

平成18年度 厚生労働科学研究

循環器疾患等生活習慣病対策総合研究
研究成果発表会（研究者向け）

抄 録 集

平成19年2月8日（木）

平成19年2月9日（金）

KKR ホテル東京11階 丹頂の間

財団法人 循環器病研究振興財団

循環器疾患等生活習慣病対策総合研究・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19年2月8日（木）9：30～17：45 平成19年2月9日（金）9：30～17：32
会 場	KKRホテル東京11階 丹頂の間
主 催	財団法人循環器病研究振興財団 TEL：06-6872-0010

平成19年2月8日（木）

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 菊池晴彦

（座長）関西電力病院 院長 清野裕

1. 9：40～9：53

「糖尿病予防のための戦略研究」

（主任研究者）財団法人国際協力医学研究振興財団 理事長 織田敏次—12

（代理演者）財団法人国際協力医学研究振興財団

糖尿病予防のための戦略研究プロジェクト推進部 推進室長
泉和生

2. 9：53～10：06

「健診受診者のコホート化と運動、栄養介入による生活習慣病予防」

（演者）独立行政法人国立健康・栄養研究所 理事長 渡邊昌—16

3. 10：06～10：19

「動機付けの差による生活習慣における行動変容の継続性に関する研究—歩数確保による運動習慣の形成及び継続性に向けた新たなインセンティブ構築の提案」

（主任研究者）名古屋学芸大学 学長 井形昭弘—20

（代理演者）国立国際医療センター内分泌代謝科 臨床検査部長

野田光彦

4. 10：19～10：32

「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）国立大学法人富山大学 附属病院院長 小林正—26

5. 10:32~10:45

「メタボリックシンドロームの動脈硬化症早期発見と治療を目的とした網膜病変解析の有効性に関する前向き調査」

(演者) 熊本大学大学院医学薬学研究部代謝内科学 教授 荒木 栄 — 30

6. 10:45~10:58

「1型糖尿病およびインスリン療法を要する2型糖尿病の自己管理能力向上に関する研究」

(演者) 国立病院機構京都医療センター臨床研究センター予防医学研究部 室長
坂根 直樹 — 34

(座長) 神奈川県立保健福祉大学保健福祉学部 栄養学科長 中村 丁次

7. 11:03~11:16

「健康づくりのための個々人の身体状況に応じた適切な食事摂取に関する栄養学的研究」

(演者) 独立行政法人国立健康・栄養研究所栄養疫学プログラム
プログラムリーダー 佐々木 敏 — 40

8. 11:16~11:29

「食事バランスガイドを活用した栄養教育・食環境づくりの手法に関する研究」

(主任研究者) 女子栄養大学食生態学研究室 教授 武見 ゆかり — 44
(代理演者) 新潟医療福祉大学 教授 村山 伸子

9. 11:29~11:42

「生活習慣病予防のための効果的な栄養教育手法に関する研究」

(演者) お茶の水女子大学大学院人間文化研究科 教授 山本 茂 — 48

10. 11:42~11:55

「勤労者の健康づくりのための給食を活用した集団及びハイリスク者への対策に関する研究」

(主任研究者) 女子栄養大学給食・栄養管理研究室 教授 石田 裕美 — 54
(代理演者) 独立行政法人国立健康・栄養研究所栄養疫学プログラム
プロジェクトリーダー 由田 克士

11:55~12:55 《昼食》

(座長) 茨城キリスト教大学生生活科学部 教授 板倉 弘重

11. 12:55~13:08

「生体指標を用いた日本人におけるミネラルの適正摂取量(AI)・許容上限摂取量(UL)の算定に関する栄養疫学的研究」

(演者) 独立行政法人国立健康・栄養研究所栄養疫学プログラム
プログラムリーダー 佐々木 敏 — 58

12. 13:08~13:21
「日本人の食事摂取基準（栄養所要量）の策定に関する研究」
（演者）滋賀県立大学人間文化学部 教授 柴田克己 — 62
13. 13:21~13:34
「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 — 66
- （座長）山口大学 名誉教授 河合伸也
14. 13:39~13:52
「健康づくりのための運動指針」に関する研究—身体活動量増加による生活習慣病の一次予防効果—
（演者）独立行政法人国立健康・栄養研究所 健康増進プログラムリーダー
田畑泉 — 72
15. 13:52~14:05
「健康づくりを支援する環境とその整備状況の評価手法に関する研究」
（主任研究者）東京医科大学公衆衛生学 主任教授 下光輝 — 76
（代理演者）東京医科大学公衆衛生学講座 助手 井上茂
16. 14:05~14:18
「筋肉の量的、質的維持がメタボリックシンドロームの予防に及ぼす効果に関する研究—具体的な筋力トレーニングプログラムの開発」
（演者）筑波大学大学院人間総合科学研究科スポーツ医学専攻 COE研究員
田辺解 — 82
17. 14:18~14:31
「生活習慣病一次予防に必要な身体活動量・体力基準値策定を目的とした大規模介入研究」
（主任研究者）独立行政法人国立健康・栄養研究所健康増進プログラム
特別研究員 高橋佳子 — 86
（代理演者）独立行政法人国立健康・栄養研究所運動ガイドライン
プロジェクトリーダー 宮地元彦
- （座長）財団法人歯科医療研修振興財団 理事 宮武光吉
18. 14:36~14:49
「地方健康増進計画の技術的支援に関する研究」
（演者）東京医科歯科大学大学院政策科学分野 教授 河原和夫 — 92

19. 14:49~15:02

「都道府県等の生活習慣病リスク因子の格差及び経年モニタリング手法に関する
検討」

(演者) 独立行政法人国立健康・栄養研究所 国際産学連携センター長

吉池 信男 — 96

20. 15:02~15:15

「健康日本21こころの健康づくりの目標達成のための休養・睡眠のあり方に関
する根拠に基づく研究」

(演者) 日本大学医学部精神医学講座 教授

内山 真 — 100

15:15~15:25 《コーヒープレイク》

(座長) NTT 東日本関東病院耳鼻咽喉科 部長

深谷 卓

21. 15:25~15:38

「温泉利用と生活・運動・食事指導を組み合わせた職種別の健康支援プログラ
ムの有効性に関する研究」

(演者) 東京農業大学地域環境科学部 講師

上岡 洋晴 — 104

22. 15:38~15:51

「公衆浴場を利用した安全で有効な健康づくりに関する研究」

(演者) 富山大学医学部 教授

鏡森 定信 — 108

23. 15:51~16:04

「民間衛生施設を活用した健康増進のための効果的なシステムの開発及び評価に
関する研究」

(演者) 独立行政法人国立健康・栄養研究所国際産学連携センター

客員研究員 大賀 英史 — 114

(座長) 足利赤十字病院 院長

福内 靖男

24. 16:09~16:22

「脳卒中地域医療におけるインディケータの選定と監査システム開発に関する
研究」

(演者) 国立循環器病センター内科脳血管部門 リハビリテーション部長

峰松 一夫 — 120

25. 16:22~16:35

「未破裂脳動脈瘤の要因、治療法選択におけるリスク・コミュニケーションに関
する研究」

(演者) 京都大学大学院医学研究科脳神経外科 教授

橋本 信夫 — 126

26. 16:35～16:48
「超急性期脳梗塞治療法の確立に関する多施設共同ランダム化比較試験」
(主任研究者) 岩手医科大学脳神経外科 教授 小川 彰 — 134
(代理演者) 国立循環器病センター特殊病棟部 部長 宮本 享
27. 16:48～17:01
「内頸動脈閉塞症にともなう血行力学的脳梗塞の発症予防に関する研究」
(演者) 国立循環器病センター特殊病棟部 部長 宮本 享 — 140
- (座長) 杏林大学医学部 教授 山田 明
28. 17:06～17:19
「小児期メタボリック症候群の概念・病態・診断基準の確立及び効果的介入に関するコホート研究」
(演者) 浜松医科大学医学部 教授 大関 武彦 — 148
29. 17:19～17:32
「内臓肥満の要因と動脈硬化促進に関する総合的研究」
(演者) 国立長寿医療センター研究所疫学研究部 部長 下方 浩史 — 152
30. 17:32～17:45
「慢性心不全におけるメタボリック症候群の意義に関する研究」
(主任研究者) 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 — 156
(代理演者) 東北大学大学院医学系研究科循環器病態学 助手 福本 義弘

平成19年2月9日(金)

(座長) 昭和大学 名誉教授

杉崎 徹三

31. 9:30~9:43

「疾病予防サービスの制度に関する研究」

(演者) 東京大学医学部附属病院 病院長

永井 良三 — 162

32. 9:43~9:56

「疾病予防サービスに係わるエビデンス構築のための大規模コホート共同研究」

(演者) 滋賀医科大学社会医学講座福祉保健医学 教授

上島 弘嗣 — 166

33. 9:56~10:09

「健康診査の精度管理に関する研究」

(演者) 国際医療福祉大学付属三田病院検査部 部長

渡辺 清明 — 170

34. 10:09~10:22

「地域保健における健康診査の効率的なプロトコールに関する研究」

(演者) 国立保健医療科学院人材育成部 部長

水嶋 春朔 — 174

35. 10:22~10:35

「職域における健康診査の効率的なプロトコールに関する研究」

(演者) 産業医科大学医学部公衆衛生学教室 教授

松田 晋哉 — 180

36. 10:35~10:48

「生活習慣病対策における健診・保健指導による行動変容にかかる成功事例の収集及びガイドラインの作成に関する研究」

(演者) 京都大学医学部公衆衛生学教室 教授

中原 俊隆 — 184

(座長) あいち健康の森健康科学総合センター長

富永 祐民

37. 10:53~11:06

「未成年者の喫煙実態状況に関する調査研究」

(主任研究者) 国立保健医療科学院 次長

林 謙治 — 188

(代理演者) 鳥取大学医学部環境予防医学分野 助教授

尾崎 米厚

38. 11:06~11:19

「受動喫煙対策にかかわる社会環境整備についての研究」

(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 — 192

39. 11:19~11:32

「たばこに関する科学的知見の収集に係る研究」

(演者) 国立がんセンターがん対策情報センターがん情報統計部 部長

祖父江 友孝 — 196

40. 11:32~11:45

「喫煙と禁煙の経済影響に関する研究」

(演者) 奈良女子大学保健管理センター 教授

高橋裕子 — 200

(座長) 帝京平成大学現代ライフ学部 教授

小林國男

41. 11:50~12:03

「急性心不全とその関連疾患に対するより効果的かつ効率的な治療等の確立に関する臨床研究—院外心肺停止者の救命率向上に対する自動対外式除細動器を用いた心肺蘇生法の普及とエビデンス確立のためのウツタイン様式を用いた大規模臨床研究」

(演者) 国立循環器病センター 緊急部長

野々木 宏 — 206

42. 12:03~12:16

「自動体外除細動器 (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」

(演者) 兵庫医科大学救急・災害医学 教授

丸川 征四郎 — 212

43. 12:16~12:29

「弓部大動脈全置換術における超低体温療法と中等度低体温療法のランダム化比較試験」

(演者) 国立循環器病センター心臓血管外科 医長

荻野 均 — 216

12:29~13:30 《昼食》

(座長) 東京医科歯科大学大学院歯学総合研究科 教授

水澤英洋

44. 13:30~13:43

「複数の動脈硬化性疾患危険因子を有する対象におけるアスピリンの一次予防効果に関する研究」

(演者) 慶應義塾大学医学部内科学 教授

池田康夫 — 222

45. 13:43~13:56

「急性循環器疾患の発症登録による発症病態分析と要因解明および治療効果の評価および活用に関する研究」

(演者) 国立循環器病センター予防検診部 部長

岡山 明 — 226

46. 13:56~14:09

「全国患者登録データを用いたわが国の慢性心不全患者の急性増悪・難治化要因の解明と効果的治療法の確立」

(演者) 北海道大学大学院医学研究科 教授

筒井裕之 — 232

47. 14:09~14:22

「離島・農村地域における生活習慣病対策の環境整備とその評価に関する研究」

(演者) 大阪大学大学院医学系研究科 教授 磯 博 康 — 236

48. 14:22~14:35

「幼児期・思春期における生活習慣病の概念、自然史、診断基準の確立及び効果的介入方法に関するコホート研究」

(演者) 国立病院機構鹿児島医療センター 小児科医長 吉 永 正 夫 — 240

(座長) 学校法人麻生塾 学校長

竹 下 彰

49. 14:40~14:53

「冠動脈不安定粥腫の同定とその効果的破綻予防、治療法の開発に関する多施設共同研究」

(演者) 金沢大学大学院医学系研究科循環器内科 教授 山 岸 正 和 — 246

50. 14:53~15:06

「心筋微小血管造影装置の開発による糖尿病性心筋微小循環障害の可視化」

(演者) 国立循環器病センター研究所心臓生理部 部長 盛 英 三 — 250

51. 15:06~15:19

「内シャント狭窄治療を目的としたナノセラミックス複合化ステントグラフトの開発」

(演者) 国立循環器病センター研究所生体工学部 室長 古 菌 勉 — 254

15:19~15:30 《コーヒーブレイク》

(座長) 慶應義塾大学病院長

相 川 直 樹

52. 15:30~15:43

「抗凝固薬・抗血小板薬の標的およびこれら薬剤を修飾するタンパク質・遺伝子の解析を通じた最適投与量の評価方法の標準化に関する研究」

(演者) 国立循環器病センター研究所病因部 部長 宮 田 敏 行 — 260

53. 15:43~15:56

「心血管疾患のハイリスク患者スクリーニングのための新たな診断システムの構築とその臨床応用」

(主任研究者) 京都大学大学院医学研究科 教授 北 徹 — 266

(代理演者) 京都大学大学院医学研究科 講師 荒 井 秀 典

54. 15:56~16:09

「慢性心不全基本治療薬である利尿薬のクラス内予後改善効果の差異に関する研究」

(演者) 兵庫医科大学医学部 教授 増 山 理 — 270

(座長) 独立行政法人国立病院機構 理事長

矢崎 義雄

55. 16:14~16:27

「各種高脂血症治療薬の糖尿病性心血管病進展予防効果の総合的検討」

(主任研究者) 名古屋大学大学院医学系研究科老年科学 教授 井口 昭久 — 274

(代理演者) 名古屋大学医学部附属病院老年科学講座 講師 林 登志雄

56. 16:27~16:40

「糖尿病性腎症の寛解を目指したチーム医療による集約的治療」

(演者) 岡山大学大学院医歯学総合研究科腎・免疫・内分泌代謝内科学 教授

榎野 博史 — 278

57. 16:40~16:53

「糖尿病における血管合併症の発症予防と進展抑制に関する研究 (JDC Study)」

(演者) 筑波大学大学院人間総合科学研究科内分泌代謝・糖尿病内科 教授

山田 信博 — 286

58. 16:53~17:06

「厚生労働省多目的コホート班との共同による糖尿病実態及び発症要因の研究」

(主任研究者) 東京大学大学院医学系研究科 教授 門脇 孝 — 290

(代理演者) 国立国際医療センター内分泌代謝科 臨床検査部長

野田 光彦

59. 17:06~17:19

「食後血糖上昇の抑制による心筋梗塞二次予防に関する大規模薬剤介入臨床研究」

(演者) 国立循環器病センター臨床研究開発部 部長 北風 政史 — 298

60. 17:19~17:32

「多施設共同研究：小児・思春期(若年)発症2型糖尿病の合併症率の経年的
全国調査」

(演者) 東京女子医科大学糖尿病センター 教授

内潟 安子 — 302

平成19年2月8日(木)

(9:40~10:58)

座長
清野 裕 / 関西電力病院 院長

研究課題 糖尿病予防のための戦略研究
課題番号 —
主任研究者 財団法人国際協力医学研究振興財団理事長
織田 敏次

1. 本年度の研究成果

1-1) 研究全体の進捗状況

糖尿病予防のための戦略研究は平成 17 年度より 21 年度まで 5 年間にわたって実施され、本年度はその 2 年目にあたる。戦略型研究は、厚生労働省における新たな研究支援体制であり、想定成果（アウトカム）と研究方法の骨格が事前に設定される形式を取る。本研究では 3 つの研究課題を実施することとなっており、それぞれの課題についてアウトカムが設定され、研究リーダーが公募によって選定された。目標となるアウトカムは、課題 1 は糖尿病発症ハイリスク群から糖尿病への進展の半減、課題 2 は地域での糖尿病患者の治療中断の半減、課題 3 は糖尿病患者での合併症の進展の 30% 抑制である。

各課題共通の事業として、運営委員会と中央倫理委員会は定期的に委員会を開催した。また、昨年度に人選を行なった進捗管理委員会と安全性評価委員会の委員会規程を作成し、委員会を開催した。

1-2) 課題 1 の進捗状況

研究計画書を確定し、公募によって研究支援組織を決定して研究が開始となった。データセンターの設置・運営を行ない、また、療養指導を実施する予防支援組織とのデータ連携のシステムを設計し、運用を開始した。

平成 18 年 12 月より研究参加団体（健康保険組合等）の公募を行ない、順次被験者の登録を行なっている。登録期間は平成 19 年 6 月まで、介入期間は登録後 1 年間、追跡期間は平成 21 年度までを予定している。

1-3) 課題 2 の進捗状況

パイロット研究について、データセンターの設置・運営を行ない、また、療養指導・受診勧奨を実施する診療支援組織とのデータ連携のシステムを設計し、運用を開始した。

平成 18 年 9 月より被験者の登録を開始し、平成 18 年 12 月に登録期間を終了とした。平成 19 年 12 月までデータ収集を行ない、解析に入る予定である。

1-4) 課題 3 の進捗状況

データセンターの設置・運営を行ない、平成 18 年 6 月より被験者の登録を開始した。平成 19 年 6 月に登録期間を終了し、追跡期間は平成 21 年度までを予定している。

2. 前年度の研究成果

平成 17 年度は 5 年間にわたって実施される本研究の初年度であり、以下の事業を行なった。

- ・各研究課題の研究リーダーを決定

公募により、各研究リーダーを決定した。

- ・各種委員会の設置

運営委員会、中央倫理委員会、課題1運営小委員会、課題2運営小委員会、課題3運営小委員会の委員の人選を行ない、委員会規定を作成し、委員会を開催した。また、試験評価委員会、進捗管理委員会、安全性評価委員会の委員の人選を行なった。

- ・研究計画書の確定、実施

平成16年度厚生労働科学特別研究での研究計画書に基づき各研究リーダーとともに各研究課題の研究計画書の作成を行なった。平成17年度末の時点で、研究1は研究計画書の最終決定段階である。研究2のパイロット研究は研究計画書が確定し、参加医師会を公募により決定、研究支援組織、生活療法指導介入を行なう診療支援組織を決定した。この診療支援組織は、課題1で同様の療養指導を実施する場合には、課題1でも研究に参加することとなっている。研究3は、研究計画書を確定し、研究支援組織を決定、参加施設の募集が終了し、一部の参加施設では研究を開始した。

3. 研究成果の意義及び今後の発展

本研究の目的は糖尿病予防対策の更なる推進を図ることにある。平成14年厚労省糖尿病実態調査によれば、わが国の糖尿病またその可能性がある人口は1620万人と推定され、その合併症を合わせると国民医療費の大きな部分を占める。本研究は、事前に各課題毎に設定されたアウトカムを得て、介入の効果を検証することを目的としている。本研究で検証された介入方法を活用することで、糖尿病の発症予防、発症後の治療の継続、血管合併症の発症予防を効果的に実施でき、最終的には国民の健康の増進とともに医療費の削減として結実される。

さらに、発展的な効果として、以下のものが期待される。

1) 健診から予防あるいは診療へのスムーズな移行の促進

平成14年厚労省糖尿病実態調査によれば、わが国の糖尿病またはその可能性がある人口1620万人のうち実際に医師を受診しているものは370万人(23%)に過ぎない。糖尿病を疑われる早い段階から、生活習慣の介入を行い、必要に応じて受診を促進する必要がある。わが国は世界の他の国に例を見ない優れた健診システムを備えているが、現在のところそれを有効に活用しているとはいえない。健診から予防あるいは医師の受診への移行の段階で制度的な断絶があることに、その1つの原因があるものと考えられる。本研究の課題1は、健診から予防あるいは診療へのスムーズな移行を促進する制度の確立に寄与するものと考えられる。

2) 糖尿病診療の質の改善

わが国の医療機関を受診している糖尿病患者のうち、80%程度は糖尿病を専門としないかかりつけ医に通院していると推測されているが、糖尿病専門病院と比較し

て、一般のかかりつけ医が糖尿病患者を診察する体制の整備状況は不明確である。本研究の課題2では、受診中断率を半減させることを目指すと同時に、かかりつけ医が糖尿病患者を診察するのに適した体制を整備し、糖尿病診療の質の改善に寄与するものと考えられる。

3) 高額な医療費を必要とする心血管疾患の発症予防

本研究の課題3では、糖尿病の診療において、通常よりも厳密なコントロールを行なうことが高額な医療費を必要とする心血管疾患の発症予防につながるかどうかを検証する。診療の現場では、ガイドライン通りの厳密な治療目標はなかなか達成されていないことが報告されている。この研究の結果、厳密なコントロールの必要性が我が国でも明確にされればその意義は大きい。

4) 健診・かかりつけ医・専門病院の役割の明確化

上記1) - 3)の検証により、健診機関の役割、かかりつけ医の役割、専門病院の役割などが整理される。その結果、健診から糖尿病の発症予防そして合併症の予防に到る糖尿病患者の病期に応じた予防・診療体制が確立され、感染症などの旧来の疾患を想定したこれまでの医療保険制度から、生活習慣病の予防を含む近年の疾病構造に応じた医療保険制度への移行を促進するために寄与するものと考えられる。

5) 臨床研究の基盤整備

わが国の臨床研究実施体制の基盤整備が叫ばれるようになって久しいが、いまだに、その整備状況は十分とは言えない。臨床研究実施体制の基盤整備は、トランスレーショナルリサーチの促進による国家的財産の確立や行政・政策の検証による国民生活の向上に寄与する。本研究を実施していく過程において、臨床研究の遂行を可能にするために必要な運営体制や研究インフラが整備され、これまで課題であった臨床研究の基盤整備に資するものと考えられる。

4. 倫理面への配慮

- 1) 中央倫理委員会を設置し、試験実施計画書、同意説明文書、同意書、CRF等の倫理審査を実施する。
- 2) データセンターで保管するデータは、基本的には個人を特定できないデータに限定する。
- 3) 解析はIDへの連結が不可能な形で行ない、集団のデータとして発表する。

5. 発表論文集

- 1) Yazaki Y, Kadowaki T: Combating diabetes and obesity in Japan. *Nat Med* 12: 73-74, 2006.

6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業学校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属機関及び現在の専門(研究実施場所)	⑤所属機関における職名
織田敏次	研究全般・総括	東京大学、昭和 19 年卒、医学博士、内科学	財団法人国際協力医学研究振興財団	理事長
石塚直樹	倫理審査・研究評価体制の整備	東京理科大学大学院修士課程、昭和 63 年卒、保健学博士、生物統計学	国立国際医療センター研究所	予防医学研究室長
新保卓郎	進捗管理・安全性評価体制の整備	慶應義塾大学、昭和 54 年卒、医学博士、臨床疫学	国立国際医療センター研究所	国際臨床研究センター医療情報解析研究部長
葛谷英嗣	課題 1 の実施	京都大学、昭和 41 年卒、医学博士、内科学	国立病院機構京都医療センター	病院長
小林 正	課題 2 の実施	大阪大学、昭和 42 年卒、医学博士、内科学	富山大学附属病院	病院長
門脇 孝	課題 3 の実施	東京大学、昭和 53 年卒、医学博士、内科学	東京大学大学院医学系研究科糖尿病・代謝内科	教授

研究課題名：健診受診者のコホート化と運動、栄養介入による生活習慣病予防

公募課題番号：H18-糖尿病等一般-001

主任研究者：(独) 国立健康・栄養研究所理事長 渡邊 昌

1. 本年度の研究成果

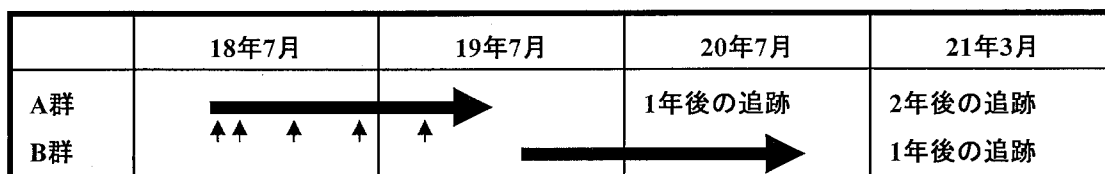
佐久総合病院検診ドックセンターの過去10年の受診者4万人者のデータベースを一本化した。ドック受診者のうちBMI 30以上の者は約900人の中から約400人を抽出、同意をえて行動変容理論による食事と運動の継続介入をし、メタボリックシンドローム (MS)、あるいはすでにMSになっているものが介入によってどれだけ正常閾に戻るか、その際の遺伝子多型分析 (SNP) もとりいれ、背景要因はなにか、ということが多面的に解析する研究計画を、国立健康・栄養研究所、および佐久病院の倫理審査委員会にかけ承認を得た。

ドック受診者のうち2000年以降に受診し、BMI 95パーセンタイル以上の者約400人を抽出、本研究による「肥満に克服プログラム Saku Control Obesity Program (SCOP)」への参加を呼びかけ、説明会の後、240名の文書による同意をえて行動変容理論による食事と運動の継続介入による肥満克服のベースライン調査を行なった。

初回説明会を6月末におこない、参加希望者にライフコーダーを渡し2週間分の運動量把握と過去の生活習慣、食事調査を依頼した。参加希望者をAB2群にランダム化、A群対象者に2週後にベースライン健診を行った。それは問診と身体測定・腹囲および腹部CT、血液および尿の生化学検査、糖負荷試験である。検査後に個人記録の書き方の指導と、事前の運動量、食事調査に基づく個人対応の食事・栄養指導をおこなった。B群は7月末に食事・栄養の個人指導を除いて同様の検査をおこなった。対象者の10分の1をランダム抽出し、運動量調査の妥当性を確認するために基礎代謝量解析 (ダグラスバックと2重標識水法) をおこなった。また、リポカイン、遺伝子多型解析などバイオマーカーの解析のため血清、全血を凍結保存した。

ベースライン時の男性116名、女性119名の参加者特性は、それぞれ53±6歳と54±6歳、体重86±12Kgと75±9Kg、BMIは30.4と31.0、内臓脂肪は159cm²と130cm²、腹囲102cmと104cmであった。身体計測および血液、血清生化学データを表1に示す。健診時総合診断で高血圧は69.6と68.6%、高脂血症は62と45%、糖尿病は男女とも40%であったが本人の病識のないものが多かった。過去に体重減少を試みて成功してもリバウンドして参加したのものもいた。

体重減少は1ヶ月1kgを目標とし、体重・体脂肪計、加速度計を全員に配布し、自己記録し一月ごとにファクスでおくるシステムを用いた。ランダム化後7月から介入をはじめ、4ヶ月健診では平均3kgの体重減をえて、自覚症状や薬剤効果も改善を示すものが多い。順調に研究は進行している。



Baseline data of	男性		女性	
	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
SCOP				
身長	168.4	5.8	155.5	5.5
体重	86.4	11.8	75.1	9.6
BMI	30.4	3.5	31.0	3.2
体脂肪	29.0	4.4	40.6	5.4
白血球数	6.8	1.8	6.1	1.6
赤血球数	501	35	465	35
血色素量	15.8	1.1	13.9	1.2
ヘマトクリット	46.9	3.0	41.8	3.2
血小板数	24.4	6.2	27.8	7.0
総蛋白	7.4	0.4	7.5	0.4
albumin	4.5	0.2	4.5	0.3
A/G	1.6	0.2	1.5	0.2
総コレステロール	204.4	28.0	215.4	40.3
HDL コレステロール	49.9	9.7	56.0	11.6
LDL コレステロール	119.5	31.3	130.0	34.4
中性脂肪	175.0	119.8	146.6	78.3
総ビリ	0.8	0.3	0.8	0.3
GOT	28.1	15.0	26.6	19.1
GPT	37.6	24.2	32.0	24.4
γ-GTP	62.6	65.7	41.2	42.6
コリンエステラーゼ	372.5	66.2	381.7	66.3
ALP	230.7	51.9	247.9	65.0
LDH	189.0	29.8	211.0	34.8
アミラーゼ	66.2	24.5	65.7	30.0
CRP	0.2	0.3	0.2	0.2
尿素窒素	14.9	3.4	14.4	4.1
血清鉄	114.8	35.3	103.7	40.2
空腹血糖	111.9	24.8	111.9	26.4
血糖 30	173.4	30.4	173.0	33.2
血糖 60	187.2	48.4	179.9	52.5
血糖 120	151.8	44.2	151.3	48.3
HbA1c	5.9	1.1	5.9	1.1

2. 前年度までの研究成果

該当なし

3. 研究成果の意義および今後の発展

国際的に糖尿病合併症の発生を予防するために大規模臨床試験が行われた。日本でも進行中のものがあるが、中間解析では薬剤の強化療法より運動のほうが効果的という結果が得られている。食事と運動による肥満解消がインスリン抵抗性、あるいは血糖にどのような介入効果があるか、という研究もあるが、少数例か疫学デザインにそったものは海外のもののみで数も少ない。

本研究は疫学デザインを検討し、母集団の特性をはっきりさせたコホートから対象者をえらび管理栄養士と運動指導士をふくめた専門家グループにより食事と運動による介入を徹底しておこない、MSあるいは高血糖症等の改善効果を数量化しようという点に特色があり、世界的にも類のない研究である。健康フロンティアの糖尿病一次予防の研究は対象者が境界型糖尿病に限定されるため、それとの相補的役割も期待できる。今後、遺伝子解析結果も併用して生活習慣の改善にテイラーメイドニュートリションあるいはテイラーメイドプリベンションの可能性を検討できる。

倫理面への配慮

対象者によびかけの時点でそこに至った経緯を説明し、各自に計画について十分に説明、書面による参加意思を確認した。発表形式についても説明、了承を得た。計画は国立健康・栄養研究所の倫理委員会および佐久総合病院倫理委員会の審査・承認を受けた。SNP解析については国立健康・栄養研究所の倫理委員会 DNA 遺伝子組み替え倫理委員会の承認をうけた。個人データの取り扱いについては疫学研究の倫理指針を遵守するように担当者会議で徹底を図った。臨床介入試験として UMIN に登録済み。

4. 発表論文集

1. Okubo H, Sasaki S, Horiguchi H, et al. Dietary patterns associated with bone mineral density in premenopausal Japanese female farmers. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 1185-92.
2. Murakami K, Sasaki S, Takahashi Y, et al. Dietary glycemic index and load in relation to metabolic risk factors in Japanese female farmers with traditional dietary habits. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 1161-9.
3. Okubo H, Sasaki S, Hirota N, et al. The influence of age and body mass index to relative accuracy of energy intake among Japanese adults. *Public Health Nutr* 2006; 9: 651-7.
4. Takahashi Y, Sasaki S, Okubo S, et al. Blood pressure change in a free-living population-based dietary modification study in Japan. *J Hypertens* 2006; 24: 451-8.
5. Miyatake N, Wada J, Nishikawa H, Saito T, Takenami S, Miyachi M, Makino H, and Numata T, Comparison of muscle strength between Japanese men with and without metabolic syndrome. *Acta Medica Okayama* (in press)
6. Yoshiike N, Watanabe S, et al. Obesity prevention program in the world, *J Epidemiol* (in press)

7. Watanabe S, et al. Strategy and design of the Saku Control Obesity Program. J Epidemiol (in press)
8. Morita A, Watanabe S, et al. Physical and biochemical data of obese people at baseline survey in the Saku Control Obesity Program. J Epidemiol (in press).
9. Ohmori N, Watanabe S, et al. Psychological aspects of obese people in Saku Control Obesity Program. J Epidemiol (in press)
10. Sasaki S, et al. Dietary habits of obese people in Saku Control Obesity Program. J Epidemiol (in press)
11. Miyachi M, et al. Physical activity of obese people. J Epidemiol (in press)
12. Tanaka S, Miyachi M, et al. Basal metabolic rate of obese people in Saku Control Obesity Program. J Epidemiol (in press)
13. Aiba N, Watanabe S, et al. Health education based upon the integrated model of NIH. J Epidemiol (in press)
14. Yamada K, Watanabe S, et al. DNA polymorphism of obese people in Saku Control Obesity Program. J Epidemiol (in press)
15. Taku K, Umegaki K, Watanabe S, et al. Soy isoflavones lower serum total and LDL cholesterol in humans: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials. Am J Clin Nut (in press)

5. 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
渡邊 昌	研究総括	慶応義塾大学院1970・医博	国立健康・栄養研究所栄養疫学	理事長
盛岡正博	コホート調査	京都大学1965・内科	佐久総合病院 予防医学	副院長・人間ドックセンター長
野田光彦	背景因子の解明	東京大学1984・工修 内科	国立国際医療センター 糖尿病	部長
武林亨	介入と統計解析	慶応義塾大学1988・医博・ 公衆衛生	慶応義塾大学医学部公衆衛生学	教授
佐々木敏	食事調査と食事の介入	ルベンソ大学院1994・医博・ 疫学	国立健康・栄養研究所栄養疫学	プログラマー
宮地元彦	運動指導	鹿屋体育大院1990・博士 (体育科学)	国立健康・栄養研究所運動生理学	プロジェクトリーダー

研究課題 動機付けの差による生活習慣における行動変容の継続性に関する研究
 ——歩数確保による運動習慣の形成及び継続性に向けた新たなインセンティブ構築の提案

課題番号 H18-糖尿病等-一般-002

主任研究者 名古屋学芸大学 学長
 井形昭弘

1. 本年度の研究成果

◆研究計画及び本年度の実施項目

- ・この度の研究は「歩数」の確保に焦点を当てた運動習慣の形成及び継続性に向けた新たなインセンティブの仕組み(ウォーキングマイレージ)の有効性、実用性等を評価検証することを目的に行なう。具体的には、従業員の方に歩数計を携行して頂き、1週間単位でPCを通じて入力し、1年間の歩数をポイント換算し、社会寄付する。すなわち、このウォーキングマイレージ参加による歩数確保の継続性や参加による効果を、歩数、生活習慣の状態、健康診断及びレセプトデータの変化、改善により評価する。
- ・初年度(本年度)は特に、こうした研究計画を本格的に進めるためのパイロットスタディを下記内容項目により実施した。
 - 1) 歩数データ取り込みのための情報の基盤整備
 - 2) 実証実験の参加募集・応募・開始
 - 3) ベースラインデータの整備(生活習慣アンケート、歩数入力の実施等)
 - 4) ウォーキングの継続性を目指した仕組みの構築
 - 5) 「一步の健康効果」の策定についての検討

◆実施項目の経過及び結果

以下、項目ごとに経過、結果を纏める。なお、パイロットスタディはエーザイ(株)の協力のもとに行なわれ、社会貢献(寄付)を前提に現在継続中である。

1) 歩数データ取り込みのための情報の基盤整備 (平成18年4月～9月末)

PCで歩数を管理できる歩数計(メモリー付)を使用し、社内の健康管理システムへ直接接続できるようシステム改善を行なった。

2) 実証実験の参加募集・応募・開始

方法：社内Web、テレビ会議、説明会等

期間：平成18年9月20日(開始)～10月20日(締切)

応募：1277名(現在、1234名で実施中)

※人数、カッコ内%

	20代	30代	40代	50代	合計
男性	71(07)	208(22)	353(37)	332(34)	964(100)
女性	61(23)	63(23)	80(30)	66(24)	270(100)

開始：11月1日より歩数計を携行し、定期的に入力して頂き、実質的に研究開始した。

3) ベースラインデータの整備 (上記1234名)

データとして整備したのは、レセプトデータ(平成17年分)、健康診断データ(平成18年度実施分)、生活習慣アンケート(平成18年10月20日～11月初旬回収分)である。歩数データは11月1日の開始より月末までのものである。なお、データは本人特定が

できないよう加工され、受渡は市販のメモリースティックを使用した。

[生活習慣アンケート(一部)、レセプトデータより]

既往歴：男性女性共に25%の方が腰痛で、また、男性の20%の方が高血圧、高脂血症で治療歴がある。

現病歴：男性の10%の方が高血圧、高脂血症で、女性の10%の方が腰痛でここ1年以内に治療を受けている。

有病者：昨年(平成17年1月～12月)のレセプトデータより、男性の10%の方が高血圧で治療を受けている。

健康感：男性女性共に85%の方が健康に不安を感じていない。

喫煙率：男性29%、女性4%

飲酒率：男性87%、女性54%

運動習慣：男性の53%、女性の42%の方が定期的に運動している。また、運動できない理由の内、「時間がない」が共通して多い(男性55%、女性37%)。

参加理由：男性の場合、健康意識(44%)、社会貢献(26%)、女性の場合、社会貢献(34%)健康意識(34%)の順であった。

参加継続：男性の77%、女性の59%の方が「できると思う」と答えた。

[歩数データより]

下記は入力された歩数の合計値を入力された日数で除した、1日平均歩数を年代性別に示したもので、中高年になるにしたがい歩数が増えている。 ※単位歩数

	20代	30代	40代	50代	合計
男性	7520	7646	8209	8949	8291
女性	6356	7891	8207	9259	7966

[健康診断データより]

(平均値±標準偏差)

男性：

年齢(44.9±9.3)	身長(170.8±5.5)	体重(70.3±9.5)
BMI(24.1±2.9)	最高血圧(121.9±14.6)	最低血圧(79.5±11.2)
CRTN(0.848±0.128)	T-CHO(206.9±32.5)	TG(137.8±112.2)
HDL-C(57.0±13.8)	LDL-C(121.2±29.0)	RBC(459±37)
Hb(15.0±1.0)	Ht(47.0±3.3)	FBS(94.5±16.2)
HbA1c(5.16±0.61)	WBC(5780±1540)	UA(6.21±1.27)
GOT(24.1±11.7)	GPT(28.4±19.3)	ALP(196±49)
γ-GTP(55.6±61.2)	TP(7.21±0.39)	

女性：

年齢(40.2±10.9)	身長(158.8±5.7)	体重(53.3±7.5)
BMI(21.1±2.6)	最高血圧(109.4±14.9)	最低血圧(70.4±9.8)
CRTN(0.626±0.085)	T-CHO(201.3±36.9)	TG(68.6±44.2)
HDL-C(70.9±13.9)	LDL-C(114.4±33.1)	RBC(432±30)
Hb(12.7±1.1)	Ht(40.7±2.9)	FBS(85.2±7.9)
HbA1c(5.06±0.32)	WBC(5150±1230)	UA(4.26±0.93)
GOT(18.4±4.5)	GPT(14.9±6.6)	ALP(170±53)
γ-GTP(20.1±24.7)	TP(7.20±0.40)	

4) ウォーキングの継続性を目指した仕組みの構築

[ポイント換算ルールの策定]

毎日一定の歩数を確保させることを目的に暫定的な基準を下記の要領で策定し、現在実施中である。

- ・ 1日の歩数でポイントを計算、5,000歩超えるとポイントが付く。1,000歩ごとに1ポイント加算。(5,000歩未満はポイントなし)
- ・ 1週間の合計が70,000歩超える場合や1週間に10,000歩以上が3日以上の場合などポイントが加算される。
- ・ 25,000歩以上はポイント一律。すなわち1日に極端に歩数を確保してもインセンティブにはならない。他

[介入プログラムの策定]

11月1日より実証実験を開始したが、ウォーキング継続に向けた介入は開始後3ヵ月後の平成19年2月より実施する予定である。このため、介入プログラム案を下記の通り策定した。但し、歩数入力未送信に対しては一定期間ごとに、確認メール、催促メール、確認電話(中断、中止など)を開始時点より行なうことにした。

(データ未送信者94名で全体の7%、脱落者1名、歩数計トラブル25件、その他)

- ・ 寄付/インセンティブ
 - ダブル、トリプルポイントキャンペーンの実施
 - 寄付先の発表や1ポイントの予算を発表
- ・ 情報提供
 - 健康、ヘルスケア関連情報の提供
 - 参加者インタビュー等の提供
 - 寄付総額の発表(具体的な情報、目標ワクチン本数の達成まであと何歩など)

※上記の他、ポスター掲示、健康教室の開催等の実施など。

5) 「一歩の健康効果」の策定についての検討

糖尿病を対象疾病として、「1歩の健康効果」算定のための医療費シミュレーションモデルを検討し、現在も継続中である。なお、考え方の基本は下記の通り。

手順1: 次の通りの集団に分ける。

0次予防群(正常耐糖能群) ⇒ 1次予防群(境界型群) ⇒ 2次、3次予防群(糖尿病群) ⇒ 薬石効なし(死亡)

手順2: 各遷移確率の報告データを収集する。

手順3: 各遷移確率の、歩数変化に対する変動について報告事例を収集する。

手順4: 収集したデータとわが国の人口動態を基に、現在と将来についての予測シミュレーションを行う。

手順5: 現在の医療費データを調査して上記モデルで予測した結果に当てはめる。

◆研究成果

- 1) 以上の通り、研究の開始後に歩数計トラブルはあったもののシステム整備は十分に機能していると云え、本格研究を行なうに当たってのシステムの有効性を評価するための知見は得られた。
- 2) また、短期間の募集にかかわらず1,000名以上の参加者を確保できたのは本研究への関心の高さをうかがわせる。但し、その要因が、(アンケートによる)参加の動機の「本

人の健康意識」、「社会貢献意識」の何れによるものか、今後十分に精査する必要がある。

2. 前年度までの研究成果

該当なし

3. 研究成果の意義及び今後の発展

- 1) この度のシステムでは、歩数計から歩数データを取り出し、そのデータを実験協力会社の健康管理システムへ送る、二つの工程におけるプログラムを開発した。よって、今後の普及を前提にすれば、後者のデータの送り先、すなわち独自のサーバーの立ち上げが必要となるため、現在、その構築を進めており 12 月末完成予定である。
- 2) また、歩数計からのデータ送信は(携帯電話を除き)今のところ PC を媒体としている。PC がかなり普及しているとは云え、送信のための一連の動作は必要である。さらにバッテリー交換・補充のわずらわしさを考慮すると、歩数機能付 IC カードのような簡単に入力できる機器の開発の検討が求められる。
- 3) この度の研究では、運動習慣の形成及びその継続性に社会貢献が有効かどうかを評価することを主な目的としている。パイロットスタディの経験を活かし、「社会貢献」を目的とした実験群とただ単に「健康維持増進」を目的としたコントロール群での同一環境下での 2 群比較が目的達成のため必要となる。このため、平成 19 年 4 月より実証実験を開始できるよう 日本通運健康保険組合、宇部興産(株)と調整中である。
- 4) 以上の通り、初年度はウォーキングマイレージの産業界での普及に道筋をつけたと云える。こうした経験を踏まえ、平成 19 年度ではエーザイ(株)、日本通運健康保険組合、宇部興産(株)の 3 社を軸に 産業界での普及方策の確立を検討すると共に、新たな二つの領域(糖尿病患者を対象とした医療機関、市町村)で実証実験を行なう予定である。

4. 倫理面の配慮

- 1) 調査参加者に対しあらかじめ研究の趣旨、方法、参加の有無による不利益のないことを説明し、参加者の自由意志でいつでも中止できることを文書で保証した後、文書による自著の同意書を得て実施する。
- 2) データは個人の特特定ができない形式で取得し、保管すると共に集団として発表する。

5. 発表論文集

平成 19 年 2 月より発表予定

6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業学校・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
井形 昭弘	総括	東京大学医学部 昭和29年卒業 医学博士	名古屋学芸大学 内科、健康科学、 医療情報	学長
野田 光彦	総括補佐	東京大学医学部 昭和59年卒業 工学修士	国立国際医療センター 内科、糖尿病	内分泌代謝科・ 臨床検査部長
田中 滋	総合政策	慶應義塾大学商学部 昭和46年卒業 商学修士、経営学修士	慶應義塾大学 医療経済、医療政策	大学院経営管理研究 科・教授
佐々木 敏	データ分析・ 評価の総合計画	大阪大学医学部 平成元年卒業 医学博士	国立健康・栄養研究所 公衆衛生、人間栄養学、 栄養疫学	栄養疫学 プログラムリーダー
足達 淑子	動機付け、行動変 容の企画開発	東京医科歯科大学 医学部 昭和50年卒業	(財)日本予防医学協会 行動医学、公衆衛生	理事
松崎 道男	企画普及方策の 開発	横浜市立大学医学部 昭和56年卒業 医学博士	虎の門病院 血液内科、輸血医学	輸血部部長
石田 浩之	データ作成・ 収集・評価	慶應義塾大学医学部 昭和62年卒業 医学博士	慶應義塾大学病院 内科、スポーツ医学	スポーツクリニック・ 内科
三井 博行	データ作成・ 収集・評価	慶應義塾大学商学部 昭和45年卒業	エーザイ株式会社 総務、環境安全、 情報システム	執行役

以上

MEMO

A series of horizontal dotted lines for writing.

研究課題 「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 H18-糖尿病-一般-003

主任研究者 国立大学法人 富山大学 附属病院長

小林 正

1. 本年度の研究成果

現在日本での糖尿病患者の合併症に関する実態はまだ明確に把握されていない。本研究は糖尿病患者1万症例のデータベース構築には追跡情報を含め、出来るだけこれからの大規模前向きのコホート研究などの標準的なものになるように、日本糖尿病学会、日本腎臓学会、日本糖尿病眼学会、日本歯周病学会の4学会の専門家の総力をあげて、ベストとなるプロトコールを構築し、現在の日本で大きな問題となっている糖尿病の実態の調査、及び治療のあり方に十分な資料となるデータの収集を行なうことを主眼としている。対照となる患者は十分な検査が行なえる大学病院、基幹病院が主となるが、一部、糖尿病患者の多い診療所なども含み、また歯周病に関しては、歯科の存在する施設で、追跡することになる。失明の原因となる網膜症の追跡には、眼底4方向の写真も含み、国際的にも通用するデータの収集を行なう。

- 1) 本年度では本研究を支援する事務局、倫理委員会、試験評価委員会、進捗管理委員会、効果安全性委員会、グループ統計家などを決定した。
- 2) entry する患者の割付を腎症の重症患者の抱える日本腎臓学会評議員の属する病院を中心にまず割り当て、その後糖尿病学会の会員の病院に割り当てる。
- 3) 患者登録に関して種々検討の結果、これまでの腎臓学会の登録に関するアンケートなどを考慮すると、300施設が最低限必要となるであろう事(300施設×400症例=12,000症例)が想定された。
- 4) 糖尿病学会及び腎臓学会の指導医などにアンケート調査を行った結果、合計12,000例の登録が可能と判明した。
- 5) 次のような患者を研究対象者とするようになった。
 - ①全国大学病院、基幹病院および診療所にて治療を受けている40歳以上の糖尿病患者とする。
 - ②登録する糖尿病患者1万人を3群に分け、腎症1期、2期、3・4期を6:4:3とする。糖尿病学会会員、腎臓学会会員の扱う患者層から考え、糖尿病学会会員は1期:2期:3・4期を6:3:1の割合で、また腎臓学会会員は1:3:6の割合で登録する。
 - ③大血管合併症に関しては、すでに大血管合併症を有する患者をも組み入れ、除外対象としない。大血管合併症の有しない患者とともに、大血管症の合併症(例えば心

筋梗塞や脳梗塞などを有する患者も組み入れ、1次予防と2次予防についての検討を行なう。すなわち、End point(+)およびEnd point(-)群を各々前向きに再発予防群および発症予防群としてフォローアップする。End pointについては前項に規定する。

④糖尿病増殖網膜症に進展している症例を除く。

6) エンド・ポイントの設定

次に示す状態を end point とする historically prospective study を行なう。

腎症：アルブミン尿の出現(尿中アルブミン/クレアチニン比が 30mg/g

Cr 以上)、顕性蛋白尿の出現(尿中アルブミン/クレアチニン比が 300mg/gCr 以上)、血清クレアチニン値の2倍化の上昇、透析導入。

網膜症：光凝固の施行は施設によってタイミングは異なるので、新生血管の発生、即ち、単純網膜症から増殖網膜症への進展および失明(光覚弁なし)を end point とする。光凝固、硝子体手術は sub とする。

神経障害：アキレス腱反射の消失も考えられるが、早期にも出現するので末梢神経障害を伴うことによる下肢切断以外は特に設定しないか、神経因性潰瘍(neuropathic ulcer)などは入れる。

大血管障害：虚血性心疾患(心筋梗塞、狭心症、PCI,CABG など)、脳血管性害(脳梗塞、脳出血、TIA など)、心不全、ASO,下肢切断。

カテゴリーA;心筋梗塞・脳血管障害による死亡。

カテゴリーB;非致死性の狭心症・心筋梗塞・脳血管障害、ASO,冠動脈バイパス術、経皮的冠動脈再建術、下肢切断。

歯周病の真のエンドポイント：歯の喪失(現在歯数、喪失歯数)、歯周炎罹患・進行による全身のQOLなどの低下。代理エンドポイント：CPI、ALコードの変化(プロービングポケットデプス、アタッチメントレベル)、歯肉出血(プロービング時の歯肉出血)、歯肉腫脹、歯槽骨吸収。

7) 追跡項目については、アンケートの結果、可及的に入力容易に出来るように簡素化することにした。また、他のこの種の疫学研究の入力項目の標準となるようなものを完成する。

8) 来年プロトコールの完成と倫理委員会の審議の後、登録を始める予定である。

2. 前年度までの研究成果；該当なし。

3. 研究成果の意義及び今後の発展

日本における糖尿病患者の合併症についてはJapan Diabetes Complication Study(JDCS)、久山町究などが報告されているが、生活様式・習慣の変化や糖尿病治療の変化の見られる現在の日本の環境の下、実際に最近の治療の進歩と合併症の抑制に関する大規模な全国レベルの研

究は乏しい。実際の全国の種々の施設における異なった治療法によりどのように、腎症、網膜症、神経障害という細小血管障害から心血管障害、脳血管障害などの大血管障害にいたる合併症を抑制しているか、またこれらの患者の長期の追跡により糖尿病患者の死因調査も施行し、現在の日本における糖尿病の実態を明らかにすることは糖尿病の管理・治療のあり方を考える時必要である。特に、日本人の糖尿病網膜症などによる失明、歯周病の実態のデータなども乏しく大規模な日本におけるこのような研究は必要である。これにより適切な治療法のガイドラインの基礎となるデータや糖尿病治療の医療費のあり方に関する基礎的資料が得られる。欧米ではこのような臨床データが多く報告されているが、日本では極めて乏しくこの研究を遂行する必要性は高く、日本糖尿病学会及び日本腎臓学会、日本糖尿病眼学会及び日本歯周病学会が中心となってこれを遂行する意義は大きい。

4. 倫理面への配慮

- 1) 現在の疫学研究に関する倫理指針に沿った手続きをとる必要があり、糖尿病学会の倫理委員会にて審議し、また研究者の属する大学などの倫理委員会にての審議のうえ、調査研究を始める。
- 2) 眼科、歯科などの検査などでは、通常診療の一環として行うことを、説明書に述べ、患者の時間、経済的負担の無いように注意する。
- 3) この研究に登録しなくとも患者に不利益の無いように研究者は注意する。
- 4) データベース作成にあたり、a)対象者の氏名及び対象者を決定しうる情報は収集しない。b) データシートを完成後、症例番号はすべて本研究チームが作成する一連番号に変換し、データの匿名化を行い、それに基づきデータ入力を行う。(症例番号と一連番号の対照表は下記により厳重保管する)。c) データシート、症例番号と一連番号の対照表及びデータファイルを入れたディスクは施錠しうるキャビネットに保管し、鍵は主任研究者が管理する。

5. 発表論文集

当該研究はこれからの研究であり、この研究についての発表論文は現在のところない。

参考論文：M Kobayashi, , et al. and Japan Diabetes Clinical Data Management

Study Group. The Status of Diabetes Control and Antidiabetic Drug Therapy in

Japan – A cross-sectional survey of 17,000 patients with diabetes mellitus (JDDM

1)- Diabetes Res Clin Practice 73(2006) 198-204.

6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業学校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属機関及び現在の専門(研究実施場所)	⑤所属機関における職名
小林 正	プロトコルの策定、データ管理等の取り纏め	大阪大学 昭和42年、医学博士	富山大学附属病院、糖尿病学	院長
堀田 饒	糖尿病神経障害に関するプロトコル、データ解析	名古屋大学医学部、昭和39年卒、医学博士	労働福祉事業団中部労災病院、糖尿病学	院長
田嶋尚子	プロトコル策定、データ解析	慈恵医大、昭和54年卒、医学博士、	慈恵医大、内科、糖尿病学、疫学	教授
岩本安彦	糖尿病眼合併症のデータ解析、プロトコル策定、倫理審査	東京大学医学部、昭和46年卒、医学博士	東京女子医科大学、糖尿病センター	所長、教授
山田信博	心血管、脳血管合併症のエンドポイント判定、プロトコル策定、	東京大学医学部、昭和51年卒、医学博士、	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	教授
門脇 孝	プロトコル策定、データ解析	東京大学医学部、昭和53年卒、医学博士、	東京大学大学院医学系研究科、糖尿・代謝内科	教授
槇野博史	糖尿病腎症エンドポイント判定、プロトコル策定	岡山大学医学部、昭和50年卒、医学博士、	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科、腎・免疫・内分泌代謝内科学	教授
北野滋彦	糖尿病網膜症エンドポイント判定、プロトコル策定	日本大学医学部、昭和57年卒、医学博士、	東京女子医科大学糖尿病センター、眼科	教授
野口俊英	糖尿病歯周病合併に関するプロトコル策定、エンドポイント判定	東京医科歯科大学歯学部、昭和44年卒、歯学博士	愛知学院大学歯学部附属病院	院長

研究課題 メタボリックシンドロームの動脈硬化症早期発見と治療を目的とした網膜
病変解析の有効性に関する前向き調査

課題番号 H18-糖尿病等-一般-004

主任研究者 熊本大学大学院医学薬学研究部代謝内科学・教授

荒木栄一

1. 本年度の研究成果

本研究の目的と本年度の成果

メタボリックシンドロームでは動脈硬化症を早期に診断し、高血糖、高血圧、高脂血症などを適切に管理することで、心血管イベント発症を予防することが肝要である。本研究は内科医と眼科医の協力を基盤とし、メタボリックシンドロームにおいて網膜病変解析による動脈硬化症の早期検出の有用性を検証する。さらに血圧、血糖値、脂質などの代謝因子を従来の基準より更に厳格に管理する意義を、内科眼科双方の評価法を用いて明らかとする。

本年度は、本臨床試験を開始するにあたり、以下の内容を実施した。

(甲)平成18年5月、分担研究者とのミーティングを開催し、研究内容、研究スケジュール、それぞれの役割分担の確認等を行った。

(乙)平成18年6月、ミーティングでの協議内容を基に具体的な臨床試験実施計画書(プロトコール)を作成した。

その結果、本試験において、肥満(過去のBMIが25以上も含む)を有し、さらに高血圧(収縮期血圧130mmHg以上または拡張期血圧80mmHg以上)を有する2型糖尿病(糖尿病網膜症や腎症を有しない、あるいは単純一前増殖網膜症/早期腎症の一方または両方を有し、HbA_{1c} 5.8%以上)患者を対象に、治療目標の点から以下の4群に分け行う多施設共同、オープンラベル、ランダム化並行群間比較試験を行うこととした。

A群:HbA_{1c} 5.8%未満かつ血圧120/80 mmHg 未満を治療目標とする。

B群:HbA_{1c} 5.8%未満かつ血圧130/80mmHg を治療目標とする。

C群:HbA_{1c} 6.5%未満かつ血圧120/80 mmHg 未満を治療目標とする。

D群:HbA_{1c} 6.5%未満かつ血圧130/80mmHg を治療目標とする。

脂質に関しては、いずれの群も中性脂肪 150mg/dl 未満, HDL-C 40mg/dl 以上, LDL-C 120mg/dl 未満を目標とする。(目標とする被験者数は、A, B, C, D群, 各50名, 合計200名)

(火)平成 18 年 7 月, 試験実施施設における倫理委員会に対し, 倫理審査申請を行った。

(水)平成 18 年 10 月 13 日, 熊本大学医学部附属病院における倫理委員会において承認を得た。山形大学医学部附属病院及び国立病院機構熊本医療センターについては, 現在申請中。

(木)現在, 被験者の仮登録, 登録を行っている。登録の期間は 6 ヶ月間を予定している。

2. 前年度までの研究成果

該当なし

3. 研究成果の意義及び今後の発展

研究成果の意義:

本研究では, 1)メタボリックシンドロームにおける心血管病変の早期発見・評価, 及び疾患イベント発症の可能性のあるハイリスク者の早期検出に有益な, 臨床上の危険指標を検証すること, 2) 血圧及び血糖値などの代謝因子に対する介入を行い, その効果について前向きに判定し, メタボリックシンドロームにおける厳格な血糖及び血圧管理の意義を明らかとすることにより, メタボリックシンドロームにおける有効な診断や治療指針を確立すること, さらには動脈硬化症の発症進展に影響を与えうる危険因子の解明を行う。これらにより 1)日本国民の主要な死因であり, 健康寿命に大きな影響を及ぼす心筋梗塞や脳梗塞などの動脈硬化性疾患の早期発見を行うシステムを確立すること, 更に 2)動脈硬化の危険因子に対していかなる目標値を基に内科的介入を行うべきかを明らかにすることが可能となるものと思われる。

今後の発展:

本研究によって, メタボリックシンドロームにおいて, 積極的な介入が必要な患者を効率的に選択する方法が開発される。更に動脈硬化性疾患発症予防における厳格な血糖及び血圧管理の意義が明らかとなり, 内科的な治療介入の新たな指標を作成できる。このように, 心血管疾患発症のハイリスク者の効率的な同定と, 有効な治療指針に基づいた効率的な管理が可能となり, 将来的に本疾患による社会損失を最小限に抑制することが予想される。さらに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。

4. 倫理面への配慮

本研究計画における臨床試験については、原則として、倫理的問題を内在するものについては、試験を実施する各大学・医療機関の倫理委員会における承認を受けた。さらに同意説明文書を患者に渡し、文書及び口頭により十分な説明を行って患者の自由意思による同意を文書で得ている。

5. 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・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
主任研究者 荒木栄一	研究統括, 介入試験, 内科的手法による検討	熊本大学大学院医学研究科・平成2年・医学博士・内科学, 内分泌, 代謝	熊本大学大学院医学薬学研究部・代謝内科学分野	教授
分担研究者 谷原秀信	メタボリックシンドロームによる眼合併症のスクリーニング及び危険因子の解析	京都大学医学部・昭和60年・医学博士・眼科学	熊本大学大学院医学薬学研究部・視機能病態学分野	教授
富永真琴	介入試験, 内科的手法による検討, データ収集	新潟大学医学部・昭和48年・医学博士・内科学	山形大学医学部医学科・器官病態統御学講座液性病態診断医学	教授
山下英俊	眼科的手法による検討, データ収集	東京大学医学部・昭和56年・医学博士・眼科学	山形大学医学部医学科・情報構造統御学講座視覚病態学分野	教授
小堀祥三	介入試験, データ収集	熊本大学医学部・昭和62年・医学博士・内科学	国立病院機構熊本医療センター・内科	医長
上田 厚	データ収集, データ解析	熊本大学医学部・昭和44年・医学博士・環境保健医学(衛生学)	熊本大学大学院医学薬学研究部・環境保健医学分野	教授

MEMO

A series of horizontal dotted lines for writing.

研究課題 1 型糖尿病およびインスリン療法を要する 2 型糖尿病の自己管理能力向上に関する研究
研究番号 H18-糖尿病等-一般-005
主任研究者 国立病院機構京都医療センター臨床研究センター予防医学研究部・室長 坂根 直樹

1. 本年度の研究成果

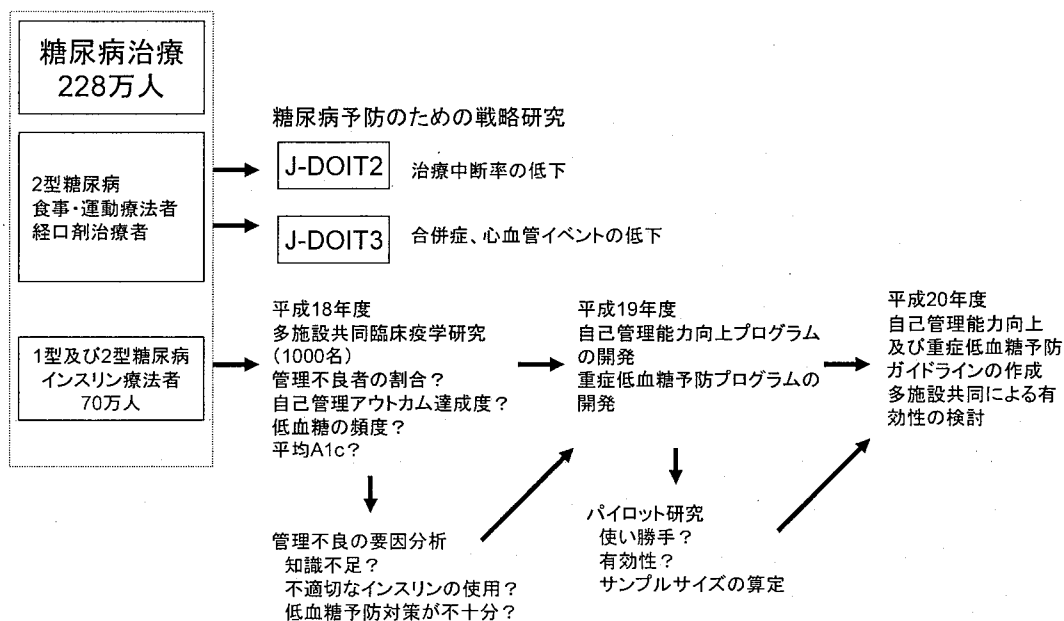
1 型糖尿病及びインスリン療法中の 2 型糖尿病患者は約 70 万人と推定されている。管理不良なインスリン療法者の合併症併発率は高く、医療費を高騰させるだけでなく健康寿命を著しく短縮させる。欧米では、管理不良な 1 型糖尿病患者において低血糖による救急外来受診の増加や交通事故の増加が報告されている。患者の中には低血糖による空腹感から過食し、反跳性高血糖となる患者も散見される。また、低血糖への不安から食事量やインスリン量を調節し、高血糖を維持する患者も存在する。

本研究は、インスリン療法中の糖尿病患者を対象に、自己管理アウトカム指標と低血糖（重症低血糖、夜間低血糖など）の頻度に関する多施設共同の臨床疫学調査を行い、データベースを作成する。次に、炭水化物（カーボ）カウント法、インスリン自己調節法などの新しい概念を取り入れた低血糖予防プログラム、低血糖時の適切な対処行動に関する自己管理能力向上学習プログラムを作成し、その有効性について糖尿病型（1 型、2 型）、年齢、性、A1c を一致させ対照群と比較検討する。本年度は、調査票の作成、実態調査ならびに自己管理能力向上のパイロット研究を行った。

国内外の 1 型糖尿病及びインスリン療法を要する 2 型糖尿病患者の自己管理、低血糖予防に関する文献を系統的にレビューし、ライフスタイル調査票（11 問）、自己管理チェック票（11 問）、低血糖予防に関するアンケート（49 問）を作成した。現在、全国を 7 つのブロック（北海道、東北、関東甲信越、中部、近畿、中国・四国、九州）に分け、24 施設で約 1,000 名以上のインスリン療法者に対し、倫理委員会が終了した医療機関からアンケート調査を実施している。最初の 101 名（男性 43 名、女性 58 名、年齢 45.7 ± 18.3 歳、 $A1c 7.93 \pm 1.36\%$ ）による検討では（平成 18 年 11 月末、現在）、8 つの健康習慣（朝食、運動、飲酒、喫煙、栄養、間食、睡眠、ストレス）の平均 5.23 ± 1.43 点で、血糖コントロールの指標である A1c と負の相関関係（ -0.213 ; $p < 0.05$ ）にあった。すなわち、健康習慣が良好なものほど、血糖コントロールは良好であった。朝食はほぼ全員が食べていたが、運動習慣者の割合が有意に少なかった。男性では飲酒と喫煙について不健康な生活習慣がみられ（喫煙率 48.8%、休肝日なし 44.2%）、逆に、女性では「毎日、間食を食べる」者が多かった（27.6%）。血糖コントロール良（6.5%未満）は 1 割以下で、不可（8.0%以上）は 4 割を超えていた。自己管理の自己評価（5 点満点）は比較的 low（食事療法 3.0 ± 1.0 点、運動療法 2.7 ± 1.1 点、インスリン療法 3.6 ± 1.1 点、血糖自己測定（SMBG） 3.6 ± 1.2 点、飲酒 3.1 ± 1.6 点、ストレス管理 1.3 ± 0.8 点）、A1c と達成度との間に負の相関がみられた。低血糖の回数（自己申告）は月に 2.9 ± 1.3 回であった。次に、インスリン療法者の自己管理能力向上に関わる炭水化物（カーボ）カウント法、血糖自己測定に合わせた食事記録表、補正インスリン法などを開発した。1 型糖尿病専門外来で、医師の診察前に管理栄養士または糖尿病療養指導士などコメディカルが関わることで、血糖コントロールが改善するかどうかを検討した。

1型糖尿病 19名（45を対象としたパイロット研究では、管理栄養士と糖尿病療養指導士が自己管理チェック票とカーボチェック票などを用いて介入した3ヶ月後にはA1cは8.2%から7.7%へと有意に低下した。重回帰分析の結果、インスリン投与量と独立して、炭水化物を控えた者にA1cの有意な改善が認められた。以上、当初の計画通りに調査とパイロット研究は進んでいる。

1型糖尿病及びインスリン療法中の2型糖尿病における自己管理能力向上及び重症低血糖予防研究のロードマップ



2. 昨年度までの研究成果

該当なし

3. 研究成果の意義及び今後の発展

欧米における重症低血糖の頻度は年間 1.1-1.7%と報告されているが、日本における全国規模での調査は今回の研究が始めてとなる。今回の研究成果から、1型糖尿病及びインスリン療法を要する2型糖尿病患者の健康習慣の割合とA1cとの関連が明らかとなった。すなわち、不健康な健康習慣を持つ者ほど血糖コントロールは不良であり、自己管理の達成度が低いほど血糖コントロールが不良であった。現在、全国において低血糖に関する知識、頻度（重症低血糖、夜間低血糖も含め）の調査が進行している。また、自己管理チェック

票とカーボチェック票を用いた介入研究（パイロット）では、炭水化物が過多の者ではその適正化が図られ、インスリンの適切な使用により血糖コントロールが約0.5%改善された。今回の介入研究（パイロット）の使い勝手をまとめ、多施設で使用可能な教育媒体の作成に取り掛かりたい。今後は、重症低血糖や高血糖を維持する者の要因（知識、技能、態度）や早期発見につながる要因の探索（受診時低血糖など）、効果的な自己管理能力向上プログラムや重症低血糖予防プログラムの開発につながると考えられる。

4. 倫理面への配慮

本研究の趣旨目的、内容等について対象者に説明し、賛同を得て実施する。また、個人情報保護の観点から個人を特定できないデータに変換した上で集計・解析を行うこととする。なお、本研究の実施にあたっては、京都医療センターの倫理委員会で承認を得た。

5. 発表論文

1. Kotani K, Katase H, Saiaga K, Sakane N: Japanese guidelines-based management of lipid levels in a hypercholesterolemia education class. Arch Med Res. 37: 175-177, 2006.
2. Kotani K, Saiga K, Sakane N: Pulse wave velocity measurements on lifestyle modifications in a hypercholesterolemia education class. Arch Med Res. 37: 184-185, 2006.
3. Kotani K, Sakane N, Kurozawa Y: The development of new communication technologies and patient-doctor interaction. Intern Med. 45: 349, 2006.
4. Kotani K, Sakane N, Saiga K, Adachi S, Mu H, Kurozawa Y: Serum ghrelin and carotid atherosclerosis in older Japanese people with metabolic syndrome. Arch Med Res. 37: 903-906, 2006.
5. Kotani K, Sakane N, Kurozawa Y: Increased red blood cells in patients with metabolic syndrome. Endocr J 53: 111-112, 2006.
6. 永井成美、坂根直樹、西田美奈子、森谷敏夫：若年女性の正常体重肥満を形成しやすい遺伝的、生理学的要因の検討。肥満研究 12: 147-151, 2006.
7. 富永典子、佐藤きぬ子、坂根直樹：働く世代の男性の禁煙が体重増加に及ぼす影響。肥満研究 12: 163-165, 2006.
8. 松岡幸代、坂根直樹、佐野喜子、同道正行、松井浩：楽しくてためになる減量プログラムの効果—ランダム化比較試験 肥満研究 12: 166-168, 2006.
9. 同道正行、田嶋佐和子、中村伸一、川口きみこ、佐野喜子、松井浩、菅野圭一、坂根直樹：ITを用いた個別健康プログラムの効果（第二報）：6ヵ月後の身体組成と血圧に及ぼす影響。肥満と糖尿病 5: 58-61, 2006.
10. 坂根直樹：～とともに治療に取り組むために～患者さんに見せて伝えるコツ。レジデン

トノート 335-340, 2006.

11. 坂根直樹：耐糖能異常の管理と糖尿病発症予防. 動脈硬化予防 4: 34-39, 2006.
12. 坂根直樹、葛谷英嗣：諸外国の糖尿病対策. Diabetes Frontier 17: 234-238, 2006.
13. 坂根直樹：糖尿病. 総合臨床 55: 858-861, 2006.
14. 坂根直樹：2型糖尿病の発症予防—生活習慣へのアプローチ. 糖尿病診療マスター 4: 705-709, 2006.

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
坂根直樹	1型糖尿病及びインスリン療法中の2型糖尿病患者の自己管理能力向上に関する研究	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、糖尿病教育	予防医学研究室長
山田和範	1型糖尿病外来における自己管理能力向上に関する研究	京都大学医学部・昭和53年・医学博士、糖尿病学	京都医療センター糖尿病センター、糖尿病	内科医長
成宮学	2型糖尿病患者の自己管理能力向上に関する研究	慈恵医大医学部・昭和56年・医学博士、内科学	西埼玉中央病院、糖尿病	医療情報部長
佐野喜子	炭水化物カウント法の開発研究	女子栄養大学・昭和54年・学位なし	二葉栄養専門学校、栄養教育、公衆栄養	教授
小谷和彦	疫学・統計解析	自治医科大学医学部・平成4年・医学博士、内科学	鳥取大学医学部健康政策医学	助手
岡崎研太郎	血糖自己測定の効果的な活用法に関する研究	京都大学医学部・学位なし	京都医療センター臨床研究センター、糖尿病、糖尿病教育	研究員
村田敬	重症低血糖予防に関する研究	東京大学医学部・医学博士、生殖発達加齢医学専攻	京都医療センター糖尿病センター、糖尿病	内科医師

平成19年2月8日(木)

(11:03~11:55)

座長
中村 丁次／神奈川県立保健福祉大学保健福祉学部 栄養学科長

研究課題：健康づくりのための個々人の身体状況に応じた適切な食事摂取に関する栄養学的研究

課題番号：(H18-循環器等(生習) - 一般 - 001)

**主任研究者：(独) 国立健康・栄養研究所・栄養疫学プログラム プログラムリーダー
佐々木 敏**

1. 本年度の研究成果

本年度は、当研究の最終年度であるため、昨年度まで進めてきた研究内容をまとめることによって、「個々人の生活習慣・身体状況に応じた適切な食事摂取の推進」を効率的・効果的に保健分野で行なうために利用が可能なシステムの構築を行なった。

主な研究成果は次の通りである。i) 個々人の食事習慣（栄養素等摂取量）を簡便、かつ可能な限り正確にアセスメントし、それを効果的に指導媒体として用いるためのシステムの開発を行なった。具体的には、すでに開発されていた食習慣調査票である「簡易型自記式食事歴法質問票：BDHQ」を用いて、データ入出力、特に、個人結果票の開発を重点的に行い、安価かつ大規模に用いることが可能なシステムを開発した。また、利用者（栄養士等医療従事者）向けに利用者マニュアルを作成した。同時に妥当性の検討ならびに有効性の検討を行なった。また、小学校高学年用（BDHQ10y）、中高年生用（BDHQ15y）の開発も併せて行なった。小学校高学年用に関しては既存データを活用して、妥当性の検討を行なった。ii) 高齢者における義歯等口腔内状態と食事（栄養素）摂取量との関連について検討した。iii) 分担研究者らがすでに開発をしていた身体活動量（運動習慣）に関する質問票を基本として、予防医学・健康増進分野で広く利用が可能な簡易型質問票の開発を試みた。

1) 簡易型自記式食事歴法質問票（BDHQ）の開発

①個人結果票の開発

従来はA4大1枚の簡略な結果しか返却できなかったが、栄養素ごとに特化した情報も必要に応じて返却できるよう、栄養素別個人結果返却シート（肥満度が1枚、栄養素は8種類についてA4両面1枚ずつ）を開発した。これにより、特定の栄養素に注目したり、特定の疾患に注目した栄養指導が、個人の食習慣（栄養素摂取量や食行動特性）に基づいた高度な内容で、かつ、簡便に行なうことが可能になった。また、BDHQの利用者（栄養士等の医療職種のもの）向けに、利用者マニュアルを作成し、正しく、かつ、効果的な利用を標準化して行なえるようにした。

②妥当性の検討

既存のデータを用いて、妥当性の検討を行なった。その結果、簡易型の質問票としてはかなり高いと思われる妥当性（栄養素39種類の平均として、相関係数は0.51（男性）、0.53（女性）、平均値の差は+10%（男性）、+8%（女性））が得られた。

③利用可能性の検討

市町村等が実施する健康教室等においてシステムの利用を試み、現場における利用可能性を検討した。たとえば、千葉県内8市町が、一般健康診断の事後指導の一部として一昨年度から昨年度にかけて実施した健康教室（健康増進事業）（264人）では、

BDHQの個人結果を用いて簡単な栄養指導を行なったが、そこで得られたデータを解析した結果、野菜類、緑黄色野菜類、いも類、豆類、魚類、油脂類摂取量の有意に増加した一方、菓子類の有意な減少が観察され、栄養素摂取量でも好ましい変化が観察された。

④小学校高学年用 (BDHQ10y) の開発と妥当性研究

小学校高学年 (10歳) が自記式で回答でき、成人用とデータ等の比較が可能な構造をもつ質問票と、その入力システム、栄養価計算プログラム、個人結果出力プログラムを開発した。また、すでに調査が完了していたデータ (7日間食事記録法とBDHQ10yに回答していた者) を用いて、妥当性の検討を行なった。その結果、乳類、パン類など特定の食品群では成人と同様に高い妥当性が観察されたが、その他の食品群ではあまり高い妥当性は得られなかった。これは、小児における7日間食事記録法の精度にその問題のひとつがあるものと考えられた。

⑤中高校用 (BDHQ15y) の開発と妥当性研究

BDHQ10yとBDHQの構造を参考に、中高校生の質問票 (BDHQ15y)、その入力システム、栄養価計算プログラム、個人結果出力プログラムを開発した。しかし、妥当性の検討は実施できなかった。

2) 高齢者における義歯等の口腔内状態と栄養素・食品摂取量の関連に関する検討

昨年度に京都府内在住の高齢者182人を用いて実施した、義歯等の口腔内状態と栄養素・食品摂取量の関連に関する横断研究のデータを整理し、解析を行なった。その結果、歯科的に口腔内に問題を有する者はそうでない者に比べて有意に、カリウムや食物繊維摂取量が少ないなど、特徴的な摂食習慣を有することが明らかになった。

3) 運動習慣 (身体活動量) に関する質問票の簡易化に関する検討

分担研究者らがすでに開発をしていた運動習慣 (身体活動量) に関する質問票を基本として、予防医学・健康増進分野で広く利用が可能な簡易質問票の開発を試みた。

2. 前年度までの研究成果

主任研究者らがすでに簡易型自記式食事歴法質問票 (BDHQ) を開発していたが、これは主として、大規模疫学研究での利用を目的としたものであった。しかし、回答が簡便であり、ある程度の妥当性の高さが予想されていたことから、個々人の生活習慣・身体状況に応じて適切な食事摂取を勧めるうえで有用なものであると考えられた。そこで、栄養価計算結果を個人結果として、わかりやすい内容で出力し、対象者の栄養教育等で用いられるようなシステムを開発した。同時に、地域住民を対象とした健康教室 (一般健康診断の事後指導等) で用い、その効果を検討するためのデータを収集した。

上記は成人にしか使えないため、『食育』の推進も考慮し、小学校高学年用と中高校生用のBDHQの開発を開始した。小学校高学年用については、妥当性研究を行うためのデータを収集した。

分担研究者のひとりがすでに開発していた身体活動量 (運動習慣) を推定するための質問票を健康教育用にも用いることが可能なようにシステムの改変を行なった。

また、分担研究者のひとりが中心となって、高齢者における口腔内状態と食事習慣

(栄養素摂取量) との関連を明らかにするための横断を実施した。

3. 研究成果の意義及び今後の発展

個々人の身体状況と生活習慣（食習慣を含む）を可能な限り正確に把握し、個人レベルで食習慣の指導を行なうことは、生活習慣病の一次予防ならびに管理に不可欠である。本研究で確立された「食習慣のアセスメント法と個人結果を有効に用いる指導方法」のシステムは、比較的簡易かつ安価に多人数に適用でき、しかも、高い妥当性と有効性が保障され、さらには標準化も容易であるため、健診の事後指導や『食育』等での幅広い利用が期待できる。また、確立には至らなかったが、身体活動量に関する簡易質問票の開発もほぼ完了したため、若干の基礎研究を追加し、その妥当性と有効性を検討することによって、食事で確立させたシステムと同様の利用が期待できる。さらに、高齢者に対しては、口腔状態をじゅうぶんに考慮した食事指導の必要性が明らかにされたため、食事摂取に関する指導等への歯科領域の専門家・実務者の更なる参画を必要とするものと考えられた。

4. 倫理面への配慮

本研究で実施する調査研究の対象候補者には、不利益を被ることなく協力を拒否できる機会を保証した。研究担当者に個人情報保護に関する教育を行った。質問票の回答など、対象者から得られる情報は、全て数値化し、個人の識別もIDを用い、個人を特定できないようにした。対象候補者が書面によるインフォームドコンセントに同意し、署名した後に、研究参加者とした。対象者が調査票回答後に研究参加取りやめを希望した場合、その対象者の情報を消去するなど倫理面に十分配慮した。食事指導を実施する際には、比較的信頼性の高い科学的根拠（複数の分析疫学研究からの知見）に基づいて、栄養補助食品などを使うことなく食事指導を行った。

5. 発表論文集

<主任研究者>

1. Takahashi Y, Sasaki S, Okubo S, et al. Maintenance of a low-sodium, high-carotene and -vitamin C diet after a one-year dietary intervention: the Hiraka Dietary Intervention Follow-up Study. *Prev Med* 2006; 43: 14-9.
2. Tuekpe MKN, Todoriki H, Sasaki S, et al. Potassium excretion in healthy Japanese women was increased by a dietary intervention utilizing home-parcel delivery of Okinawan vegetables. *Hypertens Res* 2006; 29: 389-96.
3. Okubo H, Sasaki S, Horiguchi H, et al. Dietary patterns associated with bone mineral density in premenopausal Japanese female farmers. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 1185-92.
4. Murakami K, Sasaki S, Takahashi Y, et al. Dietary glycemic index and load in relation to metabolic risk factors in Japanese female farmers with traditional dietary habits. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 1161-9.
5. Murakami K, Okubo H, Sasaki S. No relation between intakes of calcium and

dairy products and body mass index in Japanese women aged 18-20 y. Nutrition 2006; 22: 490-5.

6. Murakami K, Okubo H, Sasaki S. Dietary intake in relation to self-reported constipation among Japanese women aged 18-20 y. Eur J Clin Nutr 2006; 60: 650-7.
7. Miyake Y, Sasaki S, Yokoyama T, et al. Dietary fat and meat intake and idiopathic pulmonary fibrosis: a case-control study in Japan. Int J Tuberc Lung Dis 2006; 10: 333-9.

<分担研究者>

8. Sato S, Iso H, Naito Y, et al. Plasma fibrinogen concentrations and risk of stroke and its subtypes among Japanese men and women. Stroke 2006; 37: 488-92.
9. Tsubakimoto A, Saito I, Naito Y, et al. Impact of metabolic syndrome on brachial-ankle pulse wave velocity in Japanese. Hypertens Res. 2006; 29: 29-37.
10. Yoshikawa M, Yoshida M, Akagawa Y, et al. Influence of aging and denture use on liquid swallowing in healthy dentulous and edentulous older people. J Am Geriatr Soc. 2006; 54: 444-9
11. Yoshida M, Kikutani T, Akagawa Y, et al. Decreased tongue pressure reflects symptom of dysphagia. Dysphagia. 2006; 21: 61-5.
12. Kubota N, Yamauchi T, Kadowaki T, et al. Adiponectin-dependent and -independent pathways in insulin-sensitizing and antidiabetic actions of thiazolidinediones. Diabetes. 2006; 55 Suppl 2: S32-8.

