	桜美林大学老年学研究科・老年学	教授
鈴木 克彦	温泉利用型施設における介入プログラムの免疫炎症反応への効果	弘前大学大学院医学研究科・平成14年・医学博士・衛生学	早稲田大学スポーツ科学術院・予防医学	准教授
田中 千晶	健康増進プログラムによる日常活動量への影響	中京大学大学院体育学研究科・平成12年・博士(体育学)・スポーツ生理学	桜美林大学老年学研究科・応用健康科学	専任講師
小林 和成	健康増進プログラムの長期継続に向けての支援策の開発	群馬大学大学院医学系研究科・平成15年・保健学修士・地域看護学	群馬パース大学・地域看護学	講師
山田 敦弘	温泉利用型施設の普及策の検討	大阪大学医学研究科・平成11年・医学博士・公衆衛生学	(株)日本総合研究所・医療・保健・情報システム関連調査	主任研究員
深谷 太郎	温泉利用型施設における継続的利用策	東洋大学大学院博士課程・平成13年・修士(経済学)・政策科学	東京都健康長寿医療センター(東京都健康長寿医療センター研究所)・政策科学	研究助手

研究課題名 健康寿命の年次推移、地域分布と関連要因の評価に関する研究

課題番号 H21-循環器等(生習)-一般-001

研究代表者 藤田保健衛生大学医学部衛生学講座 教授

橋本 修二

1. 本年度の研究成果

本年度の研究成果として、「(1)健康寿命の年次推移と地域分布の評価」では平均自立期間などの近年の延長と都道府県間差の大きさを示した。「(2)健康寿命の関連要因のミクロ面からの評価」では、追跡調査の情報に基づいて、平均自立期間に対する喫煙と肥満の影響を実証的に評価した。「(3)健康寿命の関連要因のマクロ面からの評価」では、統計情報(個票を含む)に基づいて、生活習慣などの状況の年次推移と都道府県分布を観察するとともに、喫煙を例として、平均自立期間の近年の延長と都道府県間差に対する影響程度を評価モデルによって試算した。これらの研究成果により、当初の研究目的をおおよそ達成したと考えられた。

以下、研究の背景とともに、研究の目的、方法と結果について概要を示す。

保健医療福祉において、健康寿命は最も重要な概念の1つであり、現在、その取り組みの計画・評価への適用が進められつつある。健康寿命の指標として、平均自立期間(日常生活が要介護でなく、自立して暮らせる生存期間の平均)は、都道府県健康増進計画のアウトカム評価の目標項目の1つと位置づけられ、既に、介護保険の要介護2以上を基準とする算定方法が提案されている。また、日常生活に制限のない平均期間と自覚的に健康な平均期間は、それぞれ、国際的に主に使用される2指標に対応している。

本研究の目的としては、前述の(1)~(3)の課題名の通りである。「(1)健康寿命の年次推移と地域分布の評価」においては、既に提案された横断情報に基づく方法を用いて、健康寿命の指標を算定した。平均自立期間(65歳時点)は、2005~2009年で男性が16.66~17.24年と女性が20.13~20.48年であり、それぞれ1年あたり延伸は0.14年と0.09年であった。平均要介護期間も延びており、平均余命に占める平均自立期間の割合は男女ともやや低下傾向であった。都道府県別にみると、2009年で男性が15.34~17.94年と女性が19.33~21.38年であり、都道府県間差が大きく、また、2005~2009年でやや拡大傾向であった。

日常生活に制限のない平均期間(0歳時点)については、1995~2007年で男性が68.49~70.74歳と女性が72.12~74.11年であり、それぞれ1年あたり延伸は0.19年と0.17年であった。都道府県別にみると、2007年で男性が68.95~72.53年と女性が72.83~75.96年であり、都道府県間差が大きかった。自覚的に健康な平均期間(0歳時点)については、1995~2007年で男性が68.54~69.72歳と女性が72.00~72.93年であり、それぞれ1年あたり延伸は0.10年と0.08年であった。都道府県別にみると、2007年で男性が67.43~71.31年と女性が71.36~74.90年であり、都道府県間差が大きかった。

「(2)健康寿命の関連要因のミクロ面からの評価」においては、大崎コホート研究の追跡調査情報を利用した。対象者としては、65歳以上の男性7,175人と女性9,098人であり、ベースライン調査(2006年12月)の喫煙と肥満の情報を用いた。追跡期間としては、2006年12月~2009年12月までの3年間であり、要介護(介護保険の要介護2以上)の発生・回復または死亡の発生を観察した。観察延べ人年は男性が約20.3千人年と女性が約26.4

千人年であった。状態間移行率として、要介護発生率（自立→要介護）は100人年あたり男性が2.18と女性が2.61であり、年齢とともに急激に上昇した。要介護回復率（要介護→自立）は100人年あたり男性が6.83と女性が5.32であり、年齢とともにやや低下傾向であった。自立者死亡率（自立→死亡）は100人年あたり男性が2.53と女性が1.13であり、要介護者死亡率（要介護→死亡）は100人年あたり男性が26.50と女性が13.95であり、いずれも年齢とともに急激に上昇した。これらの状態間移行率から、縦断情報に基づく平均自立期間（65歳時点）は男性が19.08年と女性が22.80年と算定された。

関連要因について、ポアソン回帰により年齢を調整して、状態間移行率への関与を解析するとともに、平均自立期間への影響を試算した。男性の喫煙の解析結果をみると、要介護発生率は非喫煙者に比べて、現在喫煙者が1.33倍と過去喫煙者が1.30倍であり、過去喫煙者で有意であった。要介護回復率は現在喫煙者が1.22倍と過去喫煙者が1.44倍であり、いずれも有意でなかった。自立者死亡率は現在喫煙者が1.83倍と過去喫煙者が1.69倍であり、いずれも有意であった。要介護者死亡率は現在喫煙者が1.81倍と過去喫煙者が1.28倍であり、現在喫煙者で有意であった。平均自立期間（65歳時点）については、非喫煙者に比べて、現在喫煙者が4.44年と過去喫煙者が3.77年短いと試算された。女性でも同様に、平均自立期間は非喫煙者に比べて、現在喫煙者と過去喫煙者が短い傾向であった。肥満においては男女とも、平均自立期間は普通体重者（BMIが18.5～24.9）に比べて、肥満者（BMIが25.0以上）が長く、やせの者（BMIが18.5未満）が短い傾向であった。

「(3)健康寿命の関連要因のマクロ面からの評価」においては、様々な統計情報を利用した。国民生活基礎調査、患者調査、地域保健・老人保健事業報告、医師・歯科医師・薬剤師調査、医療施設調査・病院報告、人口動態統計、社会生活統計指標などであった。国民生活基礎調査と患者調査は、厚生労働省の許可を受けて、それぞれ1995～2008年での5回調査分の延べ380万人と約630万人の個票情報を用いた。都道府県健康増進計画における生活習慣病の発症予防・重症化予防の流れ、および、年次推移と地域分布の算定可能性を考慮して、96指標を選定した。各指標について、必要に応じて年齢調整を加えた上で、その年次推移と都道府県分布を観察した。

2009年の平均自立期間の都道府県分布との関連としては、2000年前後の96指標値の中で、相関係数が-0.3以下または0.3以上（有意水準5%で有意）は男で34指標と女で25指標にみられた。日頃の生活習慣では、喫煙の相関係数が男で-0.30と女で-0.09、適度な運動が男で0.51と女で0.31などであった。境界領域期・有病期では、糖尿病の通院者が男で-0.01と女で-0.17などであった。重症化・合併症では、脳血管疾患の外来受療率が男で-0.41と女で-0.27などであった。

喫煙を例として、平均自立期間の年次推移と都道府県分布に対する影響程度を試算した。65歳以上の男性において、年齢調整喫煙率は2001～2007年で30.5～25.4%であり、1年あたり0.9%の低下であった。前述の評価モデルによって、この喫煙率の低下は1年あたり平均自立期間0.03年の延伸に相当し、実際の延伸の22%と見積もられた。2007年の年齢調整喫煙率は都道府県で17.7～29.6%であり、その差は12.0%であった。評価モデルによって、この喫煙率の都道府県間差は平均自立期間0.42年に相当し、実際の間差の19%と見積もられた。

2. 前年度までの研究成果

平成 19・20 年度に「健康寿命の地域指標算定の標準化に関する研究」において、健康寿命の算定方法が検討・提案された。本研究では、その算定方法を用いて、健康寿命の年次推移、地域分布と関連要因の検討を行うことを目的とした。研究期間としては、平成 21・22 年度の 2 年計画であった。

前年度において、「(1)健康寿命の年次推移と地域分布の評価」では、平均自立期間の 2005～2007 年の 3 年間の年次推移と都道府県分布を算定するとともに、日常生活に制限のない平均期間と自覚的に健康な平均期間について、年次推移と都道府県分布の算定可能性を確認した。「(2)健康寿命の関連要因のミクロ面からの評価」では、大崎コホート研究の 2 年間の追跡調査情報を整理するとともに、当該データを用いて、喫煙と肥満の状況別の平均自立期間の算定方法を検討した。「(3)健康寿命の関連要因のマクロ面からの評価」では、統計情報によって年次推移と地域分布が算定可能な要因を整理するとともに、統計情報の収集と整理、個票情報の利用申請の準備を行った。

以上により、当初の研究計画の通り、初年度の研究を完了した。

3. 研究成果の意義及び今後の発展

健康寿命の指標として、平均自立期間は都道府県健康増進計画のアウトカム評価の目標項目の 1 つと位置づけられている。本研究成果により、平均自立期間について、現在の水準、最近の伸びと各都道府県の動きが、具体的な数値として示された。日常生活に制限のない平均期間と自覚的に健康な平均期間について、国際間の比較性に検討の余地があるものの、その長期に渡る推移が示された。今後の健康寿命の動向を評価する上で、比較対照の基礎を与えるものとなる。

喫煙と肥満について、状態間移行率（要介護発生率、要介護回復率、自立者死亡率、要介護者死亡率）への関与がコホート研究で実証的に評価されるとともに、平均自立期間への影響が試算された。これより、様々な生活習慣やその組み合わせを対象として、健康寿命に対する生活習慣病対策の効果評価モデルが構築可能であることが示唆される。

また、様々な要因（生活習慣を含む）の状況について、年次変化と都道府県間差および平均自立期間との関連性を観察した。今後の生活習慣等についての変化の見通しや生活習慣病対策による効果の見積もりを考える上で、重要な参考資料を与えるものであろう。さらに、喫煙を例として、平均自立期間の年次推移と都道府県分布に対する影響程度を試算した。これより、健康寿命に対する評価モデルを構築し、生活習慣病の対策シナリオを与えれば、その効果の見積もりが可能であることが示唆される。

以上のように、健康寿命の将来予測、それへの生活習慣病対策の効果評価とともに、生活習慣病対策の費用を考慮すれば、対策の費用対効果の見積もりにもつながることになる。健康寿命の延伸は生活習慣病対策の主要目標の一つである。「健康寿命が 5 年後・10 年後に何歳になるか?」、「生活習慣病対策によって何年延びるか?」、「対策の費用対効果はどれだけか?」という 3 つの疑問に対して、本研究成果を基礎とし、さらに研究を強化発展させることによって、具体的な一定の回答を与えることが期待される。

4. 倫理面への配慮

本研究では統計情報と調査情報を利用した。統計情報は個人情報を含まない既存統計であり、厚生労働省から利用許可を得た。調査情報は東北大学大学院医学系研究科倫理委員会で承認を受けた研究によって収集された既存資料であり、連結不可能匿名化されている。いずれも「疫学研究に関する倫理指針」の適用範囲でないが、情報の利用や管理など、その倫理指針の原則を遵守した。

5. 発表論文

- 1) Hashimoto S, Kawado M, Seko R, Murakami Y, Hayashi M, Kato M, Noda T, Ojima T, Nagai M, Tsuji I. Trends in disability-free life expectancy in Japan, 1995-2004. *J Epidemiol* 2010;20:308-312.
- 2) 世古留美, 川戸美由紀, 橋本修二, 林 正幸, 加藤昌弘, 渡辺晃紀, 野田龍也, 尾島俊之, 辻 一郎. 介護保険に基づく平均自立期間の算定方法の適切性に関する調査. *厚生学の指標*, 2010;57(2):31-34.
- 3) 加藤昌弘, 世古留美, 川戸美由紀, 橋本修二, 林 正幸, 渡辺晃紀, 野田龍也, 尾島俊之, 辻 一郎. 要介護認定者数に基づく平均自立期間の小地域への適用. *厚生学の指標*, 2010;57(4):14-19.