6. 研究組織

研究者名	所属・職名	分担する研究項目
佐々木敏	独立行政法人国立健康・栄養研究所栄養疫学プログラム、プログラムリーダー	総括、食行動習慣に基づいた適正食事摂取に関する研究
内藤義彦	武庫川女子大学生活環境学部食物栄養学科、教授	日常運動習慣に基づいた適正食事摂取に関する研究
赤川安正	広島大学大学院医歯薬学総合研究科・展開医科学専攻・顎口腔頸部医科学講座・先端歯科補綴学研究室、教授	口腔状態に基づいた適正食事摂取に関する研究
門脇孝	東京大学医学部附属病院糖尿病・代謝内科、教授	糖尿病のリスクならびに病状に基づいた適正食事摂取に関する研究

研究課題：食事バランスガイドを活用した栄養教育・食環境づくりの手法に関する研究

課題番号：H18-循環器等（生習）- 一般 - 039

主任研究者 女子栄養大学 教授 武見ゆかり

1. 研究目的

食育基本法が施行され、医療制度改革が進む中、食育及び生活習慣病の予防を国民運動として展開し、バランスのとれた食生活の定着を図ることの重要性が示されている。そのような中、国民の誰もが「何をどれだけ食べたらよいか」という食事の基本を身につけるためのツールとして、厚生労働省と農林水産省により「食事バランスガイド」が作成された。

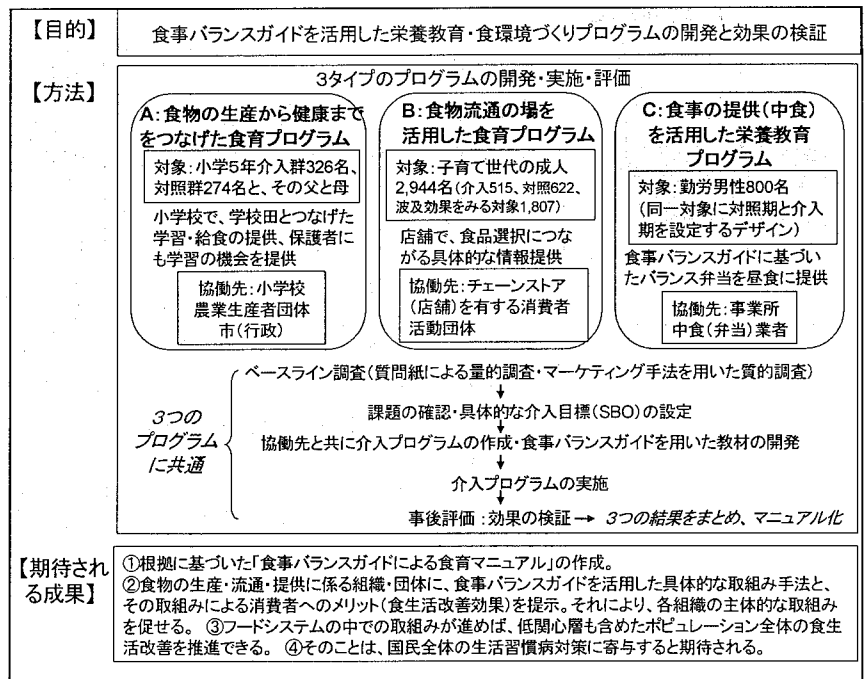
本研究の目的は、策定において重点対象層とされた、子育て世代と勤労男性を対象として、食事バランスガイドを活用した栄養教育プログラムを開発・実施し、その効果を検証することである。健康に関心の低い人々（低関心層）でも、食品を入手し食べる行動は日々行っているため、食物のアクセス（フードシステム）の各段階、すなわち食物の生産・流通・食事の提供に係る組織や団体と協働し、食環境づくり（健康的な食物提供及び食情報提供）と連動した栄養教育プログラムを開発・実施し、低関心層へのアプローチを試みる。

本研究の特色は、以下のとおりである。

- 1) 食環境を構成する2つの主要要素のうち、食物へのアクセス面（フードシステム）に係る場（食物生産、流通、食事の提供）を利用して栄養教育を実施することにより、低関心層の巻き込みをねらったポピュレーションアプローチを行う点。
- 2) 食環境づくり・栄養教育を協働して実施するフードシステム関係者（生産者、流通業者、中食業者）への教育効果（行動変容、食物摂取内容の改善など）も検討する点。
- 3) 以上について、行動科学、ソーシャルマーケティング、フードシステム学の理論と手法を活用した学際的なアプローチを試みる点。

2. 3年間の研究計画（全体像は図のとおり）

A：食物の生産から健康までをつなげた食育、B：食物流通の場を活用した食育、C：食事の提供（中食）を伴う栄養教育、以上3つの介入プログラムを開発・実施し、無作為又は非無作為比較試験により効果の検証を行なう。いずれも、アセスメント、課題の確認と目標設定、プログラム作成、実施、評価の手順を進める。初年度の18年度はA、Bを中心に、19年度はCを中心とし、20年度にまとめを行う。



3. 18年度（初年度）の研究成果と今後の計画

初年度の18年度は、プログラムA及びBを中心に実施した。各プログラムの進捗状況と今後の計画は、以下のとおりである。

プログラムA：食物の生産から健康までをつなげた食育プログラムの開発・実施

- 1) 介入用教材として「新潟市版こども食事バランスガイド」を、新潟市保健所、新潟市教育委員会、JA中央会、食生活改善推進員、新潟県栄養士会と協働して開発した。
- 2) 効果検証のための対象の確保：新潟市内の小学校7校（農村近郊3校、市街地4校）を、介入群（4校）と対照群（3校）に無作為に割付け、小学5年生とその保護者を対象とし、ベースライン調査を平成18年9月に留置き法で実施した。介入群（児童326名（回収率82%）、保護者652名（父親68%、母親79%）、対照群（児童274名（回収率67%）、保護者528名（父親55%、母親65%））から協力が得られ、事後評価に必要な対象者数の確保ができた。
- 3) 介入群は、食事バランスガイドを用いた「健康によい食生活」プログラムを、対照群は「環境によい食生活」プログラムを実施し、効果を比較検討する。両プログラムについて、①全体カリキュラム、②各授業の教案、③教材を作成し、教育の標準化を行った。カリキュラムは、①授業（45分）×3回、②授業後に宿題（保護者への伝達）2回、③給食時間での学習（食事バランスガイド5回、環境2回）（ここまで実施済）と、今後の④冬休みの宿題（保護者と一緒におこなう内容）から構成される。
- 4) 児童の教育効果をみるため、クラスごとに事前、事後の1週間の給食の残菜量を秤量法にて実施。
- 5) 全プログラム終了時の平成19年2月に教育直後の質問紙調査を実施し、第一段階の評価を行う。
- 6) 19年度は9月にフォローアップ調査第1回を実施。介入成果をふまえ、新潟市学校及びJA関係者への「食事バランスガイド」を活用した食育プログラムの普及啓発を行う。
- 7) 20年度にフォローアップ調査第2回を実施し、介入効果の継続性を評価する。食農教育の場で食事バランスガイドを教材にすることが食物摂取内容の改善、健康づくりの上でも有効であり、農業生産や教育関係者がその意義を理解すれば、従来の「生産から食卓まで」に留まらず、「生産から健康まで」をつなげた食農協育が実現する。そのことは、今後各地で食育が進む中、より多くの住民への健康教育の普及・浸透につながると期待される。

プログラムB：食物流通の場を活用した食育プログラムの開発・実施

- 1) コープとうきょう店舗における介入プログラムを、コープネット事業連合と協働して開発し、介入店舗及び対照店舗の抽出を行った。
- 2) 効果検証のための対象の確保：介入店舗及び対照店舗利用者から子育て世代のモニターを募集し、介入店舗群654名（男性227、女性427）、対照店舗群783名（男性281、女性502）のモニターを確保。また介入の波及効果をみる対象として、子育て世代の一般組合員女性を、①店舗利用のみ、②個配・共同購入利用のみ、③店舗＋個配・共同購入利用の3群に分け、各約1700名、計約5,000名を抽出した。平成18年8月にベースライン調査を実施し、介入店舗群515名（回収率79%）、対照店舗群622名（79%）、

及び一般組合員女性 ①412名(24%)、②644名(38%)、③751名(44%)から回答を得た。食事バランスガイドを「知っている」者は、モニターの男性で13%、女性で48%だったが、「参考にしてメニューを考えたり選ぶ」ことが週1回以上ある者は、男性3%、女性17%に留まっていた。一般組合員女性では「知っている」者は、①47%、②58%、③64%と食物及び情報入手経路によって有意差がみられたが、実際に活用している者はいずれも20%程度で差がみられなかった。従って、今後は「認知」を促すだけでなく、いかに「活用」を促すかという取組みの必要性が確認できた。

- 3) 介入プログラム作成にあたり、フォーマティブリサーチとして、店舗利用者及び店舗職員を対象にしたフォーカスグループインタビューを実施した。
- 4) 3)の結果をふまえ、介入店舗では、食事バランスガイドのパネル掲示、商品と連動したサービング数の表示、食事バランスガイドによる「食生活チェックブック」(コープネット事業連合で作成)の配布を実施。11月には「食事バランスビンゴ」等、研究班で開発した教材を用いて、食事バランスガイドの活用を促すイベントも4回実施した。年明けには、青果物(副菜・果物グループに該当)を中心にサービング表示の強化を行い、再びイベントを実施する。
- 5) 19年2月にモニター対象の事後調査を実施。18年度の介入店舗での実施内容、及び事後調査結果を用いて、コープとうきょう各店舗での主体的な取組みを促す。8月にフォローアップ調査第1回を実施。対象は、介入店舗及び対照店舗のモニターのみ。また、組織(コープとうきょう)にとっては介入による供給高(売上げ)への影響が大きな関心事なので、POSデータを活用し、介入の経済評価を実施する。
- 6) 20年度には、フォローアップ調査第2回を、ベースライン調査と同様の対象に実施する。モニターにおける介入効果と一般組合員への波及効果を検証する。これらの取組みに関わった職員や組合員の変化をマーケティングリサーチの手法の1つであるフォーカスグループ法を用いて質的な評価も試みる。

プログラムC：食事の提供(中食)を活用した栄養教育実施の準備

- 1) 勤労男性を対象に、食事バランスガイドに基づく「バランス弁当」を職場昼食として提供する。合わせて弁当の包み紙などを利用した情報提供も行う。
- 2) 18年度は、本プログラムのカギとなる、食事バランスガイドに基づいた「バランス弁当」を安全かつ継続的に一定量供給できる中食業者の選定、及びその弁当の喫食対象(距離的に配達可能な立地条件で、かつ一定数の男性従業員が確保できる事業所)の確保を中心とした。既に、新潟、東京それぞれで中食業者は選定済み。現在、健康管理部門と連携可能な対象事業所を選定中。フィールドは東京都内および新潟県内の複数の事業所。各地域で200名×2群=400名、計800名を対象とする。
- 3) 19年度は、18年度に選定した中食業者、及び対象事業所において介入を開始する。各事業所の20-50歳代男性で肥満傾向の人を中心に研究協力者を募集、無作為に2群に割付ける。介入群には約3ヶ月、週に2-3回「バランス弁当」を提供し、食知識・態度・行動、食物摂取、身体状況(特に肥満との関係)の面から効果を検証する。対照群には同額の食費を補助する。ベースライン調査を定期健康診断時に実施し、その結果も活用する。事後調査時は研究班で身体計測・採血を行う。介入後、事業主と中食業者へのインタビューも実施し、介入による波及効果を質的に把握する。

- 4) 20年度の定期健診時にフォローアップ調査を実施し、介入効果の継続性を評価する。
年度末にはベースライン調査を実施する予定である。

効果測定の項目と方法

- ・食知識、食スキル、食態度、食行動の変化：質問紙調査
- ・食物摂取内容の変化：佐々木による簡易型自記式食事歴法質問票の成人用と小学校高学年用を用いる
- ・栄養状態・身体状況の変化：AとBは質問紙を用いて自己申告により身長と体重を把握。Cは身長・体重・腹囲を実測、及び健康診断結果の活用。

最終年度に、すべてのプログラムを合わせて、根拠に基づいた「食事バランスガイドによる食育マニュアル」を作成する。

4. 倫理面への配慮

「疫学研究に関する倫理指針」を遵守し、対象者及び関連団体に対して、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、文書あるいは口頭で説明を行う。対象者からは書面によるインフォームド・コンセントを得る。個人特定情報とデータは切り離して管理し、個人情報の漏洩、不正アクセスを防ぐ対策をとる。主任研究者が所属する機関に設置された医学倫理委員会による審査を受け承認を得た。

5. 研究組織

研究者名	所属・職名	分担する研究項目
武見 ゆかり	女子栄養大学栄養学部 教授	総括、及び食物流通の場を活用した介入プログラムの開発・評価 分担する研究項目
佐々木 敏	独立行政法人国立健康・ 栄養研究所 栄養疫学プ ログラムリーダー	介入デザインの設計・進行管理、及び食物摂取状況の診断・評価
村山 伸子	新潟医療福祉大学医療技 術学部 教授	食物の生産から健康までをつなげた介入プログラム (A) の開発・評価
松月 弘恵	東京家政学院大学家政学 部 助教授	食事の提供 (中食) を活用した勤労者への介入プログラム (C) の開発・評価
岡田 加奈子	千葉大学教育学部 助教授	行動科学理論に基づく介入プログラムの開発・評価 (健康教育の視点から)
福田 吉治	国立保健医療科学院疫 学部 室長	ソーシャルマーケティングの方法論を用いたプログラムの開発・評価
中嶋 康博	東京大学大学院農学生命 科学研究科 助教授	フードシステムの視点からのプログラム開発・経済評価
大久保 公美	女子栄養大学栄養学部 助手	データの管理、 及び食事バランスガイドを活用した食事診断結果票 (教材) の開発

研究課題名 生活習慣病予防のための効果的な栄養教育手法に関する研究

課題番号 (H18-循環器等(生習) 一般-009)

主任研究者 (所属施設・職名) お茶の水女子大学大学院人間文化研究科教授
(氏名) 山 本 茂

1. 本年度の研究成果

第2年目にあたる本年度は、地域および職域の現場において効果的な栄養教育マニュアルの作成に取り組んだ。

① 地域におけるマニュアルの検討：市町村で共通の栄養調査マニュアルの作成（山本 協力研究者：柏原令子、松尾知恵、竹市ひとみ、中森正代）

徳島県の8市町村において、それぞれの共通マニュアルを作成して、栄養改善事業を行った。その結果、同じ県下の市町村においてさえバラバラになされていた調査や栄養教育を統一して行うことができ、他地域との比較が可能となった。また、基本的にマニュアルに沿って進めることで、自動的にPlan→Do→Seeまでが完了することがわかった。しかし、市町村の管理栄養士の数は少なく、住民に対して十分な栄養指導を行うことが極めて難しいことがわかった。そこで、いくつかの市町村で、アウトソーシングとして在宅栄養士を活用した結果、問題点が大きく改善できることがわかった。

② 地域におけるマニュアルの検討2：食教育と運動教育併合の効果（伊達、研究協力者：上田由起子）

奈良県下で一般健康診査を受けた住民のうち、 $24 \leq \text{BMI} < 28$ の者で医師の治療を受けていない者を対象とした。この基準を満たす者はK市では約600人、K町では約200人いたので、これらの全員に「元気はつらつ健康教室」への参加を勧誘するチラシを作成して郵送した。肥満の原因となる不適切な食事と運動不足を改善する内容とした食教育と運動教育のプログラムを組み合わせたプログラムを6ヶ月間実施している。教育方法は、個別と集団を組み合わせ、6ヶ月間脱落のないような魅力的なプログラムを実施している。

③ 地域におけるマニュアルの検討3：摂取食事の写真を利用し、セルフモニタリングを用いた栄養教育方の評価（大山）

宮城県W町Y地区の住民73人（うち、男21人）平均年齢 60.2 ± 8.4 歳、（平均年齢 女60.7歳、男59.0歳）を対象とし、2006年9月～2007年2月に生活習慣改善プログラムを実施している。参加者は住民健診の糖尿病、高脂血症に関する項目の有所見者から、参加の意思を示した人である。プログラムは食生活、運動からの集団指導および、教室参加時の個別指導から構成し、教室参加中は参加者自身が作成した毎日の行動目標に対する評価を記録し、セルフモニタリングを行なっている。食事の自己評価を行うために食事を写真に記録している。

④ 地域におけるマニュアルの検討3：行動変容段階別アプローチの研究（吉池、須藤）

生活習慣病の予防と改善のためには、禁煙や運動、健康的な食生活の実践が必要であり、そのような行動変容をもたらすことを目的として健康教育や保健指導がおこなわれている。しかし、従来の知識普及型の健指導が必ずしも行動変容に結びつかないことが指摘されるようになった。そこで、行動変容段階別アプローチの教育効果について調べている。前熟考ステージ（6ヶ月以内に行動を変える気がない時期）、熟考ステージ（6ヶ月以内に行動を変える気がある時期）、準備ステージ（1ヶ月以内に行動を変える気がある時期）、実行ステージ（行動を変えて6ヶ月以内の時期）、維持ステージ（行動を変えて6ヶ月以上の時期）の5つのステージを通り、対象者が現在どのステージにいるかによって、対象者への有効な働きかけの方法が異なる。

⑤ 職域における生活習慣病予防のための効果的な栄養教育手法に関する検討：管理栄養士配置の効果（由田）

勤労者に対する生活習慣病予防対策は、活動時間等を考慮した場合、居住地の市町村レベルで実施す

るよりも、むしろ職域で取り組む方がより効率的であると考えられる。対象事業所はエリア内に複数の工場を有し、約8,000名が勤務している。平均年齢40.5歳である。健康管理活動の中心は健康管理センターが担っている。最近の定期健康診断（35歳以上の生活習慣病健診と35歳未満の定期健診）の結果、何らかの問題があって、二次検診を受診することが必要となる者の割合は35歳以上19.2%、35歳未満では9.2%であった。この事業所では医師、保健師、看護師によるこれらハイリスク者に対する指導・教育が行われてきたが、管理栄養士が配置されておらず、栄養・食生活面からの支援が必ずしも十分ではなかった。そこで、管理栄養士が参画することで、より効果的に生活習慣病予防に繋がるよう、これまで栄養教育の手法を検討してきた。

⑥ 職域における生活習慣病予防のための栄養教育手法の検討： モニタリングシート利用の効果
（早瀬、研究協力者：黒谷、坂田郁子久留米保健福祉環境事務所栄養指導員、石井千代パナホーム株式会社九州工場保健師）

九州の某電気メーカーの工場に於いて、メタボリック予備軍（BMI \geq 23.0、腹囲 \geq 85cm、血糖値 \geq 110、総コレステロール \geq 220、TG \geq 150、HDLコレステロール $<$ 40、収縮期血圧 \geq 130、拡張期血圧 \geq 85の何れかに該当）を抽出し、対象者（n=72）を無作為に2群に分け、栄養教育を行う介入群と、行わない対照群を設定した。6-7月の介入開始時の検診を受診した対象者は、介入群（n=32）、対照群（n=37）で、介入群には1年間の栄養教育計画を説明し、望ましい食事の摂り方とそのチェック（食事記録）方法、腹囲の自己計測方法とモニタリングシートの付け方を集団で指導、目標設定は個別に行い、1ヶ月毎にモニタリングシートと2日分の食事記録を回収し個別に目標設定の見直し等の指導を行った。11月の中間評価時に検診を実施し、個別に本人の過去4ヶ月間の体重・体脂肪の変化やモニタリングシートの自己評価点数の変化等を提示して指導を行い、意識や行動の変容をアンケートで把握した。

2. 前年度までの研究成果

① 市町村保健センターおよび企業におけるマニュアル案検討（研究者：山本、大山、協力研究者：柏原令子、松尾智美、竹市ひとみ、中森正代）

初年度は、8市町村保健センターが糖尿病予防をどのように行っているかの現状を把握した。その結果、市町村の糖尿病改善業務は、栄養指導で終わっており、その結果を評価したものはきわめて少ないことがわかった。このことは、栄養指導は、それぞれの栄養士が思い思いに「なんとなく」行っていることを意味する。対象者の行動変容を促すためには、Plan→Do→Seeを徹底させることが大切である。これまでは対象者に焦点を当てた介入で改善を期待していたものを今回はその焦点を管理栄養士・栄養士側に向け、栄養指導の中でPlan→Do→Seeを徹底することができるカウンセリングシートを作成することとした。また、過去6年間栄養指導協力をおこなってきた一町村保健センターにおいて実施した100名あまりの糖尿病ハイリスク者の結果から、どのようなときにマニュアル作成のたたき台を作成した。これまでの市町村保健センターでの栄養教育の実施数は非常に少なく、また継続性も高くはなかった。参加者を増やすためには、“魅力的な入口”での工夫、参加した人達が継続するためには「魅力的の中身」が必要であることから、各種の案を考えた。

② 健康教育プログラムが2型糖尿病患者の糖化ヘモグロビン値に及ぼす影響のメタ分析（吉池、須藤、伊達、研究協力者：上田由起子）

効果的な糖尿病教育プログラムを計画するために、どのような内容、アプローチ、方法で実施した場合に大きな効果が得られるかをメタ分析により検討した。論文の抄録と本文を精読し、①対象が2型糖尿病患者でない論文、②健康教育プログラムのRCTでない論文、③結果指標がGHbでない論文、④GHbが数値で示されていない論文、⑤効果量の算出に必要なデータが欠如している論文を除外した。残った47編のうち、選択バイアスと消費バイアスに関する適格基準を満たした論文32編を用いてメタ分析をおこなった。内容によって、食事療法と運動療法、ツール、教育アプローチ、教育方法、電話によるフォローアップの5つに分類し、プール分析をおこなった結果、最も大きなGHbの減少がみられたのは食事療法と運動療法をおこなったものであった（SMD=-0.722、95%CI=-1.032--0.412）ことから、知識や技術を伝授するだけで実施は完全に対象者任せにするのではなく、実際に集まって運動する機会を設けるなど、実施を伴うような内容にすることが必要であると考えられた。また、食事療法だけで体重やGHbを減少させるのは困難なので、食事と運動を組合せた内容にすることが望ましい。通所を伴わない電話のみのフォローアップでも、頻度と時間が多けれ

ばGHbの大きな減少がみられ (SMD=-1.159、95%CI=-2.022--0.297)、インターネットを使用したバイオフィードバック法でも大きな効果がみられた (SMD=-0.803、95%CI=-1.208--0.397) ことから、電話やインターネットを積極的に活用し、通所を最小限にすることが、勤労者の教育プログラムを計画するうえでは現実的であると考えた。

③ 栄養教育に用いられる教材の分類・特徴・問題点の整理とこれらに基づく健診の事後指導を目途とした新たな教材の試作 (由田、吉池、研究協力者：野末 みほ、猿倉 薫子、齋藤 京子、村嶋 恵、林 芙美、石脇亜沙子)

生活習慣病予防のための効果的な栄養教育手法を確立するためには、栄養教育に用いる教材の適切な作成や選択あるいは、活用方法に関する科学的な根拠が必要である。しかし、わが国においては、この種の検討は少ない。このため、指導者側の都合により栄養教材が選択され、対象者にとって最も望ましいレベルでの教材が利用されていなかった可能性もある。また、管理栄養士等の専門家の間においても、栄養教材の取り扱い方に関して未だ十分な方向性やコンセンサスは定まてはいない状況にもある。そこで、栄養教育に関わる教科書等の中で種々の栄養教材がどの様に取り扱われ、分類されてきたのかを整理するとともに、既存の教材における特徴や問題点を把握した。さらに、これらの状況を考慮した上で、国が医療改革の一環として推進しようとしている健診の事後指導を目的とした新たな教材を試作した。この際、従来の教材には殆ど取り入れられていないクイズ形式による対象者の評価とこれに基づく2つの難易度別の教材を作成した。これにより、知識レベルに応じた発展的教育や基本的事項の底上げが期待できる。これらの教材は更に追加・改良を重ね、実際の健診の事後指導に活用出来るよう、その効果を科学的に立証することになっている。

○ 健康教育プログラムが2型糖尿病患者の糖化ヘモグロビン値に及ぼす影響のメタ分析 (吉池、須藤)

効果的な糖尿病教育プログラムを計画するために、どのような内容、アプローチ、方法で実施した場合に大きな効果が得られるかをメタ分析により検討した。最も大きなGHbの減少がみられたのは食事療法と運動療法をおこなったものであった (SMD=-0.722、95%CI=-1.032--0.412) ことから、知識や技術を伝授するだけで実施は完全に対象者任せにするのではなく、実際に集まって運動する機会を設けるなど、実施を伴うような内容にすることが必要であると考えられた。また、食事療法だけで体重やGHbを減少させるのは困難なので、食事と運動を組合せた内容にすることが望ましい。通所を伴わない電話のみのフォローアップでも、頻度と時間が多ければGHbの大きな減少がみられ (SMD=-1.159、95%CI=-2.022--0.297)、インターネットを使用したバイオフィードバック法でも大きな効果がみられた (SMD=-0.803、95%CI=-1.208--0.397) ことから、電話やインターネットを積極的に活用し、通所を最小限にすることが、勤労者の教育プログラムを計画するうえでは現実的であると考えた。

○ 特に糖尿病予防のための栄養指導マニュアルの策定 (伊達)

糖尿病予防のための栄養指導マニュアル策定に際して、基礎資料を得る目的で現在行われている予防プログラムの効果に関する論文のレビューを行った。MEDLINEを利用して、栄養・食事と肥満・メタボリックシンドローム・糖尿病、一次予防をキーワードとして、無作為化比較試験で実施された最近5年間の研究を検索した。最終的に関連する論文は9編となった。欧米諸国の研究では、ほとんどの場合はBMI \geq 30の高度肥満が対象者であった。高度肥満の有病割合が5%未満であるわが国においては、欧米諸国とは異なるプログラムを開発する必要がある。

④ 「食事バランスガイド」を活用した栄養教育手法の検討～ハイリスクアプローチとポピュレーションアプローチをつなぐツールとして～ (吉池、協力研究者 林 芙美)

平成17年7月に厚生労働省・農林水産省の合同で「食事バランスガイド」がつけられ、発表された。これまでは、家庭で食事(料理)を準備する人を想定し、栄養素や食品レベルでより分解的な分類・整理がなされていた。しかし、実際の栄養教育上のニーズを考えると、外食や調理済みの食品への依存度の高い人たちで、しかも食品や栄養に関する知識・スキルに乏しい人に対しても適用可能なツールが求められており、「食事バランスガイド」の幅広い対象への活用が期待されている。しかし、管理栄養士等においては、以前から長年使われてきた食品群での指導や、より分解的なアプローチによる食事診断や指導から脱却できないようでもある。従って、本分担研究においては、管理栄養士等の専門家が、「食事バランスガイド」で示された新しい課題や方向性をより良く理解するための資料として、奇しくも同じ年に抜本的な改定が行われた米国のフードガイドとの比較による考察と、「食事バランスガイド」を活用するためのポイントを整理した。

3. 研究成果の意義及び今後の発展

生活習慣病の予防を目的として、軽度リスク者を対象とした効果的な栄養教育手法を開発し、その有効性を検証する。ここでの“軽度リスク者”とは、肥満など身体面で軽度のリスクを抱える人、或いは臨床上の所見は有しないが食習慣上明らかな課題を有する者をいう。国民健康・栄養調査や糖尿病実態調査結果によると、耐糖能障害、高脂血症、高血圧や野菜の摂取不足など生活習慣病につながるリスクや生活習慣上の課題を有する者が多い。この段階の人々は、生活習慣、とりわけ食習慣の改善により疾病発症の予防が可能な集団である。従来、身体所見を複数有するようなハイリスク者への濃密な介入プログラムの開発は行われてきており、老人保健事業等の中で地域において実施されてきたが、人的資源・コスト・時間的制約などのために実際に適用可能な対象者は限られていた。一方、本研究課題において提案する軽度リスク者を対象とした栄養教育手法については、その有効性に関する検証は行われていない。特に行動変容に主眼を置いて、そのプロセスを重視した教育プログラムとその評価は重要な課題であり、ハイリスクアプローチとポピュレーションアプローチをつなぐ取り組みとして、生活習慣病の一次予防対策を推進するためには危急の課題をなっている。

持続可能な行動変容に主眼をおいた栄養教育プログラムが開発され、地域や職域における栄養教育を実践する栄養士・管理栄養士等が活用できるような研修を含めた体制を構築することにより、有効な保健サービス提供ということに加え、栄養士・管理栄養士等のレベルアップにもつながる。プログラムの実施により、多数の軽度リスク者において行動変容が達成されれば、将来の生活習慣病の発症を予防できる。そのことは、健康日本21の目標達成にもつながり、同時に、社会全体の医療費や介護負担の軽減につながるものと期待される。

4. 倫理面への配慮

実地での調査を行う場合には、研究者と市町村・職域等の担当者との間で、調査の実施、データの取り扱い、対象者に対する結果返し等に関して十分な協議を行うとともに、疫学研究に関する倫理指針（平成14年文部科学省・厚生労働省告示第2号）に則り、徳島大学医学部（主任研究者の昨年度までの所属大学）における倫理委員会の承認を得た。今年度はあらたに、お茶の水女子大学あるいは栄養改善学会の承諾を得る予定である。個々の対象者へは事前の説明を十分に行い、同意を得るとともに、得られたデータが対象者個人の健康管理に役立てることが出来るように事後の結果説明あるいは保健指導を行う。また、既存のデータの使用も含めて、個人情報保護等について、最大限の倫理的な配慮を払うこととする

5. 発表論文集

- 吉池信男：「食事バランスガイド」の考え方と活用。食生活；99(12)；79-85, 2005
- Yoshiike N, Hayashi F, Yamemi Y, Motsizuki K, Seino F: A New Food Guide in Japan: The Japanese Food Guide Spinning Top. *Nutrition Review* (accepted)
- 須藤紀子, 吉池信男：健康教育プログラムが2型糖尿病の血糖コントロールに及ぼす影響のメタ分析。栄養学雑誌（印刷中）
- 山本茂他：藍住町の住民栄養調査 阿波学会誌2006
- Kogirima M, Kurasawa R, Kubori S, Sarukura N, Nakamori M, Okada S, Kamioka H, Yamamoto S. Ratio of low serum zinc levels in elderly Japanese people living in the central part of Japan. *Eur J Clin Nutr.* 2006 Sep 13; [Epub ahead of print]
- Pei-Ying Lin, Hitomi Takeichi, Emiko Taguri, Keiko Mikako, Nobuko Sarukura and Shigeru Yamamoto Effects of dietary ratio of protein, fat and carbohydrate on postprandial glycemic response, insulin level and thermogenesis among young and elderly subjects. *J Med Invest* 投稿中
- Yukiko Ueda, Duc-Son NguyenTrung Le, Hiromi Tamura, Hideaki Kouno, Daisuke Kunii, Masami Azuma, Shigeru Yamamoto, The Relation of Smoking Habits to Serum Oxygen Radical Absorbance Capacity, Dietary Intake, Lifestyle and Biochemical Indices in Japanese Adults *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2004 Dec;31 Suppl 2:S35-6.
- Kato R, Yamamoto S, et al: Consideration of individual stage of change to set targets of life-style may be the key for the success of dietary intervention program in community. *J*

Nutr Sci Vitaminol (投稿中)

- 山本茂：子供の発達と食生活：金田雅代編. 栄養教論論47-57; 2005
- 由田克士：ライフステージ・ライフスタイル-健康状態と栄養教育（成人期）丸山千寿子他編. 栄養教育論239-246, 南江堂, 2005
- Noriko Sudo, Nobuo Yoshiike. Effects of health education on glycemic control of type 2 diabetic patients: a meta-analysis. Asia Pacific EBM Network Conference Programme & Abstracts. 8-10 December 2006. p. 136
- Sudo N, Yokoyama T, Sato K, Mizushima S. Development of a food service system that enables consumers to plan and assess their diet and provides practice in healthy eating. The 6th International Diabetes Federation Western Pacific Region Congress; Oct 22-26 2005; Bangkok, Thailand. J Med Assoc Thai 2005; 88 (Suppl. 6): S93
- Hayashi F, Takimoto H, Yoshita K, Yoshiike N: Perceived body size and desire for thinness of young Japanese women: a population-based survey. *British J Nutr* (in press)
- 金田英美、吉池信男：日米における新しいフードガイド ～「食事バランスガイド」と「マイピラミッド」
栄養学雑誌 (投稿中)
- 吉池信男：「食事バランスガイド」とこれからの食育. 教育と医学 640(10): 946-954, 2006
- 南里明子、早濑仁美、太田雅規、久野真奈美、平川史子、松永泰子、池田正治：健康増進事業による受講者の栄養状態改善効果. 日本食生活会誌 17, 111-116 (2006)
- 久野真奈見, 山下千恵子, 松永泰子, 戸次真知子, 早濑仁美：栄養指導前後の新入生の食事内容の変化, 福女大紀要, 36, 41-50 (2005)
- 山下千恵子, 久野真奈見, 松永泰子, 北面美穂, 早濑仁美：中年男女の食生活実態, 福女大紀要, 36, 33-40 (2005)
- Y Umeki, H Hayabuchi, M Kuroda, M Honda, B Ando, M Ohta and M Ikeda, : Effect of the Dried-bonito Broth (Katsuo-bushi dashi) on Blood Pressure and 8-Hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG), an Oxidative Stress Marker, in the Elderly Japanese Subjects, 21st Scientific Meeting of International Society of Hypertension, Oct., 2006, Fukuoka, Japan.
- Y Umeki, H Hayabuchi, M Kuroda, M Honda, B Ando, M Ohta and M Ikeda, : Effect of the Dried-bonito Broth (Katsuo-bushi dashi) on Blood Pressure in the Elderly Japanese Subjects: Involvement of Oxidative Stress, 2nd International Symposium on Lifestyle Related Diseases, Oct., 2006, Nishinomiya, Japan.
- 早濑仁美, 松永泰子, 久野真奈見, 吉池信男、食事バランスガイド活用支援ソフト「独楽回師」, 第一出版 (2006)
- 早濑仁美 特集「ポピュレーション対策としての食事バランスガイドの活用」～個人の行動変容・食生活改善への活用およびそのための専門家への支援, 栄養日本, Vol. 49, No. 1, pp. 8-12, 2006.
- 梅木陽子, 馬渡加夜子, 久野真奈見, 鈴木恵美子, 早濑仁美：高齢者施設における介入研究の遂行について (第30回九州外科代謝・栄養研究会, 福岡, 2005年3月)
- 山下千恵子, 久野真奈見, 戸次真知子, 早濑仁美：料理の組合せからみた中年男女と女子大生の食パターンの特徴 (日本栄養食糧学会第59回大会, 東京, 2005年5月)
- 戸次真知子, 久野真奈見, 松永泰子, 早濑仁美：女子大学新入生の栄養指導方法の検討 (日本栄養改善学会第52回大会, 徳島, 2005年9月)

6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業学校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属機関及び現在の専門(研究実施場所)	⑤所属機関における職名
山本 茂	研究の総括、地域における栄養教育マニュアルの開発	徳島大学大学院昭和50年修了・保健学博士・栄養学	お茶の水女子大学大学院人間文化研究科公衆栄養学(国際栄養)	教授
由田克士	職域におけるフィールド調査、栄養教育マニュアルの開発	東京農業大学農学部栄養学科昭和62年卒・博士(栄養学)・公衆栄養学	国立健康・栄養研究所、公衆栄養学(国立健康・栄養研究所)	室長
伊達ちぐさ	地域におけるフィールド調査、栄養教育マニュアルの開発	大阪市立大学家政・院昭和47卒・医学博士・公衆栄養学	奈良女子大学生活環境学部、公衆栄養学(奈良女子大学)	教授
早淵仁美	地域におけるフィールド調査、栄養教育マニュアルの開発	九州大学大学院医学研究科博士課程・昭和55年修了・医学博士・公衆衛生学	福岡女子大学人間環境学部大学院・栄養指導・公衆栄養学(福岡女子大学)	教授
須藤 紀子	職域におけるフィールド調査、栄養教育マニュアルの開発	東京大学大学院・平成7年・保健学博士・保健栄養学	国立保健医療科学院生涯保健部・公衆栄養学(国立保健医療科学院)	主任研究官
大山珠美	食行動に関する評価・解析、栄養教育マニュアルの開発	女子栄養大学大学院 平成3年修了・栄養学修士・実践栄養学	宮城学院女子大学栄養食品学科、栄養教育(宮城学院女子大学)	助教授
吉池信男	医学的指標との関連の解析	東京医科歯科大学医学部・昭和62年卒・公衆衛生学	国立健康・栄養研究所、疫学(国立健康・栄養研究所)	部長

研究課題 勤労者の健康づくりのための給食を活用した
集団及びハイリスク者への対策に関する研究

課題番号 H18-循環器等（生習）一般-038

主任研究者 女子栄養大学 教授
石田裕美

1. 本年度の研究成果

勤労者層は、成人期の健康づくりを推進する上で重要な対象層であり、職場での健康づくり対策は重要な役割を担っている。職場給食は特定の利用者が継続的に繰り返して自分に適した食事にアクセスしかつ、食べる体験を通じて適切な栄養情報にアクセスできる場である。従って健康づくりのポピュレーションアプローチとして期待でき、さらにはハイリスク者への効果も期待できる。そこで本研究は、職場給食を食環境整備の一環として位置づけ、集団およびハイリスク者に対する健康づくり対策として職場給食を有効に機能させる仕組みを具体的に提示し、かつその有用性を検証することを目的とした。

研究項目として研究初年度は次の2点をについて重点的に取り組んだ。

- 1) 職場給食を活用した健康管理対策のための組織形態モデルの検証。
- 2) 給食を活用したハイリスクアプローチとポピュレーションアプローチの有効性の検証。

東京、神奈川、埼玉、千葉、静岡、富山に所在する5企業6事業所（オフィス、工場、研究所）を調査対象施設に設定し、ベースラインデータの収集を行った。いずれの施設も給食運営は全て委託であり、また健康管理部門も委託している企業もあり、利用者の健康・栄養状態の情報が給食の計画に利用できない状況が認められた。健康づくりの組織体制として複数の部署（健康保険組合、健康管理部門、給食運営管理部門、給食受託事業者など）の連携のあり方に課題が存在した。各給食施設の栄養管理の水準の確認を行い、給食受託事業者も含めた食環境整備のための体制作りを行った。また、食環境への介入前として利用者の健康診断結果を活用し健康状態・栄養状態の把握、食物摂取頻度調査、食・健康に関する知識・態度調査、給食の利用状況、選択している食事内容についての調査を実施した。

2事業所では電子マネー支払い精算システム（非接触ICカードFeliCa）を利用して利用者の食事の選択内容の自動収集システムを導入し試験運用した。50種類もの料理の中から選択する料理とその組み合わせを継続的に観察することで、利用者個人ごとの選択行動の特徴が把握できた。このシステムを利用しすでに開発している利用者個別の食事指導につなげるツールはポピュレーションアプローチとして、その内容を利用者自らが確認することができるものである。これに加え、選択内容に関するアドバイスメールを自動的に配信するシステムを開発し試験運用した。ポピュレーションアプローチのみな

らず、ハイリスク者へのアプローチとしての課題を明らかにするために、非無作為割付デザインで介入研究を実施した。

1 事業所ではハイリスク者を対象とした食事バランスガイドを用いた食事の摂り方に関する教育ビデオを作成し、非無作為割付デザインで介入研究を実施した。

一方、いずれの施設においても給食受託事業者が使用している加工食品の栄養成分データベースが未整備であり、栄養成分表示の精度を高めるためにも計算方法の標準化が食品産業界含めて検討していく必要性が認められた。さらには利用者の選択料理の分析において料理分類の方法についても標準化していく必要があることが明らかとなった。

2. 前年度までの研究成果

該当なし

3. 研究成果の意義及び今後の発展

勤労者層は、市町村において捕らえにくい層であり、職域の枠組みを用いた継続的な健康増進の推進が成人期のアプローチとして効率的、効果的な手段となることが予想される。特に、平成20年より保健指導が強化されることが明らかとなっているが、いずれの職場においても生活習慣病やメタボリックシンドロームのリスクを持つ者の存在が大きく、ハイリスク者への対応が重要視され、予防の視点でのポピュレーション対策が遅れている。一方、健康増進法において特定給食施設の栄養管理の実施水準の向上は、健康づくり対策の基盤整備の一つとして位置づいており、職場給食を利用することは、食事摂取そのものが栄養状態・健康状態に関連するとともに、食べる体験を通じて望ましい食事摂取に関して体験的に学習できることから、ポピュレーション対策の場として最適と考えられる。しかし、職場給食は事業体の経営状況や福利厚生とも関係が深く、また給食運営業務の委託化率が高いことから、健康づくりの一環として有効に活用できる体制になっていない現状がある。さらには受託事業者の経営的観点から利用者の嗜好重視の食事提供になりやすい状況がある。職場での健康づくりを推進する部署として、健康保険組合、健康管理室などがあるが、職場給食と連携した取り組みがなされていないことが多い。給食は利用者の食物摂取に継続的に介入することが可能なため、提供する食事の質を変化させることはポピュレーションアプローチに位置づけることができる。また、給食を教材として学習する場を提供することで、ハイリスク者にもより望ましい波及効果が期待できる。しかし、これまでに職域を枠組みとした健康増進対策に関する研究は数多くあるが、国内外あわせ職場給食を利用した研究の多くは、食堂で提供される栄養情報、食事の栄養成分表示に関連するものであり、提供する食事の質に介入した研究はみられない。職場で継続的に提供される食事が利用者にとって適切なものであることが生活習慣病予防のポピュレーションアプローチおよびハイリスクアプローチの有効な手段であることが明らかになれば、既存の資源を有効に活用し、健康づくり対策を行うことになる。既存の資源の有効な活用のための組織体制を明らかに提示し、効果的な食環境整備の具体的な方法を提示できる。

また新たに作成された食事バランスガイドのビデオ教材や食事の購買履歴の自動収集システムの食事指導ツールとしての応用は今後の栄養指導への活用が期待できる。

4. 倫理面への配慮

本研究は香川栄養学園医学倫理委員会に申請し、審査を受け承認されている。

5. 発表論文集

石田裕美、辻村由美、村山伸子、由田克士、花田明子、名知翠、事業所給食施設における電子マネー支払い清算システムを活用したカフェテリア給食の選択状況把握の有効性、栄養学雑誌 64,5,146(2006)

6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業学校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属機関及び現在の専門(研究実施場所)	⑤所属機関における職名
石田裕美	研究の統括	女子栄養大学大学院栄養学研究科博士後期課程・平成4年修了・博士(栄養学)・栄養管理	女子栄養大学 給食・栄養管理研究室、栄養管理学(女子栄養大学)	教授
中川秀昭	産業保健分野における事業所給食の役割等に関する検討	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 循環器疾患の疫学(金沢医科大学)	教授
由田克士	産業保健分野におけるポピュレーションアプローチとしての食環境整備に関する研究	東京農業大学農学部栄養学科・昭和62年卒・博士(栄養学)・栄養学	独立行政法人国立・健康栄養研究所 健康・栄養調査プロジェクト、疫学(国立健康・栄養研究所)	プロジェクトリーダー
村山伸子	給食を活用したハイリスク者への学習プログラムの開発 食環境整備としての	東京大学大学院医学系研究科博士課程平成9年修了・博士(保健学)・人類生態学	新潟医療福祉大学 医療技術学部健康栄養学科、公衆栄養学(新潟医療福祉大学)	教授
平田亜古	栄養管理の水準に関する研究	女子栄養大学大学院栄養学研究科修士課程・平成5年修了・栄養学修士・給食管理	お茶の水女子大学 生活科学部食物栄養学科、給食経営管理学(お茶の水女子大学)	助教授
井上浩一	給食の利用と健康状態との関連に関する研究	徳島大学医学部栄養学科・昭和58年卒・栄養学	関東学院大学 人間環境学部栄養学科(関東学院大学)	助教授

平成19年2月8日(木)

(12:55~13:34)

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：生体指標を用いた日本人におけるミネラルの適正摂取量 (AI)・許容上限摂取量 (UL) の算定に関する栄養疫学的研究

課題番号：(H18-循環器等(生習) - 一般 - 026)

**主任研究者：(独) 国立健康・栄養研究所・栄養疫学プログラムプログラムリーダー
佐々木 敏**

1. 本年度の研究成果

昨年度に実施した、若年女性を対象とした多施設（大学等）共同横断研究（摂取量調査を含む質問票調査：54 大学、約 4700 人）のデータを解析し、i) 食物繊維・水・マグネシウム摂取量と便秘との関連、ii) 食物繊維量と肥満度との関連等を明らかにした。昨年度に実施した、若年女性を対象とした多施設（大学等）共同横断研究（摂取量調査、空腹時採血、24 時間蓄尿を含む：10 大学、474 人）のデータ解析を行い、i) 肥満度とたんぱく質・カリウム・ナトリウム摂取量過小評価との関連、ii) 鉄欠乏製貧血罹患と栄養性・非栄養性因子との関連などを明らかにした。

1) 若年女性を対象とした多施設（大学等）共同横断研究（摂取量調査を含む質問票調査：54 大学、約 4700 人）のデータを用いた検討

①有効なデータがそろっていた 3835 人のデータについて、食物繊維・水・マグネシウム摂取量と便秘との関連を検討した結果、水・マグネシウム摂取量が便秘の有病率と有意な負の関連を示すことが明らかとなった。一方、食物繊維とは有意な関連は認められなかった (Eur J Clin Nutr, 2006: advance online publication)。

②有効なデータがそろっていた 3931 人のデータについて、食物繊維摂取量と肥満度との関連を検討した結果、両者のあいだに有意な負の関連が認められた。一方、グライセミック・インデックスと肥満度とは有意な正の関連が認められた (Eur J Clin Nutr, in press)。

2) 若年女性を対象とした多施設（大学等）共同横断研究（摂取量調査、空腹時採血、24 時間蓄尿を含む：10 大学、474 人）のデータを用いた検討

①有効なデータがそろっていた 400 人のデータについて、肥満度とたんぱく質・カリウム・ナトリウム摂取量申告評価との関連を検討し、これら 3 種類の栄養素すべてについて、肥満度 (body mass index) と申告精度 (食事調査における申告量÷24 時間尿中排泄量÷理論排泄率) とのあいだには有意な負の相関が認められた (submitted)。

②有効なデータがそろっていた 417 人のデータについて、鉄欠乏製貧血に及ぼす栄養性・非栄養性因子の相対的強度を考慮した関連について検討し、互いの影響を調整した結果、生理中の推定経血量の程度と貧血罹患とのあいだに有意な正の関連 (推定経血量が中程度群の群に比べたオッズ比は、小量群が 0.43、大量群が 1.99) を示した。一方、鉄摂取量とのあいだには有意な関連が認められなかった (preparation for submission)。

3) 若年女性を対象とした多施設（大学等）共同横断研究（摂取量調査、空腹時採血、24 時間蓄尿を含む）の追加調査

上記の 2) の結果から、精度の高い検討を行なうためには、さらに多くの対象者数

必要と思われたため、新たに、若年女性を対象とした多施設（大学等）共同横断研究（摂取量調査、空腹時採血、24時間蓄尿を含む：10大学、およそ400人）を実施した。

2. 前年度までの研究成果

- 1) 若年成人の習慣的食事摂取量分布と自己申告による身体状況との関連を明らかにするための大規模横断研究（約4700人）を実施した。
- 2) 若年成人の食事摂取量分布と各種栄養学的生体指標との関連を明らかにするための横断研究（474人）を実施した。
- 3) 習慣的摂取量を正確に調査した既存データ（20～59歳：約190人）を整理し、摂取量分布と推定平均必要量（EAR）・目安量（AI）・上限量（UL）との関連を検討した。
- 4) 日本人の食事摂取基準（2005年版）の参考文献を収集し、データベース化した。

3. 研究成果の意義

じゅうぶんではないものの、2010年に予定されている「日本人の食事摂取基準（2010年版）」の策定に必要なデータがある程度得ることができたと考えられる。特に、食物繊維と鉄の目標量や推定平均必要量の決定と解釈のために、必要な結果が得られたものと考えられる。また、食事アセスメントによる申告摂取量が肥満度によって異なることについて、生体指標を用いて客観的に示すことにわが国で初めて成功した意義は、「日本人の食事摂取基準」を正しく活用するための方策を探るうえで重要な情報を提供したものと考える。

また、この研究を通じて、習慣的な摂取量と生体指標、生活習慣に関する質問票調査という、日本人の食事摂取基準の策定に資するデータを疫学的アプローチによって得るために必要な調査方法を確立した意義は、将来のこの分野の研究の発展に大きく寄与し得るものと考えられる。

一方、調査が濃密になり、さらに調査規模が大きくならざるをえないために、若年女性を対象とするに留まり、他の年齢階級や性まで研究を広げることができなかった。ここで確立された調査法を活用して、対象集団を拡大し、一般成人、高齢者、小児など、今回対象としなかった年齢や性について、同様の研究を実施していくべきと考えられる。

4. 倫理面への配慮

本研究は各研究施設の倫理委員会規定に従って実施した。研究者は、被験者（調査参加者）に対して、あらかじめ調査（研究）の主旨と方法、参加することの不利益を説明し、参加者の自由意志でいつでも調査から離脱できることを文書で保証した後、文書による被験者の実験参加同意を得て研究を実施した。取得したデータは、基本的には個人が特定できない形で保管することともに、解析、発表を行った。また、個人名はそれぞれの研究責任者が管理している。

5. 発表論文集

<主任研究者>

1. Okubo H, Sasaki S, Horiguchi H, et al. Dietary patterns associated with bone mineral density in premenopausal Japanese female farmers. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 1185-92.
2. Murakami K, Sasaki S, Takahashi Y, et al. Dietary glycemic index and load in relation to metabolic risk factors in Japanese female farmers with traditional dietary habits. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 1161-9.
3. Murakami K, Okubo H, Sasaki S. No relation between intakes of calcium and dairy products and body mass index in Japanese women aged 18-20 y. *Nutrition* 2006; 22: 490-5.
4. Murakami K, Okubo H, Sasaki S. Dietary intake in relation to self-reported constipation among Japanese women aged 18-20 y. *Eur J Clin Nutr* 2006; 60: 650-7.
5. Okubo H, Sasaki S, Hirota N, et al. The influence of age and body mass index to relative accuracy of energy intake among Japanese adults. *Public Health Nutr* 2006; 9: 651-7.
6. Aikawa R, Khan NC, Sasaki S, et al. Risk factors for iron-deficiency anaemia among pregnant women living in rural Vietnam. *Public Health Nutr* 2006; 9: 443-8.
7. Otsuka R, Tamakoshi K, Sasaki S, et al. Eating fast leads to obesity: findings based on self-administered questionnaires among middle-aged Japanese men and women. *J Epidemiol* 2006; 16: 117-24.
8. Miyake Y, Sasaki S, Yokoyama T, et al. Dietary fat and meat intake and idiopathic pulmonary fibrosis: a case-control study in Japan. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10: 333-9.
9. Murakami K, Sasaki S, Okubo H, et al. Food intake and functional constipation: a cross-sectional study of 3835 Japanese women aged 18-20 years. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 2006: (in press).
10. Murakami K, Sasaki S, Okubo H, et al. Association between dietary fiber, water and magnesium intake and functional constipation among young Japanese women. *Eur J Clin Nutr* 2006: (advance online publication).
11. Murakami K, Sasaki S, Okubo H, et al. Dietary fiber intake, dietary glycemic index and load, and body mass index: a cross-sectional study of 3931 Japanese women aged 18-20 years. *Eur J Clin Nutr* 2006: (in press).
12. Murakami K, Sasaki S, Okubo H, et al. Monetary costs of dietary energy reported by young Japanese women: association with food and nutrient intake and body mass index. *Public Health Nutr* 2006: (in press).

<分担研究者>

13. 縄田敬子, 石田裕美, 上西一弘, 他. 首都圏在住の男性勤労者における歩数と Body Mass Index の関係 *産業衛生学雑誌* 2006; 48 176-82.
14. 上西一弘. 牛乳, 乳製品と骨粗鬆症の予防 *Clinical Calcium* 2006; 16:10-8.

15. Takebayashi T, Nishiwaki Y, Nomiya T, et al. Lack of relationship between occupational exposure to carbon disulfide and endocrine dysfunction: a six-year cohort study of the Japanese rayon workers. J Occup Health. 2003; 45:111-8.
16. Tamaki J, Kikuchi Y, Takebayashi T, et al. Stages of change for salt intake and urinary salt excretion: baseline results from the High-Risk and Population Strategy for Occupational Health Promotion (HIPOP-OHP) study. Hypertens Res. 2004; 27:157-66.

6. 研究組織

研究者名	所属・職名	分担する研究項目
佐々木敏	国立健康・栄養研究所栄養疫学プログラム、プログラムリーダー	研究の総括
上西一弘	女子栄養大学栄養生理学研究室、教授	多量ミネラルの AI・UL に関する基礎および疫学的検討
武林亨	慶應義塾大学医学部衛生学・公衆衛生学教室、教授	微量ミネラルの AI・UL に関する基礎および疫学的検討

研究課題 日本人の食事摂取基準（栄養所要量）の策定に関する研究

課題番号 H16－循環器－（生習）－016

主任研究者 （所属施設・職名） 滋賀県立大学・教授

（氏 名） 柴田 克己

1. 本年度の研究成果

目的は、①厚生労働省策定「日本人の食事摂取基準(2005年版)」作業において懸案事項となった課題、特に社会的に関心の高いビタミンを中心とした課題に対して、実験的手段でエビデンスを得ることにより、2010年度の改定作業につなげること、②国民への「日本人の食事摂取基準(2005年版)」およびビタミンに対する正確な知識を普及させること、である。

【食事摂取基準－ビタミン必要量－の精度向上】

- ① ビオチンについては、日本食品標準成分表に掲載されていないために、目安量が策定されても十分に活用されていない。H16～18年度の総計で327品目を分析し、これらの値を利用してビオチン摂取量を算出できる新しい食事調査法を確立した。
- ② 乳児の食事摂取基準値の精度を高めるために、調査地域の拡大を行い、完全母乳の乳児18名の0ヶ月～5ヶ月目までの一日哺乳量を調査した。また、北海道、関東、中国、九州地方の生後5ヶ月目までの乳児をもつ母親(約100名)から母乳を採取し、ビタミン含量の測定を行った。さらに、哺乳量および母乳中の各成分に関する文献収集を行い、乳児および授乳婦の食事摂取基準策定のための基礎資料を収集した。
- ③ 母乳中に分泌されるビタミン量の調節機構を調べるために、乳腺細胞におけるビタミンE輸送タンパク質の発現調節機構を解析した。
- ④ 栄養士養成関連施設に通う学生約700名より採取した1日尿に含まれる水溶性ビタミン量を測定し、食事調査結果と比較することにより、尿中水溶性ビタミン量を指標とした水溶性ビタミン栄養状態の判定の妥当性について検討した。
- ⑤ 脂肪摂取の増加によってパントテン酸必要量が高くなることを明らかにした。
- ⑥ 実験動物を用い、ビオチンの上限量策定のための基礎実験をおこない、上限量の策定が必要であることを明らかにした。
- ⑦ 乳児の食事摂取基準策定に必要な摂取量を求める目的で、LC-APCI/MS/MS法により母乳中脂溶性ビタミン濃度を測定するとともに、授乳婦の血漿中脂溶性ビタミン濃度の測定および食事調査を実施した。
- ⑧ ビタミン-ビタミン相互作用の例として、ビタミンB₂栄養状態の低下がビタミンB₆栄養状態に及ぼす影響について検討を行い、ビタミンB₂栄養状態が低下する場合には、肝臓におけるB₆ビタマーの相互変換が影響を受けることを明らかにした。
- ⑨ 抗酸化能が低下していると考えられる高齢者などの食事摂取基準策定に際しては、酸化ストレスという視点で葉酸の必要量を考慮しなければならないことを明らかにした。
- ⑩ カロテノイド摂取がヒトの血漿リポタンパクであるLDLとHDLの酸化安定性に及ぼす影響を*in vitro* および*ex vivo* 実験で明らかにした。
- ⑪ 精度の高い簡便な食品中のビタミンB₁₂の定量法の開発し、栄養補助食品として流通している藍藻由来食品に含まれるB₁₂化合物を単離・同定することで、これら食品に含まれているB₁₂化合物の栄養評価を行った。

- ⑫ 高齢者におけるビタミンD必要量は、現行の食事摂取基準量より高いことを明らかにした。

【普及活動】

- ①平成18年度：4回開催（1.10月7日岐阜大学，2.12月16日兵庫県姫路市キャスパーホール，3.12月17日滋賀県立大学，4.1月30日滋賀県大津市びわ湖ホール）
3.2月18日山口県立大学）。

2. 前年度までの研究成果

【食事摂取基準ービタミン必要量ーの精度向上】

【ビタミン及びその関連化合物の定量方法の開発と精度向上】

【ビタミンの必要量と関連する新しい生体指標の確立】

【普及活動】3回開催。

3. 研究成果の意義及び今後の発展

2010年に予定されている「日本人の食事摂取基準（2010年版）」の策定に必要なデータを得ることができた。特に、社会的に関心の高いビタミンの必要量の精度をあげるためのデータを収集した。乳児栄養は、将来の生活習慣病の予防のためにきわめて重要な時期であることが指摘されはじめている。科学的根拠の得られる0～5ヶ月の乳児の必要量算定のために必要なデータを中心に集めている。2010年に予定されている策定には、推定平均必要量を策定できず、目安量を示すにとどまったビタミンA，ビタミンD，ビタミンK，パントテン酸及びビオチンに対して推定平均必要量あるいは生活習慣病の一次予防のための目標量を提示するデータを得た。栄養素の適正摂取を示す生体指標として、尿中に排泄されるビタミンおよびそれらの代謝産物に注目して、データを集めており、尿を指標とした生活習慣病の一次予防のスクリーニング方法に関して、成果を得た。食品中のビタミン量は資源的な意味しかないので、ヒトにとって必要な生体利用率のデータを集めている。これらのことにより、食品科学的な見地と生命科学的な見地との乖離を埋めることが出来る。「食事計画のために必要なビタミン摂取量」と「評価に必要な生体指標の確立」により個々人の最適なビタミン量を提示することで、生涯高度なQOLを達成することができる。

4. 倫理面への配慮

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

5. 発表論文集

- Shibata K, Fukuwatari T, Iguchi Y, Kurata Y, Sudo M, and Sasaki R. Comparison of the effects of di(2-ethylhexyl)phthalate, a peroxisome proliferator, on the vitamin metabolism involved in the energy formation in rats fed with a casein or gluten diet. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*,

(2006) 70(6), 1331-1337.

- Murakami, K., Sasaki, S., Takahashi, Y., Okubo, H., Hosoi, Y., Horiguchi, H., Oguma, E., and Kayama, F. Dietary glycemic index and load in relation to metabolic risk factors in Japanese female farmers with traditional dietary habits. *Am. J. Clin. Nutr.*, **83**, 1161-1169 (2006).
- Tsugawa, N., Shiraki, M., Suhara, Y., Kamao, M., Tanaka, K., and Okano, T., Vitamin K Status of Healthy Japanese Women; Age-related Vitamin K Requirement for γ -Carboxylation of Osteocalcin. *Am. J. Clin. Nutr.*, (2006) in press.
- Okamoto N, Murata T, Tamai H, Tanaka H, Nagai H. Effects of alpha tocopherol and probucol supplements on allergen-induced airway inflammation and hyperresponsiveness in a mouse model of allergic asthma. *Int Arch Allergy Immunol.*, **141**, 172-180 (2006).
- 森口 覚. 加齢と免疫力, (2006) 横越英彦編, 幸書房, 2006, pp.19- 36.
- 中嶋いつ子, 関戸啓子, 寺尾純二. HDL の酸化安定性と抗酸化機能に及ぼす β -カロテンおよびルテインの影響. 日本栄養食糧学会中四国支部大会. 2006年10月29日, 徳島.
- Endoh K, Murakami M, Araki R, Maruyama C, and Umegaki K. Low folate status increases chromosomal damage by X-ray irradiation. *Int. J. Radiat. Biol.*, (2006), **82**, 223-30.
- Isa Y, Tsuge H. and Hayakawa T. Effect of vitamin B-6 deficiency on S-adenosylhomocysteine hydrolase activity as a target point for methionine metabolic regulation. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, (2006) **52**(5), 302-306.
- 渡邊敏明ほか. 健康成人における葉酸の必要量についての検討. *日本栄養・食糧学会誌*, (2006) **59**, 169-176.
- Miyamoto E, Tanioka Y, Nakao T, Barla F, Inui H, Fujita T, Watanabe F, Nakano Y. Purification and characterization of a corrinoid-compound in an edible cyanobacterium *Aphanizomenon flos-aquae* as a Nutritional Supplementary Food”, *J. Agric. Food Chem.*, in press (Published on Web 11/18/2006).

6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業学校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属機関及び現在の専門 (研究実施場所)	⑤所属機関における職名
柴田克己	統括. 水溶性ビタミンリーダー	京都大学・院 昭和54年 農学博士 食品工学	滋賀県立大学 人間文化学	教授
佐々木敏	副統括. 文献レビュー	ルーベン大学・院 平成6年 医学博士 医学	国立健康・栄養研究所 疫学 (栄養学)	栄養所要量 策定企画・運営 担当リーダー
岡野登志夫	脂溶性ビタミンリー	大阪大学・院 昭和49年	神戸薬科大学薬学部 栄養生化学	教授

	ダ.	薬学博士 薬学		
福岡伸一	結合型ビタミンの定量的遊離化法の開発	京都大学・院 昭和62年 農学博士 食品工学	青山学院大学 分子栄養学	教授
玉井浩	ビタミンAとEの必要量	大阪医科大学・院 昭和60年 医学博士 医学	大阪医科大学 小児科学	教授
田中清	ビタミンDとKの必要量	京都大学・院 昭和59年 医学博士 医学	京都女子大学 病態栄養学	教授
森口 覚	ビタミンEの必要量	徳島大学・院 昭和58年 保健学博士 栄養学	山口県立大学 公衆栄養学	教授
寺尾純二	カロテノイドの必要量	京都大学・院 昭和50年 農学博士 食品工学	徳島大学 食品化学	教授
梅垣敬三	葉酸，ビタミンCの必要量	静岡薬科大学・院 昭和60年 薬学博士 薬理学	国立健康・栄養研究所 栄養学 食品衛生学	室長
早川享志	ビタミンB ₆ の必要量	京都大学・院 昭和60年 農学博士 食品工学	岐阜大学 食品栄養学	教授
渡邊敏明	ビオチン，葉酸の必要量	新潟大学・院 昭和50年 医学博士・理学博士 理学	兵庫県立大学 公衆栄養学	教授
渡邊文雄	ビタミンB ₁₂ の必要量	大阪府立大学・院 昭和62年 農学博士 農芸化学	鳥取大学 食品化学	教授

研究課題 エネルギー必要量推定法に関する基盤的研究

課題番号 H18—循環器等(生習)—一般—041

主任研究者 (所属施設・職名) (独) 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
(氏 名) 田中 茂穂

1. 本年度の研究成果

初年度(18年度)は、本研究を進める上で基礎的な検討を中心に実施した。また、本研究の核となる二重標識水(DLW)法を用いた日常生活での調査については、18年度中に開始し、19年度を中心に実施する予定である。

1) 日常生活に利用可能な身体活動評価法に関する実験的な検討

(1) 現在、「運動」以外の「生活活動」を評価することはできない。そこで、日常生活でよくみられる15種類の身体活動について、呼気ガス分析により、加速度計による活動強度推定の妥当性の検討を行っている。また、新たな推定式の作成も行う。18年度中に、約60人の成人男女を対象として測定を実施する予定である。

(2) 一般に、加速度計法や質問紙等から推定したエネルギー消費量は、DLW法により実測した値より小さくなる。一方で、活動後の代謝亢進は、アメリカ/カナダのDRIにおいてのみ、活動時のエネルギーの+15%として考慮することとなっている。そこで、日常生活のように、中強度以上の活動を高頻度で断続的に入れた24時間の生活をヒューマンカロリーメーターで再現し、活動後の代謝亢進の影響がどの程度みられるか検討している。3種類の24時間の生活パターンについて、現時点で11名の被験者を対象に実施した。

2) DLW法および各種簡便法による日常生活のエネルギー消費量の測定

様々な生活習慣をもつ対象者において、日常生活におけるエネルギー消費量をDLW法で測定するとともに、各種質問紙法や歩数、加速度計法でのエネルギー消費量の評価、食事調査によるエネルギー摂取量の評価も平行して行う。DLW法との比較から、エネルギー消費量や身体活動レベルの評価法を検討する。最終的には約180人のデータを得る予定である。現在、年度内に開始するよう、食事摂取基準や運動基準に基づいた簡便な質問項目、およびJALSPAQなど既存の質問紙法の再検討を行っている。

3) 基礎代謝量の変動要因および推定法の検討

現在用いられている「体重当たりの基礎代謝基準値」は、標準的な体格の者にしかあてはまらない。そこで、様々な体格を有する個人における推定精度を改善できるよう、体重・年齢等からの簡便な推定式や、身体組成からの推定式を作成するため、基礎代謝量の測定を実施している。

2. 前年度までの研究成果

該当なし。

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（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た。しかし、以下のような課題を残した。

- 1) 身体活動レベルの実用的な設定法（推定法）を提示できなかった。
- 2) エネルギー必要量の推定誤差を提示できなかった。
- 3) 個人レベルでの基礎代謝の推定法は、改善の余地がある。
- 4) 「適切な身体活動レベル」を提示できなかった。

「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。そこで、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が本研究のねらいである。

最近では、客観的で侵襲性が小さく、より正確な方法であるDLW法により、エネルギー消費量を求めることができるようになった。ただし、DLW法は、非常に高価で測定が容易でない上、エネルギー消費量や身体活動の構成要素については全く情報を提供しない。「日本人の食事摂取基準（2005年版）」では、日本人成人における標準値を提供するためのデータは提供できたが、実用上必要な推定法などの点で課題を残した。そこで、質問紙法などによる身体活動内容との対比が重要となってくる。また、日常生活活動内容を加速度情報から推定する方法について検討し、より正確で客観的な方法にいたるまで、身体活動レベルの多段階にわたる評価法を確立する。今年度後半から収集するフィールドデータに基づいて、これらの分析を行う。

また、「健康づくりのための運動基準 2006」における、標準化された身体活動量 (=運動だけでなく、家事や余暇における中強度以上の生活活動を含む) の評価法も提供する。

これらにより、様々な給食施設や研究機関等において、エネルギー必要量を妥当性の検証された方法で推定できる。現在、妥当性が検証されていない方法が用いられているのに対し、一定の精確度に基づいて標準化された方法が浸透することが期待される。それにより、栄養学・医学・公衆衛生学・体育学をはじめとする様々な領域において、確立された栄養計画・評価が可能となる。

4. 倫理面への配慮

本研究は、疫学研究に関する倫理指針 (平成 16 年文部科学省・厚生労働省告示第 1 号) に則り、国立健康・栄養研究所「人間を対象とする生物医学的研究に関する倫理委員会」の許可を得て実施する。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。以上の手続きについては、「ヘルシンキ宣言」その他の倫理基準に従う。また、個人情報の保護等について、最大限の倫理的な配慮を払うこととする。

5. 発表論文集

田中茂穂. 間接熱量測定法による1日のエネルギー消費量の評価. 体力科学, 2006, 55(5), 527-532.

田中茂穂. 生活習慣病予防のための身体活動・運動量: 特集 新しい健康づくりのための運動基準・指針. 体育の科学, 2006, 56(8), 601-607.

Tanaka C, Tanaka S, Kawahara J, Midorikawa T. Triaxial accelerometry for assessment of physical activity in young children. Obesity, in press.

Ganpule AA, Tanaka S, Ishikawa-Takata K, Tabata I. Interindividual variability in metabolic rates in Japanese subjects. Eur J Clin Nutr, in press.

高田和子. 肥満とエネルギーバランス. 体育の科学, 2006, 56(8), 657-663.

宮地元彦. 生活習慣病予防のための体力: 特集 新しい健康づくりのための運動基準・指針. 体育の科学, 2006, 56(8), 608-614.

佐々木敏. 健康的な食生活習慣形成を目指した食事摂取基準. 学術の動向. 2006, 11(5), 28-33, 2006.

Okubo H, Sasaki S, Hirota N, Notsu A, Todoriki H, Miura A, Fukui M, Date C. The influence of age and body mass index on relative accuracy of energy intake among Japanese adults. Public Health Nutr, 2006, 9(5), 651-657.

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・ 1993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	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測定/加速度計による評価	女子栄養大学大学院・1987年・ 博士(栄養学)・栄養生理学	(独) 国立健康・栄養研究所健康増進プログラム/栄養生理学・健康科学	上級研究員
宮地元彦	基礎代謝量の変動要因	鹿屋体育大学大学院・1990年・ 博士(体育科学)・体育学	(独) 国立健康・栄養研究所健康増進プログラム/体育学	運動ガイドラインプロジェクトリーダー
佐々木敏	調査計画の設定/食事調査の誤差要因	ルーベン大学大学院・1994年・ 博士(医学)・疫学	(独) 国立健康・栄養研究所栄養疫学プログラム/栄養疫学	栄養疫学プログラムリーダー
内藤義彦	質問紙法による身体活動レベルの評価法	大阪大学医学部・1980年・博士 (医学)・公衆衛生学	武庫川女子大学 生活環境学部/公衆衛生学、疫学、予防医学、体力医学	教授

平成19年2月8日(木)

(13:39~14:31)

座長
河合 伸也 / 山口大学 名誉教授

研究課題 「健康づくりのための運動指針」に関する研究-身体活動量増加による生活習慣病の一次予防効果-

課題番号 H18-循環器等(生習)・一般-002

主任研究者 独立行政法人 国立健康・栄養研究所 健康増進プログラムリーダー
田畑 泉

1. 本年度の研究成果

体力(全身持久力(最高酸素摂取量)、筋力(握力、脚伸展パワー)、柔軟性(座位体前屈)と生活習慣病危険因子との関連について成人男女500名のデータをもとに横断的に検討した結果、全身持久力と柔軟性の低い者は動脈硬化度、血圧、血糖値が有意に高いことを明らかにした。

筋力トレーニングによる動脈スティフネスの悪化を、同時に有酸素性トレーニングにより、克服することができることを明らかにした(Kawano et al J Hypertension)。

身体活動・運動量・体力に関して、システマティックレビューの実施及び、本研究による研究成果を基に運動所要量。運動指針の策定検討会の委員としての活動し“健康づくりのための運動指針 2006 (エクササイズガイド 2006)”の策定に貢献した。

レジスタンス運動・トレーニングが筋活動中およびその後のエネルギー消費量に与える影響(筋量増加による安静時代謝量増加を含む)を二重標識水及びカロリーメータを用いて測定し、成果を得た。

2. 前年度までの研究成果

初年度は、身体活動量と生活習慣病危険因子との関係を明らかにすることを目的に、横断的研究を行った。その結果、①身体活動量増加による改善可能性のある生活習慣病危険因子を明らかにした。②中高年者の健康増進に積極的な役割が期待されるスポーツ活動についてローイングを対象にその生活習慣病予防効果を明らかにした。③地域における身体活動量増加を介した健康増進・保健活動のエビデンス収集のために、地域において中高年者の歩数の調査を行い、歩数と介護予防との関係を明らかにした。④軽度の疾病を有する中高年者が安全で気軽に行える軽運動の有効性を明らかにした。

2年目は、縦断的研究を行った。運動習慣のない中年男女を対象に身体トレーニング(レジスタンス・トレーニング、ウォーキング・トレーニング、水泳トレーニング)を行う前後に、健康に関連する体力である最大酸素摂取量、等尺性筋力、脚伸展パワー、及び身体各部位の筋量、脂肪量、骨密度を測定し、その効果を明らかにした。特に、6ヶ月のウォーキング・トレーニング(週3回1回45分の速歩)は、閉経後中根女性の大腿骨頸部の骨密度を高める効果があることを明らかにした。

平均年齢58歳の地域住民を対象とした横断研究により、身体活動量(歩数で示せば9200歩以上)が、耐糖能低下を予防することが明らかとなり、これらの年代の耐糖能を維持す

るためには、9200 歩程度の歩数が必要であることが示された。

運動量と内臓脂肪量の減少とに関連してシステマティックレビューの実施し、週当たり 10 メッツ・時/週の運動により内臓脂肪が一月に 1～2%低下することを示した。また、実際に中年男性を対象にステップ運動による介入研究を行い、週当たり 10 エクササイズ程度の運動量によりメタボリックシンドローム解消が可能であることを明らかにした。

運動所要量（運動基準）と運動指針策定のために身体活動・運動量・体力と生活習慣病予防という観点からシステマティック・レビューを行った。これは Medline 及び医学中央雑誌を対象に、身体活動量、体力と生活習慣病の罹患率に関する単語で作成された検索式でヒットした件数 8,134 本を、タイトルと抄録による 1 次スクリーニングにより 794 本に絞り、これらの全文を取り寄せ精読した。それにより、運動では 4 メッツ・時/週、身体活動としては 23 メッツ・時/週を生活習慣病予防のための基準値とした。

3. 研究成果の意義及び今後の発展

本研究により、科学的エビデンスに基づいた“健康づくりのための運動基準 2006～身体活動・運動・体力～”及び“健康づくりのための運動指針 2006（エクササイズガイド 2006）”の策定が可能となった。

有酸素性運動を併用すれば、筋力トレーニングを行っても脳血管疾患の危険因子である動脈スティフネスの悪化が招来されないことを明らかにしたことにより、安全な筋力トレーニング法が開発された。

メタボリックシンドロームの解消に週 10 エクササイズ程度の運動が有効であることを示した。これにより平成 20 年から行われる保健指導における運動量の策定を可能とした。

4. 倫理面への配慮

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

5. 本研究に関連した発表論文等

Miyachi M, H Kawano, J Sugawara, K Takahashi, K Hayashi, K Yamazaki, I Tabata, H Tanaka, Unfavorable effects of resistance training on central arterial compliance: a randomized intervention study. **Circulation** 110(18): 2858-2863, 2004.

Miyachi M, H Tanaka, H Kawano, M Okajima, and I Tabata. Lack of age-related decreases in

basal whole leg blood flow in resistance-trained men. **J Appl Physiol** 99: 1384-1390, 2005.

Wu J, J Oka, M Higuchi, I Tabata, T Toda, M Fujioka, N Fuku, T Treramoto, T Okuhira, T Ueno, S Uchiyama, K Urata, K Yamada, Y Ishimi. Cooperative effects of isoflavones and exercise on bone and lipid metabolism in postmenopausal Japanese women: A randomized placebo-control trial. **Metabolism** 55:423-433, 2006.

Wu J, J Oka, I Tabata, M Higuchi, T Toda, N Fuku, J Ezaki, F Sugiyama, S Uchiyama, K Yamada, Y Ishimi. Effects of isoflavones and exercise on bone mineral density and fat mass in postmenopausal Japanese women: A one-year randomized placebo-control trial. **J Bone and Mineral Research** 21(5): 780-789, 2006

Miyatake N, Saito T, Wada J, Miyachi M, Tabata I, Matsumoto S, Nishikawa H, Makino H, and Numata T, Comparison of ventilatory threshold and exercise habits between Japanese men with and without metabolic syndrome. **Diabetes Research and Clinical Practice**. In press.

Sanada K., Kuchiki T., Miyachi M., McGrath K, Higuchi M. and Ebashi H., Effects of age on ventilatory threshold and peak oxygen uptake normalised for regional skeletal muscle mass in Japanese men and women aged 20-80 yrs. **Eur J Appl Physiol**. In press

6.研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業学校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属機関及び現在の専門(研究実施場所)	⑤所属機関における職名
田畑 泉	体力、体組成に関する研究	東大院教育学研究科博士課程(1986)博士(教育学) 体育学	(独) 国立健康・栄養研究所 健康科学	プログラムリーダー
戸山芳昭	スポーツが腰椎椎間板の加齢変化に与える影響	慶応義塾大学医学部(1975)医学博士 整形外科	慶応義塾大学医学部 整形外科・脊椎脊髄外科 整形外科	教授
樋口 満	血中脂質プロフィールに関する研究	東大院教育学研究科(1977)教育学博士・体育学	早稲田大学スポーツ科学学術院運動生化学	教授
田中 宏暁	循環器に関する研究	東京教育大学・教育学部・1970・医学博士・運動生理学	福岡大学スポーツ科学部 スポーツ科学	教授
林 達也	糖代謝能に関する研究	京都大学・医学部・1986・医学博士・糖尿病学	京大院人間・環境科学研究科 糖尿病学	助教授
檜垣靖樹	環境整備による効果に関する研究	筑波大学・体育研究科・1990・博士(医学)・予防医学	佐賀大学医学部社会医学講座 予防医学	助教授

MEMO

A series of horizontal dotted lines for writing.

研究課題 健康づくりを支援する環境とその整備状況の評価手法に関する研究
課題番号 H18-循環器等（生習）一般-008
主任研究者 東京医科大学公衆衛生学・主任教授
下光輝一

1. 本年度の研究成果

前年度は文献検討などにより、人々の生活習慣に影響していると考えられる環境要因を抽出した。本年度はこれらの評価指標を用いて調査を行い、環境要因と生活習慣との関連を検討している。各分担課題の成果・進捗状況は以下のとおり。

【身体活動・運動（下光、川久保、井上）】つくば市、小金井市、静岡市、鹿児島市の住民2000名を対象とした調査、健康づくり事業参加者を対象とした調査を行い、一部についてはデータ収集を完了した。この結果より、環境要因と身体活動との関連を検討する。さらに、地理情報システムを用いた評価手法の開発に着手した。国勢調査、国土地理院の数値地図等の既存データを用いて身体活動に関連した環境要因の指標化を進めている。特に、住居密度、混合土地利用、道路の連結性、公共交通機関へのアクセス等の要因は日常歩行との関連が予想され優先的に指標化に取り組んでいる。

【栄養（武見）】徳島県吉野川保健所管内の商店（飲食店を含む）438店舗の店主を対象に食環境に関する調査を実施した（回収数318、回収率72.6%）。同地域は「生活習慣病一次予防のための環境整備事業」を進めており、本調査をベースライン調査として1年後には事業実施後の調査を行う。なお、対照として環境整備事業を実施していない阿波市の商店店主の調査を行った。埼玉県坂戸市では小学5年生約800名およびその両親を対象とした調査を計画している。同地域については食料品店、自動販売機の分布が把握できており、食行動との関連を検討する。

【喫煙（中村）】初年度の検討の結果、喫煙に関する環境評価は、たばこ対策と同様、防煙、分煙、禁煙支援・治療の3つの領域に分けて検討する必要性が認められた。そこで今年度は、3領域の中から禁煙支援・治療領域に焦点を当て、環境評価指標を開発するとともに、大阪府立健康科学センターが喫煙者のコーホートを設定して、2005年より禁煙行動の実態を毎年調査しているデータを用いて、開発した環境評価法の指標の検討を行っている。

【飲酒（角田）】初年度研究では飲酒環境を評価する質問紙を開発した。本年度は小規模集団で同質問紙の試用を行った。飲酒環境は①情報取得の環境、②物理的環境、③意識の環境の3つの側面から考えて評価している。

【生活習慣の地域差（吉池）】国民健康・栄養調査方式のクラスター抽出標本により得られたデータを、「環境評価」という視点から活用する可能性の検討を目的に、三重県県民健康・栄養調査（平成16年11月；28地区）の既存データ（栄養摂取状況、生活習慣）を用い、各クラスターの想定できる行動範囲の環境因子（市販の地図ソフトを活用して得られる飲食店、コンビニエンスストア、公共交通機関等の位置情報）との関連を検討した。

【地理情報システム (GIS) の活用 (村山)】つくば市民を対象にアンケート調査を実施し、居住環境、住民の生活習慣、移動アクセシビリティなどに関して実態分析を行うとともに、GIS を援用してそれらの地域差の現れ方を定量的に解析している。さらに、環境評価ガイド作成のための基礎データ (商業施設、公共施設、歩道、公園などの空間的分布、および道路ネットワークの連結性など) を収集し、分析している。

以上が 2006 年 11 月時点における調査・研究の進捗状況であり、本年はこれらのデータを解析して環境要因と生活習慣の関連を検討する。

2. 前年度までの研究成果

前年度 (初年度) の到達目標は環境評価手法案の作成であった。身体活動、栄養、喫煙、飲酒の各分野において先行研究の検討を行い、以下のように評価指標となりうる項目を抽出した。また、生活習慣の地域差に関する検討、GIS を活用した環境評価について検討した。

【身体活動・運動に関する環境要因】環境要因として、運動施設・場所へのアクセス、自宅にある運動用具、住居密度、土地利用の多様性、商店・公共施設等のサービスへのアクセス、道路の連結性、地域の景観、交通面での安全性、治安面での安全性などを抽出した。これについて自記式質問紙を作成して、富士宮市、台東区住民無作為抽出サンプル 600 名 (回収 211 人、回収率 35.2%) を対象に質問紙の試用、および信頼性の検討を行った。各評価指標の級内相関は $r=0.76$ から 0.96 で良好だった。

【食環境】環境要因を、①食物へのアクセス (個人要因: スーパー、コンビニ等の食物入手の場、健康的な食物へのアクセス、食品の価格など、地域要因: フードシステム、食物の価格政策など)、②情報へのアクセス (個人要因: 食に関する学習の場、食物入手の場での情報入手、地域要因: マスメディアからの情報、食品広告、社会規範)、③基本的な環境条件 (個人要因: 家族・友人との関わり、学校・職場・地域活動の場等との関わり、地域要因: 都市部・農村部のような地域性、各種の法的整備・制度)、に整理した。それぞれについて個人レベル、地域レベルでの環境を評価していく方針とした。

【喫煙に関する環境要因】既存の資料、調査等より喫煙に関する環境要因の評価指標を検討した。有用な資料としては WHO のたばこ規制枠組み条約、Tabacco Control Country Profiles、米国の Healthy People 2010、National Tabacco Control Program、日本の健康日本 21、李らの先行研究などがあげられた。環境要因は防煙、分煙、禁煙の 3 つの領域に整理して評価することが重要と考えられた。

【飲酒に関する環境要因】環境要因として①情報取得の環境、②物理的環境、③意識の環境に整理した。これをもとに、環境評価質問紙、飲酒の知識に関する質問紙を作成した。

【生活習慣の地域差に関する検討】国民健康栄養調査の結果から食習慣および身体活動の経年変化、地域差を検討した。外食率は居住する地域の人口規模により差異が認められた。朝食の欠食については、20 年前にはっきりと認められていた郡部<<大都市部という差が経年的に小さくなっていた。運動習慣者の割合は居住地域の人口規模との関連が明確でな

かった。これらのデータは環境と生活習慣との関連を検討する上で有用と考えられた。

【環境評価における GIS の活用】つくば市をモデル地域として、GIS を用いて歩行支援環境 (walkability) の評価を試みた。カーネル密度法などの手法を用いて、道路密度、歩道設置率、公園面積率等の解析を行ない地図化した。

3. 研究成果の意義及び今後の発展

本研究の目的は、健康づくりを支援する環境要因の評価手法を開発することである。ここで、「健康づくりを支援する環境要因」とは、人々が自ら進んで健康づくりを行なう際の支援環境であり、身体活動・運動、食習慣、喫煙、飲酒といった健康行動の変容を支援する環境要因を意味する。このような研究の必要性としては、健康づくりにおける環境整備の重要性があげられる。生活習慣病の 1 次予防を目指す「健康日本 21」は、その戦略として、リスクファクターを有する者への高リスクアプローチと、集団全体に働きかける集団アプローチとの組み合わせを重視している。高リスクアプローチについては個別健康教育、健康教室など様々な形で国民へのサービスが提供されているが、集団アプローチについては科学的に有用性が示された手法が少なく、対策が十分に確立されているとは言えない。本研究で取り上げる「環境評価・整備」は、集団アプローチの主要な対策であり、早急に評価手法の確立が望まれている課題である。

本研究の最終的な成果は、①健康行動に影響している環境要因を明らかにすること、②環境要因の評価手法を開発すること、③地域における環境評価ガイドを作成すること、などとなる。現在のところ、環境整備の際に参考となる研究は極めて少なく、本研究の成果は地域における環境評価・整備、健康日本 21 の推進に寄与するものと考えられる。

4. 倫理面への配慮

本研究では地域住民を対象に調査を実施する。調査では「疫学研究に関する倫理指針」(平成 16 年度文部科学省・厚生労働省告示第 1 号)を遵守する。対象者には、研究の目的、方法、参加することにより予想される利益・不利益、プライバシーの保護などについてわかりやすく説明し、文書によるインフォームドコンセントを得る。また、事前に研究者が所属する研究機関の倫理委員会より研究実施の承認を得る。

5. 発表論文集

【論文・著書等】

- 1) 下光輝一、中村好男、岡浩一朗、(監訳)：行動科学を活かした身体活動運動支援、東京、大修館書店、2006
- 2) 下光輝一、健康づくりのための運動指針 2006：生活習慣病予防のために エクササイズガイド 2006 (特集：新しい健康づくりのための運動基準・指針)、体育の科学 56(8):615-620, 2006
- 3) 高宮朋子、井上茂、下光輝一他、運動体験型の減量指導法へのセルフモニタリング法導入の効果に関する研究、東京医科大学雑誌 64(3):277-284, 2006
- 4) 鈴木清美、小堀悦孝、川久保清他、藤沢市における個別健康支援プログラムの有効性の検討、厚生指針 53(11):12-18, 2006

- 5) Yoshiike, N., Hayashi, F., Takemi, Y. et al., A new food guide in Japan: The Japanese Food Guide Spinning Top, Nutrition Reviews (印刷中)
- 6) 日本栄養士会監修、武見ゆかり、吉池信男編、食事バランスガイドを活用した栄養教育・食育実践マニュアル、第一出版、2006
- 7) 武見ゆかり：食育基本法のねらいとその推進戦略、食事バランスガイドの活用を例に、公衆衛生 70(5)344-349, 2006
- 8) 武見ゆかり、売れる食育を考えよう—ソーシャルマーケティングを活用して—、栄養日本 49(7)9-11, 2006
- 9) 武見ゆかり、ポピュレーション対策としての食事バランスガイドの活用、栄養日本 49(1)4-7, 2006
- 10) Nakamura, M., Morita, T., Oshima, A., Increasing Needs of National Policy for Nicotine Dependence Treatments as a Part of Tobacco Control. Journal of Korean Association of Cancer Prevention, 11(2):85-88, 2006
- 12) 中村正和、禁煙治療に対する保険適用の理念と今後の課題、治療 88(10):2456-2463, 2006
- 13) Shimizu Y., Maeda A., Nakamura M. et al, Questionnaire Survey and Environmental Measurements that Led to Smooth Implementation of Smoking Control Measures in Workplaces. J Occup Health 47: 466-470, 2005;
- 14) 中村正和、第2章 4.青少年の喫煙防止のための環境づくり. JKYB 研究会 (川畑徹朗, 西岡伸紀) (編著)：生きるちからライフスキルを育む喫煙防止教育 NICE II. 京都：東山書房, 43-46, 2005,
- 15) Hayashi, F., Takimoto, H., Yoshiike, N. et al, Perceived body size and desire for thinness of young Japanese women: a population-based survey. British J Nutr (in press)
- 16) 吉池信男、草間かおる、国民健康・栄養調査と健康日本 21、成人病と生活習慣病 35(9): 973-977, 2005
- 17) Zhao, Y., Murayama, Y., Effect of spatial scale on urban land-use pattern analysis in different classification systems, Theory and Applications of GIS, 14:29-42, 2006

【学会発表】

- 1) 下光輝一、健康づくりのための運動指針 2006 について (シンポジウム 5: 身体活動・運動施策の最新情報)、第 61 回日本体力医学会大会、2006.9.24-26、神戸
- 2) Takamiya, T., Inoue, S., Yoshiike, N., Shimomitsu, T., Trends in the physical activity levels among the Japanese population - Results of the National Health and Nutrition Survey, Japan, International Congress on Physical Activity and Public Health, 2006.4.17-20, Atlanta, USA
- 3) 大場美穂、李廷秀、川久保清他、二重標識水法と比較した日記法・加速度計法によるエネルギー消費量の差とその関連因子について、第 71 回日本民族衛生学会総会、2006.11.9-10、沖縄
- 4) Takemi, Y., Seino, F., Yoshiike, N. et al., The new Japanese food guide as a tool for population approaches to improve people's dietary habits: its development and utilization in the community, at the 39th Asia-Pacific Academic Consortium for Public Health, Parallel session, 2006.11., Bangkok, Thailand
- 5) 中村正和、禁煙を促し支援する環境づくり、第 65 回日本癌学会学術総会、2006.9. 横浜
- 6) Nakamura, M., Morita, T., Oshima, A., Effects of Establishing Nicotine Dependence Treatment Services on Reduction of Medical Costs and Smoking Prevalence, 13th World Conference on Tobacco or Health. 2006.7., Washington, D.C., USA
- 7) Nakamura, M., Morita, T., Masu, S. et al, Policy Research for Establishing Nicotine Dependence Treatment Services in Japan., 2006 UK National Smoking Cessation Conference, 2006.6, Gateshead, UK
- 8) Zhao, Y., Murayama, Y., Modeling spatial processes of urban growth using cellular automata: A case study of the Tokyo metropolitan area, Papers and Proceedings of the GIS, 15:43-48, 2006
- 9) Miyoshi, M., Hayashi, Yoshiike, N. et al, Regional characteristics of secular changes in obesity-related lifestyle behavior in Japan, 1st World Congress of Public Health Nutrition, 2006.9.30, Barcelona, Spain
- 10) Kamada, M., Inoue, S., Yoshiike, N. et al, The Relationship between Step Counts,

Commuting Mode and Train Station Density -Japanese National Data Analysis-, The 54th Annual Meeting of American College of Sports Medicine, 2007.5.30-6.2, New Orleans (予定)

11) Inoue, S., Odagiri, Y., Murase, N., Katsumura, T., Ohya, Y., Takamiya, T., Ishii, K., Shimomitsu, T., The Associations of Perceived Environments with Walking Time Differ by Characteristics of Study Populations, University Students and Other Adults, The 9th international congress of behavioral medicine, 2006.11.29-12.2 Bangkok, Thailand

12) 井上茂、大谷由美子、村瀬訓生、小田切優子、高宮朋子、石井香織、勝村俊仁、下光輝一、健康づくりのための運動基準レベルの身体活動に関連する環境要因、第65回日本公衆衛生学会総会、2006.10.25-27、富山

13) 村瀬訓生、上田千穂子、井上茂、木目良太郎、長田卓也、小清水英司、勝村俊仁、身体活動量の地域・年代別の評価と生活環境との関連-IPAQ(国際標準化身体活動質問表)による調査-、第60回日本体力医学会大会、2006.9.24-26、神戸

14) 井上茂、シンポジウム「身体活動と健康の疫学」演題「身体活動と環境要因」、第9回運動疫学研究会学術集会、2006.8.25、仙台

15) Inoue S., Odagiri Y., Murase, N. Katsumura T., Ohya Y., Takamiya T., Ishii K., Shimomitsu T., Perceived Environments Associated with Moderate to Vigorous-Intensity Physical Activity among Japanese Adults, The 53th Annual Meeting of American College of Sports Medicine, 2006.5.31-6.3, Denver, USA

16) Inoue, S., Odagiri, Y., Murase, N., Katsumura, T., Ohya, Y., Takamiya, T., Ishii, K., Shimomitsu T., Perceived Neighborhood Environment and Walking among Japanese Adults, 2006 Annual Conference of Active Living Research, 2006.2.16-18, San Diego, USA

17) 井上茂、大谷由美子、村瀬訓生、小田切優子、高宮朋子、石井香織、勝村俊仁、下光輝一：中等度以上の身体活動に影響を与える居住地近隣の環境要因に関する研究 第16日本疫学会総会、2006.1.23-24、名古屋

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	東京医科大学公衆衛生学、予防医学	主任教授
川久保清	身体活動・運動評価に関する検討	東京大学医学部・昭和49年・博士(医学)・健康科学	共立女子大学家政学部、公衆栄養学	教授
武見ゆかり	食環境に関する評価法の検討	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	飲酒に関する環境評価法の検討	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	喫煙に関する環境評価法に関する検討	自治医科大学・昭和55年・公衆衛生学	大阪府立健康科学センター、予防医学	健康生活推進部長
村山祐司	環境評価における地理情報システムの応用	筑波大学大学院・昭和54年・博士(理学)・地理情報科学	筑波大学大学院生命環境科学研究科、地理情報科学	教授
吉池信男	生活習慣の地域差と環境要因の検討	東京医科歯科大学医学部・昭和62年・公衆衛生学	国立健康・栄養研究所 国際産学連携センター、公衆栄養学	国際産学連携センター長
井上 茂	身体活動・運動習慣に関する環境評価法に関する検討	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、運動疫学	助手

MEMO

A series of horizontal dotted lines for writing.

研究課題 筋肉の量的、質的維持がメタボリックシンドロームの予防に及ぼす効果に関する研究-具体的な筋力トレーニングプログラムの開発-

課題番号 H18—循環器等（生習）—若手001

主任研究者 （所属施設・職名）筑波大学大学院人間総合科学研究科スポーツ医学専攻・
研究員（COE）
（氏 名）田辺 解

1. 本年度の研究成果

我が国において、科学的根拠に基づくメタボリックシンドローム（MS）予防のための具体的運動プログラムの開発は重要な課題である。いくつかの研究で筋肉の質や量がMSに影響を及ぼす可能性が指摘されているものの、それらの関係性についてはエビデンスが希薄で、より詳細に検討する必要がある。そこで本研究では中年者（主に勤労者）を対象として筋因子とMSとの関連性を明らかにすると共に、MS予防のための筋力トレーニングを含む具体的な運動プログラムを開発することを目的とした。

研究Ⅰ. 筋因子とMS関連因子の関係

中年勤労者における筋因子とMS関連因子の関係性を明らかにすることを目的とし、一企業に属する20歳代～60歳代前半の中年勤労者130名を対象に筋因子とMS関連因子の関係性について横断的に検討した。

①中年勤労者におけるMS該当者および予備群の割合

対象とした130名の内、全てのデータが得られた104名を対象（男性99名、女性5名）において、MS診断を行った結果、MS該当者は全体の45%、予備群は20%であり、それらを併せた対象は全体の65%と高い割合で認められた。なお、MS診断には2005年日本動脈硬化学会等の診断基準を用い、予備群は腹囲（臍位）が男性85cm、女性90cm以上で、3つの項目（血中脂質、血圧、血糖）のうち1つに該当する者とした。

②中年勤労者における筋因子とMS関連因子の関係

①の対象者の男性99名における、MS該当群、予備群及び非該当群の3グループ間の筋因子（筋力、筋横断面積）について比較した。結果として、体重当たりの等速性膝伸展/屈曲筋力と股関節屈曲筋力が非該当群に比べてMS該当群と予備群で低い傾向にあった。一方、大腰筋及び大腿部筋横断面積（n=29、無作為抽出）は、3群間に差はみられなかった。

研究Ⅱ. 筋力トレーニングを含む運動プログラムがMSに及ぼす影響

研究Ⅰと同じ対象者 130 名に対し、体力レベルを考慮した個別運動プログラムを与え、9 ヶ月間プログラムを実施させることで、筋力トレーニングを含む運動プログラムがMSに及ぼす影響について縦断的に検討した。運動プログラムは、自体重による筋力トレーニング（5回/週）と日常歩数を増加させる有酸素性トレーニング（目標 8000-10000 歩/日）とし、トレーニングの管理及び動機付けは、企業主体で進められた。また、栄養介入は、全対象者に対して BMI に基づいた目標体重と摂取カロリーを提示し、管理栄養士による食事指導をトレーニング前に一度実施した。

トレーニング開始から 3 ヶ月後に中間評価としてMS 関連因子の測定を行った結果（トレーニング前後で全てのデータが得られた 74 名について分析）、トレーニング前に全体の 42%（31 名）であったMS 該当者がトレーニング後に 18%（13 名）に減少した（図、参照）。また、予備群も含めた場合にもその割合は介入前後で大きく減少した（64%→43%）（図、参照）。なお、減少率はそれぞれ 58%、32%であった。MS 因子別にみると、臍位周囲径、腹腔内面積、安静空腹時血糖、HbA1c、安静時血圧、及び総コレステロールがトレーニング後に有意に減少し、中性脂肪と LDL コレステロールが減少する傾向が認められた。筋力トレーニング実施回数や歩数にばらつきがみられたものの、トレーニング回数や歩数が多い程、顕著なトレーニング効果が認められた。

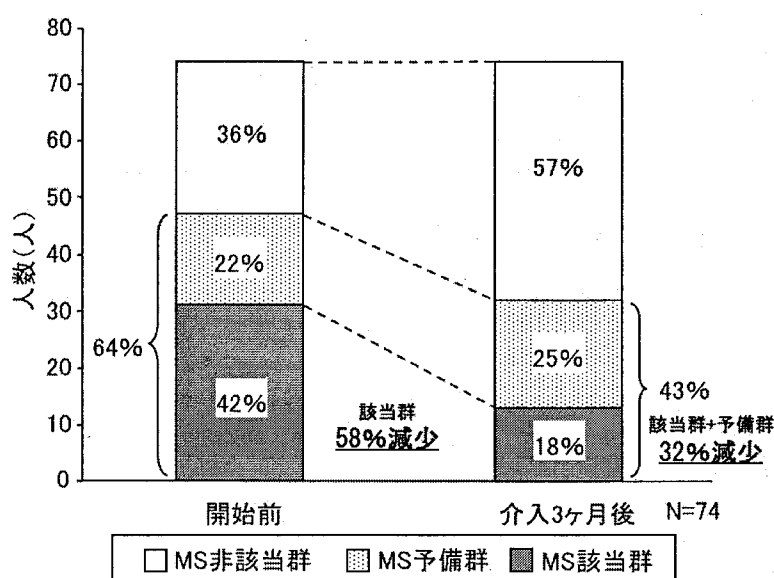


図. 運動介入 3 ヶ月後におけるMS 該当者の割合

2. 前年度までの研究成果

※本課題による研究成果を記載してください。

なお、1年目の研究者は「該当なし」と記入のこと。

該当なし

3. 研究成果の意義及び今後の発展

一企業に属する中年勤労者 104 名において、MS 該当者は全体の 45%であり、予備群を含めると 65%であった。平成 16 年の国民健康・栄養調査では、20 歳以上の男性においてMS 該当者は 23%、予備群を併せると 46%とされており、本研究対象のMS 数の割合はこれらと比較すると非常に高いと言える。このような集団に対して、我々が課した介入プログラムは、開始から 3 ヶ月時点でMS 該当者を 58%減少させ、予備群を併せた対象者数を 32%減少させた。また、この効果はトレーニング実施頻度に依存的であった。これらの成果は、中年勤労者のMS 予防のための効果的な運動プログラム作成を検討する上で、非常に興味深い。今回用いた介入プログラムの特徴は、シビアな食事制限を伴わないというだけでなく、運動プログラムが特別な施設、トレーニング機器、及び専門的な指導者を必要とせず、家庭で実施可能であるという点だが、これらに加えて、運動トレーニングの管理や動機付けを企業主体で進めたことも大きな特徴である。本研究結果については、同年代の対照群との比較やプログラムの継続性、及び安全性等を検証していく必要があるものの、このような企業主体の運動介入システムにより、3 ヶ月という期間で顕著なMS 改善・予防効果が認められたことは、中年勤労者に対するMS 予防策の検討、及びMS 予防施策を普及・啓発する上で重要なエビデンスとなると考えられる。

なお、本研究では、MS 予防のための筋力・筋量の基準値の設定を念頭において、中年者の筋因子とMS 因子の測定値をデータベース化し、両因子の関係性についても検討した。中年勤労者 104 名のデータから筋力とMS 因子の間に一定の関連性が認められたが、明確な基準値を設けるまでには至らなかった。今後は総対象者数 500 名を目標として、データベースを構築し、筋因子とMS 因子の関係性を詳細に検討していく。

4. 倫理面への配慮

- ・実験に先立ち、全ての対象者に実験の趣旨と内容を十分に説明し、インフォームドコンセントを得る
- ・個人情報の保護のために最大限の努力を払う。
- ・医師による問診・メディカルチェックを行い、運動トレーニング実施が可能であるかを判断する。
- ・本研究実施計画書の全体面については、筑波大学大学院人間総合科学研究科の倫理委員会において、遺伝子解析面については筑波大学ヒトゲノムに関する倫理委員会において承認されなければならないものとする。

5. 発表論文集

該当なし

6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業学校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属機関及び現在の専門(研究実施場所)	⑤所属機関における職名
田辺 解	主任 総括	筑波大学大学院博士課程体育科学研究科・平成16年修了・博士(体育科学)・体育科学	筑波大学大学院人間総合科学研究科 スポーツ医学専攻	研究員(COE)
久野譜也	分担 筋力及び筋量の解析	筑波大学大学院博士課程医学研究科・平成4年修了・博士(医学)・スポーツ医学(筋生理)	筑波大学大学院人間総合科学研究科 スポーツ医学専攻	助教授
前田清司	分担 心血管因子の解析	筑波大学大学院修士課程体育研究科・平成5年修了・博士(体育科学)・体育科学	筑波大学大学院人間総合科学研究科 スポーツ医学専攻	講師

研究課題 生活習慣病一次予防に必要な身体活動量・体力基準値策定を目的とした大規模介入研究

課題番号 H18—循環器等（生習）—若手—002

主任研究者 （所属施設・職名）（独）国立健康・栄養研究所・健康増進プログラム
特別研究員
（氏 名） 高橋 佳子

1. 本年度の研究成果

初年度（18年度）は、大規模運動介入研究を進める上で必要な1）データ管理・介入援助プログラムの確立、2）運動量・食事栄養調査等の妥当性の検討、3）身体活動介入プログラムの確立と効果確認、4）研究参加希望者の事前測定、を行った。以上の成果をもとにして、本研究の核となるベースラインの各種調査については18年度中に開始し、本研究の核となる身体活動介入は19年度を中心に実施する予定である。

1) データ管理・介入援助プログラムの確立

参加者データの保存フィードバック、被験者の無作為割り付け、介入プログラムの提供等を自動化するためのプログラムを作成・確立し、インターネットを介して利用できるようにした。

2) 運動量ならびに食事調査の妥当性の検討

(1) 新しい三次元加速度活動量計の妥当性を検討した結果、新しい活動量計は、1日の歩数や身体活動量を精度よく推定できることが示唆された。

(2) 食事調査・食事指導には、多人数に対して、食品・栄養素摂取量を定量的・定性的に把握し、その上で適切な食事摂取方法を個々人に提案し、指導に用いることのできるシステムとして、妥当性・再現性が確認されている簡易型自記式食事歴法質問票（BDHQ）を用いることとした。

3) 運動介入プログラムの確立と効果確認

120名の研究参加者を対象に活動量計の貸与と2回の集団ならびに個別健康指導により、3ヶ月間で歩数を1,050歩、1日の中強度以上の身体活動量を70kcal増加させることができることを証明した。

4) 研究参加希望者の事前測定

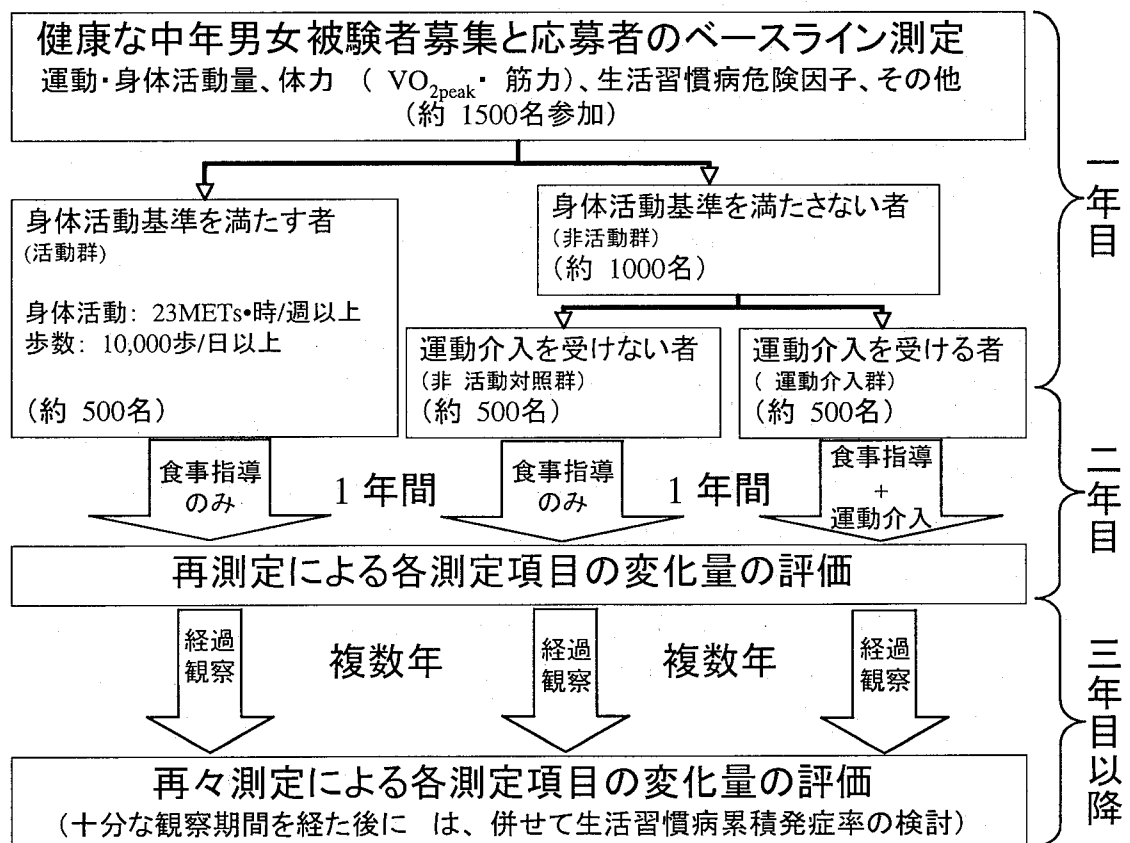
研究参加希望者に対する同意の取り付けと、事前測定を約 1169 名の被験者を対象に行った。高血圧症、糖尿病、高脂血症である参加希望者の割合が 15%、4%、26%でうち 22 名が二つ以上の疾患を有していたため研究参加者から除外された。これらの生活習慣病診断・評価指標は、参加者の身体活動量、体力が低い者ほど高いことが示唆された。

2. 前年度までの研究成果

該当なし。

3. 研究成果の意義及び今後の発展

1) データ管理・介入援助プログラムの確立、2) 運動量・食事栄養調査等の妥当性の検討、3) 身体活動介入プログラムの確立と効果確認、4) 研究参加希望者の事前測定により、本研究の核となる正確なベースライン測定ならびに運動介入試験を円滑に開始することができた。以上の研究進行状況を踏まえ、今後平成 18 年度末までに、事前測定が終了した者のうち被験者要件を満たす者を被験者登録し、ベースライン測定の終了が済んだ研究参加者から順次、無作為割り付けの上、介入を開始する（図参照）。



4. 倫理面への配慮

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

5. 発表論文集

<主任研究者>

- 1) Takahashi Y, Sasaki S, Okubo S, Hayashi M, Tsugane S. Maintenance of a low-sodium, high-carotene and -vitamin C diet after a one-year dietary intervention: the Hiraka Dietary Intervention Follow-up Study. *Prev Med* 2006; 43: 14-9.
- 2) Murakami K, Sasaki S, Takahashi Y, Okubo H, Hosoi Y, Horiguchi H, Oguma E, Kayama F. Dietary glycemic index and load in relation to metabolic risk factors in Japanese female farmers with traditional dietary habits. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 1161-9.

<分担研究者>

- 1) Kawano H, Tanaka H, Miyachi M. Resistance training and arterial compliance: keeping the benefits while minimizing the stiffening. *J Hypertens*. 2006 ;24(9):1753-9.
- 2) Fukuba Y, Endo M, Ohe Y, Hirotoishi Y, Kitano A, Shiragiku C, Miura A, Fukuda O, Ueoka H, Miyachi M, Central circulatory and peripheral O₂ extraction changes as interactive facilitators of pulmonary O₂ uptake during a repeated high-intensity exercise protocol in humans. *Eur J Appl Physiol*. (2006) In press
- 3) Miyatake N, Saito T, Wada J, Miyachi M, Tabata I, Matsumoto S, Nishikawa H, Makino H, and Numata T, Comparison of Ventilatory Threshold and Exercise Habits between Japanese Men with and without Metabolic Syndrome. *Diabetes Research and Clinical Practice*. (2006) In press.
- 4) Miyatake N, Wada J, Nishikawa H, Saito T, Takenami S, Miyachi M, Makino H, and Numata T, Comparison of muscle strength between Japanese men with and without metabolic syndrome. (2006) In press.
- 5) 宮武伸行、松本純子、西河英隆、国橋由美子、藤井昌史、宮地元彦、高橋佳子、沼田健之、保健の科学（2006）印刷中

- 6) Sanada K., Kuchiki T., Miyachi M., McGrath K, Higuchi M. and Ebashi H. Effects of Age on Ventilatory Threshold and Peak Oxygen Uptake Normalised for Regional Skeletal Muscle Mass in Japanese Men and Women Aged 20-80 yrs. Eur J Appl Physiol. In press
- 7) 宮地元彦. 生活習慣病予防のための体力:特集 新しい健康づくりのための運動基準・指針. 体育の科学, 2006, 56(8), 608-614.

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
高橋佳子	研究の総括ならびに食 事の調査・指導	東邦大学大学院医学研究科・ 2004・博士(医学) 栄養学・疫 学	(独) 国立健康・栄養研究 所・栄養学・疫学	特別研究員
宮地元彦	運動指導と研究データ の管理・分析・評価	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
田畑泉	運動指導	東京大学大学院・1986・博士(教 育学) 運動生理学	(独) 国立健康・栄養研究 所・運動生理学	プログラムリー ダー
佐々木敏	食事の調査と統計学的 検討	ルーベン大学大学院・1994・医 学博士・疫学	(独) 国立健康・栄養研究 所・栄養疫学	プログラムリー ダー
樋口満	体力の測定・評価	東京大学大学院・教育学研究 科・1977・教育学博士・運動生 化学	早稲田大学スポーツ科学 学院・運動生化学	教授
宮武伸行	被験者の医事管理	岡山大学大学院医学研究科・ 1999・博士(医学)・公衆衛生学	岡山県南部健康づくりセ ンター・公衆衛生学	係長

平成19年2月8日(木)

(14:36~15:15)

座長
宮武 光吉 / 財団法人歯科医療研修振興財団 理事

研究課題 地方健康増進計画の技術的支援に関する研究

課題番号 H16-健康-023

主任研究者 (東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科政策科学分野・教授)

(氏名 河原 和夫)

1. 本年度の研究成果

健康日本21の地方計画の中間評価及び現時点での進捗状況の分析を通じて、計画を有効に実施する上での問題点や住民の意識等に関する調査を行った。その結果、地方計画にはベースライン値や目標値の選定の妥当性、計画執行段階に問題点が多いことが明らかとなった。また、地方自治体の保健衛生部門が主体となり健康増進計画が遂行されている場合がほとんどであるが、健康増進に関連する臨床系学会や職能団体、NPO等が同計画に参画手法についての知見を得た。

健康日本21推進のための嗜好品対策については、健康増進法の制定やたばこ枠組み条約を受けてたばこ対策が急激に進んできたが、健康日本21の基本理念である健康寿命の延伸のためには、なお一層の対策が必要である。たばこ対策の問題点や今後どのような点に対策のターゲットを絞るかについて個別対策及びポピュレーションアプローチ双方から研究を推進した。

地方健康増進計画の中の歯科保健活動については、自治体間で中高年層の対策が不十分であったり保健サービスの格差が顕著であることがわかった。

健康科学センターを中心とした地方健康増進計画推進の支援、普及啓発運動の展開方策については、センター間の活動内容や設置目的に大きな差異があることが判明した。健康科学センターの存在意義や今後の方向性を一律に論じ、機能強化を図ることは難しいと思われる。

2. 前年度までの研究成果

平成16年度は、都道府県を対象に健康増進計画の策定過程および実施のための施策や事業計画がどの程度具体的に整備されているか、さらに中間評価についての考え方に関する調査を行った。その結果、多くの都道府県では計画の策定や実施過程に問題があるとともに計画の執行管理が不十分であることが判明した。中間評価の体制についても不十分であることがわかった。健康増進を行政に一任するだけでなく、住民と首長候補者などがいわば契約を結び協働で政策を実現していくローカル・マニフェストという手法を健康づくり政策と結びつけることで、国民や地域保健関係者以外の行政関係者の健康づくりへの関心が高まる可能性があると考えた。さらに健康寿命の延伸状況を判定するために最も有用性が高い指標の選定を行うとともに、健康指標の再評価を行った。加えて、介護予防を視野に入れて、整形外科領域の健康増進活動の方向性も示してきた。

平成17年度は、平成20年度から行われる健康診査の義務化とそれに引き続く保健指導の充実に対し、これら事業の実施主体である健康保険組合や国民健康保険を担当している市町村等の保険者の在り方が注目を集めていることから全国の健康保険組合を対象に健康増進活動等への取り組み状況を把握するためのアンケート調査を実施し、健康増進という観点から保険者の果たすべき機能について分析した。保険者については、メンタルヘルス

対策に今後取り組んでいきたいという意向を有しているところが多いなど、これら事業の実施に向けたさまざまな問題が明らかとなった。また、臨床医学的な観点から地方健康増進計画をすすめる上で、高齢者の運動機能を反映する簡便な総合的評価方法として開眼片脚起立時間を測定することが簡便で再現性のある有用な検査であると考えられた。健康に重大な影響を与える嗜好品であるタバコは妊娠、出産に伴い両親が自発的に禁煙を試みる強い動機となり得、その時期に適切な介入を行うことは喫煙抑制政策上効率が良く、また児への受動喫煙の防止という面の効果も大きいことがわかった。この世代への禁煙対策の指針とするために両親の妊娠前、妊娠中、出産後の喫煙状況、また母親の妊娠中の継続的な喫煙や、妊娠中に禁煙した母親の出産後の喫煙再開に関連する要因を詳細に分析した。

歯科保健については、歯周疾患罹患状態を検診実施方法の異なる3地域の継続的観測を試みた。健康科学センターで新たに取組みられた活動については、生活習慣病対策の喫煙の課題であるメタボリックシンドローム対策、たばこ対策については全国の健康科学センターを対象に取り組み状況や課題についてのアンケート調査およびヒアリングを実施した。また、実践事例をとりあげ、健康づくりの支援法について検討した。メタボリックシンドローム対策については各センターがすでに準備・事業を実施しており、効果的なプログラムを普及していく必要があるが、施設間格差も大きいことがわかった。健康寿命に於いては、健康、有症状、通院、入院・入所、死亡の5つの状態に分けた単純なモデルに公表データを当てはめることにより、傷病（施策）とリンクした健康寿命指標の算出が可能であった。今後、電算化されつつあるレセプトの利用も含めて具体的算定方法確立のための調査・研究がさらに必要である。同時に、施策と連動した疾病と健康指標との関連付けは、DALY等の疾病負担指標の方がのぞましく、今後NBD (National burden of diseases) の整備が急がれる。

3. 研究成果の意義及び今後の発展

本研究は健康日本21および地方健康増進計画を支援するために必要となる、ベースライン値、目標値の妥当性の検討や既存の社会資源は考慮しつつも新たな住民ニーズの把握ならびに新規のマーケット開拓も踏まえながら計画の科学的策定・執行管理・評価手法の開発を行い、健康増進計画が効果的に展開される方策を明確に示した。医療制度改革は、単に国民負担や医療提供体制、そして医療の質などを議論するにとどまらず、国民の健康増進を通じての疾病予防も念頭に置いている。こうした背景から、健康増進の効果的な手法の開発に対する期待が高まっていることから本研究成果は、健康日本21の計画策定、執行管理および結果評価に役立つもので、わが国の行政計画の策定や執行、評価の標準化が図られるとともに、国民の健康水準の向上に大きく寄与することから、厚生労働省の政策遂行の一助にもなるものである。

4. 倫理面への配慮

疫学研究の倫理指針に則り、この指針の内容を十分に理解し、遵守して研究を行った。

また、必要に応じて所属機関・施設の倫理委員会の審査を受け、承認された形態で研究を実施した。

5. 発表論文集

原著

(1)Yoshitaka Kaneita, Takashi Ohida, Makoto Uchiyama, Shinji Takemura, Kazuo Kawahara, Eise Yokoyama, Takeo Miyake, Satoru Harano, Kenshu Suzuki, だ Toshiharu Fujita.

The Relationship Between Depression and Sleep Disturbances: A Japanese Nationwide General Population Survey. The Journal of Clinical Psychiatry, Vol67 No.2,pp.196-203: 2006.

(2)Kiyoshi Kita, Keiji Hujino, Teruo Nasu, Kazuo Kawahara, Yoshihumi Sunami.

A simple protocol for preventing falls and fractures in elderly individuals with musculoskeletal disease. Osteoporosis International. 掲載予定

6. 研究組織

① 研究者名	② 分担する研究項目	③ 最終卒業学校・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
河原 和夫	総括・総合政策分析	長崎大学医学部 昭和 61 年卒業・医学博士 医療政策学	東京医科歯科大学大学院 政策科学分野 (東京医科歯科大学)	教授
伊藤 雅治	日常業務の活用による健康日本 21 のプロセス評価	新潟大学医学部 昭和 43 年卒業 公衆衛生学	全国保健センター連合会 保健医療行政政策学 (全国保健センター連合会)	理事長
戸山 芳昭	運動器機能不全症に対する運動器リハビリテーションの役割とその評価に関する研究	慶応義塾大学医学部 昭和 50 年卒業・医学博士 整形外科学	慶応義塾大学 整形外科学 脊椎・脊髄外科学 (慶応義塾大学)	教授
大井田 隆	健康日本 21 推進のための嗜好品対策について	弘前大学医学部 昭和 52 年卒業・医学博士 公衆衛生学	日本大学医学部 公衆衛生学 (日本大学)	教授
尾崎 哲則	効果的な歯科保健活動を遂行するための地方健康増進計画の展開について	日本大学歯学部 昭和 58 年卒業・歯学博士 口腔衛生学	日本大学歯学部 医療人間科学 (日本大学歯学部)	教授
津下 一代	健康指標の再評価について	名古屋大学医学部 昭和 58 年卒業・医学博士 内科(内分泌・代謝学)	愛知県健康づくり振興事業団 あいち健康の森健康科学総合センター 内科学 (あいち健康の森健康科学総合センター)	指導課長
櫃本 真事	地方健康増進計画推進のための地域資源の活用および環境整備について	愛媛大学医学部 昭和 54 年卒業・医学博士 公衆衛生	愛媛大学医学部 公衆衛生学 (愛媛大学医学部付属病院)	助教授
曾根 啓一	地方健康増進計画を支援するための普及啓発および運動の展開方策について	岐阜大学医学部 昭和 49 年卒業・医学博士 精神病理学・精神療法学	倉敷市保健福祉局 兼 倉敷市保健所 公衆衛生学 (倉敷市保健所)	参与 兼 所長

平尾智広	計画の策定、執行管理 及び健康寿命の算出 法、指標の分析につい て	北海道大学医学部 昭和 60 年卒業・医学博士 公衆衛生、医療管理学	香川大学医学部 医療管理学 (香川大学)	助教授
------	--	--	----------------------------	-----

研究課題 都道府県等の生活習慣病リスク因子の格差及び経年モニタリング手法に関する検討

課題番号 H18-循環器等（生習）—一般—037

主任研究者 独立行政法人国立健康・栄養研究所 国際産学連携センター長
吉池信男

1. 本年度の研究成果

平成 18 年 7 月に厚生労働省健康局より発表された「標準的な健診・保健指導プログラム」（暫定版）を踏まえ、研究班全体として優先的に検討すべき項目を確認した。都道府県健康増進計画の策定及びその前提となる健康・栄養調査の実施・解析に係わる技術的基盤を構築し、実用的なアウトプットを目指して研究等を実施した（次ページ図を参照）。

現行の食事評価法を踏まえつつ、外食や食品成分表に掲載されていない食品にも対応できるよう調査手法の検討を行った。特に 24 時間思い出し法による食事調査を導入することを想定した時に必要な調査基盤の整備及び調査員の技術向上に向けての取り組み方策の検討を進めた。腹囲測定の標準化、新しい食事摂取基準に基づく集団データの解析手法も含めて、都道府県等栄養士を対象とした「健康・栄養調査技術研修セミナー～はじめの一步から実践・応用まで～」を 8 月に開催した。これらの事項については、平成 18 年 11 月に実施された国民健康・栄養調査及び多くの都道府県において同時期に実施された都道府県の独自調査において活用されたとともに、調査担当者との協力・連携を継続することにより、実際の調査における課題の把握に努めている。

また、平成 18 年 8 月に新しい運動基準及び指針が発表されたことに対応し、関連する指標のデータを効率的に集計、解析し活用するために以下の事項を実施した。①地域における調査実施者の理解を高めるために、設定された調査項目の解説を行った。②データ集計方法、集計例を提示した。特に、この調査から「運動基準を満たしているのかどうか」をどのように判定するのかについて詳述した。③調査対象者への調査結果フィードバックのための帳票を作成した。

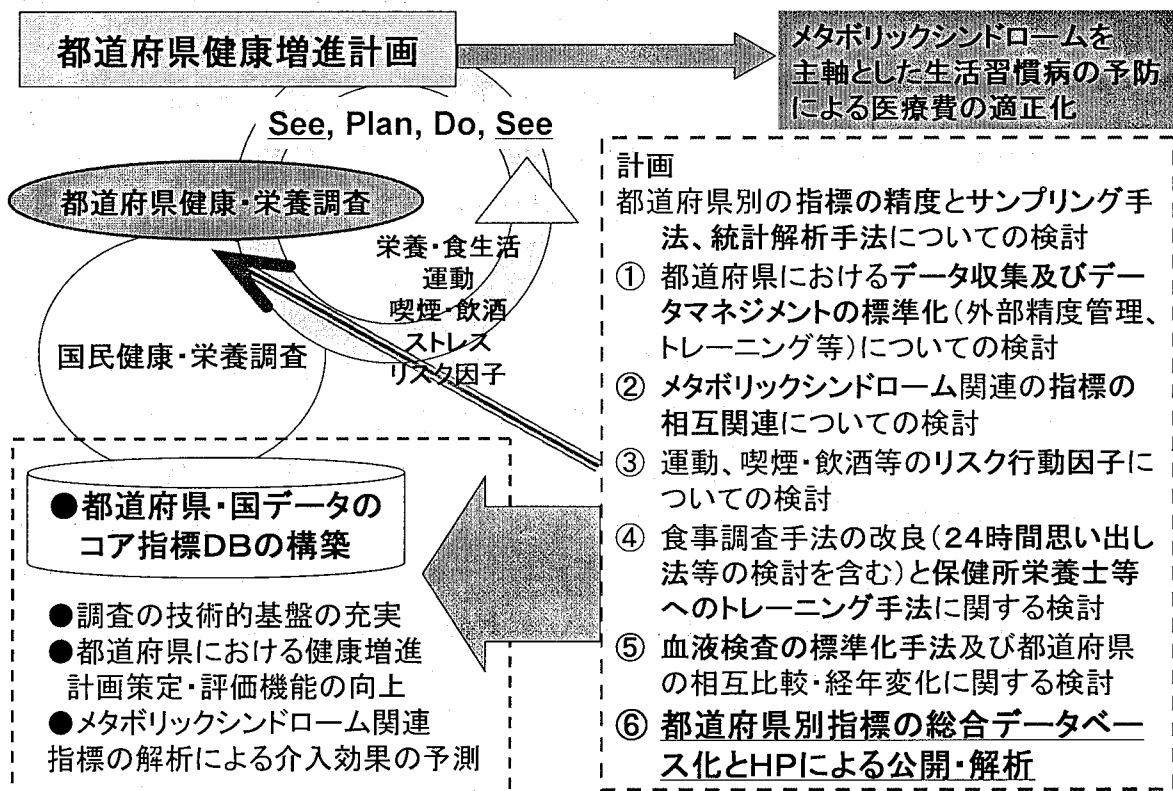
メタボリックシンドローム（MetS）と生活習慣病発症リスクを明らかにするためには、都道府県別の質の高いデータの収集、相互比較、さらに経年変化を観察する必要がある。この際、必要な調査項目や調査手法の標準化は必須である。そこで、メタボリッ

クシンドローム (MetS) による集団における健康リスクの程度を分析・評価することを目的に、空腹時血糖 100 mg/dl に対応する HbA1c 値の推定、空腹時血糖値及び HbA1c 値のどのレベルから糖尿病発症のリスクが高まるか等の点を検討した。また、MetS 構成因子を 2 つ以上保有するものを拾い上げるためにもっとも適切なカットオフ値を ROC 曲線から求めた。さらに、本調査では空腹時採血による血糖値が得られないため、空腹時血糖値の代用としての HbA1c 値、食後 5 時間以降採血の TG 測定値使用の妥当性を検討中である。

血液検査の精度管理、標準化に関しては、HbA1c 測定の精度と施設間比較を検討中である。また、国民健康・栄養調査検体の受託分析機関は SRL であり、その検体は八王子ラボに設置された自動分析装置により測定される。この測定装置を対象に、CDC/CRMLN による試薬メーカーを対象とした最も高水準の HDL コレステロールと LDL コレステロールの標準化を平成 18 年年 11 月に実施し、その結果を都道府県における精度管理へ生かすための検討を進めている。

都道府県別指標の総合データベース化については、来年度からの作業に向けて、データベース設計の検討を進めているところである。

都道府県等の生活習慣病リスク因子の格差及び経年モニタリング



2. 前年度までの研究成果

該当無し

3. 研究成果の意義及び今後の発展

医療制度構造改革の推進を目的として、都道府県健康増進計画を充実強化することが急務となっており、計画策定及び評価のためには都道府県別に質の高いデータを収集し、相互比較及び経年変化を行うことが求められている。特にメタボリックシンドロームを主軸とした生活習慣病関連リスク（リスク行動を含む）を、相互の関連を含めて把握していくことは、効果的かつ効率的な予防戦略を考える上で必須のことである。すでに、多くの都道府県においては、「健康日本21」の地方計画の策定及び中間評価のために、都道府県独自の調査が、国民健康・栄養調査への上乗せ調査という形で行われている。しかし、その調査項目や調査手法は、国民健康・栄養調査のそれを参考としながらも、各都道府県により異なっており、相互の比較を妨げる結果となっている。このような現状を踏まえ、都道府県を単位として、メタボリックシンドローム関連の指標を中心とした指標を把握することが施策上の課題となっている。本研究課題では、新たに展開されているこのような“モニタリング”の仕組みについて、中長期的な展望を持ちつつ、技術的な問題解決につながる研究及び手法の開発、データの利活用の検討を行う。

都道府県における調査の技術的基盤の充実・強化、及び疫学的評価技術の向上を図ることができる。その上に収集されたデータについて、コアとなる指標のデータベース化・HPによる公開によりデータの利活用が促進される。さらに、メタボリックシンドローム関連指標のシミュレーション解析により介入効果の予測を行うことにより、今後施策を展開する上での重要なエビデンスが得られる。

4. 倫理面への配慮

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

5. 発表論文集

- Hayashi F, Takimoto H, Yoshita K, Yoshiike N: Perceived body size and desire for thinness of young Japanese women: a population-based survey. *British J Nutr* (印刷中)
- Nakagami T, Tominaga M, Nishimura R, Yoshiike N, Daimon M, Oizumi T, Tajima N: Is the measurement of glycated hemoglobin A1c alone an efficient screening test for undiagnosed diabetes? Japan National Diabetes Survey. *Diabetes Res Clin Pract.* Oct 16, 2006
- 中村雅一: HDL/LDL コレステロールの直接法に関する日米欧会合と AACC の関連活動について、HECTEF NEWS, No.12, P2-5, 2006

6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業学校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属機関及び現在の専門(研究実施場所)	⑤所属機関における職名
吉池 信男	研究のとりまとめ、都道府県における調査技術向上手法、指標DBの開発	東京医科歯科大学医学部 S62年卒、疫学	国立健康・栄養研究所、国際産学連携センター、疫学	センター長
下光 輝一	運動、喫煙・飲酒等リスク行動評価の検討	東京医科大学 S50年卒、医学博士、内科学	東京医科大学公衆衛生学、公衆衛生学	主任教授
田嶋 尚子	メタボリックシンドローム関連指標の検討	東京慈恵会医科大学 S45年卒、医学博士、内科学	東京慈恵会医科大学内科学、糖尿病学	教授
横山 徹爾	都道府県別の過剰抽出手法に関する検討	東京医科歯科大学医学部 H3年卒、医学博士、疫学	国立保健医療科学院技術評価部	室長
中村 雅一	血液指標の地域比較のための精度管理についての検討	京都大学医療短期大学 S36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	ディレクター
由田 克士	食事調査手法の改良と標準化に関する検討	東京農業大学農学部栄養学科 S62年卒、博士(医学) 公衆栄養学	国立健康・栄養研究所、国民健康・栄養調査プロジェクト、栄養疫学	プロジェクトリーダー

研究課題 健康日本21 ことろの健康づくりの目標達成のための
休養・睡眠のあり方に関する根拠に基づく研究

課題番号 H18-循環等(生習)一般-005

主任研究者 日本大学医学部精神医学講座・教授
内山 真

1. 本年度の研究成果

実効性のある休養プログラム・指針を開発し、この普及啓発を通じて健康日本21 ことろの健康づくりの目標値を戦略的に達成することを目的に、以下のA-Cのテーマについて研究を行った。

A. 国民における実態把握(休養・睡眠とことろの健康の関連解明)

・某市の地方公務員651名を対象として、勤務状況、ストレス度、心の健康、睡眠の状態について自記式質問紙調査を実施した。この結果、自覚的ストレス度が高い群では低い群よりも平均勤務時間は長く、睡眠時間は短いことが明らかとなった。ストレス度が高い群では抑うつ度や不健康感が強く、主としてストレス因が職場に関連し、ストレス解消法を持たない割合が高かった。

・13000人のインターネット・ユーザーに対するWeb調査を行った結果、対象者の11%が自覚的不眠を有し、9%が睡眠不足状態にあった。また、QOLについて身体的サマリースコア・精神的サマリースコアの両項目の得点は、健常者>睡眠不足者>自覚的不眠症者の順に低下傾向した。

・日本人中学生高校生の不眠に関する大規模アンケート調査を実施した。102451人からのデータを得ることができ、不眠、入眠障害、夜間覚醒、早朝覚醒のそれぞれの有病率は、23.5%、14.8%、11.3%、5.5%であり、多変量解析で、男性、精神的健康度の低さ、朝食の欠食、飲酒習慣、喫煙習慣、クラブ活動なし、大学への進学希望無しの7項目が不眠と正の関連を示した。

B. ハイリスク者における実態把握(休養・睡眠とうつ病との関連解明)

・休養・睡眠とうつ病の関連解明のために文献調査を行った。その結果、うつ病患者に高頻度で合併する不眠を有効に治療することが重要であるが、これについての実証的データが世界的に極めて乏しいことが明らかになった。

・睡眠時無呼吸症候群における精神疾患の合併について検討したところ、うつ病性障害が12.1%と最も多かった。睡眠時無呼吸症候群にうつ病性障害を併発している患者8例に対し、CPAP(持続陽圧呼吸)治療を2ヵ月間施行し睡眠を是正した結果、抑うつ症状が有意に改善した。

C. 勤務形態による睡眠習慣およびこころの健康度の検討

・一般的勤務形態別の生活スタイルおよび睡眠習慣と休養・こころの健康度の関連について、医師を対象として生活習慣と疾病の関連性を解明することを目的としたコホート研究を行い、睡眠不足感の要因を検討したところ、オッズ比の高い順に、生活の不規則性、20床以上の病院勤務、疲労感、長時間労働が睡眠不足感と有意な関連を示した。

2. 前年度までの研究成果

前年度においては、国民における実態把握（休養・睡眠とこころの健康の関連解明）、ハイリスク者における実態把握（休養・睡眠とうつ病との関連解明）、勤務形態による睡眠習慣およびこころの健康度の検討の3点について文献調査及び過去に発表されたデータの再解析を行い、休養についての新たな課題抽出を試み以下のようなスキームを作成した。

休養に関する研究課題

- 1) こころを休める：うつと不眠の関係、睡眠時間と休養感、集中力と睡眠時間
- 2) こころを養う：ストレス対処法、ライフスタイルと睡眠
- 3) からだを休める：睡眠と身体的愁訴、血圧と不眠の関連、耐糖能と睡眠時間
- 4) からだを養う：運動習慣、鍛錬法

3. 研究成果の意義および今後の発展

・一般国民における実態把握からは、休養・睡眠とこころの健康度は、年齢を問わず強い関連があることが分かった。さらに、睡眠障害を有するハイリスク者における実態把握からは、うつ病の治療における睡眠障害の管理の重要性、睡眠障害患者におけるうつ状態では、睡眠障害に対する治療がうつ状態を改善させることが明らかになった。勤務形態との関連では、医師において睡眠不足に関連した因子が取り出された。

・今後、成果の普及啓発のため IT を利用した情報提供と休養・こころの健康づくりに関する国民の curiosity を高める戦略を推進する。

4. 倫理面への配慮

本研究プロジェクトに含まれる個々の研究は、すべて独立してそれぞれの研究実施機関の倫理委員会の承認を得て行うものとした。すべての研究課題において、文書による説明書を作成し、研究対象者（患者）に対する不利益、危険の排除について十分な説明を事前に行った。疫学的研究については、厚生労働省の疫学研究に関する倫理指針（平成 14 年）に基づいて行った。患者が対象となる場合には、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した。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よう注意した。以上のように、倫理面に最大限の配慮をしつつ、慎重に推進した。

5. 発表論文集

Hayakawa T, Uchiyama M, Kamei Y, Shibui K, Tagaya H, Asada T, Okawa M, Urata J, Takahashi K: Clinical analyses of sighted patients with non-24-hour sleep-wake syndrome: a study of 57 consecutively diagnosed cases. SLEEP 8: 945-952, 2005.

Kuriyama K, Uchiyama M, Suzuki H, Tagaya H, Ozaki A, Aritake S, Shibui K, Tan X, Li L, Kamei Y, Takahashi K. Diurnal fluctuation of time perception under 30-hour sustained wakefulness. Neurosci Res 53:123-28, 2005.

Kaneita Y, Ohida T, Uchiyama M, Takemura S, Kawahara K, Yokoyama E, Miyake T, Harano S, Suzuki K, Fujita T: The relationship between depression and sleep disturbances: a nationwide general population survey. J Clin Psychiatry 67:196-203, 2006.

Hiroki M, Kajimura N, Uema T, Ogawa K, Nishikawa M, Kato M, Watanabe T, Nakajima T, Takano H, Imabayashi E, Ohnishi T, Takayama Y, Matsuda H, Uchiyama M, Okawa M, Takahashi K, Fukuyama H. Effect of benzodiazepine hypnotic triazolam on relationship of blood pressure and Paco2 to cerebral blood flow during human non-rapid eye movement sleep. J Neurophysiol. 95:2293-303, 2006.

Asai T, Kaneita Y, Uchiyama M, Takemura S, Asai S, Yokoyama E, Miyake T, Harano S, Suzuki K, Ibuka E, Kaneko A, Tsutsui T, Ohida T: Epidemiological study of the relationship between sleep disturbances and somatic and psychological complaints among the Japanese general population. Sleep and Biological Rhythms 4: 55-62, 2006.

Enomoto M, Li L, Aritake S, Nagase Y, Kaji T, Tagaya H, Matsuura M, Kaneita Y, Ohida T, Uchiyama M: Restless legs syndrome and its correlation with other sleep problems in the general adult population of Japan. Sleep and Biological Rhythms 4: 153-159, 2006.

6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業学校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属機関および現在の専門(研究実施場所)	⑤所属機関における職名
内山 真	休養指針案に必要となる科学的および疫学的根拠の抽出	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 精神医学講座 精神生理学	教授
大川匡子	地方公務員における休養・こころの健康度調査	群馬大学医学部・昭和42年・医学博士 精神神経学	滋賀医科大学医学部 精神医学講座 睡眠学	教授
清水徹男	睡眠の問題とうつ病に関する調査	大阪大学医学部・昭和52年・医学博士 神経生理学	秋田大学医学部 精神科学講座 精神医学	教授
大井田 隆	休養・睡眠とこころの健康の疫学調査	弘前大学医学部・昭和53年・医学博士 公衆衛生学	日本大学医学部 公衆衛生学教室 公衆衛生学	教授
伊藤 洋	勤労者のストレスと休養の関連に関する調査	東京慈恵会医科大学 昭和53年・医学博士 産業精神医学	東京慈恵会医科大学 精神医学講座 精神医学	助教授
井上雄一	睡眠不足におけるこころの健康に関する調査	東京医科大学医学部 昭和57年・医学博士 睡眠医学	神経研究所代々木睡眠クリニック 睡眠医学	院長
内村直尚	不眠症患者におけるこころの健康に関する調査	久留米大学医学部 昭和59年・医学博士 睡眠医学	久留米大学医学部神経精神科 睡眠医学	助教授

平成19年2月8日(木)

(15:25~16:04)

座長
深谷 卓 / NTT東日本関東病院耳鼻咽喉科 部長

研究課題 温泉利用と生活・運動・食事指導を組み合わせた職種別の健康支援
プログラムの有効性に関する研究
課題番号 H18-循環器等(生習)-一般-036
主任研究者 東京農業大学地域環境科学部教養分野 講師
上岡洋晴

1. 本年度の研究成果

本研究は、温泉資源を有する地において、ランダム化比較試験（RCT）の研究デザインで、典型的な座位を中心としたホワイトカラー（第三次産業）と立位での反復動作を繰り返すことの多いブルーカラー（第二次産業）の男性を対象として、2週間に1回の温泉入浴と生活・運動・食事指導を6ヶ月間実施し、生活習慣病、免疫機能、体力、ストレスマネジメント、行動変容に及ぼす効果を1年後まで追跡して明らかにすることを目的としている。次の2つの研究で構成されている。

<研究1（第三次産業従事者）：島根県雲南市役所男性職員が参加者>

平成18年8-9月の期間に、市役所内の職員専用ホームページを通じて被検者の公募（30-57歳までの男性40名ずつ）を行い、43名の参加希望者があった。同年9月25-26日の期間に説明会を実施し、43名全員が抽選により「介入群」「コントロール群」のいずれになるかわからないことも含めて承諾した。抽選により、それぞれ「介入群：22名」と「コントロール群：21名」に無作為割付を行った。方法は、まず申し込み順の名簿の番号について、ビンゴ抽選機を用いて名簿のランダム化を行った。次に、その番号順に封をされた箱から「印あり（介入群）：22本」「印なし（コントロール群）：21本」の棒を1本ずつ引いて割付した。これは、当該研究者・介入者・評価者ではない第三者が行い、隠蔽（concealment）が確保された。

介入群には、平成18年11月から6ヶ月間（平成19年4月まで）、2週間に1回の温泉入浴と生活・運動・食事指導を行い、毎回1時間の複合的な運動プログラム（健康運動指導士によるストレッチング、ウォーキング等）や食事指導（外食での望ましい注文方法、適量の把握等）、医師による疾病予防の講話と、その後に約60分間のナトリウム・塩化物泉での半身浴（洗身、更衣等含む）を開始した。さらに、1週間に最低でも1回だけは、「テーラーメイド・プログラム（自分で決めた運動等を実施してその後に温泉入浴）」を実践してもらっている。

一方、コントロール群は、健康づくりのための講義を6ヶ月間で2回実施する他は、従来どおりの生活を営んでもらっている。

平成18年10月16-27日の期間にベースライン評価を実施した。主要なアウトカムは、体格（身長・体重・BMI・体脂肪率・ウエスト囲）、血液検査（総コレステロール、LDL・HDLコレステロール、尿酸、ヘモグロビンA1c、フルクトサミン、乳酸、コリンエステラーゼ、NK細胞活性等）、体力（体幹筋力・徒手筋力計、有酸素性作業能力：自転車エルゴメータによる

PWC_{HRmax})、質問紙調査 (Profile of Mood State、JALSPAQ等) であった。初期評価については、現在分析中である。

平成19年5月に介入終了時評価、さらに平成20年5月に観察1年後評価を実施する予定である。現在、予定されたとおり、順調に介入が実施されている。

<研究2 (第二次産業従事者) : 長野県東御市周辺企業11社と新聞記事を見ての参加者>

平成18年9・10月の期間に、信濃毎日新聞による広報記事や地域の主要な企業における広報誌等で公募を行った結果、44名の希望者があった。同年11月14・27日の期間に説明会を実施し、44名全員が抽選により「介入群」「コントロール群」のいずれになるか分からないことを含めて承諾した。抽選により、「介入群 (生活・運動・食事指導+温泉) : 22名」と「コントロール群 (生活・運動・食事指導のみ) : 22名」に無作為割付した。方法は、事前に乱数を発生させた名簿の番号順に、第三者が抽選箱から「1と2」だけの印のついたくじを番号順に引いた。その後、最初に引いたくじの番号を介入群、残りのくじをコントロール群として、「1」「2」がいずれの群になるかを決定した。

介入群には、平成18年12月から6ヶ月間 (平成19年5月まで)、2週間に1回の温泉入浴と生活・運動・食事指導を行い、毎回1時間の複合的な運動プログラム (健康運動指導士によるストレッチング、ウォーキング、ニュースポーツ等) や食事指導 (外食での望ましい注文方法、適量の把握等) と、医師による疾病予防の講話、その後約60分間のナトリウム・塩化物泉での半身浴を実施する予定である。

一方、コントロール群は、介入群と同一の生活・運動・食事指導がなされるが、温泉入浴は実施しない。

平成18年11月20日・12月14日の期間に、ベースライン評価を実施している。主要なアウトカムは、体格 (身長・体重・BMI・体脂肪率・ウエスト囲)、血液検査 (総コレステロール、LDL・HDLコレステロール、尿酸、ヘモグロビンA1c、フルクトサミン、乳酸、コリンエステラーゼ、NK細胞活性等)、体力 (体幹筋力: 徒手筋力計、有酸素性作業能力: 自転車エルゴメータによるPWC_{75%HRmax})、質問紙調査 (Profile of Mood State、JALSPAQ等) である。

そして、平成19年6月に介入終了時評価、さらに平成20年6月に、観察1年後評価を実施する予定である。現在、介入前の評価の途中であるが、順調に進行中である。

2. 前年度までの研究成果

「該当なし」

3. 研究成果の意義及び今後の発展

「成人男性」は一般的にライフスタイルが固定化されていて、健康教育が困難な対象であり、これまでの労働衛生の手法と異なった切り口での介入が求められている。こうした者の行動変容をもたらすための健康教育では、温泉活用を含んだ包括的で多面的なアプロ

一チの一方で、個人の勤務形態や家庭での生活様式を考慮したテラーメイドの生活指導も必要だと考えられる。本研究により、その複合的な効果を明らかにすることができる。

また、本研究はエビデンス・グレーディングの高い RCT デザインであり、介入効果をその持続(1年後)も含めてより正しく評価することができる。結果として、具体的な介入手法のひとつのエビデンスとして、新たな厚生労働行政の施策づくりの基礎資料になると考えられる。

4. 倫理面への配慮

国の疫学研究に関する倫理指針を全面的に遵守するとともに、東京農業大学倫理審査委員会及び身体教育医学研究所倫理審査委員会に研究計画書を提出して承認を得た。

被検者に対して、途中で辞めたい場合には、いつでも可能であることや考えられるデメリットを含む研究計画を文書と口頭で十分に説明し、参加の承諾を文書で受けた。コントロール群については、研究1では、温泉利用券を贈呈したり、健康づくり関連のリーフレットを配った。研究2では、一連の研究終了後に、介入群と同様な温泉入浴の指導を実施することで差別感を抱かないように配慮している。

データ入力や分析等で使用するコンピューターは、インターネット等の外部への接続がなされていない研究専用の PC を用いるとともに、紙媒体の個人情報や研究室内の施設できるキャビネット内に保管して秘匿性には細心の注意を払っている。

5. 発表論文集

「該当なし」

6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業学校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属機関及び専門(研究実施場所)	⑤職名
上岡 洋晴	研究 1 (第 3 次産 業従事者)	東京大学大学院教育学研究 科・平成 7 年・博士(身体教育 学)・身体教育学	東京農業大学・身体 教育学・島根県雲南 市	講師
岡田 真平	研究 2 (第 2 次産 業従事者)	東京大学大学院教育学研究 科・平成 11 年・教育学修士・ 身体教育学	身体教育医学研究 所・身体教育学・長野 県東御市	研究部長
中村 好一	疫学・統計 手法の確 認	自治医科大学大学院医学系 研究科・昭和 57 年・医学博 士・疫学	自治医科大学公衆衛 生学教室・疫学・同 教室	教授

MEMO

A series of horizontal dotted lines for writing.

研究課題 公衆浴場を利用した安全で有効な健康づくりに関する研究

課題番号 H18-循環器等(生習)一般-010

主任研究者 富山大学医学部・教授

鏡森定信

1. 本年度の研究成果

有効性と安全性の2面から報告する。

1) 有効性の検討

(1) 疫学的検討 (追跡調査の2年度)

- ① いわゆる町の銭湯を利用している群では、対照との間に既往歴、現在の健康度、生活の質、社会的参加度に差はみられなかった。しかしながら、スパ銭湯など入浴以外にスポーツ・体力増進や飲食施設を有する複合施設の利用群では、対照に比較して、入院歴が少なく外来受診歴が多い、運動習慣が多い、生活の質が高い、社会的参加が多い、などの特徴がみられた。
- ② 自宅浴に比較して公衆浴場などの大きな浴場施設での入浴は、「よく体が温まる」との回答が、80%以上にみられた。
- ③ 入浴頻度との関連では、1週間に1回以上は利用する群や利用しない群に比較して、時々利用する群で、入浴日はよく眠れると回答した者がより多かった。

(2) 事例研究 (深部体温連続記録調査)

24時間深部体温記録を飲用カプセル体温計 (USA, FDA 承認) で行い以下の結果を得た。

- ① 軽作業に従事する対象者の一日の生活行動の中で、入浴が深部体温の最高値を示した。
- ② 深部体温下降期である夜の入浴では、深部体温の上昇から下降への大きな落差がみられ、それが就寝時刻に近い場合は、一日の深部体温の最低値まで一気に降下した。
- ③ 入浴日には、睡眠中の心拍変動からみた副交感活動指標と OSA 寝つきスコアの間に正の相関 ($r=0.44, p<0.05$) を確認したが、非入浴日にはそれを確認できず、入浴が寝つきをよくし、熟睡をもたらすことが支持された。
これらの結果から、夜の入浴後の深部体温の大きな下降が、脳の冷却ホルモンとも呼ばれ、睡眠時に分泌されるメラトニンの動態に影響し、睡眠の質を高めることを推測した。

(3) 介入研究 (浴場での健康づくり・介護予防の実施)

健康入浴推進員等の協力を得て行なった運動を組み込んだ体力やバランス・柔軟性の維持・増進事業、さらには、会食やリクレーションを組み込んだ外出と交流を促す介護予防事業を実施し、公衆浴場が「健康づくり・介護予防」の拠点としての役割を果たしていく際の、有用な健康指標として、深

部体温（鼓膜温）、片足立ち、ファンクショナル・リーチ、痛み・睡眠（WHOのQOL）等をあげた。

2) 安全性の検討

(1) 利用者のアンケート調査（2,536人）

入浴に係わる事故に遭遇した者の割合は、5.6%であり、その主のものは転倒（92%）であった。この転倒は、脳卒中や骨折の既往のある者で、その既往を有しない者に比較して多くみられた。

(2) 浴場主のアンケート調査（112軒）

現在、経営歴10~20年を中央値とする浴場主で、浴場で死亡事故を経験した者は、2人（2例）、骨折4人（5例）であった。入浴に係わる利用者の症状としては、「のぼせ」（31.3%）と「めまい」（23.2%）をあげた者が多かった。

(3) 入浴実験による検討

入浴起立時の循環動態を脳血流量（近赤外線ヘモグロビン測定）、胸郭インピーダンス、血圧、心拍、自覚症状（立ちくらみ、めまい）から検討した。出浴の起立時には、脳血流量が減少し、胸郭インピーダンス増大、血圧降下、心拍増加など、非入浴時の起立に比べての自動制御系（cerebral autoregulation）の低下が、失神を介して入浴事故につながる経路を提示した。さらに、この予防として頭を急に上げない姿勢および出浴後少なくとも30分安静が予防的に作用することをこれらの実験から明らかにした。

2. 前年度の研究成果

1) 文献調査

安全で健康的な公衆浴場利用に係る調査研究の情報基盤として、データの蓄積がある温浴の文献レビューを行った。その結果、最近の20年間にわが国で報告された温浴の健康作用に関するものとしては、保温効果、末梢循環機能の改善、血圧降下作用、そして消化管ホルモン、胃粘膜血流、代謝機能および免疫機能の改善、自律神経系と内分泌機能調整、ストレス解消作用、QOL向上、軽度異常者の症状改善と体力増進、福祉増進、医療費軽減、皮膚の美容と老化抑制等多方面にわたっていた。

効果別にみると、レビューした全論文58編のなかで一番多かったのは、温浴の保温効果および循環機能改善に関するもの（12編；20.7%）、ついで軽度健康異常者に対する健康増進に関するもの（10編；17.2%）であった。また、安全性については、高温浴による血液粘度や血圧上昇に伴う脳心臓血管障害、温浴一般では脳卒中や心筋梗塞の既往、大量飲酒後の入浴が事故の危険性を高めるとの報告が大半であった。

2) 疫学調査

公衆浴場利用者の健康および社会的要因に関する調査では、対象集団の特性による差異はみられたが、利用者は対照者に比較して、健康度や保健行動、社会との交流などで良好な状態にあった。身体機能を測定した集団では、入浴より運動習慣が大きく影響しており、今後の追跡調査では調整要因として組み込む必要のあることが分かった。

他に、障害者とその介護者が一緒に利用するバリアフリー・福祉入浴が普及している状

況についても調査報告した。

3) 介入調査

公衆浴場を使った介入的研究では、入浴の他に運動指導訓練等を含む周1回、1時間の健康教室におおよそ10ヶ月参加した群では、SF36の「身体機能」、「身体の痛み」、「活力」において、入浴のみの対照群ではなかった有意の改善がみられた。また、この健康教室参加群の体力測定では①ショベリング、②開眼片足立ちの持続時間、③ファンクショナルリーチの到達距離、④6分間歩行距離などにおいて有意に改善した。

4) 実験的研究

飲用カプセルを使った連続深部体温記録装置により入浴行動を健康と安全面から検討できるかどうかについて試行した。その結果、カプセルの飲用、体内に滞留する間の記録、カプセルの排泄、連続記録と入浴、睡眠、運動等を含む日常行動との突合性からみても、公衆浴場利用者個々人の入浴に係る健康作用と安全性の検討に有用なツールと考えられた。

3. 研究成果の意義及び今後の発展

昨今、新たな温浴施設の開設が続いており、その利用者も増加している。一方で、市井にあって古くから周辺住民に入浴サービスを提供してきている「銭湯」の中には、利用客の減少で経営が困難になり廃業するところも出てきている。しかし、我々のアンケート調査で、「気持ちがいい」、「温まる」、「社交の場」、「関節の痛みが和らぐ」、「よく寝られる」などが公衆浴場の利用目的としてあげられており、公衆浴場は、少子高齢化、ストレス社会、孤立化の進展の中で、健康・福祉増進の面でその存在価値を高めていく可能性を有している。以下に示すような公衆浴場の特徴を踏まえた保健・医学・福祉の面からの実証的な調査研究は、わが国独特の社会文化的資源を利用した健康施策の展開に寄与することができる。

公衆浴場の特徴点	保健・医学・福祉の面から
① 外出	運動を伴う、移動に障害があると困難、事故の可能性
② 入浴料金	経済的制約
③ 大きな浴槽	よく温まる、自分にあつた入り方が出来ない
④ 集団入浴	交流が生まれる、
⑤ 安全性	何かあれば他の入浴者の助けが得られる
⑥ 衛生面	水質の衛生管理が必要、感染の機会
⑦ オプション	運動や食事出来る施設もある

4. 倫理面への配慮

本調査研究は申請者が属する富山医科薬科大学の倫理委員会において、その全体について審査を受け、承認されている。各年度に実施する事項の倫理面への配慮については初年

度はプライバシー保護、2年目と3年目では、入浴時の計測検査についてのインフォームド・コンセント、検査時の万が一に備えた危機管理を必須として実施する。

5. 発表論文

1. Michikazu Sekine, Ali Nasermoaddeli, Hongbing Wang, Hitomi Kanayama, Sadanobu Kagamimori: Effect of Spa Resort Use on Health-related Quality of Life, Sleep, Sickness Absence and Hospital Admission: the Japanese Civil Servants Study. *Complementary Therapies in Medicine*, 2006, 14, 133-143.
2. 勝木道夫: 高齢者における公衆浴場を利用した介護予防支援の効果. 第61回日本体力医学会抄録集. 2006, 338.
3. 鏡森定信, 松原 勇, 金山ひとみ, 関根道和: 公衆浴場利用者の健康状態に関する疫学調査: 第11回日本温泉気候物理医学会抄録集, 2006, 31.
4. 松原勇, 鏡森定信: 公衆浴場の習慣的利用者と一般住民の生活習慣・健康状況等の事例・対照研究. 第70回日本公衆衛生学会抄録集, 2006, 426.
5. 松井利夫: 家族風呂における店頭転落事故と疾病・心身および社会的健康との関連性. 第70回日本公衆衛生学会抄録集, 2006, 423.
6. Ali Nasermoaddeli, Sadanobu Kagamimori: Balneotherapy in Medicine: a review. *Environmental Health and Preventive Medicine*, 2005, 10, 171-179.
7. 堀井雅恵, 鏡森定信, 麻野井英次, 山田邦博: 脳血流を指標とした入浴中の血行動態から見た安全な入浴法の検討. *日本温泉気候物理医学会誌*, 2005, 68, 141-149.
8. 鏡森定信, 広田直美: 高齢女性における温泉運動浴の長期・慢性的効果に関する縦断・横断研究. *体力医学会誌*, 2005, 54, 342.
9. 王紅兵, 鏡森定信: 過去 20 年間に邦文で報告された温泉の健康増進作用に関する研究論文のレビュー. *日本温泉気候物理医学会誌*, 2005, 69, 81-102.
10. 鏡森定信: 健康・福祉増進と温泉. *日本温泉気候物理医学会誌*, 2005, 69, 5-7.
11. 松原勇, 中谷芳美, 梶田悦子, 広田直美, 鏡森定信: 温泉利用頻度とその後の住民の健康状況の関係. *日本温泉気候物理医学会誌*, 2005, 69, 58-59.

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
鏡森定信	疫学調査・医学検査と調査全体総括	金沢大学・昭和43年・医学博士・公衆衛生学	富山大学・医学部(保健医学)	教授
松原 勇	疫学調査 データ分析	電気通信大学・昭和56年・医学博士・情報処理学	石川県立看護大学(看護学科)	教授
松井 利夫	疫学調査・環境調査	富山大学・昭和48年・医学博士・製薬化学	福井県衛生環境研究センター(環境科学)	総括研究員
勝木 道夫	介入研究	金沢大学・昭和30年・整形外科	(財)北陸体力科学研究所	理事長
大塚吉則	介入研究	北海道大学・昭和54年・医学博士・内科学	北海道大学・大学院教育学研究科(健康スポーツ医学)	教授
関根道和	疫学調査 データ分析	富山医科薬科大学・平成7年卒・博士(医学)・公衆衛生	富山大学・医学部(保健医学)	助教授
立瀬剛志	疫学調査・研究調整	早稲田大学・平成14年卒・公衆衛生	富山大学・医学部(保健医学)	助手

MEMO

A series of horizontal dotted lines for writing.

研究課題 民間衛生施設を活用した健康増進のための効果的なシステムの開発及び評価に関する研究

課題番号 H18-循環器等(生習)-一般-042

主任研究者 国立健康・栄養研究所・国際産学連携センター 客員研究員
大賀 英史

1. 本年度の研究成果

本年度は、3年度計画の初年度として、本研究のアプローチに伴う研究戦略的な整理及び実践的研究として、多くの世代が日常的に集散する場所としての①総合スーパー(従来型及びショッピングセンター型)、②商店街のコンビニエンスストア(非チェーン店型)、生活衛生施設としての③居酒屋(チェーン店)、④銭湯(公衆浴場)を健康増進の場としての活用するシステムのインフラ整備を推進できた。

I. 本研究のアプローチに伴う研究戦略的な整理

①ポピュレーションアプローチとハイリスクアプローチ

一般大衆が利用する商業施設や生活衛生施設の店舗にて、健康指標に関する簡易測定や情報提供を行う場合、初年度の経験にて、対象者が、健康上何ら問題がないものの更なる健康づくりに関心がある者から要治療レベルまで多岐にわたり、医療行為に該当する指導は避けるよう留意する一方で、グレーゾーンの検査結果の者や血圧や血糖の値の自己申告によるとメタボリックシンドロームに該当するかと思われた層には、必然的に、一般的な内容ながらも本研究のために作成したリーフレットを用いて、情報提供や説明を個別に行うこととなった。従来のポピュレーションアプローチは、ポスター等を用いた啓蒙活動が主であったが、本研究の実践は、一般大衆に埋もれた、“ローワーハイリスク”あるいは“ミドルリスク”を有する者の掘り起こしに該当すると考えられた。

②提供する簡易検査や健康情報についての知識社会学的な整理

一般大衆が商業施設等の健康測定コーナーにて、興味を持つ保健医療分野の知識や情報は、多くはマスコミや雑誌などにより喚起されたと思われる関心や理解にそのまま応える簡易検査(例、血液サラサラ、美肌、血管年齢などのチェック)に偏ることが、店舗で実施したアンケートにおいて確認された。これらは科学的な基準では測り得ない情報が多く、保健医療分野の研究者が研究成果として社会に還元すべき科学的情報とは相容れないことがある。そこで「科学的根拠がある健康情報」をわかりやすく提示する「啓蒙」か、疑似科学的な情報の提供であっても、健康を意識してもらおうステップとするのかのジレンマ、マックスウェーバー社会学や知識社会学、エビデンスベースドメディスンとナラティブベースドメディスンの観点を援用しながら、整理した。

II. 実践的研究

①総合スーパー(駅前の従来型2店舗):千葉県M市及び愛知県I市のそれぞれ駅前にある総合大型スーパーの介護用品コーナーに特設した場所で、毎月、テーマ(高脂血、アンチエイジング、身体を動かそう、etc.)のテーマを掲げ、テーマに即したリーフレットを作成するとともに、テーマに関連した測定機器を設置し、管理栄養士、臨床検査技師が、結果に即しながら、食事、運動の面からアドバイスを行った。また、サービス提供の常態化に向け、各店舗の従業員のスタッフが月次のイベントに参画することで、専門職でなくても可能な相談業務・簡易検査に

付随する作業についてはノウハウを共有できた。来コーナー数は月次や曜日、天候にも寄るが、平均70人前後は利用し、リピーターの割合は2, 3割から次第に上昇しつつあった。

(ショッピングセンター型1店舗) : 個別健康管理のためのデータバンクシステムの構築に向け、東京都K区に新設された大型店舗にて、2年次目以降の課題である継続利用会員の継続的観察の準備として、簡易測定を複数回利用した測定値の変化の追跡という課題に、個人情報扱わずに利用者を把握する方法として、IDを割り振ったカードリーダーを利用者の同意を配布(休日2日間で初月246名、次月236名)し、2度目に来所した利用者には、前回の測定データをパソコン上で提示する仕組み作り、特段の問題は発生しないことを確認した。

②商店街のコンビニエンスストア(非チェーン店) : 食料店は生活衛生施設ではないもの、健康志向が強いオーナーによる品揃えを当てに来店する消費者は、店舗内の健康相談へのニーズが高い。東京都H市の駅前商店街にあるコンビニエンスストア(取扱品: 自然食品、お酒、お米、日用雑貨など)のオーナーの協力を得て、毎月第2土曜日に開催する「駅前まつり」にあわせ、店内設けられたコーナーにて、研究者チームの管理栄養士、薬剤師らが食生活診断サービス及び相談にあたった。総合スーパーと異なり、店主と顔見知りの来店者が多く、相談に時間を多く割く傾向が認められたこと、また、高いリピート率が望めることであった。

③居酒屋(チェーン店)、生活衛生施設である居酒屋: 千葉県M市の総合大型スーパーと同じ駅前商店街にある店舗を選び、来店者が、注文が届くまでの待ち時間を利用し、注文メニューを栄養バランス、総カロリーの点からバランスチェックと軌道修正をゲーム感覚で実施できるよう、メニューに記載された栄養素情報をデータベース化し、また栄養面のアドバイスとともに、バランスなどがわかりやすく得点が示されるアウトプット画面を設計した。また、管理栄養士や保健師等の専門職が店舗内のアドバイザーをレーニングするマニュアルを作成した。またアドバイザーの養成に向け、同市の職員である栄養士を対象とした研修会を定期開催し、栄養士が食生活改善推進員(専門ボランティア)の民間施設での活動を支援する力を磨くトレーニングを、クドバス法により実施した。

④銭湯(公衆浴場) : 先述の駅前商店街がある東京都内H市の住宅街にある公衆浴場を選び、脱衣場及び交流スペースを活用し、各人の直近の健診結果や行動習慣の問診を参考に、研究者チームの薬剤師、管理栄養士が、実験参加者である地元の小規模事業主(青色申告会、法人会会員)を対象に、健康づくりのアドバイスをする仕組みを構築した。また、スポーツ科学の専門家の協力を得て、銭湯を出発点として駅前商店街を含んだウォーキングコースを設計し、地域内の生活衛生施設を、点から線へ、さらに面へとつなぎ、地域モデルの開発につながる健康づくりのプランを考案した。

2. 前年度までの研究成果

該当無し

3. 研究成果の意義及び今後の発展

1) 研究成果の意義

①ポピュレーションアプローチとハイリスクアプローチの観点: 本研究は、対象者はポピュレーションアプローチと同じ一般大衆であるが、個別に検査結果等をフィードバックして、比較的軽症のハイリスク者にリスクを自覚させ、健康行動を導くものであり、従来のポピュレーションアプローチよりも、「集団の平均値の改善」のために一歩踏み込んだ方法である。その際、個人情報を守りながら相談

コーナー利用のリピーターを管理する手法を確立することは、行動改善の継続性と、過去履歴の自己確認が動機付けを支援につながる点で、意義が大きい。

②生活衛生施設と健康増進：生活衛生施設は、利用者にとって近場の施設が比較的頻度を高く利用される傾向にあり、来店機会に健康づくりを意識する仕組みを備えれば、生活習慣病予防にとっても最適な施設となり得る。中でも「居酒屋」は、有機野菜や新鮮な魚介類を使ったメニューが豊富である一方、脂で揚げたものも多く、その選び方次第で、中高年者をメタボリックシンドロームに近ける場にも、また遠ざける場にもなり得る。そのため、注文の現場での教育的な介入が最も効果的と考えられる。「公衆浴場」は、入浴施設としての社会的意義を年々、失いつつあるものの、脱衣場には体重計等が設置され、大型ミラーで自らのボディラインを確認できる点でもメタボリックシンドロームの予防には適している。「商店街」は、車社会の弱者にもアクセスしやすいことから、利用者の性・年齢とも幅広く、商店街のイベントにおいて“健康づくり”のテーマは、馴染みやすいものと考えられる。また、商店街には、飲食店、居酒屋に加え、理・美容店、クリーニング店など複数の生活衛生施設が含まれ、今後、これらの店舗を活用する接点も、生まれる可能性がある。

2) 今後の発展

①地域モデルの開発：初年度の実験店舗は、分担研究者がアクセスしやすい場所を選んだが、2年次以後は、例えば千葉県M市内の駅前商店街にある居酒屋の実践ノウハウと、東京都H市の公衆浴場や駅前商店街のコンビニでの実践ノウハウは、1つめの実験店舗で一定の成功をすれば、他地域の店舗の協力は、比較的容易に得られると考えられるため、確立された時点で、他方の市で応用し、各地域内で、当該店舗を点から線さらには面に発展させる。

②アドバイザーの養成：アドバイザーは、まず、本研究チームに属する保健師、管理栄養士とし、研究フィールドで働く者は、当該地域の市役所・健康課から紹介された在宅栄養士等の有資格者とし、本研究構想のアドバイザーとする。いずれのフィールドも、市役所との連携のもと、当該自治体の健康日本21地方計画で掲げた目標と使命を持ちつつ十分に到達できない部分を、民間の生活衛生施設にて、民間の立場からのアドバイザーが一般住民の健康づくりに取り組むこととする。

③平成20年度からの特定健診(40歳以上の受診とメタボリックシンドロームの有所見者の保健指導の義務化)との関連：自治体の国保部門は、健診や指導の場所も指導者も不足が予想されている。本研究のアドバイザーは、保健師、管理栄養士とし、市役所の関連課とも連携してすすめることから、将来的に、保健指導等のサービスを補完できる受け皿が生まれる可能性がある。また、本実験への協力者は、主として小規模事業主で構成される地元の法人会、青色申告会の会員を予定しており、これらの層の健診受診率は、比較的規模が大きい企業の健康保険組合の成績を大きく下回っており、これらの層に接近する、従来にない効果的なアプローチになると考えられる。

4. 倫理面への配慮

本研究において、簡易測定や健康相談等のみの利用で、同意書を取らない場合は、個々人の氏名、住所、電話番号など個人を特定する情報は入手しない。継続的な利用者には、実施内容をメリット、デメリットの両面から説明を行い、同意が得られた人を対象とし、いつでも調査研究から離脱を保証する。個人情報法に抵触せずとも、個人の自発的同意を尊重し、プライバシーを守り、害を与えない方法を用いて行う。アウトカム測定など具体的な研究の開始にあたっては、国立健康・栄養研究所の研究倫理委員会による第三者な審査を経て実施する。

5. 発表論文集

現時点はなし(準備中)

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
大賀英史	研究総括	東大院・医・H8・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・(疫学)	客員研究員
廣田晃一	情報システムおよびコンテンツ編集の整備	阪大院・薬・S62・博士(薬学)・薬品製造工学	IT支援プログラム	プロジェクトリーダー
江指隆年	栄養面のアドバイス内容策定とマニュアル作成	東農大・院・S42・博士(農学)・農芸化学	聖徳大学生生活文化学科(栄養学)	教授
岡本和士	保健医療専門職の教育、関連諸機関との連携	愛知医大・医・昭和56・博士(医学)・公衆衛生学	愛知県立看護大学・公衆衛生学講座(公衆衛生学、疫学)	教授
佐久間清美	地域の医療保健資源との連携システムの開発	名古屋大学院・H16経済経営・博士課程	愛知県立看護大学・地域看護学講座(地域保健)	教授
近藤高明	生活習慣病の予防方法に関する根拠に基づいた介入方法、時系列的データの評価	・経営政策 名古屋大学・医・S58・博士(医学)・公衆衛生学	名古屋大学医学部保健学科・検査技術科学専攻・環境衛生学(公衆衛生学)	助教授
堀 容子	介護者負担の軽減、地域看護的支援	名古屋大学・医・H14・博士(医学)・公衆衛生学	名古屋大学医学部保健学科・看護学専攻・慢性期看護学(地域看護学)	助教授
山下公平	自治体の健康づくり事業との連携方法の検討	東大院・医・H8・公衆衛生学	東京都東向島保健センター(公衆衛生学)	センター長

平成19年2月8日(木)

(16:09~17:01)

座長
福内 靖男 / 足利赤十字病院 院長

研究課題： 脳卒中地域医療におけるインディケータの選定と監査システム開発に関する研究

課題番号： H18-循環器病等（生習）一般-044

主任研究者： 国立循環器病センター内科脳血管部門・リハビリテーション部長
峰松一夫

1. 本年度の研究成果

(1) 「わが国における stroke unit の有効性に関する多施設共同前向き研究」調査票収集とその最終解析

2004年12月～2005年12月まで登録され、2006年3月まで経過が観察された「わが国における stroke unit の有効性に関する多施設共同前向き研究」の目的は、わが国のエビデンスに基づく stroke unit (SU) の定義、具備すべき条件を明らかにし、SUにより提供される医療の質を評価可能なものにするのであった。本研究班では、その最初に行うべき仕事として、2006年6月まで調査票の回収作業、データ入力作業を続け、さらにその最終解析を行った。すなわち、様々な脳卒中診療形態をとる全国84施設により、発症3日以内入院の完成型脳卒中（くも膜下出血を除く）6815例が登録された。入院後24時間以内の診療プロセスと3ヶ月後の転帰良好（modified Rankin Scale スコア<2）との関連について Logistic 回帰分析を行った結果、①頸動脈エコー、動脈血ガス分析、嚥下機能評価の施行及び、②初診時医師が脳卒中に精通した医師であることが、3ヶ月後の良好な転帰に関連していた。また、脳卒中急性期の症状増悪及び合併症との関連について検討したところ、③症状増悪とギャッチアップ負荷試験、④誤嚥性肺炎の合併と嚥下機能評価、クリニカルパスの使用、⑤下肢静脈血栓症の合併とリハビリ計画策定との間に負の関連が認められた。この結果は、これらの診療プロセスを行うSUを普及させることが、急性期脳卒中診療の質の向上に繋がることを示すものであり、インディケータの選定の際に重要なエビデンスとなった。

主任研究者である峰松は、平成18年10月に南アフリカ共和国で開催された合同世界脳卒中学会に参加し、本研究成果の中間解析結果を報告した。また、「脳卒中ユニットとリハビリテーション」の口演発表セッションの座長を担当し、世界各国の脳卒中医療診療体制改革に関する意見交換、情報収集を行った。

(2) 米国視察

平成18年12月に、米国及び一部海外の一次脳卒中センター（primary stroke center, PSC）の認証・監査をおこなっている Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations (JCAHO) 本部、および PSC や総合脳卒中センター（comprehensive stroke center, CSC）の施設要件に関する勧告を行った Brain Attack

連合の中心的立場にある Mark Alberts 教授が所属する Northwestern Memorial Hospital(シカゴ市)を視察した。急性期脳卒中センターの施設要件に関するインディケータを確立し、PSC の認証・監査システムが確立している米国の実態を調査し、意見交換を行った。わが国にける地域脳卒中医療のインディケータ選定および監査システム開発を行う上で、極めて重要な情報が得られた。

(3) 脳卒中診療の実態に関する全国アンケート調査

脳卒中急性期専門医療機関および回復期脳卒中リハビリテーション施設の診療の実態を把握するために、全国約 5500 施設を対象にしたアンケート調査を実施した。平成 18 年 11 月 30 日までに返送されたデータを現在分析中である。

(4) 脳卒中急性期インディケータ候補の選定

前述の SU 研究の最終解析結果や海外でのインディケータを参考に、急性期病院におけるインディケータ候補を選定し、分担研究者所属施設における pilot study を平成 19 年 1 月に行う予定である。また、各インディケータについて、選定した根拠(エビデンス) および具体的な測定方法をまとめたマニュアルを作成する予定である。

(5) 各モデル地域での活動

分担研究者の所属施設を中心とした各モデル地域を設定し、各地域における脳卒中地域医療連絡会(仮称)を立ち上げた。来年度以降に実施予定の回復期脳卒中リハビリテーション施設および在宅介護支援施設に関するインディケータの選定および調査を行うための土台作りができた。

1) 大阪北部地域：大阪北部地域(豊能地区)リハビリテーション連絡会を年 4 回のペースで開催している。転院先への病状等患者基礎情報の伝達(専門医とかかりつけ医の臨床データの共有化)や、患者自身が情報を知る(データを持つ)ことを目的とした地域脳卒中パスや脳卒中ノートの原案を作成し、これらの予備的使用を開始した。また、国立循環器病センターにおける t-PA 静注療法承認前後での緊急入院患者の特徴の比較検討、脳卒中リハビリテーション患者の転院状況の経年変化の調査などを行った。

2) 秋田医療圏：5 つの急性期病院を有する秋田県北部の 3 地区において「県北ストロークグループ」を立ち上げた。

3) 川崎市広域医療圏：聖マリアンナ医科大学の医療圏である川崎市北部医療圏をカバーする Kanagawa Stroke Indicator Project を立ち上げた。

4) 福岡市・周辺地域医療圏：福岡市の中核 7 施設が参加する Fukuoka Brain Infarction カンファレンスを行い、救急搬送の実態調査を行った。また、福岡脳卒中ケア研究会(回復期リハビリ施設との連携促進)、福岡 CVD カンファレンス(かかりつけ医への教育、連携)、脳卒中公開セミナー(院内および一般住民への教育)を開催し、地域脳卒中医

療連携を確立しつつある。

(6) 公開シンポジウムの開催

平成19年2月3日、大阪において、脳卒中地域医療の確立を議論する公開シンポジウム（拡大班会議を兼ねる）を開催する予定である。

2. 前年度までの研究成果

該当なし。

3. 研究成果の意義及び今後の発展

脳卒中医療は、救命救急、急性期診断治療から社会復帰あるいは施設・在宅介護まで、長いスパンにわたり、多くの医療・介護・行政機関が介在し、行われる医療である。ここでは、継ぎ目のない治療（シームレスケア）が重要であり、かつ地域内完結型が理想である。しかしながら、治療（介護）の質や経済性などの評価は医療・介護施設ごとに、かつ治療時期別（急性期、回復期リハビリテーション、在宅介護など）に行われているに過ぎない。すなわち、こうしたシームレスケアを客観的に評価・監視するシステムはわが国には存在しない。脳卒中地域医療の良否を、個々の医療・介護施設で推し量ることは不可能であり、地域全体の評価システムの確立こそが重要である。すでに欧州では、各地にSUが作られ適切なインディケータで評価するシステムが確立しつつある。米国でも急性期脳卒中診療施設として一次脳卒中センターの病院機能評価機構による公的認定作業が進行中である。

本研究では、4つのモデル地域を設定し、各地域における救急隊、急性期治療病院、回復期リハビリテーション施設、介護施設までのデータを活用して、全国に普遍化できる正確な統合型脳卒中治療評価システムを構築する。それによって、わが国における適切なインディケータ評価システムを確立することができる。これにより、各種脳卒中治療・介護システムの客観的評価、地域差の原因が明らかとなり、その是正が可能になると思われる。

4. 倫理面への配慮

個々の患者データは全て匿名で取り扱われ、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した。

5. 発表論文集

1. 峰松一夫、上原敏志、安井信之、畑 隆志、植田敏浩、岡田 靖、豊田章宏、成富博章、長谷川泰弘、豊田百合子：わが国における stroke unit の有効性について－「わが国における stroke unit の有効性に関する多施設共同前向き研究」（厚生労働科学研究費補助金長寿科学総合研究事業、主任研究者 峰松一夫）の中間解析結果を中心に－脳卒中（印刷中）

2. 峰松一夫：Stroke Care Unit (SCU) と Stroke Unit (SU) のあり方と現状. Annual Review 神経 2007, 中外医学社, 東京 (印刷中)
3. 峰松一夫：Brain Attack—Update 血栓溶解療法, 臨床神経学 (印刷中)
4. 峰松一夫：我が国の脳梗塞急性期医療の実態と今後の展望. インターベンション時代の脳卒中学 (改訂第 2 版) 上—超急性期から再発予防まで—. 日本臨床 2006;64(7):43-46
5. 中島隆宏, 峰松一夫：急性期虚血性脳血管障害に対する線溶療法の現状と将来展望. 日本血栓止血学会誌 2006;17:402-409
6. 中島隆宏、豊田一則、高田達郎、河野浩之、佐藤祥一郎、吉村壮平、李眞英、山田直明、成富博章、峰松一夫：発症 3 時間以内の来院患者への救急対応の現状：脳梗塞アルテプラーゼ静注療法に備えて. 脳卒中 (印刷中)
7. 長谷川泰弘：t-PA 静注療法における SCU・SU の重要性—成人病と生活習慣病—The Journal of Adult Diseases. 日本成人病(生活習慣病)学会準機関紙. 2006, 36(5):505-508
8. 長谷川泰弘：脳卒中急性期治療の実際 14 急性期リハビリテーションファーマナビゲーター脳卒中編. メディカルレビュー社. 2006, 326-331
9. 長谷川泰弘：Stroke Care Unit (SCU)の組織・体制・運営 Stroke Care Unit-Organization, System and Management. 神経救急・集中治療ハンドブック—Critical Care Neurology, 医学書院. 2006, 408-412
10. 長谷川泰弘：脳卒中診療システムと SU (stroke unit), SCU(stroke care unit) インターベンション時代の脳卒中学 (改訂第 2 版) 上 —超急性期から再発予防まで—XIV. 脳卒中の医療体制. 日本臨床. 2006, 64(7):792-797
11. 長谷川泰弘、安井信之、畑 隆志、岡田 靖、豊田章宏、豊田百合子、成富博章、峰松一夫：Stroke Unit の現状と課題：急性期脳卒中診療体制に関する全国アンケート調査から. 脳卒中 (印刷中)
12. 岡田靖：クリティカルパスからみた急性期病院の病床管理と医療連携. [専門医に学ぶ]脳卒中クリティカルパスと医療連携 岡田靖編、メディカルレビュー社、大阪、2005, 10-15
13. 岡田靖：脳卒中病診連携と医療機能の役割分担：急性期病院から—脳卒中センターの特色と役割、クリティカルパス—. よくわかる脳卒中のすべて、山口武典・岡田靖編、永井書店、2006, 11-23
14. 豊田章宏、安井信之、畑 隆志、岡田 靖、長谷川泰弘、豊田百合子、成富博章、峰松一夫：わが国の Stroke unit におけるリハビリテーション. 脳卒中 (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）及び統括	九州大学医学部・昭和52年卒・医学博士・内科学（脳卒中学）	国立循環器病センター（内科脳血管部門）	リハビリテーション部長
成富 博章	大阪北部地域における脳卒中地域医療の検討	慶應義塾大学医学部・昭和43年卒・医学博士・内科学（脳卒中学）	国立循環器病センター（内科脳血管部門）	部長
安井 信之	秋田市医療圏における脳卒中地域医療の検討	関西医科大学大学院・昭和48年卒・医学博士・脳神経外科学	秋田県立脳血管研究センター	所長
岡田 靖	福岡市並びにその周辺地域のける脳卒中地域医療の検討	九州大学医学部・昭和57年卒・医学博士・内科学（脳卒中学）	国立病院九州医療センター	統括診療部長
長谷川 泰弘	川崎市における広域脳卒中地域医療の検討	鹿児島大学医学部・昭和55年卒・医学博士・内科学（脳卒中学）	聖マリアンナ医科大学内科学（神経内科）	教授

MEMO

A series of horizontal dotted lines for writing.