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
橋本修二	健康寿命の年次推移と地域分布の評価、総括	名古屋大学大学院理学研究科修士課程、昭和56年卒、医学博士、医学統計学	藤田保健衛生大学医学部衛生学講座、医学統計学、疫学	教授
辻 一郎	健康寿命の関連要因のミクロ面からの評価	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公衆衛生学分野、公衆衛生学、疫学	教授
尾島俊之	健康寿命の関連要因のマクロ面からの評価	自治医科大学、昭和62年卒、医学博士、公衆衛生学	浜松医科大学健康社会医学講座、公衆衛生学、疫学	教授

研究課題名 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-循環器等(生習)-一般-001
研究代表者 東京医科大学公衆衛生学講座 主任教授
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、健康日本21の次期計画を視野に入れて、環境に関連した政策目標および環境整備施策について提言することである。以下、4つの分野に分けて研究成果を整理する。

1) 身体活動環境

①島根県雲南市において地域無作為化比較試験を行った。対象は雲南市内の12地区で、この12地区を無作為に割付けて、地域介入(環境については情報環境、教育プログラム環境、サポート環境の3つの視点から介入を行い、特にソーシャル・マーケティングの手法を重視した)の効果を検討した(ベースライン調査協力者4,561名:回答率76.0%、介入後調査協力者3,670名:追跡率:80.0%、最終的なデータを分析中)。②長野県東御市では地域住民による地域環境視察を行い、歩行環境の改善ポイントを抽出した。③都市交通におけるモビリティマネジメント・エコ通勤、都市計画におけるコンパクトシティ・中心市街地の活性化、WHOのセーフコミュニティ、など身体活動推進と方向性が一致する取組みを見出した。一部については取組の健康効果を検討した。④平成18年国民健康・栄養調査のデータを再解析し、居住都市の人口規模と歩行数、メタボリック症候群の有病率との関連を明らかにした。以上より、情報環境面ではソーシャル・マーケティングの手法が有効なこと、物理的環境整備では地域住民の協力を得て環境評価を進めること、関連する他分野(特に都市計画・都市交通)との協働を進めることの重要性が示唆された。

2) 食環境

坂戸市T地区において自治会主体の食環境づくり活動(食物のアクセス・情報へのアクセスの充実)を進めた。プロセス評価によって販売品目の増加、食環境改善を支える人材ネットワークの充実が認められている。平成23年1月に住民を対象とした介入後調査を実施して、最終評価を行う。

3) 喫煙に関する環境

平成21年度に開発した「たばこ対策の自己点検票」の実用性を検討するため、大阪府内の43市町村ならびに大阪府のたばこ対策担当者に協力を得て、調査を実施した。その結果、受動喫煙防止の規制については、官公庁の全ての施設において、建物内禁煙以上の規制を実施している市町村の割合は約40%、学校では約50%であった。保健事業における禁煙支援の取り組みには、喫煙者全員に禁煙の働きかけを実施している市町村の割合は、母子健康手帳交付時や妊婦向け教室、4ヵ月健診、特定保健指導では40~60%と比較高かったが、肺がん検診を除くがん検診では5%未満と低かった。健康日本21の市町村版において喫煙率減少の具体的目標を設定している割合は約70%であった。たばこ対策のための専任担当者の設置割合は約30%、たばこ予算を計上している割合は約50%であった。その他様々な結果が得られ、共通の評価項目を用いて各市町村のたばこ対策の実態を把握することの有

用性が示唆された。

4) 飲酒に関する環境

都道府県を単位として公表されているデータから飲酒環境に関する検討を行った。ハード面では販売方法（例：自販機など）が指標となりうるが、むしろ知識の普及等の社会的環境の改善が重要と考えられた。

5) 健康づくり支援環境整備に向けた提言

研究成果をもとに健康日本 21 次期計画を視野に入れた「健康づくり支援環境整備に向けた提言」を作成している。各健康行動分野について、①環境整備の必要性（環境の考え方、これまでの研究で分かっていること、分かっていることを整理する）、②目標設定に関する提言（具体的な政策目標の候補となる項目を上げる）、③環境整備に関する提言（②に対応した環境整備対策の進め方）、④今後の課題（研究、行政課題を述べる）、に分けて提言する。例えば、身体活動では目標設定項目として a. 規制・政策レベル（例：都市計画マスタープランに身体活動推進の理念を盛り込んでいる市町村の割合を増やす）、b. 環境レベル（例：「身近に利用しやすい運動施設・運動場所がある」と回答する者の割合を増やす）、c. 行動レベル（例：活動的な交通手段（徒歩、自転車等）を使って通学する児童・生徒の割合を増やす）の 3 つのレベルに分けた政策目標の提言を行う。

2. 前年度までの研究成果

身体活動環境、食環境では自治体職員・地域住民と協議を重ね環境に対する介入方法を検討した。これを基に、地域介入研究のベースライン調査、介入をスタートした。また、身体活動では、環境を考慮した身体活動指導方法の開発、都市計画系事業（奈良公園歩道設置、エコ通勤事業）の身体活動推進効果の検討を行った。喫煙では喫煙対策専門家、自治体担当者による検討会を経て、自治体職員が地域の喫煙対策の現状を評価する「たばこ対策の自己点検票」（市町村版と都道府県版）を開発した。飲酒では都道府県を単位として公表されているデータから飲酒環境に関する検討を行った。その他、生活習慣の地域差、地理情報システムによる環境評価、都市計画・都市交通関連トピックの検討等を行った。

3. 研究成果の意義及び今後の発展

健康日本 21 では 4 つの基本方針の一つとして「健康づくり支援のための環境整備」があげられていた。しかし、環境整備対策に関する研究はほとんど行われておらず、具体的な環境整備方法は示されていなかった。身体活動、栄養については本研究で実施した雲南市および坂戸市における介入が一つのモデルケースであり、環境整備の糸口を示唆する事例と考えられる。喫煙では「たばこ対策の自己点検票」が作成され、実用化の目途が立った。全国市町村の評価に活用すれば環境整備をさらに進めることが期待できる。飲酒では社会的環境の重要性が示唆され、今後の研究の方向性が示された。最終的にこれらの成果を基に、「政策目標」「環境整備」に関する提言を行う。環境整備の参考となる研究、資料はきわめて限られており、この提言は健康日本 21 の次期計画策定に役立つものと考えられる。

4. 倫理面への配慮

本研究の実施にあたっては、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、研究実施の承認を得た。調査では「疫学研究に関する倫理指針」(文部科学省・厚生労働省)を遵守した。本研究では住民を対象とした生活習慣等のアンケート調査、地域介入を実施している。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行った。

5. 発表論文 *主な論文のみ掲載

- 1) 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*, 20(4):277-286, 2010
- 2) 石井香織、柴田愛、岡浩一朗、井上茂、下光輝一：日本人成人における活動的な通勤手段に関連する環境要因、*体力科学*, 59, 215-224, 2010
- 3) Inoue S., Kamada M., Okada S., Shimomitsu T. et al: Characteristics of accelerometry respondents to a mail-based surveillance study. *J Epidemiol*, 20(6):446-452, 2010
- 4) 石井香織、柴田愛、岡浩一朗、井上茂、下光輝一：日本人成人における健康増進に寄与する推奨身体活動の充足に関連する自宅近隣の環境要因、*日本健康教育学会誌*, 18(2), 115-125, 2010
- 5) 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) Inoue S., Murase N., Shimomitsu T. et al: Association of physical activity and neighborhood environment among Japanese adults. *Prev Med*, 48:321-325, 2009
- 7) 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
- 8) 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
- 9) 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*, 57(3), 175-183, 2010
- 10) 澤田樹美、武見ゆかり、村山伸子、他：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
- 11) 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*, 105(1):164-173, 2010
- 12) 萩本明子、中村正和：タバコ依存の個人差、地域差、*The Lung Perspective*, 18(1), 19-23, 2010
- 13) 家田重晴、市村國夫、狩野美和、中村正和、他：「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
- 14) Asano A.W., Hayashi F., Miyoshi M., Yoshiike N. et. Al.: Demographics, health-related behaviors, eating habits, and knowledge associated with vegetable intake in Japanese adults. *Eur J Clin Nutr*, 2009 (online publication)

- 15) 林美美、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
- 16) 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
- 17) 室町泰徳：通勤者の交通手段選択と健康、IATSS REVIEW, 33(3), 253-259, 2008
- 18) 埴淵 知哉、花岡 和聖、村中 亮夫、中谷 友樹：社会調査のマイクロデータと地理的マクロデータの結合—JGSS-2008を用いた健康と社会関係資本の分析を事例に一、日本版 General Social Surveys 研究論文集, 10, 87-98, 2010
- 19) Kamada M., Kitayuguchi J., Shiwaku K., Inoue S., Okada S., Mutoh Y.: Differences in association of walking for recreation and for transport with maximum walking speed in an elderly Japanese community population. J Phys Act Health, (in press)
- 20) Kamada M., Kitayuguchi J., Inoue S., et al: Environmental correlates of physical activity in driving and non-driving rural Japanese women. Prev Med, 49(6):490-496, 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の共有に関する研究	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	講師

MEMO

A series of horizontal dotted lines for writing.

平成 23 年 2 月 8 日(火)

(15:09~15:48)

座長
深谷 卓／二木・深谷耳鼻咽喉科 院長

研究課題名 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 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

1. 本年度の研究成果

本年度の本班の研究成果は、(1) 総死亡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) 総死亡データベースの解析

本年度の総死亡データベースの解析として、喫煙による総死亡への影響を包括的にまとめ、欧文学術雑誌に掲載した(Murakami et al. Preventive Medicine (in press))。40歳以上90歳未満の総計183,251人(男性:69,502人、女性:113,749人)を対象とした総死亡統合データベースを使用し、喫煙による過剰死亡割合(Population attributable fraction(PAF))と喫煙による年間過剰死亡者数を推定した。方法として13つのコホート研究を統合したデータベース(ベースライン調査1987-1995年、平均追跡年数10年)を用い、ポワソン回帰モデルにより性・年齢階級別のハザード比を算出するとともに、あわせてPAFと喫煙による年間過剰死亡者数を推定した。結果を表1に示す。全体のPAFは男性24.6%、女性6.0%で、喫煙による年間過剰死亡者数は121,854人(男性:109,998人、女性:11,856人)と推定された。性・年齢階級別のPAFは男性では60歳代の47.7%、女性では50歳代の12.2%が最高であった。高年齢である70歳代では男性15.4%、女性8.0%、80歳代では男性3.5%、女性1.5%と、単独コホート研究では通常不可能であった性・年齢階級別のPAF、特に高齢群でのPAF推定が可能となった。性・年齢階級のPAFの情報は世界的にみても希少であり、特に喫煙率が高いアジアに向けた貴重な情報といえる。また著しい発展を遂げるアジアにおいて、先進国である日本における現状を示した点で意義が大きいと言える。最後に積極的に禁煙・無煙社会をめざす、わが国の喫煙政策推進に不可欠な基礎資料の提供ができた意義は大きい。

表1 EPOCH-JAPANにおける過剰死亡割合、喫煙による推定過剰死亡者数

年齢 グループ (年齢)	過剰死亡割合(*)		年間総死亡者数 2008年, 日本†		喫煙による 過剰死亡者数	
	男性	女性	男性	女性	男性	女性
40-49	39.3	1.8	16,851	8,511	6,624	152
50-59	33.6	12.2	52,812	24,629	17,718	2,995
60-69	47.7	6.1	95,137	42,409	45,409	2,591
70-79	15.4	3.5	177,349	99,248	27,259	3,444
80-89	8.0	1.5	163,266	181,883	12,988	2,674
全体	24.6	6.0	505,415	356,680	109,998	11,856

* 過剰死亡割合は禁煙者と現在喫煙者の総計である。
† 2008年人口動態統計

(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研究分担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

前年度に開始したデータベースの高度利用を目的とした共同研究については、5つの重点テーマ(血圧、喫煙、血清脂質、血糖・糖尿病、慢性腎臓病(CKD))を推進するとともに、各研究者発案による個別テーマ(尿酸、肝機能、BMIなど)もあわせて進め、保健医療政策に資する情報提供を効率的に行うものである。具体的なテーマについては、主に研究班共同研究者から選抜された若手研究者によりデータ解析および研究成果のとりまとめが進行中である。

血清脂質グループでは「血清脂質指標と脳卒中死亡との関連」というテーマで解析を進めた。40歳以上90歳未満で循環器疾患既往がない81,605人(男性33,146人、女性48,459人)を対象として多変量調整ハザード比(HR)を算出したところ、総コレステロール値の第1五分位(<169mg/dl)に対する第5五分位(230mg/dl<=)の全脳卒中死亡HR(95%信頼区間)は0.80(0.64-1.00)であり、総コレステロール上昇によるリスク上昇は認めなかった。同様に脳梗塞死亡ではHR 0.94(0.69-1.29)(図1)、脳出血死亡ではHR 0.68(0.43-1.08)であった。これらの関連は男女とも同様の傾向であった。本結果について本年の日本動脈硬化学会およびアジア太平洋動脈硬化血管病学会で発表され、現在投稿の最終段階である。

CKDグループでは「腎機能低下および尿蛋白が心血管病死に及ぼす影響」というテーマで解析を進めており、血清クレアチニンのデータが存在する7コホートの対象者の中で、腎不全者を除いた40-89歳の39,406人を解析対象者としてeGFR(mL/分/1.73m²)にて4群に分類し、試験紙法で測定された尿蛋白を使用した。心血管病死亡に対する多変量調整HRは、eGFR90≤群に比べ60-89群1.1(0.9-1.3)、45-59群1.4(1.2-1.7)、<45群2.0(1.6-2.6)とeGFR低下に伴い有意に上昇、尿蛋白(+)群は(-)群に比べ1.7倍(1.4-2.0)心血管病死のリスクが有意に高く、eGFR低下と尿蛋白は互いに独立した心血管病死亡の危険因子であることが確認された(図2)。これらの結果について本年の日本腎臓学会(会長賞)、米国腎臓学会で発表するとともに、CKD Award2010で奨励賞を受賞した。現在論文投稿中である。

この2グループをはじめとし、全てのグループで学会発表と論文発表が順次実施されており、同時多発的なエビデンスの創出と発信が若手メンバーとともに進められている。

図1.総コレステロール値5分位と脳梗塞の多変量調整ハザード比

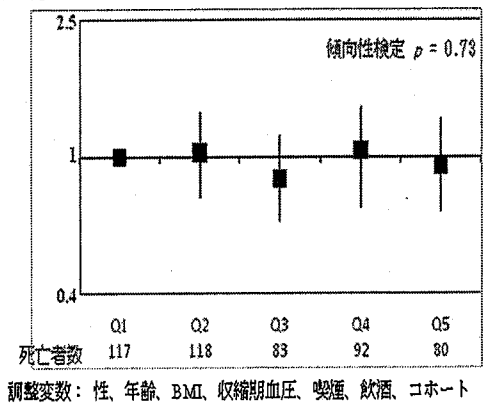
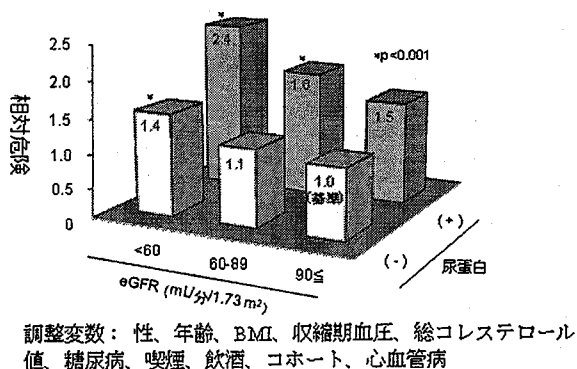


図2.腎機能低下および尿蛋白と心血管病の多変量調整ハザード比



2. 前年度までの研究成果

計約9万人規模のEPOCH-JAPAN循環器死亡データベースを整備し、前年度は同データベースの本格的な解析を開始した。その端緒として血圧と循環器疾患死亡に焦点を絞り解析を実施した。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、死因が特定された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年であった。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結果、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70歳未満において急峻な上昇を示した。(Int J Cardiol 2009; S12-13)。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数の増加とともに顕著なリスク上昇がみられ(1因子:1.84、2因子:3.74、3因子以上:7.07)、同傾向が女性でも見られた。前年度はデータベースの高度利用を目的とした、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年でもあり、5つの重点テーマ(血圧、喫煙、血清脂質、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開始した。

3. 研究成果の意義及び今後の発展

本データベースは、実測データ(検査所見)を有する日本人集団として空前規模のものであり、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。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、循環器疾患死亡および総死亡と危険因子との関連を詳細な解析で進めた意義は大きく、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、解析の一連の流れにおける方法論を発展させた貢献は大である。今後、本データベースを長期的に管理するとともに、参加した各コホート研究が追跡を延長したデータが統合されれば、わが国にとってさらに貴重な生活習慣病予防のエビデンスが得られると考えられ、公衆衛生施策の発展への大きな貢献が期待できる。

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 ※発表論文多数のため抜粋

- 1) Murakami Y, et al. 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) Murakami Y, et al. Population attributable numbers and fractions of deaths due to smoking: A pooled analysis of 180,000 Japanese. *Preventive Medicine*.(in press)
- 3) Ikehara S, et al. Alcohol Consumption and Mortality From Stroke and Coronary Heart Disease. *Stroke*. 2008;39:2936-42.
- 4) Kasagi F, et al. 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.
- 5) Takahashi T, et al. Predictive Value of plasma B-type natriuretic peptide for ischemic stroke: A community-based longitudinal study. *Atherosclerosis*. 2009;207:298-303.
- 6) Seki M, et al. Association of environmental tobacco smoke exposure with elevated home blood pressure in Japanese women: the Ohasama study. *J Hypertens*. 2010;28(9):1814-20.
- 7) Furukawa Y, et al. The relationship between waist circumference and the risk of stroke and myocardial infarction in a Japanese urban cohort: the Suita study. *Stroke*. 2010;41:550-3.
- 8) Okamura T, et al. Triglycerides and non-high-density lipoprotein cholesterol and the incidence of cardiovascular disease in an urban Japanese cohort: the Suita study. *Atherosclerosis* 2010;209:290-4.
- 9) Hata J, et al. The effect of metabolic syndrome defined by various criteria on the development of ischemic stroke subtypes in a general Japanese population. *Atherosclerosis*. 2010;210:249-55.
- 10) Doi Y, et al. Impact of glucose tolerance status on development of ischemic stroke and coronary heart disease in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Stroke*. 2010;41:203-9.
- 11) Shimaoka I, et al. Association of gene polymorphism of the fat-mass and obesity-associated gene with insulin resistance in Japanese. *Hypertens Res*. 2010;33:214-8.
- 12) Hozawa A, et al. Participation in health check-ups and mortality using propensity score matched cohort analyses. *Preventive Medicine*, 2010;51(5):397-402.
- 13) Nakamura K, et al. Homeostasis model assessment of insulin resistance and the risk of cardiovascular events in middle-aged non-diabetic Japanese men. *Diabetologia*. 2010;53(9):1894-902.

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薬開発構想寄附講座 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)	特任教授
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	NIPPIN 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	慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学 循環器検診・疫学・公衆衛生学(慶應義塾大学)	教授
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	金沢医科大学公衆衛生学講座(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

MEMO

A series of horizontal dotted lines for writing.

研究課題名 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

研究代表者 独立行政法人国立国際医療研究センター国際保健医療研究部
国際疫学研究室長
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。

本年度は平成 16～平成 21 年度の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及び欠勤時の診断書より把握し、ICD10 コードによる分類を行い、統合データベースを作成した。

1) 内臓脂肪面積をはじめとする各体格指数がメタボリックシンドロームの重積に及ぼす影響

腹部 CT 受診者 6,292 名（男性 5,606 名、女性 686 名）を対象として、CT による内臓脂肪面積、皮下脂肪面積、ウエスト周囲径、BMI とメタボリックシンドロームの要因の重積のオッズ比を、各体格指数ごとに 5 分位に分け、比較した。ウエスト周囲径測定は CT 測定による内臓脂肪面積に比べ、メタボリックシンドロームのリスク重複を女性では 5 割、男性では 7 割しか検出することができず、内臓脂肪蓄積の簡易指標としてウエスト周囲径を用いることに限界があることを明かにした (Matsushita Y, et al. Diabetes Care. 2010, 33:2117-2119)。