研究課題 未破裂脳動脈瘤の要因、治療法選択におけるリスク・コミュニケーションに関する研究
課題番号 H16—心筋—03
主任研究者 京都大学大学院医学研究科脳統御医科学系専攻脳病態生理学講座
脳神経外科学 教授
橋本 信夫

1. 本年度の研究成果

本研究は未破裂脳動脈瘤に関する医師患者間の適切かつ有効なリスクコミュニケーションを確立するための総合的研究であり、以下の4つのサブテーマより構成されている。

(1) 治療におけるばらつき研究 (u-TREAT)

治療法選択におけるばらつきを検討するために Web サイトを立ち上げ、医師による治療法決定の variation を検討した。未破裂脳動脈瘤の診療に関わっている医師に対して、Web 上で症例を提示し治療方針を選択させ、これを解析する研究を平成 17 年 9 月 30 日より開始した。脳神経外科学会指定の A 項、C 項の全ての責任者に参加を依頼し 282 名の参加を得た（うち、脳血管内治療専門医 45 名）。平成 18 年 10 月現在、80 名の患者情報が公開された。現在、回答率は 40%前後であるが、解析項目（医師側の要因、患者側の要因）を考慮すると膨大なデータとなる。現在、動脈瘤の大きさにつき、4mm 以下、10mm 以上で保存的治療が選択される傾向を見い出している。現在、各要因（動脈瘤、勤務病院、経験症例数など）による practice variation が詳細に解析中である。

(2) 意志・支援ツール開発 (u-SHARE)

本班研究では、意思決定支援ツール開発に関して、様々なオーサリングツール(文字や音声などのマルチメディア情報を組み合わせたアプリケーションを作成するためのソフトウェア)を評価し、コンテンツの基本デザインを決定し、未破裂脳動脈瘤の治療方針決定のための情報提供の媒体作成として、現時点でコンセンサスが得られている情報に基づいて医療側からの意志決定支援ツールの作成を行う。

1) 「DVD 未破裂脳動脈瘤の診断と治療 Ver. 1」の有効性の検討

昨年度作成した「DVD Ver. 1」が未破裂脳動脈瘤患者の治療法決定における Decision Support Tool として有効であるかにつき、質問票を用い、①未破裂脳動脈瘤の成因や治療法の知識②治療法の決定の有無③治療方法選択後の満足度④セカンドオピニオンなどにつき、DVD 視聴前・視聴後・3 ヶ月後に測定し前後比較を行った。その結果、「DVD Ver. 1」の視聴は、未破裂脳動脈瘤についての知識を有意に増加させ、治療法の決定を促進させ、治療法への満足度を増加させ、対象者全員が「DVD が意思決定に役立った」「DVD のような映像を用いた治療の説明があったほうがいい」と回答していた。現在、本研究の成果を踏まえて、「DVD 未破裂脳動脈瘤の診断と治療 Ver. 2」を作成している。

2) ニーズアセスメントと意思決定支援システムプロトタイプの評価

意思決定支援ツール作成にあたり、ニーズアセスメントを行ったところ、①患者が必要とする情報の不足、②セルフケアに関するエビデンスの不足につき理解を促す必要性、③破裂リスク、治療のリスクと苦痛、他の患者の体験につき患者ニーズに合った情報提供の必要性が示唆され、論文作成し、stroke 誌に投稿中である。また マルチメディア分野の専門家(コンピュータ総合学園 HAL) の協力を得て、①未破裂脳動脈瘤やその治療法等の情報を提供するコンテンツ(ライブラリ形式・小説形式)、②患者の効用値を測定するツール、のプロトタ

イブを作成し、未破裂脳動脈瘤患者 10 名、脳外科医 10 名を対象に、無記名自記式質問紙による評価を行い、ツールの構成内容は妥当、ユーザビリティは改善の余地あり、意思決定に役立つ可能性が高いとの評価を得た。これらに基づき、①未破裂脳動脈瘤患者が情報を共有する wiki (Web ブラウザから簡単に Web ページの発行・編集などが行なえる Web コンテンツ管理システム)、②未破裂脳動脈瘤をもつ状態、治療・破裂の後遺症をもつ状態における患者の効用値を測定するツール、③個々の臨床背景に応じた年間破裂率、治療・破裂後遺症発生率、治療・破裂の死亡率、患者の効用値に基き、決断分析を行うツールなどで構成される意思決定支援システム u-share を開発した。この成果を Med info 誌に投稿中である。

(3) 未破裂脳動脈瘤の治療成績調査

1) 未破裂脳動脈瘤大規模前向きコホート研究 (UCAS Japan)

本調査の目的は日本における未破裂脳動脈瘤の自然歴・治療成績に関する因子の把握とデータバンク構築である。本年度は本調査開始後 5 年目であり、経過観察データの収集と登録の徹底をおこない、また 2005 年 6 月の時点 (新規登録終了後 1 年) の時点でのデータ解析を行なった。「5mm 以上のサイズの瘤の破裂率は少なくとも 0.5%/年以上ある」という作業仮説を設け、それを証明するために必要な症例数を検討し、 α エラー 5%、パワーオブ β エラー 80% で計算し観察破裂が 0.75% であった場合は 4575 人年、1% であった場合は 1,521 人年であるとされた。5mm 以上の瘤は約半数という日本におけるデータから最大 9,000 人年のデータをえれば仮説を証明できると判断した。日本で観察されている未破裂脳動脈瘤が年 1000 件はあるという情報を 1999 年に行なった全国アンケートで得ており 3 年間の症例登録と 3 年間の観察でデータを得られると判断した。2001 年 1 月 1 日より 2004 年 4 月 30 日までに 6,657 例の登録が得られ、そのうち 6,244 例、7,409 個の瘤が解析に必要な情報を有していた。平均年齢は 62 歳 (標準偏差 10 歳) で、欧米の報告 (55 歳) に比較し、より高齢者で未破裂脳動脈瘤が発見されている。無症候性 88%、症候性 4%、くも膜下出血をきたした瘤の合併 6% で、脳動脈瘤の家族歴は 12% に認められた。既往歴として、高血圧が 43% と日本の成人平均高血圧保有率 25% より有意に高い。瘤の平均サイズは国際未破裂脳動脈瘤調査の 7.4mm より大幅に小さく 5.9mm で、部位は中大脳動脈 34%、内頸動脈 33%、前交通動脈 14%、後頭蓋窩 11% であった。経過観察のデータは来院時の modified Rankin scale 0 または 1 の良好例を対象に 5,782 例 6,831 個の瘤の破裂に関して解析した。経過観察のデータ入力があるまでの期間を観察期間として 7,324 瘤×年の観察期間となった。その間に瘤の破裂は 70 個で起こり、5mm 以上の瘤に関しては 3,521 瘤×年の観察で 58 個が破裂し年間破裂率は 95% 信頼で 1.27% 以上となり、仮説を証明した。瘤破裂を来しやすいうリスクファクターとして、SSPI を用いたコックスハザードモデル univariate, multivariate 解析を行い、年齢、大きさ、特殊部位、ブレブ、血栓化などが検出されている。治療は登録例のうち特に来院時 modified Rankin scale 0, 1 の良好例では 2,658 例で施行されており、うち 12% が血管内治療であった。Rankin scale が 2 以下に低下するような重篤合併症は現段階では 5% 以下であり、これに関するリスクファクター、大きさ、部位、年齢、糖尿病などの全身合併症であった。現段階の解析は中間解析であり、最終結論は 2007 年 3 年経過観察終了以降となる。今年度、中間報告を欧米紙に投稿する準備を進めており、調査ホームページの英語版を配備した。HTML: <http://ucas-j.umin.ac.jp/eindex.htm>

2) 未破裂脳動脈瘤前向き QOL 調査 (UCAS II)

各症例毎の放射線画像を含めた詳細なデータ、QOL の評価や費用の分析を含めた長期予後を集積することを目的に、UCAS Japan に積極的に参加し多くの症例を登録した 31 施設を対

象に、2006年に初診したすべての症例を収集することを企画した。QOLデータの解析のために最低1,000例の集積が必要で、データ内容はUCAS Japanに含まれる基本情報のほかに、0, 3, 12ヶ月および6年後のQOL, 初診後1年間にかかる未破裂脳動脈瘤に関する医療費、手術例では手術前後の高次脳機能、またすべての症例の放射線学的データ、特に3次元画像のDICOM情報を収集している。オンラインデータ登録システムをさらに改善し21項目(各項目1M以下)の情報をオンライン上で登録可能なシステムを構築した。またDICOM画像情報の個人情報除去するソフトウェアを開発し、そのソフトにより個人情報を除去した画像情報を収集している。2006年11月で864症例が登録されており、2007年1月末で目的症例数を確保できる見込みである。その上で全症例を6年間経過観察し、詳細を把握する。各症例の登録状況は全国に7名配置した地域調査担当委員により全例でチェックし調査の精度を向上している。治療方針は開頭手術30%、血管内治療が15%と血管内治療が増加しているのが特徴である。破裂例もすでに報告されている。2007年4月の段階で初期QOL評価の解析を行ない、未破裂脳動脈瘤診断および治療の患者QOLに与える影響を把握する。

(4) 動脈瘤の発生病因研究

1) 常染色体優性遺伝家系の連鎖領域

以前発表した研究で用いた29家系の家族性脳動脈瘤・高集積家系のうち、常染色体優性遺伝形式と考えられる家系(3世代に渡るか、2世代で親の世代に3名以上の発症者がいる家系)9家系を対象にmodel-based linkage analysisを行った。その結果19q13.3に連鎖を認めた(maximum LOD score = 4.10)。この領域は、フィンランドの研究により同定された領域と重なっており、脳動脈瘤感受性遺伝子の存在する、有力な候補領域と考えられる。

2) 全候補領域の検証と絞込み

これまでに世界中で同定された脳動脈瘤の候補領域は10にのぼり各領域にはそれぞれ100以上の遺伝子を含んでいる。これらの領域を狭めるため、各領域に平均0.3Mbに1個の密度でSNPマーカーを設定し、Locus-wideのassociation analysisを行った。男性のケース29名とコントロール35名を用い、Ch14q23で有意な相関を示すSNPを同定した($p=0.00017$)。そのSNPについて94のケースと94のコントロールで検証し、有意差を認めた($p=0.0025$)。この領域は過去に2つの独立した研究で示された候補領域であり、今回の研究でそれを検証することができた。さらに、このSNPと連鎖不平衡にある領域はわずか600kbであり、過去の研究で示された30Mbから大きく絞り込むことができた。

3) 高度集積性家系コホートのフォローアップ

高度集積性家族性脳動脈瘤の31家系の協力を得てコホートを形成し、家系内の未発症者に対し参加時より5年毎のMRA検査によるフォローアップを行い、脳動脈瘤の早期発見によるくも膜下出血の早期予防を行なうとともに、家系内の新たな発症者を加えたより精度の高い遺伝子解析研究を目指している。本年は2001年に参加を得た8家系45名が対象であり、39名(87%)の参加を得た。また、家系内新規参加者7名を得た。5年の経過でMRA検査による新たな未破裂脳動脈瘤発見は2名(6%)であった。4名の未破裂脳動脈瘤保持者のうち3名のフォローアップを行なったが、MRA検査上変化を認めなかった。

2. 前年度までの研究成果

(1) u-TREAT、u-SHARE、動脈瘤の発生病因研究

u-TREATは、本邦における最初の本格的なWebを用いたpractice variation studyであり、Webの構築に際し、まずsecurity、data管理、利用者(メンバー)の快適な環境提供などのために試験運用を行なった。これにより、メンバーの利用状況が把握され、症例提示の方法などが改善され、研究を開始した。u-SHAREでは、昨年度に作成した「DVD未破裂脳動脈瘤の

診断と治療 Ver. 1」を医師（105名）に視聴してもらいその有効性を検討した結果、本DVDは患者の意思決定を支援するサポートツールとして有効であるとの結果が得られ、患者を対象とした「未破裂脳動脈瘤患者の治療法決定における Decision Support Tool（「DVD 未破裂脳動脈瘤の診断と治療 Ver. 1」）の有効性の検討」について研究を構築し京都大学医の倫理委員会より実施の認可を受け、未破裂脳動脈瘤と診断され大学附属病院または民間病院で治療を受けたか経過観察中の患者、家族48名を対象に半構造化面接を実施した。また、マルチメディア分野の専門家の協力を得て、未破裂脳動脈瘤やその治療法等の情報を提供するコンテンツ（ライブラリ形式・小説形式）、患者の効用値を測定するツール、のプロトタイプを作成した。動脈瘤の発生因子研究では、家族性動脈瘤家系の収集が行なわれ、関連遺伝子の絞込み（Ch17cen, Ch19Q13, ChXp22）、連鎖解析を行った。最も連鎖の高かったCh17cenの領域の候補遺伝子について解析を行い、tumor necrosis factor receptor superfamily, member 13B（TNFRSF13B）において突然変異を同定した。TNFRSF13B内に同定された4つのSNPについてhaplotypeを組んでケース342名とコントロール362名で相関解析を行い、有意な相関を認めた（OR = 0.68, p = 0.044）。TNFRSF13Bは脳動脈瘤感受性遺伝子のひとつであることが示唆された。

（2）未破裂動脈瘤に関する全国研究（UCAS）

1999年より厚生科学研究としてスタートし2001年より登録が開始された未破裂脳動脈瘤大規模前向きコホート研究（UCAS Japan）において、①この研究の質的整合性の改善（データ整合性チェック）、および②予後調査の徹底をおこない、詳細な未破裂脳動脈瘤の自然歴・治療リスクの把握解析を行い、生活の質の評価を追加し自覚的患者評価を深めたUCASIIのプロトコルを決定した。

(<https://endai.umin.ac.jp/islet/ucasj/>、<https://center.umin.ac.jp/islet/ucas2/>)

3. 研究成果の意義及び今後の発展

本研究の目的は、脳動脈瘤とクモ膜下出血による社会の疾病負担を軽減することを目指し、リスク情報の整備とそれに基づいた医師と患者間のコミュニケーションの視点からの新たな知見を得ようとするものである。近年のEBMの発展は、医療現場での意思決定において確固としたエビデンスが必ずしも存在しないことを明らかにした。本研究の観察的疫学研究により介入可能な発生要因が明らかになり、高危険群を同定できればより慎重な対応が可能となる。また、予防的介入手技（クリッピング、血管内手術）の有効性と合併症に関するリスク情報や治療選択のばらつきを複数施設からのデータに基づいて整備することの意義は大きい。本課題により、リスク情報の整備が可能であり、またコミュニケーションの主体である臨床医と患者の双方の情報行動・判断の特性を解析できる。また、疫学的に解明された脳動脈瘤の危険因子情報や、未破裂動脈瘤への予防的介入が対象者のQOLに与える影響を測定し、介入の費用効果・効用分析へと展開させるための基礎資料の整備を目指し、未破裂脳動脈瘤の患者が、医療者と情報を共有した上で意思決定を行うShared decision makingを実現させるために、①患者が最適の意思決定を行うために必要と考えている情報を明らかにすること、②患者の理解と意思決定を支援するツールを開発、評価し、患者と医療者の意思決定に役立つ意思決定支援ツールの開発を目指す。

本課題の成果は、未破裂脳動脈瘤の問題にとどまらず、不確かなエビデンス、リスク情報のもとで生じる医療者と患者のコミュニケーションに関わる諸問題の解決にも応用され、適切な医療の提供への雛形となりうる。

4. 倫理面への配慮

本研究はすべて厚生労働省・文部科学省による「疫学研究の倫理指針」と「臨床研究の倫理指針」に準拠し、研究対象者の個人情報保護やインフォームドコンセントに十分留意して実施する。また該当課題についてはすべて研究者所属機関における倫理審査委員会で審査を受け、承認の上で実施している。

5. 発表論文集（発表論文多数のため2006年分のみ記載）

Aoki T, Kataoka H, Nozaki K, Hashimoto N. Macrophage-derived matrix metalloproteinase-2 and -9 promote the progression of cerebral aneurysms in rats. *Stroke* in press

Sadamasa N, Nozaki K, Hashimoto N. Blockage of endothelin B receptor suppressed the progression of cerebral aneurysms. *J Neurosurg* in press

Mineharu Y, Inoue K, Inoue S, Yamada S, Nozaki K, Hashimoto N, Koizumi A. Model-based linkage analyses confirm chromosome 19q13.3 as a susceptibility locus for intracranial aneurysm. *Stroke* in press

Mineharu Y, Inoue K, Inoue S, Yamada S, Takenaka K, Nozaki K, Hashimoto N, Koizumi A. Association Analysis of Common Variants of *ELN*, *NOS2A*, *APOE*, and *ACE2* to Intracranial Aneurysm. *Stroke* in press

Mineharu Y, Takenaka K, Yamakawa H, Inoue K, Ikeda H, Kikuta KI, Takagi Y, Nozaki K, Hashimoto N, Koizumi A. Inheritance pattern of familial moyamoya disease: autosomal dominant mode and genomic imprinting. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 77:1025-9, 2006

Mineharu Y, Inoue K, Yamada S, Nozaki K, Takenaka K, Hashimoto N, Koizumi A. Association analysis of common variants of *ELN*, *NOS2A*, *APOE* and *ACE2* to intracranial aneurysm. *Stroke* 37:1189-94, 2006

Inoue K, Mineharu Y, Inoue S, Yamada S, Matsuda F, Nozaki K, Takenaka K, Hashimoto N, Koizumi A. Search on chromosome 17 centromere reveals *TNFRSF13B* as a susceptibility gene for intracranial aneurysm: a preliminary study. *Circulation* 113:2002-10, 2006

峰晴陽平、小泉昭夫. 脳神経外科領域疾患の遺伝子解析. 脳神経外科速報 16:416-425, 2006

Aoki N, Sakai M, Nakayama T, Fukuhara S, Ohta S, Kikuchi N, Mariko Oishi, Kiuchi T, Nozaki K, Hashimoto N. Web-based Decision Support Tool for Healthcare Consumers Unruptured Intracranial Aneurysms. *MedInfo (submitted)*

Sakai M, Fukuhara S, Nakayama T, Aoki N, Nozaki K, Hashimoto N. Unmet Information needs of Patients with unruptured intracranial aneurysms. *Stroke (submitted)*

酒井未知、福原俊一、中山健夫、青木則明、野崎和彦、橋本信夫 未破裂脳動脈瘤患者の意思決定支援に関する研究. 第31回日本脳卒中学会総会（横浜2006.6）

酒井未知、野崎和彦、中山健夫、青木則明、福原俊一、橋本信夫. 未破裂脳動脈瘤患者の意思決定支援ツール・試作版の評価. 第15回日本脳ドック学会総会（東京2006.6）

酒井未知、福原俊一、中山健夫、青木則明、野崎和彦、橋本信夫. 未破裂脳動脈瘤患者の意思決定支援に関する研究. 第31回日本脳卒中学会総会（横浜, 2006.3）

森田明夫: 日本未破裂脳動脈瘤悉皆調査 UCAS Japan の研究手法と意義: 未破裂脳動脈瘤診療のためのエビデンスを生み出すために 医学の歩み 別冊「臨床研究の新しい潮流」 in Press

UCAS Japan 事務局: 日本未破裂脳動脈瘤悉皆調査(UCAS Japan):方法と登録状況 日本臨床 64: 537-541, 2006

Moriwaki T, Takagi Y, Sadamasa N, Aoki T, Nozaki K, Hashimoto N.

Impaired progression of cerebral aneurysms in interleukin-1b-deficient mice. Stroke 37: 900-905, 2006

Hashimoto K, Nozaki K, Hashimoto N. Optic strut as a radiographic landmark in evaluating neck location of a paraclinoid aneurysm. Neurosurgery 59:880-887, 2006

野崎和彦. 未破裂脳動脈瘤 Common Disease インストラクションマニュアル—患者に何をどう説明するか 医学書院 medicina 2006 増刊号 内科臨床誌メデイチーナ Vol. 43, No. 12 pp. 239-241

山田茂樹、野崎和彦、井上佳代子、小泉昭夫、橋本信夫. 家族性脳動脈瘤 インターベンション時代の脳卒中 日本臨床社、増刊号、2006

野崎和彦. 左椎骨動脈巨大動脈瘤の治療 Big debate, Editor's comment 脳神経外科速報 16 : 323-328, 2006

Nozaki K. Surgical strategies for paraclinoid aneurysms based on 3D-CTA. The 8th International Conference on Cerebrovascular Surgery. Taipei, Taiwan. Nov 30-Dec 3, 2006

Nozaki K. Surgical strategies for paraclinoid aneurysms based on 3D-CTA and MRI. Annual Ascientific Meeting of Indonesian Society of Neurological Surgeons in Conjunction with the World Federation of Neurosurgical Societies. Bali, Indonesia Nov 21-23, 2006

野崎和彦. 脳動脈瘤 —基礎研究と外科手術— 第10回京浜脳神経外科懇話会(川崎 2006. 10. 6)

野崎和彦. 傍鞍部脳動脈瘤の治療適応における 3DCTA の有用性 第18回日本頭蓋底外科学会(名古屋 2006. 7. 27)

野崎和彦. 未破裂脳動脈瘤の治療方針決定支援ツールの作成 第31回日本脳卒中学会(横浜 2006)

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
橋本信夫	総括	京都大学医学部、昭和48年卒、医学博士、脳神経外科学	京都大学医学研究科・脳病態生理学、脳神経外科	教授
小泉昭夫	疫学的手法による発生源の解明とリスク情報伝達法の検討	東北大学医学部、昭和53年卒、医学博士、環境衛生学	京都大学医学研究科・産業衛生学、遺伝疫学	教授
白川太郎	診断を受けた患者の心理的負担と効果的カウンセリングの提供	京都大学医学部、昭和58年卒、医学博士、健康科学	京都大学医学研究科・健康増進・行動学	教授
福原俊一	予防的介入の方法によるQOL評価、効用分析	ハーバード大学公衆衛生大学院、平成3年卒、医学博士、内科学、臨床疫学	京都大学医学研究科・医療疫学	教授
宝金清博	未破裂動脈瘤の予防的介入手技の有効性と合併症のリスク情報の整備	北海道大学医学部、昭和54年卒、医学博士、脳神経外科学、脳卒中の外科治療	札幌医科大学・脳神経外科	教授

森田明夫	未破裂動脈瘤の予防的介入手技の有効性と合併症のリスク情報の整備	東京大学医学部、昭和57年卒、医学博士、脳神経外科 脳血管障害・脳腫瘍・疫学・医工学研究	東京大学医学系研究科臨床神経精神医学、脳神経外科学	助教授
池田俊也	予防的介入の医療経済的分析	慶應義塾大学大学院医学研究科、平成5年卒、医学博士、臨床疫学	慶應義塾大学医学部医療政策管理学教室	専任講師
中山健夫	脳動脈瘤に関するマスメディア情報分析とパブリック・コミュニケーションの検討	東医歯大医学部医昭和62年卒、医学博士、疫学	京都大学医学研究科健康情報学、健康情報学	助教授
野崎和彦	未破裂動脈瘤の予防的介入手技の有効性と合併症のリスク情報の整備	京都大学医学部、昭和58年卒、医学博士、脳神経外科、脳血管障害の基礎と臨床	京都大学医学研究科・脳病態生理学、脳神経外科	助教授

MEMO

A series of horizontal dotted lines for writing.

研究課題： 超急性期脳梗塞治療法の確立に関する多施設共同ランダム化比較試験

課題番号： H16-心筋-04

主任研究者： (所属施設・職名) 岩手医科大学脳神経外科 教授
(氏名) 小川 彰

1. 本年度の研究成果

昨年 10 月に新規登録を終了し、今年度は経過観察した症例の集計および最終解析を行った。最終的に 114 例が登録され最終解析を行った。その結果、局所線溶療法を行った群では、保存的加療群に比べ統計学的有意に社会復帰率が高かった。安全性に関しては、脳内出血例が線溶療法群に多い傾向は見られるものの、統計学的に有意ではなかった。死亡に関しても両群に差は見られなかった。

また、CT による初期虚血変化読影訓練プログラムを改訂しウェブページへの掲載を行った。本研究を通じて登録された症例の中から 20 症例を抽出し、初期虚血変化の有無・範囲・線溶療法適応を研究者が簡便に訓練できるシステムとした。

2. 前年度までの研究成果

前年度までに、検査法の標準化を行い、これに則った症例登録を推進した。初期虚血性変化を客観的に評価するために、CT を使用することをまず決定した。次に、CT 撮像条件の標準化を行い、さらに読影訓練システムを構築した。本研究に参加する研究者はウェブページ上で本読影訓練システムを用いて、初期虚血性変化を見逃すことがないように、事前に訓練を行った。本訓練を行う群と行わない群に分けて読影実験を施行した。その結果、本読影訓練システムの有効性が ROC 解析にて証明された。

3. 研究成果の意義及び今後の発展

t-PA の経静脈的投与が保険診療として認可されたため、本研究における対照群を設定することができなくなった。それをふまえ、安全監視委員会から登録中止の勧告を受け、昨年 10 月に登録を終了した。しかし、本研究成果の一つである初期虚血変化を鋭敏に同定する手法は、現在 t-PA の臨床使用において標準的に用いられるようになっている。また、脳梗塞超急性期に診断・治療を行わなくてはならないため、臨床医は常にその能力を一定に保つ必要がある。その手段として本研究成果である Web 読影訓練システムがすでに広く応用されている。今後はさらにシステムを拡充し、多くの脳卒中臨床医の能力向上に寄与する予定である。

脳卒中の入院受療率は癌の 1.5 倍、心疾患の 3 倍を数え、高齢社会を

迎えた現在、介護負担をもたらす最大の原因として、社会問題となっている。脳梗塞、脳出血、くも膜下出血の3大脳卒中のうち脳梗塞の発症は最も多く、脳卒中の2/3を占めている。一度脳血管閉塞が起こり、脳梗塞が完成した後には有効な治療はなく、局所線溶療法は現在最も可能性がある急性期治療として期待されている。一方、急性期局所線溶療法は最近の脳梗塞急性期治療の実態調査で、すでに多くの施設で様々な形で行われていることが明らかにされたが、臨床試験と実地臨床の区別もなされていないまま、少数例の経験に基づき個々の施設の独善的プロトコールに拠って行われているのが現状であった。本研究により、本治療の効果を最大に引き出し、危険性を最小に抑え、急性期治療として標準化することが可能となった。本研究の結果、診断基準を遵守すれば、本治療法により社会復帰率を有意に改善することを証明した。ランダム化比較試験を組織する過程で必須な治療の標準化は、急性期局所線溶療法の全日本標準化プロトコールの基礎となり、局所線溶療法に関する妥当な治療指針が確立されつつある。また脳梗塞超急性期の治療法の確立は社会問題化している脳卒中によるQOL低下を軽減し、国民福祉に大きく寄与するものである。

経静脈的投与方法による線溶療法の適応は発症3時間以内の症例に限られており、全脳梗塞症例のわずか数%にすぎないといわれている。本研究ではより多くの症例を治療対象とできる可能性が示唆された。

4. 倫理面への配慮

(1) 参加施設認定：過去の実績、成績を調査し、一定水準に達している施設のみを参加施設として認定した。

(2) インフォームドコンセント：全例書面によるインフォームドコンセントを得ている。

(3) プライバシー：イニシャルと生年月日のみの個人情報登録に使用され、個人の同定は不可能である。又、登録に際して128ビットの暗号通信システムを用い、外部からのアクセスが出来ないセキュリティー体制が確立されている。

(4) 治療：本邦で承認を受けている標準的治療法はいずれの治療群でも全く制限されない。

(5) 安全性監視：試験はヘルシンキ宣言に基づき、Good Clinical Practice (GCP) に準拠して実施している。試験の安全性は試験参加者とは別の安全監視委員会が監視している。また試験の進行状況は種々の通信手段でモニターし、また班会議などを通じてフィードバックしている。

5. 発表論文

井上敬、小川彰：急性期脳虚血の病態。脳神経外科学大系 9 閉塞性脳血管障害：148-156, 2004

小川彰：現在わが国で進行中の脳卒中の外科に関する臨床研究。脳神経外科学 10: 766-774, 2004

Hassan, T., A. Takahashi, et al., *A proposed parent vessel geometry-based categorization of saccular intracranial aneurysms: computational flow dynamics analysis of the risk factors for lesion rupture.* J Neurosurg, 2005. 103(4): p. 662-80.

Hassan, T., M. Ezura, A. Takahashi, *Treatment of giant fusiform aneurysms of the basilar trunk with intra-aneurysmal and basilar artery coil embolization.* Surg Neurol, 2004. 62(5): p. 455-62; discussion 462.

江面正幸、松本康史、高橋 明, 急性期局所線溶療法, 脳卒中, 2005: 26 (4): p 599-602,

Ohyama T, Noshida T, Iwata H, Sato H, Taki W, et al., Immobilization of basic fibroblast growth factor on a platinum microcoil to enhance tissue organization in intracranial aneurysms. J Neurosurg 102:109-115, 2005

Tanemura H, Hatazaki S, Asakura F, Kawaguchi K, Toma N, Sakaida H, Maeda M, Taki W, Angioscopic Observation During Carotid Angioplasty with Stent Placement. Am J Neuroradiology 26:1943-1948, September 2005

Toma N, Imanaka K, Yoshida, Taki W, et al., Tenascin-C-coated platinum coils for acceleration of organization of cavities and reduction of lumen size in a rat aneurysm model. J Neurosurgery 103:681-686, October 2005

高田達郎、永野恵子、成富博章、峰松一夫：中大脳動脈塞栓症に対する局所線溶解療法における経時的NIHSSおよびJSS評価の意義。脳卒中, 28: 367-372, 2006

中島隆宏、豊田一則、高田達郎、河野浩之、佐藤祥一郎、吉村壮平、李 眞英、山田直明、成富博章、峰松一夫：発症3時間以内の来院患者への救急対応の現状：脳梗塞アルテプラーゼ静注療法に備えて。脳卒中 (印刷中)

Matsumoto S, Takada T, Kazui S, Arihiro S, Hasegawa Y, Yamaguchi T, Minematsu K: 3D Rotational angiographic demonstration of dissection of the anterior cerebral artery. Cerebrovasc Dis 20: 55-58, 2005

Yakushiji Y, Yasaka M, Takada T, Minematsu K: Serial transoral carotid ultrasonographic findings in extracranial internal carotid artery dissection. J ultrasound Med 24: 877-880, 2005

Abumiya T, Yokota C, Kuge Y, Minematsu K: Aggravation of hemorrhagic transformation by early intraarterial infusion of low-dose vascular

endothelial growth factor after transient focal cerebral ischemia in rats. Brain Res 1049: 95-103, 2005

根本 繁：血栓溶解療法のEBM 第四章急性期脳虚血 pp 157-169 脳神経外科学体系 9 閉塞性脳血管障害 (総編集：山浦 晶 編集：児玉南海雄 河瀬 斌 吉田 純 橋本信夫) 中山書店 2004 6月10日

根本 繁：脳梗塞急性期. 血栓症ナビゲーター (池田康夫監修) pp 236-237 メディカルレビュー社 2006

根本 繁：血管内治療. 脳梗塞急性期血行再建療法の現状. 脳と循環 11(3) : 31-34, 2006

根本 繁：急性期脳梗塞. 血栓症ナビゲーター (メディカルレビュー社) 刊行予定

Uehara T, Tabuchi M, Mori E. Risk factors for occlusive lesions of intracranial arteries in stroke-free Japanese. Eur J Neurol 2005;12:218-222

Iizuka O, Mori E. Trigeminal neuralgia due to pontine infarction. Neurology, in press

Sasaki M, Kudo K: CT perfusion for acute stroke: current concepts on technical aspects and clinical applications. International Congress Series 1290 Stroke and Dementia, Elsevier (in press)

佐々木真理：急性期脳梗塞のCT, MRI：標準化の意義 脳卒中 27 (in press) 佐々木真理、藤原俊朗：頭部領域での拡散強調画像の臨床 日獨医報 50 (4), 2005 (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
小川 彰	多施設共同ランダム化比較試験の組織化・実施の統括、班研究事務局の管理	岩手医科大学医学部・昭和49年卒・医学博士・脳神経外科学	岩手医科大学医学部 脳神経外科学	教授 医学部長
高橋 明	局所線溶療法の手技の標準化、多施設共同試験	東北大学医学部・昭和53年卒・医学博士・脳神経外科学	東北大学大学院医学系研究科神経病態制御学分野 脳神経外科学	教授

滝 和郎	局所線溶療法の前術前検査の標準化、多施設共同試験	京都大学医学部・昭和 49 年卒・医学博士・脳神経外科学	三重大学医学部 脳神経外科学	教授
根本 繁	allocation center、登録事務局の管理、研究に関する広報	東京大学医学部・昭和 53 年卒・医学博士・脳神経外科学	自治医科大学医学部 血管内治療部 脳神経外科学	部長
峰松一夫	多施設共同ランダム化比較試験のデザイン、登録症例データの管理	九州大学医学部・昭和 52 年卒・医学博士・脳血管内科学	国立循環器病センター 内科脳血管部門 脳血管内科学	部長
森 悦朗	多施設共同ランダム化比較試験のデザイン、登録症例データの解析	神戸大学医学部・昭和 52 年卒・医学博士・神経内科学	東北大学大学院医学研究科 高次機能障害学 神経内科学	教授
宮本 享	ランダム化比較試験のバイアスの検証	京都大学医学部・大学院平成 3 年卒・医学博士・脳神経外科学	国立循環器病センター 脳血管外科 脳神経外科学	部長
佐々木真理	画像診断の標準化と画像診断評価	岩手医科大学医学部・昭和 59 年卒・医学博士・放射線診断学	岩手医科大学放射線医学講座 放射線診断学	講師

MEMO

A series of horizontal dotted lines for writing.

研究課題 内頸動脈閉塞症にともなう血行力学的脳梗塞の発症予防に関する研究
課題番号 H18-循環器等(生習)-一般-022
主任研究者 国立循環器病センター 特殊病棟部 部長
宮本 享

1. 本年度の研究成果

循環器病委託研究 13 指-3 (脳主幹動脈閉塞による高次脳機能障害の病態と予防的治療に関する研究) の結果、中等度以上の血行力学的脳虚血に対しては薬物治療単独に比して、それに血行再建術を加えた方が虚血性脳卒中の再発を予防できることが証明された。この結果解析から、薬物治療単独による脳卒中再発率が増加する閾値は、従来予想より軽症にある可能性が示唆された。本研究では薬物治療単独による脳卒中再発率が増加する閾値を解明することを目的として、平成 16 年度から 13 指-3 とほぼ同じ研究参加施設の多施設前方向きコホート登録研究により、薬物治療のみで治療された脳血流量の慢性的軽症低下が脳虚血発作の再発や高次脳機能障害の進行にもたらす影響を検討した。脳血流量低下軽症例を安静時脳血流量と血管反応性から 4 群に細分し、これらを層別解析することにより、脳虚血発作の再発率が増加する閾値を同定し、脳血流量軽度低下例の中でどの群において脳血行再建術による脳血流量の改善が、高次脳機能障害の進行を予防ないし改善し、患者の予後を改善させるかを検討する。これまでに(平成 18 年 12 月 6 日現在)、124 例の登録がされており、内訳は A 群 16 例、B 群 31 例、C 群 25 例、D 群 52 例であった。Primary endpoint に達した例は、A 群 2 例、B 群 2 例、C 群 1 例、D 群 1 例である。Primary endpoint の内容は、高次脳機能低下による STA-MCA bypass 術の施行 1 例、心臓発作による死亡 3 例、敗血症による死亡 1 例、他の血管支配領域の脳梗塞 1 例であった。Secondary endpoint に達した例は、2 例のみである。平成 18 年 6 月に開催した第 5 回班会議において、中間報告を行った。この時点で、JET2 登録症例を各群別に検討した。この中間解析では、B 群において同側脳虚血発作の再発が高い結果(6.4%/人・年)であった。目標症例 200 例に向けて、研究期間終了の平成 19 年 3 月末までさらに新規症例の登録を推進する。

2. 前年度までの研究成果

前年度は、班員による地域講演会を各地域で開催し、本研究の意義を広く啓蒙し、登録症例の増加に努めた。班会議において、登録症例数とその時点における結果を事務局から発表し、登録症例数の増加を推進した。

3. 研究成果の意義および今後の発展

本研究の目的は、脳血流量が軽度に低下した慢性期血行力学的脳虚血において脳梗塞など予後不良に陥る脳血流量の閾値を解明し、脳血行再建術により予後改善を見込める治療適応を明らかにすることにある。的確な適応に基づく脳血行再建術により高次脳機能障害の進行や重症脳梗塞の発症を予防できれば、有効な治療法が存在しない血管性痴呆への治療域を広げ、高齢化社会における Quality of life の改善が見込まれる。このことは重症脳梗塞や痴呆症例に振り向けられている財政的・人的資源を節減し、国民福祉の観点からも大きな利益をもたらすと期待される。13 指-3 において検討の対象となった中等度または重症脳虚血例の数倍は、軽症低下例があると推測され、本研究を通して、さらに血行再建術により利益を享受する対象が拡大する可能性があるため、意義深いと思われる。

4. 倫理面への配慮

本研究にあたっては各施設の倫理委員会の承諾を受け、施設内基準に準じた書面によるインフォームド・コンセントを必要とする。対象者に対しては、軽度脳血流低下例に対してはこれまで原則として薬物治療の適応とされており、本研究においても薬物治療を行うこと、本研究の必要性と予想される危険性を説明し、本研究についての理解を得る。その上で、本研究に協力するかどうかは自由であり、参加しなくてもよいこと、一旦同意してもその同意は撤回できることに関し理解を得た上で、研究参加の同意を得る。

5. 発表論文集

中川原譲二: 虚血性ペナンプラとは. *medicina* 43:199-201, 2006

中川原譲二: 脳梗塞に対する t-PA 静注法と局所動注法. *成人病と生活習慣病* 36:557-562, 2006

中川原譲二: 脳卒中の診断に必要な画像診断 (脳、血管). *よくわかる脳卒中のすべて* 永井書店 2006:pp53-66

中川原譲二: SPECT・PET. *脳卒中急性期治療とリハビリテーション* 南江堂 2006:pp81-84

中川原譲二: 慢性期血行再建. *脳血行再建の理論と実際* 中外医学社 2006:pp136-152

Kikuta KI, Takagi Y, Fushimi Y, Ishizu K, Okada T, Hanakawa T, Miki Y,

Fukuyama H, Nozaki K, Hashimoto N.

"Target Bypass": A Method for Preoperative Targeting of a Recipient Artery in Superficial Temporal Artery-to-Middle Cerebral Artery Anastomoses.

Neurosurgery. 2006 Oct;59(4 Suppl 2):ONS320-ONS327.

PMID: 17041500 [PubMed - as supplied by publisher]

Ohta T, Kikuta K, Imamura H, Takagi Y, Nishimura M, Arakawa Y, Hashimoto N, Nozaki K.

Administration of ex vivo-expanded bone marrow-derived endothelial progenitor cells attenuates focal cerebral ischemia-reperfusion injury in rats. *Neurosurgery*. 2006 Sep;59(3):679-86; discussion 679-86.

PMID: 16955050 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Morizane A, Takahashi J, Shinoyama M, Ideguchi M, Takagi Y, Fukuda H, Koyanagi M, Sasai Y, Hashimoto N.

Generation of graftable dopaminergic neuron progenitors from mouse ES cells by a combination of coculture and neurosphere methods.

J Neurosci Res. 2006 May 1;83(6):1015-27.

PMID: 16493682 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Hayashi J, Takagi Y, Fukuda H, Imazato T, Nishimura M, Fujimoto M, Takahashi J, Hashimoto N, Nozaki K.

Primate embryonic stem cell-derived neuronal progenitors transplanted into ischemic brain.

J Cereb Blood Flow Metab. 2006 Jul;26(7):906-14. Epub 2006 Jan 4.

PMID: 16395293 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Ken-ichiro KIKUTA, M.D., Ph.D.

井上敬、小笠原邦昭、小川 彰：STA-MCA 吻合術，STA-SCA 吻合術の手術適応はどのようにして決定するのか？緊急に手術を行うことはあるのか？手術成績の評価はどのようにして行われているのか？。脳神経外科 専門医にきく最新の臨床（編集：片山容一、川又達朗） 中外医学社 pp115-117 2006

小笠原邦昭、小川 彰：JET study (Japanese EC-IC Bypass Trial). 日本臨床インターベンション時代の脳卒中 (改訂第2版) 64(増刊号7) pp524-527 2006

Kuroda S, Shiga T, Houkin K, Ishikawa T, Katoh C, Tamaki N, Iwasaki Y: Cerebral oxygen metabolism and neuronal integrity in patients with impaired vasoreactivity due to occlusive carotid artery disease. *Stroke* 37:393-398, 2006

Shichinohe H, Kuroda S, Yano S, Ohnishi T, Tamagami H, Hida K, Iwasaki Y: Improved expression of gamma-aminobutyric acid receptor in mice with cerebral infarct and transplanted bone marrow stromal cells: An autoradiographic and histologic analysis. *J Nucl Med* 47:486-491, 2006

Yamaguchi S, Kuroda S, Kobayashi H, Shichinohe H, Yano S, Hida K, Shinpo K, Kikuchi S, Iwasaki Y: The effects of neuronal induction on gene expression profile in bone marrow stromal cells (BMSC) – a preliminary study using microarray analysis. *Brain Res* 1087:15-27, 2006

Niiya Y, Abumiya T, Shichinohe H, Kuroda S, Kikuchi S, Ieko M, Yamagishi S, Takeuchi M, Sato T, Iwasaki Y: Susceptibility of brain microvascular endothelial cells to advanced glycation end products-induced tissue factor upregulation is associated with intracellular reactive oxygen species. Brain Res 1108:179-187, 2006

黒田 敏：脳血行再建術と脳循環・代謝。寶金清博（編）脳血行再建術の理論と実際。中外医学社、pp36-82, 2006

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
宮本 享	血行力学的脳虚血に対する脳血行再建術の効果に関する研究	京都大学大学院医学研究科・平成3年修了・医学博士・脳神経外科	国立循環器病センター脳血管外科	部長
小川 彰	血行力学的脳虚血に対する脳血行再建術の効果に関する研究	岩手医科大学医学部・昭和49年卒業・医学博士・脳神経外科	岩手医科大学脳神経外科	医学部長（教授）
森 悦朗	慢性脳虚血による高次脳機能障害の評価	神戸大学大学院医学研究科・昭和57年修了・医学博士・神経内科学、高次機能障害学	東北大学大学院医学研究科内部・高次機能障害学講座（高次機能障害学分野）	教授
中川原 謙二	血行力学的脳虚血に対する脳血行再建術の効果に関する研究	札幌医科大学・昭和53年卒業・脳神経外科	医療法人医仁会中村記念病院脳神経外科	部長
橋本 信夫	血行力学的脳虚血に対する脳血行再建術の効果に関する研究	京都大学大学院医学研究科・昭和55年修了・医学博士・脳血管障害の外科、脳下垂体の外科治	京都大学大学院医学研究科脳病態生理学講座脳神経外科	教授

神 寿右	血行力学的脳虚血に対する脳血行再建術の効果に関する研究	療、脳腫瘍の外科、 脳動脈瘤の実験的 研究 奈良県立医科大学 学・昭和44年卒業・ 医学博士・脳神経外 科	奈良県立医科大学 脳神経外科	教授
井上 亨	血行力学的脳虚血に対する脳血行再建術の効果に関する研究	宮崎医科大学・昭和 56年卒業・医学博 士・脳神経外科	独立行政法人国立 病院機構九州医療 センター脳神経外 科	医長
林田孝平	機能画像による血行 力学的脳虚血の評価	大阪大学・昭和63年 卒業・医学博士・放 射線診断、核医学診 断	武田病院画像診断 センター	センター長
永廣信治	血行力学的脳虚血に対する脳血行再建術の効果に関する研究	熊本大学医学部・昭 和51年卒業・医学博 士・脳神経外科	徳島大学医学部情 報統合医学講座脳 神経外科	教授
永田 泉	血行力学的脳虚血に対する脳血行再建術の効果に関する研究	京都大学大学院医 学研究科・昭和57年 修了・医学博士・脳 神経外科	長崎大学大学院医 歯薬学総合研究科 神経病態制御学 (脳神経外科)	教授
富永悌二	血行力学的脳虚血に対する脳血行再建術の効果に関する研究	東北大学・昭和57年 卒業・医学博士・脳 神経外科	東北大学大学院医 学系研究科神経科 学講座神経外科学 分野	教授
岡田芳和	血行力学的脳虚血に対する脳血行再建術の効果に関する研究	広島大学・昭和49年 卒業・学位・脳神経 外科	東京女子医科大学 脳神経外科	教授
黒田 敏	血行力学的脳虚血に対する脳血行再建術の効果に関する研究	北海道大学・昭和61 年卒業・学位・脳神 経外科	北海道大学医学 部・歯学部附属病院 脳神経外科	助手

山田和雄	血行力学的脳虚血に 対する脳血行再建術 の効果に関する研究	大阪大学・昭和49年 卒業・医学博士・脳 神経外科	名古屋市立大学大 学院医学研究科神 経機能回復学分野	教授
------	-------------------------------------	---------------------------------	----------------------------------	----

Vertical line on the left side of the page.

平成19年2月8日(木)

(17:06~17:45)

座長
山田 明 / 杏林大学医学部 教授

研究課題 小児期メタボリック症候群の概念・病態・診断基準の確立及び効果的介入に関するコホート研究
 課題番号 H17-循環器(生習)-004
 主任研究者 浜松医科大学医学部 教授
 大関 武彦

1. 本年度の研究成果

平成18年度には小児期メタボリックシンドロームの診断基準の最終案の策定を行った。これは昨年度に本研究事業にて提示された暫定案を各施設で検証し一部に追加・修正したものである。これにより来年度の効果的な介入とより詳細な病態の解明が可能になると考えられる。診断基準の最終案を検討するにあたり、腹囲や内臓脂肪の評価、生化学や血圧データ、血管病変の診断などについての研究について成果がえられた。本研究については社会的にも多くの要請があり適切な理解が得られるよう、関連する支援活動を行った。

(1) 小児期メタボリックシンドローム診断基準案の策定

昨年の研究事業で提示された小児期メタボリックシンドロームの診断基準案を各コホートで検証し、修正・追加項目の有無などを確認し最終案を策定した。

内臓脂肪の指標となる腹囲は本診断基準の基本的項目である。腹囲については世界的にも小児の基準値はほとんどなく、内臓脂肪の年齢的変動や腹囲との相関についての検討についての報告は未だない。本年の研究事業では標準体重者のCTスキャンデータに基づき年齢別の腹囲の変動を検討した。この結果、昨年までの肥満小児についての検討と同様に、腹囲80cmは適切な基準であることが確認された。しかしながら少数であるが年少児においては、この基準では見落としが生ずる危険性が明らかとなった。したがって男女ともに中学生80cm、小学生75cmがメタボリックシンドロームの基準として設定されるべきである。

メタボリックシンドロームの意義としては予防の視点が重要で、予備群の評価も必要である。このための指標として腹囲/身長が有効であると考えられ、これが0.5以上であるときに注意を喚起することが可能で、メタボリックシンドロームへの対策として重要である。

中性脂肪、HDL-コレステロールの基準は暫定案で提示された多数例の検診に基づく数値(120mg/dlおよび40mg/dl)が適切と考えられた。血圧は正常高値以上の上昇を、空腹時血糖は米国糖尿病学会の基準を暫定案の提示を検証し、この値が適切であることが明らかとなった。現在における診断基準の最終案は以下の通りである。

(1) 腹囲		80 cm 以上 (中学生)
		75 cm 以上 (小学生)
(2) 血清脂質		
	中性脂肪	120 mg/dl 以上
	(かつ/または)	
	HDL コレステロール	40 mg/dl 未満
(3) 血圧		
	収縮期血圧	125 mmHg 以上
	(かつ/または)	
	拡張期血圧	70 mmHg 以上
(4) 空腹時血糖		100 mg/dl 以上

(1) があり、(2)～(4)のうち2項目を有する場合に、メタボリックシンドロームと診断する。腹囲/身長が0.5以上である場合には、予備群として注意をする。

(2) 血管病変の評価と対応

IMTとStiffness β により小児期の血管病変の評価を継続した。血管腔の内径などの変化は認められなかった。しかしながら肥満、腹囲の増加に伴って血管の弾性が変化することが確認された。したがって小児期においては血管弾性についての検討をより進める必要が考えられた。この方策の一つとしてFMD(flow-mediated dilation)を小児期にどのように適用するかについて、

計測方法の標準化が必要でありこれに関する検討が開始された。

(3) 社会的な公表と支援活動

診断基準に基づく本格的な介入は来年度の課題であるが、本年度から準備がなされている。メタボリックシンドロームは成人のみならず、次世代を担うべき小児についての関心も非常に高まっている。医療関係者の他にも多方面から小児のメタボリックシンドロームについての問い合わせや研究経過についての情報の公開が求められ、今後の活動へつながることが期待される。

平成18年度で各方面からの依頼を受けて行った講演は主任研究者のみで31件で、うち20件は学会活動以外の社会的な活動である。新聞、雑誌およびTVにおいても多方面において本研究事業についての記事が多く記載された。

(4) その他

病因・病態については診断基準の確定により、より詳細に可能となると期待される。特に胎生期のエピジェネティックな要因についての検索、乳幼児期の重要性が示唆される結果が得られ、来年度の研究事業の重要な課題の一つとなる。

2. 前年度までの研究成果

(1) 小児期メタボリックシンドロームの診断基準の暫定案の提示

小児におけるメタボリックシンドロームの診断基準について、その暫定案を提示した。腹部肥満の評価のための腹囲は男児82.3cm、女児で81.9cmが代謝異常症を指標とした時に、最も妥当な基準と考えられた。したがって80cmを腹囲の基準案として検証を行うこととした。

各研究者により全国の1-2ヶ所のコホートにおいて小児期のメタボリックシンドロームに関連した腹囲、脂質、糖代謝についての血液検査、血圧の測定による基礎データを集積した。

(2) 小児期の血管病変の評価

血管の状態を肥満/非肥満小児の間で検討するとIMTでは有意差はなかったが、St βについては有意差を認め、すでに小児期においても肥満が血管の弾性に影響を与えていた。

(3) 小児肥満の出生前因子(遺伝的素因、胎内環境)

肥満の小児100名について遺伝子多型について検討された。胎児期の低栄養、ストレス、糖代謝異常などが胎盤機能の変動などを介し胎児発育に影響を与え(低出生体重、高出生体重)、出生後に肥満やメタボリックシンドロームを発症する機序も重要と考えられた。

3. 研究成果の意義及び今後の発展

本年度の研究により小児期メタボリックシンドローム診断基準の暫定案を策定した。これをもとにコホート研究のデータを解析し、エビデンスベースに診断基準の最終案を来年度の研究として完成することが予定される。小児のメタボリックシンドロームの明確な診断基準はこれまで設定されておらず、各コホートにおける介入における有効性が期待できる。病因・病態の解明には遺伝子解析、胎内環境の関与、小児期における血管病変の評価などの研究が進行中であり、より詳細な知見が得られると考えられる。

4. 倫理面への配慮

本研究への参加はすべて文書によるインフォームドコンセントによりなされている。遺伝子解析については施設の倫理委員会の承認によりなされている。

5. 発表論文集

- 1) Sakakura Y, Nakagawa Y, Ohzeki T: Differential effect of DHEA on mitogen-induced proliferation of T and B lymphocytes. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 99(2-3):115-20, 2006
- 2) Iijima S, Ohzeki T, Sugimura S, Kanayama N: Congenital chloride diarrhea in pregnancy: A case report. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2006 Sept [Epub]
- 3) Ohzeki T, Okada T, Hara M, Sugihara S, Yoshinaga M, Asayama K, Ayusawa M, Inoue H, Uchiyama M, Echigo S, Nagashima M, Arisaka O, Tamai H, Hanaki K, Murata M, Nakagawa Y, Nakanishi T, Fujisawa Y: Criteria for metabolic syndrome in Japanese children and adolescents and its application to obese subjects. *Obesity Review* 7 (suppl 2): 193, 2006

- 4) Nakagawa Y, Li RS, Fujisawa Y, Sai S, Nakanishi T, Natsume H, Liu YJ, Chapman KE, Seckl J, Ohzeki T: Growth hormone attenuates peripheral glucocorticoid activity by inhibiting 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 promoter activity I HepG2 cells. *Horm Res* 65(5):146, 2006
- 5) Ohzeki T: Criteria for the metabolic syndrome in Japanese children (in preparation)
- 6) Okada T, Miyashita M, Kuromori Y, Iwata F, Harada K, Hattori H: Platelet-activating factor acetylhydrolase concentration in children with abdominal obesity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 26: e40-1., 2006
- 7) Okada T, N F Sato, Y Kuromori, M Miyashita, F Iwata, M Hara, K Harada, H Hattori. Thre-encoding Allele Homozygosity at Codon 54 of FABP 2 gene may be associated with impaired delta 6 desaturase activity and reduced plasma arachidonic acid in Obese Children. *J Atheroscler Thromb* 2006 13(4): 192-196.
- 8) Kuromori Y, T Okada, M Miyashita, and Kensuke Harada. Determination of lipid composition of plasma lipoproteins in children with a rapid agarose gel electrophoresis method. *J Atheroscler Thromb* 2006 13(5): 227-230.
- 9) Noto N, Okada T, Yoshino Y, Harada K: B-flow sonographic demonstration for assessing carotid atherosclerosis in young patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Clin Ultrasound*. 34:43-9, 2006.
- 10) Miyashita M, Okada T, Kuromori Y, Harada K: LDL particle size, fat distribution and insulin resistance in obese children. *Eur J Clin Nutr*. Mar;60(3):416-20, 2006.
- 11) Imai Y, Sunagawa K, Ayusawa M, Miyashita M, Abe O, Suzuki J, Karasawa K, Sumitomo N, Okada T, Mitsumata M, Harada K: A fatal case of ruptured giant coronary artery aneurysm. *Eur J Pediatr*. 165:130-3, 2006.
- 12) Okada T; Sato, N; Kuromori, Y; Miyashita, M; Taniguchi, K; Iwata, F; Hara, M; Ayusawa, M; Harada, K; Saito, E. Characteristics of obese children with low content of arachidonic acid in plasma lipids. *Pediatric Int*. 2007 49(4) (in press).
- 13) Yoshinaga M, Sameshima K, Jougasaki M, Yoshikawa H, Tanaka Y, Hashiguchi J, Tahara H, Ichiki T, Shimizu S, Nakamura K: Emergence of cardiovascular risk factors from mild obesity in Japanese elementary school children. *Diabetes Care* 2006; 29: 408-410.
- 14) Tsuda E, Miyazaki S, Takamuro M, Fuse S, Tsuji Y, Echigo S. Strategy for localized stenosis caused by Kawasaki disease: Midterm results of percutaneous transluminal coronary balloon angioplasty in two infants. *Pediatr Cardiol* 2006; 27:272-275.
- 15) Tsuda E, Hanatani A, Kurosaki K, Echigo S. Two young adults who had acute coronary syndrome after regression of coronary aneurysms caused by Kawasaki disease in infancy. *Pediatr Cardiol* 2006; 27: 372-375.
- 16) Tsuda E, Kawamata K, Neki R, Echigo S, Chiba Y. Nationwide survey of pregnancy and delivery in patients with coronary artery lesions caused by Kawasaki disease in Japan. *Cadiol Young* 2006; 16: 173-178.
- 17) Tateno S, Niwa K, Nakazawa M, Iwamoto M, Yokota M, Nagashima M, Echigo S, Kado H, Shima M, Gatzoulis MA: Risk factors for arrhythmia and late death in patients with right ventricle to pulmonary artery conduit repair-Japanese multicenter study. *International J Cardiol* 106:373-81,2006
- 18) Baba R, Iwao N, Koketsu M, Nagashima M, Inasaka H: Risk of obesity enhanced by poor physical activity in high school students. *Pediatr Int*48(3):268-73, 2006.
- 19) Adachi M, Asakura Y, Matsuo M, Yamamoto T, Hanaki K, Arlt W. POR R457H is a global founder mutation causing Antley-Bixler syndrome with autosomal recessive trait. *Am J Med Genet A*. 2006 Mar 15;140(6):633-5.
- 20) Okanishi T, Saito Y, Miki S, Nagaishi J, Hanaki K, Tomita Y, Fukuda C, Fujii S, Fujiwara K, Kawamoto K, Hata F, Maegaki Y, Ohno K. Lower brainstem dysfunction in an infant with persistent primitive trigeminal artery. *Brain Dev*. 2006 Sep 26; [Epub]
- 21) Kinoshita T, Hanaki K, Nagaishi J, Kawashima Y, Adachi K, Nanba, Kanzaki S. Variation analysis of beta3-adrenergic receptor and melanocortin-4 Receptor genes in childhood obesity. *Pediatr Int* (in press)
- 22) Araki S, Dobashi K, Kubo K, Yamamoto Y, Asayama K, Shirahata A.; N-acetylcysteine attenuates TNF-alpha induced changes in secretion of interleukin-6, plasminogen activator inhibitor -1 and adiponectin from 3T3-L1 adipocytes. *Life Sci*. 79: 2405-2412, 2006
- 23) Araki S, Dobashi K, Kubo K, Asayama K, Shirahata A.; High molecular weight, rather than total, adiponectin levels better reflect metabolic abnormalities associated with childhood obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 (in press)

6. 研究組織

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	脂質代謝障害の解明	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	助教授
吉永 正夫	摂食関連ペプチドの動態、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	九州循環器病センター・小児科	医長
朝山光太郎	アミノ酸代謝の動態	慶應義塾大学医学部、昭和50年・医学博士・小児科学	神奈川県予防医学協会	医師
鮎沢 衛	川崎病既往者における動脈硬化のリスクと生活習慣病	日本大学医学部・昭和59年・医学博士・小児科学	日本大学 医学部 小児科	講師
有阪 治	Adiposity reboundに関する研究	順天堂大学大学院・昭和57年・医学博士・小児科学	獨協医科大学・小児科	教授
井上 文夫	学校・家庭における教育プログラム作成	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
越後 茂之	川崎病既往者における動脈硬化のリスクと生活習慣病	京都大学医学部・昭和48年・小児科	国立循環器病センター・小児科	臨床栄養部長（小児科部長）
内山 聖	血圧基準値の改定	新潟大学医学部・昭和47年・医学博士・小児科	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	腹部内臓肥満との関連解明	千葉大学医学部・昭和55年・医学博士・小児科学	東京女子医科大学附属第二病院・小児科	教授
玉井 浩	脂質代謝障害の解明	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
長嶋 正實	栄養・運動指導プログラムの作成	名古屋大学医学部・昭和42年・医学博士・小児科学	あいち小児保健医療総合センター	センター長
花木 啓一	遺伝学的背景の解明	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
村田 光範	簡便なコンピュータプログラムの作成	千葉大学大学院・昭和40年・医学博士・小児内分泌学、小児保健学、小児栄養学	和洋女子大学大学院 総合生活研究科・臨床栄養学	教授
中川祐一	病態解明および遺伝子解析	浜松医科大学医学部・昭和56年・医学博士・小児科学	浜松医科大学医学部附属病院	講師

研究課題 内臓肥満の要因と動脈硬化促進に関する総合的研究

課題番号 H18-循環器等(生習)一般-045

主任研究者 国立長寿医療センター研究所疫学研究部・部長

下方 浩史

1. 本年度の研究成果

1) 臨床疫学研究

「国立長寿医療センター研究所・老化に関する長期縦断疫学研究(NILS-LSA)」第2次調査に参加した40-82歳の無作為抽出された中高年地域住民2,259名を対象に、内臓肥満の性、年齢別の頻度、内臓脂肪量の関連因子についての横断的検討を行った。

①一般住民における性別・年齢別の内臓肥満の頻度

腹部CTでの内臓脂肪面積が 100cm^2 以上の内臓肥満は男性の39.4%、女性の18.5%にあり、男女とも年齢によって頻度は有意に増加していた($p<0.05$)。

②性別・年齢別にみたメタボリックシンドロームのウエスト基準値妥当性の検討

腹部CTでの内臓脂肪面積 100cm^2 に相当するウエストの大きさは50歳以降の女性では基準値を大きく下回っていた(図)。一方、ウエストが基準値である場合のBMIは男性23.5、女性27.0であり、また男女とも加齢により有意に低下していた。

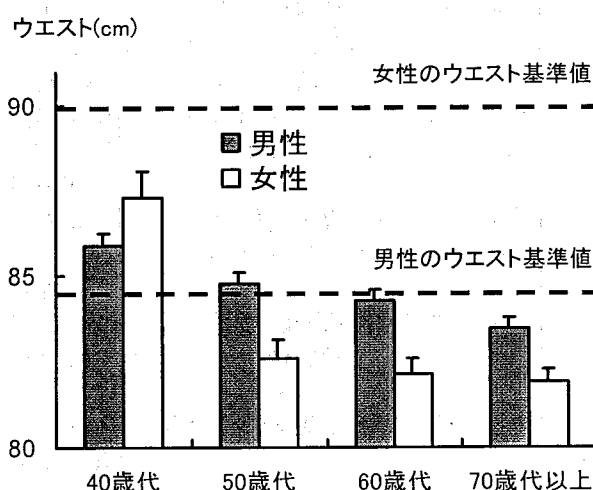


図. 腹部CTでの内臓脂肪面積正常上限 100cm^2 に相当するウエストの大きさ

③一般住民における内臓肥満に関わる要因の抽出

運動、体力、喫煙、飲酒、食事、栄養、基礎代謝と内臓肥満との関連について検討を行った。男性では喫煙で内臓脂肪が増加、また少量飲酒で内臓脂肪が低下していた。また男女ともに内臓脂肪が多いほど体重当たりの安静時代謝量が減っていた。内臓脂肪と食品摂取との関連は男女ともほとんど認められなかった。歩数や運動量が少ないほど男女とも内臓脂肪面積が大きくなっていった。

④内臓肥満感受性遺伝子多型の網羅的検討

素因としての遺伝子多型と腹囲、腹部CTによる内臓脂肪面積を指標とした内臓肥満との関連を検討した。126種の候補遺伝子多型の中で、24種の遺伝子多型が内臓肥満指標と有意な関係を示した。有意だった遺伝子多型および年齢を多重ロジスティック回帰のモデルに入れ、内臓肥満との関連の解析を行った。この結果、8種の遺伝子多型が年齢を調整した多重ロジスティック回帰分析で内臓肥満と有意に関連した(表)。

性別、閉経の有無別のロジスティック解析(年齢調整)

遺伝子多型	SNP genotype	性、閉経の有無	腹部肥満判定法	Odds比	95%CI	p value
ADR	0:SS, 1:SL/LL	女性	腹囲	1.446	1.023 - 2.044	0.037
CYP17	0:TT, 1:TC/CC	女性	腹囲	1.514	1.066 - 2.152	0.021
CYP17	0:TT, 1:TC/CC	閉経女性	腹囲	1.579	1.061 - 2.349	0.024
GNB	0:CC, 1:CT/TT	閉経女性	腹囲	1.550	1.056 - 2.275	0.025
KLOT	0:GG, 1:GA/AA	男性	腹囲	0.755	0.580 - 0.983	0.037
MAOB	0:A, 1:G	男性	CT	0.543	0.301 - 0.980	0.043
MAOB	0:A, 1:G	男性	腹囲	0.774	0.640 - 0.936	0.008
Mt15497	0:G, 1:A	男性	腹囲	2.030	1.025 - 4.023	0.042
Mt15497	0:G, 1:A	女性	腹囲	3.061	1.059 - 8.846	0.039
Mt15497	0:G, 1:A	閉経女性	腹囲	3.973	1.269 - 12.436	0.018
NOS1D	0:II, 1:ID/DD	男性	CT	1.859	1.104 - 3.130	0.020
UCP1	0:AA, 1:AG/GG	男性	腹囲	1.241	1.027 - 1.501	0.026

2) 基礎研究

班員の山下らが見出した、高脂肪食の摂取によりインスリン抵抗性を伴う内臓肥満を発症する褐色脂肪組織熱産生蛋白質 (UCP1) 欠損マウス (UCP1-KO マウス) を用いて、内臓肥満発症と動脈硬化進展のメカニズムを明らかにすることを目的として検討を行った。野生型マウスに比べて、UCP1-KO マウスは加齢とともに脂肪肝や心肥大を伴う、より強度の内臓肥満を発症した。遺伝子発現の解析から脂肪酸代謝に係る遺伝子の有意な変動が認められたが、脂肪組織ではレプチン遺伝子の発現上昇に加えて、筋型脂肪酸結合蛋白質 (FABP3) が異所性に誘導されることが見出された。心臓、骨格筋を含めた解析から、骨格筋 FABP3 mRNA レベルが UCP1-KO マウスの体重増加と強く相関していることが明らかとなった。そこで FABP3 蛋白質レベルの解析を進めた結果、FABP3 は体重に加えて内臓脂肪量の増加とも強く相関していることが判明した。また、in vitro の発現実験において FABP3 は脂肪酸の取込みを促進することを確認した。

2. 前年度までの研究成果

該当なし

3. 研究成果の意義及び今後の発展

臨床疫学研究では、無作為抽出された多数の一般住民を対象に、内臓肥満に関して横断的解析を行い、①内臓肥満の実態の解明 (性別、年代別の分布)。②内臓肥満に関わる年齢、性別、飲酒、喫煙、運動、基礎代謝、栄養等の要因の抽出。③内臓肥満の発症に関わる遺伝子多型を抽出し発症リスクとなる多型の同定することができた。患者やボランティア集団ではなく地域に住む一般住民から内臓肥満に関する実態や要因に関する基礎的データを網羅的に得られたことは、内臓肥満に予防に関しての重要な資料となろう。今後はさらに平成9年度から10年近くにわたって蓄積されている縦断データを用いて内臓肥満の要因をさらに詳細に検討するとともに、新たな虚血性心疾患、脳血管障害の発症頻度を明らか

にし、高血圧や耐糖能異常などの危険因子、遺伝子多型を解明する。

基礎的研究では内臓肥満を発症するマウスでのモデルにおいてレプチン遺伝子の発現上昇に加えて、筋型脂肪酸結合蛋白質(FABP3)が異所性に誘導されることを見出された。内臓肥満の発症において脂質代謝は極めて重要である。摂取された脂質は、脂肪酸として組織で利用され代謝されるが、過剰の遊離脂肪酸はインスリン抵抗性などを惹起することから、速やかに脂肪組織に吸収され、中性脂肪に再合成されて蓄えられる。この過度の中性脂肪の蓄積により内臓肥満が進行する。内臓肥満が進行すると、余剰の遊離脂肪酸をマクロファージが取込み排除することになるが、脂肪酸や酸化 LDL を取込んだマクロファージは泡沫化し、動脈硬化の進展へとつながるとされる。現在までに、このマクロファージや脂肪組織で発現される脂肪酸結合蛋白質(FABP4/aP2)の役割が明らかとなり動脈硬化との関連が報告されているが、FABP3 と肥満や動脈硬化との関連についてはほとんど知られていない。面白いことに、本研究の肥満モデルマウスにおいては、脂肪組織における FABP4 の遺伝子発現よりも、骨格筋における FABP3 の発現の方がより強く肥満の進展と相関していることが示唆された。蛋白質の発現量においても内臓脂肪量の増加と相関して骨格筋の FABP3 レベルが上昇した結果は、内臓脂肪の蓄積を抑制し過剰の脂肪酸を筋肉に送り消費を促進する代償的な反応である可能性を示唆するが、骨格筋におけるエネルギー代謝やインスリン抵抗性との関連について、さらなる検討が必要と考えられる。

4. 倫理面での配慮

本研究は「疫学的手法を用いた研究等に関する倫理指針」および「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守して行う。本研究は国立長寿医療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。調査に参加する際には説明会を開催し、調査の目的や検査内容、個人情報保護などについて半日をかけて十分に説明を行い、調査の対象者全員から遺伝子検査の実施および検体の保存を含むインフォームドコンセントを得ている。また同一の人に繰り返し検査を行っており、その都度インフォームドコンセントにて本人への確認を行っている。分析においては、参加者のデータをすべて集団的に解析し、個々のデータの提示は行わず、個人のプライバシーの保護に努めている。

5. 発表論文集

- 1) 下方浩史、安藤富士子、北村伊都子、甲田道子、大藏倫博：加齢とメタボリックシンドローム—年齢別にみたメタボリックシンドロームのウエスト基準値の妥当性—。日本末病システム学会雑誌（印刷中）。
- 2) 安藤富士子、北村伊都子、甲田道子、大藏倫博、下方浩史：一般地域住民における腹部肥満感受性因子の網羅的検討。日本末病システム学会雑誌（印刷中）。
- 3) Ishida S, Funakoshi A, Miyasaka K, Shimokata H, Ando F, Takiguchi S. Association of SH-2 containing inositol 5'-phosphatase 2 gene polymorphisms and hyperglycemia.

Pancreas 33(1); 63-67, 2006.

- 4) Imai T, Nakamura M, Ando F, Shimokata H: Dietary supplement use by community-living population in Japan: Data from the National Institute for Longevity Sciences Longitudinal Study of Aging (NILS-LSA). J Epidemiol 16(6); 249-260, 2006.
- 5) Kuzuya M, Ando F, Iguchi A, Shimokata H: Preproghrelin Leu72Met variant contributes to overweight in middle-aged men of a Japanese large cohort. Intern J Obes 2006 (in press).
- 6) Kuzuya M, Ando F, Iguchi A, Shimokata H: Age-specific change of prevalence of metabolic syndrome: Longitudinal observation of large Japanese cohort. Atherosclerosis 2006 (in press)
- 7) Wang, Y., Kimura, K., Inokuma, K., Saito, M., Kontani, Y., Kobayashi, Y., Mori, M., and Yamashita, H. (2006) Potential contribution of vasoconstriction to suppression of heat loss and homeothermic regulation in UCP1-deficient mice. Pfluger Arch. Eur. J. Physiol., 452: 363-369.
- 8) Inokuma, K., Okamatsu-Ogura, Y., Omachi, A., Matsushita, Y., Kimura, K., Yamashita, H., Saito, M. (2006) Indispensable role of mitochondrial uncoupling protein 1 (UCP1) for anti-obesity effect of 83-adrenergic stimulation. Am. J. Physiol., 290: E1014-E1021.
- 9) 山下 均: 脂肪組織の代謝-7.ミトコンドリア:UCP1, PGC1 ファミリーなど. In:糖尿病カレントライブラリー 「脂肪細胞と脂肪組織」,文光堂, 東京. 2006, 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	内臓肥満発症の要因に関する研究	名古屋大学大学院医学研究科・昭和 57 年卒・医学博士・内科学	国立長寿医療センター研究所・疫学	疫学研究部長
山下 均	新しい動物モデルを用いての内臓肥満および動脈硬化発症メカニズムの解明	名古屋大学農学部・昭和55年卒・医学博士・医科学	中部大学 生命健康科学部・生命医科学	教授
安藤富士子	一般住民における内臓肥満感受性遺伝子多型の同定および動脈硬化促進に関する研究	名古屋大学大学院医学研究科・平成元年卒・医学博士・内科学	国立長寿医療センター研究所・疫学	長期縦断疫学室長

研究課題 慢性心不全におけるメタボリック症候群の意義に関する研究

課題番号 H18-循環器等(生習)一般-047

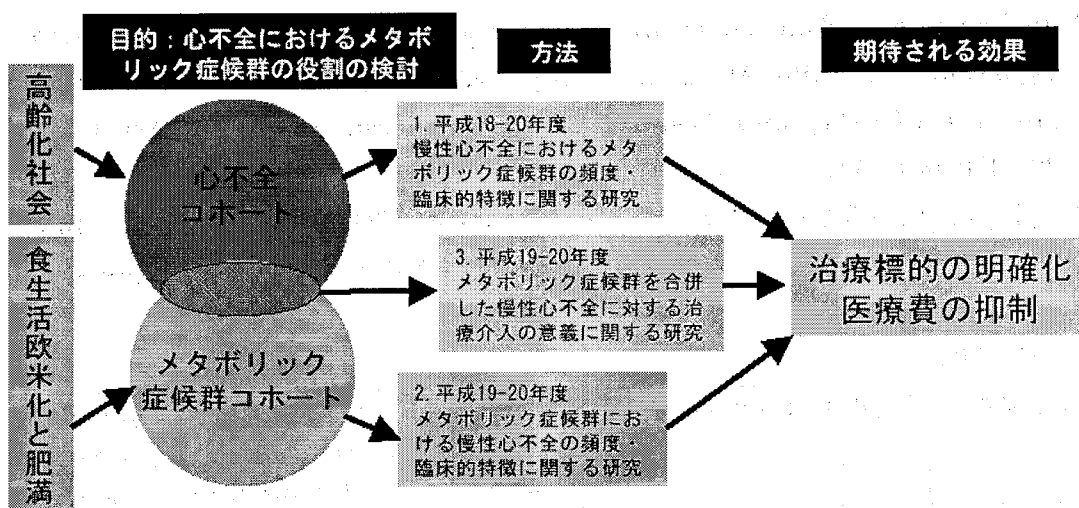
主任研究者 東北大学大学院医学系研究科循環器病態学・教授

下川宏明

1. 本年度の研究成果

メタボリック症候群は、内蔵肥満を基盤とし、軽度の高血圧・高脂血症・糖尿病を合併する病態として心血管病の成因に深く関係した病態である。本研究では、慢性心不全におけるメタボリック症候群の意義を明らかにし、メタボリック症候群の治療が慢性心不全の発症予防や治療標的として有用か否かを全国規模の調査研究を通じて明確にし、日本人の特性に留意した真にエビデンスに基づく予防・治療体系の確立を目指す。

本研究計画は下記のごとく、3研究から成る。



我々は平成18年5月26日に全国6施設の全国研究班を組織して kick-off meeting を東京で開催した。その後、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、東北大学では既に倫理委員会の承認を得て、研究1の登録を開始した。他施設でも倫理委員会申請中もしくは承認直後であり、可及的早期に登録を開始する。平成19年2月10日には第2回目の meeting を東京で開催する予定にしており、研究遂行における問題点などを議論する予定である。平成19年度からは本格的に研究1・2の登録を開始し、また併せて研究3の介入試験も開始する。

2. 前年度までの研究成果

該当なし

3. 研究成果の意義および今後の発展

我が国では、慢性心不全の増悪や難治化などの実態調査が最近始まったばかりであり、メタボリック症候群の意義に関する調査研究は行われていない。さらに欧米でも、慢性心不全におけるメタボリック症候群の役割は未だ明らかにされていない。近年我が国では、食生活の欧米化や運動不足に伴い肥満を合併する割合が増加し、メタボリック症候群の頻度は増加の一途をたどっている。現在、我が国は、未曾有の高齢化社会を迎え、慢性心不全患者が激増しており、このような研究は我が国においてこそ取り組むべき緊急性の高い課題である。

実際の臨床現場では、慢性心不全患者は頻繁に入退院を繰り返しており、それが我が国の医療費の高騰をもたらす一因となっている。この問題は臨床上の問題点のみならず、医療経済の観点からも大きな社会問題である。最近、我が国でもようやく、慢性心不全の効果的治療法や予防法の確立を目的とした大規模な臨床研究が始まろうとしている。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、今後の心不全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。

患者登録データに基づいて、メタボリック症候群が心不全増悪因子であることが示されれば、慢性心不全治療におけるメタボリック症候群の治療の重要性が明らかになる。また、慢性心不全の重症度や予後が、メタボリック症候群の有無で違いがあればその治療目的がより明確になる。本研究により、早期より効果的に慢性心不全を予防することが可能になり、臨床応用できる極めて有用なエビデンスが得られることが期待される。

4. 倫理面への配慮

本研究は「疫学研究に関する倫理指針」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. Asami Y, Kagaya Y, Takeda M, Yamaguchi N, Tada H, Ito K, Ohta J, Shioto T, Shirato K, Minegishi N, Shimokawa H. Important protective role of endogenous erythropoietin system in non-hematopoietic cells against pressure overload-induced left ventricular dysfunction in mice. *Circulation*. (in press)
2. Nakano M, Satoh K, Fukumoto Y, Ito Y, Kagaya Y, Ishii N, Sugamura K, Shimokawa H. Important role of erythropoietin receptor to promote VEGF expression and angiogenesis in peripheral ischemia in mice. *Circ Res*. (in press)
3. Abe K, Tawara S, Oi K, Hizume T, Uwatoku T, Fukumoto Y, Kaibuchi K, Shimokawa H. Long-term inhibition of Rho-kinase ameliorates hypoxia-induced pulmonary hypertension in mice. *J Cardiovasc Pharmacol*. (in press)
4. Jiang BH, Tawara S, Abe K, Takaki A, Fukumoto Y, Shimokawa H. Acute vasodilator effect of fasudil, a Rho-kinase inhibitor, in monocrotaline-induced pulmonary hypertension in rats. *J Cardiovasc Pharmacol*. (in press)
5. Hizume T, Morikawa K, Takaki A, Abe K, Sunagawa K, Amano M, Kaibuchi K, Kubo C, Shimokawa H. Sustained elevation of serum cortisol level causes sensitization of coronary vasoconstricting responses in pigs in vivo: a possible link between stress and coronary vasospasm. *Circ Res*. 2006;99:767-775.
6. Chapados R, Abe K, Ihida-Stansbury K, McKean D, Gates AT, Kern M, Merklinger S, Elliott J, Plant A, Shimokawa H, Jones PL. ROCK controls matrix synthesis in vascular smooth muscle cells: coupling vasoconstriction to vascular remodeling. *Circ Res*. 2006;99:837-844.
7. Satoh K, Kagaya Y, Nakano M, Ito Y, Ohta J, Tada H, Karibe A, Minegishi N, Suzuki N, Yamamoto M, Ono M, Watanabe j, Shirato K, Ishii N, Sugamura K, Shimokawa H. Important role of endogenous erythropoietin system in recruitment of endothelial progenitor cells in hypoxia-induced pulmonary hypertension in mice. *Circulation*. 2006;113:1442-1450.
8. Shimokawa H, Takeshita A. Rho-kinase is an important therapeutic target in cardiovascular medicine. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25:1767-1775. (Review)
9. Shimokawa H, Morikawa K. Hydrogen peroxide is an endothelium-derived hyperpolarizing factor in animals and humans. *J Mol Cell Cardiol*. 2005;39:725-732. (Review)
10. Morishita T, Tsutsui M, Shimokawa H, Sabanai K, Tasaki H, Suda O, Nakata S, Tanimoto A, Wang K-Y, Ueta Y, Sasaguri Y, Nakashima Y, Yanagihara N. Nephrogenic diabetes insipidus in mice lacking all nitric oxide synthase isoforms. *Proc Nat'l Acad Sci USA*. 2005;102:10616-10621.

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	教授
福本義弘	研究の遂行・データの解析	九州大学医学部・平成3年・医学博士・循環器内科学	東北大学大学院 医学系研究科 循環器病態学	助手
筒井裕之	研究の遂行・データの解析	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 医学系研究科 循環器病態学	教授
代田浩之	研究の遂行・データの解析	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	教授
友池仁暢	研究の遂行・データの解析	九州大学医学部・昭和44年・医学博士・循環器内科学	国立循環器病センター	院長
松崎益徳	研究の遂行・データの解析	山口大学医学部・昭和47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	教授
岡松秀一	研究の遂行・データの解析	九州大学医学部・昭和48年・医学博士・循環器内科学	麻生飯塚病院 循環器科	副院長

平成19年2月9日(金)

(9:30~10:48)

座長
杉崎 徹三 / 昭和大学 名誉教授

研究課題 疾病予防サービスの制度に関する研究

課題番号 H18—循環器等(生習)—一般—011

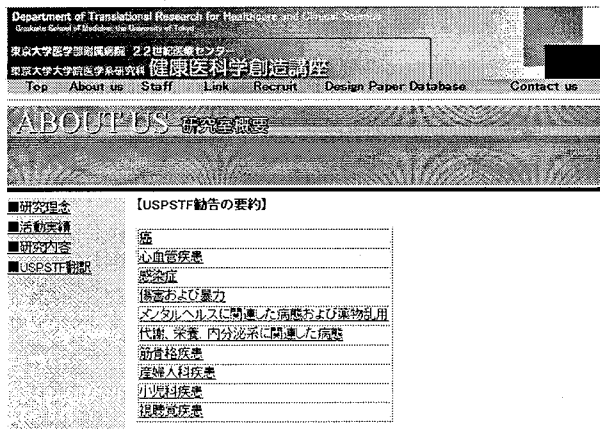
主任研究者 (所属施設・職名) 東京大学医学部附属病院院長・教授
(氏 名) 永井 良三

1. 本年度の研究成果

(1) わが国における健診のあり方

①米国におけるガイドラインの考え方と概要

予防医療では、真のエンドポイントが発生するまでに時間がかかるために、健診などの有用性、有効性の評価は難しいケースが多い。カナダでは、予防医療において1970年代からサービスの有用性や有効性についてできる限り科学的な検証を加えるべきとの考え方のもと、様々な予防サービスについて文献的な精査を加えて評価を行っている。米国でもこうした動きに追随してUSPSTF(U. S. Preventive Service Task Force)が創設され、1989年に報告の第一版が発行され、

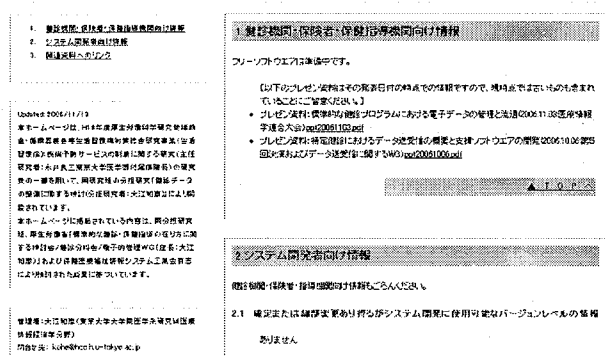


現在、第三版がインターネットで順次公開されつつある。本研究では、USPSTFを統括するAHRQ(Agency for Healthcare Research and Quality)から許可を得て、USPSTFの理念、文献による精査の方法、生活習慣病に関連したいくつかの勧告の要約及びそれらの根拠となる文書の翻訳・整理を行った(<http://healthcare.ebm.ac/aboutus4.html>)。

②わが国における健診データの標準化

本年度の医療制度改正により、2008年度より40歳以上の国民に対する健診の実施が保険者に義務化され、大規模な健診事業が開始される。医療情報の観点からみた特徴としては、健診データの標準的電子的様式での提出が義務化されること、被保険者に対して実施した健診・保健指導

健診データの電子的管理の整備に関するホームページ



データとレセプトデータが突合され、実施状況に関する統計データとして匿名化された電子データにより支払基金、厚生労働省経由で都道府県に電子的に転送されることである。また、標準様式が想定する適用範囲は、健診機関・保健指導機関から保険者、保険者間である。標準様式の導入にあたって必須となる重要な点は、健診機関に固有の不変番号の設定、健診データを

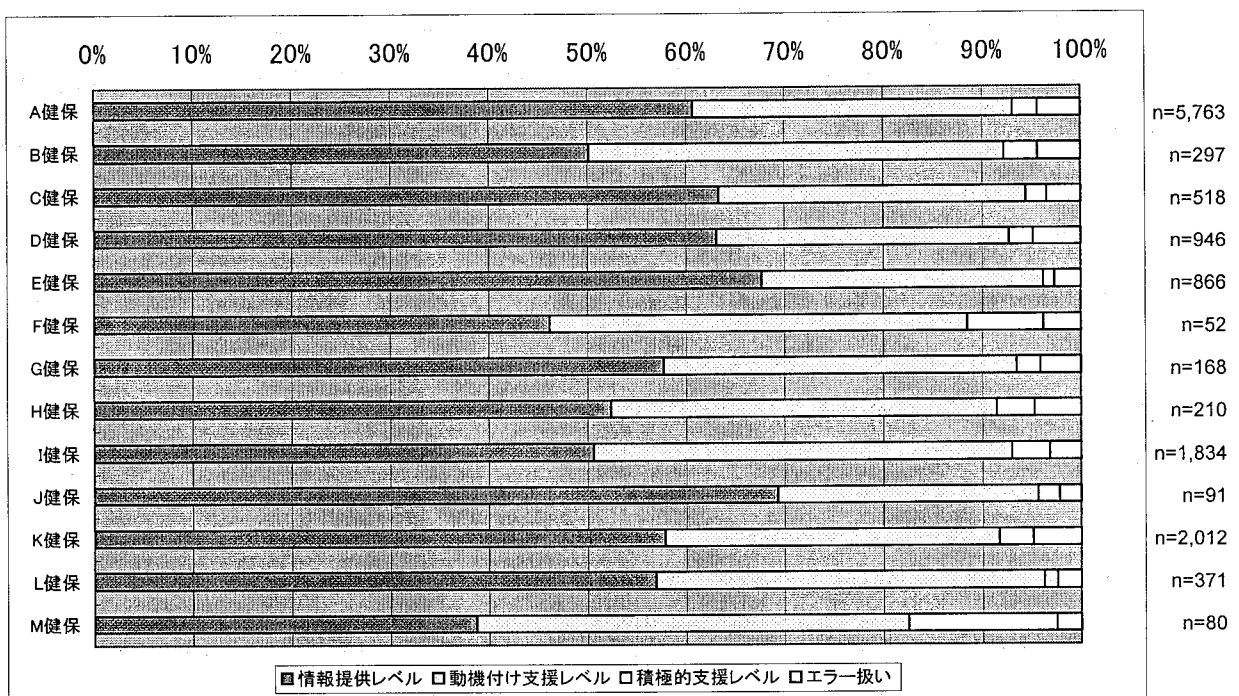
一意に識別できる ID の設定と考えられる。標準様式の候補案として、CSV 形式、専用 XML 形式、HL7 CDA (標準的な XML 形式) が挙げられるが、仕様の安全性、バリデーション可能、信頼性、他の標準との互換性を鑑みて、HL7 CDA Rel2. Level2 準拠の標準データ形式を採用し、健診機関、保険者を支援するフリーソフトウェアを開発中である (<http://tokuteikenshin.jp/>)。

(2) 生活習慣病の予防としての保健指導のあり方

健診・保健指導の実施が保険者に義務化されたことにより、健診データを活用した効果的な保健指導が可能になることが考えられる。本研究では、まず 6 万枚程度のレセプトを用いて、事業所ごとにコストの状況を把握した上で、健診受診の有無や検査値とのクロス分析を被保険者個々に行った結果、生活習慣病とコスト、健康状況との関連が示された。次に、生活習慣病のリスクの高い被保険者 (BMI25 以上など) への保健指導としての介入の有無とリスク数の比較を行った結果、介入群は介入後にリスク数が減少し、3 年目も同様のリスク数であったが、非介入群では経年で増加傾向がみられた。このように、健診データの分析結果に基づき適切な介入 (保健指導) を行うことによる効果と、レセプトデータとの突合による早期の受診勧奨や事業評価の可能性が示された。

(3) 保険者による保健事業のあり方

健診・保健指導の実施に関して、保険者の現在の取り組み状況や問題点を把握し、今後の保健事業の円滑な運用における課題解決に資することを目的に、全国の保険者へアンケート調査を行うこととした。はじめに、大枠の課題を把握する目的で、187 の健保組合にプレアンケート調査を行った。被扶養者の健診受診率を把握していない健保は 8 割を占め、組合員への意識啓発 (受診促進) を含めて大きな課題とされた。健診データに関しては、電子データで管理している健保は、被保険者分は 4 割、被扶養者分は 2 割にすぎなかった。健診・問診データを収集・分析し、今後の保健事業の実施計画を作成したり、保健指導へつなげる取り組みについては 6 割は取り組みの検討も始めていない状況であった (保健指導及び事業評価については、事前ヒアリングでほとんどの健保が検討中との回答であったため、詳細は本アンケート調査での実施とした)。以上の点を踏まえて、現在、本アンケート調査の実施中である。一方、大きな課題として示された被扶養者への意識啓発 (受診促進) については、13 健保組合を対象にモデル事業を実施した。2 万 7 千人の被扶養者へ意識啓発誌及び問診票を送った結果 (インセンティブ制あり)、48% が受診及びデータ収集され、意識啓発効果の可能性が示された。同時に、データの階層化を行ったところ、健保組合により情報提供/動機づけ支援/積極的支援の割合が大きく異なった (次頁図)。現在、階層化結果に基づき、効果的かつ効率的な保健指導へつなげていく方策を検討中である。



2. 前年度までの研究成果

米国における予防医療の実施・評価体制に関する研究を行った。USPSTF は、Evidence-based Practice Center (EPC) の支援を受け、生活習慣病を中心とする各種疾患について、主に外来受診者を対象としたスクリーニング検査の可否や手法に関するガイドラインを作成している。USPSTF の特徴であるシステマティックレビュー及びエビデンスの抽出法などについて整理した。

わが国における健診項目のエビデンスに関する研究では、基本健康診査の検診項目ごとに、研究グループがその対象疾患と推奨レベルの検討を試行した。全体を通じて顕著なのは、検診項目の有効性を直接検討した RCT や観察研究がほとんどないことであった。これは、がん検診でこのような研究が盛んに行われてきたことと大きく異なっている。

健診・問診の結果及びレセプトの活用研究では、生活習慣病の罹患と相関のある項目提示が可能で、被保険者に罹患リスクを表示することにより意識啓発につながる可能性が示された。また、健診・問診データを活用し、8つの生活習慣病に関する医療費の算出を行った。

疾病予防事業のあり方に関する研究では、被扶養者の受診率に関して、調査フィールドとした 97 の健保組合からのアンケート調査より、被扶養者の受診率は 10%未満から 90%以上まで広く分布しているが、20~30%未満が 16 組合と最も多かった。また、ある健保組合の被扶養者に対するアンケート調査では、より多くの方に受診してもらうための方策・要望としては、「健診の実施場所を増やす」が最も多く、「費用をより安くする」、「契約健診機関増」、「健診の日程を増やす」の順であった。また、健診・問診データとレセプトとのクロス分析の結果、高血圧該当者のうち、当該疾患により年間を通じて 1 回も医療機関に受診していないのは 60.0%、高脂血症該当では 59.2%、糖代謝異常該当では 73.3%を占めており、健診受診後に適切な受診がされて

ない割合が高いことが示された。

3. 研究成果の意義及び今後の発展

健診に関する国内外の文献や考え方を系統的に整理・研究した試みは国内では端緒についたばかりで、今後の予防事業の制度設計には不可欠と考えられる。今回の健診・問診及びレセプトデータを用いた研究では、健診・問診及びレセプトデータが健康度の把握だけではなく、生活習慣病の効果的な予防（保健指導、受診勧奨）や事業評価に活用し得ることが示され、同時にデータ分析上の課題が整理された。また、全国の保険者や被扶養者に対する調査により、疾病予防事業の課題解決と今後の円滑な運用に向けての検討につながっている。事業スキームの構築やデータ様式の標準化などを進めることで、効果的・効率的な予防事業につながるものと期待される。

4. 倫理面への配慮

個人に係る試料・資料等の取扱がある場合には、個人情報保護法や各種指針等にしがたい、情報管理及び倫理面に充分配慮する。

5. 発表論文集

特になし

6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業学校・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年卒・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	教授・病院長
大江和彦	健診データの標準化に関する研究	東京大学医学部・昭和59年卒・医学博士・医療情報学	東京大学大学院医学系研究科・医療情報経済学	教授(附属病院企画情報運営部部長)
福井次矢	健診のあり方に関する研究	京都大学医学部・昭和51年卒・医学博士	聖路加国際病院・内科	院長
奥 真也	健診データの標準化に関する研究	東京大学医学部・昭和63年卒・医学博士・医療情報学	東京大学大学院医学系研究科・健診情報学	客員助教授
林 同文	健診のあり方及び臨床的意義の研究	金沢大学医学部・平成4年卒・医学博士・内科学・臨床疫学	東京大学大学院医学系研究科・健康医科学創造講座	客員助教授
水嶋春朔	保健事業の実行性及び評価に関する研究	島根医科大学医学部・平成5年卒・医学博士	国立保健医療科学院・人材育成部・疫学・公衆衛生学	部長
古井祐司	保健事業の実行性及び評価に関する研究	東京大学医学部・平成5年卒・医学博士・社会医学	東京大学大学院医学系研究科・健診情報学	客員助手

研究課題 疾病予防サービスに係わるエビデンス構築のための大規模コホート共同研究
 課題番号 H18-循環器等(生習)一般-012
 主任研究者 (所属施設・職名) 滋賀医科大学社会医学講座福祉保健医学・教授
 (氏名) 上島 弘嗣

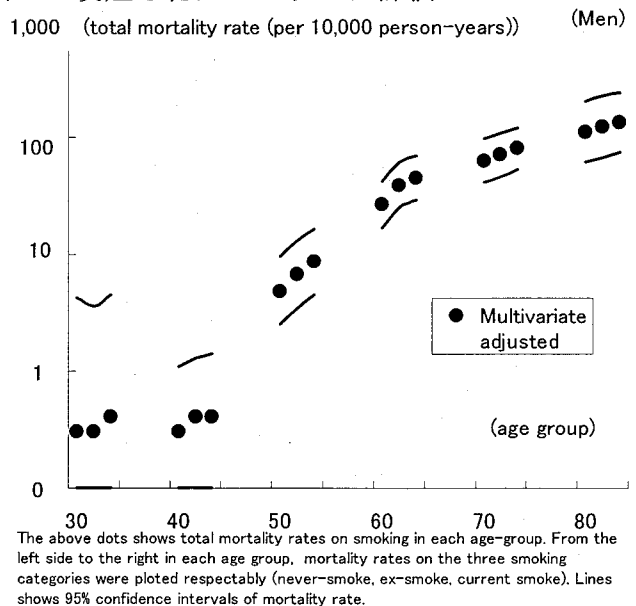
1. 本年度の研究成果

生活習慣や遺伝的な背景は国によって異なっているため、健康づくりのための施策は本邦での科学的なエビデンスに基づいて実施する必要がある。科学的な根拠を提供する有用な疫学手法としてコホート研究がある。現在、健康診査項目や保健予防活動の疾病発症や死亡、医療費上昇の予測要因としての意義を明らかにするためのコホート研究が複数実施されているが、個々のコホート集団の規模はあまり大きくないのが一般的であり、細かい年齢別の解析や頻度の低い疾患を対象とした研究は困難である。そこで健康診査や保健指導の有効性評価などを目的とした包括的なデータベースの作成が必要となる。そのための有効な手法として個人レベルのメタアナリシス (Meta-analysis of individual participants data) があり、通常、複数のコホート研究の個人データを統合することによって実施される。本研究では、統合の対象となるコホート研究の条件として、十分な研究実績があり、血液検査等実測値による検診項目の測定がなされており、観察期間が最低で10年前後のコホートを選定し研究班を組織した。今年度は昨年度統合した100万人年のデータベースを用いて循環器疾患危険因子と総死亡の関連を検討した。例として喫煙と総死亡の関連を図1に示す。性・年齢階級別にポワソン回帰を実施し、収縮期血圧、総コレステロール、BMI、飲酒およびコホートの影響を調整した総死亡率を推定した結果、30歳代、40歳代では死亡数が少なく明瞭ではないものの、50歳代以降では喫煙群が常に非喫煙群より高い死亡率を示した。非喫煙に対する喫煙のハザード比は年齢階級順に1.33、1.33、1.79、1.70、1.27、1.19であった。女性でもほぼ同様の傾向であった。これにより喫煙対策を実施した際の年齢階級別の総死亡率の変化量を推計でき、保健指導等を実施した場合の有効性評価の推計が可能となる。現在、他の危険因子についても解析を実施中である。

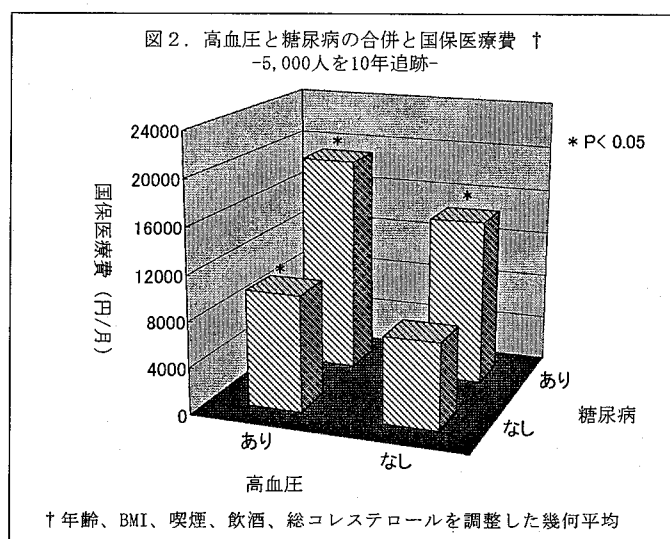
なお、医療費をエンドポイントとしたデータ解析も進め、既存データを用いた分析を実施した。例えば滋賀県の一地域を対象として健診所見と10年間の国民健康保険医療費の関連を検討し、糖尿病と高血圧の合併が長期間にわたる医療費の上昇要因であることを明らかにした (図2, J Hypertens 2006; 24: 2305-9)。

このような解析によって医療費適正化の際の保健指導対象者を明らかにすることが可能となる。また、本研究の進行過程で医療費をエンドポイントとしたコホート研究が少ないことが判明したため、現在、研究対象集団を広げて過去の健診所見と医療費データを収集中である。現在、滋賀県を中心とする約15の市町村と2つの企業健保組合から研究協力の同意を得た。具体的には3~5年前の健診データを収集し、その後、現在に至るまでの経年的な医療費データを突合し、約5万人の健診所見と医療費の関連をレトロスペクティブな手法で解析する。同時に死亡や発症をエンドポイントとした新しいコホート集団のデータも収集済みであ

図1. 喫煙と総死亡のリスク評価



り、昨年度分と合わせて約 20 万人（200 万人年）のデータベースを構築中である。



2. 前年度までの研究成果

本研究は、既存データを統合して直ちにエビデンスを提供する既存コホート統合研究と個々のコホートで引き続き追跡調査を行い、その過程で研究班として共通の測定項目を導入する前向き研究で構成されている。研究の開始に先立って各コホート研究を遂行している主任研究者、実務者と討議を重ね、個人データの提供、データ統合について合意を得た。前年度までに合計 11 コホートのデータ統合を実施した。既存コホート統合の対象項目は、最低要件として、基本属性（エントリ時年齢、身長、体重）、健診検査項目（収縮期血圧、拡張期血圧、総コレステロール、HDL コレステロール、中性脂肪、GOT、GPT、 γ -GTP、クレアチニン、ヘモグロビン、血糖、HbA1c、BMI、尿たんぱく、尿糖、尿潜血、尿酸、アルブミン）、服薬状況（高血圧薬服用、高脂血症薬服用、糖尿病薬服用）、生活習慣等関連項目（喫煙、喫煙本数、飲酒、飲酒頻度、飲酒量（日本酒 1 合換算）、循環器疾患既往、がん既往）の 31 項目である。また、エンドポイントとしては、総死亡、死因別死亡、循環器疾患の発症、医療費の 4 つであるが、この順にデータセットを完備しているコホートが減少するためまず総死亡の統合を行った。データ読込・整理、項目の再編（カテゴリの統一）と抽出、統合の過程を経て統合データセットを作成した。統合データにおける対象者総数は男性：39,026 人、女性：56,138 人、総人年は 975,054 人年となった。試みに総死亡を対象に収縮期血圧、年齢 10 歳階級刻みのハザード比を推定した。収縮期血圧、年齢の上昇とともにハザード比が上昇する傾向が 80 歳代の高齢者まで明瞭に検出でき、データの有用性が明らかとなった。同様の検討が他の健診項目についても実施され相対リスク（ハザード比）が明らかとされた。一方、各コホート研究で引き続き前向き調査は継続して行われ多くの研究業績が得られた。

3. 研究成果の意義および今後の発展

本年度は研究協力者の参加も得て、既存コホート研究の対象者数は 20 万人に達し（追跡人年約 200 万）、本邦の実測データ（検査所見）を有するデータベースとしては空前的規模となった。また、先行して統合したデータの解析を行い、ポワソン回帰により各危険因子と死亡リスクの関連を細かな年齢別を実施した。引き続き疾患別死亡や発症との関連についての検討中である。また総死亡については全集団（20 万人）を用いた大規模な解析を実施中である。なお医療費をエンドポイントとした研究については、既存の 2 つのコホートに加えて、滋賀県を中心とする約 15 の市町村と 2 つの企業健保組合から研究協力の同意を得て、データ収集中である。医療費の新規データ収集は次年度も引き続き実施し、最終

的には約 10 万人の医療費データを用いて、健康診査が医療費適正化に及ぼす効果、個人や集団の医療費上昇に寄与する要因を明らかにしていく予定である。本研究により生活習慣を改善した際の医療費を含む広範なアウトカムの評価が可能となり、公衆衛生施策の立案に資することができる。また将来の追加解析が可能のように、厳格な保守管理が可能でかつ情報公開性を保てるデータベースの保管体制を整備していく。

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福祉保健医学）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（主任研究者）の間でデータ保守や解析・公表方針等を取り決めて、主任研究者から各実施責任者に誓約書を提出している。

5. 発表論文集

- 1) Nakamura K, Ueshima H, et al. Medical costs of patients with hypertension and/or diabetes: A 10-year follow-up study of National Health Insurance in Shiga, Japan. *J Hypertens* 2006; 24: 2305-9.
- 2) Nakamura K, Ueshima H, et al. Impact of hypertension on medical economics: A 10-year follow-up study of national health insurance in Shiga, Japan. *Hypertens Res* 2005; 28: 859-64.
- 3) Nakamura K, Ueshima H, et al. The value of combining serum alanine aminotransferase levels and body mass index to predict mortality and medical costs: a 10-year follow-up study of National Health Insurance in Shiga, Japan. *J Epidemiol* 2006; 16: 15-20.
- 4) Asayama K, Ohkubo T, Kikuya M, Obara T, Metoki H, Inoue R, Hara A, Hirose T, Hoshi H, Hashimoto J, Totsune K, Satoh H, Imai Y. Prediction of stroke by home 'morning' versus 'evening' blood pressure values: the Ohasama study. *Hypertension*. 2006; 48: 737-43.
- 5) Iso H, et al. The relationship between green tea and total caffeine intake and risk for self-reported type 2 diabetes among Japanese adults. *Ann Intern Med*. 2006; 144: 554-62.
- 6) Cui R, Iso H, Toyoshima H, Date C, Yamamoto A, Kikuchi S, Kondo T, Watanabe Y, Koizumi A, Inaba Y, Tamakoshi A, JACC Study Group. Serum total cholesterol levels and risk of mortality from stroke and coronary heart disease in Japanese: The JACC study. *Atherosclerosis*. 2006; (in press)
- 7) Kubo M, Kiyohara Y, Ninomiya T, Tanizaki Y, Yonemoto K, Doi Y, Hata J, Oishi Y, Shikata K, Iida M. Decreasing incidence of lacunar vs other types of cerebral infarction in a Japanese population. *Neurology*. 2006; 66: 1539-44.
- 8) Okayama A, Kadowaki T, Okamura T, Hayakawa T, Ueshima H; The NIPPON DATA80 Research Group. Age-specific effects of systolic and diastolic blood pressures on mortality due to cardiovascular diseases among Japanese men (NIPPON DATA80). *J Hypertens*. 2006; 24(3): 459-62.
- 9) Nakamura K, Okamura T, et al. Medical costs of individuals with proteinuria: A 10-year follow-up study of National Health Insurance in Shiga, Japan. *Public Health*. 2006; (in press)
- 10) Ohonishi H, Saitoh S, Takagi S, Katoh N, Chiba Yu, Akasaka H, Nakamura Y, Shimamoto K. Incidence of the 2 Diabetes in individuals with central obesity in a rural Japanese population: Tanno-Sobetsu study. *Diabetes Care*. 2006; 26: 1128-29.
- 11) Kuriyama S, Shimazu T, Ohmori K, Kikuchi N, Nakaya N, Nishino Y, Tsubono Y, Tsuji I. Green tea consumption and mortality due to cardiovascular disease, cancer, and all causes in Japan: the Ohsaki study. *JAMA*. 2006; 296: 1255-65.
- 12) Sakurai M, Miura K, Takamura T, Ota T, Ishizaki M, Morikawa Y, Kido T, Naruse Y, Nakagawa H. Gender differences in the association between anthropometric indices of obesity and blood pressure in Japanese. *Hypertens Res*. 2006; 29: 75-80.
- 13) Hakoda M, Masunari N, Yamada M, Fujiwara S, Suzuki G, Kodama K, Kasagi F. Serum Uric Acid Concentration as a Risk Factor for Cardiovascular Mortality: A Longterm Cohort Study of Atomic Bomb Survivors. *J Rheumatology*. 2005; 32: 906-12.
- 14) Miyaki K, Hara A, Naito M, Naito T, Nakayama T. Two new criteria of the metabolic syndrome: prevalence and the association with brachial-ankle pulse wave velocity in Japanese male workers. *Journal of Occupational Health*. 2006; 48(2): 134-40.

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	研究の総括、滋賀県コホート、地域・職域の健康保険データの収集と解析	金沢大学医学部・昭和46年・医学博士・公衆衛生学	滋賀医科大学社会医学講座福祉保健医学・循環器疾患の疫学(滋賀医科大学社会医学講座福祉保健医学)	教授
今井 潤	大迫コホート	東北大学医学部・昭和46年・医学博士・循環器内科	東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座臨床薬学分野・臨床薬学(東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座臨床薬学分野)	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・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・疫学(大阪大学大学院医学系研究科社会環境医学講座公衆衛生学)	教授
玉腰 暁子	JACCコホート(循環器以外)	名古屋大学大学院医学研究科・平成3年・医学博士・予防医学	国立長寿医療センター治験管理室・疫学(国立長寿医療センター治験管理室)	室長
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・医学博士	九州大学大学院医学研究院環境医学・循環器内科学(九州大学大学院医学研究院環境医学)	教授
岡山 明	NIPPON DATA80コホート研究、吹田コホート	大阪大学医学部・昭和57年・医学博士・疫学	国立循環器病センター予防検診部・循環器検診(国立循環器病センター予防検診部)	部長
岡村 智教	滋賀国保コホート、NIPPON DATA90コホート、地域・職域の健康保険データの収集と解析	筑波大学医学専門学群・昭和63年・医学博士・公衆衛生学	滋賀医科大学社会医学講座福祉保健医学・公衆衛生学(滋賀医科大学社会医学講座福祉保健医学)	助教授
斎藤 重幸	端野・壮瞥コホート	札幌医科大学・昭和60年・医学博士・内科学	札幌医科大学医学部内科学第二講座・循環器内科(札幌医科大学医学部内科学第二講座)	講師
辻 一郎	大崎国保コホート	東北大学医学部・昭和58年・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(東北大学大学院医学系研究科社会医学講座公衆衛生学分野)	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・医学博士・公衆衛生学	金沢医科大学健康増進予防医学・公衆衛生学(金沢医科大学健康増進予防医学)	教授
児玉 和紀	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47年・医学博士・循環器病学	(財)放射線影響研究所疫学部・疫学((財)放射線影響研究所疫学部)	主席研究員・疫学部長
中山 健夫	高血圧、動脈硬化、メタボリック症候群等のガイドラインの疫学部分のレビュー	東京医科歯科大学医学部・昭和62年・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・疫学(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)	教授

研究課題 健康診査の精度管理に関する研究

課題番号 H18-循環器等(生習)-一般-013

主任研究者 国際医療福祉大学付属 三田病院 検査部 教授 検査部長

渡辺 清明

1. 本年度の研究成果

1) 生活習慣と医療費：ある健診センターの受診者 3,440 人の生活習慣の変化を調査した所、リスク保有者全員の一人当たりの年額医療費平均はマイナス 4,428 円であり、健診受診による行動変容が医療費削減に有用であった。

2) 健康診査の項目：人間ドック学会のアンケート調査結果から、問診、身体所見（4 項目）、血圧測定、臨床検査（45 項目）の 51 項目を基本健診項目に設定した。

また、AST,ALT および γ -GTP が脂肪肝のスクリーニングになるかについて、腹部超音波で脂肪肝の所見を用いて糖尿病を基礎疾患とする患者で検討した。その結果、AST,ALT および γ -GTP は脂肪肝の所見を有する患者では基準値と比し高値を示し、中等度の脂肪肝患者に比し重症脂肪肝では ALT と γ -GTP が有意に高値であった。

3) 健診項目の精度管理

血圧の複数回測定の判定に与える影響を検討した。その結果、1 回測定では高血圧の有病率が高くなる結果を得た。

4) 検体検査の基準値：日本臨床検査標準協議会のプロジェクトに参加している全国 90 施設で用いられている基準値を総合的に判断した数値が妥当との結論を得た。

5) 健診の判定値

特定健診では、空腹時血糖値の保健指導の判定値は 100mg/dl であり、HbA1c の判定値は 5.5% である。この妥当性について、山形県舟形町の健診受診者 1,833 名を対象に検討した。その結果、空腹時血糖値の判定値を 100mg/dl とするなら、HbA1c の判定値は 55.3% が妥当との成績を得た。

6) 個人データベースに関する研究：健診の個人情報保護を考える上で、情報の対象、事前の説明と同意、健診結果の入手と返却、問い合わせ、保管に関連する要因を列挙した。特定健診では、検査項目と問診項目の項目コードとして JLAC10 を採用するが、項目間の関連性が分かり難いなどの問題点の改善策につき研究した。

7) 健診判定および事後指導のガイドライン

人間ドック学会の健診判定基準を基礎とし、今回の特定健診判定区分に準じて専門学会の分類を取り入れて、新たな健診ガイドラインを作成中である。

8) 層別化の妥当性

東京都予防医学協会の 2005 年度の健診データベースを用いて、特定健診の指導対象の分

布推計を行った所、40-60 歳男 695 名のうち「情報提供」が 31%、「動機付け支援」が 27%、「積極的支援」が 41%であり、受診者の約 70%が個別指導を要する結果となった。

9) 健診の評価

平成 17 年度報告の「人間ドック健診施設機能評価基準」をベースに特定健診・保健指導施設の評価基準を作成した。

2. 前年度までの研究成果

平成 18 年度の本研究の実施に当たっては臨床検査、人間ドック、健診の専門家からなる 3 研究班を組織し検討を行った結果、以下の成績を得た。

1) 健康診査別にみた対医療費効果に関する研究では 30~49 歳では人間ドック受診群において年間医療費の減少が認められた。また、大崎国保加入者コホート研究で求められた生活習慣別の医療費を元に医療費の変化を算出した結果、運動不足、肥満および喫煙という 3 つの生活習慣上のリスク保有者が人間ドックを受診することで、行動変容を行うものが増加し、医療費削減に役立つと考えられた。

2) 健康診査の問診の組み合わせにより、効率的に健診項目の異常者を抽出する手法を開発し、それぞれの問診項目の感度特異度を得た。

3) 健診の必須項目は以下が妥当であるとの結果を得た：1) 体重、身長、BMI、2) 血圧、3) 聴力、4) 視力、5) 眼底検査、6) 呼吸機能検査、7) 尿検査、8) 便検査、9) 胸部 X 線検査、10) 上部消化管 X 線検査、11) 腹部超音波検査、12) 心電図 (ECG)、13) 細胞診 (子宮)、14) 血球算定検査、15) 蛋白、アルブミン、16) クレアチニン、17) 尿酸、18) 総コレステロール、HDL コレステロール、中性脂肪、19) GOT (AST)、GPT (ALT)、 γ -GTP、20) 空腹時血糖、21) HbA1c (ヘモグロビン A1c)、22) HBs 抗原、HCV 抗体、23) 梅毒反応検査、24) CRP、25) 血液型。ただし、臨床検査専門医の検討では、腹囲、体脂肪率などの項目も必要との結果が得られた

4) 検体検査の標準化については、問診、身体計測、血圧は別にして、少なくとも生活習慣病予防に重要な臨床検査 (血糖、コレステロールなど) の測定値は統一すべきである。臨床検査の基準値に関しては、日本臨床検査標準協議会のプロジェクト研究に参加している全国施設で用いられている基準値を総合的に判断して数値を示した。

5) 健康診査の判定区分と基準

判定区分は次の様に 6 区分とした。(A) 異常なし、(B) 軽度異常あるも日常生活に支障なし、(C) 軽度異常あり生活習慣改善、又は経過観察を要す、(D₁) 要医療、(D₂) 要再検査・精密検査 (E) 現在治療中。この区分に従い、各健診項目 (身体計測、血圧、検体検査、胸部レントゲン写真、胃透視検査、心電図など) の判定基準および指導区分を作成した。

6) 事後指導の質的向上を目指した研究

有所見の検出に関係するそれ以前の検査成績の ROC 曲線を検討すると、3年前まで ROC 曲線が左上に移動し、その後戻ることが示された。それぞれの年度のみでは十分な検出力が得られないことから、過去1-3年を使用したモデルの開発が有用であることが示された。また、保健指導重視型健診と HRA システムの活用についても研究成果を得た。さらに、事後指導として、受療勧奨と保健指導に分けられるが、保健指導については栄養指導、運動指導については、地域の保健資源を活用して継続的な指導体制を構築することが示された。

7) 個人健康データベースの構築に関する研究

事業目的とそのメリットを参加者と共有しておく必要がある。方法論的には、データの共有のための交換規約を整備するとともに、個人情報保護のためのユニバーサル ID の整備が必要であった。ユニバーサル ID は個人匿名化を図ることで個人情報保護を整備する。健診に関する個人情報保護を考える上で、健診の種類を保健事業に相当するものとそれ以外の自主的健康診断に分けて、手続き上の要点を整理した。

3. 研究成果の意義及び今後の発展

昨今の我が国の医療の最大の課題は疾患の早期発見による疾患予防である。疾患予防は国民の健康維持に最も本質的な医療行為であるため、現在その具体的な実施が強く望まれている。

そのため現在、平成 20 年度より開始される生活習慣病の予防健診制度の構築が国民健康推進および医療費削減の最大の施策となっている。特に生活習慣病の中でもメタボリックシンドロームの予防は大変重要であり、これにより心筋梗塞、脳卒中、腎不全などの多くの成人疾患の予防が可能である。幸いメタボリックシンドロームの基準は比較的簡素化されているので、健診において本症候群をターゲットに種々の健診事項を決める必要性がある。

しかし、このような大規模健診を施行する上では、国民がどこの健診機関を受診しても、ほぼ同様な保健指導や受診勧奨が行えるような標準化が課題となる。この課題を具体的に解決するには、健康診査の精度管理や標準化に関する基準設定の研究成果が必要である。本研究はこの目的で施行するものであり、研究成果の意義は高い。

現時点では疾患の診断・治療についてはその評価に対する基準ガイドラインが存在している。しかし、残念ながら健康診査全過程の精度管理に関する評価基準に関する研究成果は国内外に乏しい。特に健康の維持という面からは、健診の施行方法、検査データの標準化・統一化の実施基準、事後指導方法、健診の結果に関する評価方法についてはその標準化が十分研究されているとは言い難い。本研究では生活習慣病予防のために、健

健康診査の企画から始まり最終的に健康診査によって受診者が適正な健康を保持できるように至るまでに必要な基本事項を策定し、基準を大枠設定するので、健診標準化の具体的なガイドラインのベースになる成果がもたらされる。

さらに期待される効果としては、当然ながら本研究によりわが国における健康診査のすべての過程に実施基準が具体的に設定され、国民が何時どこで健診を受けても適正で統一化された精度の高い健康診査結果が得られ、確固たる疾患予防が可能となる。とくに生活習慣病の中でもメタボリック症候群予防の基準が健診の中で明確に設定されれば、質の高い健診項目データが得られるようになる。このような質の高いデータは電子化された結果解析にも極めて重要であり、生活習慣病の健診システム改善に非常に有用である。

以上の結果、国民の生活習慣病予防はより質の保たれたシステムで遂行可能となり、多大な恩恵を与え、より精度の高い国民健康の推進が期待できる。

4. 倫理面への配慮

特になし

5. 発表論文集

特になし

6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業学校・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 清明	総括・総合企画 検査の精度管理 評価に関する研究 健康診査結果の 指導の基準に関 する研究 健康診査業務管 理の評価に関す る研究	慶應義塾大学大学 院・医学研究科 昭和45年卒業 医学博士 内科学	国際医療福祉大学 臨床検査医学 臨床血液学 (検査部)	教授
奈良 昌治		慶應義塾大学医学 部・昭和31年卒業 医学博士 内科学	日本人間ドック学 会 神経内科学 老年医学	理事長
吉田 勝美		慶應義塾大学医学 部・昭和53年卒業 医学博士 公衆衛生 学	聖マリアンナ医科大学 予防医学 健康管理学 (予防医学教室)	教授

研究課題 地域保健における健康診査の効率的なプロトコールに関する研究

課題番号 H18—循環器（生習）—一般—014

主任研究者 （所属施設・職名）国立保健医療科学院人材育成部・部長
（氏 名）水嶋 春朔

1. 本年度の研究成果

18年2月からの健康局「標準的な健診・保健指導の在り方に関する検討会」委員として参加し、関連した2つのWG（健診・保健指導データ分析・評価WG、レセプトを活用した医療費分析手法検討WG）を本研究事業の一部として主催するほか、標準的な健診・保健指導プログラム（暫定版）に基づく健診を受診した対象集団の保健指導階層化のシミュレーション試算を行い同プログラム最終版のための検討に貢献している。

地域保健における健康診査の効率的なプロトコールに関して、以下の（1）から（6）にあげた健康診査項目等の適正化やエビデンスの構築、各ライフステージに応じた健康課題、生活習慣の課題の抽出・検証を踏まえ、効果的、効率的な健康診査、保健指導に関して包括的な検討を進めている。

- （1）モデル地域（都市部、地方）において健康診査のプロトコールを検証するための健診受診頻度、実施方法と健康アウトカムの関連に関する前向きコホート研究
- （2）地域保健における効果的・効率的な健康診査のプロトコール（対象者、健診項目、測定方法、事後フォロー方法、受診頻度、行動変容のための行動科学的なアプローチ方法）に関する既存のコホート研究成果などに基づいた検証、再構築に係る研究
- （3）科学的知見に基づいた健康診査を地域レベルで実施するためのシステム（実施体制、健診データの管理・活用、健診の評価など）構築に関する国内外の情報を収集し、分析、評価する研究
- （4）関連した健康診査の有効性に関して評価、検証するための国内外の研究、報告などに関する情報収集とデータベース作成
- （5）地域職域連携を推進する効果的・効率的な健康診査の実施方法に関する研究
地域レベルで疾病予防サービスとしての効率的・効果的な健康診査を実施するために必要となるプロトコールや実施システムの総括的評価、再構築に関する研究
- （6）総括的な研究

2. 前年度までの研究成果

主任研究者の水嶋は、平成17年度生活習慣病健診・保健指導の在り方に関する検討会（健康局）に委員として参加し、健康対策指標検討研究班を関連WGとして組織し、水嶋（WGとりまとめ）および分担研究者の中山、大重、横山が参画し、メタボリックシンドロームとしての生活習慣病（高血圧、高脂血症、糖尿病など）の効果的な対策の推進を図るため、都道府県レベルにおいて健康増進計画等の生活習慣病対策の策定に有用な算出可能な指標を提示し、国、都道府県の施策の立案、現状の分析、進捗状況の管理等に活用できるようにすることを目的とした検討をおこなった。平成17年8月に中間報告をまとめ、都道府県版健康栄養調査ガイドラインの策定と同時並行で、都道府県が必ず把握し公表すべき指標の概要を整理した。また本年の研究成果の項目にあげた（1）から（6）について、以下の分担研究の成果をあげた。

(1) モデル地域における前向きコホート研究：

○ 腹囲と生活習慣病リスク・生活習慣の検討（水嶋春朔、一戸貞人、柳堀朗子、中村京子）

千葉県鴨川市住民を対象としたコホート研究（おたっしや調査）のベースラインデータおよび健診データを利用して、メタボリックシンドロームの概念を導入した場合に重視される腹囲と生活習慣病リスク、生活習慣との関係を検討した。郵送法のアンケート調査に対して回答した10,130名を対象に、腹囲とメタボリックシンドロームのリスク要因及び生活習慣との関連を検討した。

結果 1. 肥満や高脂血症、高血圧、糖尿病などのリスク要因に関しては、男性では40歳代から70歳代まで30%以上が肥満であり、特に40歳代50歳代で高脂血症の割合が高く、60歳代以降では、それに代わって高血圧の割合が高くなっていった。女性では、60歳代、70歳代で40%以上の者に肥満が認められ、高脂血症は50歳代から著しく多くなり、70歳代以降で高血圧者の割合が高くなっていった。結果 2. 腹囲と肥満、高脂血症、高血圧、糖尿病などのリスク要因との関係を検討したところ、腹囲の増加とともに徐々にリスク要因を保有する割合が高くなる傾向にあった。メタボリックシンドローム（内臓脂肪症候群）の診断基準である腹囲の基準の男性85cm、女性90cmを閾値として、リスク要因が一気に増えるわけではなかった。結果 3. 腹囲と生活習慣については、「運動の充足感」との間に有意な関係が認められ、特に食習慣に注目すると、メタボリックシンドロームの診断基準値である男性85cm、女性90cm以上の者に特徴的な生活習慣として、「麺類のスープを飲む量」が多く、「肉の脂身」を好み、「食べる速さ」も速いことが認められた。腹囲とリスク要因、生活習慣との関係を検討した結果、性・年齢階級別に特徴みられ、生活習慣との関連性が強く示され、生活習慣の改善による腹囲の適正化を通じた健康づくりを進める意義が示唆された。

○ 岩手県地域住民におけるメタボリックシンドローム・インスリン抵抗性の頻度（大久保孝義：研究協力者）

メタボリックシンドロームの頻度・インスリン抵抗性との関連を、岩手県大迫町の35歳以上の一般住民329人（平均年齢64歳）で検討した。

メタボリックシンドロームの頻度は大迫男性において20%であったが、女性では1%と著しく低率であった。メタボリックシンドローム診断の必須条件である腹部肥満（女性ではウエスト90cm以上）が大迫女性では2%と低頻度であったことが主要因と考えられた。一方、大迫におけるインスリン抵抗性保有者（HOMA指数1.73以上）は、男性で32%、女性においても22%存在した。これより、女性においては、ウエスト基準値90cmを用いた場合、インスリン抵抗性を有する対象の多くが見逃されていると推察された。そこで受信者動作特性(ROC)分析によりインスリン抵抗性の有無をゴールドスタンダードとしてウエストの最適カット・オフ値を求めたところ、その値は男性においては83cmと日本版診断基準と同程度であったが、女性では75cmと日本版診断基準と比べ小さい値であった。この値を用いることにより、女性のメタボリックシンドローム頻度は1%から15%に増加した。新しいメタボリックシンドローム診断基準における女性の腹部肥満基準は、大迫の一般地域住民における有インスリン抵抗性女性を十分に捉え得なかった。女性の腹部肥満の診断基準について今後更なる検討を行う必要性が示唆された。

(2) 健康診査プロトコールの有効性の検証

○ 血圧測定回数の血圧値、高血圧者割合への影響に関する検討（水嶋春朔、一戸貞人、柳堀朗子、中村京子）

鴨川市及び天津小湊町で実施された基本健康診査において、2回の血圧測定を実施し、2回の測定値の分布を検討し、個人の血圧値を1回目と2回目の測定値によってどのように評価するかによって、集団の高血圧者の割合にどのように影響するかを検討した。

平成15年度の千葉県、鴨川市及び天津小湊町で実施された基本健康診査参加者（40歳以上の男女）のうち、血圧測定を2回実施した男性925人、女性1249人を対象に単純集計を行った。第1回目と第2回目の測定値について、採用パターンを次のA～Fの6種類を用いて高血圧有所見率の割合を性・年代別に検討した。A：1回目の測定値、B：1回目の測定値が160mmHg以上の場合2回目の測定値、C：1回目の測定値が140mmHg以上の場合2回目の測定値、D：1回目の測定値が130mmHg以上の場合2回目の測定値、E：2回目の測定値、Fとして（1回目測定値+2回目測定値）/2の高血圧有所見率の割合も検討した。高血圧の判定となる収縮期血圧140mmHg以上を示した高血圧有所見率の割合を検討したところAの評価方法とCの評価方法で高血圧の有所見率の割合に違いがあり、男性では、全年代8.1%、40代9.5%、50代8.5%、60代7.3%、70代9.1%、80代以上5.9%の差があった。同様に、拡張期血圧（DBP）90mmHg以上示した割合においてもAの評価方法とCの評価方法で男女共に高血圧の有所見率に違いがみられた。正確な測定値、有所見割合を得るためには、血圧を2回測定することが必要であることが改めて示唆された。

○ 基本健康診査を活用した保健指導対象者の判定に関する検討（津下一代、市川智子）

老人保健事業では個々の検査値に対する判定基準はあるが、動脈硬化リスクの重複に対して考慮されてこなかった。リスクの重複に着目して保健指導対象者を選定する場合の分布を性・年代別に分析した。その結果、40～60歳代の男性の30%、女性の20%に動機づけ支援以上の保健指導が必要であると考えられた。また、糖代謝の判定では、老人保健事業ではHbA1c5.5～6.0%を「要指導」としているのに対し、糖尿病実態調査では、5.6～6.0%を「糖尿病の可能性が否定できない人」とし、両者間に0.1の差がある。この違いにより本集団では、予備群に相当する区分が17.1%、20.4%と約3%の相違が見られた。

○ 腹囲に注目した生活習慣対策の取り組み（松本秀子：研究協力者）

健診時問診に腹囲測定と、食後血糖測定を実施したことが、糖尿病予防や心血管障害予防への動機づけツールとして効果があるか検討した。宮城県成人病予防協会中央診療所の日帰り人間ドック受診者2,813人において、問診と腹囲測定の結果、男性85cm以上、女性90cm以上者と糖尿病の家族歴を持つものなどハイリスク者に対し、昼食後2時間以内の食後血糖測定を1034人に実施、生活習慣改善への支援を行った。今回、インスリン抵抗性を持つと思われる内臓脂肪型肥満は、働き盛りの年代、特に男性において半数以上、その内の約半分はメタボリックシンドロームがあることがわかった。家族歴は男女とも23%で、これらのハイリスク者の40%に食後高血糖が見られた。また、空腹時血糖が正常でも33%に食後高血糖があり、空腹時の検査だけでは見つけられない耐糖能異常者や軽症糖尿病が隠れていることがわかった。健診時の家族歴の問診や腹囲測定、食後血糖測定は、現在の状況把握だけでなく将来起こりうる糖尿病や心血管障害の発症予防のための行動変容への動機づけツールとして効果があることが示唆された。

○ 健康診査の項目による循環器疾患リスク評価方法に関する考察（横山徹爾）

健康診査における検査項目が、対象集団内においてどの程度高リスク者を同定しているのかを明らかにすることは、その検査項目の高リスク者同定能力を評価する上で必要な基本的情報であるにもかかわらず、まだその検討は不十分と思われる。そこで、個々の検査項目が人口集団の中でどの程度のリスクを持った人びとを同定しようとしているのかを視覚的に検討するための方

法を提案する。例として、ある地域集団において一定期間中の循環器疾患発症確率をフラミンガムの式で予測し、その発症確率分布の中で個々の検査項目およびその組合せによってどの位置の人びとを同定することができるのかを図示した。個々の危険因子保有者は、いずれも発症確率の高い者を同定しやすい傾向はあるものの、発症確率の低い者もかなり含んでしまう。危険因子の組合せやカットオフ値の検討にも、本法を応用できると思われる。

(3) 実施システムの有効性の検討

○ 健診の場を活用した生活習慣改善プログラムの開発とその評価に関する研究（中村正和：研究協力者）

健診の機会を用いて実施可能でかつ対象者の主体性を重視した生活習慣改善支援のプログラムを開発し、その効果を検討した。本研究で開発したプログラムは、1) 健診当日に小集団単位で行う「集団健康処方」、2) 健診当日以降の健康づくりの実践を支援するための通信制のフォローアッププログラムの2種類である。開発したプログラムの効果を確認するため、大阪府立健康科学センターで実施している健診の場を活用して、平成15年度に受診したK健康保険組合の従業員910名を対象に健診当日に小集団で行う「集団健康処方」と通信制のフォローアッププログラムを組み合わせ実施し、健診時のデータを用いて1年後の生活習慣や検査値の変化を検討した。フォローアッププログラムに参加するかどうかは受診者の自己選択とした。平成15年度に受診した910名のうち、平成16年度にも連続して健診を受診した494名（フォローアッププログラムへの参加群259名、不参加群235名）を解析対象とした。その結果、1年後の検査値の変化は、参加群では改善幅は小さいものの、BMIの有意な減少、HDLコレステロールの有意な増加がみられた。さらに肥満者114名、高コレステロール血症者107名、高血圧者67名について、所見の改善率を検討したところ、BMI25以上の肥満者で体重が3kg以上減少した者の割合が参加群では不参加群に比べて2.3倍高かった。健診の機会を用いて行動科学に基づいた生活習慣改善プログラムを実施することは、受診者にとって生活習慣を見直す機会となり、1年後において生活習慣や検査所見の改善や検査所見の悪化の抑制に効果があることが明らかとなった。

(4) 関連情報収集および蓄積：

○ 米国の疾病管理とわが国の健診後保健指導への応用可能性に関する研究（今井博久：研究協力者）

米国の疾病管理は、わが国の健康診査システムと多くのコンポーネントが重なると考えられる。特に健康診査後の保健指導を効率的に行う方策を考える上で疾病管理のシステムは有用といえる。わが国の健診へ示唆として1) プログラムへの登録の方法や手順、また個人情報の扱い、2) 対象者の層別化、トリアージ基準作成、基準のエビデンスの収集、3) 参加者の負担軽減、利便性、継続促進、などのノウハウや運営方法、4) 効果的な内容（多職種、EBM、均一、パス等）の構築や作成、5) データ管理・活用・電子化・還元などが重要な点と考えられた。

○ 英国国民保健サービス（NHS）における健診（水嶋春朔）

英国国民保健サービス（NHS）研究所長でNHS健診委員会プログラム委員長を務めるMuir Gray 卿 に面会し、英国における健診制度に関して情報を収集し、効率的な健診・保健指導サービスのすすめ方について討論した。英国NHSでの健診は、妊娠時健診、がん検診、循環器疾患健診からなっている。循環器疾患健診は、早期発見早期治療が目的ではなく、リスクアセスメントが重視されている。

(5) 地域職域連携の実施方法の検討：

○ 地域職域連携を推進する効果的・効率的な健康診査の実施方法の検討（杉森裕樹、前川陽子）

川崎市の平成 17 年度地域・職域連携の代表事例の検討では、地域と職域の保健・看護職の業務内容の理解がお互い不十分であり、連携の支障になっていることが示された。まずは、地域が率先してお互いの業務内容、資源、課題等について理解を深める機会の提供が肝要と考えられた。また、職域では人的資源が不足している事業所も多く、地域が積極的に支援していく必要性が示唆された。また、生涯健康管理を実現する健診データに関する社会インフラ整備として、Health Data Bank の健診クリアリングシステムの事例を紹介した。将来的に、HL7 準拠の各管理主体のデータを地域（保健福祉センター等）も利活用することで、地域・職域連携の要となる効果的な健診情報の流通インフラとしての可能性も期待された。

(6) 総括的な研究：

○ 根拠に基づく健康診査の構築に向けて：有効性評価方法の検討（中山健夫、福田里砂）

基本健康診査の実施主体である市町村及び保険者が、どのような健診を行うかについての意思決定を支援できるように、エビデンスの評価方法の体系化を試みた。

課題 1：健診の定義、目的、有効性とは何かを明確化する。

課題 2：健診の有効性に関連するエビデンスの評価法を整理する。

課題 3：利用可能なエビデンスに基づいた推奨度の決定方針を検討する。

課題 1 については、京大 OPAC にてタイトルに「公衆衛生」を含む図書を検索し、1990 年以降の図書 105 件のうち 25 件をリストアップ。また、インターネットで健診に関する法令や厚生労働省関係の資料を検索。課題 2・3 については、先行研究のうち、国内外で健診及び検診について系統的に研究されたレポートである米国予防医学サービス特別研究班による“Guide to Clinical Preventive Services”、平成 16 年度厚生労働科学研究「最新の科学的知見に基づいた保健事業に係る調査研究」報告書、平成 16 年度厚生労働省がん研究助成金研究班による「有効性評価に基づくがん検診ガイドライン作成手順」、地域社会における集団を対象とした予防サービスの意思決定の手法を明確化した米国の“The Guide to Community Preventive Services”の 4 つを中心にレビューした。

健診のエビデンス評価において、がん検診の有効性評価方法を基に考えることは可能である。しかし、エビデンスの評価にあたっては、血圧値や血糖値に代表される中間エンドポイントである連続量のリスク指標をどのように扱うべきか、その位置づけを明確にし、健診の目的や定義を考慮したアウトカム指標を考える必要がある。また、AF に基づく間接的証拠の組み合わせでは、コホート研究の位置づけを明確化する必要がある。そして、推奨度の決定も同様に、エビデンス・レベルだけではなく、間接的証拠の組み合わせの仕方、個々のエビデンスで評価対象とされているアウトカム指標を考慮して、総合的に判断していく必要があるものと思われる。

3. 研究成果の意義及び今後の発展

地域保健における健康診査の効率的なプロトコールに関して、(1) モデル地域における前向きコホート研究、(2) 健康診査プロトコールの有効性の検証、(3) 実施システムの有効性の検討、(4) 関連情報収集、(5) 地域職域連携の実施方法の検討、(6) 総括的な研究を実施し、平成20年度からの新たな特定健診・特定保健指導の枠組みの構築に具体的な寄与をすることができた。平成19年度、引き続き検討をすすめることが必要である。

4. 倫理面への配慮

厚生労働省・文部科学省による「疫学研究の倫理指針」に準拠し、研究対象者の個人情報保護やインフォームドコンセントに十分留意して実施する。また該当課題についてはすべて研究者所属機関における倫理審査委員会で審査を受け、承認の上で実施するものである。

5. 発表論文集

舟橋仁、大久保孝義、菊谷昌浩、福永英史、小林慎、今井潤。

家庭血圧導入の医療経済評価. 医療経済研究. 2005;17:5-20.

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 (主任)	主任研究者：総括	横浜市立大学医学部・昭62年、島根医科大学大学院・平5年、博士(医学) 公衆衛生学	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
林 謙治 (分担)	国内外における健康診査の実施システム、プロトコールに関する検証	千葉大学大学院医学研究科・昭50年、医学博士、公衆衛生学	国立保健医療科学院、公衆衛生学(国立保健医療科学院)	次長
中山健夫 (分担)	健康診査プロトコールの有効性評価のための構造化評価システムの開発	東京医科歯科大学医学部・昭62、博士(医学)、公衆衛生学	京都大学大学院医学研究科、疫学・健康情報学(京都大学)	助教授
横山徹爾 (分担)	健診の有効性評価、健診項目、測定方法の評価に関する検討	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 技術評価部研究動向分析室、疫学・生物統計学(国立保健医療科学院)	室長
大重賢治 (分担)	健診受診群と非受診群の医療経済的アウトカム評価	横浜市立大学医学部大学院・平12年・博士(医学)、疫学、医療経済学	横浜市立大学医学部 公衆衛生学、疫学・医療経済学(横浜市立大学)	準教授
杉森裕樹 (分担)	産業保健における健康診査プロトコールの地域保健への応用の検討	北海道大学医学部・平元・博士(医学)、Newcastle大学(豪)・平16・臨床疫学修士、予防医学	聖マリアンナ医科大学 予防医学、産業保健・公衆衛生学(聖マリアンナ医科大学)	講師
一戸真人 (分担)	健診受診群と非受診群のアウトカム評価、地方市町村モデル地域における調査研究	岩手医科大学医学部・昭和55年・医学博士、医科学、小児科学	千葉県衛生研究所 感染疫学研究室・健康疫学研究室(兼務)、感染疫学、健康疫学	室長
佐藤眞一 (分担)	健診受診頻度、保健指導の循環器疾患罹患予防への効果に関する検討	筑波大学大学院博士課程医学研究科・昭和63年・医学博士、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、疫学、栄養学(大阪府立健康科学センター)	部長
津下一代 (分担)	メタボリック・シンドロームに関する健診・保健指導のモデルプロトコールの検証	名古屋大学医学部・昭和58年・医学博士・内科学、予防医学	あいち健康の森健康科学総合センター	副センター長

研究課題名 職域における健康診査の効率的なプロトコールに関する研究
課題番号 H18-循環器等(生習)-一般-015
主任研究者 産業医科大学・教授
松田晋哉

1. 本年度の研究成果

1年目の研究で修正した標準的な健診プロトコールに基づくプログラムの実行及び評価を行った。具体的には、

- (1) 保健指導のための対象者の階層化プログラムを作成した。
- (2) 上記プログラムの検証を、政管健保のデータを用いて行った。また、一事業所において労働安全衛生法に基づいて異常を指摘された者のうち要医療者を除外した上で、研究への参加に同意が得られた者を対象に、階層化の結果に基づく介入を行った。
- (3) 健診データ及び医療費データのダミーデータベースを作成し、その評価のためのプログラムを作成した。
- (4) 上記プログラムの結果を踏まえて、プロトコールの評価及び必要に応じたプログラムの修正を行っている。

2. 前年度までの研究成果

- (1) 既存の研究成果を用いて、労働安全衛生法の内容も踏まえ、フィールドとなる職域での現在の保健活動との整合性を検証した。
- (2) プロトコールに部分的に適合しているものについては、過去のデータをもとにその評価への応用を試みた。
- (3) プロトコールに沿わないものについては、その内容について検証し、その対応について検証した。各フィールドにおける健康管理システムは現行労働安全衛生法に基づいて構築されているため、その内容を「標準プロトコール」にあわせることは困難な場合があることも予想されるため、この検証作業を通して「標準プロトコール」の修正を行った。

3. 研究成果の意義及び今後の発展

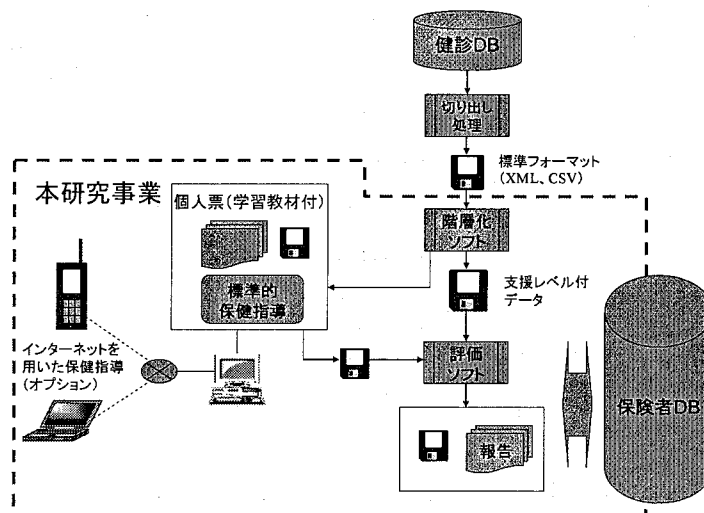
社会の少子高齢化に伴い保健医療サービス体系のあり方が問題となっている。特に生き生きとした長寿社会を実現するために、効果的な予防プログラムの開発が課題となっている。このためには予防が有効なターゲット集団を適切に把握し、またそれを評価するための枠組みとなる仕組みが必要となる。諸外国に見られない、わが国の保健医療制度のユニークな特徴として、老人保健法、健康保険法、労働安全衛生法など種々の法的枠組みの中で一般健診が行われていることが指摘できる。そして、過去数十年にわたる経験の中で、種々の健康管理手法が開発されてきている。しかしながら、異なる法体系の中で行われてきたために、生涯健康管理という視点での有効性が十分に発揮できていないという指摘がある。

従って、わが国保健医療システムが持っているこの長所を活かしながら、生涯健康管理の視点から総合的な健康診査の仕組みを構築していくことが求められている。そのためには介入の効果に関する科学的エビデンスに基づいて、現在の健診制度を見直し、それを整合性の

あるものに再構成していく作業が必要になる。

本研究ではこれまで厚生労働科学研究の枠組みの中で行われてきた研究成果を受け、開発されたプロトコル等のフィールドでの実証研究を行っている。具体的には国内の大手企業及び中小企業における労働安全衛生法に基づく職域健診の場を利用して、開発されてきたプロトコルについて、その職域への適用可能性、適用可能な場合はその有効性、適用が難しい場合は、その改善案を作成し、それに基づく検証を行う。そして、その成果を踏まえて「あるべき健康診査システム」について実証的な提言を行うことが本研究の目的である。本研究の成果は平成20年度より導入予定の特定健診・特定保健指導事業のための基盤となるものである。

特定健診・特定保健指導事業システム構成(案)



4. 倫理面への配慮

本研究の実施に当たっては個人情報保護に十分配慮し、構築されたデータベースから、個人の特定ができない方式を採用する。また、主任研究者の所属する組織(産業医科大学)及び研究協力者の事業所の倫理委員会における倫理面での審査を受け、承認をとっている。

5. 発表論文集

- (1) 松田晋哉:DPCによる傷病構造の推計, 社会保険旬報(2005),No.2234:10-16.
- (2) 松田晋哉:医療保険における予防給付のあり方に関する一考察, 社会保険旬報(2005),No.2230:32-38.
- (3) Tanaka M and Matsuda S, The possibility of Disease Management program in Japan, Asian Pacific Journal of Disease Management, Vol.1 (1), (in press).
- (4) Matsuda, S. Health promotion policy in Japan, Asian Pacific Journal of Disease Management, Vol.1 (1), (in press).
- (5) Ito, M. Health support program for coronary risk in the occupational setting, Asian Pacific Journal of Disease Management, Vol.1 (1), (in press).

- (6) 田中滋、小林篤、松田晋哉(編著):病気の予防と健康支援 ヘルスサポート学の理論と実践、東京大学出版会(平成19年3月出版予定).

6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業学校・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
松田 晋哉	研究の企画・実行・分析・報告書の作成	産業医科大学医学部・昭和60年医博・公衆衛生学	産業医科大学医学部 公衆衛生学教室	教授
伊藤 正人	データの収集・解析及びモデルプログラムの実施	産業医科大学医学部・昭和61年医博・産業医学	松下電器産業株式会社 社高槻健康管理室	室長
鎗田圭一郎	モデルプログラムの実施	産業医科大学医学部・昭和60年・産業医学	鎗田労働衛生コンサルタント事務所	所長
浜口 伝博	データの収集・解析及びモデルプログラムの実施	産業医科大学医学部・昭和60年・産業医学	日本リージャー	産業医
吉田 勝美	研究の企画・実行・分析	慶応大学大学院・昭和57年・産業医学	聖マリアンナ医科大学	教授

研究協力者:

- 藤野善久 (産業医科大学公衆衛生学教室 講師)
 田中政幸 (産業医科大学公衆衛生学教室 専修医)
 小林祐一 (HOYA 産業医)
 中川 徹 (日立健康管理センタ 産業医)

MEMO

Lined area for writing the memo content.

研究課題：生活習慣病対策における健診・保健指導による行動変容にかかる
成功事例の収集及びガイドラインの作成に関する研究

課題番号：H18－循環器等（生習）－一般－043

主任研究者 京都大学医学部公衆衛生学教室・教授

中原俊隆

1. 本年度の成果

本年度はすべての市町村および保健所に行動変容成功事例に関するアンケートを送付した。合併した市町村も多い時期であるため、アンケート送付の時期を考慮し10月にしたため、現在回収が続いている最中である。

平成18年12月14日現在で市区町村668（送付数1842）、保健所121（送付数540）の回答を得ている。現在も回答が返却されており、本年度の事業の成果を報告するため回答が送れるとの連絡もありさらに回収率は上昇する予定である。

すべての回答において行動変容の事例が記載されているわけではないが、様々な形の事例が収集できつつある。その内容については現在分析中であるが、疾患別にみるとメタボリックシンドロームを含む生活習慣病関係、および禁煙指導に対するものが大多数を占めている。健康診査、健康教育等に関するものが多いが、予防行動に関することや指導内容に関しての遵守・励行に関することまた、これらの複合的なものもみられている。現在、この症例を事故健康管理能力のプロセスにみられる4段階すなわち、第1段階「混乱」、第2段階「実践と後退」、第3段階「体感」、第4段階「調和」の観点から分類し、1) どのような事例が多いかあるいは少ないか、2) どのようなキーワードがあるか 3) 今後どのような対策が必要かの観点から分析を行っている最中である。

さらに研究協力者にも事例収集をお願いしており、糖尿病関係、食生活関係からの事例の収集に努めている。

2. 前年度までの研究成果

該当なし

3. 研究成果の意義および今後の発展

この回答を分類・分析し、さらに必要な事例、特に個人に対する対策から集団に対する対策へのつながりを中心に聞き取り調査を追加する予定である。

これらを総合し個人および集団に対する行動変容を行うために必要な要件を明確にし、今後の保健対策で使用できるガイドラインの作成を行いたいと考えている。

4. 倫理面への配慮

検討の上、十分配慮した。基本的には個人を同定できる項目は含まれていない。

5. 発表論文集

現在なし

内容に関しては平成19年度の公衆衛生学会に発表する予定である

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
中原 俊隆	総括、調査、解析	京都大学医学部、昭和49年卒、医学博士、公衆衛生学	京都大学医学部公衆衛生学教室	教授
里村 一成	調査、解析	京都大学医学部、昭和55年卒、医学博士、公衆衛生学	京都大学医学部公衆衛生学教室	助教授
岩永 資隆	調査、解析	福岡大学医学部、昭和63年卒業	京都大学医学部公衆衛生学教室	助手

平成19年2月9日(金)

(10:53~11:45)

座長
富永 祐民 / あいち健康の森健康科学総合センター長

研究課題 未成年者の喫煙実態状況に関する調査研究
課題番号 H16-健康-024
主任研究者 国立保健医療科学院・次長
林 謙治

1. 本年度の研究成果（3年目）

1) 医療系大学生の喫煙行動全国調査

喫煙対策のリーダーになるべき医療関係者の喫煙行動に関する全国調査を実施した。わが国の医学部医学科、看護大学および医学部看護学科、歯学部部の4年生に対する全国調査を実施中である。対象校を無作為に抽出し、4年生に対し、喫煙行動を尋ねる無記名自記式アンケート調査を実施している。

2) 2005年度中高生調査の集計、分析、携帯電話代の影響に関する分析

2004年度に観察された中高生の喫煙率と飲酒率の大幅な減少を再確認するために、2005年度に2000年度全国調査回答校に再度調査を依頼し、その調査で得られた結果を比較検討した。2005年度に中高生の喫煙率及び飲酒率が2004年度調査の結果と同様に、2000年度調査結果と比較し、低下していることを確認した。また、2000年調査結果と2005年調査結果を比較した全国集計結果報告書と各協力校分の集計結果を同封して、協力校へ返送した。

低下原因のひとつとして仮説にのぼっていた要因について2005年調査において新たに追加して調査した。喫煙未経験者に比べ、喫煙経験者、月喫煙者、毎日喫煙者とより習慣的な喫煙者になるほど、小遣いに占める携帯電話代の割合が高い傾向が認められた。喫煙未経験者や試喫煙者は携帯電話を使わない者の割合が高かった。携帯電話代が高いのは、現在喫煙者、2000年以降止めた人、2000年以前に止めた人、未・試喫煙者の順に多かった。月平均小遣いの額も同じ順序で多かった。喫煙者のほうが携帯電話代は自分が払っている割合が高く、従って、自分の自由になる金額の多い生徒が喫煙を続けていることが明らかになった。このような生徒は、タバコ代も、酒代も、携帯電話代も高かった。携帯電話を頻繁に使うような人間関係が喫煙と関係している可能性もあると考えられる。従って、2000年以降の喫煙率の低下や飲酒率の低下は、携帯電話代増大が原因となって止めたということではないと考えられた。このように、携帯電話代が高いことが喫煙開始を抑制するとは言えない。一方、2000年以降喫煙を止めた人は、比較的携帯電話代が高く、その一部には携帯電話代の圧迫が原因で止めたものがあるかもしれないが、これだけでは、今回観察された低下を到底説明できないと考えられた。

3) 研究班成果をまとめた一般向け書籍作り

過去3年間の研究班の成果を一般国民、学校保健関係者に伝達するために、図表などを用いて、研究結果をわかりやすくまとめた一般書籍を作成中である。青少年人口の推移、全国調査の概要紹介、青少年の喫煙行動、飲酒行動、睡眠障害と心の健康について、青少年に多い疾患の受療率、死亡率などの行動、今後の取り組みのあり方等を盛り込む予定である。書名は「未成年者の健康リスク行動（仮題）」としている。

4) 一般向けの研究成果発表会

研究成果を広く一般国民、学校保健関係者に伝えるために、年度末に一般向け講演会を開催する予定としている。

5) 未成年者の喫煙行動に影響をおよぼす社会環境の調査実施

未成年者がよく読む漫画のストーリー中に現れる喫煙シーン、飲酒シーンを数量的に把握し、未成年者の喫煙及び飲酒行動への影響を解析する。中高生の喫煙の四便主を取り巻く環境調査の結果とアンケート調査における青少年の好む漫画雑誌のデータをリンクして、喫煙、飲酒シーンが中高生の行動に及ぼす影響を解析する。

2. 前年度までの研究成果

1) 2004年度（一年目）：未成年者の喫煙および飲酒行動に関する全国調査および喫煙率、飲酒率の低下要因の検討

わが国の中高生の喫煙及び飲酒行動の実態を明らかにし、健康日本21の中間評価を行うために、2004年度に全国調査を実施した。全国の中学校11,060校、高等学校4,627校から、無作為にそれぞれ131校、109校を抽出し、それぞれ92校(70.2%)、87校(79.8校)の回答を得、回答校の学校内において在校生全員に対

する無記名自記式アンケート調査を実施した。有効回答数は、中学 39,385 通、高校 63,0696 通であり、回答校生徒数における生徒協力率はそれぞれ、88.4%、86.3%で、全国生徒数に対する有効回答の閉める割合は、それぞれ 1.1%、1.7%であった。

喫煙経験者率は、中学男子で、1996年 34.6%、2000年 28.7%、2004年 18.2%、中学女子では、それぞれ 19.9%、20.0%、13.9%、高校男子では、51.9%、50.3%、36.0%、高校女子では、33.5%、33.7%、24.0%であった。月喫煙率は、中学男子で、1996年 10.9%、2000年 9.4%、2004年 5.1%、中学女子はそれぞれ、4.9%、5.6%、3.6%、高校男子は、30.7%、29.9%、15.9%、高校女子は、12.6%、13.1%、8.2%であった。毎日喫煙率は、中学男子はそれぞれ 2.4%、2.6%、1.3%、中学女子は 0.7%、1.0%、0.6%、高校男子は、18.0%、18.4%、8.5%、高校女子は、4.6%、5.4%、3.1%であった。男女、中高とも 2004 年では、喫煙率の劇的低下が確認された。

飲酒経験者率は、中学男子で、1996年 73.5%、2000年 64.5%、2004年 53.3%、中学女子では、それぞれ 71.5%、64.3%、56.7%、高校男子では、87.2%、83.5%、75.3%、高校女子では、86.7%、84.1%、77.3%と男女、中高とも調査毎に減少し、2004 年では女子の飲酒経験率のほうが高くなった。月飲酒率(この 30 日に 1 日でも飲酒した者の割合)は、中学男子で、1996年 29.4%、2000年 29.0%、2004年 20.5%、中学女子はそれぞれ、24.0%、25.5%、20.0%、高校男子は、49.7%、48.7%、36.2%、高校女子は、40.8%、42.1%、34.1%であった。週飲酒率(飲酒頻度を尋ねる質問で「週末ごとに」「週に数回」「毎日」と回答した者の割合)は、中学男子はそれぞれ 6.4%、5.9%、3.4%、中学女子は 3.9%、4.1%、2.9%、高校男子は、13.8%、14.4%、10.0%、高校女子は、6.3%、7.8%、6.5%であった。習慣的な飲酒率は依然男子のほうが高かった。

喫煙率、飲酒率の低下要因を検討したところ、喫煙率は、周囲の者の喫煙率の低下(男女、中高とも父親と兄の喫煙率低下が 2000 年から認められ、2004 年でさらに低下した。一方、中学男子と、高校女子で母親の喫煙率増加が認められた)、タバコの入手経路の制限(現在喫煙者のうちコンビニ、タバコ屋で買う者の割合の減少、男子で顕著)、学校の敷地内禁煙(建物内禁煙、分煙より敷地内禁煙実施校で喫煙率が低い傾向)、友だちのネットワークの変化(1996 年、2000 年と比べ 2004 年で友達がいないと回答した者の割合が増加)などが関連していることが明らかになった。母親の喫煙率の低下がはっきりしないこと、非喫煙者の飲酒率が低下したのに喫煙者の飲酒率が変わらず特定の生徒に健康に悪い生活習慣が集積しつつあるなど心配な所見も認められ、今後とも注意深く動向をモニタリングする必要が示された。

中高生の飲酒者がよく飲む酒の種類は 2004 年では男女とも果物味の甘い酒になった。調査のたびに焼酎の割合も増えた。周囲の者の飲酒率を見ると、男女、中高とも父親と兄の飲酒率低下が 2000 年と 2004 年の間で認められた。一方、母親や姉の飲酒率はほとんど低下しなかった。男女、中高とも 1996 年、2000 年と比べ 2004 年で友達がいないと回答した者の割合が増加した。酒の入手方法についてみると 2004 年調査で減少したのは、店(コンビニ、スーパー、酒屋)や自販機で買う、であった。このように、わが国の中高生の飲酒率の低下には、周囲の者の飲酒、酒の購入ルートが狭まったこと、友人の減少などが寄与していると考えられた。

低価格の商品、ジュースのようなラベルのアルコール入門飲料(果物味の甘いお酒)、テレビなどの酒の製品広告、学校等におけるアルコール教育の軽視等、わが国の未成年者の飲酒を取り巻く環境はまだまだ問題が多く、様々な対策の推進と、その成果を監視するためのモニタリング全国調査の継続が必須である。

2) 2005 年度 (2 年目)

(1) わが国の妊産婦の喫煙・飲酒に関する全国調査

全国を代表する妊婦の喫煙、飲酒行動を明らかにするために、社団法人日本産婦人科医会の調査定点 940 箇所を対象に、産科医療機関を受診した女性のうち、「妊娠の確定した再診の妊婦」を対象に、喫煙及び飲酒行動に関する無記名自記式質問票による調査を実施した。調査時期は 2005 年 11 月であった。調査協力者には、受診待ち時間に調査票を記入してもらい、その場で糊付封筒に封入し、回収した。全国 344 施設から調査の協力を得て、19,650 通の調査票が回収された。妊娠前着て運率は 22.9%であり、妊娠がわかってからの喫煙率は 7.8%であることが明らかになった(2002 年の同様の調査では、9.9%)。特に 19 歳以下の妊婦では 13.9%(2002 年 23.0%)と著しく減少した。妊娠中の受動喫煙は、52.7%(2002 年 62.1%)と減少した(多くは夫による受動喫煙)。妊娠中の喫煙者における、今後の禁煙希望(ぜひしたい 28.8%、できれば 52.6%)は、2002 年とあまり変化がなかった。妊娠前の飲酒率は 44.4%であり、そのうちの 23.4%がほとんど毎日飲酒していた。妊娠中の飲酒率は 4.7%であった。

(2) 2000 年度調査回答中学、高校に対する再調査(2005 年度調査)

2004 年度に観察された中高生の喫煙率、飲酒率の低下を再確認するために、2000 年度全国調査回答

校へ再調査を実施した。全国学校総覧により学校の存在を確認し、中学99校、高校77校に調査を依頼しそれぞれ、70校(70.7%)、69校(89.6%)の回答を得、それぞれ32,257通、48,283通、合計80,540通の調査票を得た。

2005年調査においても、男女、中高とも喫煙率、飲酒率の低下を認めた。2000年調査と比較して2005年調査では、飲酒経験者率、仲間との飲酒経験者率、月飲酒者率、週飲酒者率、毎日飲酒者率、喫煙経験者率、月喫煙者率、毎日喫煙者率いずれも男女、中高ともに減少していた。毎日喫煙者率、月喫煙者率、喫煙経験者率、仲間との飲酒経験者率、月飲酒者率の低下幅が大きかった。女子より男子が喫煙者率、飲酒者率とも高いが、2005年の飲酒経験率は女子のほうが高かった。2005年の男子の仲間との飲酒経験者率、月飲酒者率、喫煙経験者率は、2000年の女子の値よりも低かった。

2000年より2005年でやや飲酒量が少ない傾向にはあったが、大きな差は認められなかった。飲酒経験者の経験年齢をみると、2005年の結果のほうが10歳以下の割合が低い傾向にあり、飲酒経験年齢があがってきたことが推察される。

喫煙経験年齢は、中学1年では、10-12歳、2年で12-13歳、3年で13-14歳と回答した者の割合が高かった。高校では、14-15歳と回答した者の割合が高かった。喫煙経験学年をみると、2000年と2005年を比べると小学5年以下で経験した者の割合(喫煙経験者に対する割合)が2005年で高い傾向にあり、喫煙率減少にもかかわらず、一部は経験の低年齢化が起こっており、中高生の二極分化が起こっているのかもしれない。禁煙開始時期をみると、2000年調査と2005年調査の間に禁煙した者の割合が男子で5.2%、女子で3.7%認められた。この30日間でタバコを売ってもらえなかった経験は、少なく月喫煙者の過半数が「いつでも売ってもらえた」と回答していた。朝起きてすぐに喫煙したり、吸いたくなくなったりするかどうかについての質問に対して、「いつも吸いたいと思う」「時々吸いたいと思う」と回答した月喫煙者は多く、既にニコチン依存症になっている者が多いことが伺えた。禁煙は困難と思うかの問いに対しては、ほとんどが「たぶん難しい」「とても難しい」と回答しており、依存性の強さを認識しているような回答であった。

3. 研究成果の意義及び今後の発展

本研究の意義は、中高生の喫煙及び飲酒行動の実態を全国を代表するようなサンプルで明らかにしたことである。同様の調査方法で継続的に調査し続けたことで、その変化の要因を検討することができた。そのため、今後のモニタリングの必要性、わが国の未成年者への喫煙対策、飲酒対策に有用なデータを提供した。また、この成果は健康日本21の中間評価指標としても用いられた。2004年度に観察された中高生の喫煙率、飲酒率の劇的な低下を再確認するために、2000年調査回答校へ2005年度再調査を実施して、低下を再度確認できたのも、この研究班の成果の意義として重要である。

また、本研究班は、妊婦の喫煙率、一般成人の受動喫煙に対する正しい知識の保有率なども調査しており、健やか親子21や健康日本21の評価において、その他の研究班がカバーしない部分もフォローしている。

今後は、新たな研究班として、全国モニタリング調査の継続、健康日本21最終評価に向けた客観的なデータの提出、未成年者への禁煙治療の実態調査、喫煙対策の関係する様々な集団への喫煙行動調査の実施(今回は医療系大学生であったが、今後は一般大学生への調査も検討、その他学校教師への調査等)、WHOによるタバコ規制枠組条約にともなうわが国の喫煙対策の評価と仮題及び今後必要な対策の提言などさらに研究対象と範囲を広げ、わが国の未成年を中心とした喫煙及び飲酒対策の発展に寄与する研究としていくことが重要である。

4. 倫理面への配慮

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

5. 発表論文集

- 1) Osaki Y, Tanihata T, Ohida T, Minowa M, Wada K, Suzuki K, Kaetsu A, Okamoto M, Kishimoto K. Adolescent smoking behaviour and cigarette brand preference in Japan. *Tobacco Control* 2006; 15: 172-180.
- 2) Kaneita Y, Ohida T, Osaki Y, Tanihata T, Minowa M, Suzuki K, Wada K, Kanda H, Hayashi K.: Insomnia among Japanese Adolescents: A Nationwide Representative Survey, Sleep (in press).

- 3) 簗輪眞澄、尾崎米厚. 若年における喫煙開始がもたらす悪影響. 保健医療科学 2006;54(4):262-277.
- 4) 神田秀幸、尾崎米厚、谷畑健生. 未成年者を対象とした喫煙対策の世界的動向 - Cochrane Database of Systematic Reviews における文献考察 -. 保健医療科学 2006;54(4):278-283.
- 5) 尾崎米厚. 青少年の喫煙行動、関連要因、および対策. 保健医療科学 2006;54(4):284-289.
- 6) 尾崎米厚. 2004 年中高生の飲酒及び喫煙行動に関する全国調査結果の速報 なぜ、中高生の飲酒率が下がったか? 尾崎米厚. PREVENTION 2006;161:2-3.
- 7) 尾崎米厚. わが国でも国際比較のデータが必要. 世界の医学誌から 解説. MMJ 2006;2(8):695.
- 8) 尾崎米厚. タバコと世論. 中央調査報 2005;573:1-5.
- 9) 尾崎米厚. 健康日本 21 地方計画の進捗状況と中間評価、今後の活用について. 保健師ジャーナル 2005;61(6):464-468.
- 10) 尾崎米厚. 環境と子どもの喫煙習慣. 治療 2005;87(6):1965-1973.
- 11) Suzuki K, Ohida T, Yokoyama E, Kaneita Y, Takemura S. Smoking among Japanese nursing students: nationwide survey, JAN 2005, 49; 268-275.
- 12) Kaneita Y, Ohida T, Takemura S, Sone T, Suzuki K, Yokoyama E, Miyake T, Umeda T. Relation of smoking and drinking to sleep disturbance among Japanese pregnant women, Pre Med 2005, 41; 877-882.
- 13) 尾崎米厚、鈴木健二、和田清、山口直人、簗輪眞澄、大井田隆、土井由利子、谷畑健生、上畑鉄之丞. わが国の中高生の喫煙行動に関する全国調査 - 2000 年調査報告 -. 厚生 の 指標 2004;51(1):23-30.
- 14) Osaki Y, Mei J, Tanihata T, Minowa M. Cigarette brand preferences of smokers among university students in Japan. Preventive Medicine 2004;38(3):338-342.
- 15) 谷畑健生、尾崎米厚、青山旬、川南勝彦、黒澤洋一、簗輪眞澄. 全国保健所におけるたばこ対策実施状況調査の結果と分析平成 13 年調査(第1報)たばこ対策の実施状況、喫煙実態調査の実施状況、保健所職員および保健所長の喫煙状況とたばこ対策の実施状況との関連. 厚生 の 指標 2004;51(6):31-37.
- 16) 尾崎米厚、松下幸生、白坂智信、廣尚典、樋口進. 国民栄養調査を用いたわが国の成人飲酒者割合、多量飲酒者割合の推計. 厚生 の 指標 2004;51(8):22-26.
- 17) 谷畑健生、尾崎米厚、青山旬、川南勝彦、簗輪眞澄. 全国市町村におけるたばこ対策実施状況. 厚生 の 指標 2004;51(10): 27-33.
- 18) 尾崎米厚. 若年者の喫煙. からだの科学 2004;237:45-49.

6. 研究組織

① 研究者名	② 分担する研究項目	③ 最終卒業学校・卒業年次・学位及び専攻科目	④ 所属施設および現在の専門(研究実施場所)	⑤ 所属施設における職名
林 謙治	調査方法検討、調査結果解釈(総括)	千葉大学・医学部・博士課程・昭和50年卒・医学博士、公衆衛生学	国立保健医療科学院、公衆衛生学、思春期学	次長
簗輪眞澄	調査方法の検討、調査結果解釈	金沢大学・医学部・昭和44年卒・医学博士、疫学	聖徳大学・人文学部、疫学、公衆衛生学	教授
大井田 隆	母子調査内容の検討、関係機関調整、調査の実施、集計結果の解釈	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
鈴木健二	未成年調査の調査内容の検討、調査結果の分析	京都大学医学部医学科・昭和45年卒	国立療養所久里浜病院・精神科、精神医学	部長
和田 清	未成年調査調査内容の検討、調査結果の分析	千葉大学・医学部・昭和55年卒・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・薬物依存研究部、薬物依存学、精神医学	部長
福島哲仁	データ解析、データのまとめ、データ還元	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
尾崎米厚	未成年調査調査内容の検討、調査の実施、学校調査の実施	島根医科大学博士課程・平成2年修了・医学博士、寄生虫学	大学医学部社会医学講座、疫学、公衆衛生学	助教授

研究課題 受動喫煙対策にかかわる社会環境整備についての研究

課題番号 H18-循環器-006

主任研究者 産業医科大学 産業生態科学研究所 健康開発科学 教授

大和 浩

1. 本年度の研究成果

受動喫煙対策の整備状況に関して、JR 新幹線、在来線特急で受動喫煙が発生しない車両の割合、医学部と歯学部の敷地内禁煙の導入状況、4都市（京都、福岡、北九州、福島）および秋田県におけるホテルとその飲食店、プロ野球球場の調査をおこなった。今回、平成18年の日本公衆衛生学会で発表をおこなったJRの調査結果、および、医・歯学部の禁煙化状況を中心に報告する。

ア) JR 新幹線で受動喫煙が発生しない車両の割合

平成18年3月18日のダイヤ改正により東海道・山陽の16両編成における4号車が喫煙車両から禁煙車両となり、また、一部路線では増便が行われた。

ダイヤ改正前後の受動喫煙が発生しない車両の割合を算出した。

<http://www.tobacco-control.jp/shinkansen/shinkansenoverview.htm>

	改正前	改正後（現在）
1位：九州	100%（全414両）	100%（全420両）
2位：長野	100%（全448両）	100%（全456両）
3位：上越	44%（456両／1036両）	44%（456両／1036両）
4位：東北・秋田・山形	42%（923両／2181両）	42.3%（923両／2181両）
5位：東海道・山陽	37%（2048両／5562両）	42.2%（2366両／5606両）

イ) JR 在来線特急で受動喫煙を受けない車両の割合

平成18年3月のダイヤ改正により JR 北海道は本州との間を走る一部の特急を除き全面禁煙となった。平成18年度は寝台・夜行の調査も終了したことから、昼行列車のみで算出した17年度の結果に、寝台・夜行の結果を加えて、平成18年3月のダイヤ改正前後の受動喫煙が発生しない車両の割合を再計算した。

<http://www.tobacco-control.jp/jr/index.htm>

	改正前	改正後（現在）
1位：JR 北海道	53.5%（371両／694両）	87.8%（652両／743両）
2位：JR 東日本	50.6%（1696両／3355両）	50.4%（1699両／3372両）
3位：JR 九州	45.7%（901両／1972両）	45.7%（901両／1972両）
4位：JR 東海	22.8%（105両／458両）	22.8%（105両／458両）
5位：JR 四国	18.0%（114両／634両）	19.1%（121両／634両）
6位：JR 西日本	10.8%（223両／2059両）	11.0%（223両／2029両）

ウ) 80 医学部の敷地内禁煙導入状況

すでに敷地内禁煙を導入している医学部 21 校

旭川医大、秋田大医、東北大医、福島県立医科、東京医科歯科、
順天堂大医、東京女子医、日本医大、金沢大医、金沢医大、岐阜大医、
名古屋市立大医、愛知医大、三重大医、近畿大医、兵庫医、
和歌山県立大医、岡山大医、川崎医大、徳島大医、愛媛大医

平成 18 年度内に実施が決定している医学部 5 校

慶応大医、名古屋大医、高知大医、福岡大医、大分大医

現在、敷地内禁煙について検討中であるが時期は未定 18 校であった。

<http://www.tobacco-control.jp/medical-faculty/medical-faculty.htm>

(29 歯学部の敷地内禁煙導入状況は現在集計中)

2. 前年度までの研究成果

公共空間として JR 新幹線、JR 6 社の在来線特急、ドーム球場、ホテル、飲食店における粉じん濃度のリアルタイムモニタリングにより受動喫煙曝露の実態とその程度を評価した。その結果にもとづき新幹線と特急の全路線についての一覧表を作成し、受動喫煙を受けない車両の比率を算出した。ホテルについては京都市、福岡市、北九州市、福島市における一定規模以上のホテルの受動喫煙曝露の実態について全数調査をおこなった。

新幹線で受動喫煙を受けない車両の比率 (2006 年 2 月時点)

1 位 九州 : 100%、1 位 長野 : 100%、3 位 上越 : 44%、
4 位 東北・秋田・山形 : 42%、5 位 東海道・山陽 : 37%

在来線特急で受動喫煙を受けない JR 各社の車両の比率

1 位 北海道 : 57%、2 位 東日本 : 51%、3 位 九州 : 46%、
4 位 東海 : 24%、5 位 四国 : 18%、6 位 西日本 : 10%

ドーム球場の禁煙区域における受動喫煙曝露濃度は、

札幌ドーム (喫煙室 + 排気設備) : 0.01mg/m³、
福岡ドーム (全館禁煙、屋外からの逆流あり) : 0.10mg/m³、
ナゴヤドーム (喫煙コーナー、排気強化) : 0.07mg/m³、
某ドーム (喫煙コーナーを指定したのみ) : 0.29mg/m³

ホテルの禁煙ルームの比率は

京都市 : 22%、福岡市 : 21%、北九州市 : 17%、福島市 : 20%

新幹線、特急、ドーム球場における受動喫煙対策の内容は会社間で大きな差が認められた。ホテルの禁煙ルーム割合の平均値は地域による大きな差は認められなかったが、施設ごとに大きな差があることが認められた。

3. 研究成果の意義及び今後の発展

本調査のように受動喫煙対策について全数調査をおこなうことにより、その業種・業界の平均的な姿が把握できる。調査結果は対象となった施設に返却しており、対策が遅れている施設にとっては、平均的なレベルまで受動喫煙対策を進めねばならない、というプレッシャーを与えたことが考えられる。

特に、ホテルの禁煙ルームの割合に関する調査結果、全国のプロ野球球場の受動喫煙対策に関する調査結果は、すでに新聞やインターネットで報道されており、対象となった施設だけでなく、全国の類似の施設の管理者に対して受動喫煙対策の必要性を訴えることができたと思われる。

また、JR6社に対しては、11の医学会で組織された禁煙推進学術ネットワークから、本調査研究のデータをもとにJR6社の社長宛に第3回目の要望書が提出された(2006年10月)。これまでに2回提出された要望書は、JR6社に対して全て同じ内容、つまり、全車両の禁煙化を求める内容であったが、第3回目の要望書は、2006年3月に全車禁煙となったJR北海道、および、2007年3月に全車禁煙を導入する予定のJR東日本とJR九州に対しては、受動喫煙対策が良好な会社としてプラットホームと駅構内の全面禁煙化を要望する内容であった。一方で、対策が遅れているJR東海、JR西日本、JR四国については、良好な3社を手本として全車禁煙とすることを要望する内容となった。近い将来、一連の要望書が功を奏し、JR6社で全車禁煙化が導入されることが期待される。

医学部、附属病院についてもそれぞれ3分の1の施設が敷地内禁煙であることが分かった。この調査結果がマスコミなどで取り上げられることで、医・歯学部の禁煙化を加速させることが期待される。

4. 倫理面への配慮

本研究では、受動喫煙対策の実態調査およびその改善対策についての検討であり、倫理に関する問題は発生しない。調査結果を報告する際には回答者、施設が特定できないような配慮をおこなう。また、施設名を公表する際には許可を得ることで同意を得ている。

5. 発表論文集

論文：なし

著書：

- 1) H Yamato, et al. Secondhand smoke in bullet trains and other public spaces in Japan. The 25th UOEH International Symposium. Comfort in the Workplace. pp165-170(2006)
- 2) Y Nakata, H Yamato, et al. High level concentrations of environmental tobacco smoke (ETS) in restaurants, coffee shops, and taverns in Japan. The 25th UOEH International Symposium. Comfort in the Workplace. pp171-182 (2006)

本研究にかかわる学会発表

- 1) 大和 浩, 他. ドーム球場における受動喫煙対策の実態調査. 第2回日本禁煙学会(2006)
- 2) 永渕祥大, 他. 京都市内のホテルにおける受動喫煙対策の実態調査. 第2回日本禁煙学会(2006)
- 3) 瀧上知恵子, 他. ホテルにおける受動喫煙対策の4都市間の比較調査. 第2回日本禁煙学会(2006)
- 4) 吉積宏治, 他. ホテルの管理者むけ受動喫煙対策のセルフチェックシステムの開発. 第2回日本禁煙学会(2006)
- 5) 江口将史, 他. プロ野球球場における受動喫煙対策の実態と曝露濃度の評価.
第65回日本公衆衛生学会総会(2006)
- 6) 大和 浩, 他. 新幹線、JR在来線特急の禁煙車両における受動喫煙の曝露濃度とその原因.
第65回日本公衆衛生学会総会(2006)
- 7) 太田雅規, 他. 新幹線の各路線における受動喫煙曝露の実態調査と乗務員の曝露濃度の評価.
第65回日本公衆衛生学会総会(2006)
- 8) 瀧上知恵子, 他. JR6社の在来線特急における受動喫煙曝露状況の比較検討.
第65回日本公衆衛生学会総会(2006)
- 9) 蓑原里奈, 他. 全国の医学部の敷地内禁煙の導入状況に関する調査. 第26回産業医科大学学会(2006)
- 10) 本多 融, 他. JR新幹線、在来線特急における受動喫煙の実態およびその改善状況に関する調査.
第26回産業医科大学学会(2006)

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
田中 勇武	受動喫煙対策の工学的デザインと評価	九州大学 工学部 昭和42年卒・工学博士 労働衛生工学	産業医科大学 産業生態科学研究所 労働衛生工学	教授
大神 明	受動喫煙対策の実地調査	産業医科大学医学部 平成3年卒・医学博士 呼吸病態学	産業医科大学 産業生態科学研究所 呼吸病態学	助教授
大藪 貴子	アンケート作成と解析	九州大学 理学部 昭和58年卒・医学博士 分析化学	産業医科大学 産業生態科学研究所 労働衛生工学	助手
吉積 宏治	事例解析とホームページ作成	産業医科大学医学部 平成5年卒・学位なし 作業病態学	産業医科大学 産業生態科学研究所 作業病態学	非常勤助手
太田雅規	受動喫煙対策の実地調査	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

研究課題 たばこに関する科学的知見の収集に係る研究

課題番号 H17-健康-003

主任研究者 国立がんセンターがん対策情報センターがん情報・統計部・部長

祖父江 友孝

1. 本年度の研究成果

(1) 全死亡および、がん以外の死亡におけるたばこの寄与に関する研究

わが国の10万人規模の地域住民を対象とした3つのコホート研究(厚生労働省コホート研究、文部科学省の助成による大規模コホート研究、および3府県コホート研究)のデータを統合し、喫煙者の非喫煙者に対するハザード比、および喫煙の人口寄与危険割合を、全死亡および、がん以外の疾患による死亡について求めた。対象は、ベースライン調査時の年齢が40歳~79歳の296,836名(男性140,026名、女性156,810名)。ベースライン調査は1983年~1993年に行われ、平均観察年数は9.6年だった。死因別に求めた男性の非喫煙者に対する年齢調整ハザード比(95%信頼区間)は、現在喫煙者、過去喫煙者、および喫煙経験者(現在喫煙者および過去喫煙者)のそれぞれについて、全死亡:1.63(1.56:1.70)、1.27(1.21:1.33)、および1.49(1.43:1.55)、全循環器疾患:1.52(1.39:1.65)、1.17(1.07:1.29)、および1.38(1.27:1.49)、および全呼吸器疾患:1.41(1.22:1.62)、1.37(1.18:1.59)および1.39(1.22:1.59)だった。同様に、女性の非喫煙者に対するハザード比は、現在喫煙者、過去喫煙者、および喫煙経験者のそれぞれについて、全死亡:1.76(1.65:1.87)、1.68(1.52:1.86)、および1.73(1.64:1.83)、全循環器疾患:1.98(1.78:2.21)、1.60(1.34:1.91)、および1.87(1.70:2.06)、および全呼吸器疾患:1.65(1.29:2.09)、1.27(0.85:1.89)、および1.53(1.24:1.90)だった。死因別に求めた喫煙(現在喫煙および過去喫煙)の人口寄与危険割合(95%信頼区間)は、男性で、全死亡:27.9%(25.2:30.4)、全循環器疾患:23.0%(17.5:28.0)、および全呼吸器疾患:23.4%(14.5:31.4)、女性で、全死亡:6.7%(5.9:7.5)、全循環器疾患:8.0%(6.5:9.6)、および全呼吸器疾患:5.1%(2.1:8.0)だった。これらの結果と前年度の結果から、男女を合わせた喫煙の人口寄与危険割合は、全死亡:20.1%(17.8:22.4)、全がん27.0%(22.8:31.1)、全循環器疾患:17.0%(12.8:21.1)、および全呼吸器疾患:17.9%(10.2:25.7)と推定された。

(2) 禁煙後の肺がん死亡リスク減少に関する研究

肺がん死亡リスクに対する、個人および集団での禁煙効果を評価するため、日本における3つの大規模コホート研究のデータを統合解析し、男性禁煙者における肺がん死亡のリスク減少を禁煙時年齢別に評価した。対象者は非喫煙者、および18-22歳に喫煙を開始した禁煙者・現在喫煙者で、ベースライン時点で40-79歳の男性110,002名である。平均8.5年の追跡期間中に、うち968名の肺がん死亡が確認された。70歳未満で禁煙した男性では、現在喫煙者に対する死亡率比は到達年齢上昇とともに減少した。50歳代で禁煙した男性の年齢・コホート調整済みの現在喫煙者に対する死亡率比(95%信頼区間)は、到達年齢60-69

歳で 0.57 (0.40:0.82)、70-79 歳で 0.44 (0.29:0.66)、80-89 歳で 0.36 (0.13:1.00) であった。60 歳代で禁煙した男性での対応する値は 0.81 (0.44:1.48)、0.60 (0.43:0.82)、0.43 (0.21:0.86) であった。全体として、非喫煙者に対する現在喫煙者の死亡率比は 4.71 (95% 信頼区間 3.76:5.89) であり、禁煙後 0-4、5-9、10-14、15-19、20-24、25 年以上の禁煙者の非喫煙者に対する死亡率比(95%信頼区間)は、それぞれ 3.99(2.97:5.35)、2.55(1.08:3.62)、1.87 (1.23:2.85)、1.21 (0.66:2.22)、0.76 (0.33:1.75)、0.67 (0.34:1.32) であった。全般に禁煙時年齢が若いほど各到達年齢での肺がん死亡率は低い傾向があったが、60-69 歳に禁煙した男性においても死亡率は現在喫煙者に比して減少していた。これらの結果は先行研究の結果と一致性があった。

(3) 喫煙とメタボリック・シンドロームとの関連に関する研究

喫煙はメタボリック・シンドロームと並んで、動脈硬化性疾患の主要なリスク要因であることが多くの研究で明らかにされている。喫煙が動脈硬化を引き起こすメカニズムとしては、喫煙による血管内皮の傷害作用や凝固系の亢進のほか、糖代謝や脂質代謝への影響を介する作用があり、後者の作用から喫煙がメタボリック・シンドロームのリスク要因でもあることが示唆される。そこで今年度の研究では、喫煙とメタボリック・シンドロームの関連性について以下の点を明らかにするために文献的検討を行っている。1) 喫煙とウエスト・ヒップ比、内臓脂肪の蓄積との関連、2) 喫煙とメタボリック・シンドロームの発症に関わるとされている血清アディポネクチン、TNF α 、PAI-1 との関連、3) 喫煙と血糖値、高インスリン血症、インスリン感受性、糖尿病、中性脂肪、LDL コレステロール、HDL コレステロールとの関連、4) 禁煙後のインスリン抵抗性、HDL コレステロール変化、5) 禁煙後の体重および皮下脂肪の変化、6) 喫煙および禁煙とメタボリック・シンドロームの頻度や発症リスクとの関連、7) 受動喫煙とメタボリック・シンドロームの頻度や発症リスクとの関連、である。

2. 前年度までの研究成果

わが国におけるたばこの健康影響の大きさについて、複数の疾患を対象として量的評価を正確に行うために、上記 3 つの大規模コホート研究の統合解析を行った結果、全がん死亡のうち、男性で 38.6%、女性で 5.2%が喫煙に起因していることを示した。さらに、最新の研究成果を取り入れて、たばこの健康影響や介入の有効性に関する科学的証拠を集約したデータベースを構築するために、文献検索や評価の方法論について検討した。

3. 研究成果の意義及び今後の発展

本研究における 3 つの大規模コホート研究の統合解析により、全死亡のうち男性では 27.9%、女性では 6.7%が喫煙に起因していることが示された。この結果は、わが国における喫煙の健康負担の量的評価として、保険医療政策上有用な資料となる。同じく 3 コホート統合解析により、男性の禁煙時年齢別、禁煙後到達年齢別の肺がんリスク減少を量的に

評価した成果は、わが国のたばこ対策、特に禁煙推進の基礎資料となる。また、これらの統合解析の成果を基礎に、わが国の喫煙関連疾患の死亡予測や、禁煙支援による肺がん死亡減少効果のシミュレーションが可能になる。今後、大規模コホート研究の統合解析および文献の系統的レビューのテーマを拡大することで、喫煙の健康影響および喫煙者への保健指導のあり方に関する包括的な科学的知見の集積が可能となる。

4. 倫理面への配慮

本研究で行った3コホート統合解析では、連結不可能匿名化したデータを用いた。また本研究の実施について、国立がんセンターの施設内倫理審査委員会の承認を得た。

5. 発表論文集

- 1) Wakai K., Marugame T., Sobue T., Tamakoshi A., et al. Decrease in risk of lung cancer death in Japanese men after smoking cessation by age at quitting: a pooled analysis of three large-scale cohort studies. *Cancer Science* (in press).
- 2) Renzhe C., Iso H., et al. Relationship of smoking and smoking cessation with ankle-to-arm blood pressure index in elderly Japanese men. *Eur J Cardiovasc Prev Rehab* 2006;13:243-248.
- 3) Mizoue T., Inoue M., Tanaka K., Tsuji I., Wakai K., Nagata C., Tsugane S. Tobacco Smoking and Colorectal Cancer Risk: An Evaluation Based on a Systematic Review of Epidemiologic Evidence among the Japanese Population. *Jpn J Clin Oncol* 2006; 36: 25-39.
- 4) Wakai K., Inoue M., Mizoue T., Tanaka K., Tsuji I., Nagata C., Tsugane S.; Research Group for the Development and Evaluation of Cancer Prevention Strategies in Japan. Tobacco smoking and lung cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiological evidence among the Japanese population. *Jpn J Clin Oncol* 2006; 36: 309-324.
- 5) Nagata C., Mizoue T., Tanaka K., Tsuji I., Wakai K., Inoue M., Tsugane S. Tobacco Smoking and Breast Cancer Risk: An Evaluation Based on a Systematic Review of Epidemiological Evidence among the Japanese Population. *Jpn J Clin Oncol* 2006; 36: 387-394.
- 6) Tanaka K., Tsuji I., Wakai K., Nagata C., Mizoue T., Inoue M., Tsugane S. Cigarette Smoking and Liver Cancer Risk: An Evaluation Based on a Systematic Review of Epidemiologic Evidence among Japanese. *Jpn J Clin Oncol* 2006; 36: 445-456.
- 8) Fujita Y., Shibata A., Ogimoto I., Kurozawa Y., Nose T., Yoshimura T., Suzuki H., Iwai N., Sakata R., Ichikawa S., Tamakoshi A., for the JACC Study Group. The effect of interaction between hepatitis C virus and cigarette smoking on the risk of hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer* 2006; 94: 737-739.