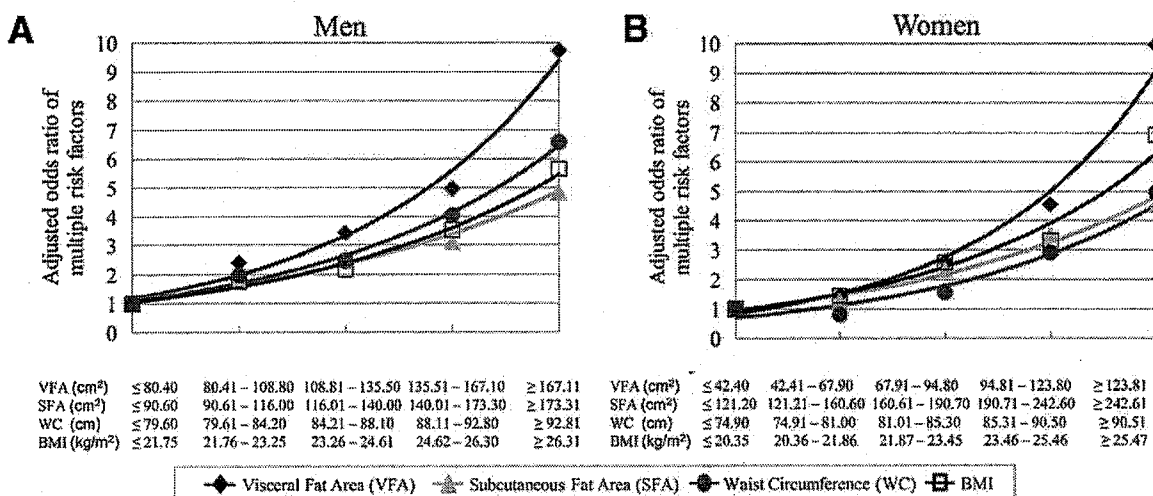


Figure 1—ORs for high triglyceride and the clustering of metabolic risk factors according to the quintiles (Q1–Q5) of VFA, SFA, WC, and BMI adjusted for age, smoking habits (never, current, past), alcohol consumption (nondrinker, drinker consuming two go or less per day [a go is a conventional unit of alcohol intake in Japan and contains ~23 g of ethanol], or consuming more than two go per day), and regular fitness habit (yes/no). The symbols are the estimated ORs using Q1 as the reference category. The curves are fitted by the logistic regression models. The slope for VFA is significantly steeper than those for SFA, WC, and BMI on high triglyceride and on clustering of metabolic risk factors ($P < 0.05$) except for that on the clustering of metabolic risk factors in women. (A high-quality digital representation of this figure is available in the online issue.)

2) 禁煙とメタボリックシンドローム

腹部 CT を受診した男性 5,697 名を対象とし、禁煙期間とメタボリックシンドロームの関係を明らかにした (Matsushita Y, et al. Obesity in press)。

Table 3 Association of period of smoking cessation with metabolic syndrome and its components

		Nonsmokers (Reference)	Ex-smokers (years of quitting)				Current smokers
			≥15	10-14	5-9	≤4	
<i>n</i>		1,578	734	256	461	530	2,138
Waist circumference	Model 1	1	1.01 (0.83–1.23)	1.11 (0.83–1.48)	1.33 (1.07–1.66)*	1.13 (0.91–1.40)	0.94 (0.81–1.09)
High blood pressure	Model 1	1	1.01 (0.84–1.22)	1.17 (0.89–1.55)	1.04 (0.83–1.29)	0.98 (0.80–1.21)	0.71 (0.61–0.82)*
	Model 2	1	1.00 (0.83–1.22)	1.08 (0.81–1.43)	0.95 (0.76–1.19)	0.91 (0.73–1.13)	0.72 (0.62–0.83)*
	Model 3	1	1.03 (0.85–1.24)	1.16 (0.87–1.53)	1.00 (0.80–1.25)	1.00 (0.80–1.23)	0.75 (0.64–0.86)*
High Triglyceride	Model 1	1	1.11 (0.92–1.35)	1.36 (1.04–1.79)*	1.13 (0.91–1.41)	1.26 (1.03–1.55)*	1.30 (1.13–1.50)*
	Model 2	1	1.11 (0.91–1.36)	1.26 (0.94–1.67)	1.01 (0.80–1.28)	1.16 (0.94–1.45)	1.38 (1.19–1.60)*
	Model 3	1	1.13 (0.93–1.38)	1.36 (1.03–1.79)*	1.10 (0.88–1.37)	1.29 (1.04–1.59)*	1.39 (1.21–1.60)*
Low HDL cholesterol	Model 1	1	0.83 (0.60–1.16)	1.02 (0.64–1.65)	1.19 (0.83–1.70)	1.05 (0.74–1.50)	1.65 (1.32–2.06)*
	Model 2	1	0.82 (0.59–1.15)	0.96 (0.59–1.56)	1.08 (0.75–1.55)	0.98 (0.68–1.40)	1.70 (1.36–2.13)*
	Model 3	1	0.85 (0.61–1.18)	1.01 (0.62–1.63)	1.15 (0.81–1.65)	1.07 (0.75–1.53)	1.76 (1.40–2.20)*
Hyperglycemia	Model 1	1	1.08 (0.88–1.32)	1.44 (1.07–1.92)*	1.50 (1.19–1.88)*	1.44 (1.16–1.80)*	1.08 (0.93–1.27)
	Model 2	1	1.08 (0.88–1.33)	1.36 (1.01–1.83)*	1.41 (1.12–1.79)*	1.37 (1.10–1.72)*	1.11 (0.94–1.30)
	Model 3	1	1.10 (0.90–1.34)	1.43 (1.07–1.91)*	1.47 (1.17–1.85)*	1.47 (1.17–1.83)*	1.13 (0.97–1.33)
Metabolic syndrome	Model 1	1	1.09 (0.87–1.36)	1.40 (1.02–1.92)*	1.36 (1.05–1.75)*	1.33 (1.04–1.70)*	1.02 (0.86–1.22)
	Model 2	1	1.08 (0.84–1.39)	1.26 (0.89–1.80)	1.16 (0.87–1.54)	1.16 (0.88–1.53)	1.06 (0.87–1.29)
	Model 3	1	1.16 (0.91–1.48)	1.42 (1.01–2.00)*	1.32 (1.01–1.73)*	1.46 (1.12–1.90)*	1.18 (0.97–1.42)

Note: Values are odds ratios adjusted for age, physical activity, and alcohol drinking.

Waist circumference ≥ 85 cm. High blood pressure: systolic blood pressure ≥ 130 mmHg and/or diastolic blood pressure ≥ 85 mmHg. Triglyceride ≥ 150 mg/dl. HDL cholesterol < 40 mg/dl. Impaired fasting glucose: fasting glucose ≥ 110 mg/dl. Model 1: Values are odds ratios adjusted for age, regular physical activity, and alcohol drinking. Model 2: Values are odds ratios adjusted for age, regular physical activity, and alcohol drinking, and visceral fat area. Model 3: Values are odds ratios adjusted for age, regular physical activity, and alcohol drinking, and subcutaneous fat area.

* $P < 0.05$ compared with nonsmokers.

3) アディポネクチン・内臓脂肪面積がメタボリックシンドロームのリスク重積に及ぼす影響

男性 6,221 名、女性 775 名、合計 6,996 名を対象とし、アディポネクチン、内臓脂肪面積別にそれぞれ 4 分位に、16 群に群分けし、アディポネクチン最高値・内臓脂肪面積最低値群を基準 (1.0) とした時のメタボリックシンドロームのリスク重積の調整オッズ比を求めた。アディポネクチン最低値・内臓脂肪面積最高値群が最も高いオッズ比 (95% 信頼区間) であった (男性: 12.7 (9.7–16.6)、女性: 13.5 (6.0–30.2))。

2. 前年度までの研究成果

1) 健診データ (平成 16~平成 20 年)、及び発症データの把握

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。)

2) アディポサイトカインの測定 (アディポネクチン、TNF- α 、レプチン)

アディポネクチン計 8,905 名分の測定を終了した。600 名分の TNF- α 、レプチンの測定を終了した。

3) 学会発表及びシンポジウム開催

① 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)

② 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)

③ 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)

④ 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)

⑤ 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。

3. 研究成果の意義及び今後の発展

研究成果の意義

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、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、内臓脂肪蓄積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

現在、申請者らが開発中である内臓脂肪の蓄積をより鋭敏に反映する効果的、経済的で簡便に測れる評価モデル式を身体計測値とバイオマーカー、生活習慣要因からさらに検討し、推定能力の高いものに改訂する。さらに、その式が循環器疾患リスクを予測できるかどうかについて 10 年間の追跡を行い、妥当性を検討する。エンドポイントは、高血圧、糖

尿病、高脂血症、メタボリックシンドローム、心電図異常、心臓足首血管指数（CAVI）、さらに症例数が解析可能な数に達し時点で脳心血管イベントとする。

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保護の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°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

松下 由実

- 1) Matsushita Y, Nakagawa T, Yamamoto S, Takahashi Y, Noda M, Mizoue T. Associations of smoking cessation with visceral fat area and prevalence of metabolic syndrome in men: The Hitachi Health Study. *Obesity*. 2010 (in press)
- 2) Matsushita Y, Nakagawa T, Yamamoto S, Takahashi Y, Yokoyama T, Noda M, Mizoue T. Associations of visceral and subcutaneous fat areas with the prevalence of metabolic risk factor clustering in 6,292 Japanese individuals: the Hitachi Health Study. *Diabetes Care*. 2010, 33:2117-2119
- 3) Matsushita Y, Tomita K, Yokoyama T, Mizoue T. Relations between waist circumference at four sites and metabolic risk factors. *Obesity*. 2010, 18:2374-2378
- 4) Matsushita Y, Tomita K, Yokoyama T, Mizoue T. Optimal waist circumference measurement site for assessing the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2009, 32:e70
- 5) 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. メヂカルフレンド社. 2009
- 6) 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. 医歯薬出版株式会社. 2009

中川 徹

- 1) 中川徹. インターネットを利用した特定保健指導の実際. *肥満と糖尿病*. 2010, 9:112-117
- 2) 中川徹. メタボリックシンドロームへの減量アプローチ 職域での取り組み. *治療学*. 2010, 44:468-471
- 3) 中川徹. インターネットを介しての減量指導の実際—認知行動療法に基づいた“はらすまダイエット”—. *MEDIX*. 2009, 51:27-30
- 4) 杉本潤哉, 藤岡宏一郎, 伴秀行, 岩田淳也, 中川徹. 健康分野における新しい日立A S P ビジネス取り組み. *日立評論*. 2009, 91:898-901

- 5) 中川徹, メタボリックシンドローム対策. 臨床栄養. 2008, 112:387-392
- 6) 中川徹, はらすまダイエットとは?. 肥満と糖尿病. 2008, 7:721-723
- 7) 中川徹, 職域における特定健診・特定保健指導. 治療. 2008, 90:1795-1799
- 8) Kibushi M, Takimoto M, Okoshi Y, Nakagawa T. Body Weight Reduction Program for Metabolic Syndrome. Asian Pacific Journal of Disease Management. 2008, 2:119-122
- 9) Nakagawa T, Yamamoto S, Irokawa M. Development of the automated diagnosis CT screening system for visceral obesity. Asian Pacific Journal of Disease Management. 2008, 2:31-38

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, 33:184-189.

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
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	国立国際医療研究センター 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	国立国際医療研究センター 国際保健医療研究部	部長
野田光彦	研究デザインの設定	東京大学医学部 昭和59年卒 医学博士 代謝内分泌学	国立国際医療研究センター 病院 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	国立国際医療研究センター 病院 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 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 産業医	医長

MEMO

A series of horizontal dotted lines for writing.