9) Nakamura M, Morita T, Oshima A. Increasing Needs of National Policy for Nicotine Dependence Treatments as a Part of Tobacco Control. Journal of Korean Association of Cancer Prevention, 11(2): 85-88, 2006.

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
祖父江友孝	たばこに関する科学的知見の収集	大阪大学医学部・昭和58年卒・医学博士疫学	国立がんセンターがん対策情報センターがん情報・統計部・がん疫学	部長
中村正和	たばこに関する総括報告の内容の検討	自治医科大学・昭和55年卒・公衆衛生学	大阪府立健康科学センター・予防医学	部長
磯 博康	たばこに関する総括報告の内容の検討	筑波大学大学院医学研究科・昭和61年卒・医学博士	大阪大学大学院医学系研究科公衆衛生学・循環器疫学	教授
井上真奈美	大規模コホートの併合解析	筑波大学医学専門学群・平成2年卒・医学博士・予防医学	国立がんセンターがん予防検診・研究センター・がん疫学	室長
若井建志	大規模コホートの併合解析	名古屋大学大学院医学研究科・平成6年卒・医学博士・予防医学	名古屋大学大学院医学系研究科予防医学/医学推計・判断学・疫学	助教授
小笹晃太郎	大規模コホートの併合解析	京都府立医科大学大学院医学研究科・昭和63年卒・医学博士	京都府立医科大学大学院医学研究科地域保健医療疫学・疫学、地域保健学	助教授
玉腰暁子	大規模コホートの併合解析	名古屋大学大学院医学研究科・平成3年卒・医学博士・予防医学	国立長寿医療センター治験管理室・疫学	室長
西野善一	大規模コホートの併合解析	東北大学大学院医学系研究科・平成10年卒・医学博士・公衆衛生学	宮城県立がんセンター研究所疫学部・がん疫学	上席主任研究員

研究課題 喫煙と禁煙の経済影響に関する研究

課題番号 H18-循環器等（生習）一般-040

主任研究者 奈良女子大学 保健管理センター 高橋裕子

1 本年度の研究成果

直接的な医療費負担に関する研究としては平成 10(1998)年度に辻一郎氏により国保加入者における喫煙者と非喫煙者の医療費が算出され平成 15(2003)年度には喫煙、肥満、運動不足の組み合わせ別の医療費が算出され、いずれも喫煙者において直接的医療費負担が増大することが示されたが、相反する研究も存在し「喫煙者のほうが医療費が安い」との意見の論拠となり禁煙施策の推進の妨げになる場面もみられた。今回はまず相反する研究成果を示す論文のレビューをおこなった。直接医療費の算定には(1)十分な追跡期間によるコホート研究であること すなわち横断研究は本研究の研究デザインとして不適切であり、喫煙が疾病の発生に影響するには一定の期間を有することやがん循環器等の発症リスクに関して横断的研究が存在しないことから医療費集計における単年度集計が危険であること(2)十分な調査対象者を有すること(3)すべての医療費を対象とすること(4)脱落事例が少ないこと(5)過去の日本の発表論文ではいずれも喫煙が医療費減少に貢献するとは記載されていないこと 等、標記の見解に対する反論根拠を明瞭にした。さらに56234名の平成6年から平成17年12月31日までの11年間の追跡データ(大崎コホート)に基づき直接医療費の年代別算定を実施したところ、全年齢において過去喫煙者、現喫煙者、非喫煙者の順となる傾向がみられたが男性では40台、50台では非喫煙者と現喫煙者の医療費の差はないが60台においては大きな差が生じたことが直接医療費の過去における横断的研究のいくつかで喫煙者のほうが非喫煙者より医療費が安いとの過去の論文のデータにつながっていた可能性が示唆された。また喫煙習慣により生じる過剰医療費の割合は男性のほうが大きいと算定されるなど直接医療費に関しての大きな成果が得られた。

国内での喫煙と禁煙の経済効果に関連した研究としては、平成6~8年度の本研究の分担研究者である中原俊隆氏も加わっての研究や平成13年度油谷由美子氏による研究があり、たばこ価格変動による喫煙者数への影響が示された。平成15年度には友池仁暢氏によってスイッチOTC化を中心に禁煙治療方法による経済効果が算出され、平成16年度には望月友美子氏によってFCTCに関連したたばこ価格による経済影響について言及し、大島明氏によって禁煙治療の保険点数化による経済影響が示された。本研究ではこれらの研究を踏まえた上で、国内外の最新のデータに基づき喫煙と禁煙の経済影響について、短期的・長期的な経済効果を含めての分析推計を進めているが、その算出には最新のデータに基づいた喫煙の疾患リスクの疫学的検討が必須である。なかでも経済的評価のためにはリスク比(相対危険度)に加え寄与危険の考え方で捉えなおす必要があると考えられた。本研究は単年度研究であることから、新たな調査は実施せずリスク比と寄与危険度についての文献的考察を加えたCDCレビューのまとめをおこなった。さらに受動喫煙と肺がんについてのレビ

ューをおこない、Taylor R, et al. Aust N Z J Public Health. 2001 Jun;25(3):203-11. (1981~1999、76編の疫学研究と20編のメタ・アナリシスから43研究を適格とした) では、統合 relative risk (RR)は1.29 (95% CI 1.17-1.43) Zhong L ら (Lung Cancer. 2000;27(1):3-18. ; 1981年から1999年に刊行された35編の症例対照研究とコホート研究のレビュー) では統合RR..1.20 (95% CI: 1.12-1.29)では職域での受動喫煙の統合RR1.16 (95% CI: 1.05-1.28). となっていた。

これらの成果に基づき喫煙と禁煙の経済効果に関しての再試算を実施中であるが、たばこによる社会的損失の試算に関しては2002年度には入院による損失は196億円、死亡による33366億円と推定され、さらに火災による損失(財産の損失・死亡による損失・負傷による損失)を加えると2002年のたばこによる社会的損失の総額は47162億円と推定された。2002年の国民医療費は313234億円であることから、国民医療費に占める超過医療費の割合は4.28%と推定された。

短期的・長期的な喫煙の経済効果を含めての分析推計には、時系列評価を加えるとともに推計値の上限と下限(最大効果と控えめな効果)を示すことにより妥当性を高めることが必要である。そのために今回は精緻な喫煙・禁煙行動経済学モデルを構築した。これは「どのようにすれば喫煙率の引き下げの数値目標を達成できるか」「禁煙率引き下げの社会経済効果はどれだけか」に適切に回答をあたえ、日本の禁煙政策の学術的基礎付けを与えるものであるが、喫煙から禁煙への行動をステージに分解しそれぞれのステージにおける各個人属性変数、各環境変数の影響を要因分解し、それぞれのステージに応じてコンジョイント分析(選択者がプロフィールを順序づけるための仮想的市場の分析)および離散選択-持続分析、費用便益分析を連続的に実施するものである。このモデルを用いて予備的な調査とコンジョイント分析を実施し、喫煙者のうちニコチン依存度の低い層ではタバコ価格による伸縮性(喫煙率の低下)が認められるがニコチン依存度の高い層ではタバコ価格の伸縮性は認められないことが推定されている。

2 前年度までの研究成果 該当なし

3 研究成果の意義および今後の発展

本研究の目的は、国内外の最新のデータに基づき、喫煙と禁煙の経済効果を分析推計し、短期的・長期的な経済効果（医療費や介護費用の節減、健康長寿による労働損失の節減など）を含めて推計することにある。

直接的な医療費負担に関する研究としては平成 10(1998)年度に辻一郎氏により国保加入者における喫煙者と非喫煙者の医療費が算出され、平成 15(2003)年度には喫煙、肥満、運動不足の組み合わせ別の医療費が算出され、いずれも喫煙者において直接的医療費負担が増大することが示されたが、日本国内では単年度集計を実施した研究において相反する研究成果を示す研究論文が存在してきたことから「喫煙者のほうが医療費が安い」との意見もあり、禁煙施策の推進の妨げになる場面もみられた。今回、相反する研究成果の原因のレビューをおこない、医療費集計における単年度集計の危険性を分析しえた。さらに大崎コホートに基づいて生涯医療費の算定の研究を年度末までに進める予定である。これは禁煙推進施策の大きな妨げとなっている「喫煙者のほうが早死にすることで医療費削減に繋がる」との意見に対しての明確な学究的根拠に基づく反論根拠を与えることになり、医療政策的提言に寄与するところが大きい。

喫煙による経済損失は 国内外の最新のデータに基づき、喫煙の疾患リスクの疫学的検討を加える。喫煙の疾患リスクについては経済的評価のためにはリスク比（相対危険度）に加え寄与危険の考え方で捉えなおす必要があると考えられることから、既存の文献レビューに加えて既存の厚生科研によるデータを活用し、(エビデンス構築のための共同コホート研究) 寄与危険の視点からの喫煙の疾患リスクの疫学的検討を加えた。今後はこのデータを喫煙による経済損失モデルおよび今回構築した精緻な喫煙・禁煙行動経済学モデルを用いての予備的調査の分析を続行する。これにより、たばこ価格の設定を含むわが国の実情にあったたばこ対策に関する具体的提言を行うことを目指す。

4 倫理面への配慮

本研究は、現在終了している部分までは個人識別指標のない既存資料を用いておこなう研究であり疫学研究に該当しない。今後進める予定の生涯医療費算定研究においては、東北大学辻一郎教授が収集したデータを匿名化後に研究代表者が受け取るために他施設の個人情報を受け取るが必要であり、すでに東北大学および研究代表者の所属する奈良女子大学での倫理委員会の審査にて承諾されたが、さらに資料は厳重に保管・管理しつつ研究を実施する。

5 発表論文集 該当なし

6 研究組織

研究者名	分担する研究項目	最終卒業学校・卒業年次・学位および専攻	所属機関および現在の専門	所属機関での職名
高橋裕子	喫煙者と非喫煙者における直接的な医療費負担に関する研究 ・たばこ価格の変動による喫煙者の喫煙率の変動についての検討	京都大学医学部昭和53年卒 医学博士・内科学	奈良女子大学保健管理センター 予防医学	教授
中原俊隆	たばこ価格の変動の短期的・長期的な経済効果についての検討	京都大学医学部昭和48年卒 医学博士・公衆衛生学	京都大学大学院医学研究科社会健康医学系・公衆衛生学	教授
里村一成	たばこ価格の変動の短期的・長期的な経済効果についての検討	京都大学医学部昭和55年卒 医学博士 公衆衛生学	京都大学大学院医学研究科社会健康医学系・公衆衛生学	助教授
中山健夫	経済的評価に向けた喫煙の疾患リスクと禁煙成果の疫学的検討	東京医科歯科大学昭和62年卒 医学博士 社会医学 医療経済学	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	教授
西村周三	禁煙に関する行動経済学的基礎を持つ費用便益モデルの評価	京都大学経済学部・昭和23年卒・経済学博士・応用経済学	京都大学大学院経済学研究科・医療経済学	教授
依田高典	禁煙に関する行動経済学的基礎を持つ費用便益モデルの構築	京都大学経済学部昭和56年卒・経済学博士・応用経済学	京都大学大学院経済学研究科・応用経済学	助教授
辻一郎	大崎コホートに基づく直接医療費の算定	東北大学医学部昭和54年卒・医学博士・疫学	東北大学医学部公衆衛生学・公衆衛生	教授

平成19年2月9日(金)

(11:50~12:29)

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 急性心不全とその関連疾患に対するより効果的かつ効率的な治療等の確立に関する臨床研究－院外心停止者の救命率向上に対する自動体外式除細動器を用いた心肺蘇生法の普及とエビデンス確立のためのウツタイン様式を用いた大規模臨床研究－

課題番号 H16－心筋－02

主任研究者 国立循環器病センター 緊急部長
野々木 宏

1. 本年度の研究成果：

研究名を“J-PULSE”，Japanese Population-based Utstein-style study with basic and advanced Life Support Education として報告する。

本研究の目的は、院外心停止例の全例登録システムおよびデータ管理システムを構築し、心肺蘇生法（CPR）と自動体外式除細動器（AED）の普及とその教育システムの開発、致死的不整脈に対する薬物治療法の確立、ITを利用した新しい救急システムの開発、大動脈疾患救急システム構築を行い、その効果を客観的に評価するとともに、根拠に基づく医療として日本人の特性に応じた、より効果的な保健医療技術の確立を目指すものである。

1) ウツタイン登録システムとデータ解析システムの構築

本年度は、昨年度に引き続き、分担研究者である先端医療振興財団臨床研究情報センターとの連携で、大阪府における過去8年間のデータマネジメントを実施可能なシステムの構築と、今後前向き登録における入力システムとデータマネジメントを一貫して解析可能な管理システムの構築を行い、個人情報保護しつつ効率的な管理と高品質な統計解析を実施し得る体制の確立を行った。

2) 大阪府で得られた院外心停止症例に関する臨床データの解析

構築した解析システムを用いて大阪府で8年間に登録された約4万例におよぶ院外心停止症例の蘇生に関するデータの解析を実施し、今後の各介入試験の効果検証における基礎データを得た。以下の結果を日本循環器学会総会、日本救急医学会総会、日本蘇生学会総会、およびアメリカ心臓協会学術集会（AHA）で報告した。

(1) 院外心停止症例に対する救命の連鎖の検証では、Bystander CPR 実施率は約30%まで上昇し、救急隊による除細動までに要する時間は中央値で15分から10分にまで短縮していた。それに伴い心原性で目撃のある心室細動症例の救命率は6.4%から26%にまで改善した。市民によるAEDを用いた除細動を活用した除細動までに要する時間の更なる短縮、bystander CPRの実施率を改善するための試みを進めさらなる救命率の向上を目指す予定である。

(2) Bystander CPR 実施率を上昇させるためにも期待されている胸骨圧迫のみの心肺蘇生法の効果に関する検討を重ね、胸骨圧迫のみの蘇生法が心停止から15分程度の発症早期の間であれば、人工呼吸と胸骨圧迫からなる従来の蘇生法と同様に心室細動の維持、救命率の改善に効果があることを明らかにした。非心原性心停止については、bystander CPR 実施の有無に関わらずその救命率は低いため早期除細動以外の治療方法の確立が必要である。

(3) 二相性AEDを用いた除細動が单相性AEDによる除細動と比較して、院外心室細動症例の転帰（1ヶ月生存及び社会復帰割合）を改善することを明らかにした。

3) 胸骨圧迫のみの心肺蘇生法を活用した院外心停止症例の救命率改善に向けた地域介入効果の検証：

胸骨圧迫のみの心肺蘇生法に関する地域キャンペーンと単純・短時間化した講習会の地域における積極的展開とその効果の検証 (J-PULSE-C)

我々は、昨年度、『市民の自動体外式除細動器 (AED)・救命の連鎖に関する認知を高めるためのキャンペーンの効果の検証 (J-PULSE-T)』を行い、一般市民の AED、心肺蘇生法に関する認知度が不十分であること、心肺蘇生法実施にはなお抵抗感が高いこと、講習会受講によりこうした抵抗感を減らすことが出来ることを明らかにした。この結果と、臨床データから得られた胸骨圧迫のみの心肺蘇生法の有効性の確立、マネキンスタディによる胸骨圧迫のみに単純・短時間化した講習会の教育効果の検証結果を踏まえ、bystander CPR 実施率を高め、AED を有効に機能させ救命率向上を図るために、胸骨圧迫と AED の使用法に単純・短時間化 (1 時間) した講習会および胸骨圧迫のみの心肺蘇生法に関するキャンペーン (テレビコマーシャル、ホームページ作成、パンフレット作成、市民公開講座開催等) を実施し、その効果を検証する研究 (J-PULSE-C) を開始した。C は Continuous Chest Compressions (絶え間のない胸骨圧迫) を意味している。胸骨圧迫と AED の使用法に限定した 1 時間の講習会で、市民がどの程度心肺蘇生法を習得できるか、市民の救命意識がどの程度上昇するか、解析し報告する予定である。

本研究では、同時に、全国の無作為抽出された一般市民を対象に、AED、心肺蘇生法に関する認知度および救命意識も調査している。市民の心肺蘇生法講習会受講割合、AED に関する認知はいずれも 4 割程度であり、自ら心肺蘇生を試みようと思うと答えたものは 22% であった。心肺蘇生実施に対する抵抗の原因は知識の不足、うまく行かなかったときの不安が多かった。心肺蘇生実施に抵抗感を持っているものに、胸骨圧迫のみの心肺蘇生法でもよければ実施するか質問したところ、約半数が実施すると解答した。今後、胸骨圧迫のみの心肺蘇生法の有効性を積極的にアピールしていけば、bystander CPR 実施割合の上昇、院外心停止例の救命率改善に結びつく可能性が示唆された。

4) 院内心停止登録方法の確立と IT 化

昨年度に引き続き、院内に設置した AED の効果を検証するため、国際的に標準化されたウツタイン様式による院内心停止の蘇生に関するデータの集計システムの検討を行い、登録システムの標準化や入力システムの IT 化を検討中である。

5) 致死的不整脈薬に対する薬物治療法の確立

ニフェカラン使用実態アンケート調査の結果を踏まえ、治療抵抗性心室細動に対するニフェカラン前向き登録パイロット試験を開始し、安全性を検討している。

6) 救急医療におけるモバイルテレメディシンの導入

救急車と救急病院間を標準的なインターネットを用いて、モニター、動画、12 誘導心電図を伝送可能なシステム開発を行い、フィールドにおける実証実験を行いその有用性を検討した。モデル地区におけるモバイルテレメディシンシステムの実用化を予定している。

7) 心肺蘇生法教育

(1) 胸骨圧迫のみに単純・短時間化した心肺蘇生教育法の効果の検証 (マネキンスタディ)

院外心停止例データから得られた結果を踏まえ、正確な胸骨圧迫の手技を修得のためには、人工呼吸の指導を含めた心肺蘇生教育法 (胸骨圧迫 : 人工呼吸 = 30 : 2) と、胸骨圧迫のみに単純・短時間化した心肺蘇生教育法のどちらが効果的であるかを検証した。一般市民を対象に、無作為化比較試験を実施し、胸骨圧迫のみの蘇生法であれば短時間でも、人工呼吸の指導を含めた蘇生法よりも、正確な胸骨圧迫の手技を修得できることが明らかになった。

(2) 事前学習用ビデオ教材と心肺蘇生講習会の教育効果の検討

胸骨圧迫と AED の使用法に単純・単時間化した講習会の開発と積極的な展開にあわせ、講習会前にビデオ教材にて事前自己学習を行うことで蘇生技術修得に効果があるか検証するため、無作為化介入試験を実施した。現在データの解析を進めており結果を報告する予定である。

(3) 2005年に改訂された国際ガイドラインにより、AED使用を含めた一次救命処置(BLSあるいはHeart-saver AED コース)と二次救命処置(ACLS)の普及を行った。

8) 大動脈疾患による院外心停止の実態の検証

監察制度のある地域で、大動脈疾患による院外心停止症例の解析を行い発症頻度と疾患内訳を明らかにし、救命対策への基礎データ構築を行った。

2. 前年度の研究成果

17年度は、院外心停止例の全例登録システムおよびデータ管理システムの標準化をはかり、1998年以来の全登録データの管理システムを構築した。それにより、過去5年間のデータ解析から経年的な蘇生率の上昇と問題点を明確にし、市民によるCPRの実施の重要性と胸骨圧迫のみのCPRの有用性を示した。また、AEDとCPR普及啓発キャンペーンを実施し、認知度をあげるのには一定の効果を示したが、CPRやAEDの使用にはトレーニングが必要であることが明らかになった。致死的不整脈に対する薬物治療法の確立のためニフェカラント使用の前向き登録の開始、モバイルテレメディシンの有用性の実地検証、大動脈疾患による院外心停止例の疫学調査を行った。

3. 研究成果の意義及び今後の発展

本研究で構築したシステムは、国際標準のウツタイン様式を用いた疫学研究として世界最大規模のものであり、これまでに蓄積されたデータとあわせ、世界の救急医療の発展に資するエビデンスを得ることができるものであり、また他の地域への導入を進める際にも役立つものである。本研究から、AEDを有効に活用するための市民の認知度を高めるためのキャンペーン効果、単純化した蘇生法の効果が明らかとなり、今後継続して院外心停止の救命率向上のための介入効果を検証し、心臓突然死の救命率向上のための救急システム改善に寄与していくことが期待される。さらに、AEDや心肺蘇生法の教育の成果としての医療従事者、非医療従事者のネットワークを活用し、救急医療でのIT活用、大血管疾患による死亡率の軽減と合わせて、国民の保健・医療・福祉の向上が期待される。

4. 倫理面への配慮

本研究は、厚生労働省の臨床研究の倫理指針および疫学研究の倫理指針に則って施行された。ウツタイン様式による個人識別情報は匿名化し、情報管理担当者が責任を持って管理し個人情報の保護を行った。各研究は疫学研究の倫理指針、個人情報保護法等に従い、あらかじめ研究実施計画書を作成した上で、倫理審査委員会の承認を得て実施した。

5. 発表論文集

1. Tanaka M, Goto Y, Suzuki S, Morii I, Otsuka Y, Miyazaki S, Nonogi H: Postinfarction cardiac rupture despite immediate reperfusion therapy in a patient with severe aortic valve stenosis. Heart Vessels. 2006 Jan;21(1):59-62.

2. Yasuda S, Miyazaki S, Kinoshita H, Nagaya N, Kanda M, Goto Y, Nonogi H.: Enhanced cardiac production of matrix metalloproteinases-2 and -9 and its attenuation associated with pravastatin treatment in patients with acute myocardial infarction. Clin Sci (Lond). 2006 Aug 29.
3. 野々木 宏: 虚血性突然死の実態と対策 199-200 日本冠疾患学会雑誌 vol.12, No.3 2006年3月 日本冠疾患学会
4. 安田 聡、野々木 宏: 難治性心室性不整脈への塩酸ニフェカレント投与ー抗不整脈薬のわが国からのエビデンス発信ー医療と心肺蘇生法教育 1011-1012 治療学vol.40 no.9 別冊 2006年9月 ライフサイエンス出版
5. Kentaro Kajino, Taku Iwami, Atushi Hraide, Hiroshi Nonogi, Takashi Kawamura, Tatsuya Nishiuchi, Hidekazu Yukioka, Hiroshi Tanaka, Takeshi Shimazu, Hisashi Sugimoto, J-PULSE investigators : Comparison of Biphasic and Monophasic Waveform Defibrillation for Out-of-Hospital Cardiac Arrest Cases with Ventricular Fibrillation: Observations from a Large-Scale Population-Based Utstein Study in Japan, II-421, AHA2006
6. Satoshi Yasuda, Shunichi Miyazaki, Hiroshi Hosoda, Noritoshi Nagoya, Yu Kataoka, Isao Morii, Atsushi Kawamura, Hiroshi Nonogi, Kenji Kangawa: Decreased Serum Ghrelin Level in Patients with Acute Myocardial Infarction: Its Association with the Infarct Size and Left Ventricular Dysfunction , II-900, AHA2006
7. 長尾建 蘇生後の治療 治療学 2006;40(9)963-966
8. 長尾建, 西川慶 院外心停止患者に対する低体温療法の有効例 治療学 2006;40(9)1021-1029
9. 石見拓 心肺蘇生教育の必要性: 院外で何が生じているか 治療学 2006;40(9)934-938
10. 森田大 突然死: プレホスピタルケアと救命率改善に向けて JPN. J. Electrocardiology 2006;26(2)134-143

6. 研究組織

①研究者名	②分担する 研究項目	③最終卒業学校・ 卒業年次・学位 及び専攻科目	④所属機関及び 現在の専門 (研究実施場所)	⑤所属機関 における 職名
野々木 宏	研究統括	京都大学大学院医学研究科、昭和59年、医学博士、循環器内科学	国立循環器病センター緊急部 心臓血管内科	部長
向仲 真蔵	ウツタイン方式による臨床研究	京都医科大学、昭和54年卒、救急医学	大阪府立千里救命救急センター 循環器救急	副所長
森田 大	ウツタイン方式による臨床研究	大阪医科大学、昭和47年卒、救急医学	大阪府三島救命救急センター 循環器救急	所長
平出 敦	心肺蘇生法の普及介入とウツタイン方式による臨床研究	大阪大学、昭和56年卒、蘇生学、総合診療学、救急医学	京都大学 医学研究科 附属医学教育推進センター 医学教育、蘇生学、救急医学	教授
佐藤 俊哉	解析計画の作成	東京大学、昭和56年卒、医療統計学	京都大学 大学院医学研究科 社会健康医学系専攻 医療統計学	教授

永井 洋士	個人情報保護とデータベース作成	大阪大学医学部、平成3年卒、薬学士、医学博士、臨床研究、脳内科	(財)先端医療振興財団臨床研究情報センター 臨床試験、トランスレーショナルリサーチ	副研究事業 統括
菊地 研	ウツタイン方式による臨床研究	岩手医科大学、平成4年卒、医学博士、救急医学	獨協医科大学 内科学(心・肺血管)、循環器内科学	講師
長尾 建	ウツタイン方式による臨床研究	日本大学医学部、昭和49年卒	駿河台日本大学 救急医学	助教授
米澤 一也	ウツタイン方式による臨床研究	北海道大学医学部 医学科、昭和57年卒、医学博士、循環器科学、運動心臓病学	独立行政法人国立病院機構函館病院 臨床研究部 循環器内科	部長
荻野 均	大動脈瘤に関する疫学研究	広島大学医学部、昭和57年卒、医学博士、心臓血管外科	国立循環器病センター心臓血管外科	医長
高本眞一	大動脈瘤に関する疫学研究	東京大学医学部、昭和48年卒、医学博士、心臓血管外科	東京大学医学部 心臓外科	教授
大北 裕	ウツタイン方式による臨床研究	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
松田 均	ウツタイン方式による臨床研究	神戸大学医学部、昭和61年卒、心臓血管外科	国立循環器病センター 心臓血管外科	医師
角地 祐幸	心筋梗塞救急医療への応用、パイロット・システムの構築	旭川医科大学、平成3年、医学博士、循環器内科学	東海大学医学部 循環器内科	講師
佐瀬 一洋	心筋梗塞救急医療への応用、医療機器開発への応用	京都大学大学院医学研究科、平成5年卒、医学博士、循環器内科学	順天堂大学大学院医学研究科 臨床薬理学	教授
田中秀治	エビデンスに基づいた心肺蘇生法の普及、啓発について	杏林大学、昭和62年卒、医学博士、救急医学	国士舘大学体育学部スポーツ医科学科、救急医学	教授
安田 聡	致死性不整脈に対する抗不整脈薬に関する研究	東北大学、昭和62年卒、医学博士、循環器内科学	東北大学大学院医学系研究科 循環器先端医療開発学 寄附講座	助教授
田中 裕	致死性不整脈に対する抗不整脈薬に関する研究	大阪大学医学部、昭和57年卒、医学博士、救急医学	大阪大学大学院 医学系研究科 生体統御医学 救急医学	助教授

MEMO

A series of horizontal dotted lines spanning the width of the page, intended for writing the memo's content.

研究課題 自動体外除細動器 (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

課題番号 H18—心筋—01

主任研究者 (所属施設・職名) 兵庫医科大学 救急・災害医学 教授
(氏名) 丸川 征四郎

1. 本年度の研究成果

平成16年7月1日、心肺停止傷病者の救命率向上を目的に非医療従事者のAED使用が認められ、市中でのAED設置台数が急速に増加しているが、その配備と地域住民への普及啓発の実態は把握されていない。本研究は、改定された日本版救急蘇生ガイドラインに沿ったAEDの市民による使用が効果的に行われることを目指して、AEDの普及実態を把握した上で①教育法、②設置法、③救急医療体制との連携、④心のケア、⑤適応・事例の科学的分析など多面的かつ総合的に検討し、救命率向上のための体制を提言することを目的とした。

1) AED教育の効果的な普及法にかかわる研究

救命率向上には最大多数の市民に短時間で効果が得られる教育法が必要である。学校教育を中心に教育効果を評価する目的で、アニメ教材(自主製作を進めている)を用いた教育、ビデオ教材(製作協力)と簡易蘇生人形(ディスポ)を用いる教育、について研究方法を準備中である。小児心肺停止例へのAED普及について検討を進める目的で、小児心停止例の疫学調査を実施するシステム(WebDatabase)の準備を進めている。

2) AEDを用いた心肺蘇生法教育効果の向上にかかわる研究

市民教育教材およびAED講習カリキュラムについて調査し評価を進めている。市民にとって寄り身近な教材・教育法の開発を進める。特に、講習カリキュラムについては統一化が望まれるので検討を進めている。マスメディアを通して市民に向けた効果的なAEDの情宣法について、コストベネフィットに優れたモデルを検討している。

3) AEDの普及実態の把握、適正配置にかかわる研究

AEDの全国的な普及状況を把握するために、前向き調査としてAED購入時に業者と購入者の協力を得て登録システム(WebDatabase)を試験的に行うため、「AEDの設置状況に関するレジストリ(大阪府モデル)」実施の計画を進めている。

4) AEDの家庭内設置とその効果評価にかかわる研究

AEDの家庭内設置について具体的方策と、AED使用の問題点、効果にかかわる評価法を検討するために、心肺蘇生とAED講習会の参加者にAEDの家庭内設置に関わるアンケート調査を行っている(目標約700名)。

5) AEDの使用実績の把握と医学的評価法にかかわる研究

AED実施事例の医学的評価を行うために事例収集法を検討しているが、個人情報保護、情報提供が任意であること、MC協議会の事例収集能に限界があるため極めて困難であり進展を阻まれている。そこで、関係者の協力を前提とした事例収集システムの構築を新たに試みている。

6) AEDの使用者、被使用者の心のケアにかかわる研究

AEDを実施した市民、AEDを受けた傷病者・家族等の精神心理的インパクトを調査し心のケアの要否評価とケアの具体的方策について検討するために、心のケア・サポートチームを立ち上げ、AEDの使用・被使用市民を対象に、アンケート調査と個別面談を進めている。

7) AEDの普及啓発等にかかわる大規模な科学研究を促進する方策の研究

AEDの普及啓発に必要な研究課題の研究方法を含めて具体的に提言するために、日本版救急蘇生ガイドライン策定過程で抽出された問題点の洗い直しを進めている。

8) AED適応疾患に対する救急医療連携のあり方に関わる研究

AED適応疾患傷病者の有機的な救急医療連携体制のあり方について提言するために、AED適応疾患傷病者(特に急性心筋梗塞)が地域救急医療体制の中でどの様に対応されているかを実態調査するシステムの構築を進めている。症例登録対象地域を仙台、浜松、東京とし、症例登録に必要なインターネット上のデータベース

(WebDatabase)構築(業者委託)が完成に近づいている。

2. 前年度までの研究成果

〔 ※本課題による研究成果を記載してください。
なお、1年目の研究者は「該当なし」と記入のこと。 〕 該当なし

3. 研究成果の意義及び今後の発展

(1) 研究成果の意義

本研究は、一般市民が AED を使用する事によって院外心肺停止傷病者の救命率を向上させることが最終目標である。市民に対する AED を用いた心肺蘇生法の効果的な教育と訓練の方策、市民が必要に応じて直ちに使用できる AED 配置と管理の方策、さらに地域救急医療体制における連携のあり方、AED の効果的な適応、について科学的、多面的な検討によって実効性のある具体的方策を提言し、医療政策支援を目的とした。

初年度の研究成果は、まだ具体的には結実しておらず、ほとんどが研究実施の準備段階である。しかし、本研究の目的を達成するために必要なしっかりした計画が進行しており、2年目には多くの成果が得られ始めるものと期待できる。

(2) 今後の展望

・欧米では、一般市民による AED 使用と市中配備が 2000 年以降、大々的に開始された、わが国では 2004 年 7 月に一般市民による AED 使用が認められ、AED の市民教育と市中への AED 設置が始まった。以降、AED 設置は急速に始まったが、どのような基準で AED を設置し、どのような教育が効果を上げるか、AED 設置で救命される患者数や AED 設置による経済効果など、基本的な課題に対する検討は皆無に近い。本研究の成果は、AED を適正に配備し、一般市民によって心停止傷病者に迅速に使用され、地域救急医療システムへ円滑に連携される体制を構築する政策的裏づけの形成に、本研究が役立つことが期待できる。

・さらに、2006 年、救急蘇生ガイドラインが改定された。欧米の心肺蘇生ガイドラインは、多くの質の高い臨床研究成果を背景に策定されている。AED についても大規模なフィールド研究や臨床研究の成果に基づいて改定された。しかし、我が国ではフィールド研究は言うまでもなく臨床研究は極めて乏しく、欧米の社会体制と人種的特性から導かれたガイドラインを導入せざるを得なかった。本研究の成果は、2010 年に予定されている救急蘇生ガイドライン改定において、AED をはじめ我が国のデータに基礎を置き、我が国民に適した内容を提示するための主力エンジンとなることが期待できる。

・心肺蘇生法の教育と訓練を受けた市民が、突然の心肺停止傷病者に対して迅速に AED で除細動を行い、救急隊へ、そして救急病院へと円滑に救命の輪を繋げることで心肺停止傷病者の救命率が高い、安心して安全な市民社会の形成に役立つことが期待できる。

4. 倫理面への配慮

個人データを扱うので、必要に応じ本人あるいは家族の了解を得るようにし、また当該個人が特定できないように配慮した情報処理の方法ならびに情報が漏洩しない管理体制を構築する。特に、AED レジストリ登録の際は、研究目的やレジストリの使用方法を十分に説明した上で、承諾が得られた場合にのみ登録する。また、AED 実施事例情報の収集、およびアンケート調査は、連結不可能匿名化手法で実施する。

5. 発表論文集

丸川征四郎(主任研究者および研究協力者)

- ・日本版救急蘇生法ガイドライン策定小委員会(編著):救急蘇生法の指針(市民用)へるす出版 2006年6月30日
- ・日本版救急蘇生法ガイドライン策定小委員会(編著):救急蘇生法の指針(市民用・解説編)へるす出版 2006年6月30日
- ・丸川征四郎:日本版救急蘇生ガイドライン。救急医療ジャーナル 14(81):6-13,2006
- ・坂本哲也:ACLS 2005 ガイドラインで何が変わったのか ACLS における外傷性心停止への対応 治療学 40(9):991-994,2006
- ・坂本哲也:脳神経系疾患の診断・治療・ケア くも膜下出血の治療指針。救急・集中治療 18(5,6):624-625,2006
- ・坂本哲也:メディカルコントロールの今後の課題 さらなる救急業務拡大のために必要なメディカルコントロールとは? 救急医学 30(4):486-488,2006
- ・内山宗人, 坂本哲也::血管収縮薬としてのバソプレシン CPR,敗血症性ショック時での役割 臨床麻酔 30:429-437,2006
- ・Shimizu N, "Hyperventilation is no longer routinely recommended after cardiac arrest". ILCOR PLS subcommittee / Taskforce. 2005 International Consensus on CPR and ECC Science with Treatment Recommendations. Pediatrics 2006; 117: e955-977 <https://home.heart.org/corporate/members/Default.asp>
- ・小原宗一郎、清水直樹、砂川玄志郎、上村克徳、鈴木康之、中川聡、阪井裕一、宮坂勝之:小児救急医療体制における小児緊急搬送システムの重要性について。日本小児科学会雑誌 2006; 110: 1274-1284
- ・西崎彰、清水直樹:日本小児科学会の「病院小児科医の将来需要について」に対する私見。日本小児科学会雑誌 2006; 110: 691-695

太田祥一(分担研究者および研究協力者)

- ・畑中哲生:ILCOR CoSTR 2005-心肺蘇生法はどう変わったか。救急医療ジャーナル 14(81):14-18,2006

田中裕(分担研究者および研究協力者)

口演

- ・梶野健太郎、石見拓、平出敦、野々木宏、川村孝、西内達也、林靖之、行岡秀和、田中裕、島津岳士、杉本壽:院外心停止症例に対する単相性及び二相性 AED の除細動成功率・転帰に関する検討~ウツタイン大阪プロジェクトより~。第34回日本救急医学会総会(平成18年11月1日 福岡)
- ・Kajino K, Iwami T, Hiraide A, Nonogi H, Kawamura T, Nishiuchi T, Hayashi Y, Yukioka H, Tanaka H, Shimazu T, Sugimoto H.: Comparison of biphasic and monophasic waveform defibrillation for out-of-hospital cardiac arrest cases with ventricular fibrillation: observations from a large-scale population-based utstein study in Japan. AHA Scientific Sessions 2006 (2006/11/13 Chicago, Ill)

論文

- ・Kajino K, Iwami T, Hiraide A, Nonogi H, Kawamura T, Nishiuchi T, Hayashi Y, Yukioka H, Tanaka H, Shimazu T, Sugimoto H.: Comparison of biphasic and monophasic waveform defibrillation for out-of-hospital cardiac arrest cases with ventricular fibrillation: observations from a large-scale population-based utstein study in Japan. Circulation (投稿予定)

長尾建(分担研究者および研究協力者)

横田裕行(分担研究者および研究協力者)

島崎修次(分担研究者および研究協力者)

三田村秀雄(分担研究者および研究協力者):

口演

- ・三田村秀雄:AEDの現状と課題。第19回心臓急死研究会基調講演、2006年12月予定、東京

論文

- ・三田村秀雄:AED配備の現況。日本内科学会雑誌(印刷中)

笠貫宏(分担研究者および研究協力者)

6. 研究組織

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 AED教育の効果的な普及法にかかわる研究	神戸大学医学部昭和44年卒 医学博士 救急災害医学	兵庫医科大学 救急災害医学 救命救急センター	教授 部長
太田祥一	AEDを用いた心肺蘇生法教育効果の向上にかかわる研究	東京医科大学 昭和63年卒 医学博士 救急医学	東京医科大学 救急医学	教授
田中 裕	AEDの普及実態の把握、適正配置にかかわる研究	大阪大学医学部 昭和57年卒 医学博士 救急医学	大阪大学大学院 医学系研究科 生体機能調節医学	助教授
長尾 建	AEDの家庭内設置とその効果評価にかかわる研究	日本大学医学部 昭和49年卒 医学博士 救急医学	駿河台日本大学病院 救急医学	助教授
横田裕行	AEDの使用実績の把握と科学的評価法にかかわる研究	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 救急医学	助教授
島崎修次	AEDの使用者、被使用者の心のケアに関わる研究	大阪大学医学部 昭和41年卒 医学博士 救急医学	杏林大学医学部 救急医学	教授
三田村秀雄	AEDの普及啓発等にかかわる科学的研究を促進する方策の研究	慶應義塾大学 医学部 昭和49年卒 医学博士 心臓病学	東京都済生会 中央病院	副院長
笠貫 宏	AED 適応疾患に対する救急医療連携のあり方に関わる研究	千葉大学医学部 昭和42年卒 医学博士 心臓病学	東京女子医科大学 循環器内科	教授

研究課題

弓部大動脈全置換術における超低体温療法と中等度低体温療法のランダム化比較試験：
弓部大動脈全置換術における超低体温療法と中等度低体温療法の多施設共同前向き研究

課題番号 H18-循環器等(生習) - 一般 -031

主任研究者 国立循環器病センター 心臓血管外科 医長
荻野 均

1. 本年度の研究成果

本年度は前段階の臨床研究として、28℃群と20℃群における多施設共同前向き調査研究を行った。平成18年11月末までで、計5施設より計54例の症例が登録されている。最終データは12月末までに入手でき、翌年の1月からデータ解析に入り、最終的なランダム化比較試験のための主要評価項目および症例数の設定を行う。

2. 前年度までの研究成果

本研究の最終目的は、28℃中等度低体温下弓部全置換術と20℃超低体温下弓部全置換術の二群間でランダム化比較試験を行い、中等度低体温下弓部全置換術の優位性を明らかにするにある。しかしながら、ランダム化比較試験における主要項目を設定する段階で、過去の症例のデータからでは適切な評価項目、および必要とされる症例数の決定で困難なことが明らかとなった。そこで、前段階として、中等度低体温手術と超低体温手術の二群間において多施設共同前向き調査研究を行い、それぞれの弓部全置換術の特徴を明らかにすることから始めることとし、プロトコール(JSTAR-I)を作成した。平成17年度12月の国立循環器病センター倫理委員会の承認を得た。

3. 研究成果の意義及び今後の発展

12～15℃前後の超低体温循環停止法を用いて開始された弓部全置換術は、本邦より発信された順行性および逆行性などの有用な補助手段により、それ以前の手術と比べ著しい成績の向上をみた。しかしながら、共に超低体温を基本としており、超低体温の弊害である体外循環時間の延長、臓器の温度格差、非生理的条件、それに基づく全身浮腫、肺障害、出血傾向などの不利な条件下に成立している。したがって、超低体温法に基づく弊害は術後の回復遅延や手術成績の悪化につながり、更なる改良・改善が望まれている。そのような現状から、本研究は、従来の20℃超低体温法と、より生理的な28℃中等度低体温法の間で順行性脳灌流下弓部全置換術の成績を比較し、28℃中等度低体温下弓部全置換術の有用性および安全性を確認し、世界的な弓部全置換術の基本手術手技として確立することを目的とする。本研究により、中等度低体温下弓部全置換術について、超低体温下手術と比較して脳(脊髄)機能の脳高次機能を含めた安全性が確認でき、手術時間の短縮、良好な

術後の血行動態や呼吸状態、およびそれに基づく術後早期の回復、さらには輸血量の軽減、などの点を評価することができる。それにより、未だ困難かつ危険性の高い手術とされている弓部全置換術をより低侵襲かつ安全な外科治療として確立でき、高齢者を中心に術後QOLを含めた手術成績を向上させ、最終的には医療経済の安定に貢献できるものとする。将来的には本年度の多施設共同前向き調査研究で得られた特徴(利点)のいくつかを主要項目として設定し、より厳密な比較として二群間でランダム化比較試験を行う予定である。平成19年2月までにプロトコール(JSTAR-II)を作成し、倫理委員会承認後の3月よりランダム化比較試験を行う予定である。

4. 倫理面への配慮

本研究は患者を対象とした多施設共同の臨床研究であり、ヘルシンキ宣言及び臨床研究に関する倫理指針を遵守して実施する。対象患者には超低体温下あるいは中等度低体温下弓部全置換を受けることの利益、不利益を口頭および文書で十分説明し、同意文書による同意を得る。本研究を開始する前に、申請者の施設の倫理委員会において十分検討審査を受けた後、研究を開始する。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

論文

- 1) Ogino H, Ando M, Sasaki H, Minatoya K: Total arch replacement using a stepwise distal anastomosis for arch aneurysms with distal extension. *Eur J Cardiothorac Surg*, 29(2):255-7,2006
- 2) Minatoya K, Ogino H, Matsuda H, Sasaki H, Yagihara T, Kitamura S: Surgical management of distal arch aneurysm : another approach with improved results. *Ann Thorac Surg*, 81(4) : 1356-7,2006
- 3) Sasaki H, Ogino H, Matsuda H, Minatoya K, Ando M, Kitamura S: Intergraded total arch replacement using selective cerebral perfusion: a six-year experience. *Ann Thorac Surg*, in press

国際学会発表

- 1) Ogino H, Minatoya K, Matsuda H, Sasaki H, Ando M, Kitamura S: Evolving surgery for acute A aortic dissection using selective cerebral perfusion and with aggressive total arch repair. *American Heart Association*. 2006
- 2) Sasaki H, Ogino H, Matsuda H, Minatoya K, Ando M, Kitamura S: Integrated total arch replacement using selective cerebral perfusion: Six years' experience. *Aortic Surgery Symposium*.2006

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
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	国立循環器病センター心臓血管外科	医長
数井暉久	分担	札幌医科大学大学院・昭和47年卒・医学博士・心臓血管外科	浜松医科大学第一外科	教授
田林暁一	分担	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
岡林 均	分担	京都医学部・昭和51年卒・医学博士・心臓血管外科	小倉記念病院心臓血管外科	副院長・心臓血管外科主任部長
大北 裕	分担	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
八木原俊克	分担	大阪大学医学部・昭和46年卒・医学博士・心臓血管外科	国立循環器病センター心臓血管外科	副院長
長束一行	分担	川崎医科大学・昭和54年卒・医学博士・脳血管内科	国立循環器病センター脳血管内科	医長
新澤正秀	分担	島根医科大学医学部・平成5年卒 麻酔科	国立循環器病センター麻酔科	医師
松田 均	分担	神戸大学医学部・昭和61年卒・医学博士・心臓血管外科	国立循環器病センター心臓血管外科	医師
湊谷謙司	分担	京都大学医学部・昭和62年卒・心臓血管外科	国立循環器病センター心臓血管外科	医師
佐々木啓明	分担	山梨医科大学医学部・平成1年卒 ・医学博士・心臓血管外科	国立循環器病センター心臓血管外科	医師
宮田茂樹	分担	奈良県立医科大学医学部・昭和60年卒・医学博士	国立循環器病センター輸血部	医長

嘉田晃子	分担	京都大学大学院医学 研究科社会健康医学 系・平成14年卒・修 士・医療統計学	国立循環器病セン ター 臨床研究センター	研究員
------	----	---	----------------------------	-----

平成19年2月9日(金)

(13:30~14:35)

座長
水澤

英洋／東京医科歯科大学大学院歯学総合研究科 教授

研究課題 複数の動脈硬化性疾患危険因子を有する対象におけるアスピリンの一次予防効果に関する研究

課題番号 H18—循環器等（生習）— 一般—019

主任研究者 慶應義塾大学医学部 内科学 教授
池田康夫

1. 本年度の研究成果

平成17年3月症例登録を開始して以来、研究は順調に推移しており、目標症例数10,000例を平成18年9月までに達成すべく、学会、メディアなどを通じた広報活動を行った。平成18年12月には、11,000例の登録が終了した。データセンターによる一年後解析の結果、イベント発生率が当初の予想より低かった事より、ステアリングコミティーでの協議を経て、予定登録数を当初の10,000例から15,000例に変更し、観察期間を4年間として試験を継続する事にした。

2. 前年度までの研究成果

動脈硬化危険因子（高血圧・高脂血症・糖尿病）を有する高齢者（60～85才）を対象にしたアスピリンの一次予防効果を検証する事を目的とした精度の高い、海外にも通用する我が国最大規模の無作為化比較試験を平成16年度より計画、実施した。

試験組織として、ステアリングコミティー、データセンター、モニタリング委員会、イベント判定委員会を作り、試験参加施設の倫理委員会の審議を経て、平成17年3月より登録を開始した。薬剤は、バイエル薬品より無償提供を受けた。（財）ワックスマン財団より研究費支援を受け、メディアを通じた広報活動、参画医師への研究協力費の支払い、被験者への健康器具の貸与などを行い、症例登録は順調に推移した。平成18年12月には当初予定症例数10,000例を上回る11,000例の登録が終了した。データセンターによる一年後解析の結果、イベント発生率が予想より低かった事より、ステアリングコミティーの協議を経て、登録を平成19年3月末15,000例に変更し、試験を続行する事とした。

3. 研究成果の意義及び今後の発展

本調査研究は我が国において、動脈硬化危険因子を複数有する対象におけるアスピリンの心筋梗塞、脳梗塞などの一次予防効果、安全性を検証する初の大規模臨床試験であり、症例数の多さから、危険因子の種類や合併数での有益性の評価も可能となる。アスピリンは、1錠約6円と安価である上、一世紀に及ぶ臨床実績によりその安全性が確立された薬剤である。本研究により、日本人におけるアスピリン一次予防投与の有益性が確認されれば、毎年約5～10万人のアテローム血栓症が回避されると推定され、多額の医療費の削減に

貢献すると考えられる。本研究は、観察期間を4年とするが、登録された症例について、毎年予後・副作用を評価し、治療群が対照群に比べて明らかに利益、不利益を被っている事が明らかになった時点で、試験を中止する。

4. 倫理面への配慮

本研究の対象となる個人の人権を十分に尊重し、対象者には、本研究がアスピリンによる動脈硬化性疾患の一次予防効果を評価する目的であること、心筋梗塞や脳梗塞には世界的に標準使用されている薬であることなど本研究の目的と実施内容を十分に説明し、自由意志による文書同意が得られた患者を対象とする。アスピリンは脳梗塞・心筋梗塞などアテローム血栓症の二次予防薬としては既に認可されており、人への投与に関して問題はないと思われる。また、患者への負担を考慮し、本邦で発売されている低用量アスピリンの中でも、できる限り副作用が少ない腸溶錠を使用することとした。本剤の副作用である消化器症状（頻度2.63%）、出血症状（頻度0.15%）、頻度不明であるがまれにショック・アナフィラキシー様症状の可能性があることが報告されているものの、アスピリンは解熱鎮痛薬（1日約1000～3000mg）として開発されてから臨床で一世紀近い使用実績を持つ上、抗血小板療法としての臨床用量1日100mgではその安全性は高いと考えられる。

5. 発表業績集

<平成17年度>

臨床研究登録：Yasuo Ikeda, et al. Japanese Primary Prevention Project with Aspirin. Clinical Trial.gov Identifier NCT00225849

【学会発表】

島田和幸. 我が国における血栓症一次予防大規模臨床試験について—その背景と実際—.

日本臨床内科医会総会（4月9日）

島田和幸ら. アスピリンの一次予防に関する研究 JPPP試験への期待. 日本老年医学会総会（6月16日）

山田信博ら. アスピリンの一次予防に関する研究 JPPP試験への期待. (ポスター) 日本動脈硬化学会総会（7月15日）

島田和幸ら. アスピリンの一次予防に関する研究 JPPP試験への期待. 日本高血圧学会総会（9月16日）

島田和幸ら. アスピリンの一次予防に関する研究 JPPP試験への期待. 日本心臓病学会学術集会（9月19日）

内山真一郎ら. アスピリンの一次予防に関する研究 JPPP試験への期待. 日本血栓止血学会

学術集会(11月24日)

内山真一郎. JPPP (Japanese Primary Prevention Project with Aspirin): The Large-Scale Randomized Controlled Trial of Primary Prevention by Low-Dose Aspirin in Japan.(ポスター) International Stroke Conference (2月16日)

内山真一郎ら. アスピリンによる脳卒中・心筋梗塞一次予防効果を検討するための臨床研究 (JPPP). 日本脳卒中学会総会 (3月20日)

寺本民生ら. JPPP (Japanese Primary Prevention Project with Aspirin): The large-scale randomized controlled trial of primary prevention by enteric-coated low-dose aspirin. (ポスター) 日本循環器学会学術集会 (3月26日)

<平成18年度>

Lancetへのプロトコール投稿: Yasuo Ikeda, et al. Japanese Primary Prevention Project with Aspirin in the elderly with one or more risk factors of vascular events: JPPP

【学会発表】

内山真一郎ら. アスピリンによる脳心血管イベント一次予防試験 (JPPP). 日本神経学会総会 (5月11日)

山田信博ら. アスピリンによる脳・心血管イベントの一次予防に関する医師主導の臨床研究 (JPPP試験). (ポスター) 日本糖尿病学会年次学術集会 (5月26日)

寺本民生ら. JPPP: THE LARGE-SCALE RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL OF PRIMARY PREVENTION OF ATHEROSCLEROTIC DISEASE BY ENTERIC-COATED LOW-DOSE ASPIRIN IN JAPAN. (ポスター) International Symposium on Atherosclerosis (6月19日)

島田和幸. 脳・心血管イベント一次予防戦略の確立に向けて“医師主導臨床研究JPPPへの期待” 日本脳ドック学会総会 (7月1日)

横山健次・池田康夫ら. JPPP: The large-scale randomized controlled trial of primary prevention of atherothrombotic diseases by enteric-coated low-dose aspirin in Japan. (ポスター) Asian-Pacific Congress of Thrombosis and Hemostasis (9月21日)

安東克之・藤田敏郎ら. Japanese Primary Prevention Project with Aspirin in the Elderly with One or More Risk Factors of Vascular Events (JPPP): A Brief History, Rationale and Outline Protocol. (ポスター) Scientific Meeting of the International Society of Hypertension (10月18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
池田康夫	複数の動脈硬化危険因子を有する対象におけるアスピリンの一次予防効果の研究(試験総括)	慶應義塾大学医学部・S43年卒 医学博士・内科・血液学	慶應義塾大学医学部・血液学・(所属施設)	教授
内山 真一郎	臨床評価(脳卒中、TIA)	北海道大学医学部・S49年卒 医学博士・脳卒中学	東京女子医科大学附属脳神経センター神経内科学(脳卒中学)	教授
及川 真一	臨床評価(メタボリックシンドローム・高脂血症)	東北大学医学部 S48年卒 医学博士・内科学	日本医科大学第三内科学(糖尿棒・脂質代謝・動脈硬化・血管障害)	教授
島田 和幸	臨床評価(高血圧・虚血性心疾患)	東京大学医学部 S48年卒医学博士 循環器病内科学	自治医科大学医学部内科学(循環器内科学部門)	教授
寺本 民生	臨床評価(高脂血症)	東京大学医学部 S48年卒 医博 高脂血症、動脈硬化	帝京大学医学部 内科学(高脂血症)	教授
藤田 敏郎	臨床評価(高血圧)	慶應義塾大学医学部・S47年卒 医学博士・高血圧、内分泌	東京大学医学部 総合内科(高血圧、内分泌病)	教授
山田 信博	臨床評価(糖尿病、高脂血症)	東京大学医学部 S51年卒 医学博士 代謝内分泌学	筑波大学医学部 内科学 (糖尿病、高脂血症)	教授
山崎 力	登録センター・データ管理・解析・臨床評価組織	東京大学医学部 S59年卒・医学博士・薬剤疫学	東京大学大学院医学系 研究科薬剤疫学講座(クリニカルバイオインフォマティクス研究ユニット)	教授

研究課題 急性循環器疾患の発症登録による発症病態分析と要因解明

および治療効果の評価および活用に関する研究

課題番号 H18-循環器等(生習)-一般-029

主任研究者 国立循環器病センター 予防検診部 部長
岡山 明

1. 本年度の研究成果

本研究は全国4地域で急性循環器疾患、特に脳卒中・急性心筋梗塞について発症率を明らかにするとともに、患者の同意を得て重症度を考慮し予後要因を介護または死亡から体系的に把握する社会的基盤を整備することを目的としている。本年度は第2年度として3点を活動目標とした。1) 発症登録の実施と発症登録情報を用いた分析。2) 重症度を考慮した登録を推進する体制の改善をおこなう。NIHSSのトレーニングシステムを作成する。3) 長期予後追跡システムの運用を行う。

1) 斉藤は帯広市の発症登録を5基幹病院の協力を得て平成18年4月から10月まで実施し脳卒中229例、急性心筋梗塞50例を登録した。粗発症率は脳卒中264人/10万人、急性心筋梗塞は57.8人/10万人であった。1999年1月1日から2000年12月31日までの2年間の脳卒中発症率149/10万人および急性心筋梗塞40/10万人と比較すると脳卒中、急性心筋梗塞ともに大幅に多いことが示された。この背景として、登録病院の登録体制が整備され登録漏れが少なくなったことが考えられるが、循環器疾患は季節変動が大きく、冬季の発症が含まれていないため十分な比較は困難である。今後更に登録期間を延長し比較する必要がある。脳卒中は男女共に減少しており、急性心筋梗塞は男性高齢者で増加傾向が認められた。

中村は平成14年から17年度までのさかのぼり登録によるカルテ調査が完了した岩手県二戸医療圏の発症登録成績から、急性心筋梗塞の発症率を検討した。4年間の登録数は男性で91件、女性で62件で、発症率は男性で70/10万人、女性で44/10万人で、計56.3/10万人であった。小川・寺山らは二戸医療圏の脳卒中の動向を平成14年から16年まで比較した。脳卒中全体では平成14年には男性で288/10万人、女性で150/10万人であったが平成16年度には312.9、女性192と増加した。内訳を見ると脳梗塞は、男性で197から217へ、女性で98.5から112へ増加した。脳出血は、3年間とも男性では75前後で推移していた。女性では41から56へ増加していた。くも膜下出血もH14年度に比較すると16年度は増加していた。平成16年の発症登録は、岩手県脳卒中登録に加え各班員が協力して登録病院の協力を得て、リサーチナースによる系統的なカルテ調査を行った結果登録例数が増加した可能性がある。今後平成17年度、18年度の発症登録結果と比較検討する必要があると考えられる。平成18年からは

悉皆登録に加えて長期予後追跡を行うためリサーチナースによる同意取得を実施している。すでに登録体制の整った二戸病院での平成18年1月から9月までの発症者数270名のうち同意取得者は75名(28%)にとどまっており、同様に久慈病院でもほぼ同様の取得率にとどまっていることから、今後同意取得率を更に向上させる必要がある。

喜多らは高島市での発症登録データから平成15年度の発症状況について分析した。脳卒中では78例が登録され、急性心筋梗塞では23例が登録された。発症率は、脳卒中では140人/10万に、急性心筋梗塞では41人/10万人となった。急性心筋梗塞ではほぼ過去の登録状況と一致していたが、脳卒中では大幅に少なく悉皆性の確認が更に必要であると考えられた。また平成18年7月からは同意に基づく予後調査を実施している。

岡山らは基幹5病院での倫理委員会の承認を得て吹田市域での発症登録体制を推進した。また重症度指標の有効性を検討するため国立循環器病センターの脳卒中・急性心筋梗塞の発症登録情報を用いて、脳卒中・急性心筋梗塞の重症度と退院時予後との比較を検討した。平成17年10月から平成18年3月までの登録データを元に脳梗塞・脳出血ではNIHSS、急性心筋梗塞ではKillip分類を用いて重症度を評価し、退院時のADL指標を脳卒中ではm-Rankinスケールを用い、急性心筋梗塞ではNYHAのスケールを用いた。脳梗塞・脳出血発症例167例を対象とした分析では、退院時のm-RSは年齢・性別・NIHSSで68.5% (R^2) が説明可能であった。またNYHAのスケールでは28.1%が説明可能であった。以上から脳卒中、急性心筋梗塞の予後は重症度によって決定される度合いが高く、予後追跡では重症度の把握がきわめて重要であることが示された。更に長期予後の追跡を実施するため、体制を整備し同意取得を行ったところ、急性心筋梗塞では同意率58%、脳梗塞では55%、脳出血・くも膜下出血では37%にとどまった。今後重症疾患に於ける同意の取得方法を改善する必要があると考えられた。

2) 重症度を考慮した発症情報の把握、発症情報の悉皆性の確保と重症度の把握また要介護情報の追跡を行うために登録を2段階に行うこととした。登録体制の整備としては脳卒中・急性心筋梗塞の発症状況の把握体制は、全ての地区で整い、各地域での登録が実施されている。しかし一部地域では発症率の把握が不十分である可能性があるため、要因を調査する必要がある。

一方多くの地域では発症登録をカルテ調査による後ろ向き登録で実施していたことから、同意に基づく前向き登録への移行にむけて体制整備を行った。帯広地区ではNIHSS適正記載のための講習会を実施し、その資料としてのトレーニングビデオと講習会の実施によるトレーニングシステムを開発した。岩手地区では二戸病院・久慈病院での同意取得を開始したが、同意率は低い水準にと

どまっております更に向上させる必要があると考えられた。吹田市域では国立循環器病センターでさらに高い同意率を獲得するための方策を検討する必要があると考えられた。

3) 各発症登録実施地区の要介護認定審査会および行政機関の協力を得て要介護情報の取得について、審議会の申請手続きを行った。主任研究者の岡山が担当する吹田市では、市民病院における発症登録、要介護情報の提供および異動情報の提供を受けることについて個人情報保護審議会の承認を得て、国立循環器病センターとの協定書が締結され異動情報・介護情報との照合が可能な体制が整った。小川・中村が担当する岩手地区では二戸・久慈地区での発症登録体制を整備するとともに、二戸地区介護認定審査会に対し要介護情報の提供体制が整った。久慈地区でも要介護を追跡可能な発症登録体制が整備できた。滋賀地区を担当する喜多は高島市と、中核医療機関である高島市民病院における高島市介護認定審査会から定期的な情報提供が可能な包括的な契約を締結し、平成18年7月から登録と同意取得を開始した。斉藤が担当する帯広市では、脳卒中・急性心筋梗塞の発症登録をおこなうとともに、市内主要3病院の同意取得体制を整備し、脳卒中の重症度を考慮した登録体制を整備した。吹田市では協定書が整備されたことから発症登録データを用いて、平成19年1月に同意を得た患者について介護保険と異動情報を用いて追跡を実施し予後分析の予備的な検討を行う。

2. 前年度までの研究成果

初年度は登録体制の整備とともに過去の発症登録データを用い発症率の地域比較の検討を行った。斉藤は帯広市の発症登録成績から、新規発症の急性心筋梗塞と脳卒中の発症率を検討した。標準人口10万人対1年間の発症率は、全脳卒中で男性133.0、女性103.4、脳梗塞男性93.0、女性63.6、脳出血男性29.4、女性21.6、くも膜下出血男性9.7、女性16.9であった。急性心筋梗塞は2年間で137人の新規発症登録があり、標準人口1年当たりの発症率は男性51.5、女性13.7であった。中村・小川らは岩手県二戸久慈医療圏の発症登録成績により脳卒中の発症率を検討した。年齢調整発症率は脳血管疾患全体(254.3人)、脳梗塞(149人)、および脳内出血(80.4人)であり、男性が女性の約1.5から2倍と高く、一方くも膜下出血は女性が男性の約1.5から2倍であった。

喜多らは高島市発症登録で発症率の検討を行った結果、脳卒中の年齢調整発症率は人口10万人当たり男性で268.7人、女性で167.5人であった。急性心筋梗塞の発症率は男性で58.2人、女性で18.0人であった。岡山らは吹田地域で実施された発症登録のデータを検討した結果、脳卒中は男性で111人、女性では61人であった。急性心筋梗塞では男性が37.8人、女性で14.3人であった。

以上から地域により発症率に大きな差が見られた。

3. 研究成果の意義及び今後の発展

地域循環器疾患発症登録はがんと比較して人口当たりの発症率が高いため、都道府県単位の登録は必ずしも必要ではなく、人口5-20万人の地域での登録が最も効率的と考えられる。本研究班では脳卒中・急性心筋梗塞について地域発症登録の実績のある4地域を選定し、悉皆的な発症登録体制を組織することができた。

本研究班の最も重要な課題は、重症度の把握と長期追跡体制の整備である。急性循環器疾患では重症度が高いほど予後が悪く、重症度でほぼ予後が決定されることから、長期追跡のためには重症度把握体制を整備しなくてはならない。本研究班では重症度指標の内登録実施病院から要望のあったNIHSSについてトレーニング体制を整備した。今後、研究班で活用するとともに本システムの有効性の検討を行う必要がある。

また要介護など行政情報を活用して長期予後を追跡するためには、社会の理解を深めるため同意の取得が最も重要である。一方同意取得は重症患者ほど困難であるなど、各登録病院の実務上の問題が明らかとなった。急性循環器疾患の地域発症登録として意義を高めるためには、単に発症率を把握するばかりでなく、重症度を把握した上で予後を追跡する必要がある。今後同意に基づく長期追跡体制を整備するためには、院内登録体制の整備と実施病院での登録に対する意識向上など、同意取得の体制を更に整備する必要がある。

4. 倫理面への配慮

すべての発症登録を実施する機関では、規定に基づく倫理委員会の承認を得て発症登録を実施した。要介護情報および異動情報の把握は患者の同意を得た上で実施した。これらの登録体制の倫理的妥当性について国立循環器病センター倫理委員会の承認を得た。

5. 発表論文集

Yoshida M, Kita Y, Nakamura Y, Okayama A, Nozaki A et al. Incidence of Acute myocardial infarction in Takashima, Shiga. *Circ J* 2005;69:404-408.

Omama S, Yoshida Y, Ogawa A, Onoda T, Okayama A. Difference in circadian variation of cerebral infarction, intracerebral haemorrhage and subarachnoidal hemorrhage by situation at onset. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:1345-1349.

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	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
岡山 明 2060169159	研究の企画と管理	大阪大学医学部・昭和57年卒・医学博士・公衆衛生学	国立循環器病センター 予防検診部 循環器疾患予防	部長
宮武 邦夫 1116100022	研究計画の実施管理と助言	大阪大学医学部・昭和43年卒・医学博士	独立行政法人国立病院機構 大阪南医療センター 心臓血管内科学	院長
野々木 宏 1116100004	急性心筋梗塞の成因	京都大学医学部研究科・昭和55年卒・医学博士・循環器内科	国立循環器病センター 心臓血管内科学	部長
北風 政史 2020294069	虚血性心疾患重症化機序の解明	大阪大学医学部・昭和56年卒・医学博士・循環器内科	国立循環器病センター 臨床研究開発部 生理機能検査学	部長
峰松 一夫 2060200094	脳卒中の成因解明	九州大学医学部・昭和52年卒・医学博士・内科学(脳内科)	国立循環器病センター 脳血管内科学	部長
成富 博章 2060132932	脳卒中発症防止についての系統的解析	慶応義塾大学医学部・昭和43年卒・医学博士・神経内科学	国立循環器病センター 脳内科学	部長
小久保 喜弘 2020393217	吹田地域発症登録の運営	東京医科歯科大学医学研究科・平成12年卒・医学博士・疫学	国立循環器病センター 予防検診部 循環器疾患予防	医員
斎藤 重幸 2060253994	北海道帯広地区の発症登録の運営管理	札幌医科大学・昭和58年卒・医学博士・高血圧糖尿病	札幌医科大学医学部 内科学第二講座 循環器内科	講師
小川 彰 2010204067	岩手県北地区の脳卒中発症登録運営管理	岩手医科大学医学部・昭和49年卒・医学博士・脳神経外科学	岩手医科大学医学部 脳神経外科学	教授
中村 元行 2040172449	岩手県北地区の心疾患発症登録運営管理	岩手医科大学医学部・昭和48年卒・医学博士・循環器内科学	岩手医科大学医学部 内科学第二講座 心不全疫学	教授
寺山 靖夫 2070146596	岩手県北地区の脳卒中発症登録運営管理	岩手医科大学医学部・昭和54年卒・医学博士・神経内科	岩手医科大学医学部 脳卒中疫学	教授
喜多 義邦 2080161462	滋賀県高島地区の発症登録運営管理	東京理科大学・昭和54年卒・医学博士・疫学	滋賀医科大学福祉保健医学講座 循環器疾患の疫学	助手

MEMO

Series of horizontal dotted lines for writing.

研究課題 全国患者登録データを用いたわが国の慢性心不全患者の急性増悪・難治化要因の解明と効果的治療法の確立

課題番号 H18-循環器等(生習)一般-033

主任研究者 北海道大学大学院医学研究科循環病態内科学・教授
筒井裕之

1. 本年度の研究成果

平成18年度は、全国の日本循環器学会研修施設から登録された慢性心不全2564例の患者基礎データベースを確立した。患者の男女比は6:4であった。平均年齢は71歳で、65歳以上の高齢者が70%を占めた。特に女性の高齢者の占める割合が高かった。心不全の原因となる主たる基礎心疾患は、虚血、弁膜症、高血圧、拡張型心筋症であった。左室駆出率40%以下の収縮不全が60%を占めるのに対し、50%以上と比較的保たれた患者も23%であった。このような患者は、近年拡張不全による心不全として注目されているが、収縮不全に比し、高齢者、女性、高血圧、心房細動をより多くみとめた。院内死亡率は、収縮不全3.9%、拡張不全6.8%であった。わが国の慢性心不全患者を、米国における同様の登録研究であるADHEREの登録患者と比較すると、臨床像には共通点が多いことが明らかとなった。さらに、院内死亡(収縮不全)の規定因子を多変量解析により検討すると、貧血、心不全増悪による入院の既往、BNP高値が独立したリスクであった。特に、貧血は長期予後リスクとなることも知られており、慢性心不全治療における新たな治療ターゲットとなるかどうか今後さらなる研究が必要である。

平成18年度には、慢性心不全患者の実態をさらに明らかにするために、地域住民の中で外来治療を受けている患者を対象とした調査も実施した。地域の循環器科病院と一般開業医で治療を受けている患者を登録し、追跡を行った。一般開業医に通院する慢性心不全患者は、さらに高齢であり、基礎疾患として虚血と高血圧がより多かった。特に高血圧性心疾患は、開業医に通院する慢性心不全患者の47%を占め、心不全の発症・進展を予防するためには、高血圧の治療・管理の重要性が示された。

平成19年度は、これらの登録患者を対象に、予後(死亡および心不全増悪による再入院)調査を行い、予後の規定因子の解明などを目的とした解析的研究を行う。

本研究は現在進行中であるが、登録時データの段階でも、「わが国初の慢性心不全の大規模登録研究」として高く評価された。研究成果は、論文として発表するとともに、日本循環器学会・日本心臓病学会・日本老年医学会のシンポジウムなどにおいて「わが国初のデータ」として公表することを招請された。

2. 前年度までの研究成果

平成17年度は、慢性心不全患者を対象とした全国レベルでの患者登録データベースの構築に着手した。このような全国レベルでの患者登録は、循環器領域では初めての事業であるが、登録は順調に進捗し、ほぼ目標症例数に達した。さらに、患者データ登録用のホームページの運用やデータサーバーの管理運営も問題は発生しなかった。

3. 研究成果の意義及び今後の発展

本研究は、慢性心不全患者を対象とした全国規模での患者登録データを構築することによって心不全の急性増悪・難治化要因を解明し、効果的治療法の確立を目指すもので

ある。多数の患者を対象として、臨床像と予後との関連、特に治療内容と予後との関連を解析する。平成19年度は、平成17～18年度に構築した全国レベルでの患者登録データベースを活用し、予後（死亡および心不全増悪による再入院）調査を行う。解析研究をさらに発展させることによって、わが国の慢性心不全患者における急性増悪・難治化要因の解明や各種治療法の効果の判定などを行う。

4. 倫理面への配慮

本研究は、「疫学研究に関する倫理指針」および「臨床研究に関する倫理指針」を遵守して研究を計画・実施しているが、特に以下の倫理的配慮を行っている。

- 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なわれているか審査を受け、たうえ承認を得て実施している。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、各々の地域の中核施設（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、文書で同意を得ている。
- 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

〈原著〉

- 1) Tsutsui H, Tsuchihashi-Makaya M, Kinugawa S, Goto D, Takeshita A, The JCARE-CARD Investigators: Clinical Characteristics and Outcome of Hospitalized Patients with Heart Failure in Japan: Rationale and Design of Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in Cardiology (JCARE-CARD). *Circ J*, 70:1617-1623, 2006
- 2) Tsutsui H, Tsuchihashi-Makaya M, Kinugawa S, Goto D, Takeshita A, The JCARE-GENERAL Investigators: Characteristics and Outcomes of Patients with Heart Failure in General Practices and Hospitals: Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in General Practice (JCARE-GENERAL). *Circ J* (投稿中)

〈総説〉

- 1) 筒井裕之：高齢者の拡張期心不全，日本老年医学会雑誌，43:169-171，2006
- 2) 筒井裕之：臨床疫学からみたわが国における慢性心不全の特徴，*Heart Failure Today*，55:2-5，2006
- 3) 筒井裕之：わが国における収縮不全・拡張不全の頻度・予後，*心臓*，38:1001-1002，2006
- 4) 筒井裕之，眞茅みゆき：わが国における慢性心不全の特徴－臨床疫学研究によるエビデンスから－*循環器専門医*，14:290-297，2006

- 5) 眞茅みゆき, 筒井裕之: わが国における収縮不全・拡張不全の実態と治療の現状, 医学と薬学, 55:809-813, 2006
- 6) 眞茅みゆき, 筒井裕之: 慢性心不全治療における疾病管理, 循環器専門医, 14:304-308, 2006
- 7) 眞茅みゆき, 筒井裕之: 拡張不全の頻度と予後, 循環器科, 60:312-316, 2006
- 8) 眞茅みゆき, 筒井裕之: 臨床疫学から見たわが国における慢性心不全患者の実態, 循環器科, 57:218-223, 2005
- 9) 筒井裕之: 慢性心不全治療における疾患管理, 臨床と研究, 82:1388-1392, 2005

〈著書〉

- 1) 筒井裕之: 慢性心不全の疫学と予後, 新目でみる循環器シリーズ9 心不全—診断・治療・管理—, p218-225, 木全心—企画, 堀 正二編集, メジカルビュー社, 東京, 2006
- 2) 眞茅みゆき, 筒井裕之: 予防活動の評価法, 心不全を予防する 発症させない再発させないための診療ストラテジー, p214-219, 猪又孝元, 東條美奈子, 眞茅みゆき編著, 和泉徹, 筒井裕之監修, 中山書店, 東京, 2006
- 3) 筒井裕之, 眞茅みゆき: 慢性心不全におけるチーム医療, 心不全を予防する 発症させない再発させないための診療ストラテジー, p352-358, 猪又孝元, 東條美奈子, 眞茅みゆき編著, 和泉徹, 筒井裕之監修, 中山書店, 東京, 2006
- 4) 眞茅みゆき, 筒井裕之: 疫学, 堀 正二編集, 新しい診断と治療のABC 33/循環器5 慢性心不全, p14-19, 最新医学社, 東京, 2005

〈学会発表〉

- 1) 筒井裕之: 全国患者数登録データから見たわが国における慢性心不全患者の臨床像, 第54回日本心臓病学会学術集会教育講演, 2006.9.25
- 2) Tsutsui H, Tsuchiahshi M, Kinugawa S, Goto D, Takeshita A, JCARE Investigators: National registry of parkents with chronic heart failure in Jpan -JCARE study-, 第10回心不全学会学術集会パネルディスカッション, 2006.10.15
- 3) 筒井裕之: わが国の慢性心不全患者の予後を改善するには何が必要か〜マウスから知る・患者に学ぶ〜, 第69回日本循環器学会セミナー, 2005.3.19
- 4) 筒井裕之: 高齢者の拡張期心不全—実態から見た治療のあり方—, 第47回日本老年医学会シンポジウム, 2005.6.17
- 5) Hiroyuki Tsutsui, Miyuki Tsuchihashi, Akira Takeshita, JCARE Investigators: "Real world" patients with heart failure: Lessons from the nationwide registry in Japan., 第53回日本心臓病学会アジアセッション, 2005.9.20
- 6) 眞茅みゆき, 筒井裕之, 竹下 彰: わが国における収縮不全・拡張不全の頻度・予後, 第53回日本心臓病学会シンポジウム, 2005.9.19
- 7) 眞茅みゆき, 筒井裕之: わが国における高齢者心不全の特徴: どのようなマネジメントが求められているのか?, 第53回日本心臓病学会学術集会モーニングセミナー, 2005.9.20

6. 研究組織

主任研究者：研究の統括・計画・立案

筒井裕之（北海道大学大学院医学研究科循環病態内科学・教授）

分担研究者：研究の遂行・データの解析

山口 徹（虎の門病院・院長、日本循環器学会理事長）

米澤一也（国立病院機構函館病院臨床研究部・部長）

下川宏明（東北大学大学院医学系研究科循環器病態学・教授）

永井良三（東京大学大学院循環器内科学・教授）

和泉 徹（北里大学医学部循環器内科学・教授）

小川 聡（慶應義塾大学内科学・教授）

横山広行（国立病院機構静岡医療センター循環器科・医長）

藤原久義（岐阜大学第2内科学・教授）

友池仁暢（国立循環器病センター・病院長）

堀 正二（大阪大学大学院病態情報内科学・教授、日本心不全学会理事長）

横山光宏（神戸大学大学院循環呼吸器病態学・教授）

葭山 稔（大阪市立大学大学院医学研究科循環器病態内科学・教授）

松崎益徳（山口大学大学院器官制御医科学・教授、日本心臓病学会理事長）

今泉 勉（久留米大学第3内科・教授）

松本高宏（国立病院機構九州医療センター循環器内科）

山崎 力（東京大学クリニカルバイオインフォマティクス・教授）

溝上哲也（国立国際医療センター疫学統計研究部・部長）

岸 玲子（北海道大学大学院医学研究科公衆衛生学・教授）

研究支援者：研究の遂行・データの解析

絹川真太郎（北海道大学大学院医学研究科循環病態内科学・研究支援者）

研究協力者：研究の遂行・データの解析

眞茅みゆき（国立国際医療センター研究所医療情報解析研究部ゲノム疫学研究室・室長）

後藤大祐（北海道大学大学院医学研究科循環病態内科学）

南部忠詞（北海道大学大学院医学研究科循環病態内科学）

研究協力者：研究事務

小浅真由美（北海道大学大学院医学研究科循環病態内科学）

本間貴子（北海道大学大学院医学研究科循環病態内科学）

會田晶子（北海道大学大学院医学研究科循環病態内科学）

阿部聡子（北海道大学大学院医学研究科循環病態内科学）

研究課題 離島・農村地域における生活習慣病対策の環境整備とその評価に関する研究

課題番号 H18—循環器等（生習）— 一般—035

主任研究者 （所属施設・職名）大阪大学大学院医学系研究科 教授
（氏 名）磯 博康

1. 本年度の研究成果

離島・農村地域住民の環境要因・生活習慣の現状を年齢層別に把握し、生活習慣病の有病・発症・死亡状況との関連を分析する。そして、離島・農村地帯の環境要因・生活習慣のうち、生活習慣病発症の促進要因を明らかにする。さらにその要因を取り除くことによる疾病並びに医療費への影響を分析し、離島・農村地域における生活習慣病対策を行うために必要な環境整備を提言する。

平成18年度の研究成果を以下に示す。

- 1) 環境要因・生活習慣の調査として、対照地区において実施された既存の調査結果を生態学的に検討し、農村・離島別の特性を比較した。それに基づき、統一した環境・生活習慣アンケートの形式を協議、策定し、一部地域で試行した。平成19年度は全対象地域に実施を拡大する。
- 2) 脳血管疾患、虚血性心疾患及び全死亡率の比較については、平成18年度中に人口動態統計の目的外利用申請を行うため準備を進めている。
- 3) 生活習慣病有病率の比較としては、一部の対象地域（茨城、秋田）において、高血圧、糖尿病及びメタボリックシンドロームの有病率を検討した。その結果、1980年代から2000年代の前半にかけて農村地域において、高血圧の有病率は男女とも各年齢層で減少したが、その減少は肥満や糖尿病を伴わない高血圧で顕著で、肥満もしくは糖尿病を伴う高血圧はむしろ微増傾向を認めた。糖尿病の有病率は男女とも増加傾向を示した。また、メタボリックシンドロームの有病率は特に中年期の男性で増加傾向がみられた。残りの対象地区については、来年度、腹囲測定等を実施し、高血圧、糖尿病及びメタボリックシンドロームの有病率を算出する予定である。また、19年度以降実施予定の研究計画のうち、一部地域（茨城、秋田）の脳卒中、虚血性心疾患の発症率、及び経済分析実施予定地域の費用データの収集を開始した。
- 4) 保健・医療職の連携として、平成18年度は大阪大学、筑波大学、大阪府立健康科学センターの保健・医療専門職（医師・保健師・栄養士等）を地域に派遣し、各地域に不足している環境基盤の掌握と学術専門職と保健医療行政専門職との交流を進めた。来年度は長崎シーボルト大学や愛媛大学からの派遣も行って継続する予定である。

2. 前年度までの研究成果

※本課題による研究成果を記載してください。

〔 なお、1年目の研究者は「該当なし」と記入のこと。 〕
〔 該当なし 〕

3. 研究成果の意義及び今後の発展

本研究では、社会資本に限りのある農村・離島地域において、効率的な生活習慣病対策を実施するための環境基盤整備の方法を検証し、モデル地域において医療経済学的な効果を分析する。離島・農村の生活習慣の形成、生活習慣病の発症における特徴や、その改善・予防を図るための必要な環境整備を明らかにすることにより、わが国の離島・農村での循環器疾患予防を効率的に進めていくための施策に応用でき、地域医療保健の向上に貢献できる。また、離島・農村と大学等における専門職の連携による予防対策基盤の強化の可能性を探る。

本年度の成果から、高血圧、糖尿病、メタボリックシンドロームの有病状況に関する農村地区の特徴が明らかとなった。来年度は、同様の検討を離島地区で行い、それぞれの特徴及び動向を詳細に明らかにする。さらに、農村・離島における生活習慣・環境要因、疾病（脳卒中、虚血性心疾患）の発症・死亡状況、医療費の状況についても、それぞれの特徴を明らかにする。また、効果的な予防対策を行うための医療経済学的分析や、効果的な専門職の連携のあり方を検討する。

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、人口動態統計の情報の利用に際しては、法令・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。生活習慣病の有病・発症・死亡に関するデータの分析に当たっては解析事務局において氏名等の個人情報を削除し、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用いて集計・解析を行う。国保医療費や予防策の経済効果の分析は公表データを用い、地域単位での集計を行う。

5. 発表論文集

- ・ 磯博康、他. メタボリックシンドロームと脳卒中の疫学. 分子脳血管病 2006;5:15-19.
- ・ 磯博康. 日本人肥満者の持つリスクとは? (日本人肥満者における実際のリスクについて教えてください.). 肥満と糖尿病 2006;5(2):232-233.
- ・ 野田博之、磯博康、他. 住民健診(基本健康診査)の結果に基づいた脳卒中・虚血性心疾患・全循環器疾患・がん・総死亡の予測. 日本公衛誌 2006;53(4)265-276
- ・ 横田紀美子, 原田美知子, 若林洋子, 稲川三枝子, 大島美幸, 鳥海佐和子, 廣瀬久美子, 椎名由美, 山岸良匡, 崔仁哲, 池田愛, 八尾正之, 野田博之, 谷川武, 田中佐代子, 黒川通典, 今野弘規, 木山昌彦, 北村明彦, 佐藤眞一, 嶋本喬, 磯博康. 地域ぐるみの減塩教育キャンペーンの実際とその評価. 日本公衛誌 2006;53:543-553.
- ・ 磯博康, 他. 高齢者脳卒中の予防医学. 老年医学 2006;44:1447-1458
- ・ Iso H, et al. Metabolic syndrome and the risk of ischemic heart disease and stroke among Japanese men and women. *Stroke* 2006 (in press).
- ・ Sato S, Iso H, et al. Plasma fibrinogen concentrations and risk of stroke and its subtypes among Japanese men and women. *Stroke* 2006;37:2488-2492.

- Iso H, et al. Intake of fish and n3 fatty acids and risk of coronary heart disease among Japanese: the Japan Public Health Center-Based (JPHC) Study Cohort I. *Circulation* 2006;113:195-202.
- Yamagishi K, Iso H, et al. G-Protein β -3 Subunit C825T polymorphism, sodium and arterial blood pressure: A community-based study of Japanese men and women. *Ann Hum Genet* 2006.
- Sato S, Iso H, et al. Plasma fibrinogen concentrations and risk of stroke and its subtypes among Japanese men and women. *Stroke* 2006;37:2488-2492.

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・公衆衛生学・疫学	教授
伊藤善信	秋田県農村での対策の実施	自治医科大学・S56医学士・地域医療学	秋田県秋田中央保健所・公衆衛生学	所長
佐藤眞一	秋田県農村での対策の評価	筑波大学大学院・S63・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
湊孝治	茨城県農村での対策の実施	三重大学医学部・S53・医学士・公衆衛生学	茨城県筑西保健所・公衆衛生学	所長
山岸良匡	茨城県農村での対策の評価	筑波大学大学院・H12・博士(医学)・社会健康医学	筑波大学大学院・社会健康医学	講師
小林美智子	長崎県離島での対策の評価	信州大学医学部・S40・医学士・公衆衛生学	長崎シーポルト大学・公衆衛生学	教授
上原真理子	沖縄県離島での対策の実施	熊本大学医学部・S53・公衆衛生学	沖縄県宮古保健所・公衆衛生学	所長
岡田克俊	沖縄県離島での対策の評価	愛媛大学大学院・H11・博士(医学)・公衆衛生学	愛媛大学医学部・保健センター	助教授

MEMO

A series of horizontal dotted lines for writing.

研究課題 幼児期・思春期における生活習慣病の概念、自然史、診断基準の確立及び効果的介入方法に関するコホート研究

課題番号 H18-循環器等(生習)-一般-049

主任研究者 国立病院機構鹿児島医療センター・小児科医長
吉永 正夫

1. 本年度の研究成果

1) 日本人小児期・思春期の肥満頻度の横断的・縦断的調査

学校保健統計調査報告書により1979年から2005年までの5歳～17歳の肥満頻度を調査した。

① バブル期での男子の全年齢における肥満頻度の急増

1989年から1991年にかけて5歳から17歳までの全年齢の男子において肥満頻度が急増していた。男子の肥満頻度の急増はバブル期(1986年12月から1991年2月)の後半にあっていた。

② バブル期に乳幼児期を過ごした高校生男子での肥満頻度の急増

バブル期に乳幼児期を過ごした世代(現在の高校生、大学生)の男子は、どの年齢においても肥満頻度を急増させていた。この世代での肥満のtrackingは特に強いと考えられた。彼らは高い肥満頻度を保ったまま若年成人として社会にはいつている。

③ 5歳児の肥満頻度の急増

5歳時に肥満頻度が急増しており、1993-1996年に生まれたコホートでは男児で3.7%、女子で3.5%も頻度が増加していた。5歳児での肥満の一次予防が極めて重要である。

2) 高校生ボランティアでの生活習慣病検診(高校生用の基準値作成)

鹿児島医療センター小児科において高校生ボランティアの生活習慣病検診を行った。平成18年8月1日から8月31日までに151名が参加した。項目は① 体格値の縦断的調査(出生時、1歳6か月、3歳、6歳、9歳、12歳、15歳)、② 運動量調査、③ 計測(身長、体重、腹囲、血圧、脈拍数)、④ 血清生化学検査(HDL-C, TG, FBS, 総コレステロール, Insulin, ALT, 尿酸)、⑤ アディポサイトカイン検査(adiponectin, leptin, ghrelin, h-CRP, resistin)、⑥ 栄養調査、⑦ 頸動脈エコー検査{内膜中膜複合体厚(IMT), 血管弾性指標(Elastic Property, stiffness β)}とした。現在これらのデータについて解析中である。

3) 幼児期の内臓肥満の基準値作成

体格が正常と思われる4～7歳児を対象に腹囲、体格値の測定を東京都で行った。肥満度が-15%～+15%の4～5歳児と肥満度が-20%～+20%の6～7歳児を対象とした。最終的に222名(男児99名、女児123名)の測定を行った。4歳、5歳、6歳、7歳の男子の腹囲の平均値(単位cm)はそれぞれ 52.5 ± 2.4 、 52.3 ± 3.8 、 53.9 ± 3.0 、 54.9 ± 4.0 であった。女児ではそれぞれ 48.3 ± 4.0 、 50.4 ± 2.4 、 51.9 ± 2.9 、 55.0 ± 5.2 であった。

4) 幼児期の生活習慣、生活リズムの調査

日本では5歳児の肥満頻度が著増している。米子市の3～5歳児4,532名(3歳児1,465名、4歳児1,516名、5歳児1,561名)を対象にアンケート調査を行った。現時点で約3,300名からの回答を得ている。アンケート内容は出生時からの体格値の変化、現在の体格値、生活習慣(食習慣、

運動習慣)と生活リズムとした。現在解析中である。他地区でも同様の調査を開始予定である。

5) 幼稚園でのコホート調査

50人が在籍する幼稚園の園長・保護者の協力が得られ、次年度以降の血液採取を含めたデータ収集を始められる(横浜市)。他地区においてもコホート確立の準備が進んでいる。

2. 前年度までの研究成果

該当なし

3. 研究成果の意義及び今後の発展

小児期の健常児のデータはほとんどないのが実情であった。本研究により

- 1) 日本においては幼児期、思春期肥満の一次予防、二次予防がきわめて重要なこと、
- 2) 高校生の基準値作成や生活習慣病解明の基礎が作られたこと、
- 3) 幼児期の内臓肥満の基準値作成の基礎がつくられたこと、
- 4) 4～6歳幼児の体格値、睡眠、栄養・運動習慣調査データを収集できたこと、
- 5) 幼稚園のコホート研究が開始されたこと、

など、本研究の目的である幼児期・思春期における生活習慣病の概念、自然史、診断基準の確立の基礎が出来上がった。

幼児、高校生の生活習慣病予防のための本研究は、全国の県・市教育委員会、各幼稚園、高校での関心を引き起こし、また新聞紙上(南日本新聞)でも本研究が紹介され、県民の健康増進に大きく役立っている。

各地区で開始された幼児、高校生の基準値作成のための生活習慣病検診あるいは調査を、次年度から全国で規模を増大して行う。

4. 倫理面への配慮

本研究で行われる研究は、全て書面をもって説明を行い、同意を得た場合のみ行う。また、各研究施設の倫理委員会で許可を得た場合のみ行う。遺伝子診断においてはすでに各研究施設で倫理委員会の許可を得ている。

5. 発表論文集

- 1) Haruna Y, Kobori A, Makiyama T, Yoshida H, Doi T, Tsuji K, Ono S, Shinizu W, Inoue T, Murakami T, Tsuboi N, Yamanouchi H, Ushinohama H, Nakamura Y, Yoshinaga M, Horigome H, Aizawa Y, Kita T, Horie M. Genotype-phenotype correlation of KCNJ2 mutations in Japanese patients with Anderson-Tawil Syndrome. **Hum Mutat**, 2006 (in press).
- 2) Yoshinaga M, Sameshima K, Jougasaki M, et al. Emergence of cardiovascular risk factors from mild obesity in Japanese elementary school children. **Diabetes Care**, 2006; 29:1408-1410.
- 3) Tanaka Y, Yoshinaga M, Anan R, et al. Usefulness and cost effectiveness of cardiovascular screening in young adolescents. **Med. Sci. Sports Exerc**, 2006;38(1):2-6.

- 4) 伊藤善也、長谷川裕見子、小澤敏博、鈴木久枝、林潤一. 児童・生徒を対象にした生活習慣病検診—小児肥満症の観点からの解析—. 日本赤十字北海道看護大学紀要、2006;6:9-18.
- 5) 伊藤善也. 成長を見守る、学校医は学校へ行こう. 医歯薬出版、2006;136-142.
- 6) Baba R, Iwao N, Iwao S, Koketsu M, Nagashima M, Inasaka H, Risk of obesity enhanced by poor physical activity in High school students. **Pediatr Intern**, 2006;48:268-273.
- 7) Kinoshita T, Baba R, Nagata S, Kohmoto T, Iwagaki S. Cold-water face immersion per se elicits cardiac parasympathetic activity. **Circ J**, 2006;70:773-776.
- 8) Noto N, Okada T, Yoshino Y, Harada K: B-flow sonographic demonstration for assessing carotid atherosclerosis in young patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. **J Clin Ultrasound**. 2006; 34:43-9.
- 9) Okada T, Saito E, Kuromori Y, et al. Relationship between serum adiponectin level and lipid composition in each lipoprotein fraction in adolescent children. **Atherosclerosis**, 2006;188(1):179-83.
- 10) Miyashita T, Okada T, Kuromori Y, Harada K. LDL particle size, fat distribution and insulin resistance in obese children. **Eur J Clin Nutr**, 2006; 60(3):416-20.
- 11) 徳田 正邦. 小児肥満対策-実態把握・介入をどう進めるか. 日本医事新報、2006;4307 : 16-19.
- 12) 高谷竜三、笠原 俊彦、井代 学、岡空 圭輔、成山 紀子、川崎 康寛、玉井 浩、徳田 正邦、小国 龍也:小児のメタボリックシンドロームにおける腹囲:80cm の妥当性について. 肥満研究、2006;12:165.
- 13) Adachi M, Asakura Y, Matsuo M, Yamamoto T, Hanaki K, Arlt W. POR R457H is a global founder mutation causing Antley-Bixler syndrome with autosomal recessive trait. **Am J Med Genet A**, 2006;140(6):633-5.
- 14) Okanishi T, Saito Y, Miki S, Nagaishi J, Hanaki K, Tomita Y, Fukuda C, Fujii S, Fujiwara K, Kawamoto K, Hata F, Maegaki Y, Ohno K. Lower brainstem dysfunction in an infant with persistent primitive trigeminal artery. **Brain Dev**, 2006 Sep 26; [Epub]
- 15) Murakami T, Horigome H, Tanaka K, Nakata Y, Ohkawara K, Katayama Y, Matsui A. Impact of weight reduction on production of platelet-derived microparticles and fibrinolytic parameters in obesity. **Thromb Res**, 2006 (in press).
- 16) Murakami T, Horigome H, Tanaka K, Nakata Y, Katayama Y, Matsui A. Effects of diet with or without exercise on leptin and anticoagulation proteins levels in obesity. **Blood Coagul Fibrinolysis**, 2006 (in press)
- 17) Horigome H, Iwasaki N, Anno I, Kurachi S, Kurachi K: Magnetic resonance imaging of the brain and hematologic profile in adult cyanotic heart disease without stroke. **Heart**, 2006;92(2):263-5.
- 18) Horigome H, Ogata K, Kandori A, et al. Standardization of the PQRST waveform and analysis of arrhythmias in the fetus using vector magnetocardiography. **Pediatr Res**, 2006;59(1):121-125.
- 19) Jougasaki M. Adrenomedullin as a renal peptide. In: Abba J. Kastin (eds) **Handbook of Biologically Active Peptides**. Academic Press, Burlington, 2006. pp1257-1261.

6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業学校・ 卒業年次・学位 及び専攻科目	④所属機関及び 現在の専門 (研究実施場所)	⑤所属機 関におけ る職名
吉永 正夫	研究の統括、サイトカイン等の測定	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	小児科医 長
伊藤 善也	幼児のAdiposity reboundに関する研究、	旭川医科大学大学院平成11年・医学博士・小児科学	日本赤十字北海道看護大学基礎科学講座・小児科学	教授
馬場 礼三	高校生の生活習慣病の病態解明	名古屋大学医学部・昭和57年・医学博士小児科学	愛知医科大学 小児科学	助教授
大関 武彦	インスリン抵抗性解明、他の研究組織基準との整合性の検討	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	脂質代謝異常の解明 健康食品選択指標の開発を促進	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	助教授
内山 聖	幼児期・高校生の血圧基準値の設定	新潟大学医学部・昭和47年・医学博士・小児科	新潟大学大学院医歯学総合研究科・小児科学分野	教授
篠宮 正樹	腹部超音波検査を用いた腹囲基準値設定	千葉大学医学部・昭和50年・医学博士・内科学（糖尿病学）	船橋市医師会	理事
徳田 正邦	サイトカイン等の測定・解析	大阪医科大学大学院昭和63年医学博士・小児科学	尼崎市医師会	理事
花木 啓一	遺伝学的背景の解明	鳥取大学大学院・平成11年・医学博士・小児科学	鳥取大学医学部保健学科	教授
堀米 仁志	血管内皮機能、血液凝固線溶系の解析	筑波大学医学部・昭和57年・医学博士・小児科学	筑波大学大学院人間総合科学研究科臨床医学系小児科	講師
山内 邦昭	他の研究組織基準との整合性の検討	青山学院大学文学部神学科・昭和33年	財団法人 予防医学事業中央会	常務理事 事務局長
城ヶ崎 倫久	本研究における疫学・統計学的指導	熊本大学大学院・平成21年・医学博士・循環器内科、疫学	国立病院機構鹿児島医療センター	臨床研究 部長

平成19年2月9日(金)

(14:40~15:19)

座長
竹下 彰 / 学校法人麻生塾 学校長

研究課題 冠動脈不安定粥腫の同定とその効果的破綻予防、治療法の開発に関する

多施設共同研究

課題番号 H18-循環器等（生習）－一般－020

主任研究者 金沢大学大学院医学系研究科・循環器内科教授

山岸正和

1. 本年度の研究成果：不安定狭心症、心筋梗塞などの急性冠症候群は、冠動脈に内在する動脈硬化粥腫の破綻とそれに続発する局所での血栓形成を基本病態として発症する。この際、破綻する可能性の高い粥腫を未然に診断可能となれば臨床的にも意義深い。血管内超音波法は侵襲的手技ではあるが、粥腫の比較的深部まで観察可能であり、また粥腫安定性の指標となる粥腫線維性被膜厚、粥腫内性状、粥腫の弾性特性などが評価可能であることから、不安定粥腫診断法として注目されてきた。そこで、本研究では血管内超音波法による不安定粥腫診断法について、複数の施設が一定の基準に基づいて登録した、冠動脈内粥腫を“前向き”に経過観察することにより、不安定粥腫の診断基準を求めると共に、粥腫不安定化の要因を探索し、粥腫不安定化の効果的予防、治療策の立案に寄与しようとするものである。本年度は、これまで血管内超音波を施行し登録された882症例（男724例、女158例、平均年齢66歳）を解析した。登録粥腫は、全血管面積 $14.9 \pm 5.5 \text{ mm}^2$ 、粥腫面積 $9.1 \pm 3.8 \text{ mm}^2$ 、粥腫面積率 $63.2 \pm 11.2\%$ 、病変長 $7.2 \pm 3.1 \text{ mm}$ 、平均粥腫容積 $55.5 \pm 33.3 \text{ mm}^3$ であり、拡大理モデリングを27%、偏心性病変を64%に認めた。平均14ヶ月間の観察機関で、8.2%の症例がイベントを発症した。かかる症例に認められた粥腫はイベントを発症しなかった症例の粥腫に比し、粥腫容積の点で差異が見出された。また、診断精度の向上を目指して施行している各個研究においても、（1）急性冠症候群において冠動脈粥腫の色調変化の評価が重要であることを示した（水野）。（2）冠動脈硬化組織解析において、動脈硬化巣のエコー輝度平均値、輝度分散、輝度ヒストグラムなどを、IVUS施行症例より得た画像より求め、従来から行われているグレースケール2D画像の組織型分類とどの程度相関するか検討し（浦澤）、Wavelet解析を用いた方法ならびにプラーク内ストレス分布カラーマッピング法を用いた方法により、プラークの組織性状同定や、不安定化のメカニズム、プラークの易破綻箇所の予測に関する基礎研究を行った（廣）。冠動脈形成術症例において、非治療部位の非閉塞性冠動脈プラークを血管内超音波法にて検出し、その容積と高周波信号解析による組織性状情報のデータベースから薬剤反応性を検討した（小宮山）。また、組織弾性画像への実用化に着手した（椎名、山岸）。（3）治療との関連においては、非有意狭窄粥腫の経時的変化を血管内エコーにより観察し、血中脂質値や糖尿病重症との関連を明らかにしつつある（高山、森井）。（4）冠動脈粥腫の非侵襲的評価法としてのMRIにおける描出の前段階として、本年度は頸動脈において内膜剥離術により摘出した標本との対比を行った。その結果、粥腫内での出血と不安定性との関連が示唆された。CT法による冠動脈粥腫の検出を試み、少なくとも狭窄病変での粥腫の観察は可能であることが示された。

2. 前年度までの研究成果: 平成 16 年度は 330 症例 (男性 274 例、女性 56 例、平均年齢 66.2 才) が各施設から登録された。リスクファクターは喫煙 59%、高血圧 75%、糖尿病 56%、高脂血症 73%、肥満 27%であった。登録病変の血管内超音波指標の平均値は、全血管面積 16.0 mm^2 、粥腫面積 9.3 mm^2 、粥腫面積 58.7% 病変長 9.0 mm, 病変容積 65.1 mm^3 平均粥腫面積 8.3 mm 拡大リモデリング 37%偏心性病変 69%石灰化 29%であった。平成 17 年度は更に症例の登録を追加しつつ、経過観察を開始した。

3. 研究成果の意義および今後の発展: 不安定狭心症、心筋梗塞など、急性冠症候群と一括して呼称される冠動脈病態は、冠動脈に内在する動脈硬化性粥腫の破綻とそれに続発する局所での血栓形成を基本病態として発症する。急性冠症候群は一旦発症すると、急性期には今尚高い致死率を呈し、例え救命し得ても、慢性期での心機能障害や狭心症の残存など、身体的制約を余儀なくされることが多く、就労制限などの労働問題としても重要視されてきた。従って、本症候群の発症を未然に予知し、効果的な予防、治療措置を立案することが、急務とされている。急性冠症候群の約半数は、先行する狭心症などの心筋虚血症状を伴わず突然発症することから、発症の予知は従来大変困難であった。CT、MRI 法などの非侵襲的手法による冠動脈粥腫検索もなされつつあるが、不安定粥腫に関する基本情報に乏しいため実用化には至っていない。血管内超音波法を用いれば、冠動脈硬化粥腫が直視可能であり、超音波画像解析法の開発と相俟って粥腫性状の評価法として注目されてきた。しかし、個々の研究者間での一致した粥腫安定性に関する診断基準が設けられていないのが現状である。本研究では急性冠症候群発症の基本病態である冠動脈に内在する不安定粥腫を精度良く同定する手法の確立と、これに基づく有効な予防、治療手段の立案を目的として、既に一定の実績を有する複数の施設において、血管内超音波法を用いて不安定粥腫候補部位を同定登録し、経過を追跡することにより、各同定基準の精度を検証するものである。また、臨床経過に影響をおよぼす諸因子、治療薬の解析から、予防、治療策の立案にも資するものである。

4. 倫理面への配慮: 血管内超音波法による冠動脈評価はすでに手技自体は確立されたものである。病変の検索と登録は、通常の診断造影または血管形成時の検査として行った手技から得られるものであり、被験者にとって本検査が不利益となることはない。しかし、症例の登録および“前向き”調査を行うので、本研究の遂行については、各研究施設での倫理委員会またはそれに準ずる組織での審査を受けた。当然ではあるが、プロトコールへの参加については文書ないし口頭により承諾を得る。また研究プロトコールへの登録に際しては、患者の氏名等、本人であることが明らかとなるような記載は避け、個人情報についての保護に万全を期している。

5. 発表論文

1. Kobayashi J, Murase Y, Asano A, Nohara A, Kawashiri MA, Inazu A, Yamagishi M, Mabuchi H. Effect of walking with a pedometer on serum lipid and adiponectin levels in Japanese middle-aged men.

J Atheroscler Thromb. 2006 Aug;13(4):197-201.

2. Takata M, Inazu A, Katsuda S, Miwa K, Kawashiri MA, Nohara A, Higashikata T, Kobayashi J, Mabuchi H, Yamagishi M. CETP (cholesterol ester transfer protein) promoter -1337 C>T polymorphism protects against coronary atherosclerosis in Japanese patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia.

Clin Sci (Lond). 2006 Nov;111(5):325-31.

3. Takano M, Ohba T, Inami S, Seimiya K, Sakai S, Mizuno K.

Angioscopic differences in neointimal coverage and in persistence of thrombus between sirolimus-eluting stents and bare metal stents after a 6-month implantation.

Eur Heart J. 2006 Sep;27(18):2189-95.

4. Seimiya K, Inami S, Takano M, Ohba T, Sakai S, Takano T, Mizuno K. Significance of plaque disruption sites in acute coronary syndrome. J Nippon Med Sch. 2006 Jun;73(3):141-8.

5. Takano M, Jang IK, Mizuno K. Neointimal proliferation around malapposed struts of a sirolimus-eluting stent: optical coherence tomography findings.

Eur Heart J. 2006 Aug;27(15):1763.

6. Takano M, Mizuno K. Late coronary thrombosis in a sirolimus-eluting stent due to the lack of neointimal coverage.

Eur Heart J. 2006 May;27(10):1133.

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
山岸 正和 (全体の統括)	血管内超音波法開発 研究及び症例登録	金沢大学医学部昭和53年卒 医学博士 循環器内科学	金沢大学大学院医学系研究 科 循環器内科	教授
水野 杏一	血管内超音波法開発 研究及び症例登録	日本医科大学昭和49年卒 医学博士 循環器内科学	日本医科大学附属千葉北総 病院循環器内科	教授
椎名 毅	血管内超音波法技術 開発研究の統括	東京大学大学院昭和62年卒 工学博士医用画像工学	筑波大学大学院 システム情報工学研究科	教授

細川 博昭	血管内超音波法開発 研究及び症例登録	岐阜大学医学部昭和56年卒 医学博士 循環器内科学	独立行政法人国立病院機構 豊橋医療センター循環器科	臨床研究部長
山田 直明	CT, MRI法での検索	大阪大学医学部昭和56年卒 医学博士心臓放射線診断学	国立循環器病センター 放射線診療部	医長
小宮山伸之	血管内超音波法開発 研究及び症例登録	千葉大学医学部昭和58年卒 医学博士 循環器内科学	埼玉医科大学 循環器内科	教授
浦澤 一史	血管内超音波法開発 研究及び症例登録	北海道大学医学部昭和58年 卒 医学博士 循環器内科学	特定医療法人カレスサッポ ロ 時計台記念病院循環器セン ター	センター長
廣 高史	血管内超音波法開発 研 究及び症例登録	山口大学医学部昭和61年卒 医学博士 循環器内科学	山口大学医学部附属病院 第二内科学	助手
高山 忠輝	血管内超音波法開発 研究及び症例登録	山口大学医学部昭和61年卒 医学博士 循環器内科学	日本大学医学部 内科学講座 循環器内科部門	助手
森井 功	血管内超音波法開発 研究及び症例登録	神戸大学医学部昭和61年卒 医学博士 循環器内科学	国立循環器病センター 内科心臓血管部門	医師
角辻 暁	血管内超音波法での 症例登録	熊本大学医学部平成2年卒 循環器内科学	医療法人徳洲会野崎徳洲会 病院心臓センター	センター長

研究課題：心筋微小血管造影装置の開発による糖尿病性心筋微小循環障害の可視化

課題番号：H16-循環器(生習)-009

主任研究者：(所属施設・職名) 国立循環器病センター研究所・心臓生理部長

(氏名) 盛 英三

1. 本年度の研究成果

糖尿病は微小循環障害の原因となるが、その血管サイズは既存の血管造影法の解像度以下であり、臨床評価が困難である。本研究では、3種類の病院設置型の微小血管造影法を開発し、糖尿病等に基づく微小循環障害の臨床評価を目指す。

①高熱容量CT用X線発生装置を線源とする造影装置(病院設置型1号機)を用いた臨床試験

(末梢循環障害患者の下肢の微小血管を細胞移植治療の前後で撮影し、既存の血管造影法と比較する)は有用性と安全性を確認するための延べ8例の撮影を行い、完了した。フィルター使用によりヨード検出能を高めた疑似単色化X線の使用により比較的低線量(0.75R/秒)で全例の下肢微小血管を観察できた。既存の血管造影法よりもさらに2分岐以上末梢の血管床(最小血管内径50-100 μ)の観察が可能であった。末梢血由来の血管前駆細胞移植とアドレノメデュリン皮下注を併用した治療により臨床症状の改善を認めた1例の患者ではmidzone側副路部および下肢指尖部の微小循環で明らかな血流改善を認めた。その他の症例では症状の改善と微小血管造影上所見の改善に対応が一致しない症例もあった。時間差分機能による画質改善と撮影位置決定用の大視野観察機能の要望が臨床サイドからあり、時間差分画像処理ソフトウェアの追加を実施し、イメージインテンシファイアーを使用した大視野観察装置の追加を検討中である。平成18年11月に本センター小児科より先天性肺高血圧症症例の診断に本装置を応用したいという申出を受け、国立循環器病センター倫理委員会への申請書の準備を検討中である(申請者：越後茂之部長)。

②プラズマX線発生装置(単射型)：高輝度化プラズマX線源2号試作機を線源として、イヌ心筋微小血管ファントム(冠血管床をindiumまたはiodineの重元素をラベルした直径15 μ のマイクロスフェアで充填した)等を被写体とした性能試験と生体下での犬の微小冠血管造影撮影、摘出かん流臓器の撮影を実施した。マイクロスフェア充填心では心筋表面の冠血管から心筋内側へ貫入する貫通枝の3-4次分枝までを観察することができた。重元素(iodineとindium)による微小血管像に有意な差異は認めなかった。生体下での冠血管造影では心筋表面の冠血管から心筋内側へ貫入する貫通枝の2次分枝までを観察できた。検出器と被写体の距離を約20センチ離して重元素マイクロスフェアを充填したラットのかん流心を撮影すると冠血管像のボケが目立った。検出器と被写体の距離が離れると、気化したプラズマの焦点サイズが無視できなくなるためと考えられた。

体厚20センチの被写体の微小血管撮影の実現のために更なる高輝度化も継続中である。

③セリウム回転陽極X線発生装置：H17年度から開発中であった1号試作機を平成18年10月に完成した。11月現在で60kV x 30 mA x 5sの撮影を実施する負荷試験に耐えられる

ことを確認した。年度末に向けて負荷試験の結果をにらみつつ、漸次チャート撮影、ヨードマイクロスフェアで血管床を充填した摘出臓器、兎の肺血管造影、犬の冠血管造影の順に性能テストを年度末までに実施する。

2. 前年度までの研究成果

①NEDOの研究資金で開発した高熱容量CT用x線発生装置を線源とする造影装置（病院設置型1号機）を国立循環器病センターの病院内へ移設し（H16年3月）、倫理委員会等への手続きを経て臨床試験を開始した。撮影対象は末梢循環障害患者の下肢の微小血管で、細胞移植治療の前後に撮影を行い、既存の造影法と比較するという臨床試験である。基礎的実験として、肺、心筋などの厚い被写体の撮影へ応用に供えて高線量モード（白色X線）で血管撮影を行う動物実験を実施した。動物の被写体の前面にアクリル板の厚さを変更しながら白色x線撮影を実施し、体厚18センチまでの被写体であれば1.69R/秒の線量で肺血管の観察が可能であることを確認した。

②プラズマX線発生装置（単射型）：共同研究者の佐藤英一が初年度に作成した1号試作機は線量が極めて低いという問題があり、摘出した犬の心臓微小血管の撮影にも20回以上におよぶ重ね取りを必要とした。生体下の血管造影への応用を実現するために、次年度にコンデンサーの大型化などの改良を加えて、犬の摘出心を10センチのアクリル板を通過したX線で撮影することを可能とする高輝度化を実現した（プラズマx線源2号試作機）。

③セリウム回転陽極x線発生装置：H17年度から試作機の開発を開始したが、酸化しやすいセリウムを回転陽極へ蒸着する過程が予想以上に技術的困難を伴うことがわかり、この解決に平成17年度の大部分の時間が費やされた。

3. 研究成果の意義及び今後の発展（3年間の総括）

①病院設置型1号機：下肢循環障害症例の下肢血管を単色モードで撮影する臨床試験を通じて、安全性と一定の有用性を確認できた。今後は単色性を一層高めたX線源の開発により更なる高性能化（細かい微小血管床の観察も可能になる）を実現できると考えられた。現行の装置でも動きの少ない被写体であれば、時間分解能を下げ（秒あたり30コマの撮影から2ないし4コマに減らす）ことで解像度を高める（2コマ/秒であれば空間解像度は1/4程度に向上する）ことも選択できる。主要臓器の微小血管撮影への応用については、白色モードで、小児に限定した応用であれば可能性が高いので臨床試験実施へ向けた準備を継続する。プラズマX線やセリウム回転陽極X線管から高性能の単色X線を得られるようになれば本装置のX線管の代替としてそれらを用いることも選択肢となろう。

②プラズマX線発生装置（単射型）：高い単色性を特徴とし、心筋内微小血管の検出能に優れることを実験で確認できた。2号試作機を上回る高輝度化に成功すれば臨床応用への展望も開けるものと考えられる。ただし、単射撮影しかできないので心臓など動きの大きい臓器ではなく脳のような臓器の微小血管が撮影対照として適していると予想される。気化

したプラズマは焦点サイズが大きいので検出器と被写体の距離が離れている場合画像の解像度が劣化することが実験でも確認された。このことから、18年度内にアンペア級の管電流を実現可能な大型熱陰極を開放型X線管に取り付け、電子を集束してプラズマを形成することにより、臨床応用に向けてのさらなる小焦点化、高出力化、そして単色化を目指す。

③セリウム回転陽極X線発生装置は理論的には連続撮影と高輝度疑似単色光得られることから将来の微小血管造影のX線源として最も期待されるものである。しかし、酸化しやすいセリウムを回転陽極へ蒸着する過程が予想以上の技術的に困難を生み出した。研究期間の終盤となって1号試作機をえることになったが十分な機能評価と2号試作以降の研究が必要となろう。本年度中に全ての性能試験を終了できない事態も想定できる。また、更なる高性能化を目指した試作機の必要も出てくる可能性があり、今後新たな研究資金を得て更なる研究開発が必要と考える。

本研究は、従来は基礎研究の対象でしかなかった微小循環を臨床の現場で可視化しようというものである。これを通じて、微小血管障害を臨床医学の具体的な対象として位置付けることが可能となる。またプラズマX線装置、連続照射可能なセリウム回転陽極X線発生装置などの開発も加えることで、放射光X線源の代替となる安価な高輝度（疑似）単色X線発生装置を実現するという点にも独創性がある。微小血管の可視化を必要とする臨床ニーズはユビキタスに存在するので、本システムが開発され、広く病院に設置されることは微小循環疾患という新たな医療分野の創成につながると予想される。

4. 倫理面への配慮

- ①動物操作に当たっては、本施設の動物実験指針に従って行った。
- ②基礎的研究において遺伝子改変動物、プラスミドDNAを用いる場合は遺伝子組み換え生物などの使用等の規制等に基づき研究を実施した。
- ③「病院設置型装置を用いた微小血管造影法による血管再生療法の評価、申請者：内藤博昭・放射線診療部長」の研究計画が平成15年9月30日に国立循環器病センター倫理委員会で承認され（承認番号15-21）、これに基づいて病院設置型一号機による下肢の微小血管造影が実施された。

5. 発表論文集

盛 英三（主任研究者）

1. Kawada T, Yamazaki T, Akiyama T, Li M, Ariumi H, Mori H, Sunagawa K, Sugimachi M: Vagal stimulation suppresses ischemia-induced myocardial interstitial norepinephrine release. *Life Sci*, 78(8): 882-887, 2006.
2. Miyahara Y, Nagaya N, Kataoka M, Yanagawa B, Tanaka K, Hao H, Ishino K, Ishida H, Shimizu T, Kangawa K, Sano S, Okano T, Kitamura S, Mori H: Monolayered

mesenchymal stem cells repair scarred myocardium after myocardial infarction. Nat Med, 12(4): 459-465, 2006.

3. Sato E, Tanaka E, Mori H, Kawai T, Inoue T, Ogawa A, Sato S, Takayama K, Onagawa J: Characteristic X-ray Generator Utilizing Angle Dependence of Bremsstrahlung X-ray Distribution. Japanese Journal of Applied Physics, 45(No. 4A): 2845-2849, 2006.
4. Takeda S, Igarashi T, Mori H, Araki S: Crystal structures of VAP1 reveal ADAMs' MDC domain architecture and its unique C-shaped scaffold. Embo J, 25(11): 2388-2396, 2006.
5. Ben Ammar Y, Takeda S, Hisamitsu T, Mori H, Wakabayashi S: Crystal structure of CHP2 complexed with NHE1-cytosolic region and an implication for pH regulation. Embo J, 25(11): 2315-2325, 2006.
6. Masuda M, Takeda S, Sone M, Ohki T, Mori H, Kamioka Y, Mochizuki N: Endophilin BAR domain drives membrane curvature by two newly identified structure-based mechanisms. Embo J: 1-9, 2006.
7. Sato E, Hayashi Y, Germer R, Tanaka E, Mori H, Kawai T, Inoue T, Ogawa A, Sato S, Takayama K, Onagawa J: X-ray Spectra from Weakly Ionized Linear Copper Plasma. Japanese Journal of Applied Physics, 45(6A): 5301-5306, 2006.
8. Yada T, Shimokawa H, Hiramatsu O, Haruna Y, Morita Y, Kashihara N, Shinozaki Y, Mori H, Goto M, Ogasawara Y, Kajiya F: Cardioprotective role of endogenous hydrogen peroxide during ischemia-reperfusion injury in canine coronary microcirculation in vivo. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 291(3): H1138-1146, 2006.

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
盛 英三	計画の立案と総括、評価	慶応大院・S56年・医博・循環生理学	国立循環器病センター研究所・心臓生理学(同)	部長
竹下 聡	微小血管造影法への応用	長崎大・S61年・医博・循環器内科学	国立循環器病センター・心臓血管内科学(同)	医長
越後茂之	臨床応用の実施：小児疾患	京都大学・昭和48年・小児科	国立循環器病センター・臨床栄養(小児科)循環器病学(所属施設)	部長
佐藤英一	X線源の開発	東北学院大学・S57年・工博・X線工学	岩手医大教養部・放射線物理学(同)	教授

他 6名

研究課題 内シャント狭窄治療を目的としたナノセラミックス複合化ステントグラフトの開発

課題番号 H16-循環器(生習)-015

主任研究者 (所属施設・職名) 国立循環器病センター研究所・生体工学部 室長

(氏 名) 古菌 勉

1. 本年度の研究成果

長期透析を良好に継続するためには自己血管内シャントの開存維持が不可欠である。これまでシャント不全に対して様々な治療法が試みられているが、再狭窄・再閉塞を来す症例が多く、最終的に人工血管、カテーテルおよび外シャントの留置、さらには腹膜透析へ移行される例も少なくない。当該研究課題は、内シャント不全の治療に用いるステントグラフト表面に、生体親和性の高いハイドロキシアパタイトセラミックスをナノスケールで強固に複合化した新規なステントグラフトの開発を目的とする。その効能は、ステントグラフト内外に複合化されたナノアパタイトによる短期間での血管内皮細胞の被覆、およびステント内側に内膜増殖抑制物質を担持させた再狭窄防止システムを主とする。本年度は、ナノアパタイト複合化法の精密制御のための結合強度の定量化と開発したナノアパタイト複合化ステントおよびグラフト動物実験を行った。さらに、新しい Drug Eluting 機能を付与したステントの創出を目指して検討を行った。

研究成果(一): ナノアパタイト複合材料の結合強度の定量化

各種基板表面へのナノアパタイト複合化を精密制御することを目的として、基板/ナノアパタイト間の結合強度について原子間力顕微鏡を用いて定量的に評価した。この際、ステンレス基板を対象とし、前年度に検討を行った低分子との反応による官能基導入とグラフト重合反応による官能基導入とを比較した。その結果、グラフト重合反応によって官能基を導入した基板とナノアパタイト間の結合が有意に高い強度を示したことから、ナノアパタイト表面との表面ラフネスの一致性が結合形成に重要であることが示唆された。さらに、基板表面に導入する官能基の種類の影響について検討を行った。その結果、官能基としてカルボキシル基を用いた場合よりも官能基としてアルコキシシリル基を用いた場合の方が有意に高い結合強度を示したことから、アパタイト表面に存在するカルシウムイオンとカルボキシル基とのイオニック相互作用による結合に比べて、水酸基とアルコキシシリル基とのカップリング反応を行うことで基板/ナノアパタイト間の結合がより安定に形成されることが明らかとなった。

研究成果(二): ナノアパタイト複合グラフト、ステントおよびステントグラフトの動物実験

ナノアパタイト複合化ポリエステル製グラフトの犬総頸動脈への2週、4週、12週間の置換実験において、未処理グラフトと比較して早期偽内膜形成を促進し、不安定な血栓形成を最小限にするとともに人工血管の早期の創傷治癒過程を促進する所見が認められた。ナノアパタイト複合化金属製ステントの犬大腿動脈への1週、2週、4週間の留置実験においては、未処理ステントと比較しステントストラット周囲の早期炎症の消退の所見を認め、また早期組織親和性を促進する所見が得られた。さらに組織親和性の向上、早期偽内膜形成を目的としたナノアパタイト複合化ステントグラフトにおいては犬総頸動脈、犬大腿動脈へ留置実験を試み、現在経

過観察評価中である。

研究成果（三）：薬物担持複合材料の機能

新しい Drug Eluting 機能を付与したステントを創出するために、まず、血管平滑筋細胞に対して増殖抑制能をもつ薬物であるシロリムスのナノアパタイト粒子表面への吸着挙動および放出挙動について検討を行った。さらに、透明な基板表面のナノアパタイトコーティングに成功し、血管平滑筋細胞の増殖性を光学顕微鏡によって直接観察することが可能となった。さらに、*in vitro* での検討結果から、ナノアパタイトコーティング基板にラパマイシンを担持させることによって、血管平滑筋細胞の増殖抑制作用を確認することができた。

研究成果（四）：薬物担持ステントの動物実験

ナノアパタイト複合化金属製ステントのシロリムス担持に成功しており、現在動物実験により、未処理ステント、未処理ステントにシロリムスを塗布したもの、およびシロリムスを担持させていないナノアパタイトコーティングステントとの比較を行っている段階である。これまでにシロリムスを用いた動物実験では、50%程度の新生内膜の増殖抑制効果が報告されている一方、血管内皮の再生は阻害されないことが報告されており、本システムによって血管平滑筋増殖抑制作用およびナノアパタイト複合化による安定な血管内皮形成が期待される。

2. 前年度までの研究成果

研究成果（一）：ナノアパタイトの創出、形態制御

マイクロエマルジョン法を独自に改良して作製した球状およびロッド状のナノアパタイト粒子を新規に開発した融着防止剤を利用したマトリックス支援焼成法を用いることで、ナノスケールで分散可能な球状およびロッド状ナノアパタイトセラミックスの開発に成功した。

研究成果（二）：ナノアパタイト-モデル基板間の相互作用の解明

ステントおよびグラフト表面へのナノアパタイト複合化を精密制御するために、ナノアパタイトのモデル基材表面への吸着・結合挙動について検討を行い、低分子との反応によって官能基を導入したモデル基板表面とナノアパタイトとの相互作用を明らかとした。

研究成果（三）：ナノセラミックス複合化グラフト

ポリエステル製グラフトへのアルコキシシリル基含有ポリマーの導入法を確立し、グラフト表面へのナノアパタイトの複合化に成功した。ナノアパタイト複合化ポリエステルの細胞接着試験を行うことで、血管内皮細胞の高い接着性を確認した。さらに、犬頸動脈への置換試験を行うことで、ナノセラミックス複合化グラフトの表面に薄く安定した偽内膜がインプラント初期に形成することを明らかとした。

研究成果（四）：ナノセラミックス複合化ステント

ステンレス製ステントへアルコキシシリル基含有ポリマーを導入することで、ナノアパタイトが単分散で強固にコーティングしたステントを創出し、高い細胞接着性を付与することに成功した。さらに、ナノアパタイトを利用した新しい Drug Eluting 機能の付与について検討を行うために、薬物モデルとして各種イオン性色素のナノアパタイトへの吸着・放出挙動を明らか

とした。

3. 研究成果の意義及び今後の発展

日本透析医学会による 2001 年末による統計調査によると、我が国の透析人口は 219,183 人であり、1983 年から増加の一途をたどっている。透析導入時のブラッドアクセスと生命予後との関係から、長期生存のためには自己血管内シャントの保持が非常に重要であることが分かるが、再狭窄・再閉塞を来す症例が多い。独自に開発したナノアパタイトセラミックス複合法をシャント不全の治療に用いるステントグラフトに適用した新規ステントグラフトの臨床応用によって再狭窄防止システムの構築が実現でき、長期透析患者の安定した血液透析の実現と QOL の向上が期待できる。また当該研究課題の達成によって、以下の成果がさらに期待される。(1)本デバイスは人工物のみから構築されており、現在用いられているウシ由来コラーゲンのような異種タンパク質を用いる必要がないため、生物学的に安全性が高く、滅菌性、輸送性、保存性に優れる。(2)シャント不全およびシャント作成に伴う合併症の低減が期待できる。(3)在宅化および社会復帰による透析患者の QOL の向上と医療費削減が可能となる。(4)他の循環器病疾患にも応用可能である。(5)当該課題に用いる手法は国立循環器病センターにて開発され、特許化されたものである。このことから、厚生労働省から国内さらに国外に向けて発信される産業活性化のモデルとなり得る。当該成果は設立準備中のベンチャー企業へ引き継ぐ予定である。

4. 倫理面への配慮

動物に対する動物的愛護上の配慮は国立循環器病センター動物管理規則に則り、十分に注意を払った。動物実験は麻酔および清潔下にて外科的操作を行った。術後は鎮静剤を投与し、毎日経過観察を行い、観察記録簿をつけた。使用数が最小限になるように計画を立案した。臨床試験は当該研究期間中に含まれない。

5. 発表論文集

- 1) T. Furuzono, M. Masuda, M. Okada, S. Yasuda, H. Kadono, R. Tanaka, K. Miyatake, Increase of cell adhesiveness on poly(ethylene terephthalate) fabric by coating of sintered hydroxyapatite nanocrystals for development of an artificial blood vessel, *ASAIO J.*, **52**, 315-320 (2006)
- 2) T. Furuzono, Development of Nano-Ceramic Coating on a Substrate through Covalent Linkage and Its Biological Properties, *Adv. Sci. Techn.*, **49**, 37-44 (2006)
- 3) M. Okada, T. Furuzono, Fabrication of high-dispersibility nanocrystals of calcined hydroxyapatite, *J. Mater. Sci.*, **41**, 6134-6137 (2006)
- 4) M. Okada, T. Furuzono, Calcination of rod-like hydroxyapatite nanocrystals with an anti-sintering agent surrounding the crystals, *J. Nanoparticle Res.*, in press (Published Online at 22 July 2006)
- 5) M. Okada, T. Furuzono, Nano-sized ceramic particles of hydroxyapatite calcined with an anti-sintering agent, *J. Nanosci. Nanotech.*, in press

- 6) M. Okada, M. Masuda, H. Kadono, R. Tanaka, K. Miyatake, T. Furuzono, Fabrication of calcined hydroxyapatite nanocrystals-coated stainless steel and morphological influence of nanocrystals on cell activity, *J. Biomed. Mater. Res.*, in preparation
- 7) M. Okada, K. Furukawa, T. Serizawa, Y. Yanagisawa, H. Tanaka, T. Kawai, and T. Furuzono, Interaction between calcined hydroxyapatite nanocrystals and substrate surface, *Langmuir*, in preparation
- 8) T. Furuzono, S. Yasuda and M. Okada, Nanofabrication of Inorganic-Organic Composites by Chemical Bonding for Medical Devices, K. Ariga and H.S. Nalwa (Eds): BOTTOM-UP NANOFABRICATION: Supramolecules, Self-Assemblies, and Organized Films, American Scientific Publishers, 2007, in press
- 9) 古菌 勉, 岡田正弘、バイオマテリアルとしての有機-ナノ無機ハイブリッド材料, 高分子学会誌, 印刷中
- 10) 古菌 勉, 小粥康充, 岡田正弘, コンポジット材料, 再生医療技術の最前線, シーエムシー出版、印刷中

(ほか総説、図書を含め8編)

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・学位及び専門科目	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
古菌 勉	材料合成・複合化（総括）	鹿児島大学大学院工学研究科・平成8年卒・工学博士・医用材料学	国立循環器病センター研究所・医用材料学（先進医工学センター203号室）	室長
宮武 邦夫	システム設計	大阪大学医学部・昭和43年卒・医学博士・循環器内科学	国立病院機構大阪南医療センター（臨床研究部）	院長
稲永 隆	ステントグラフト設計	九州大学医学部・昭和53年卒・腎臓内科学・透析療法	日本海員掖済会門司病院内科腎センター	内科部長
田中 良一	動物実験	大分医科大学・平成2年卒・放射線医学	岩手医科大学放射線医学講座, 附属循環器医療センター兼務	医師

平成19年2月9日(金)

(15:30~16:09)

座長
相川 直樹 / 慶應義塾大学病院長

研究課題 抗凝固薬・抗血小板薬の標的およびこれら薬剤を修飾するタンパク質・遺伝子の解析を通じた最適投与量の評価方法の標準化に関する研究

課題番号 H18-循環器等(生習)・一般・030

主任研究者 (所属施設・職名) 国立循環器病センター研究所病因部・部長
(氏 名) 宮田 敏行

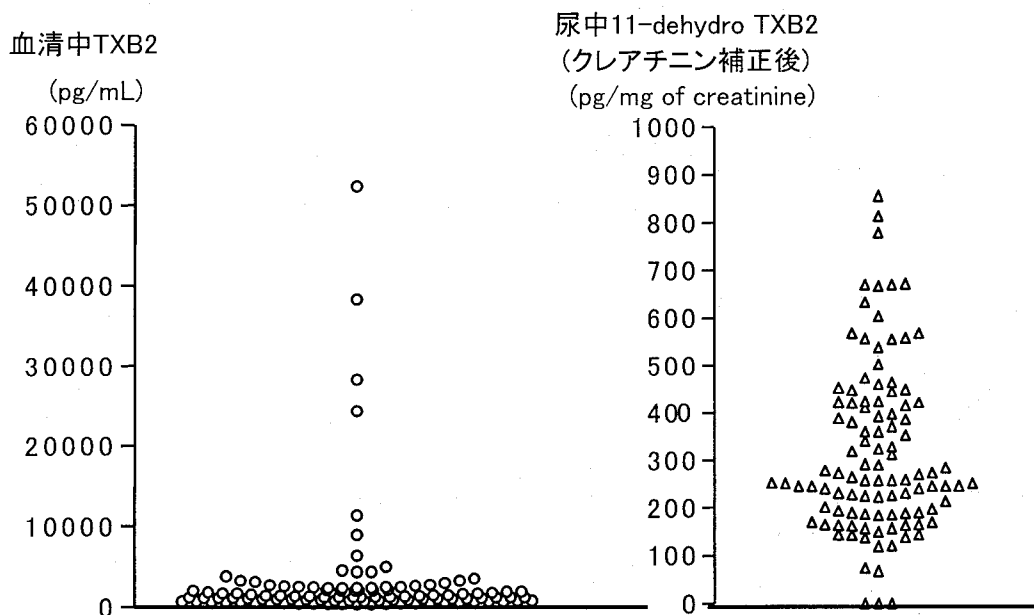
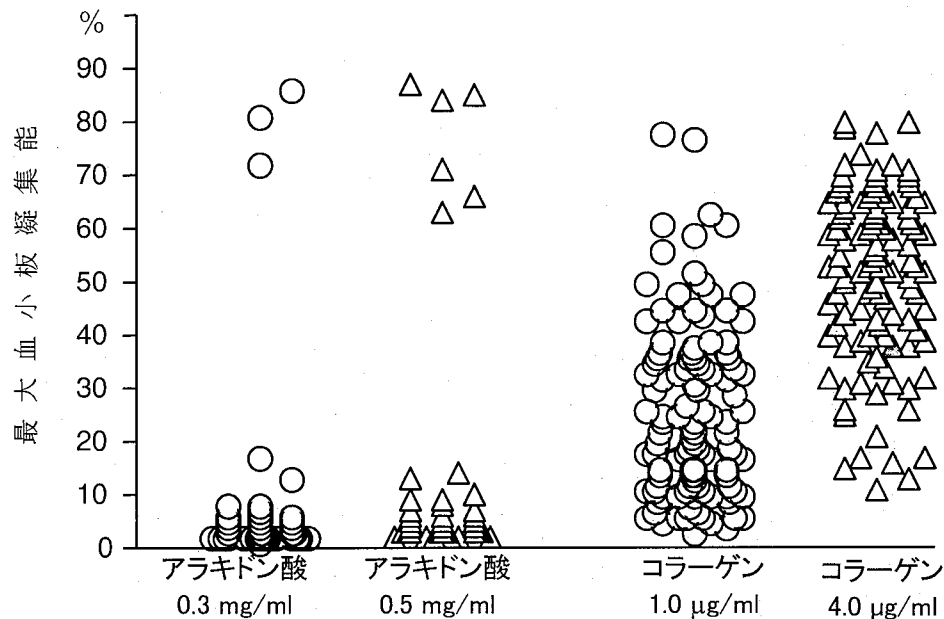
1. 本年度の研究成果

アスピリンは、多数のランダム化比較試験を集めたメタ解析 (BMJ 2002; 324: 71-86) により血栓塞栓症予防に対する有効性が明確な、本邦だけでなく海外でも最も多く使用されている抗血小板薬である。代表的な経口抗凝固薬であるワルファリンは、効果をPT-INRで判定し、投与量を調節して用いられる。一方、アスピリンは体重や患者の状態にかかわらず一定量 (たとえば100mg一錠) で治療がなされることが多いが、適切な評価系を用いて効果を判定し患者個人に適した抗血小板薬の投与を行うことで、さらに治療効果が増加する可能性がある。実際、アスピリン効果に個人差があり、血小板機能抑制が十分でない患者群をアスピリンレジスタンスと定義し、この患者群で血栓塞栓症の再発が高率に認められるとの報告が近年増加している (Am J Cardiol 2001; 88: 230-5, Circulation 2002; 105: 1650-5, J Am Coll Cardiol 2003; 41: 961-5, J Am Coll Cardiol 2004; 43: 1122-6, J Thromb Haemost 2006; 4: 1271-8など)。一方、未だその適切な評価方法、明確な診断基準、病態が明らかではないために、現時点で、臨床現場にアスピリンレジスタンスの概念を持ち込むことは時期尚早であるとされる (Arterioscler Thromb Vasc Biol 2004; 24: 1980-7, Lancet 2006; 367: 606-17)。これは上記した研究報告で検討症例数が少ないことも一因である。したがって、大規模な多施設共同前向き研究によるアスピリンレジスタンスの実態の解明が急務とされ、どのように解明すべきかという点から検討した報告もなされている (Lancet 2006; 367: 606-17, J Thromb Haemost 2005; 3: 1309-11)。

そこで我々は、主要評価項目から症例数を統計的に検討し、検出力を確保し意義のある結果を導くために、現時点で最大規模である1000症例の登録を設定した。今までに報告のあった評価方法、リスク因子を網羅する形でプロトコールを作成し、アスピリンレジスタンスに対する最適の評価方法 (COX-1や血小板機能測定など)、診断基準とそのリスク因子 (投与量や併用薬など) を明確化するために、多施設共同前向き観察研究 (ProGEAR研究) を実施している。脳梗塞/TIA・急性冠症候群 (登録2年以内に発症した患者) でその二次予防としてアスピリン投与を受けている患者を対象に、登録後2年間の心血管イベント (脳梗塞、TIA、心筋梗塞、不安定狭心症、血行再建術、その他血栓塞栓症の発症、心血管疾患による死亡) を追跡している。その上で、コラーゲン、アラキドン酸惹起血小板凝集、血清トロンボキサンB₂ (アスピリンのターゲットであるCOX-1機能)、尿中11-デヒドロトロンボキサンB₂ (COX-1ならびにCOX-2機能)、ずり応力下血小板機能 (アゴニストに依存しない総合的血小板機能) を測定することで、患者における血小板機能ならびにCOX-1機能を把握している。アスピリン服薬のコンプライアンス確認のため、抜き打ちで患者血漿中のサリチル酸を測定している。加えて登録6ヶ月後、1年後、1年6ヶ月後、2年後と患者追跡を行い、イベント発症、アスピリンの服薬状況、併用薬などの臨床情報を収集し、症例報告書を作成している。症例報告書を順次回収し、解析のためのデータベース化を行っている。最終的に、アスピリンレジスタンスの割合を明確にするとともに、これら患者血小板機能ならびにCOX-1機能の心血管イベント再発への寄与を解析する予定である。

全国20施設による多施設共同研究として実施しており、患者スクリーニングのうえ、各施設から提出された登録可能患者数を合計すると1,000例を超えるので、症例数のクリアーが十分可能である。しかしながら、本年度は本研究の研究費が大幅に減額され、測定費用等を考えながら、登録数を調整せざるを得ない状況である。平成18年12月11日時点で、212症例の登録がなされた。その中で、195症例 (平成18年12月6日時点) で、すでに8症例において心血管イベントが発生している。平均追跡期間は約0.5年であるが、この時点では年間心血管イベント再発率は約9%と推定される。我々が症例数の設定根拠の一つとしたアスピリンに対するメタ解析 (BMJ 2002; 324: 71-86) の結果では、アスピリン投与群 (29,652名) において、追跡2年間でのイベント (心筋梗塞、脳梗塞、致死血管障害) の発生割合は12.9% (1年で6.5%) であった。したがって、本研究ではそれと同等もしくは少し上回る割合で心血管イベントの再発が起きており、本邦のアスピリン服薬患者でも、かなりの割合で心血管イベントの再発が見られることが予想される。現時点での血小板機能ならびに

COX-1機能を測定しえた症例で検討してみると、下図の通りにアスピリン投与を受けていてもばらつきがあることが明らかになっている。アスピリンの直接のターゲットであるCOX-1機能を反映する血清トロンボキサンB₂やアラキドン酸惹起血小板凝集が、明らかに抑制されていない患者群が存在することがわかる。コラーゲン惹起血小板凝集や、尿中11-デヒドロトロンボキサンB₂、ずり応力下血小板機能測定 (Data not shown)では、患者個人によって、相当なばらつきが認められた。これら血小板機能のばらつきが心血管イベント再発に関与しているかどうか、そのリスク因子の検討もあわせて、今後の患者の集積による解析が重要となる。平成19年度は、検出力を確保し意義のある結果を導くために、登録予定数1000症例の登録を進める。



2. 前年度までの研究成果

20施設が実施医療機関として参加し、試験運営委員会、中央事務局、臨床評価委員会など試験体制を整備した。アスピリンレジスタンスに関する論文を注意深く検索し、アスピ

リンレジスタンスの主要評価項目から症例数を統計的に検討し、現時点で最大規模である1,000症例の登録を設定した。また、今までに報告のあった評価方法、リスク因子をほぼ網羅する形でプロトコールを作成し、参加医療機関の集まる班会議にて十分検討し、最終決定した。本研究を、clinicaltrials.gov に登録、公開した。日本循環器学会から、大規模臨床試験として承認され、後援を受けている。血小板凝集能、COX-1機能測定などアスピリンの効果判定を、参加各施設で正確に行うために、測定系の標準化を行った。セキュリティに充分配慮したインターネットを用いたweb登録システムを構築し運用を開始した。各施設の倫理委員会で承認を得た後、国立循環器病センターでは平成18年1月末から患者登録を開始し、その後他施設からの登録が始まった。

3. 研究成果の意義及び今後の発展

不安定粥腫の破綻を契機に形成される血小板血栓による動脈閉塞が病因となる脳梗塞、心筋梗塞、末梢動脈疾患などをアテローム血栓症とし、その予防、治療方法の確立が世界的な問題となっている。アテローム血栓症は、高齢者の急増と、危険因子である糖尿病、高脂血症、肥満などの生活習慣病の蔓延により著しく増加している。実際WHOの報告では、世界の死因の3割近くを占める人類最大の疾患となっている。このアテローム血栓症に対する最も基本的な薬物療法は抗血小板療法である。その中でアスピリンは本邦を含め最も多用されている抗血小板薬であり、その効果、安全性、特に費用対効果の面で、この薬剤を凌駕する抗血小板薬は未だ存在しない。アスピリンは、数多くのランダム化比較試験を集めたメタ解析により、血栓塞栓症予防に対する有効性が明確となっているものの、その効果は、コントロール群と比較して、血栓塞栓症の発症を23%減少させるに過ぎない。したがって、アスピリンを服薬しているにもかかわらず、血栓塞栓症のハイリスクを持つ患者の約5分の4では、イベントの発生を抑えることができていないことが示唆される。この抗血小板療法の有効性をさらに増加させるために現在検討されているのがアスピリンレジスタンスという概念である。アスピリンの効果に個人差があるため、血小板機能の抑制が十分でない患者群をアスピリンレジスタンスと定義し、この患者群で血栓塞栓症の再発が高率に認められるとの報告が近年数多くなされている。本研究において、アスピリンレジスタンスとされる患者群の割合、そのリスク因子、診断方法を確立することは、より有効で安全な抗血小板療法の確立を目指した流れのなかで、重要な位置を占める。本研究により、アスピリン治療を受けている患者における、その効果の適切な評価方法を確立できれば、一定量の画一された治療ではなく、患者個人に最適な抗血小板療法を行うことで、より安全で効果的な抗血小板療法の確立に貢献できると考える。このことは、アテローム血栓症患者予後改善につながると共に、極端に安価なアスピリンの有効性、安全性を増加させることで、医療費の削減にも貢献できるものと考えられる。

4. 倫理面への配慮

本研究は、患者を対象とした多施設臨床研究であるため、臨床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して行う。本研究計画は各施設の倫理委員会で審査を受け承認を受けた上で行う。研究対象者に対して人権擁護を配慮し、研究への参加は自由意思による書面でのインフォームドコンセントを得て行う。

5. 発表論文集（主要文献のみ掲載）

- Banno F, Kokame K, Okuda T, Honda S, Miyata S, Kato H, Tomiyama Y, and Miyata T: Complete deficiency in ADAMTS13 is prothrombotic, but it alone is not sufficient to cause thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2006. 107: 3161-3166.
- Kawano H, Toyoda K, Kuwashiro T, Takada T., Yamamoto H, Miyata S, Okamoto A, Nakajima H, and Minematsu K: Thrombus formation during cerebrovascular catheterization in heparin-induced thrombocytopenia. *Neurology*, 2006. 67: 361-362.
- 宮田茂樹、長東一行、嘉田晃子、宮田敏行：アスピリン抵抗性とそのメカニズム。 *治療学*。2006. 40: 294-298.
- Toyoda K, Okada Y, Ibayashi S, Inoue T, Yasumori K, Fukui D, Uwatoko T, Makihara N, and Minematsu K: Antithrombotic therapy and predilection for cerebellar hemorrhage. *Cerebrovasc Dis*, 2006. in press
- Uchiyama S, Nakamura T, Yamazaki M, Kimura Y, and Iwata M: New modalities and aspects of antiplatelet therapy for stroke prevention. *Cerebrovasc Dis* 2006. 21(suppl 1) 7-16.

- Goto S, Tamura N, Ishida H, and Ruggeri ZM: Dependence of platelet thrombus stability on sustained activation of glycoprotein IIb/IIIa through ADP receptor stimulation and cyclic calcium signaling. *J Am Coll Cardiol* 2006. 47: 155-162.
- Yamashita A, Sumi T, Goto S, Hoshiba Y, Nishihira K, Kawamoto R, Hatakeyama K, Date H, Ogawa H, and Asada Y: Detection of von Willebrand factor and tissue factor in platelets-fibrin rich coronary thrombi in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2006. 97: 26-28.
- Kario K, Ishikawa J, Pickering TG, Hoshida S, Eguchi K, Morinari M, Hoshida Y, Kuroda T, and Shimada K: Morning hypertension: The strongest independent risk factor for stroke in elderly hypertensive penitents. *Hypertens Res* 2006. 29: 581-587.

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職名
宮田 敏行	総括 血小板凝集能の標準化	九州大学大学院 S58 理学博士 生化学	国立循環器病センター研究所 病因部 血栓止血学 (国立循環器病センター)	部長
宮田 茂樹	血小板凝集能の標準化	奈良県立医科大学 S60 医学博士 小児科学	国立循環器病センター輸血管管理室 輸血学 (国立循環器病センター)	医長
峰松 一夫	被験者の同意取得、検体・臨床情報の収集、解析	九州大学 S52 医学博士 内科学 (脳卒中学)	国立循環器病センター内科脳血管部門 脳血管内科学 (国立循環器病センター)	部長
北風 政史	同上	大阪大学大学院 S60 医学博士 循環器内科学	国立循環器病センター心臓内科部門 循環器内科学 (国立循環器病センター)	部長
鎌倉 史郎	同上	三重大学 S51 医学博士 内科学	国立循環器病センター心臓血管内科 循環器病学 (国立循環器病センター)	部長
長束 一行	同上	川崎医科大学 S54 医学博士 脳血管障害	国立循環器病センター内科脳血管部門 脳血管内科学 (国立循環器病センター)	医長
宮崎 俊一	同上	京都大学医学部 S54 医学博士 循環器内科	国立循環器病センター心臓内科部門 虚血性心疾患 (国立循環器病センター)	医長
嘉田 晃子	生物統計解析	京都大学大学院 H14 修士 社会健康医学	国立循環器病センター研究所 病因部 医療統計学 (国立循環器病センター)	室員
内山 真一郎	被験者の同意取得、検体・臨床情報の収集、解析	北海道大学 S52 医学博士 神経内科	東京女子医科大学 脳神経センター 脳卒中学 (東京女子医科大学神経内科)	教授
長尾 毅彦	同上	日本医科大学大学院 H4 医学博士 臨床医学系	東京都保健医療公社荏原病院 神経内科 神経内科学 (荏原病院)	医長
細見 直永	同上	香川医科大学大学院 H8 医学博士 生体制御系	香川大学医学部 第二内科学 循環器病 (香川大学医学部)	助手
山脇 健盛	同上	慶應義塾大学 S55 医学博士 神経内科学	名古屋市立大学大学院 生物機能制御医学 (名古屋市立大学医学部)	助教授
木村 和美	同上	熊本大学 S61 医学博士 神経学	川崎医科大学 内科 (神経) 副部門 脳卒中 (川崎医科大学神経内科)	教授
斉藤こずえ	同上	奈良県立医科大学 H10 神経内科学	奈良県立医科大学 神経内科学 脳血管障害 (奈良県立医大神経内科)	助手

中根 博	同 上	九州大学医学部 S62 医学博士 脳卒中	国立病院機構福岡東医療センター 脳血管内科 脳卒中診療 (福岡東医療センター)	センター長
中川原 譲二	同 上	札幌医科大学 S53 医学博士 脳神経外科	中村記念病院 脳神経外科脳卒中診療 部 脳神経外科 (中村記念病院)	部長
後藤 信哉	同 上	慶應義塾大学 S61 医学博士 循環器内科学	東海大学医学部内科学系 循環器内科 循環器病学 (東海大学医学部内科学系)	助教授
一色 高明	同 上	東北大学 S50 医学 博士 医学部医学科	帝京大学 医学部内科 急性心筋梗塞 (帝京大学医学部内科)	教授
北川 一夫	同 上	大阪大学 S58 医学博士 脳卒中	大阪大学大学院医学系研究科 病態情報内科学 脳卒中 (大阪大学)	助手
入江 克実	同 上	九州大学 S60 医学博士 脳血管障害の再発予防	国立病院機構嬉野医療センター 神経内科 脳血管障害 (嬉野医療センタ ー)	部長
古井 英介	同 上	北海道大学医学部 H2 医学博士 神経内科	財団法人広南会広南病院 脳血管内科 脳血管障害 (広南病院)	医長
苅尾 七臣	同 上	自治医科大学 S62 医学博士 循環器内科	自治医科大学 内科学 循環器内科学 (自治医科大学)	教授
和田 英夫	同 上	三重大学医学部 S53 医学博士 血液内科学	三重大学大学院医学研究科 臨床検査 医学・血液学 (三重大学附属病院)	助教授
長田 乾	同 上	弘前大学医学部 S53 医学博士 神経内科	秋田県立脳血管研究センター 神経内 科学 (秋田県立脳血管研究センター)	部長
小川 久雄	同 上	熊本大学医学部 S53 医学博士 循環器内科	熊本大学大学院 医学薬学研究部 循環器病態学 (熊本大学大学院)	教授
田中 啓治	同 上	日本医科大学 S48 医学博士 循環器内科	日本医科大学付属病院 集中治療室・内 科学第一 (日本医科大学付属病院)	教授
服部 晃	同 上	新潟大学大学院 S42 医学博士 内科・血液学	佐渡総合病院 内科 (佐渡総合病院)	病院長
斎藤 能彦	同 上	奈良県立医科大学 S56 医学博士 循環器内科学	奈良県立医科大学 第一内科学教室 循環器内科学 (奈良県立医科大学)	教授
片山 泰朗	同 上	日本医科大学大学院 S57 医学博士 臨床系内科学	日本医科大学付属病院 第二内科 神経内科 (日本医科大学付属病院)	部長

MEMO

A series of horizontal dotted lines for writing a memo.

研究課題 心血管疾患のハイリスク患者スクリーニングのための新たな診断システムの構築とその臨床応用
課題番号 H18-循環器等(生習)一般-034
主任研究者 京都大学・教授 北 徹

1. 本年度の研究成果

メタボリックシンドロームの一般住民における頻度については、滋賀県草津市、信楽町及び高島市におけるコホート調査及び西暦2000年日本人の血清脂質調査サブ解析、東京都における健診のデータにより、その頻度を明らかにした。それらの調査によればメタボリックシンドロームの頻度は男性で15%前後、女性で3%前後であることが明らかになった。診断基準の中で女性のHDLコレステロールのカットオフ値については現行の40mg/dl未満より、50mg/dl未満をカットオフ値とした方が、内臓肥満との相関が優れているという結果も得られた。また、女性のウエスト周囲径については他の危険因子との関連でみた場合、現行の90cmより少ない77cmが最適であるという結果も得られた。

次に分担研究者船橋は兵庫県尼崎市の市役所の職員健診においてメタボリックシンドロームの診断のための必須項目となっているウエスト周囲径と腹部インピーダンスを用いた内臓脂肪の評価との相関を検討し、男性 85cm、女性 90cm 以上という内臓肥満の基準に代わるべき指標となるかについての検討を行った。男性においては、ウエスト周囲径はインピーダンス法による内臓脂肪量と良く相関した($r=0.970$)。女性においては、内臓脂肪蓄積者でウエスト周囲径は内臓脂肪量を反映しにくくなった。これはCTスキャンで測定した内臓脂肪量とウエストの関係とほぼ同様であった。男女ともインピーダンス法による内臓脂肪量が増加するほどリスク保有数が増加することが確認された($p<0.001$, Kruskal-Wallis test)。リスク集積に関しては、ウエスト周囲径 85cm 以上、90cm 以上でウエスト周囲径が増加するほどリスク保有数が増加した($p<0.001$)。血中アディポネクチン濃度は、ウエスト周囲径(男性($r=-0.272$)、女性($r=-0.255$))、インピーダンス法による内臓脂肪量(男性($r=-0.292$)、女性($r=-0.279$))と負の相関を示した。多数例においても血中アディポネクチン濃度は内臓脂肪蓄積により低下することが確認された。

最後にメタボリックシンドロームに対する運動療法、食事療法による6ヶ月間のマルチセンターの介入研究を分担研究者とともに開始しており、患者の登録が順調に進んでいる。また分担研究者田中、大蔵はメタボリックシンドローム患者を対象とした3ヶ月間の食事・運動療法による介入を行った。その結果体重を平均8%減少させ、それに伴い、ウエスト周囲径、血圧、高脂血症、耐糖能異常などの改善を認めた。さらにはApoBが 104.3 ± 25.3 mg/dLから 92.0 ± 19.8 mg/dLへと12.3 mg/dL有意に減少し、高感度CRP(対数変換値)は 6.42 ± 1.17 から 5.72 ± 1.07 へと有意に減少した。減量前にsmall dense LDLが陽性であった者は、53名中7名(13%)であったのに対し、減量後は52名中0名(0%)と大幅に減少した。

2. 前年度までの研究成果

メタボリックシンドロームの一般住民における頻度については、滋賀県草津市、信楽町及び高島市におけるコホート調査により、その頻度を明らかにした。また、ウエスト周囲径及びBMIとCTによる内臓脂肪面積との相関についても明らかにした。

次に兵庫県尼崎市の市役所の職員健診においてメタボリックシンドロームの診断のための必須項目となっているウエスト周囲径と腹部インピーダンスを用いた内臓脂肪の評価との相関を検討し、インピーダンス法がCTによる内臓肥満とよりよく相関することを明らかにした。この結果はインピーダンス法が将来ウエスト周囲径に代わるべき指標となることを示唆する。

最後にメタボリックシンドロームに対する運動療法、食事療法による介入については筑波大学、福岡大学においてすでにその成果がみられている。すなわち、1日30分以上の歩行あるいはステップ体操に筋肉トレーニングを加えて運動プログラムに加え、男性1600カロリー、女性1200カロリーという食事療法を行うことにより、体重を平均8%減少させ、それに伴い、ウエスト周囲径、血圧、高脂血症、耐糖能異常などの改善を認めている。すなわち、運動療法、食事療法による介入を3ヶ月行うことにより、冠危険因子を明らかに改善することを示した。

3. 研究成果の意義及び今後の発展

欧米ではメタボリックシンドロームの診断基準が作成され、メタボリックシンドロームの心血管イベントに関するハイリスクグループとしての地位が確定的なものとなっている。すなわちメタボリックシンドロームの患者はそれ以外の患者に比べて、心血管イベントのリスクが約3倍高いといわれて

おり、糖尿病の発症率も有意に高いといわれている。我が国においても、メタボリックシンドローム患者における心血管イベントのリスクは欧米とほぼ同程度と考えられているが、2005年に作成されたメタボリックシンドロームの診断基準を用いた日本人におけるメタボリックシンドロームの頻度についてはまだ明らかになっておらず、動脈硬化との関連も今後検討する余地がある。またどのような介入を行うことが動脈硬化に関する危険因子を減らすことができるのかについても検討の余地がある。さらには現在の診断基準に含まれているウエスト周囲径についても内臓肥満の評価のためのよりよいマーカーを作成する必要がある。

本研究においては日本で初めてメタボリックシンドロームと動脈硬化の指標である冠動脈石灰化、頸動脈内膜肥厚との関係を明らかにする。また、ウエスト周囲径に代わりうる内臓肥満の評価項目としてのインピーダンス法の開発は世界に例がなく、きわめて独創的である。さらにはメタボリックシンドローム患者に食事療法・運動療法を行うことにより、ウエスト周囲径を減少させることが、どの程度臨床検査データに反映するかを検討することができれば、今後メタボリックシンドローム対策のための食事療法・運動療法の効果が明らかになると考えられる。

4. 倫理面への配慮

本研究はヘルシンキ宣言に則して行われ、対象症例の個人のプライバシーに関しては厳重に保護され、各個人が同意できるような形でデータの公表は行わない。メタボリックシンドロームに対する運動療法・食事療法による介入研究については京都大学医学部医の倫理委員会の承認を得た。

5. 発表論文集（発表論文多数のため2006年分のみ掲載）

1. Shibata Y, Kume N, Arai H, Hayashida K, Inui-Hayashida A, et al.
Mulberry leaf aqueous fractions inhibit TNF- α -induced nuclear factor κ B (NF- κ B) activation and lectin-like oxidized LDL receptor-1 (LOX-1) expression in vascular endothelial cells. *Atherosclerosis*. 2006 Oct 19.
2. Abe M, Kimura T, Furukawa Y, Tadamura E, Kita T.
Coronary Buerger's disease with a peripheral arterial aneurysm. *Eur Heart J*. 2006 Oct 12.
3. Matsumoto-Ida M, Akao M, Takeda T, Kato M, Kita T.
Real-time 2-photon imaging of mitochondrial function in perfused rat hearts subjected to ischemia/reperfusion. *Circulation*. 2006 Oct 3;114(14):1497-503.
4. Iwanaga Y, Kihara Y, Takenaka H, Kita T.
Down-regulation of cardiac apelin system in hypertrophied and failing hearts: Possible role of angiotensin II-angiotensin type 1 receptor system. *J Mol Cell Cardiol*. 2006 Nov;41(5):798-806.
5. Arai H, Yamamoto A, Matsuzawa Y, Saito Y, Yamada N, et al.
Prevalence of metabolic syndrome in the general Japanese population in 2000. *J Atheroscler Thromb*. 2006 Aug;13(4):202-8.
6. Zhuge X, Arai H, Xu Y, Murayama T, Kobayashi T, et al.
Protection of atherogenesis in thromboxane A2 receptor-deficient mice is not associated with thromboxane A2 receptor in bone marrow-derived cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006 Dec 29;351(4):865-71.
7. Funahashi T, Matsuzawa Y.
Hypoadiponectinemia: a common basis for diseases associated with overnutrition. *Curr Atheroscler Rep*. 2006 Sep;8(5):433-8.
8. Sasaki J, Kita T, Mabuchi H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, et al.
Gender difference in coronary events in relation to risk factors in Japanese hypercholesterolemic patients treated with low-dose simvastatin. *Circ J*. 2006 Jul;70(7):810-4.
9. Matsuzawa Y.
The metabolic syndrome and adipocytokines. *FEBS Lett*. 2006 May 22;580(12):2917-21.
10. Matsuzawa Y.
Therapy Insight: adipocytokines in metabolic syndrome and related cardiovascular disease. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2006 Jan;3(1):35-42.
11. Unoki H, Bujo H, Shibasaki M, Saito Y.
Increased matrix metalloproteinase-3 mRNA expression in visceral fat in mice implanted with cultured preadipocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006 Nov 17;350(2):392-8.
12. Umeji K, Umemoto S, Itoh S, Tanaka M, Kawahara S, Fukai T, Matsuzaki M.

- Comparative effects of pitavastatin and probucol on oxidative stress, Cu/Zn superoxide dismutase, PPAR-gamma, and aortic stiffness in hypercholesterolemia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006 Nov;291(5):H2522-32.
13. Tokuhisa T, Yano M, Obayashi M, Noma T, Mochizuki M, et al.
AT1 receptor antagonist restores cardiac ryanodine receptor function, rendering isoproterenol-induced failing heart less susceptible to Ca²⁺-leak induced by oxidative stress. *Circ J.* 2006 Jun;70(6):777-86.
 14. Sasaki J, Iwashita M, Kono S.
Statins: beneficial or adverse for glucose metabolism. *J Atheroscler Thromb.* 2006 Jun;13(3):123-9.
 15. Nakamura K, Okamura T, Kanda H, Hayakawa T, Okayama A, Ueshima H; for the Health Promotion Research Committee of the Shiga National Health Insurance Organizations.
Medical costs of individuals with proteinuria: A 10-year follow-up study of National Health Insurance in Shiga, Japan. *Public Health.* 2006 Oct 18.
 16. Nakamura K, Okamura T, Kanda H, Hayakawa T, Okayama A, Ueshima H; Health Promotion Research Committee of the Shiga National Health Insurance Organizations.
Medical costs of patients with hypertension and/or diabetes: A 10-year follow-up study of National Health Insurance in Shiga, Japan. *J Hypertens.* 2006 Nov;24(11):2305-9.
 17. Yamada C, Nagashima K, Takahashi A, Ueno H, Kawasaki Y, et al.
Gatifloxacin acutely stimulates insulin secretion and chronically suppresses insulin biosynthesis. *Eur J Pharmacol.* 2006 Dec 28;553(1-3):67-72.
 18. Eto H, Miyata M, Kume N, Minami M, Itabe H, et al.
Expression of lectin-like oxidized LDL receptor-1 in smooth muscle cells after vascular injury. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006 Mar 10;341(2):591-8.
 19. Xi H, Akishita M, Nagai K, Yu W, Hasegawa H, et al.
Potent free radical scavenger, edaravone, suppresses oxidative stress-induced endothelial damage and early atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2006 Jun 24.
 20. Shigematsu R, Okura T, Kumagai S, Kai Y, Hiyama T, et al.
Cutoff and target values for intra-abdominal fat area for prevention of metabolic disorders in pre- and post-menopausal obese women before and after weight reduction. *Circ J.* 2006 Jan;70(1):110-4.
 21. Taniguchi Y, Ooie T, Takahashi N, Shinohara T, Nakagawa M.
Pioglitazone but not glibenclamide improves cardiac expression of heat shock protein 72 and tolerance against ischemia/reperfusion injury in the heredity insulin-resistant rat. *Diabetes.* 2006 Aug;55(8):2371-8.
 22. Nakano M, Hamada T, Hayashi T, Yonemitsu S, Miyamoto L, et al.
alpha2 Isoform-specific activation of 5'-adenosine monophosphate-activated protein kinase by 5-aminoimidazole-4-carboxamide-1-beta-d-ribose nucleoside at a physiological level activates glucose transport and increases glucose transporter 4 in mouse skeletal muscle. *Metabolism.* 2006 Mar;55(3):300-8.
 23. Toyoda T, Tanaka S, Ebihara K, Masuzaki H, Hosoda K, et al.
Low-intensity contraction activates the alpha1-isoform of 5'-AMP-activated protein kinase in rat skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2006 Mar;290(3):E583-90.
 24. Togi K, Yoshida Y, Matsumae H, Nakashima Y, Kita T, et al.
Essential role of Hand2 in interventricular septum formation and trabeculation during cardiac development. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006 Apr 28;343(1):144-51.
 25. Kurata A, Nishizawa H, Kihara S, Maeda N, Sonoda M, et al.
Blockade of Angiotensin II type-1 receptor reduces oxidative stress in adipose tissue and ameliorates adipocytokine dysregulation. *Kidney Int.* 2006 Nov;70(10):1717-24.
 26. Mima A, Matsubara T, Arai H, Abe H, Nagai K, et al.
Angiotensin II-dependent Src and Smad1 signaling pathway is crucial for the development of diabetic nephropathy. *Lab Invest.* 2006 Sep;86(9):927-39. Epub 2006 Jun 12.
 27. Horiuchi H.

Recent advance in antiplatelet therapy: the mechanisms, evidence and approach to the problems. Ann Med. 2006;38(3):162-72.