研究課題名 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

研究代表者 浜松医科大学医学部 教授

大関 武彦

1. 本年度の研究成果

本研究事業の3年目にあたり、最終年度としての研究成果の積み重ねと、これまでの研究成果の総括を行った。「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(1)小児のメタボリックシンドロームに対する介入策を提示することである。そのためには関連する以下の(2)～(4)が必要である。すなわち(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)食事・運動などに加え小児に対し効果的な介入方法の検討と情報の提示などである。

我が国の小児に対するメタボリックシンドロームの診断および実態把握のためには、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より策定された、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が用いられている。これは我が国のエビデンスに基づくとともに、簡便に評価することを可能とした。実際の運用において、小児に対して採血まで空腹を保つことは、時に気分不快や低血糖となったり、受診率の低下などを伴うことがあるとの報告が見られた。食事の影響を明らかにするために、中性脂肪および血糖値の食後の変化を経時的に測定した。この結果、食後2時間以降では中性脂肪150 mg/dl、血糖100 mg/dlが、それぞれの診断基準である空腹時120 mg/dl、100 mg/dlと相関することが確認された。食後2時間以降に採血することにより、小児のメタボリックシンドロームのスクリーニングを効果的に行い、必要に応じて空腹時採血により確認することを診断基準に追記した。

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肥満小児の10～35%、全体の0.4～3.5%であった。本年の小学生の検討の中では肥満小児の42.1%、全体の5.4%の有病率である地域があった。これまでの我が国の検討で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。しかしながらより高値を示す集団が存在することは、地域差の存在やまた経年的に変化する可能性を示している。本来は成人期に主として増加する生活習慣病が小児期に認められることは、発症要因がより早期にそして強力に作用していると考えられ、予防においても注目すべきであるといえる。

メタボリックシンドロームは2型糖尿病や動脈硬化のリスクである。小児期においても動脈硬化の初期病変が存在することは以前から病理学的方法により知られていた。近年の超音波などの検査法の進歩により血管病変がより詳細に検出可能になってきた。しかしながら小児における検査方法の標準化、そして基準値の設定は不十分であった。病態の詳細な把握や介入の妥当性を確認するエビデンスとして、血管病変の評価は有力なものである。IMTに変化を示す例は多くはないが、血管の弾性と関連する検査値とメタボリックシンドロームやその構成要素と関連することが示された。Stiffness β indexは小児期において年齢に伴い変動を示す。PWV、CAVIなどは比較的容易に適用可能であり、小児における評価も可能となりつつある。FMDは血管内皮機能の検査方として有力であるが、小児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。駆血は前腕にて200 mmHg、5分間で計測したところ6～15(-20)才では比較的変動が少なく、平均値 \pm SDは11.7 \pm 3.7%

であった。-1SDは8%であり、-1.5SDである6%未満で明確な低下と判定しうることが示唆された。

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

⇒⇒ (治療) 減量・腹囲の減少 低エネルギー食 運動療法

(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

⇒⇒ (予防) 標準食 過剰摂取の見直し 定期的な運動

(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

⇒⇒ (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

対象者のうち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い。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。A群は原則として医療施設での対応を要するが、B群およびC群においては学校や家庭に対する支援も重要な要素となる。

検診と連動した小学校の介入(浜松方式:簡易版と略称)は、腹囲を指標(腹囲/身長 ≥ 0.5)として簡便に対象者を評価している。この対象者に対し情報提供を中心とした介入を行ったところ、有意の腹囲の低下が認められた。対象となる3校について保護者教育、資料の配布などにより介入の程度の強力な順に①(629人)、②(702人)、③(209人)とすると、腹囲の減少者の比率はそれぞれ86.6%、66.7%、44.2%であった。腹囲のより大きいもの(腹囲75cm以上)においてはそれぞれ58.3%、46.7%、16.7%であった。この結果は小学校のメタボリックシンドロームおよびそのリスク群に対し適切な情報提供を中心とする介入は有効であることが示され、特に正しく強力な情報提供と早期の実施がより効果的であることが示唆された。

継続的に家庭における生活習慣修正を、通信手段(電話、郵便、ITなど)を用いて支援することが有効である可能性が示された。家庭でのセルフモニタリングシートを渡し、2週ごとに電話による確認を行い、4週x3クールで実施した。肥満度(腹囲はデータ不十分)、体脂肪率、GPT、尿酸、LDL-Cに有意($p < 0.05$)の改善が認められた。同様の介入は郵便を利用していても有効であったことが示され、ITを利用した方法も有効性を有することが期待される。

食事療法や運動療法を、年齢やメタボリックシンドロームの重症度により適切に選択されることは介入の基本であり、血管病変の評価は病態や効果判定の有効な指標である。これに加え学校や各種の検診、健康活動における適切な情報提供が有効であり、早期により十分に行うと効果が大きいことが示された。合わせてITを含む各種の通信手段を利用することは、家庭での生活習慣修正に有用であると考えられた。小児のメタボリックシンドロームの予防、介入において、対象者の適切な評価と、各種の方法による情報提供が効果の増強に重要であることが示唆される。

2. 前年度までの研究成果

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り、食事、運動を含む介入の基礎的データが収集された。

3. 研究成果の意義及び今後の発展

日本人小児のメタボリックシンドロームの介入方法を提示することは、小児の健全な成長発達と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。

5. 発表論文集

- 1) Yamaguchi R, Nakagawa Y, Liu YJ, Fujisawa Y, Sai S, Nagata E, Sano S, Satake E, Matsushita R, Nakanishi T, Chapman KE, Seckl JR, Ohzeki T: Effects of maternal high-fat diet on serum lipid concentration and expression of peroxisomal proliferator-activated receptors in the early life of rat offspring. *Horm Metab Res.* 2010; 42: 821-825.
- 2) Sano S, Nakagawa Y, Iwashima S, Ishikawa T, Satake E, Matsushita R, Nagata E, Yamaguchi R, Nakanishi T, Ohzeki T: Dynamics of endogenous glucocorticoid secretion and its metabolism in Kawasaki disease. *Steroids.* 2010; 75: 848-852.
- 3) Iwashima S, Ishikawa T, Ohzeki T, Endou Y: Delayed enhancement cardiac magnetic resonance imaging in propionic acidemia. *Pediatr Cardiol.* 2010; 31: 884-886.
- 4) Ishikawa T, Iwashima S, Ohzeki T: Effect of cibenzoline on biventricular pressure gradients in a pediatric patient with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Pediatr Cardiol.* 2010; 31: 707-710.
- 5) Iijima S, Uga N, Ohzeki T: Postnatal changes in adrenal size in very low-birth-weight infants: sonographic evaluation for the prediction of late-onset glucocorticoid-responsive circulatory collapse. *Am J Perinatol.* 2010; 27: 485-491.
- 6) Okada T, Ohzeki T, Nakagawa Y, Sugihara S, Arisaka O: Impact of leptin and leptin receptor gene polymorphisms on serum lipids in Japanese obese children. *Acta Paediatr* 99: 1213-1217, 2010
- 7) Yoshikawa K, Okada T, Munakata S, Okahashi A, Yonezawa R, Makimoto M, Hosono S, Takahashi S, Mugishima H, Yamamoto T: Association between serum lipoprotein lipase mass concentration and subcutaneous fat accumulation during neonatal period. *Eur J Clin Nutr* 2010; 64: 447-453.
- 8) Tadokoro N, Shinomiya M, Yoshinaga M, Takahashi H, Matsuoka K, Miyashita Y, Nakamura M, Kuribayashi N: Visceral fat accumulation in Japanese high school students and related atherosclerotic risk factors. *J Atheroscler Thromb*, 2010; 17: 546-557.
- 9) Yoshinaga M, Takahashi H, Shinomiya M, Miyazaki A, Kuribayashi N, Fukiko Ichida F. Impact of having one cardiovascular risk factor on other cardiovascular risk factor levels in adolescents. *J Atheroscler Thromb*, 2010 ; 17: 1167-75.

10)Yamasaki A, Hanaki K, Tomita K, Watanabe M, Hasagawa Y, Okazaki R, Yamamura M, Fukutani K, Sugimoto Y, Kato K, Kodani M, Ikeda T, Konishi T, Kawasaki Y, Tokuyasu H, Yajima H, Sejima H, Isobe T, Shimizu E Cough and asthma diagnosis: physicians' diagnosis and treatment of patients complaining of acute, subacute and chronic cough in rural areas of Japan. *Int J Gen Med.* 2010; 3: 101-7.

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
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・昭和大学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

平成23年2月8日(火)

(15:53~16:32)

座長
矢崎 義雄／独立行政法人国立病院機構 理事長

研究課題名 わが国の生活習慣病における一次予防のための運動基準策定を目的とした大規模介入研究
 課題番号 H21-循環器等(生習)-一般-009
 研究代表者 東北大学大学院医学系研究科循環器病態学 教授
 下川 宏明

1. 本年度の研究成果

近年我が国では、食生活の欧米化や運動不足に伴い、メタボリックシンドロームを始めとする生活習慣病の頻度が増加の一途をたどっている。生活習慣病は、虚血性心臓病や高血圧性心臓病の発生を通して慢性心不全に至る重要な危険因子であり、早期からの介入の重要性が指摘されている(図1)。本研究では、この大規模コホート集団を用いて、日本人の生活習慣病における一次予防に必要な運動基準策定を目指した大規模介入研究を行うことを目的とする。

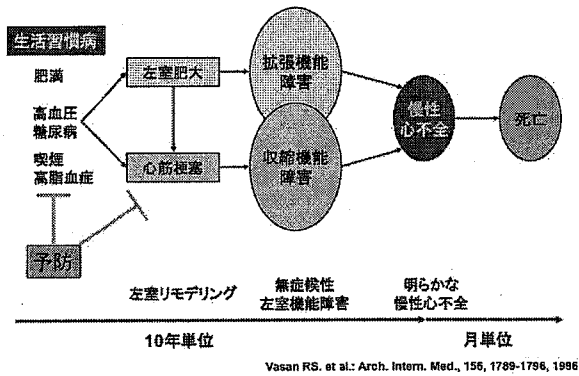


図1. 生活習慣病と心血管病の関連

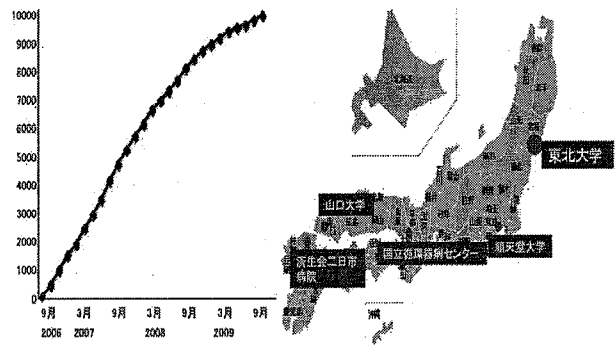


図2. 本研究における全国大規模コホート

我々は、過去3年間の厚生労働省科研費研究(平成18-20年度)により、大規模かつ詳細な生活習慣病患者データベース(1万人登録)を確立している(図2)。

図3に研究計画の概要を示す。

登録時調査(平成21年度):

以下の8項目について登録した。

- ① 年齢、性別、身長、体重、腹囲
- ② 生活習慣病の合併の程度: メタボリックシンドローム(中性脂肪、HDLコレステロール、血圧、空腹時血糖)、高血圧、糖尿病、高脂血症
- ③ 合併症疾患の有無: 心疾患(虚血、高血圧、心筋症、弁膜症、不明、その他)、脳血管障害、腎不全、慢性心房細動
- ④ 症状の重症度(NYHA分類、ACC/AHAの心不全分類)
- ⑤ 心機能評価(心エコー)
- ⑥ 治療内容(薬剤名、手術(弁手術、冠動脈バイ