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
北徹	研究の総括 全国共同研究の企画	京都大学医学部・昭和46年卒・医博・循環器内科学・代謝学	京都大学医学研究科・循環器内科学	教授
横出正之	統計解析	京都大学医学部・昭和54年卒・医博・老年医学	京都大学・探索医療センター	教授
松澤佑次	運動療法による介入	大阪大学医学部・昭和41年卒・医博・代謝学	住友病院	院長
齋藤康	脂質データの解析	新潟大学医学部・昭和43年卒・医博・代謝学	千葉大学・大学院医学研究院細胞治療学	教授
松崎益徳	頸動脈エコーの解析	山口大学医学部・昭和47年卒・医博・循環器内科学	山口大学・医学部・循環病態内科学	教授
佐々木淳	運動療法による介入	昭和大学医学部・昭和46年卒・医博・代謝学	国際医療福祉大学	教授
田中宏暁	運動療法による介入	東京教育大学体育学部・昭和44年卒	福岡大学スポーツ科学部	教授
上島弘嗣	メタボリックシンドロームのコホート調査	金沢大学医学部・昭和46年卒・医博・疫学	滋賀医科大学・福祉保健医学	教授
稲垣暢也	運動療法による介入	京都大学医学部・昭和59年卒・医博・代謝学	京都大学医学研究科・糖尿病栄養内科	教授
鄭忠和	臨床症例の解析	鹿児島大学医学部昭和48年卒・医博・循環器内科学	鹿児島大学大学院(循環器・呼吸器・代謝内科学)	教授
鳥羽研二	統計解析	東京大学医学部・昭和53年卒・医博・老年医学	杏林大学・高齢医学	教授
宮崎滋	運動療法による介入	東京医科歯科大学・昭和46年卒・医博・代謝学	東京通信病院	内科部長
宮崎俊一	運動療法による介入	京都大学医学部・昭和54年卒・医博・循環器内科学	国立循環器病センター心臓内科、内科系集中治療科	医長
田中喜代次	運動療法による介入	筑波大学大学院体育科学研究科・昭和57年修了・教育学博士	筑波大学・人間総合科学研究科	教授
大藏倫博	運動療法による介入	筑波大学大学院体育科学研究科・平成12年修了・博士(体育科学)	筑波大学・人間総合科学研究科	講師
秋下雅弘	臨床症例の解析	東京大学医学部・昭和60年卒・医博・老年医学	東京大学大学院医学系研究科・加齢医学	助教授
犀川哲典	運動療法の評価	九州大学医学部・昭和47年卒・医博・循環器内科学	大分大学医学部・循環病態制御講座	教授
金井恵理	乙訓郡におけるコホート調査	京都大学医学部・平成6年卒・医博・循環器内科	京都府立医科大学大学院医学研究科循環器病態制御学	助手
和田高士	メタボリックシンドロームに関する疫学調査	東京慈恵会医科大学大学院・昭和60年・医博、米国栄養学博士・健康医学	東京慈恵会医科大学新橋健診センター	所長
林達也	運動療法の評価・実施	京都大学医学部・昭和61年卒・医博・代謝内科学	京都大学人間・環境学研究科	助教授
田中誠	統計解析	京都大学医学部・昭和60年卒・医博・老年医学	京都大学・地域ネットワーク医療部	助教授
船橋徹	アディポネクチン測定	金沢大学医学部・昭和54年卒・医博・代謝学	大阪大学分子制御内科学	講師
久米典昭	可溶性LOX-1の測定	京都大学医学部・昭和57年卒・医博・循環器内科学	京都大学医学研究科・循環器内科学	講師
荒井秀典	脂質データの解析	京都大学医学部・昭和59年卒・医博・老年医学	京都大学医学研究科・加齢医学	講師
堀内久徳	血圧脈波の解析	京都大学医学部・昭和59年卒・医博・循環器内科学	京都大学医学研究科・循環器内科学	講師

研究課題 慢性心不全基本治療薬である利尿薬のクラス内予後改善効果の差異
に関する研究

課題番号 H18-循環器等(生習)一般-046

主任研究者 (所属施設・職名) 兵庫医科大学・教授
(氏名) 増山 理

1. 本年度の研究成果

平成17年度中に主任研究者(兵庫医科大学)およびいくつかの分担研究者の施設において倫理委員会によりプロトコールの承認を得た。他の施設においても平成17年度中に倫理委員会に申請中あるいは申請準備中だったが、平成18年度前半に、すべての分担研究者の施設においてプロトコールの承認が得られた。

平成18年6月までに試験割付およびデータ登録を行うweb systemを作成した。現況においても未完成であり、現在も段階的にアップグレード中である。ただし、試験割付およびデータ登録を支障なく行なえる最低限の機能を有するシステムは順調に稼動しており、初例を7月2日に兵庫医科大学より登録した。11月30日現在、4施設から合計50例の症例が登録された。

本臨床研究については、初例の登録が終了したこともあり、ClinicalTrials.gov(アメリカ)およびUMIN(日本)に登録すると同時に、本臨床研究のデザイン論文を完成させ、現在心不全関連の学術誌に投稿中である。また、本研究に対して日本循環器学会の後援を申請し、平成18年10月末に承認がおりた。

できるだけ早く目標症例に達するため、現在、参加施設の増加を図っている。特に心不全診療を精力的に行っている数施設に現在本臨床試験への参加を打診中であり、すでに4施設が新たに参加を表明された。現在のところ参加施設(予定を含む)は11施設であるが、今後20~30施設まで増加させる予定である。また、参加施設における医師の積極的な参加を促す意味で、春と秋に各々1回ずつ全体会議を開き、臨床試験遂行における問題点の洗い出しとその対策について討議を行った。また、症例の積極的な参加を呼びかける意味でパンフレット、ポスターなどを作成し、参加施設を通じ配布した。症例登録をさらに推進するため、実務を担当している臨床試験支援看護師・検査技師を含めて検討会を開き、臨床試験推進に関する今後の対策を練った。

2. 前年度までの研究成果

該当なし

3. 研究成果の意義及び今後の発展

約6ヶ月間で50名の慢性心不全症例の登録を行った。初期登録のペースは現在進行中の日本における慢性心不全の介入試験（慢性心不全における β 遮断薬による治療法確立のための大規模臨床試験、拡張期心不全の治療法確立のための大規模臨床試験）に比べると倍以上速い。しかし、登録期間・目標症例を考えると、今後、現在よりもペースを上げた登録が必要であり、①参加施設をある程度限定しつつ拡大すること、②参加施設において医師が積極的に登録するような手立てを講じること、さらに③本臨床試験の存在・意義などを一般の人たち（特に循環器内科に通院中の人たち）に広く知らしめることなど、登録を容易にするための方策として考えている。さらに、外来通院中の症例で本試験の登録基準に合致している患者を容易に抽出できるデータベース構築の手法を開発する予定である。このような手法・システムが実現すれば、本臨床試験に限らず今後の心不全の臨床試験を進める上で大いに役立つことが期待できる。さらに、特に分担研究者の施設における臨床試験支援業務の施設内整備または外部委託などを実現することにより、次年度中に目標症例数の登録を目指す。

4. 倫理面への配慮

本試験は、「疫学研究に関する倫理指針」「臨床研究に関する倫理指針」にのっとって行っている。本試験への参加前に患者本人に対して説明資料を参考に、以下の内容について説明し、患者本人の自由意思による同意を文書で得ている。1) 試験の参加に同意しない場合であっても不利益を受けないこと、2) 試験の参加に同意した場合でも、随時これを撤回できること、3) 試験の目的および方法、4) 予期される効果および副作用、5) 当該疾患に対する他の治療方法の有無およびその内容、6) 人権の保護に関し必要な事項。

5. 発表論文集

The J-Melodic Program Committee. Rationale and design of a randomized trial to assess the effects of diuretics in heart failure: Japanese Multicenter Evaluation of LOng- versus short-acting Diuretics In Congestive heart failure (J-Melodic). 現在投稿中

6. 研究組織

増山 理	兵庫医科大学医学部内科学循環器内科教授
伊藤 宏	秋田大学医学部内科学講座、 循環器内科学分野呼吸器内科学分野教授
赤阪隆史	和歌山県立和歌山医科大学医学部循環器内科教授
山本一博	大阪大学臨床医工学融合研究教育センター特任助教授
大手信之	名古屋市立大学大学院共同教育センター助教授
中谷 敏	国立循環器病センター心臓血管内科医長
平野 豊	近畿大学医学部循環器内科学助教授
折笠秀樹	富山大学医学部統計・情報科学教授
角間辰之	久留米大学バイオ統計センター教授

平成19年2月9日(金)

(16:14~17:32)

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

各種高脂血症治療薬の糖尿病性心血管病進展予防効果の総合的検討

課題番号 H18—循環器—生習

主任研究者 (所属施設・職名) 名古屋大学大学院医学系研究科老年科学・教授
(氏 名) 井口 昭久

1. 本年度の研究成果

18年12月に登録後平均1.9年間の成績を解析し、現在解析中(追跡率98.8%)である。心血管病発症率(虚血性心疾患, 脳血管障害)は全糖尿病例では年2.2%と比較的高かった。ここでは本年3月末までの、1年経過時成績を解析した結果を列挙する。女性の発症率は男性に匹敵, 心脳血管病(虚血性心疾患+脳血管障害)発症率が登録時の血中LDL濃度(80mg/dl未満から140mg/dl以上まで20mg/dl毎に分類)に有意に比例した。心不全、突然死、末梢血管病等を加えると低LDL濃度群での発症率が上昇し、心血管病に起因しないその他の死亡は低LDL濃度群に多い、但し、高脂血症薬使用群は認めなかった。この傾向は前期高齢者に顕著で若年者は中性脂肪高値でメタボリック症候群合併例が多かった。LDL濃度低値者と高値者ではスタチン等の高脂血症薬服薬群に発症率が低かった。これは高脂血症薬に血管壁への直接作用も示唆する可能性がある。一方、心脳血管病はHDL濃度(40mg/dl未満から60mg/dl以上まで20mg/dl毎に分類)に反比例し、の差は約4倍に及んだ。HDL濃度に関しては心不全、突然死、末梢血管病、更には、心血管病に起因しないその他の死亡を加えても同様であった。高脂血症薬使用例も、低HDL血症者の発症率は高かった。スタチン及びフィbrate製剤間には使用後の血清脂質プロファイルに差を認めず、また心脳血管病等の発症率に有意差はなかった。これは、予め薬剤の作用による使い分けを医療者側が行っている可能性が示唆された。さらに糖尿病の病態、治療と心血管病発症との関連について検討している。一年次成績では登録時HbA1C5.8未満の群には有意に発症が少なかったがそれ以上では有意な差は認めなかった。治療法においても食事・運動療法群、経口薬群、インシュリン群に有意な差を認めなかった。現在1.9年経過時の成績を合わせて検討している。

医療経済学的解析も施行し、今回の一年次成績からの概略的推計では現行のLDL濃度(平均120mg/dl)を90mg/dlに下げると、虚血性心疾患発症率は40%減少し、10年後の罹患者総数は約40%減少する可能性が示唆された。さらに脳血管障害も発症率を約24%、10年後の罹患者数を約20%減少させる可能性が示唆された。上述のように現在今年度、1.9年経過時の成績を集計解析中であり成果発表会で報告予定である。

2. 前年度までの研究成果

糖尿病性心血管病は、耐糖能異常の時から進展し、糖尿病罹患者、特に高齢罹患者の増加により、更なる増加が懸念される。内外の大規模臨床試験により合併する高脂血症等の冠危険因子の治療に血糖降下療法以上の以上の心血管病予防効果が認められた。当該研究では各種高脂血症治療薬の糖尿病性心血管病進展予防効果と作用機序を検討する。代謝内分泌学、循環器学、老年学、臨床薬理学専門医14名、12施設、40関連病院からなる研究班を結成した。2)17年3月末までに自立している糖尿病患者(4014名)、耐糖能異常者(306名)、正常群(1112名)、計5432名を登録した。

3) nested case control cohort 試験として、虚血性心疾患発症、死亡/同入院、CVD、ASO 発症総死亡をエンドポイントに検討している。4) 糖尿病、耐糖能異常、正常群に各々 75.9%、70.8%、52.6%の高脂血症者を認めた。高脂血症合併糖尿病、耐糖能異常、高脂血症単独群の日本動脈硬化学会脂質管理目標達成率は32.7%、45.5%、46.5%に留まった。高脂血症薬は68.2%、65.8%、69.7%に処方されておりスタチン製剤が85%と最多で薬剤別の達成率の差が小さく、合併高脂血症に対し医師が管理目標値より高値を想定している可能性が示唆された。5) 初年度イベント発症率は部分集計(糖尿病3800例)で2.3%で従来の高脂血症単独が対象の本邦の研究成績より高率であった。

個別研究においては、高脂血症薬の薬剤相互作用に関する研究(浜松医大)、Werner病等の老化疾患と糖尿病との関連、高脂血症薬の糖代謝異常に関する検討(以上千葉大)、糖尿病インスリン強化療法と血清脂質代謝の検討(獨協医大)、糖尿病合併高脂血症と認知症発症の検討(東北大、名古屋大)、糖尿病合併心血管病発症動態の検討(神戸大)等が行われており、成果が認められている。

3. 研究成果の意義及び今後の発展

我々は16年度厚労省循環器疾患等総合研究事業[生活習慣病の臨床研究分野:高脂血症治療薬の糖尿病性血管合併症の進展予防に関する研究]に採択され、上記研究を施行してきた。心血管病発症率は年2.2%と本邦では比較的高く、1年経過時よりイベント関連に多くの知見を得た。高脂血症薬自体の作用も示唆され、糖尿病性心血管病の本邦最大規模のコホート研究に育ちつつ有る。多くの前期高齢者を含み、新規高脂血症薬服薬者が多くエビデンスが期待できる。糖尿病自体はHbA1C5.8未満群のみ有意に心血管病が抑制され今後の経過が期待される。本コホート研究を更に継続発展する事が認められれば、計5年間の観察となり、心血管病は約10%前後の発症、3大合併症も15-25%の罹患が予測され、薬剤疫学的推計より、年代(若年、前期、後期高齢者)、男女別にLDL、HDL、血糖レベル別及び高脂血症、高血圧、喫煙、食生活等の生活関連因子、メタボリック症候群の関与度、理想的制御レベル等の知見が期待される。更に糖尿病治療形態、高脂血症薬や降圧薬の効果検定、医療費を中心とした年代、性別、合併疾患別の医療経済学的評価も学会ガイドラインへの反映が期待される。バイオマーカー、血管内皮機能、small dense LDLやadiponectin等による評価も期待される。今後の本邦糖尿病合併心血管病研究の基礎成績として期待できるのではないかと考える。

4. 倫理面への配慮

研究対象者となる協力者に対してインフォームドコンセントを徹底し、協力者の利益が損なわれる事がないように十分に留意する。本研究は名古屋大学医学部附属病院をはじめ共同研究者が所属する施設の倫理委員会に申請し、承認後に施行されている。血管内皮機能検査は非侵襲的検査のみ行う。被験者には上記の各項目毎に同意を書面で頂き、いつでも取り消しが可能であることを明記し、認知機能障害のある方は対象外としている。プライバシーは匿名化を行い個人名が特定化されないよう細心の注意をはかる。

5. 発表論文集 0印は関連の深いと思われるもの、主任研究者関連のみ

- ①:Osawa M, Hayashi T, Noumra H, Iguchi A. et al. Nitric oxide (NO) is a new clinical biomarker of survival in the elderly patients and its efficacy might be nearly equal to albumin. Nitric Oxide. 2007;16:157-63
- 2:Hayashi T, Iguchi A. et al. Beta1 antagonist and beta2 agonist, celiprolol, restores the impaired endothelial dependent and independent responses and decreased TNFalpha in rat with type II diabetes. Life Sci. 2006 (in press)
- ③: Miyazaki-Akita A, Hayashi T, Iguchi A. et al. 17{beta}-Estradiol Antagonizes the Down-Regulation of Endothelial Nitric-Oxide Synthase and GTP Cyclohydrolase by High Glucose: Relevance to Postmenopausal Diabetic Cardiovascular Disease. J Pharmacol Exp Ther. 2006 (in press)
- ④:Ding Qungfang, Hayashi T, Iguchi A, et al. Risks of CHD identified by different criteria of metabolic syndrome and related changes of adipocytokines in elderly post menopausal women. J.Diabetes and its Complication (in press)
- ⑤:Hayashi T, Packiasamy ARJ, Iguchi A. et al. High Glucose downregulates the number of caveolae in monocytes through oxidative stress from NADPH oxidase. Biopsy Biochem Acta Molec Basis Dis 2006 (in press).
- 6:Fukatsu A,Hayashi T, Iguchi A.et al. Usefulness of Apocynin, an NADPH Oxidase Inhibitor, for Nitrate Tolerance Prevention from NO Donor-Induced Endothelial Abnormalities. Am J Physiol Heart Circul Physiol 2006 (in press)
- ⑦:Hayashi T, Ignarro LJ, Iguchi A.et al. Endothelial cellular senescence is inhibited by nitric oxide: implications in atherosclerosis associated with menopause and diabetes. Proc Natl Acad Sci U S A. 2006;103:17018-23
- 9:Hayashi T, Iguchi A, Chaudhuri G. et al. Modulating role of estradiol on arginase II expression in hyper-lipidemic rabbits as an atheroprotective mechanism.Proc Natl Acad Sci USA. 2006;103:10485-90.
- ⑩: Umegaki H, Iguchi A.et al. Attitudes toward disclosing the diagnosis of dementia in Japan. Int Psychogeriatr. 2006 12:1-13
- ⑪: Hirakawa Y, Iguchi A.et al. Differences in in-hospital mortality between men and women with acute myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention in Japan: TAMIS Am Heart J. 2006;151:1271-5.
- 12:Sasaki T, Iguchi A.et al. A simple method of plaque rupture induction in apolipoprotein E-deficient mice. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2006 ;26:1304-9.
- ⑬: Suzuki M, Umegaki H., Iguchi A. et al. Factors associated with cognitive impairment in elderly patients with diabetes mellitus. J Am Geriatr Soc. 2006;54:558-9
- ⑭Hayashi T, Iguchi A. Importance of Lipid Levels in Elderly Diabetics- Baseline characteristics and 1-year survey of cardiovascular events among Japanese Diabetic Patients. Symposium: Diabetic Cardiovascular Complications and Therapeutic Strategy. 71st Japanese Circulation Society Annual Meeting March 15-17, 2007 Kobe

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
井口 昭久	研究の統括	名古屋大学医学部医学科, 昭和	名古屋大学大学院・医	教授
林 登志雄	前向き大規模臨床研究 診療実態の調査	45年卒・医学博士・老年科学 信州大学医学部医学科, 昭和	学系研究科老年科学 名古屋大学医学部・	講師
井藤 英喜	前向き大規模臨床研究 大規模臨床研究組み入れ	59年卒・医学博士・老年科学 京都大学医学部医学科, 昭和48	附属病院老年科 東京都多摩老人医療	院長
山田 信博	前向き大規模臨床研究 大規模臨床研究組み入れ	年卒・医学博士・老年科学 東京大学医学部医学科・昭和	センター 筑波大学大学院・	教授
曾根 博仁	前向き大規模臨床研究 大規模臨床研究組み入れ	53年卒・医学博士・代謝学 筑波大学医学部医学科	臨床医学群代謝内科 お茶の水女子大学大学	助教授
川嶋 成乃亮	前向き大規模臨床研究 診療実態の調査	平成元年卒・医学博士 神戸大学医学部、昭和53年卒、	院・生活科学部 神戸大学大学院医学	研究員
渡邊 裕司	前向き大規模臨床研究 診療実態の調査	医学博士・循環器学 北海道大学医学部医学科昭和、	研究科呼吸循環器学 浜松医科大学医学部	教授
服部 良之	前向き大規模臨床研究 診療実態の調査	58年卒、医学博士・臨床薬理学 独協大学医学部	臨床薬理学 独協医大医学部・	助教授
吉栖 正生	前向き大規模臨床研究 内皮機能研究	昭和59年卒、医学博士・代謝学 東京大学医学部, 昭和56年卒	内分泌内科 広島大学大学院医歯	教授
大類 孝	前向き大規模臨床研究 診療実態の調査	医学博士・循環器学 東北大学医学部、昭和59年卒	薬研究科循環病態学 東北大学大学院医学	助教授
遠藤 英俊	前向き大規模臨床研究 診療実態の調査	医学博士・老年科学 名古屋大学大学院医学研究科、	国立療養所中部病院 包括医療部	部長
横手幸太郎	前向き大規模臨床研究 診療実態の調査	昭和62年卒、医学博士・老年科学 千葉大学医学部	千葉大学大学院医学 研究院分子内科	助手
梅垣 宏之	前向き大規模臨床研究 診療実態の調査	昭和63年卒、医学博士・代謝学 名古屋大学医学部医学科、平成	名古屋大学医学部・ 附属病院老年科	助手
野村 秀樹	前向き大規模臨床研究 関連研究メタアナリシス	2年卒・医学博士・老年科学 名古屋大学大学院医学科, 平成	名古屋北病院 在宅医療部	部長
佐藤喜一郎	前向き大規模臨床研究 医療経済学的評価	5年卒、医学博士・老年科学 慶応大学経済学部, 昭和46年	国際医療大学 国際医療大学	教授
久保田 潔	前向き大規模臨床研究 医療疫学評価	卒・経済学博士・医療経済学 北海道大学医学部医学科, 昭	東京大学大学院医学 研究科・薬剤疫学	助教授
		和54年卒、医学博士・薬剤疫学		

研究課題 糖尿病性腎症の寛解を目指したチーム医療による集約的治療
課題番号 H16-循環器—生習—014
主任研究者 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 腎・免疫・内分泌代謝内科学・教授
榎野博史

A. 糖尿病性腎症の寛解を目指したチーム医療による集約的治療(DNETT-Japan)

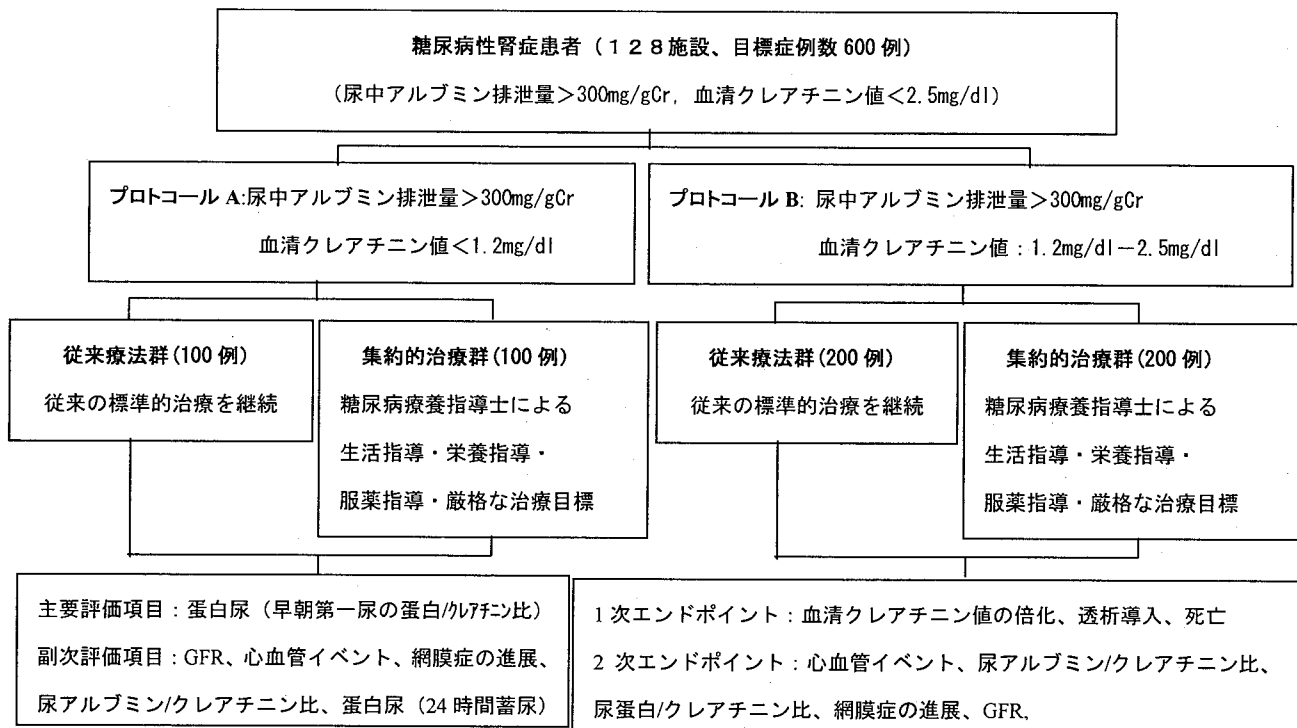
1. 本年度の研究成果

(研究目的と方法)

糖尿病性腎症患者を対象に、医師と糖尿病療養指導士が参加するチーム医療により強力で厳格な治療介入（集約的治療）を行うことにより、腎症の進行を阻止し、さらに寛解させる治療法の確立を目指す。全国が多施設において、顕性腎症例600名を対象として、血清クレチニン値正常群（プロトコールA）と血清クレアチニン高値群（プロトコールB）の2群に分け、それぞれ集約的治療群と従来療法群に無作為に割り付ける。プロトコールAでは、主要評価項目を尿中蛋白排泄量とし、網膜症・神経障害の進行を副次評価項目とする。プロトコールBでは、血清クレアチニン値の2倍化、透析療法への導入（腎死）および死亡を1次エンドポイント、心血管イベントの発生、網膜症・神経障害の進行を2次エンドポイントとする。両プロトコールともに、前向き臨床試験で、総観察期間は5年間を予定している。毎年中間解析を行い、研究継続に関してはIndependent Study Monitoring Committeeの指示を仰ぐ。主要解析項目の測定は検査センターで行い、症例の割り付け・解析等は、生物統計解析責任者の指導の下で行う。総観察期間は5年間を予定している。

<プロトコール>

- 1) 顕性腎症期の糖尿病症例を対象に、従来療法群と集約的治療群に無作為に割り付けて、腎症の進行を比較する多施設ランダム化前向き臨床研究を行う。
- 2) 従来療法群は、原則として現在行っている治療を変更しない。治療目標値は日本糖尿病学会が提唱する値を参考とする（糖尿病治療ガイド：日本糖尿病学会，文光堂）。
- 3) 集約的治療群は、日本糖尿病療養指導士認定機構が認定した糖尿病療養指導士を中心としたコメディカルスタッフと医師によるチーム医療を行う。従来の治療よりも厳格な治療目標を設定する。



<治療目標>	従来療法群	集約的治療群
ヘモグロビンA1c	<6.5%	<5.8%
血圧	<130/80mmHg（治療薬は限定せず）	<125/75mmHg ACE阻害薬またはアンギオテンシンII受容体拮抗薬を使用する。 早朝家庭血圧を自己測定する。
総コレステロール	<200mg/dl（治療薬は限定せず）	<180mg/dl（スタチン系薬剤を使用）
食事：総エネルギー	25-30kcal/kg/日	25-30kcal/kg/日
食塩	6g/日	5g/日
蛋白質	1.0g/kg/日	0.8g/kg/日
その他		生活指導・禁煙指導を行う サプリメントを使用する

コメディカルスタッフによる療養支援

- 服薬指導：別途定める「服薬指導マニュアル」に基づき指導を実施する。
- 禁煙指導：別途定める「禁煙指導マニュアル」を参考として、禁煙指導と喫煙状況のチェックを行う。
- 栄養指導：別紙資料を参考に、上記の治療目標を満たすように指導を実施する。

(本年度の成果)

昨年度に引き続き、128施設において研究を継続した。2006年度は研究打ち合わせ会を2回、経過報告会を各地で4回、Independent Study Monitoring Committeeを1回開催した。Independent Study Monitoring Committeeの勧告に従って、プロトコルに小修正を加えた。

平成18年12月11日現在で、観察期症例309例、観察期終了後登録症例数198例（プロトコルA:95例、プロトコルB:103例）となった（図1）。症例の背景と臨床検査値は表1、2の通りであり、プロトコルA、Bのいずれにおいても、従来療法群と集約的治療群の間にベースラインの臨床検査値に有意差は認められず、割付は適正に行われていると考えられた。現在、登録後3か月を経過した症例の臨床データを集計中である。

2. 前年度までの研究成果

2005年7月15日、国際研究交流会館（東京都中央区築地）において発足説明会（Kick off meeting）を開催した。日本腎臓学会、日本糖尿病学会と糖尿病性腎症合同委員会を通して、研究協力施設の公募を行い、現在128施設の参加を得た。岡山大学医学部歯学部附属病院治験審査委員会と遺伝子解析に関しては岡山大学大学院医歯薬学総合研究科倫理委員会の承認を受け、2006年3月現在で60症例が観察期間に入った。

3. 研究成果の意義及び今後の発展

我が国においては、糖尿病性腎症が慢性透析療法導入の原因疾患の第1位を占めており、2005年には約14,000人の糖尿病患者が透析療法に導入されている。血液透析療法後の糖尿病患者の予後は極めて不良であり、透析導入後の5年生存率は約50%である。従って、糖尿病性腎症の発症・進展を予防することは、国民衛生と医療経済における危急の課題である。糖尿病の治療には、医師とコメディカルスタッフによるチーム医療が必要である。本研究は、糖尿病性腎症患者に医師と糖尿病療養指導士がチーム医療で強力な治療介入を行うことにより、腎症の進行を抑制できるか否かを明らかにすることを目的としている。

登録症例数は平成18年末までに200例を超える見込みであり、現在臨床データを解析中であるが、本研究により、腎症の進展を防止しさらに寛解させるための集約的治療法が確立することにより、糖尿病患者の予後の改善と医療費削減に大きな効果が期待できる。

4. 倫理面への配慮

本研究は、岡山大学医学部歯学部附属病院と参加予定施設の倫理委員会の承認を受けた。個人情報外部に漏れることのないように、各症例のデータは管理責任者が管理する。症例に不利益が生じることのないように、研究の継続に関してIndependent Study Monitoring Committeeが研究成果を毎年評価する。

表1. 登録症例の背景(2006年12月11日集計)

	プロトコルA		プロトコルB	
	集約的治療群	従来療法群	集約的治療群	従来療法群
症例数	48	47	51	52
男性/女性	35/13	29/18	29/22	28/24
平均年齢	58.0	56.0	59.0	57.0
登録時血清クレアチニン値 (平均値 mg/dl)	0.85	0.82	1.56	1.50
平均観察期間(日)	155.2	157.1	162.6	160.2

表2. 登録症例の臨床検査値 (2006年6月集計)

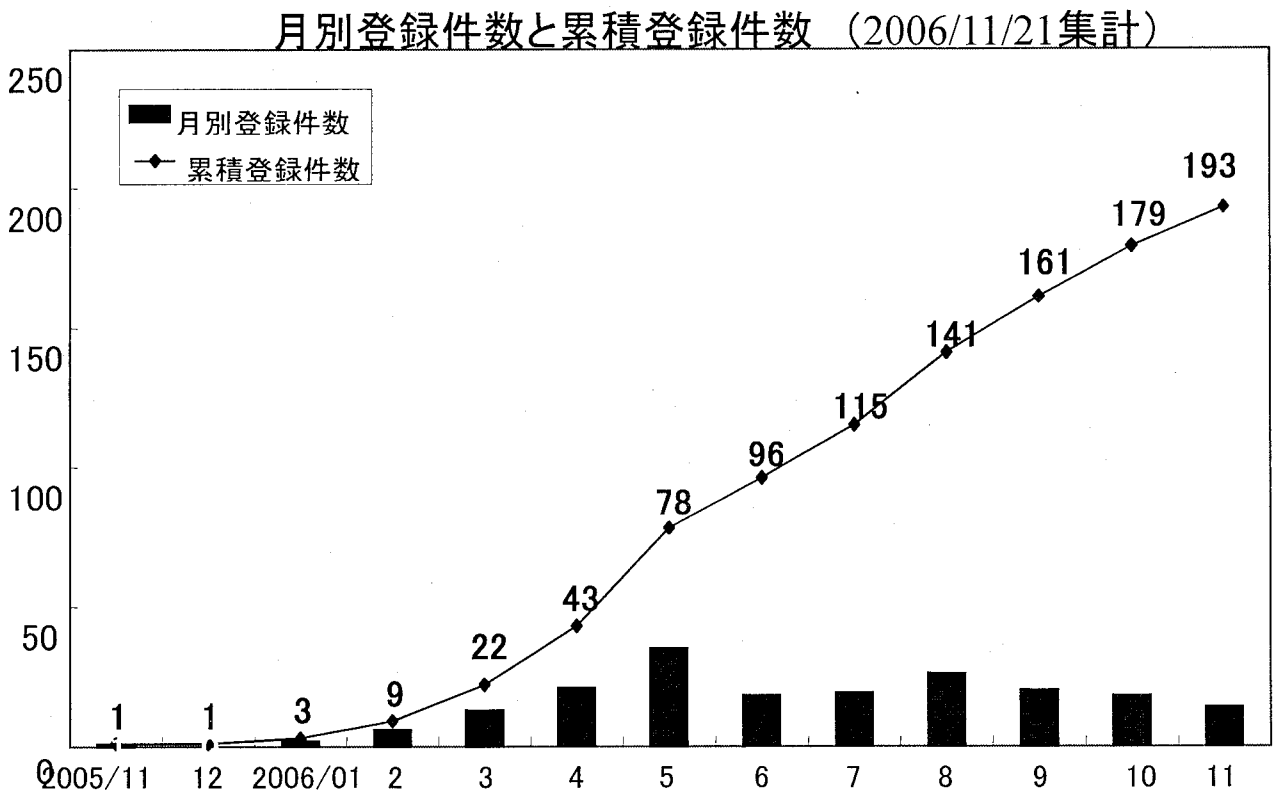
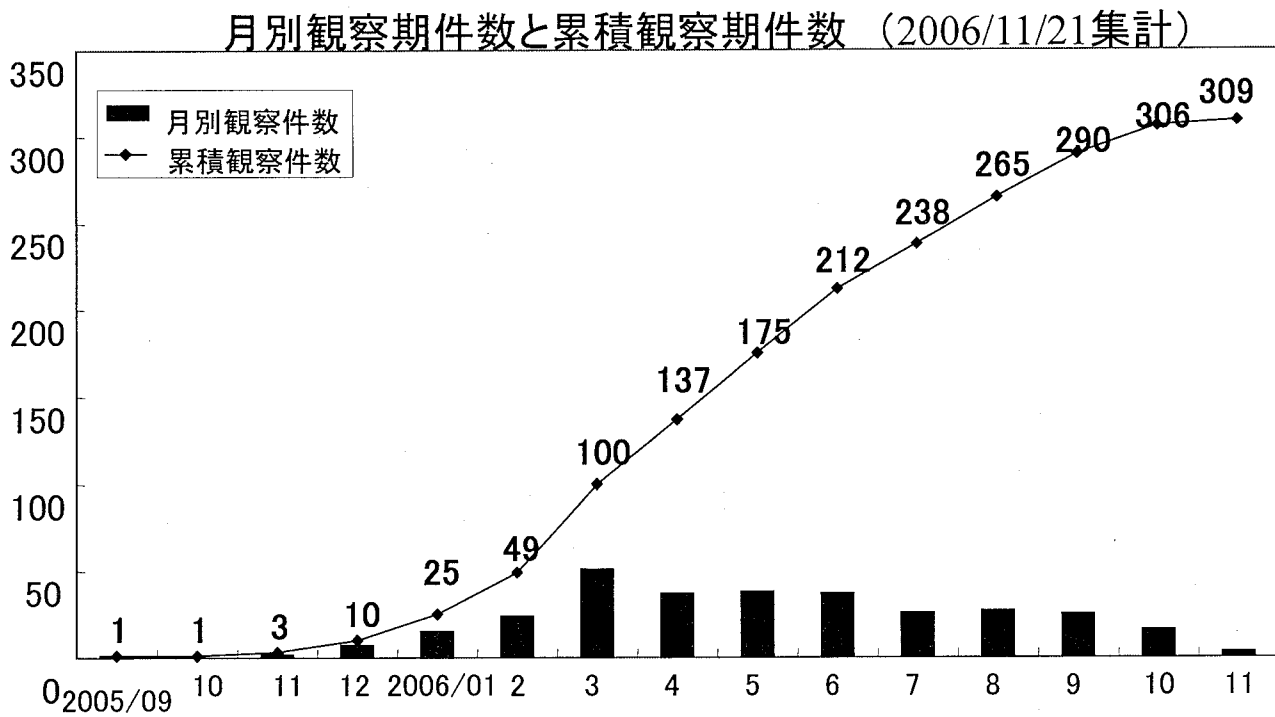
試験開始時臨床検査データ
プロトコルA

	集約的治療法群	従来療法群	Test	p value
対象例数	33	36	-	-
アルブミン/クレアチニン比 (mg/g・CRE) (中央値) (第一4分位数-第三4分位数)	760.0 (495.5-1310.0)	621.5 (404.3-909.3)	Wilcoxon signed rank	p=0.1184
蛋白/クレアチニン比 (mg/g・CRE) (中央値) (第一4分位数-第三4分位数)	913.3 (657.7-1873.9)	717.4 (527.0-1229.7)	Wilcoxon signed rank	p=0.1166
血清クレアチニン値 (mg/dL) (中央値) (第一4分位数-第三4分位数)	0.89 (0.783-0.970)	0.86 (0.72-1.05)	Wilcoxon signed rank	p=0.8457
LDLコレステロール値 (mg/dL) (中央値) (第一4分位数-第三4分位数)	125.0 (93.5-156.3)	104.5 (88.0-126.8)	Wilcoxon signed rank	p=0.0255
HbA1c値 (%) (中央値) (第一4分位数-第三4分位数)	7.15 (6.40-8.13)	7.10 (6.60-8.30)	Wilcoxon signed rank	p=0.6685

試験開始時臨床検査データ
プロトコルB

	集約的治療法群	従来療法群	Test	p value
対象例数	38	40	-	-
アルブミン/クレアチニン比 (mg/g・CRE) (中央値) (第一4分位数-第三4分位数)	1430.0 (863.0-2080.0)	1520.0 (834.5-2925.0)	Wilcoxon signed rank	p=0.6892
蛋白/クレアチニン比 (mg/g・CRE) (中央値) (第一4分位数-第三4分位数)	1976.2 (1119.6-3144.1)	2184.1 (1081.9-4216.8)	Wilcoxon signed rank	p=0.8393
血清クレアチニン値 (mg/dL) (中央値) (第一4分位数-第三4分位数)	1.61 (1.36-1.98)	1.61 (1.43-1.87)	Wilcoxon signed rank	p=0.9192
LDLコレステロール値 (mg/dL) (中央値) (第一4分位数-第三4分位数)	113.0 (93.0-134.0)	116.0 (100.5-134.0)	Wilcoxon signed rank	p=0.7781
HbA1c値 (%) (中央値) (第一4分位数-第三4分位数)	6.5 (6.1-7.3)	6.5 (6.1-7.1)	Wilcoxon signed rank	p=0.9415

図1 症例の登録状況



B. 糖尿病性腎症に対する蛋白制限食の効果に関する多施設共同研究

1. 本年度の研究成果

(研究目的と方法)

食事療法は生活習慣病治療の基本であり、糖尿病性腎症に対しても「蛋白制限食」が推奨されているが、その有効性に関しては多施設で検討した科学的根拠がない。そこで、全国多施設において、顕性腎症例を対象として蛋白制限食（0.8 g/kg/日）の効果通常蛋白食（1.2 g/kg/日）群と比較検討する。

(本年度までの成果)

平成 10 年度から、血清 Cr 倍化、腎死をエンドポイントとして蛋白制限食群 58 名と通常蛋白食群 58 名のランダム化比較試験を継続している。現在、116 例の平均観察期間は 34.59 ヶ月であり、継続症例 22 例、総観察期間 5 年間終了が 37 例、血清 Cr 倍化 33 例、透析導入例は 11 例である。また、中間解析の結果から、1) Ccr の低下速度および 1/Cr の傾き、2) 血清 Cr が前値の倍になる症例の頻度、3) GFR の低下速度および 4) AER あるいは尿蛋白量および Ccr の絶対値あるいは変化率に両群間で差は見られなかった。

2. 前年度までの研究成果

観察期における食事調査による蛋白摂取量は、制限食群 0.936g/kg/day、通常群 1.112g/kg/day と有意な差がみられた。

3. 研究成果の意義及び今後の発展性

糖尿病性腎症により透析療法に導入される患者は年々増加の一途をたどっており、その医療費も飛躍的に増大している。本研究のランダム化介入により、糖尿病性腎症に対する食事療法のありかたが確立できる。

4. 倫理面への配慮

「糖尿病性腎症に対する蛋白制限食の効果」に関する多施設共同研究は、滋賀医科大学及び共同研究施設の倫理委員会の承認を受けており、担当医師或いは治験コーディネーターが説明を行い、同意は文書で得ている。個人情報外部に漏れることのないように、各症例のデータはデータセンターの専属管理責任者が管理している。また、症例に不利益が生じることのないように、研究の継続に関して生物統計生物責任者及びIndependent Study Monitoring Committeeが研究成果を評価している。

5. 発表論文集

1. Nakamura A, Shikata K, Hiramatsu M, Nakatou T, Kitamura T, Wada J, Itoshima T, Makino H. Serum interleukin-18 levels are associated with nephropathy and atherosclerosis in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*.28:2890-2895,2005.
2. Araki S, Haneda M, Sugimoto T, Isono M, Isshiki K, Kashiwagi A, **Koya D.**: Factors associated with frequent remission of microalbuminuria in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 54:2983-2987,2005
3. 杉山斉、菊本陽子、井上達之、小林みずほ、戸田直美、槇野博史. 腎疾患. *内科* 96: 1058-1065, 2005
4. 槇野博史、四方賢一. 厳格な血糖・血圧・脂質コントロールによる集約的治療と DNETT-Japan. *最新医学* 61 : 83-89, 2006
5. 槇野博史、四方賢一. 糖尿病性腎症の寛解をめざしたチーム医療と DNETT-Japan. *総合臨床* 55: 1266-1270,2006

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
槇野博史	研究の統括	岡山大学・昭和50年卒・ 医学博士・内科学	岡山大学大学院医歯学総合 研究科 腎臓内科、糖尿病内科	教授
羽田勝計	糖尿病性腎症新規マーカー のスクリーニング	大阪大学・昭和51年卒・ 医学博士・内科学	旭川医科大学・ 糖尿病内科	教授
古家大祐	糖尿病性腎症に対する蛋白 制限食の効果の研究責任者	滋賀医科大学・昭和59年卒・ 医学博士・内科学	金沢医科大学 内分泌・代謝内科	教授
富野康日己	薬物療法の指導・評価	順天堂大学・昭和49年卒・ 医学博士・内科学	順天堂大学医学部 腎臓病、糖尿病	教授
鈴木芳樹	血圧測定の指導・評価	新潟大学・昭和57年卒・ 医学博士・内科学	新潟大学保健管理センター、 腎臓病・糖尿病	教授
山田研一	糖尿病性腎症に対する食事 療法下での摂取栄養素と臨 床指標との関連	千葉大学・昭和47年卒・ 医学博士	ちば県生活習慣病クリニック 腎臓内科	院長
宇津 貴	統計解析	滋賀医科大学・昭和63年卒・ 医学博士・内科学	滋賀医科大学内科学講座、 糖尿病内科	助手
前田士郎	遺伝子解析研究	滋賀医科大学大学院・ 平成2年・医学博士・ 内科学生体代謝調節	理化学研究所遺伝子多型研究 センター糖尿病性腎症関連遺 伝子研究チーム 腎代謝内分泌学およびゲノム 医科学（理化学研究所横浜研 究所）	チームリーダー
西村元伸	生活指導	千葉大学医学部・ 昭和58年卒・医学博士・ 内科学	国立病院機構千葉東病院臨床 研究センター 政策医療企画研究部情報推進 研究室、 腎臓内科	第一診療部長 情報推進研究室 室長（併任）
川上憲人	生物統計解析責任者	岐阜大学・昭和56年卒・ 医学博士・衛生学	東京大学大学院医学系研究科 健康科学・看護学専攻精神保 健・看護学分野 衛生学	教授
四方賢一	多施設共同研究事務局	岡山大学・昭和60年卒・ 医学博士・内科学	岡山大学附属病院 糖尿病内科 腎臓内科	助教授

MEMO

A series of horizontal dotted lines for writing.

研究課題：糖尿病における血管合併症の発症予防と進展抑制に関する調査研究
(JDC Study)

課題番号：H16 - 循環器 - (生習)-018

主任研究者：筑波大学大学院人間総合科学研究科 内分泌代謝・糖尿病内科
教授 山田 信博

1. 本年度の研究成果

「糖尿病における血管合併症の発症予防と進展抑制に関する研究 (Japan Diabetes Complication Study; JDCS)」は、わが国の2型糖尿病患者の現況、特に血管合併症(網膜症、腎症、神経障害、大血管合併症(虚血性心疾患、脳血管障害、閉塞性動脈硬化症))発症のリスクファクター、および生活指導を含む治療介入効果を検討することを目的とした、欧米以外の2型糖尿病患者を対象にしたものとしては、世界で初めての大規模臨床介入研究である。JDCSは平成8年度(1996年4月)に開始され、全国の糖尿病専門施設59ヶ所が協同して登録患者合計2205名を追跡し10年次に至っている。今年度の主要な成果は下記の通りである。

- 1) 日本人糖尿病患者における腹囲の心血管合併症に及ぼす意義と影響が明らかになった。日本人糖尿病患者の心血管疾患リスクの評価においては、腹囲は重要ではあるが、必ずしも必須の項目ではないことが判明した。
- 2) 男性患者においては、空腹時トリグリセリド 150mg/dl 以上もしくは HDL コレステロール 40 mg/dl 以下であり、なおかつ、腹囲 85cm 以上もしくは 血圧 130/80 mmHg 以上を満たした場合に心血管合併症のリスクが有意に上昇することが明らかになった。
- 3) 女性においては、腹囲 80cm 以上で、なおかつ血圧 130/80 mmHg 以上を満たした場合に心血管合併症のリスクが有意に上昇することが明らかになった。
- 4) 男性糖尿病患者において、運動が脳卒中を予防する可能性が示唆された。

2. 前年度までの成果

本研究の前年度までの主要な成果は下記の通りである。

- 1) 日本人糖尿病患者におけるメタボリックシンドロームの合併率はこれまで知られていなかったが、本研究において始めておよそ半数の患者に同シンドロームが見られ、インスリン抵抗性との関連も示された。
- 2) 欧米人以外の糖尿病患者にメタボリックシンドロームを合併した際の影響は明らかでなかった。本研究の検討により、既存の診断基準によりメタボリックシンドロームを診断しても、日本人糖尿病患者の心血管合併症の発症予測にはそれほど有用でないことが明らかになった。
- 3) 日本人男性糖尿病患者においては、欧米人患者と比較して、高トリグリセリド血症が、相対的に重要な心血管リスクファクターであることが示された。
- 4) 生活習慣介入群と対照の従来治療(一般の外来診療)群との比較では、2年目か5年目までの間、前者が後者より有意に良好な血糖コントロールを示していたが、その後両群の有意差は消失し現在に至っている。
- 5) 両群間の主要な心血管リスクファクターには有意差がなかったにも関わらず、介入群では、対照群と比較して有意な脳血管障害発症率の低下が認められた。現在それに関与した因子の統計学的解析を進めており、古典的な心血管リスクファクターとは独立した生活習慣介入に関連した因子の関与が想定されている。

- 6) 生活習慣介入の効果をこれほどの大規模・長期で検証した研究は、世界でも例がなく海外の meta-analysis 論文に採用されるなど、国際的注目されている。
- 7) JDCS 登録者における虚血性心疾患の発症率は、脳血管障害の発症率を超えており、日本人一般人口と逆でむしろ欧米型に近いことが明らかになった。
- 8) 糖尿病腎症についても同様に、血糖コントロールとの強い関連性が改めて示されたほか、血圧コントロールの重要性も示された。
- 9) 日本人糖尿病患者では、摂食量と体重と血糖コントロールが必ずしも併行しておらず個人差が極めて大きいことが示された。
- 10) 糖尿病網膜症については、その新規発症率が年間約 4%であり、10 年前の疫学調査と比較して改善がみられないことが初めて明らかになった。またその発症に及ぼす血糖コントロールの重要性が改めて浮き彫りになった。
- 11) 日本の糖尿病患者は、欧米白人患者と比較して、比較的少ない薬物で、同等の血圧や血清脂質コントロールを達成していることが示唆された。
- 12) 日本の糖尿病患者では、欧米白人患者とは異なり、アルコール摂取はたとえ適量でも心血管疾患の抑制効果はみられないことが明らかになった。

3. 研究成果の意義および今後の発展性

本研究の解析結果により、日本人 2 型糖尿病患者と欧米人患者との違いが多いことが示された。このことは日本人と欧米人の病態的特徴、合併症の発症率やリスクファクターなどの違いを含み、日本人患者の治療ガイドラインは、日本人患者データに基づいて作成される必要があることが改めて示された。現在、開始 8 年間の集大成の作業を行っており、これにより、網膜症、腎症、神経障害、大血管合併症それぞれの正確な発症率とリスクファクターが明らかになり、将来の日本の糖尿病診療（たとえば、糖尿病患者の血糖、血圧、血清脂質などの治療目標値、食事、運動療法の具体的方法など）に関して大きな貢献ができるはずである。

4. 倫理面への配慮

生活習慣介入を中心としたガイドライン遵守を基本とした本研究の介入内容は、もともと一般診療の枠内で実施されているため、倫理的問題が生じる余地は少ない。実際にこれまで特に問題を生じたことはない。本研究のプロトコールは、各施設の倫理委員会によって承認され、参加患者の informed consent も取得している。

5. 発表論文

- 1) Sone H, Tanaka S, Ohashi Y, Yamada N. Cut Points of Waist Circumference. *Diabetes Care* 29: 1189, 2006.
- 2) Sone H, Kawai K, Takagi H, Yamada N, Kobayashi M. Outcome of one-year of specialist care of patients with type 2 diabetes: a multi-center prospective survey (JDDM 2). *Intern Med.* 45:589-97, 2006.
- 3) Sone H, Tanaka S, Ishibashi S, Yamasaki Y, Oikawa S, Ito H, Saito Y, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N, Japan Diabetes Complications Study (JDCS) Group. The new worldwide definition of metabolic syndrome is not a better diagnostic predictor of cardiovascular disease in Japanese diabetic patients than the existing definitions. Additional analysis from the Japan Diabetes Complications Study. *Diabetes Care* 29: 145-147, 2006

- 4) Sone H, Mizuno S, Yoshimura Y, Yamazaki Y, Katayama S, Saito Y, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N, Japan Diabetes Complications Study (JDACS) Group. Is the diagnosis of metabolic syndrome useful for predicting cardiovascular disease in Asian diabetic patients? –Analysis from the Japan Diabetes Complications Study–. Diabetes Care 28: 1463-1471, 2005.
- 5) Sone H, Mizuno S, Yamada N. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. N Engl J Med. 352:1925-7, 2005.
- 6) Sone H, Yamada N, Mizuno S, Ohashi Y, Ishibashi S, Yamazaki Y. Requirement for hypertension and hyperlipidemia medication in U.S. and Japanese patients with diabetes. Am J Med 117:711-712, 2004
- 7) Sone H, Mizuno S, Ohashi Y, Yamada N. Type 2 diabetes prevalence in Asian subjects. Response to McNeely and Boyko. Diabetes Care 27: 1251-1252, 2004.
- 8) Sone H, Mizuno S, Aida R, Ohashi Y, Yamada N. Alcohol Use and Diabetes Mellitus. Ann Intern Med 141:408-9, 2004.
- 9) Sone H, Yoshimura Y, Ito H, Ohashi Y, Yamada N, Japan Diabetes Complications Study Group. Energy intake and obesity in Japanese patients with type 2 diabetes. Lancet 363: 248-249, 2004
- 10) Sone H, Akanuma Y, Yamada N, Japan Diabetes Complication Study Group. Still a Chance for Diabetes Education. (Reply to Clement, et al.) Hormone and Metabolic Research 35: 334-335, 2003.
- 11) Sone H, Yamada N et al. The long-term effects of self-management education for patients with type 2 diabetes on glycemic control. Diabetes Care 25:2115-2116,2002
- 12) Sone H, Yamada N et al. Effects of lifestyle modifications on patients with type 2 diabetes: the Japan Diabetes Complications Study (JDACS) study design, baseline analysis and three year-interim report. Horm Metab Res 34:509-515,2002

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	⑥研究費配分予定額(千円)
山田 信博	糖尿病における血管合併症の発症予防と進展抑制に関する研究の総括	東京大学 昭和51年卒 医学博士 内科学	筑波大学大学院 人間総合科学研究科 内分泌代謝・糖尿病 内科	教授	37,699
森 保道	糖尿病における血管合併症の発症予防と進展抑制に関する研究	東京大学大学院 平成11年卒 医学博士 内科学	虎の門病院 内分泌代謝科	部長	800
山崎 義光	糖尿病における血管合併症の発症予防と進展抑制に関する研究	大阪大学大学院 昭和51年卒 医学博士 内科学	大阪大学大学院 医学系研究科	助教授	800
沖田 考平	糖尿病における血管合併症の発症予防と進展抑制に関する研究	大阪大学 平成2年卒医博士 内分泌代謝	大阪大学大学院 医学系研究科	助手	800

清野 弘明	糖尿病における血管合併症の発症予防と進展抑制に関する研究	金沢大学 昭和 60 年卒 糖尿病学	太田西ノ内病院	糖尿病 センター長	800
横手幸太郎	糖尿病における血管合併症の発症予防と進展抑制に関する研究	ウプサラ大学大学院 平成 8 年卒医学博士 内科学・代謝病学・老年医学	千葉大学医学部 附属病院	助 手	800
佐藤 麻子	糖尿病における血管合併症の発症予防と進展抑制に関する研究	東京女子医科大学 昭和 58 年卒医学博士 糖尿病・循環器	東京女子医科大学 糖尿病センター	講 師	800
曾根 博仁	糖尿病における血管合併症の発症予防と進展抑制に関する研究	筑波大学 平成 2 年卒 医学博士 内科学	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	講 師	800
細川 和広	糖尿病における血管合併症の発症予防と進展抑制に関する研究	慶應大学 昭和 55 年卒 医学博士 内科学	東京都済生会中央病院 内科	医長	800
井藤 英喜	糖尿病における血管合併症の発症予防と進展抑制に関する研究	京都大学 昭和 45 年卒 医学博士 糖尿病学	多摩北部医療センター	院 長	800
豊永 哲至	糖尿病における血管合併症の発症予防と進展抑制に関する研究	熊本大学 昭和 63 年卒医学博士 代謝・内分泌	熊本大学大学院 医学薬学研究部	助 手	800
大橋 靖雄	糖尿病における血管合併症の発症予防と進展抑制に関する研究	東京大学大学院 昭和 51 年卒 工学博士 疫学	東京大学大学院 医学系研究科	教 授	2,100
山下 英俊	糖尿病における血管合併症の発症予防と進展抑制に関する研究	東京大学 昭和 56 年卒 医学博士 眼科学	山形大学医学部	教 授	800
石橋 俊	糖尿病における血管合併症の発症予防と進展抑制に関する研究	東京大学 昭和 57 年卒 医学博士 内科学	自治医科大学 医学部	教 授	800
及川 眞一	糖尿病における血管合併症の発症予防と進展抑制に関する研究	東北大学 昭和 48 年卒 医学博士 内科学	日本医科大学 内科学第三	教 授	800
片山 茂裕	糖尿病における血管合併症の発症予防と進展抑制に関する研究	東京大学 昭和 48 年卒 医学博士 内科学	埼玉医科大学 内分泌・糖尿病内科	教 授	800

研究課題：厚生労働省多目的コホート班との共同による糖尿病実態及び発症要因の研究

課題番号：(H18-循環器等(生習)-028)

主任研究者：東京大学大学院医学系研究科(糖尿病・代謝内科) 教授

門脇 孝

1. 本年度の研究成果

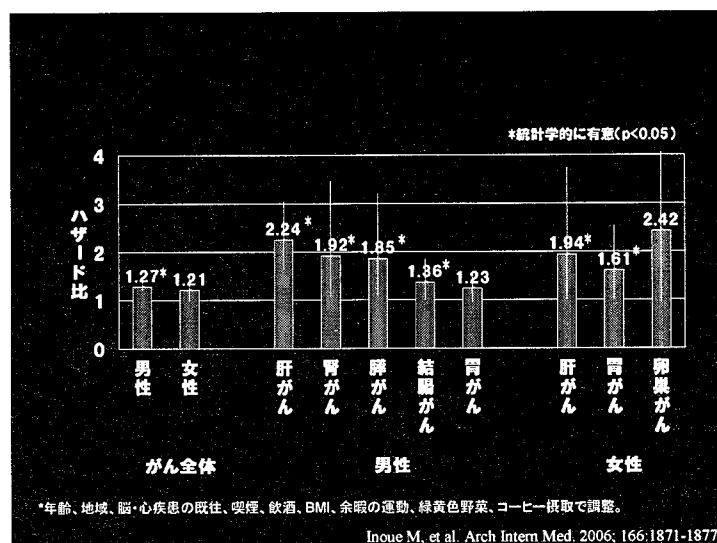
1) 糖尿病の癌罹患に及ぼす影響の検討

平成2年(1990年)と平成5年(1993年)に、岩手県二戸、秋田県横手、長野県佐久、沖縄県中部、茨城県水戸、新潟県長岡、高知県中央東、長崎県上五島、沖縄県宮古、大阪府吹田の10保健所(呼称は2005年現在)管内に在住の、40~69才の男女約10万人を、平成16年(2003年)まで追跡した調査結果にもとづいて、糖尿病の既往とその後のがん発症との関連を解析した。

男性46,548人、女性51,223人の合計約10万人がこの研究の対象となり、研究開始時点のアンケート調査では、対象者のうち男性の7%、女性の3%が、過去に糖尿病と診断されたことがある(糖尿病既往あり)、と回答した。そこで、「糖尿病既往あり」と「糖尿病既往なし」とで、その後の癌の発生率(罹患率)を比較した(下図)。

調査開始から11年間に男性3,907人、女性2,555人が何らかの癌に罹患し、「糖尿病既往なし」群に比べ、「糖尿病既往あり」群では何らかの癌に罹患する比が男性で1.27倍、女性で1.21倍高く、すなわち、糖尿病と診断されたことのある者ではない者に比べ20-30パーセント、後に癌になる確率が高い傾向のあることが明らかとなった。癌の部位別では、「糖尿病既往あり」群で有意なリスク上昇を示した部位は、男性では肝癌、腎癌、膵癌、結腸癌、胃癌、女性では胃癌、肝癌であった。

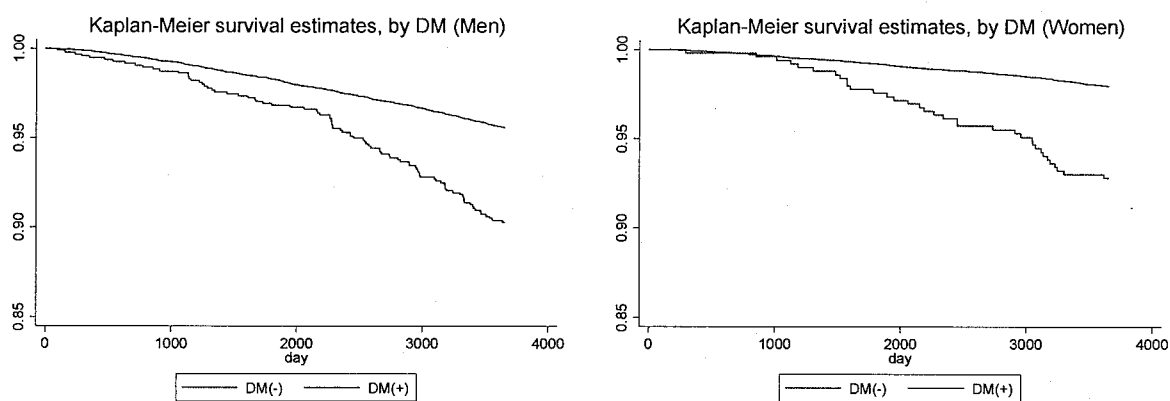
以上の内容は発表論文5)(Arch Intern Med 2006年9月25日号)に報告した。



2) 糖尿病が全死亡に与える影響に関する研究

自己申告による糖尿病（+）群（「糖尿病既往あり」群）と（-）群（「糖尿病既往なし」群）とでその後の全死亡を10年間にわたり検討した（下図）。

男性では「糖尿病既往あり」群で全死亡が9.25%、「なし」群で4.23%、女性では同じく6.93%、1.96%であった（図参照）。Cox回帰による多変量解析では、男性では年齢、BMI（<23、27>=）、現在の喫煙、運動習慣なしに加え、糖尿病（ハザード比 1.89, 95%CI:1.51-2.37）、高血圧（ハザード比 1.42, 95%CI:1.20-1.67）、女性では年齢、BMI（<18）、現在の喫煙、糖尿病（ハザード比 2.66, 95%CI:1.85-3.81）、高血圧（ハザード比 1.68, 95%CI:1.34-2.11）が有意に関連した。（投稿準備中）



3) 肥満に関する解析

肥満の記述疫学

1990年（コホートI）と1993年（コホートII）のベースラインにおける質問票での回答から、5年後、10年後にBMIがどのように変わっているかの推移をみた（自己申告による体重の申告値から算出したBMI値については、その正確性について本研究のコホートでのバリデーションがなされている（Tsugane S, et al: Int J Obes 26: 529, 2002））。その結果、ベースライン（1990年または1993年）において40歳代であった男性では、肥満（BMI 25以上）の者の割合がその後10年間で増加傾向にあるが、50歳代では減少傾向にあること、同じく女性では40歳代で増加傾向、50歳代では横ばいであることが判明した。（投稿準備中）

肥満と味覚に関する解析

このうち、コホートIではベースラインで行った、味の好みに関し、こってり味、塩味、辛味、甘味、酸味、熱い物を好むか否かを問うた調査に関し、各々を好む者とBMIとの関係に関して分析した。その結果、こってりした味を好む者で肥満となる傾向がきわだって強いことが判明した。この点は、食事に関する生活指導の観点から興味深い。（投稿準備中）

4) メタボリックシンドロームの危険因子を弁別するための腹囲のカットオフ値に関する研究

本研究の調査において、コホート I に含まれる某病院において、腹囲、腰囲を測定した [男性 332 人、女性 344 人 (いずれも 51 歳から 70 歳)]。ROC 解析により、内科学会診断基準によるメタボリックシンドロームの腹囲以外のリスク因子を 2 つ以上有すること (*) に対する腹囲の感度 + 特異度は、この集団では男女とも 83cm で最大であった。また、腹囲と BMI など他の指標との間に、(*) に対する弁別能に有意差を認めなかった。(投稿準備中)

2. 前年度までの研究成果

- 1) 糖尿病調査の実施:平成 10-13 年度に約 2 万 5 千人の「厚生労働省研究班による多目的コホート」対象健診受診者に対し糖尿病実態調査 (ベースライン調査) を行っており、また、平成 15 年度までに、東京都葛飾区保健所管内の対象地域における“節目健診 (50 歳時における健診)”にあわせた糖尿病実態調査を終了した。

平成 15-17 年度に予定した第 2 回目の糖尿病実態調査 (5 年後調査) を、下記のように平成 17 年度までに予定通り全て実施、終了した。

平成 15 年度: 沖縄県宮古 4,133 人、高知県中央東 1,521 人、茨城県水戸 (岩瀬町) 3,001 人

平成 16 年度: 茨城県水戸 (友部町) 2,900 人、新潟県柏崎 974 人

平成 17 年度: 秋田県横手 5,003 人、長野県佐久 3,721 人、岩手県二戸 3,209 人、沖縄県中部 (旧石川) 2,674 人、長崎県上五島 493 人

- 2) 糖尿病調査による横断研究の総括 (ベースライン:平成 10-13 年度):平成 10-13 年度行なった糖尿病調査、すなわち「厚生労働省研究班による多目的コホート」対象の健診受診者による糖尿病調査 (ベースライン調査; 対象約 2 万 5 千人) の結果を下記に総括する。

1. 「厚生労働省研究班による多目的コホート」における健診受診者の糖尿病有病率を確定した (51~70 歳では男性 13~15%、女性 6~9%)。
2. 既知糖尿病の治療状況を把握した (男性の約 50%。女性の約 60%のみしか治療を継続していない)。
3. 横断解析により、家族歴、肥満歴 (現在肥満がない者においても) という確立された糖尿病の危険因子が、有糖尿病群において有意に多いことを確認した。
4. 歩行や身体活動度、巨大児出産歴といった、これまで日本人において、想定されてはいたもののエビデンスに乏しかった事項についても、有糖尿病と有意に相関することを見いだした。
5. 健診受診者における HbA1c の分布を、日本糖尿病学会の標準検体で較正した値を用いて明らかにした。

- 3) 横断研究:平成 2 年に行われた「厚生労働省研究班による多目的コホート」のベースライン調査

のアンケートと健診データを用い、空腹時高血糖（空腹時血糖値 ≥ 110 mg/dl）と生活習慣等との関係について、空腹時の健診データを有する者を対象に、空腹時採血が多かった東京都葛飾区保健所管内の対象地域のコホート対象者において分析した。その結果、男性であること、年齢、BMI (body mass index)、糖尿病の家族歴、アルコール摂取は多重ロジスティック解析により空腹時高血糖と有意に正相関した (6))。

一方、コーヒー摂取（杯数、カフェイン換算）、総カフェイン摂取量は空腹時高血糖と有意な負の相関を示した（緑茶、紅茶、ウーロン茶は相関を示さなかった）（発表論文 3)）。男女別に、コーヒーや紅茶に砂糖を入れる習慣の有無と喫煙習慣を加えた解析を行い、砂糖についての習慣、現在の喫煙習慣の要因を加えても、男性においてコーヒー摂取は空腹時高血糖と有意に負に相関することを確認した（砂糖に関する習慣、喫煙はいずれも有意な結果を示さなかった）。同じ解析により、女性では有意な結果が得られなかったが、これは解析対象者の人数および空腹時高血糖を示す者の割合が少なかったためと思われる。

- 4) 自己申告糖尿病の解析：平成 2 年、7 年、12 年にそれぞれ行われた「厚生労働省研究班による多目的コホート（コホート I）」のベースライン調査、5 年後調査、10 年後調査のアンケートの結果を用い、自己申告による 10 年間の糖尿病の発症（ベースラインにおいて糖尿病がなく、5 年後調査 and/or 10 年後調査において糖尿病を申告した者を 10 年間の糖尿病発症と定義した）に対する危険因子を前向きコホート研究の枠組みによって分析している。対象は秋田県横手、岩手県二戸、長野県佐久、沖縄県石川の各保健所管内の対象地域のコホート対象者 約 29,000 人（男性 約 13,000 人、女性 約 16,000 人；平成 4 年 12 月 31 日現在で 40 歳以上 60 歳未満の者）である。

その結果、年齢、BMI、糖尿病の家族歴は、多重ロジスティック解析により男女とも糖尿病の発症と有意に正相関した。喫煙（過去の喫煙と現在 20 本以上の喫煙）も男女いずれにおいても糖尿病発症のリスクを有意に上げていた。男性では、一日のエタノール摂取が 23g（日本酒換算 1 合）以上の者において、糖尿病発症のリスクが有意に上昇していた。とくに、**痩せ型（BMI 22 以下）の男性において 1 合/日以上**の飲酒が**2 型糖尿病の発症と正相関**することを報告した（発表論文 4)）。

この解析では自己申告により糖尿病を定義したが、この定義による 10 年間の糖尿病発症率は男性 5.4%、女性 3.0%であった。我々はこの方法により糖尿病の実際の prevalence の約 55%を把握できることをすでに別に確認しており（発表論文 1)）、**一般人口における実際の糖尿病の発症率は年率で男性 1.12%、女性 0.60%であると推定した。**

さらに、喫煙に関しては、BMI 22 以上、とくに 25 以上の男性において 2 型糖尿病の発症との間において相関が強く、生涯喫煙量と糖尿病発症リスクとの間には用量・反応関係が認められた。さらに、そのリスクは禁煙により 10 年で非喫煙者とほぼ同等になることを見出した (7))。

ストレスとその後の糖尿病発症との関係を解析した。男性においてストレスが「少ない」と答

えた被験者に比べ、「多い」と答えた群ではその後の糖尿病発症が有意(1.56 (95% CI 1.16-2.11))に増加しており、「ふつう」と答えた群でも、有意ではないもののこの傾向が認められた。女性においても、有意ではないものの男性と同様の傾向が認められた(9)。さらに、コーヒー摂取はコーヒー非摂取者に比し、その後の糖尿病発症が男女とも有意に低く(男性 0.83 (95% CI 0.70-0.99)、女性 0.76 (95% CI 0.61-0.94))、コーヒー摂取は上述の心理的ストレスの影響を防御しているとも解釈しうる結果であった(9)。

5) 運動質問票のバリデーション：「厚生労働省研究班による多目的コホート」研究における運動についての調査項目(ベースライン、5年後、10年後調査、糖尿病質問票)の妥当性の検討を平成15~16年度に実施した。調査は、

- ① 過去に行ったものと同じの質問票による調査を2度にわたって実施することにより、質問票の再現性について検討する。この際、「24時間行動記録」および「運動加速度計(ライフコーダー)」による評価も同時に行い、それらの変動についても検討する
- ② 質問票から計算したエネルギー消費量を「24時間行動記録」および「運動加速度計」で算出したエネルギー消費量と比較し、妥当性を検討する

というものである。対象地域として東京都葛飾区(20人)、沖縄県宮古(38人)、長野県佐久(30人)、新潟県柏崎(22人)を選択し、各々の地域で括弧内の人数により、各々の調査法によって、各個人計2回の調査を行った。

その結果、「24時間行動記録」による energy expenditure (EE: METs /day)の再現性はよいこと(Spearman's correlation coefficient =0.91 (p<0.0001))や、質問票によるEEと「24時間行動記録」によるそれとの間に有意な相関($\rho=0.48\sim 0.62$)が認められること、「運動加速度計」によるEEと「24時間行動記録」によるそれとの間の相関は低い($\rho=0.13$)こと、などの知見を得ている(8)。

3. 研究成果の意義及び今後の発展

- 1) 平成15-17年度に全コホート地域において行った調査と、平成10-12年度の調査とあわせ、5年間の糖尿病発症率を、血液検査も用いて正確に把握できるのみならず、生活習慣などの危険因子について「厚生労働省研究班による多目的コホート」研究班のアンケートとも併せてより精密に分析できる。
- 2) 糖尿病、メタボリックシンドロームは、糖尿病に至れば勿論、軽度の耐糖能障害でも動脈硬化性疾患の危険因子となる。また種々のがん発症の危険因子であることも知られている。本研究のフォローアップ(疾患登録)によりこれら意義を正確に把握できる。
- 3) 我々はすでに、糖尿病の予防を中心に多くのエビデンスを創出してきており[自己申告糖尿病に基づく糖尿病の発症率データ、喫煙、痩せ型男性での飲酒が危険である(いずれも発表論文4)]

Waki K, et al: Diabetic Med, 2005)、コーヒー摂取が糖尿病発症を抑制する可能性がある(発表論文3) Isogawa A, et al, 2003)、など]などの結果を得ている。

今後の研究の成果も踏まえ、本研究による成果が**保健指導の具体的、かつエビデンスに基づいた基本的指針**となることが期待できる。

なお、今後は、平成15年のコホートⅡの生活習慣等に関するアンケート資料も活用可能となることから、平成5年、10年、15年にそれぞれ行われた「厚生労働省研究班による多目的コホート(コホートⅡ)」の結果も合わせて使用することにより、これまで有意な結果の得られなかった食物繊維、脂肪酸摂取についてもより精細な解析を進めることができるものとする。

- 4) 糖尿病・メタボリックシンドロームの実態、生活習慣からみた発症要因や、血管合併症との関連の把握は、情報発信・一次予防の観点から必須であり、医療の適正化の見地からも意義がある。これらに基づく生活習慣改善への国民的啓発と情報の共有化・均てん化は、生活習慣病としての糖尿病、メタボリックシンドローム、及び、これによる血管合併症の予防に貢献し、国民保健・医療経済に寄与するところも大と考える。
- 5) 本調査資料が有する豊富なデータは今後、糖尿病やメタボリックシンドロームの**診断基準が立脚する根拠たりうる十分な原資を提供**しうると考える。そのための今後のさまざまな視点からの解析および疾患のフォローアップを含めたデータ解析が重要である。

4. 倫理面への配慮

- 1) 研究は疫学研究に関する倫理指針(平成16年12月28日改正)に基づいて実施している。
- 2) 糖尿病質問票と健診データ、生活習慣等に関するアンケート調査の結果の使用に関し、書面により本人自署の同意を得た者のみを解析対象としている。
- 3) 解析はIDへの連結が不可能な形で行い、集団のデータとして発表する。

5. 発表論文集

- 1) Takahashi Y, Noda M, Tsugane S, Kuzuya T, Ito C, Kadowaki T: Prevalence of diabetes estimated by plasma glucose criteria combined with standardized measurement of hemoglobin A1c among health checkup participants on Miyako Island, Japan. *Diabetes Care* **23**: 1092-1096, 2000.
- 2) Takahashi Y, Noda M, Tsugane S, Kimura S, Akanuma Y, Kuzuya T, Ohashi Y, Kadowaki T: Importance of standardization of hemoglobin A1c in the analysis of factors that predict hemoglobin A1c levels in non-diabetic residents of three distinct areas of Japan. *Diabetes Res Clin Pract* **53**: 91-97, 2001.
- 3) Isogawa A, Noda M, Takahashi Y, Kadowaki T, Tsugane S: Correspondence to "coffee consumption and risk of type 2 diabetes mellitus". *Lancet* **361**: 703-704, 2003.
- 4) Waki K, Noda M, Sasaki S, Matsumura Y, Takahashi Y, Isogawa A, Ohashi Y, Kadowaki T, Tsugane S,

for the JPHC Study Group: Alcohol consumption and other risk factors for self-reported diabetes among middle-aged Japanese: a population-based prospective study in JPHC Study Cohort I. *Diabetic Medicine* 22: 323-331, 2005.

- 5) Inoue M, Iwasaki M, Otani T, Sasazuki S, Noda M, Tsugane S; for the Japan Public Health Center-Based Prospective Study Group: Diabetes Mellitus and the Risk of Cancer: Results from a Large-scale Population-based Cohort Study in Japan. *Arch Intern Med* 166: 1871-1877, 2006.
- 6) 五十川陽洋：博士論文（東京大学大学院医学系研究科 平成 13 年度）
- 7) 脇 嘉代：博士論文（東京大学大学院医学系研究科 平成 15 年度）
- 8) 藤井仁美：博士論文（東京大学大学院医学系研究科 平成 17 年度）
- 9) 加藤昌之：博士論文（東京大学大学院医学系研究科 平成 18 年度）
- 10) 野田光彦：コーヒーと糖尿病の疫学. からだの科学 244 : 34-38, 2005.
- 11) 脇 嘉代：喫煙・アルコールと 2 型糖尿病の発症：疫学的見地から. プラクティス 22 : 181-187, 2005.
- 12) 野田光彦：2 型糖尿病発症と生活習慣. 内分泌・糖尿病科 20(Suppl. 2) : 112-117, 2005.
- 13) 野田光彦：糖尿病トピックス 日本人の飲酒はやはり危険因子 特にやせ形の男性は要注意—2 型糖尿病. メディカル朝日 33 (10 月号) : 76-78, 2004.
- 14) 野田光彦、津金昌一郎：厚生労働省研究班による多目的コホートにおける糖尿病研究. 栄養学レビュー 12 : 69-74, 2004.
- 15) 野田光彦：コーヒーの影響は？ 肥満と糖尿病 2(N0. 6) : 88-89, 2003.
- 16) 野田光彦：コーヒー摂取と 2 型糖尿病発症. 医学のあゆみ 207 : 268-269, 2003.
- 17) 野田光彦、津金昌一郎：厚生労働省研究班による多目的コホートにおける糖尿病研究. 栄養学レビュー 12 : 69-74, 2004.
- 18) 野田光彦：糖尿病トピックス 日本人の飲酒はやはり危険因子 特にやせ形の男性は要注意—2 型糖尿病. メディカル朝日 33 (10 月号) : 76-78, 2004.
- 19) 野田光彦：海外文献紹介 日本人の生活習慣と糖尿病との関係—特に飲酒との関係について—. *Diabetes Frontier* 15 : 755-756, 2004.
- 20) 野田光彦：2 型糖尿病発症と生活習慣. 内分泌・糖尿病科 20(Suppl. 2) : 112-117, 2005.
- 21) 脇 嘉代：糖尿病と喫煙・アルコール. プラクティス 22 : 149, 2005.
- 22) 野田光彦：コーヒーと糖尿病の疫学. からだの科学 244 : 34-38, 2005.
- 23) 松下由実、野田光彦：メタボリックシンドローム予防策の今日. 食生活 100 : 76-82, 2006.
- 24) 津金昌一郎、野田光彦：糖尿病と悪性腫瘍：因果関係を証明するための研究方法. 糖尿病合併症 20 : 119-121, 2006.

6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業学校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属機関及び現在の専門(研究実施場所)	⑤所属機関における職名
門脇 孝	企画立案・研究総括	東京大学医学部 昭和 53 年卒 医学博士 糖尿病学	東京大学大学院医学系研究科 糖尿病・代謝内科	教授
野田光彦	糖尿病関連データの 収集・分析、コホー ト地域との調整	東京大学医学部 昭和 59 年卒 医学士・工学修士 糖尿病学	国立国際医療センター 内分泌代謝科、臨床検査部	臨床検査 部長
井上真奈美	「厚生労働省多目的 コホート研究」班デ ータとの包括的分析	筑波大学医学部 平成 2 年卒 博士(医学) 疫学	国立がんセンター がん予 防・検診研究センター 予防研究部	室長
大橋靖雄	統計解析	東京大学工学部修士課程 昭和 53 年修了 工学博士 生物統計学	東京大学大学院医学系研究科 生物統計学科	教授
上島弘嗣	循環器疾患に関する 解析	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 福祉保健医学教室	教授
小久保喜弘	循環器疾患データと の包括的分析	東京医科歯科大学大学院 平成 12 年卒 医学博士、公衆衛生学・循環器疫学	国立循環器病センター 集団検診部	厚生労働 技官
佐藤真一	健診データの精度管 理	筑波大学大学院博士課程 昭和 63 年卒 医学博士 公衆衛生学・疫学	大阪府立健康科学センター 健康度測定部	部長

研究課題 食後血糖上昇の抑制による心筋梗塞二次予防に関する大規模薬剤介入臨床研究

課題番号 H16—循環器—012

主任研究者 (所属施設・職名) 国立循環器病センター 臨床研究開発部長
(氏名) 北風 政史

1. 本年度の研究成果

平成18年度は、目標症例数を目指しエントリーを推進した。これまでに予備登録症例を含め約2700症例の登録が終了している。今後も目標症例数の4000症例までエントリーを継続する予定である。現在までの登録症例の観察では心臓死・急性心筋梗塞発症症例は全体として12症例であり急性心筋梗塞を扱ったJ-WIND1試験より少ないイベント発生率となっていた。割付群別では α GI群4例、対照群8例($p=0.25$)であり α GI群でイベント発生が少ない傾向にあった。

2. 前年度までの研究成果

平成16年度は、研究プロトコルの策定、国立循環器病センターでの倫理委員会通過など試験体制の整備が順調に進められると同時に、マウス大動脈縮窄モデルにおいて α グルコシダーゼ阻害剤の心筋保護効果について検討し、一過性高血糖が心不全の増悪因子であることを見出し、 α グルコシダーゼ阻害剤の心筋保護効果の一部を明らかとした。

平成18年度は、参加施設にて倫理委員会の通過を得て、約1100症例のした。

3. 研究成果の意義及び今後の発展

現在わが国における心臓死は全国民死亡原因の第2位を占めている。なかでも慢性心不全患者は増加し続けており、その原因として心筋梗塞後心ポンプ機能低下が重要である。慢性心不全による繰り返す入院、多種類の治療薬の使用は医療費増加につながり、厚生行政上の重要課題となっている。また臨床的見地からも、梗塞後慢性心不全患者のQOLは低く、健康寿命の延長のためにも梗塞後心不全の発症を抑制することは極めて重要な案件である。

今後も目標症例数(4000例)まで登録を進め、観察期間終了後に α グルコシダーゼ阻害薬の投与により血管イベントの再発予防が達成されるか解析を行う予定である。

4. 倫理面への配慮

インフォームドコンセントおよびデータの漏洩に関しては特に注意を要する。臨床研究に関する倫理指針に基づき各参加施設の倫理委員会を開催し、承認を得て試験を開始する。その上で患者とは個別に医師、および看護婦が書面に示した計画書を明示し、十分説明をしたうえで文書による承諾を得た場合のみ本研究にエントリーしていただく。患者データ、遺伝子サンプルは連結可能匿名化により符号化した上で、個人情報管理者により管理され、サンプルは金庫および鍵付き冷凍庫に厳重に保管する。

5. 発表論文集

1: Tsukamoto O, Asanuma H, Kim J, Minamino T, Takashima S, Ogai A, Hirata A, Fujita M, Shinozaki Y, Mori H, Tomoike H, Hori M, Kitakaze M.

A role of opening of mitochondrial ATP-sensitive potassium channels in the infarct size-limiting effect of ischemic preconditioning via activation of protein kinase C in the canine heart.

Biochem Biophys Res Commun. 2005 Dec 23;338(3):1460-6. Epub 2005 Oct 26.

2: Kashima A, Funahashi M, Fukumoto K, Komamura K, Kamakura S, Kitakaze M, Ueno K.

Pharmacokinetic characteristics of amiodarone in long-term oral therapy in Japanese population.

Biol Pharm Bull. 2005 Oct;28(10):1934-8.

3: Shigeyama J, Yasumura Y, Sakamoto A, Ishida Y, Fukutomi T, Itoh M, Miyatake K, Kitakaze M.

Increased gene expression of collagen Types I and III is inhibited by [beta]-receptor blockade in patients with dilated cardiomyopathy.

Eur Heart J. 2005 Dec;26(24):2698-705. Epub 2005 Oct 4.

4: Asanuma H, Minamino T, Sanada S, Ogita H, Kim J, Fujita M, Hirata A, Tsukamoto O, Ogai A, Node K, Hori M, Tomoike H, Kitakaze M.

A calcium channel blocker amlodipine increases coronary blood flow via both adenosine- and NO-dependent mechanisms in ischemic hearts.

J Mol Cell Cardiol. 2005 Oct;39(4):605-14.

5: Maekawa K, Saito Y, Ozawa S, Adachi-Akahane S, Kawamoto M, Komamura K, Shimizu W, Ueno K, Kamakura S, Kamatani N, Kitakaze M, Sawada J.

Genetic polymorphisms and haplotypes of the human cardiac sodium channel alpha subunit gene (SCN5A) in Japanese and their association with arrhythmia.

Ann Hum Genet. 2005 Jul;69(Pt 4):413-28.

6: Ikeda S, Kurose K, Jinno H, Sai K, Ozawa S, Hasegawa R, Komamura K, Kotake T, Morishita H, Kamakura S, Kitakaze M, Tomoike H, Tamura T, Yamamoto N, Kunitoh H, Yamada Y, Ohe Y, Shimada Y, Shirao K, Kubota K, Minami H, Ohtsu A, Yoshida T, Saijo N, Saito Y, Sawada J.

Functional analysis of four naturally occurring variants of human constitutive androstane receptor.

Mol Genet Metab. 2005 Sep-Oct;86(1-2):314-9. Epub 2005 Jun 28.]

7: Fujita M, Minamino T, Asanuma H, Sanada S, Hirata A, Wakeno M, Myoishi M, Okuda H, Ogai A, Okada K, Tsukamoto O, Koyama H, Hori M, Kitakaze M.

Aldosterone nongenomically worsens ischemia via protein kinase C-dependent pathways in hypoperfused canine hearts.

Hypertension. 2005 Jul;46(1):113-7. Epub 2005 Jun 13.

8: Liao Y, Takashima S, Maeda N, Ouchi N, Komamura K, Shimomura I, Hori M, Matsuzawa Y, Funahashi T, Kitakaze M.

Exacerbation of heart failure in adiponectin-deficient mice due to impaired regulation of AMPK and glucose metabolism.

Cardiovasc Res. 2005 Sep 1;67(4):705-13.

9: Hirata A, Minamino T, Asanuma H, Sanada S, Fujita M, Tsukamoto O, Wakeno M, Myoishi M, Okada K, Koyama H, Komamura K, Takashima S, Shinozaki Y, Mori H, Tomoike H, Hori M, Kitakaze M.

Erythropoietin just before reperfusion reduces both lethal arrhythmias and infarct size via the phosphatidylinositol-3 kinase-dependent pathway in canine hearts.

Cardiovasc Drugs Ther. 2005 Jan;19(1):33-40.

10: Li Y, Minamino T, Tsukamoto O, Yujiri T, Shintani Y, Okada K, Nagamachi Y, Fujita M, Hirata A, Sanada S, Asanuma H, Takashima S, Hori M, Johnson GL, Kitakaze M.

Ablation of MEK kinase 1 suppresses intimal hyperplasia by impairing smooth muscle cell migration and urokinase plasminogen activator expression in a mouse blood-flow cessation model.

Circulation. 2005 Apr 5;111(13):1672-8. Epub 2005 Mar 28.

11: Kim J, Ogai A, Nakatani S, Hashimura K, Kanzaki H, Komamura K, Asakura M, Asanuma H, Kitamura S, Tomoike H, Kitakaze M. Impact of blockade of histamine H2 receptors on chronic heart failure revealed by retrospective and prospective randomized studies ; J Am Coll Cardiol. 2006 Oct 3;48(7):1378-84. Epub 2006 Sep 14.

12: Kim J., Nakatani S., Kitakaze M.: Abnormal et al. Glucose Tolerance Contributes to the Progression of Chronic Heart Failure in Patients with Dilated Cardiomyopathy; Hypertens Res 2006;29:775-782

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	⑥研究費配分予定額(千円)
北風政史 1116100054 (イフォート6%)	研究の企画・成績の検討	大阪大学大学院医学系研究科、 昭和60年卒、 医学博士、 循環器内科学	国立循環器病センター・循環器内科	部長	主任研究者 一括計上
友池仁暢 1116100016 (イフォート6%)	研究成績の検討	九州大学医学部 昭和44年卒 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	院長	

宮武邦夫 1116100022 (エフォート 6%)	研究成績の検討	大阪大学医学部、 昭和 43 年卒、 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	副院長	
中谷敏 1116100048 (エフォート 6%)	研究の遂行	大阪大学医学部、 昭和 58 年卒、 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	医長	
山岸正和 1116100031 (エフォート 6%)	研究の遂行	金沢大学医学部、 昭和 53 年卒、 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	医長	
金智隆 1116100024 (エフォート 6%)	研究企画及び遂行	北海道大学医学 部、 平成 5 年卒、 医学士、 循環器内科学	国立循環器病セン ター・循環器内科	医師	
吉政康直 2000252437 (エフォート 6%)	研究企画及び遂行	京都大学医学部、 昭和 60 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	部長	

研究課題 多施設共同研究：小児・思春期（若年）発症 2 型糖尿病の合併症率の経年的全国調査

課題番号 H18－循環器等（生習）一般－050

主任研究者 東京女子医科大学糖尿病センター・教授
内潟 安子

1. 本年度の研究成果

若年発症 2 型糖尿病は、学校検尿システムの強化によってより発見しやすくなってきたが、学校検尿後の実態（治療の有無、治療中断の有無、合併症の頻度・重症度）およびその危険因子の解析について、小児科と内科の両領域から全国的に調査検討したものはない。

そこで全国調査を行ない、重症合併症の発症・進展に対する予防対策を構築するのが目的である。

主任研究者と分担研究者は、外来診療に患者、主治医ともに負担のかからない調査用紙を作製することにまず全力を注いだ。その主旨を盛り込んだ実施計画書を、事務局の東京女子医科大学の倫理委員会、日本糖尿病学会倫理委員会に申請した。両委員会の審査の上実施許可を得た（全国の医師に広く協力をお願いするために、このステップには時間をかけた）。

現在、全国の日本糖尿病学会員（医師のみ）に、過去 2 年間に初診した、20 歳未満発症で現在 30 歳未満の 2 型糖尿病患者のデータベース作成にとりかっている（12 月現在 700 名あまりの糖尿病学会員医師から協力依頼状を得ている）。調査用紙の再度要求も日々依頼されているところである。

2. 前年度までの研究成果

該当なし

3. 研究成果の意義及び今後の発展

これまで小児期の糖尿病といえば、1 型糖尿病であると、欧米でも日本でも信じられてきた。小児期にも 2 型糖尿病が発症するということが世界ではじめて発表したのが、東京女子医科大学糖尿病センターの我々のグループである（1990 年）。若年発症 2 型糖尿病の存在はこれで明らかになったのであるが、日本人若年発症 2 型糖尿病患者は過去の肥満歴も少なく、家族歴の頻度が高く、アジア人特有または日本人特有ではないかと思われていたところがある（昨今は肥満歴を有する若年発症 2 型糖尿病患者が増加してきているが）。

ところが、昨今欧米では小児期の肥満児が急増し、白人の子どもにも 2 型糖尿病が発症しうることが明らかとなり、一躍世界的に若年発症 2 型糖尿病が脚光をあびるようになった。

主任研究者内潟は 2006 年 12 月の世界糖尿病会議で invited speaker として、若年 2 型糖尿病患者の合併症状況とその予防について講演することを要請された。世界的には患者数の研究ばかりで、まだ合併症状況やその危険因子の解析の研究まではおこなわれていない。このような状況から講演を要請されたものと考えられる。この分野の研究者には、日本の学校検尿の存在はすでに知られた存在になっていたのにびっくりした。

このような背景を踏まえて、1 糖尿病センターの実態調査ではなくて、これまで疫学調査のなされなかった若年発症 2 型糖尿病の発見時、初診までの治療の有無、初診時の臨床データなどの実態を全国規模で調査し、今後 2 年ごとに経過観察し、予後調査をすることが本研究の柱である。

大人の 2 型糖尿病患者数に比べて若年発症 2 型糖尿病患者数は少ないので、なおざりにされているところがあり、またダイエットするだけでいい、運動するだけでいい、と医師も患者も家族も安易に考えてしまい、合併症が重大化したところで病院受診となることが、大人の場合よりも多いことが我々のこれまでの研究から明らかになった。また、重症合併

症の治療にかかる費用はこの年齢の患者には大きな負担であり、金銭的補助もない。

少子化の傾向に加え、糖尿病合併症をもった患者数の増加はワーキング人口の減少をきたし、その一方で医療費の増加をきたしてることが容易に想像でき、これは国として対策を練る必要のある重大な事象であると考えられる。

本研究の成果から、学校検尿システムで発見された若年発症2型糖尿病患者にどのような支援体制が必要かの提言がなされる。

4. 倫理面への配慮

対象者本人あるいは代諾者（未成年者の場合）から文書による同意を得る。同意が得られた後、対象者の個人情報保護のために、データベースはパスワードを用いて連結可能匿名化する。このデータベースは本研究専用のコンピュータに入力し、鍵のかかるキャビネットに保管する。

以上の調査は、ヘルシンキ宣言趣旨に則り、また、疫学研究に関する倫理指針（平成14年文部科学省・厚生労働省告示第2号）を遵守し、申請者の所属する東京女子医科大学倫理委員会、さらに日本糖尿病学会の倫理委員会の審査および許可を受けるものである。すでにこのステップは終了した。

5. 発表論文集

- Uchigata Y. Diabetes in children/adolescence - What do we know about complications and their prevention? 19th World Diabetes Congress (Cape town 12. 7. 2006) invited
- Uchigata Y., Iwamoto Y. Survey of dietary habits in obese patients with type 2 diabetes treated with either OHA or insulin injections in Japan. Diab Res Clin Prac doi:10.1016/j.diabres.2006.06.025, 2006
- Sakamaki H, Ikeda S, Ikegami N, Uchigata Y., Iwamoto Y, Origasa H, Otani T Otani Y. Measurement of HRQL using EQ-5D in patients with type 2 diabetes mellitus in Japan. Value in Health 9(1):47-53, 2006
- Uchigata Y., asao K, Matsushima M, ,,,,, Iwamoto Y. Impact of mortality and incidence of end-stage renal disease o educaton and treatment at a diabetes center among patients with type 1 diabetes - Comparison of two groups in the Japanese DERI cohort- J Diab Compl 18:155-159, 2004
- 奥平真紀、内湯安子、大谷敏嘉、高池浩子、大澤真里、横山宏樹、岩本安彦。 80年代と90年代に初診した15歳未満発見糖尿病患者の合併症頻度の比較 糖尿病 47(7):521-526, 2004
- Takaike H, Uchigata Y., Iwasaki N, Iwamoto Y. Transient elevation to liver transaminase after starting insulin therapy for diabetes ketosis or ketoacidosis in newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. Daib Res Clin Prac 64:27-32, 2004
- Uchigata Y., Asao K, Matsushima M, Sato A, Yokoyama H, Otani T, Kasahara T, Takaike H, Okudaira M, Miura J, Takada H, Muto K, Osawa M, Matsuura N, Maruyama H, Iwamoto Y. Impact of education an treatment at a diabetes Center on the mortality and the incidence of end-stage renal disease among patients with type 1 diabetes - Comparison between subgroups in Japanese DERI group- J Diab Compl 18:155-159, 2004
- Uchigata Y., Kawahara M, Ohsawa M, Miura J, Okudaira M, Takaike H, Iwamoto Y. Characteristics and learning effects of the predictability of the self-monitored blood glucose level in children with type 1 diabetes mellitus. Diab Res Clin Prac 65:79-83, 2004
- Uchigata Y. Long-term outcome of type 2 diabetes in adolescence. **Type 2 diabetes in childhood and adolescence- A global perspective** (Silink M, Kida K, Rosenbloom AL, eds) Martin Dunitz London :187-210, 2003
- 奥平真紀、内湯安子、岡田泰助、岩本安彦。 検診と治療中断が糖尿病合併症に及ぼす影響。 糖尿病 46(10): 781-785, 2003
- Yokoyama H, Okudaira M, Otani T, Sato A, Miura J, Takaike H, Yamada H, Muto K, Uchigata Y., Iwamoto Y. Higher incidence of diabetic nephropathy in type 2 than in type 1 diabetes in early-onset diabetes in Japan. Kidney Int 58:302-311, 2000.

Okudaira M, Yokoyama H, Otani T, Uchigata Y, Iwamoto Y. Slightly elevated blood pressure as well as poor metabolic control are risk factors for progression of retinopathy in early-onset Japanese Type 2 diabetes. J Diab Compl 14:281-287, 2000.

岡田泰助、奥平真紀、内潟安子、倉繁隆信、岩本安彦。学校検尿治療中断が18歳未満発見2型糖尿病の合併症に与える影響 糖尿病 43:131-137, 2000

大谷敏嘉、横山宏樹、佐藤明子、、、内潟安子、大森安恵、岩本安彦。30歳未満発症日本人糖尿病患者の発症年齢別患者数の経年的分布 糖尿病 42:179-185, 1999

内潟安子、折笠秀樹、坂巻弘之、岩本安彦。糖尿病の医療経済的分析 糖尿病42:743-750, 1999

Yokoyama H, Okudaira M, Otani T, Watabnabe C, Takaike H, Miyra J, Yamada H, Mutou K, Satou A, Uchiagta Y Omori Y. High incidence of diabetic nephropathy in early-onset NIDDM patients. Diabetes Care 21:1080-1085, 1998.

Yokoyama H, Okudaira M, Otani T, Takaike H, Miura J, Saeki A, Uchigata Y, Omori Y. Existence of early-onset NIDDM Japanese demonstrating severe diabetic complications. Diabetes Care. 20:844-847, 1997

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	現在の専門 (研究実施場所)	⑤所属機関における職名
主任研究者 内潟安子	研究の総括 収集データの 解析	金沢大学医学部大学院・ 昭和56年・医学博士、理 学博士・糖尿病学	東京女子医科大学 糖尿病センター・ 若年発症糖尿病	教授
分担研究者 岩本安彦	データ収集、および 病型判定	東京大学・昭和46年・医 学博士・内分泌代謝学	東京女子医科大学 糖尿病センター・ 内分泌代謝学	センター 長・主任 教授
田嶋尚子	データ収集、および 病型判定、Selection biasの検討	ピッツバーク大学院・昭 和60年卒・医学博士・内 分泌代謝学・疫学	東京慈恵会医科大学・糖尿病代 謝内分泌内科学講座・糖尿病代 謝内分泌学・疫学	主任教授
西村理明	データ収集、および 病型判定、Selection biasの検討	ピッツバーク大学院・平 成10年卒・医学博士・内 分泌代謝学・疫学	東京慈恵会医科大学・糖尿病代 謝内分泌内科学講座・糖尿病代 謝内分泌学・疫学	講師
吉岡成人	北海道東北地区のイン フォームドコンセ ント取得とデータ収 集、および病型判定	北海道大学医学部・昭和5 6年卒・医学博士・内分泌 代謝学	北海道大学医学部病態内科学 講座・第二内科・内分泌代謝学	助教授
浦上達彦	中部地区のインフォ ームドコンセント取 得とデータ収集、お よび病型判定	日本大学医学部・昭和57 年卒・医学博士・小児内 分泌学、糖尿病学	駿河台日本大学病院小児科・小 児内分泌学、糖尿病学	講師
菊池信行	近畿地区のインフォ ームドコンセント取 得とデータ収集、お よび病型判定	横浜市立大学医学部・昭 和61年卒・医学博士・小 児内分泌学・糖尿病学	横浜市立大学附属市民総合医 療センター小児科・小児内分泌 学	準教授
武田 倬	四国中国地区のイン フォームドコンセ ント取得とデータ収 集、および病型判定	鳥取大学医学部・昭和44 年卒・内科(糖尿病学)	鳥取県立中央病院内科・内分泌 代謝学	院長

岡田 泰助	四国中国地区のインフォームドコンセント取得とデータ収集、および病型判定	高知医科大学・昭和 62 年卒・小児内分泌学・糖尿病学	高知大学小児思春期医学講座 もみの木病院小児科・小児内分泌学	非常勤講師・科長
荒木 栄一	九州地区のインフォームドコンセント取得とデータ収集、および病型判定	熊本大学医学部大学院・平成 2 年卒・医学博士・内分泌代謝学	熊本大学大学院医学薬学研究部・内分泌代謝学	教授

平成18年度 厚生労働科学研究
循環器疾患等生活習慣病対策総合研究研究成果発表会（研究者向け）抄録集
発行 平成19年2月8日
発行所 〒565-8565 大阪府吹田市藤白台5-7-1（国立循環器病センター内）
財団法人 循環器病研究振興財団
TEL.06-6872-0010 FAX.06-6872-0009