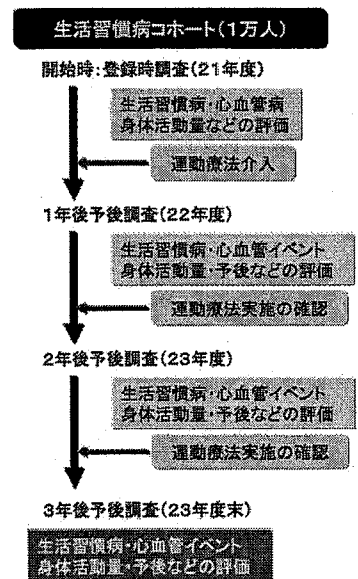


図3. 研究計画

パス術など)の有無)

⑦ 身体活動能力 (Specific Activity Score; SAS)

⑧ 身体活動量評価。(図4、健康づくりの運動指針2006より)。

この評価では、「身体活動」「運動」「生活活動」を身体活動の強さの単位である「メッツ」に身体活動の実施時間を掛けた

「エクササイズ(Ex)」(=メッツ・時)

を用いて評価する。

	活動内容					運動	生活活動	合計
	歩行	運動	生活活動	その他	合計			
月	歩行	運動				0Ex	2Ex	2Ex
火	歩行	運動				0Ex	2Ex	2Ex
水	歩行	運動	生活活動			1Ex	2Ex	3Ex
木	歩行	運動				0Ex	2Ex	2Ex
金	歩行	運動				0Ex	2Ex	2Ex
土	大と散歩	運動	生活活動	その他		0Ex	3Ex	3Ex
日	大と散歩	運動	生活活動	その他		2Ex	3Ex	5Ex
	合計					3Ex	16Ex	19Ex

図4. 身体活動量評価表

本年度は上記項目①～⑦が全例で登録が終了している。項目⑧に関しては7,000例の登録が終了しており、更に登録を継続・追加している。身体活動量が不十分な症例にはその都度主治医から運動療法の介入が行われている。

介入方法：

日常の外来診療において、健康手帳(図5)を全患者に手渡し、体重および腹囲のコントロールを指標として、身体活動量を評価しながら運動療法を施行する。

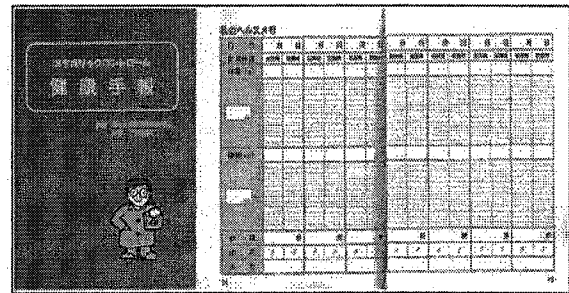


図5. 身体活動量評価表

2. 前年度までの研究成果

前年度(平成21年度)までの研究成果として、多額の費用をかけ、全国共同研究のためのweb-siteを立ち上げ、上記データベースの立ち上げを行った。順調に登録が進み、平成20年度は5月、9月、3月、平成21年度は5月、9月、12月の計6回の班会議を開催して、研究遂行における問題点などを議論した。

3. 研究成果の意義および今後の発展

本研究の特色として、第一に、本研究では我々が過去の厚生労働省班研究で確立した、大規模かつ詳細な生活習慣病データベース(1万人)を用いて、日本人の生活習慣病における一次予防に必要な運動基準策定を目指した大規模介入研究を行う点に特色がある。第二に、1万人の生活習慣病患者に対して、「健康づくりの運動指針2006」を基に、身体活動運動量の実態の解析・運動療法の介入を行う点で独創的である。この大規模コホート集団全例に運動療法介入を行う点において、国内に前例が無く、独創的である。

近年我が国では、食生活の欧米化や運動不足に伴い、メタボリックシンドロームを始めとする生活習慣病の頻度が増加の一途をたどっている。生活習慣病は、虚血性心臓病や高血圧性心臓病の発生を通して慢性心不全に至る重要な危険因子であり、早期からの介入の重要性が指摘されている。しかし、日本人の生活習慣病における一次予防のための運動基

準については、その策定を目指した大規模介入研究がまだ行われていないため、十分な基礎的データがないのが現状である。従って生活習慣病が増加しているわが国においてこそ、その是正を目的としたこのような研究は取り組むべき緊急性の高い課題である。

慢性心不全は生活習慣病の末期状態であり、運動療法の介入が生活習慣病を抑制し、心血管病および慢性心不全の発症予防につながると考えられ、その結果、医療費の削減につながると考えられる。これは临床上の利点になるのみでなく、医療経済の観点からも大きな利点である。従って、本研究は社会的にも意義深いものであり、その研究結果は、今後の日本の医療の質の向上を通じて、患者の予後改善をもたらすとともに医療経済上の効果も期待され、国民医療の増進に大きく寄与することが期待される（図8）。

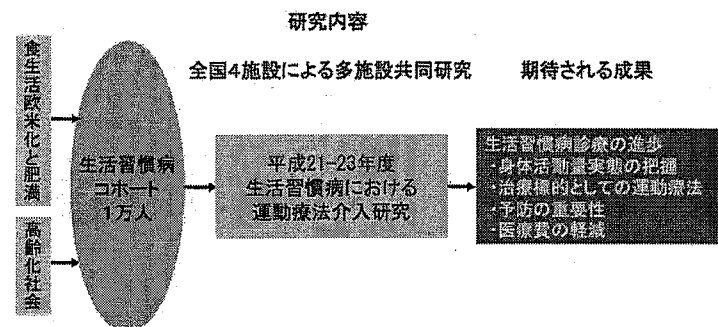


図8. 本研究のフローチャート（期待される効果）

4. 倫理面への配慮

本研究は「疫学研究に関する倫理指針」を遵守して研究を計画・実施するが、特に以下の倫理的配慮を行う。(1) 倫理委員会の審査：研究対象患者のプライバシー保護を確実にするために、倫理委員会において倫理面に対する配慮が十分に行われているか審査を受けた上で承認を得て実施する。倫理委員会が設置されていない施設の参加を可能にするために、各々の参加施設（大学病院など）の倫理委員会に審査を依頼する。(2) 対象患者からの同意取得：研究に際しては、あらかじめ研究内容、意義と危険性およびプライバシー侵害の恐れがないこと、同意しなくても不利益は受けないこと、同意は随時撤回できることを患者に説明し、文書で同意を得る。(3) 匿名性：症例の登録は、各施設におけるIDで行い、データがどの症例のものかは診療を担当した主治医のみが把握している。研究担当者はIDがどの患者のものか特定できないため患者のプライバシーは保護される。さらに、データベースには別の症例コードを入力するためデータベースから患者個人を特定することは困難である。

5. 発表論文集

下川宏明（研究代表者）

1. Shiba N, Shimokawa H. Chronic kidney disease and heart failure-Bidirectional close link and common therapeutic goal. *J Cardiol.* 2010, *in press.*
2. Nochioka K, Shiba N, Kohno H, Miura M, Shimokawa H. Both high and low body mass indexes are prognostic risks in Japanese patients with chronic heart failure: implications from the CHART study. *J Card Fail.* 2010;16:880-7.
3. Nakano M, Fukumoto Y, Satoh K, Ito Y, Kagaya Y, Ishii N, Sugamura K, Shimokawa H. OX40 ligand plays an important role in the development of atherosclerosis through

- vasa vasorum neovascularization. *Cardiovasc Res.* 2010;88:539-46.
4. Takii T, Yasuda S, Takahashi J, Ito K, Shiba N, Shirato K, Shimokawa H; on behalf of the MIYAGI-AMI Study Investigators. Trends in Acute Myocardial Infarction Incidence and Mortality Over 30 Years in Japan. *Circ J.* 2010;74:93-100
 5. Sugimura K, Fukumoto Y, Nawata J, Wang H, Onoue N, Tada T, Shirato K, Shimokawa H. Hypertension promotes phosphorylation of focal adhesion kinase and proline-rich tyrosine kinase 2 in rats: implication for the pathogenesis of hypertensive vascular disease. *Tohoku J Exp Med.* 2010;222:201-10.
 6. Satoh K, Shimokawa H, Berk BC. Cyclophilin A: promising new target in cardiovascular therapy. *Circ J.* 2010;74:2249-56.
 7. Nishigaki K, Inoue Y, Yamanouchi Y, Fukumoto Y, Yasuda S, Sueda S, Urata H, Shimokawa H, Minatoguchi S. Prognostic effects of calcium channel blockers in patients with vasospastic angina--a meta-analysis. *Circ J.* 2010;74:1943-50.
 8. Miura Y, Fukumoto Y, Sugimura K, Oikawa M, Nakano M, Tatebe S, Miyamichi S, Satoh K, Shimokawa H. Identification of new prognostic factors of pulmonary hypertension. *Circ J.* 2010;74:1965-71.
 9. Ito Y, Ito K, Shiroto T, Tsuburaya R, Yi GJ, Takeda M, Fukumoto Y, Yasuda S, Shimokawa H. Cardiac shock wave therapy ameliorates left ventricular remodeling after myocardial ischemia-reperfusion injury in pigs in vivo. *Coron Artery Dis.* 2010;21:304-11.
 10. Do E Z, Fukumoto Y, Takaki A, Tawara S, Ohashi J, Nakano M, Tada T, Saji K, Sugimura K, Fujita H, Hoshikawa Y, Nawata J, Kondo T, Shimokawa H. Evidence for Rho-kinase activation in patients with pulmonary arterial hypertension. *Circ J.* 2009;73:1731-9.
 11. Fukui S, Fukumoto Y, Suzuki J, Saji K, Nawata J, Shinozaki T, Kagaya Y, Watanabe J, Shimokawa H. Diabetes mellitus accelerates left ventricular diastolic dysfunction through activation of the renin-angiotensin system in hypertensive rats. *Hypertens Res.* 2009;32:472-80.
 12. Rashid M, Tawara S, Fukumoto Y, Seto M, Yano K, Shimokawa H. Importance of Rac1 signaling pathway inhibition in the pleiotropic effects of HMG-CoA reductase inhibitors. *Circ J.* 2009;73:361-70.
 13. Satoh K, Fukumoto Y, Nakano M, Sugimura K, Nawata J, Demachi J, Karibe A, Kagaya Y, Ishii N, Sugamura K, Shimokawa H. Statin ameliorates hypoxia-induced pulmonary hypertension associated with down-regulated stromal cell-derived factor-1. *Cardiovasc Res.* 2009;81:226-34.
 14. Ito K, Fukumoto Y, Shimokawa H. Extracorporeal shock wave therapy as a new and non-invasive angiogenic strategy. *Tohoku J Exp Med.* 2009;219:1-9

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
下川 宏明	研究の統括・計画・立案、データ解析	九州大学医学部・昭和54年・医学博士・循環器内科学	東北大学大学院医学系研究科 循環器病態学 (東北大学)	教授
福本 義弘	研究の遂行・データ解析	九州大学医学部・平成3年・医学博士・循環器内科学	東北大学病院 循環器内科 (東北大学)	講師
代田 浩之	研究の遂行・データ解析	順天堂大学医学部・昭和54年・医学博士・循環器内科学	順天堂大学大学院医学研究科 循環器内科学 (順天堂大学)	教授
北風 政史	研究の遂行・データ解析	大阪大学医学部・昭和54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(国立循環器病センター)	部長
三浦 俊郎	研究の遂行・データ解析	山口大学医学部・昭和56年・医学博士・循環器内科学	山口大学大学院 器官制御医科学 (山口大学)	准教授
安藤 真一	研究の遂行・データ解析	九州大学医学部・昭和61年・医学博士・循環器内科学	済生会二日市病院循環器科 (済生会二日市病院)	副院長

MEMO

A series of horizontal dotted lines for writing.

研究課題名 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

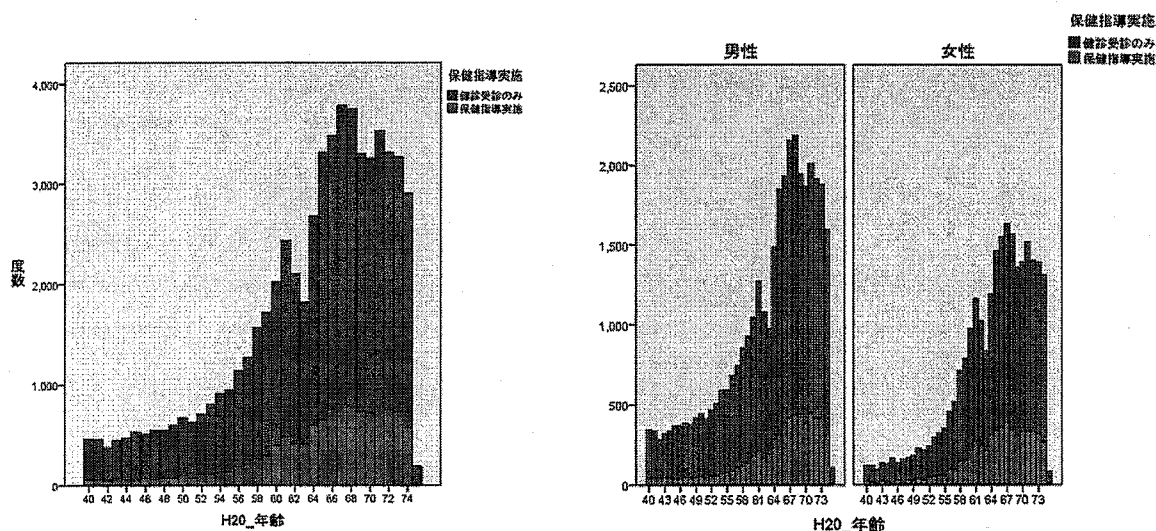
研究代表者 国立保健医療科学院疫学部 部長
今井 博久

1. 本年度の研究成果

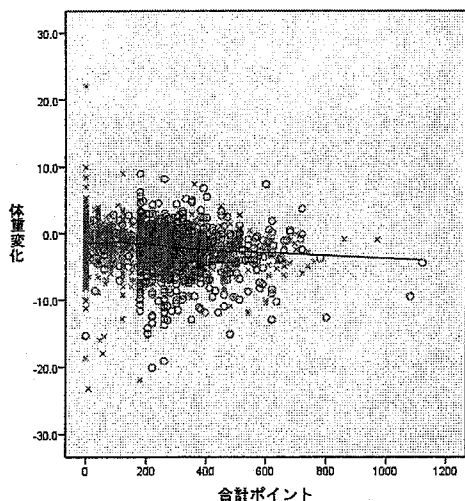
本研究の目的は「どのような特定保健指導プログラムが効果的で効率的であるか」を明らかにすることである。しかしながら、保健指導介入の方法を検討する前に、その前提となる「特定保健指導は効果があるのか」を明らかにする必要がある。平成20年度から制度が開始され約2年半が経過して制度実施の初年度の結果を分析できる段階になった。そこで、保健指導介入の効果の有無について検討を行った。

マクロ分析(全国規模の国保加入者の特定健診保健指導データベースを構築し活用した分析)として北海道-東北-関東-近畿-中国-四国-九州のそれぞれの地域にモデル都道府県を設定し各都道府県の市町村から国保加入者の特定健診保健指導に関するデータを収集し、40万人規模のデータベースを構築した。全国の体重/腹囲の平均値や改善分、血糖値/脂質類等の平均値や改善分などについて「保健指導を受けた群」と「受けなかった群」を比較して保健指導の効果の有無を分析した。また都道府県別の差異を明らかにするために7つのモデル県の成果について比較検討を行った。次に、保健指導介入の方法について検討を行った。全国から保健指導に投入する資源量として保健指導ポイント数に関するデータを収集し、健診データをリンクさせてどの程度の保健指導ポイント数により改善が得られるか、性別/年齢別に効率的なポイント数はいくら位かなどを分析した。

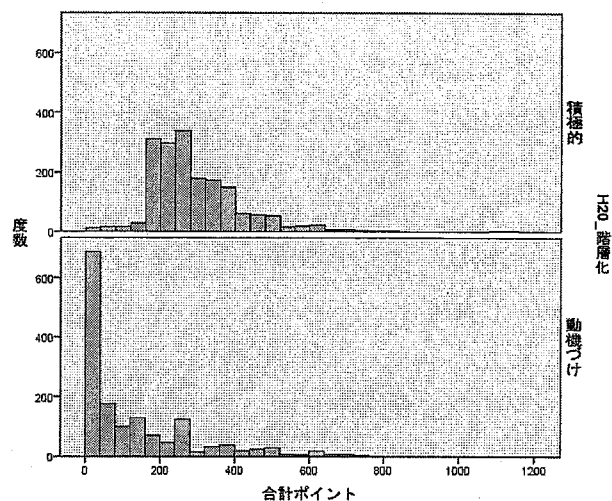
ミクロ分析(自治体ごとの詳細な保健指導データを活用した分析)として市町村で実施された具体的な保健指導内容の検討を行った。食事と運動のアセスメント、指導様式、実施時間、保健指導スタッフ数、自治体独自の血液検査の有無など具体的な保健指導介入の効果に影響を与える要素について検討するため、モデル県から市町村の特定保健指導に関する詳細なデータを収集分析した。



<分析対象者の分布>



<保健指導ポイント数と体重変化>



<積極的・動機づけ支援における保健指導ポイント数>

マクロ分析の結果は以下のようになった。分析対象者は40歳以上74歳までの特定健診受診者：383,430人、特定保健指導対象者：60,964人、その内訳は保健指導を受けた人：12,080人、保健指導参加を受けなかった人：48,884人であった。全体像を把握するために健診項目で平均値と改善分を計算した。保健指導を受けた人における平成20年度の全国の平均値は、体重では男性：69.2kg、変化分は-1.65kg(2.4%減少)、女性：60.5kg、変化分は-1.79kg(3.0%減少)であった。変化分とは平成21年度との差を表し、保健指導による効果(改善分)である(2年連続して健診を受診した人を対象)。以下同様に、腹囲では男性：90.4cm、変化分は-2.00cm(2.2%減少)、女性：92.7cm、変化分は-2.48cm(2.8%減少)であった。その他の健診項目についても明らかにした。更に血圧・血糖・脂質の中で1つのリスクを有する対象者についても同様に分析した。

実施された保健指導のポイント数を概観すると、積極的支援における合計ポイントは概ね180ポイントから800ポイントまで分布していた(平均値は287ポイント)。合計ポイント数と保健指導実施前後の体重変化の散布図から、合計ポイント数が高くなればなるほど体重が減少し、腹囲についても同様の傾向であった。単回帰分析の結果、積極的支援では、保健指導100ポイント当たり、体重0.32kg減、腹囲0.46cm減であり、動機づけ支援では100ポイント当たり、体重0.22kg減、腹囲0.30cm減であった。一方で、300ポイントから420ポイントの範囲で全体の約25%、規定の180ポイントにとらわれず、高い保健指導ポイントで濃密な保健指導を実施していた事例が全体の約1/3ほどあるなど、各市町村で差があった。保健指導ポイントと保健指導効果の関連をみると、合計ポイントが高いほど、体重減少や腹囲減少の効果が高かった。概ね、合計ポイント100ポイントで体重0.2~0.3kg、腹囲0.3~0.45cmの減少分であった。但し、その変化は200ポイントから300ポイントを過ぎるあたりで起き始めていたことから、200ポイントから300ポイント以上が「効率点」と考えられた。

マイクロ分析の結果は全国の保健指導方法の分析から以下のようになった。市町村が食事アセスメントの評価ツールとして何を使用したかによって体重/腹囲がどの程度改善したかを検討した。FFQや食事写真を使用した市町村は概して成果が出やすい傾向であった。食事写真はアセスメントだけに留まらず、保健指導参加者との個別面談で食事指導する際にも使用した写真を一緒に見ながら具体的な食事指導ができるため、大きな効果が出たと考えられた。運動アセ

メントでは歩数計を多くの市町村が使用していたが、自治体により効果の傾向に違いが見られた。集団で保健指導を実施する場合に、保健指導スタッフ1人当たりの参加者数は6人以上では大きな効果は出ていない傾向が見られた。保健指導で全体への目配りができ、細やかに指導できるスタッフ数の体制確保が必要なことが示唆された。また健診以外に独自に血液検査を実施した場合、体重/腹囲や血糖値が改善しやすい傾向がみられた。これは、健診時のみの血液検査では1年後というあまりに期間が空いてしまい保健指導の効果（進展具合）が本人や保健指導者が実感し難くモチベーションの維持も容易でなく、途中で血液検査を実施し迅速に結果を伝えることでそうした欠点を補えられるからと考えられた。

また国保加入者のレセプト情報と健診結果情報の突合データを行い、健診問診における服薬情報の正確性評価を実施した。東京都のある自治体の国保加入者の平成19年度住民基本健診結果と平成20年度特定健診結果に加えて、平成19、20年度の月別レセプト情報を個人単位で突合を行った。服薬情報の正確性の検討では、服薬していると回答しながら受療歴がないものは約4%であった。糖尿病薬に焦点を当てて検討すると、HbA1cが6.1%であった者が32名いた。保健指導の対象者に対する問診では工夫した服薬確認が必要不可欠であり、こうした管理が特定健診保健指導制度の効果を向上させると考えられた。

2. 前年度までの研究成果

前年度は全国の一部から収集した健診および保健指導のデータを分析した。市町村側の入力作業が完了しておらずデータ収集が不完全であった。保健指導介入の内容については岩手県を対象とした分析であった。

3. 研究成果の意義及び今後の発展

特定健診保健指導制度の実施初年度の結果について全国から収集し分析を行い、保健指導を受けた群と受けなかった群を比較しながら、初めて全国規模の平均値や改善分を明らかにした。保健指導介入について効果が挙がる具体的な方法および効率的な保健指導ポイント数も明らかにした。これらの知見は、本政策の推進に資する研究成果であり、政策担当者のみならず現場の保健師・管理栄養士にとって必要不可欠なものであり、かつ国民の健康水準の向上に貢献できるものである。今後に向けた研究として、制度実施二年目以降の継続した分析が必要と考えられる。多くの研究者の知見を総括し、今後の制度運営に向けて役立て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、調査対象者の個人情報に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。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（※発表論文多数のため2010年分のみ掲載）

- 1) 今井博久. わが国の生活習慣病の疫学. 西村書店. 2010（印刷中）
- 2) 今井博久. 自治体間における特定保健指導の効果比較 初年度の実施に格差はあったか. 公衆衛生 74 巻, 12 号, 1024-1027, 医学書院, 2010
- 3) 今井博久. 全国データ解析結果による特定健診保健指導の初年度評価 地域のメタ対策の検証. 公衆衛生 74 巻, 11 号, 941-943, 医学書院, 2010
- 4) 今井博久. 市町村国保における特定健診保健指導の大規模データ分析, 月刊地域保健, 12 号 46-59, 東京法研出版, 2010
- 5) 山崎義光, 片上直人, 今井博久. 生活習慣病に対する遺伝子検査. 総合健診 37, 246-252, 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	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	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	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

研究課題名 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

研究代表者 慶應義塾大学衛生学公衆衛生学 教授
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、一般の市町村等で普遍的に実行可能な受診率向上のための方策を開発し、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。昨年度は、一昨年度実施した特定健診未受診者約 25,000 人の調査結果に基づいて「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受診率向上プログラムを開発した。今年度はその費用効果等を分析して介入手法の改良を行うとともに、対象地域を広げて本手法の普遍性を検証した。さらに保健指導参加率上昇のための介入も実施した。

昨年度の大阪府 H 市（受診率 35%）におけるポピュレーションアプローチと個別通知を用いた地域介入プログラムで受診率が約 6%上昇したと推計された。未受診者対策で受診した 1,564 人の受診理由として、受診勧奨ハガキのみ 54%、ハガキ+広報が 13%、ハガキ+広報以外（ポスター、チラシ、ホームページ、講演）2%、広報以外のみ 31%であった。また新規受診者と継続受診者を比較すると、ハガキの他、ポスターや知人・友人の勧めを受診理由としてあげた者が新規受診群で有意に多かった。広報以外の中では講演の比率が低いことが示された。そこで今年度は、9月から 1) 広報の記事（計 3 回で昨年と同じだが市内の開業医に原稿を依頼）、2) 折り込みチラシの全戸配布（1 回）、3) 健康まつりでのチラシ配布、4) 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）、5) 市のホームページのリニューアル等で地域啓発を行い、10月 22 日に未受診者 19,839 人に受診勧奨ハガキを発送した。またハガキ発送後に対象者に順次電話をかけることにした。さらに 2 月頃、再度未受診者に受診勧奨ハガキを発送する。昨年度は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て 11 月以降の受診者についてのみ受診理由を調査したが、今年度は健診が始まる 5 月当初から受診理由調査を開始し、既に 10 月末までの受診者 3279 人の情報を収集済みである（最終的に約 9,000 人の情報を収集）。H 市で特定健診が終了する 3 月にこのデータを用いて受診率向上のための地域介入プログラムの最終評価を行うが、1 月に確定する 11 月末までのデータを用いて中間評価を行い研究成果発表会で報告する。なお昨年度の受診率向上プログラムのコストは、研究者自らが行った啓発用コンテンツの作成コストを除くと約 168 万円であり、受診率 1%の上昇に約 28 万円を要しており本年度の改良プログラムの費用対効果も検証する。

なおこの地域介入プログラムは地域の実情に合わせて一部改良等を行うことにより、他の地域でも受診率向上対策の効果を検証した。その結果、滋賀県 K 町では 6.8%（元の受診率 33%）、滋賀県 Y 市では 5.2%（同 40%）、山梨県 K 市では 4.3%（同 25%）、大阪府 Y 市 M 地区では 3.0%（同 36%）の受診率の上昇を認めた。さらに高知県 KN 市でも受診率向上対策が進行中であり終了後に評価を行う予定である。最終的には今年度終了後の評価に

なるが、本介入プログラムは元の受診率が 25～40%の国民健康保険（市町村）の受診率を約 5%程度上昇させ得ると考えられた。現在進行中の改良プログラムによる更なる効果が期待できるものの既存の市町村で実行可能なツールを用いた未受診者対策の限界も示唆された。

一方、保健指導については対象者が健診受診者の中から選定されるため健診受診率が低い状況での保健指導参加率向上対策には限界がある。保健指導単独の参加率が高くても健診受診率が低い場合、予防対策としての意義は乏しくなる。本研究の対象地域で当初の受診率が最も高い岩手県 H 市（53%）では昨年度の保健指導不参加者 1,494 名を対象に、保健指導に対する意識調査を行い 805 名より回答を得た。積極的支援の 44%、動機づけ支援の 37%が、今後も保健指導には参加したくない、と回答しており、その理由としては、「自分は健康だから」、「時間の都合がつかない」と回答した者が多かった。参加希望者でも 1 時間未満の個別面接形態の保健指導への要望が高かった。そこで今年度は特定保健指導の形態を短時間の個別支援とし、所要時間 45 分の完全予約制の初回相談としたところ、参加率は 19%から 46%に増加し、積極的支援層の参加者平均年齢も 64 歳から 57 歳と若年化した。これより住民の現状に沿った対策は健診受診率の高い地域の保健指導参加率を上昇させることが示された。一方、他の地域では特定保健指導該当者から過去 2 年間の保健指導経験者を除くと、大部分が指導非希望者になってしまい、新しく保健指導参加を希望する者を確保することが非常に困難になっているという問題が明らかになっており、まず健診受診率の向上が優先すると考えられた。

大阪府 Y 市 M 地区では、健診受診者と未受診者の循環器疾患等の発症状況等の比較が可能であった。男性の 70 歳未満では脳卒中発症率に差はなかったが、70 歳以上では有意差は認められないが、受診者で発症率が低い傾向を示した。女性では、どちらの年齢区分でも受診者の発症率は有意に低かった。また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、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。これらの情報は受診勧奨のための有用な資料として活用可能である。

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てきた。調査エリア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、それぞれに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。また解析の目的に応じてこれ以外の地域も適宜研究対象とした。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) 受診に繋がる地域介入プログラムの開発、4) 開発したプログラムの実地検証と評価、5) 完成したプログラムの普及、である。

初年度は共通問診票を作成し特定健診未受診者の実態調査を行った。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 万人の

未受診理由等を郵送または訪問で調査し、約2万5千人から回答を得た。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。

次年度は、実際に地域介入プログラムを開発した。まず当初の約2ヶ月間は一貫したテーマで全市民へ情報提供を行い(ポピュレーションアプローチ)、その手段としてどの市町村でも利用可能な広報、折り込みチラシ、講演会、ポスター、ホームページを用いた。これらの集中的な情報提供の後で個別に受診勧奨ハガキを発送して直接受診を促した。また地域介入プログラムの評価のために特定健診問診票を変更し、受診者から健診を受診した理由を聴取するようにした。このプログラムを用いて全国3ヶ所で受診率向上のための地域介入を実施した結果、約4~6%の受診率の上昇を認めた。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、通常の健診に眼底検査(法定項目)または頸動脈超音波検査(未受診者アンケートで追加検査として最も希望者が多かった)を追加設定し両者の受診率を比較した。2010年の大阪府S市(国立循環器病センター実施分)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加えて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、前者がやや高いものの両方で有意差を認めなかった。

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すべきである。一方、「自覚症状がなく健康である」と回答した者は、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を理解していないと考えられた。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、背景にあるリスクファクター管理の考え方は理解されていない。したがってポピュレーションアプローチを用いてこの点を啓発し、しかる後に個別通知を行う健診受診率向上のための地域介入プログラムを開発した。昨年度および今年度の実績からこのプログラムは平均的な受診率の市町村において約5%受診率を上げると考えられ、どのような市町村でも利用可能なツールを用いたためコストも高くなかった。本プログラムは最終的な改良と評価を行った後にマニュアル化を進めて、すべての市町村で利用可能な形で公表する。一方、実際の受診率の目標値(参酌標準)はずっと高いところに設定されており、本プログラム以上の上積みをしていくためにはもっと予算等をかけて、新しいメディアの導入やインセンティブの設定などより斬新な手法で未受診者対策を行う必要があると考えられた。

4. 倫理面への配慮

本研究は「疫学研究に関する倫理指針」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に関連する研究機関のみで取り扱った。

5. 発表論文集 (* 発表論文多数のため 2010 年分のみ掲載)

- 1) 岡村智教. 市町村における特定健診未受診者の実態調査と受診率向上のための戦略(1). 厚生労働科学研究による大規模調査の結果から. 週刊国保実務 2010; 2708: 29-33.
- 2) 岡村智教. 市町村における特定健診未受診者の実態調査と受診率向上のための戦略(2). 受診率向上を目的とした地域介入の試み. 週刊国保実務 2010; 2716: 35-39.
- 3) 舟本美果、岡村智教、他. ポピュレーションアプローチと個別アプローチの連動による特定健診受診率向上対策. 日本公衆衛生雑誌 2010; 57 (特別附録): 230.
- 4) 久保田和子、大久保孝義、佐藤陽子、廣瀬卓男、今井潤. 岩手県花巻市における特定健診未受診者の未受診理由と健康意識. 厚生指標 2010; 57(8): 1-6.
- 5) Hozawa A, Ohkubo T, Tsuji I. Participation in health check-ups and mortality using propensity score matched cohort analyses. Prev Med 2010; 51(5):397-402.
- 6) 久保田和子、大久保孝義、他. 特定保健指導不参加者 804 名の保健指導に対する意識: 岩手県花巻市における調査より. 日本公衆衛生雑誌 2010; 57(特別附録): 245.
- 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 3 報)-大阪府八尾市 M 地区-. 日本公衆衛生雑誌 2010; 57(特別附録): 229.
- 8) 後藤恵, 早川岳人, 阿部孝一, 齋藤恵子, 渡部えくみ, 塩田裕美子, 神田秀幸, 坪井聡, 福島哲仁. 平成 20 年度特定保健指導参加者の特定健康診査結果からみる保健指導の効果. 日本公衆衛生雑誌 2010; 57 (特別附録): 238.
- 9) 渡部えくみ, 早川岳人, 神田秀幸, 坪井聡, 阿部孝一, 齋藤恵子, 塩田裕美子, 福島哲仁. 特定健康診査受診者、未受診者における将来健診受診意向への課題. 日本公衆衛生雑誌 2010; 57 (特別附録): 238.
- 10) 安田誠史. 健診結果報告会を利用して実施する特定保健指導の効果. 日本公衆衛生雑誌 2010; 57 (特別附録): 241.
- 11) 安田誠史. 特定保健指導対象者に対する教室型集団保健指導の効果. J Epidemiol (Suppl), in press
- 12) 田中 穰、小久保喜弘、岡村智教、他. 吹田循環器病予防友の会(さつき循友会)の活動とその評価(第 1 報). 日本公衆衛生雑誌 2010; 57 (特別附録): 227
- 13) 小野優、小久保喜弘、岡村智教、他. 吹田循環器病予防友の会(さつき循友会)の活動とその評価(第 2 報). 日本公衆衛生雑誌 2010; 57 (特別附録): 227

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	慶應義塾大学医学部衛生学公 衆衛生学・疫学、公衆衛生学(慶 應義塾大学)	教授
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・疫学(慶應義塾大学)	准教授
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	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)	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	国立循環器病研究センター予 防健診部・循環器健診、疫学(国 立循環器病研究センター)	医長

MEMO

A series of horizontal dotted lines for writing.

平成22年度 厚生労働科学研究
循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究 研究成果発表会(研究者向け)抄録集
発行 平成23年2月7日
発行所 〒565-8565 大阪府吹田市藤白台5-7-1 (国立循環器病研究センター内)
財団法人 循環器病研究振興財団
TEL.06-6872-0010 FAX.06-6872-0009
